

Identificación de Variables Clínicas Asociadas al Diagnóstico Correcto e Incorrecto en Enfermedades Respiratorias

Sinhue Siordia-Millán^{1*}, Sulema Torres-Ramos¹, Ricardo A. Salido-Ruiz¹, Daniel Hernández-Gordillo², Tracy Pérez-Gutiérrez², Israel Román-Godínez¹

¹Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México.

²Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, México.

* sinhue.siordia@alumnos.udg.mx

Abstract— In emergency rooms, it is common that several patients present symptoms associated with pulmonary diseases as pneumonia and pulmonary embolism, however, their initial diagnosis presents several challenges: a) both share symptoms, b) the lack of imaging studies at the first diagnosis stage and, c) the amount of data resulting from laboratory analysis are vast to be quickly analyzed. Thus, supporting medical staff through the use of computational tools for detecting clinical variables that are significant on the initial diagnosis, is crucial. Hence, a collaboration with the Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO) of the Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) was established to gather, process, and analyze patients' electronic medical records with a pulmonary embolism or pneumonia diagnosis who were admitted through the emergency room. Data extracting and processing of patients' medical records (PDF) were performed. Thereafter, an associative analysis (Apriori) was performed looking for the determination of the clinical variables associated with a correct or incorrect prognosis. As a result, several association rules were obtained related to a correct or incorrect diagnosis for both diseases. Finally, some laboratory variables are suggested to be carefully observed while a patient's initial diagnosis is performed.

Palabras clave— Apriori, diagnóstico clínico, tromboembolia pulmonar, expediente clínico electrónico, neumonía.

I. INTRODUCCIÓN

En México, en el año 2010, se reportaron 156,636 casos de neumonía, con una tasa de 144.50 por 100,000 habitantes, siendo una de las 20 primeras causas de morbilidad nacional [1]. Otra enfermedad importante es la tromboembolia pulmonar (TEP), con una tasa de incidencia en México del 15%, siendo la tercera causa de mortalidad en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional SXXI del IMSS [2]. Aunado a la alta prevalencia, ambas enfermedades tienen una presentación clínica con síntomas similares como tos, disnea y dolor torácico [3] que sin radiografía de tórax el diagnóstico de neumonía es correcto en un 49% de los casos [4]. Además, cuando las reglas clínicas de TEP son de riesgo alto, la probabilidad de corroborarla por estudio de imagen es de 37% [5], por lo que el análisis inicial en urgencias de estos pacientes resulta complejo.

Otro punto importante es que resulta difícil analizar la gran cantidad de datos derivados de las pruebas de laboratorio clínico, necesarios para identificar combinaciones de factores que están estrechamente relacionados con ciertas enfermedades [6] y que permitan su correcto diagnóstico.

Con base en lo anterior se ha buscado utilizar diversas metodologías computacionales para el análisis de información que ayuden en la identificación de estos factores. Una de estas metodologías es el “*Knowledge discovery from data*” (KDD), la cual se refiere al proceso de generar conocimiento útil a partir de conjuntos de datos [7]. Específicamente, dentro de esta área, el análisis de reglas de asociación se emplea para extraer patrones frecuentes y relaciones interesantes entre elementos de un conjunto de datos, y proporcionar una base científica eficaz para la toma de decisiones [7].

Existen diversos trabajos que utilizan reglas de asociación para detección de factores de enfermedades cardíacas [8], optimizar recursos en departamentos de urgencias al momento de realizar diagnósticos relacionados con enfermedades respiratorias [9] y descubrir síntomas en pacientes con COVID-19 [10], entre otros. Sin embargo, no se han encontrado estudios que identifiquen qué variables están relacionadas con el diagnóstico correcto o incorrecto, por parte del personal médico, de enfermedades respiratorias, utilizando técnicas de minería de datos.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Adquisición de datos

Se obtuvieron 39 expedientes clínicos electrónicos (ECE) en formato PDF, del CMNO del IMSS, con base en el protocolo de investigación R-2021-785-035 avalado por el comité de ética de dicho instituto [11]. Cada ECE corresponde a un paciente mayor de edad, que ingresó por parte del departamento de urgencias, se le solicitó uno o más estudios de laboratorio, y posteriormente fue transferido al servicio de neumología, contando así con una nota de ingreso (diagnóstico inicial) emitida por el departamento de urgencias, una nota de egreso (diagnóstico final) emitida por el servicio de neumología y varios resultados de laboratorio, así como contar con un diagnóstico final de neumonía o

TEP y que cada diagnóstico del ECE esté basado en la clasificación CIE 10 (Clasificación internacional de enfermedades). De los 39 expedientes, 16 corresponden a pacientes con diagnóstico de egreso por neumonía y 23 por TEP, entre febrero del 2019 y febrero del 2020.

