Artículo de investigación

**Eficacia del ultrasonido endoscópico en la evaluación del tumor de recto posradioterapia**

Efficacy of endoscopic ultrasound in the evaluation of post-radiotherapy rectal tumor

Misdrialis Martínez Romero1\* <https://orcid.org/0000-0002-0057-1028>

Norberto Alfonso Contino2 <https://orcid.org/0000-0002-9260-202X>

Raúl Antonio Brizuela Quintanilla3 <https://orcid.org/0000-0002-1613-7883>

Javier Ernesto Barreras González2 <https://orcid.org/0000-0002-6311-1950>

Jorge Luis García-Menocal Hernández2 <https://orcid.org/0000-0002-8004-6513>

Pablo Miguel Raventós Vaquer4 <https://orcid.org/0000-0002-8270-6407>

Ignacio Hung Martínez5 <https://orcid.org/0000-0001-9404-7093>

1Hospital Militar Central Dr. "Carlos J. Finlay". La Habana, Cuba.

2Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso. La Habana, Cuba.

3Hospital Militar Dr. "Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

4Universidad de Ciencias Médicas de las Fuerzas Armadas Revolucionarias. La Habana, Cuba.

5Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: hfinlay20@infomed.sld.cu

**RESUMEN**

**Introducción:** La reestadificación local del tumor de recto para evaluar el grado de invasión de la pared rectal, determina la extensión de la intervención quirúrgica. El ultrasonido endoscópico es una técnica exacta en la estadificación inicial, pero tiene limitaciones en la evaluación posterior a la radioterapia.

**Objetivo:** Determinar la eficacia diagnóstica del ultrasonido endoscópico en la evaluación del tumor de recto posradioterapia.

**Métodos:** Estudio observacional, descriptivo de serie de casos, de corte transversal, en 54 pacientes con tumor de recto irradiado, reevaluados mediante ultrasonido endoscópico en el Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso, entre septiembre del 2018 y diciembre del 2022. Para determinar la eficacia del ultrasonido endoscópico se calcularon: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, razones de verosimilitud, índice de Youden y concordancia diagnóstica según el índice kappa. El estudio histológico de la pieza quirúrgica fue el estándar de referencia.

**Resultados:** La concordancia global del ultrasonido endoscópico fue 79,6 %, el índice kappa fue débil (κ= 0,1951; p= 0,05). Mostró buena sensibilidad (97,62 %), sin embargo, la especificidad, el valor predictivo negativo y la razón de verosimilitud positiva, fueron bajos. El 48,1 % de los pacientes fue sobreestadificado. El índice de validez fue bueno (79,63 %) y el rendimiento de la prueba mostró un índice de Youden de 0,14.

**Conclusiones:** La eficacia del ultrasonido endoscópico en la evaluación del tumor de recto posradioterapia, tiene limitaciones por su baja especificidad; no logra discriminar entre la fibrosis y la lesión maligna residual.

**Palabras clave:** neoplasias; recto; sensibilidad y especificidad; valor predictivo de las pruebas.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Local restaging of rectal tumor to assess the degree of rectal wall invasion determines the extent of surgical intervention. Endoscopic ultrasound is an accurate technique in initial staging, but has limitations in post-radiation therapy evaluation.

**Objective:** To determine the diagnostic efficacy of endoscopic ultrasound in the evaluation of post-radiotherapy rectal tumor.

**Methods:** Observational, descriptive, cross-sectional, case series study of 54 patients with irradiated rectal tumor re-evaluated by endoscopic ultrasound at the National Center for Minimal Access Surgery between September 2018 and December 2022. To determine the efficacy of endoscopic ultrasound, the following were calculated: sensitivity, specificity, positive and negative predictive value, likelihood ratios, Youden index and diagnostic agreement according to kappa index. The histological study of the surgical specimen was the reference standard.

**Results:** The overall concordance of the endoscopic ultrasound was 79.6%, the kappa index was weak (κ= 0.1951; p= 0.05). It showed good sensitivity (97.62%), however, specificity, negative predictive value and positive likelihood ratio were low. Of the patients, 48.1% were overstaged. The validity index was good (79.63%) and the test performance showed a Youden index of 0.14.

**Conclusions:** The efficacy of endoscopic ultrasound in the evaluation of post-radiotherapy rectal tumor, has limitations due to its low specificity; it fails to discriminate between fibrosis and residual malignant lesion.