B. Extracción y construcción de base de datos.

Para el caso de los resultados de los estudios de laboratorio se extrajo la información correspondiente a todos los estudios especializados realizados al paciente por parte de urgencias y divididos en cuatro áreas principales: coagulaciones, hematología, inmuno-infecto y química clínica. Para cada una de las áreas se obtuvieron los datos de determinación del nombre, resultado, unidad y valor normal de las variables. La extracción automática de los datos se llevó a cabo utilizando programación en Python [12], y posteriormente fue almacenada en una base de datos relacional [13] usando MySQL versión. 8.0 [14]; para esto, se utilizaron las librerías de pdfminer.six [15], pdfplumber [16], que extraen el texto de los PDFs como una cadena de caracteres y por medio de expresiones regulares, se localizan las variables de interés y se obtuvieron sus valores correspondientes.

C. Procesamiento de los datos

Con el fin de llevar a cabo un análisis descriptivo y asociativo de la información, se construyó un solo conjunto de datos, en formato *Comma-Separated Values* (CSV), que contiene todos los resultados de los estudios especializados de laboratorio, de las cuatro áreas, de todos los pacientes, concatenado con su diagnóstico inicial y final.

1) *Análisis descriptivo*: Se realizó una exploración para determinar la cantidad de datos faltantes por cada atributo o variable de laboratorio eliminando los atributos con información faltante mayor o igual al 65% del total de instancias en el conjunto de datos. Posteriormente, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson [17] entre los atributos del conjunto de datos con el fin de observar aquellos que presentan una correlación lineal igual o mayor al 90%, ya sea positiva o negativa, para posteriormente eliminar uno de ellos. Ambos pasos de esta etapa siguen la estrategia de la metodología KDD para el preprocesamiento de datos, específicamente, el tratamiento de valores faltantes y reducción de dimensionalidad [7].

2) *Análisis asociativo*: Con el fin de determinar las variables clínicas asociadas con un diagnóstico correcto o incorrecto de TEP o neumonía, por parte del personal médico, se utilizó el algoritmo Apriori [7], el cual sirve para obtener los conjuntos de ítems más frecuentes de una base de datos transaccional y, a partir de éstos, generar reglas de asociación con un cierto grado de confianza [7] [18].

Para procesar nuestro conjunto de datos, éste se dividió en dos diferentes: uno para los pacientes con diagnóstico final por neumonía (16 transacciones) y otro para pacientes con diagnóstico final por TEP (23 transacciones). Posteriormente, para cada conjunto de datos, se discretizaron los atributos numéricos mediante la estrategia de “frecuencias iguales” con un intervalo igual a 2. Se seleccionó dicho intervalo debido a la complejidad computacional que presenta el algoritmo Apriori para transacciones con muchos elementos. Aunado a esto, se creó

un atributo objetivo con un dominio binario de “Correcto” o “Incorrecto” que resulta de la comparación entre el diagnóstico inicial emitido por personal médico de urgencias contra el diagnóstico final emitido por el personal médico de neumología; cuando ambos diagnósticos son iguales se agrega el valor “Correcto” al atributo objetivo, de lo contrario se le agrega el valor de “Incorrecto”. Después, se utilizó el algoritmo Apriori disponible en el programa *Orange Data Mining* [19] para encontrar las reglas de asociación en ambos conjuntos de datos, en donde los pacientes representan las transacciones y las variables de laboratorio y su umbral de valor (VC-UV) representan los ítems de dicha transacción. Se utilizó un soporte mínimo del 10% y un nivel de confianza del 80%.

III. RESULTADOS

Como resultado de la eliminación de atributos con alto porcentaje de valores faltantes, de un total de 83 atributos iniciales (12 de exploración clínica, 5 de coagulaciones, 22 de hematología, 2 de inmuno-infecto y 42 de química clínica), de pacientes con diagnóstico de egreso por TEP o neumonía, se conservaron 58 atributos correspondientes a TEP (7 de exploración clínica, 4 de coagulaciones, 18 de hematología, 1 de inmuno-infecto y 27 de química clínica) y 66 atributos a neumonía (7 de exploración clínica, 5 de coagulaciones, 20 de hematología, 2 de inmuno-infecto y 31 de química clínica).

Derivado del análisis de correlación, se identificaron solamente dos resultados médicos interesantes que muestran aspectos poco frecuentes a nivel clínico: 1) se obtuvo una correlación del -0.978 entre la procalcitonina y la saturación de oxígeno para el estudio de inmuno-infecto con diagnósticos de neumonía, y 2) se observó una correlación del -0.941 entre la creatinina sérica y la saturación de oxígeno para el estudio de química clínica con diagnósticos de neumonía. Derivado del análisis asociativo se obtuvieron 2719 reglas asociativas más frecuentes relacionadas con un diagnóstico correcto de neumonía, 1005 relacionadas con un diagnóstico incorrecto de neumonía, 97205 reglas relacionadas con un diagnóstico correcto de TEP y 2795 reglas correspondientes al diagnóstico incorrecto de TEP.

Debido a la alta cantidad de reglas generadas, las Tablas I y II muestran las reglas asociativas que obtuvieron el mayor nivel de confianza y soporte mínimo, para cada diagnóstico. La Tabla I muestra las reglas asociativas relacionadas con un correcto o incorrecto diagnóstico de TEP, mientras que la Tabla II muestra las reglas relacionadas con un diagnóstico correcto o incorrecto de neumonía.

IV. DISCUSIÓN

Actualmente en México no hemos encontrado estudios del uso del algoritmo Apriori para generar reglas de asociación enfocados a la evaluación del diagnóstico inicial de pacientes con neumonía o TEP, utilizando información obtenida de pacientes hospitalizados en el IMSS.

REGLAS ASOCIATIVAS RELACIONADAS CON DIAGNÓSTICO CORRECTO O INCORRECTO DE TROMBOEMBOLIA PULMONAR (TEP)

Soporte mínimo	Nivel de confianza	Diagnóstico	VC-UV 1	VC-UV 2	VC-UV 3	VC-UV 4
0.261	1	Correcto	temperatura=< 36.65 (°C)	basófilos=< 0.45 (%)		
0.261	1	Correcto	basófilos=< 0.45 (%)	potasio=< 4.15 (mmol/l)		
0.261	1	Correcto	basófilos=< 0.45 (%)	potasio=< 4.15 (mmol/l)	pco2=> 30.5 (mmHg)	
0.261	1	Correcto	basófilos=< 0.45 (%)	eosinófilos=< 0.95 (%)		
0.261	1	Correcto	tiempo de tromb. parcial=> 30 (seg_ratio)	monocitos=< 7.1 (%)		
0.261	1	Correcto	basófilos=< 0.45 (%)	monocitos=< 7.1 (%)		
0.261	1	Correcto	monocitos=< 7.1 (%)	potasio=< 4.15 (mmol/l)		
0.261	1	Correcto	tiempo de tromb. parcial=> 30 (seg_ratio)	monocitos=< 7.1 (%)	potasio=< 4.15 (mmol/l)	
0.261	1	Correcto	monocitos=< 7.1 (%)	pco2=> 30.5 (mmHg)		
0.261	1	Correcto	tiempo de tromb. parcial=> 30 (seg_ratio)	monocitos=< 7.1 (%)	pco2=> 30.5 (mmHg)	
0.261	1	Correcto	monocitos=< 7.1 (%)	potasio=< 4.15 (mmol/l)	pco2=> 30.5 (mmHg)	
0.261	1	Correcto	tiempo de tromb. parcial=> 30 (seg_ratio)	monocitos=< 7.1 (%)	potasio=< 4.15 (mmol/l)	pco2=> 30.5 (mmHg)
0.217	1	Incorrecto	basófilos=> 0.45 (%)	leucocitos=> 8.725 (miles)		