**Keywords:** neoplasms; predictive value of tests; rectum; sensitivity and specificity.

Recibido: 08/03/2023

Aprobado: 25/04/2023

**INTRODUCCIÓN**

La reestadificación local del cáncer de recto posterior a la radioterapia (RT), tiene como objetivo evaluar la respuesta a la irradiación del tumor, determinar la extensión de la resección quirúrgica o establecer estrategias de vigilancia en pacientes con respuesta tumoral completa.(1, 2,3)

Las técnicas por imagen son fundamentales para evaluar el grado de invasión del cáncer a través de la pared rectal (etapa T). El ultrasonido endoscópico (USE) combina la imagen endoscópica con la ecográfica, evalúa las lesiones que pueden aparecer en las diferentes capas de la pared rectal y el estado ganglionar del mesorrecto.(4,5,6) En términos de estadificación por USE se utiliza el prefijo (uT) para clasificar la etapa T y se agrega el prefijo (y) en la evaluación posradioterapia.

Este medio diagnóstico ha demostrado ser muy beneficioso en la estadificación inicial del cáncer de recto; es el más exacto para diferenciar los tumores T1 de los T2. Sin embargo, en la reestadificación de la etapa T posradioterapia (yuT), las deformidades de la pared rectal por la fibrosis, son causa frecuente de sobreestadificación tumoral.(4,5)

Según reportes,(7,8) la exactitud diagnóstica del USE en la reestadificación del tumor de recto decrece a valores entre 45-60 %. Diferentes metanálisis,(9,10) al comparar la concordancia diagnóstica del USE y la resonancia magnética nuclear (RMN) de alta resolución, han concluido que esta última es el medio diagnóstico ideal, pero su elevado costo en el mercado, limitan su uso en muchos centros hospitalarios.

En Cuba se ha investigado sobre la concordancia del USE en el tumor de recto. En el estudio de *Páez* y otros,(11) al determinar la eficacia en la estadificación inicial y posradioterapia, encontraron concordancia global de 57,6 %; *Martínez* y otros(3) reportan valores superiores (77,4 %) al evaluar la utilidad de este medio diagnóstico en la reestadificación del tumor irradiado.

La presente investigación se realiza con el objetivo de determinar la eficacia diagnóstica del ultrasonido endoscópico en la evaluación del tumor de recto posradioterapia.

**MÉTODOS**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo de serie de casos, transversal, en el período comprendido entre septiembre del 2018 y diciembre del 2022. El universo estuvo constituido por todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de recto, que habían recibido RT, que acudieron a la consulta para realizarse USE, para la reestadificación del tumor.

Criterios de inclusión: pacientes que después de la reestadificación fueron intervenidos quirúrgicamente; tenían el informe del resultado anatomopatológico de la pieza quirúrgica (tumores localizados a partir de los 4 cm y hasta los 10 cm del margen anal) y recibieron tratamiento quirúrgico entre las 8 y las 12 semanas después de la radioterapia.

Se excluyeron a pacientes con historias clínicas incompletas. La serie quedó formada por 54 pacientes.

Las variables investigadas fueron:

* Reestadificación por USE según el grado de invasión de la pared del recto (yuT).
* Estadificación anatomopatológica según la extensión de la infiltración del tumor en la pared rectal (etapa ypT).
* Se describen además, el sexo, el color de la piel y la edad.

En términos oncológicos el prefijo (p) se utiliza para referirse a la estadificación anatomopatológica del tumor. Para la realización del USE se empleó un videoecoendoscopio sectorial GF-UCT240AL-5 y el equipo de USE (EU-ME2-Premier Plus Olympus, Tokio, Japón) a una frecuencia de 7,5 MHZ. Todos los USE fueron realizados por el mismo operador.

Los pacientes fueron colocados en la posición de decúbito lateral izquierdo, con las piernas flexionadas y el tronco recto. La inserción del equipo fue realizada a través del canal anal y en visión endoscópica se exploró la región del recto hasta visualizar la lesión. Se pasó a visión ecográfica, para ello se insufló el balón y se sitúo en contacto con la lesión, luego se colocó el transductor del USE en el canal anal, con un leve llenado del balón con agua.

Se realizó un análisis de frecuencias para resumir los datos. Se confeccionaron tablas cruzadas de la etapa (yuT) por USE, con el resultado anatomopatológico de la pieza quirúrgica según etapa (ypT) (estándar de referencia). Se utilizó el estadígrafo *ji* cuadrado para comprobar si las variables estaban asociadas; se calculó el valor p con nivel de significación de 0,05. Se calculó la sensibilidad, especificidad, índice de validez, valores predictivos positivo y negativo, razones de verosimilitud, índice de Youden y concordancia diagnóstica según índice kappa interobservadores (κ). Se utilizó un intervalo de confianza (IC) de 95 %.

Se definieron los verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN), Para determinar la concordancia del resultado del USE con los resultados anatomopatológicos, según etapa (yuT), se utilizó el índice kappa y para establecer el grado de acuerdo interobservadores se utilizó la escala propuesta por Landis y Koch.(12) Para conocer el rendimiento de la prueba se calculó el índice de Youden (mayor rendimiento mientras más se acerque su valor a 1) y la razón de verosimilitud (LR).