REGLAS ASOCIATIVAS RELACIONADAS CON DIAGNÓSTICO CORRECTO O INCORRECTO DE NEUMONÍA

Soporte mínimo	Nivel de confianza	Diagnóstico	VC-UV 1	VC-UV 2	VC-UV 3	VC-UV 4
0.438	1	Correcto	neutrófilos totales=< 86.2 (%)			
0.312	1	Incorrecto	género=m	co2=> 21.1 (mmol/l)		
0.312	1	Incorrecto	neutrófilos totales=> 86.2 (%)	co2=> 21.1 (mmol/l)		
0.312	1	Incorrecto	género=m	hco3=> 20.25 (mmol/l)		
0.312	1	Incorrecto	neutrófilos totales=> 86.2 (%)	hco3=> 20.25 (mmol/l)		
0.312	1	Incorrecto	género=m	co2=> 21.1 (mmol/l)	hco3=> 20.25 (mmol/l)	
0.312	1	Incorrecto	neutrófilos totales=> 86.2 (%)	co2=> 21.1 (mmol/l)	hco3=> 20.25 (mmol/l)	
0.312	1	Incorrecto	edad=> 72.5	neutrófilos totales=> 86.2 (%)		
0.312	1	Incorrecto	monocitos=< 5.15 (%)	neutrófilos totales=> 86.2 (%)	co2=> 21.1 (mmol/l)	
0.312	1	Incorrecto	monocitos=< 5.15 (%)	neutrófilos totales=> 86.2 (%)	hco3=> 20.25 (mmol/l)	
0.312	1	Incorrecto	monocitos=< 5.15 (%)	neutrófilos totales=> 86.2 (%)	co2=> 21.1 (mmol/l)	hco3=> 20.25 (mmol/l)
0.312	1	Incorrecto	neutrófilos totales=> 86.2 (%)	hemoglobina=< 12.2 (g/dl)		
0.312	1	Incorrecto	género=m	co2=> 21.1 (mmol/l)	pco2=> 34.05 (mmHg)	
0.312	1	Incorrecto	género=m	hco3=> 20.25 (mmol/l)	pco2=> 34.05 (mmHg)	
0.312	1	Incorrecto	género=m	co2=> 21.1 (mmol/l)	hco3=> 20.25 (mmol/l)	pco2=> 34.05 (mmHg)

Con relación al análisis de correlación, se encontró correlación inversamente proporcional entre procalcitonina y saturación de oxígeno así como creatinina con saturación de oxígeno, un nivel alto de procalcitonina es reflejo de infecciones graves, y al tener origen pulmonar esto afectará el intercambio de gases [20].

Referente al análisis asociativo, a continuación, se contrastan las reglas asociativas en pacientes con diagnóstico final de neumonía o TEP que en su diagnóstico inicial de urgencias podrían tener un diagnóstico correcto o incorrecto con respecto al diagnóstico final; y se discute la pertinencia clínica de las reglas obtenidas por el algoritmo Apriori con el razonamiento clínico habitual del médico.

De las 12 reglas mostradas en la Tabla I relacionadas con un correcto diagnóstico de TEP, sobresalen aquellas que incluyen la VC-UV *basófilos=<0.45(%)*, ya esta variable clínica no es tomada en consideración al momento de realizar un diagnóstico clínico de embolia pulmonar, considerándose clínicamente irrelevante, ya que un valor de 0% puede estar presente en una persona sana. La única asociación con embolia pulmonar es que los basófilos liberan heparina cuando hay trombos y por lo tanto disminuye su valor.

Aunado a esto, las reglas que incluyen la VC-UV *potasio=<4.15(mmol/l)* son interesantes ya que el potasio es un electrolito que disminuye en muchas enfermedades agudas y es considerado un marcador de gravedad para

diversas enfermedades incluyendo TEP, este nivel de potasio encontrado por las reglas de asociación puede deberse a que los pacientes con disnea suelen administrárseles salbutamol de manera inicial ocasionando que bajen sus niveles de potasio. Asimismo, la VC-UV *tiempo de tromboplastina parcial=>30(seg. ratio)* se altera en pacientes con TEP ya que parte del tratamiento de la enfermedad es el uso de un anticoagulante que aumenta este valor.

Por otro lado, se encontró que la VC-UV *neutrófilos totales=<86.2(%)* que forma parte de la regla asociativa para la evaluación de un diagnóstico correcto por neumonía, en la Tabla II, tiene un valor mínimo de 78.9%, lo cual es clínicamente aceptable, debido a que un valor por encima de 40.65% es considerado elevado dentro del criterio médico para diagnosticar neumonía.

Sumado a esto, las reglas asociativas con VC-UV *neutrófilos=>86.2%* que se generaron para una evaluación de diagnóstico incorrecto de neumonía, son un marcador de neumonía, pero también se puede confundir con otros procesos infecciosos como apendicitis o celulitis [21].

También se observó que las VC-UV's de *co2=>21.1(mmol/l)*, *hco3=>20.25(mmol/l)* y *pco2=>34.05(mmHg)* se encuentran elevadas, lo cual puede asociarse a una neumonía, por lo que se piensa que el médico en urgencias evaluó incorrectamente el diagnóstico para neumonía, ya sea quizás porque se tomó en cuenta

estos estudios como marcadores de una enfermedad más generalizada y de mayor gravedad, como por ejemplo algún choque séptico o sepsis, que puede ser secundario a una neumonía u otras infecciones [22].

V. CONCLUSIONES

En el presente estudio se logró identificar de manera automática variables clínicas relacionadas con el diagnóstico correcto e incorrecto de TEP y neumonía, por parte del personal médico. Específicamente, el algoritmo Apriori encontró que en la evaluación inicial en el área de urgencias se puede llegar a hacer una evaluación diagnóstica inicial incorrecta para neumonía con las siguientes VC-UV's: género masculino, $\text{co}_2 \Rightarrow 21.1$ (mmol/l), $\text{hco}_3 \Rightarrow 20.25$ (mmol/l), $\text{pco}_2 \Rightarrow 34.05$ (mmHg), $\text{hco}_3 \Rightarrow 20.25$ (mmol/l), edad $\Rightarrow 72.5$, neutrófilos totales $\Rightarrow 86.2$ (%). Estas variables clínicas y su umbral de valor no son debidamente observadas al momento de realizar un primer diagnóstico, ocasionando que estas variables estén asociadas al diagnóstico incorrecto por parte de urgencias. Para un diagnóstico inicial correcto de TEP se encontró relación con las VC-UV's: tiempo de tromb. parcial $\Rightarrow 30$ (seg_ratio), monocitos ≤ 7.1 (%), potasio ≤ 4.15 (mmol/l), $\text{pco}_2 \Rightarrow 30.5$ (mmHg), temperatura ≤ 36.65 ($^{\circ}\text{C}$), y basófilos ≤ 0.45 (%), por lo que sería importante tenerlas en consideración, de acuerdo con las reglas asociativas encontradas en este trabajo, y validarlas en estudios posteriores.

La metodología propuesta permite realizar un análisis retrospectivo para identificar qué variables son más relevantes para diagnosticar ciertas enfermedades que presenten dificultad a la hora de realizar un diagnóstico inicial. Así mismo, las variables clínicas obtenidas con esta metodología podrían servir como base de trabajo futuro para el diagnóstico automático de estas enfermedades.

RECONOCIMIENTO

El autor Sinhue Siordia Millán agradece al CONACyT por la beca brindada para sus estudios de posgrado así como al Instituto Mexicano del Seguro Social por el apoyo académico brindado para este proyecto.

REFERENCIAS

- [1] G.-Z. C. Báez-Saldaña R, López-Elizondo C, Molina-Corona H, Santillán-Martínez A, Sánchez-Hernández J, Castillo-Pedroza J, Martínez-Rendón ME, Aguilar-Medina S, González-López V, Orozco-González N, Salas-Hernández J, Carvajal-Gómez G, Guadarrama-Pérez C, Pérez-Padilla R, "Neumonía adquirida en la comunidad. Revisión y actualización con una perspectiva orientada a la calidad de la atención médica," *Neumol Cir Torax*, vol. 72, 1:6-43, p. 38, 2013.
- [2] H. N.-H. Alfredo Cabrera-Rayó, "Epidemiología de la enfermedad tromboembólica venosa," *Gac Med Mex*, vol. 143, 1, p. 3, 2007.
- [3] D. M. Musher and A. R. Thorner, "Community-acquired pneumonia," *N Engl J Med*, vol. 371, no. 17, pp. 1619-28, Oct 23 2014, doi: 10.1056/NEJMra1312885.
- [4] B. M. Singal, J. R. Hedges, and K. L. Radack, "Decision rules and clinical prediction of pneumonia: evaluation of low-yield criteria," *Ann Emerg Med*, vol. 18, no. 1, pp. 13-20, Jan 1989, doi: 10.1016/s0196-0644(89)80304-x.
- [5] P. S. Wells *et al.*, "Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer," *Ann Intern Med*, vol. 135, no. 2, pp. 98-107, Jul 17 2001, doi: 10.7326/0003-4819-135-2-200107170-00010.
- [6] A. Nemethova, M. Nemeth, G. Michalconok, and A. Bohm, "Identification of KDD Problems from Medical Data," in *Artificial Intelligence Methods in Intelligent Algorithms*, Cham, R. Silhavy, Ed., 2019// 2019: Springer International Publishing, pp. 191-199.
- [7] J. Han and M. Kamber, *Data mining : concepts and techniques*, 3rd ed. Burlington, MA: Elsevier, 2012, pp. xxxv, 703 p.
- [8] J. Nahar, T. Imam, K. S. Tickle, and Y.-P. P. Chen, "Association rule mining to detect factors which contribute to heart disease in males and females," *Expert Systems with Applications*, vol. 40, no. 4, pp. 1086-1093, 2013/03/01/ 2013, doi: <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2012.08.028>.
- [9] G. Sanyer and C. Ócal Taşar, "Highlighting the rules between diagnosis types and laboratory diagnostic tests for patients of an emergency department: Use of association rule mining," *Health Informatics Journal*, vol. 26, no. 2, pp. 1177-1193, 2020, doi: 10.1177/1460458219871135.
- [10] M. Tandan, Y. Acharya, S. Pokharel, and M. Timilsina, "Discovering symptom patterns of COVID-19 patients using association rule mining," (in eng), *Comput Biol Med*, vol. 131, p. 104249, Apr 2021, doi: 10.1016/j.compbiomed.2021.104249.
- [11] C. R. G. Bonilla, "Procedimiento para la evaluación, registro, seguimiento y cierre de protocolos de investigación en salud presentados ante el Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS," Instituto Mexicano del Seguro Social Seguridad y Solidaridad Social, Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores México, Ciudad de México., 05/13/2021 2021.
- [12] F. L. Drake, *The Python language reference manual : for Python version 3.2*, Rev. and updated []. ed. [Bristol]: Network Theory Ltd., 2011.
- [13] A. Silberschatz, H. F. Korth, and S. Sudarshan, *Database system concepts*, 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2011, pp. xxvi, 1349 p.
- [14] M. Widenius, D. Axmark, and P. DuBois, "Mysql Reference Manual," 01/01 2002.
- [15] *pdfminer.six*. (2019). MIT, Massachusetts Institute of Technology. [Online]. Available: <https://github.com/pdfminer/pdfminer.six>
- [16] *pdfplumber*. (2020). MIT License, Massachusetts Institute of Technology. [Online]. Available: <https://github.com/jsvine/pdfplumber>
- [17] "Pearson's Correlation Coefficient," in *Encyclopedia of Public Health*, W. Kirch Ed. Dordrecht: Springer Netherlands, 2008, pp. 1090-1091.
- [18] C. C. Aggarwal, *Data Mining : The Textbook*, 1st ed. Cham: Springer International Publishing : Imprint: Springer., 2015, pp. 1 online resource (XXIX, 734 pages 180 illustrations, 173 illustrations in color.
- [19] J. Demšar *et al.*, "Orange: data mining toolbox in python," *J. Mach. Learn. Res.*, vol. 14, no. 1, pp. 2349-2353, 2013.
- [20] F. S. Grudzinska *et al.*, "Neutrophils in community-acquired pneumonia: parallels in dysfunction at the extremes of age," *Thorax*, vol. 75, no. 2, pp. 164-171, 2020, doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-212826.
- [21] O. Agramonte Burón and B. A. Armas Pérez, "Leucocitosis con desviación izquierda en apendicitis aguda," *Revista Archivo Médico de Camagüey*, vol. 20, pp. 123-128, 2016. [Online]. Available: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552016000200004&nrm=iso.
- [22] X. F. Shen, K. Cao, J. P. Jiang, W. X. Guan, and J. F. Du, "Neutrophil dysregulation during sepsis: an overview and update," (in eng), *J Cell Mol Med*, vol. 21, no. 9, pp. 1687-1697, Sep 2017, doi: 10.1111/jcmm.13112.