El estudio se realizó conforme con los principios establecidos en la declaración de Helsinki.(13) Se respetó la integridad de los pacientes, se aseguró la confidencialidad de toda la información personal recogida.

**RESULTADOS**

Hubo un ligero predominio de pacientes del sexo masculino (55,6 %); el 90,7 % de los pacientes tenían color de piel blanca, la edad media fue de 62,13 ±12,94 años.

La etapa T del USE (yuT) con mayor concordancia, según la etapa diagnosticada por histología, fue la yuT3 (87,2 %), seguido de la etapa yuT2 (85,7 %). La etapa de menor concordancia fue la yuT1 (80,0 %) (tabla 1).

**Tabla 1** - Concordancia según etapa T del USE (yuT) y estadificación anatomopatológica (ypT)



VN: verdaderos negativos; FN: falsos negativos; VP: verdaderos positivos; FP: falsos positivos.

Al comparar los resultados de la estadificación del tumor entre la etapa yuT del USE y ypT de la pieza quirúrgica, se obtuvo que 26 pacientes (48,1 %) fueron sobreestadificados por USE y uno fue subestadificado (tabla 2).

**Tabla 2** - Resultados de la estadificación yuT por USE según etapa ypT de la pieza quirúrgica



La concordancia global del USE con el resultado anatomopatológico, en cuanto a la presencia o no de tumor fue de 79,6 %. El índice de kappa fue débil (κ= 0,1951; p= 0,05) (tabla 3).

**Tabla 3 -** Concordancia del USE con el resultado anatomopatológico



κ= 0,1951 (p= 0,05); IC 95 % (-0,0843/0,4746); κmin= -0,1134; κmáx= 0,6088

La capacidad del USE para detectar tumor fue buena (sensibilidad de 97,62 %/ VPP= 80,39 %). La probabilidad de no tener la enfermedad en oposición a tenerla con un resultado negativo de la prueba, también fue buena (LR-= 0,14). Sin embargo, la especificidad, el VPN (verdaderos negativos) y el LR+ fueron bajos (16,67 %/ 66,67 %/1,17). El índice de validez de la prueba fue bueno (79,63 %). El rendimiento de la prueba mostró un índice de Youden de 0,14 (tabla 4).

**Tabla 4 -** Sensibilidad, especificidad, valores predictivos, índice de validez, razones de verosimilitud e índice de Youden del USE

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  **Indicadores**  | **Valor** | **IC (95 %)** |
| Sensibilidad (%) | 97, 62 | 91, 82 | 100 |
| Especificidad (%) | 16, 67 | - | 41, 92 |
| Índice de validez (%) | 79, 63 | 67, 96 | 91, 3 |
| Valor predictivo + (%) | 80, 39 | 68, 52 | 92, 27 |
| Valor predictivo - (%) | 66, 67 | - | 100 |
| Prevalencia (%) | 77, 78 | 65, 76 | 89, 79 |
| Índice de Youden | 0, 14 | -0, 07 | 0, 36 |
| Razón de verosimilitud (LR) +  | 1, 17 | 0, 91 | 1, 52 |
| Razón de verosimilitud (LR) -  | 0, 14 | 0, 01 | 1, 44 |

Al analizar la sensibilidad y especificidad según las etapas del tumor por USE se obtuvo, que la sensibilidad fue superior, en la medida que penetraba el tumor en las capas más profundas de la pared rectal (100 % para la etapa yuT3). La especificidad se comportó de manera contraria, con valores que decrecieron hasta (44,1 % para la etapa yuT3) (Fig. 1).

****

**Fig. 1 -** Sensibilidad y especificidad del USE según etapa (yuT).

**DISCUSIÓN**

La exactitud diagnóstica en la evaluación del tumor de recto después de la RT no se ha estudiado de manera extensa,los estudios realizados(1,2,14) demuestran que su utilidad es limitada por los cambios que aparecen a nivel de la pared rectal, como resultado de la fibrosis provocada por la irradiación del tumor.

En la presente investigación, la concordancia global del USE para detectar la presencia o no de tumor fue por debajo del 80 %, con un índice de kappa débil o insignificante (κ= 0,1951; p=0,05), lo cual coincide con otros reportes.(3,11) *Vila* y otros,(15) en la estadificación inicial del tumor para la etapa uT, reportan 83 %, con índice de kappa (κ= 0,87; p= 0,005) y concordancia “muy buena” entre uT y pT.

En la presente investigación, la mayor concordancia del USE por etapas, correspondió a la etapa yuT3, es decir, aquellos tumores que penetraron la grasa perirrectal. Esto pudiera deberse a la muestra, formada por pacientes con tumor de recto localmente avanzado, en la que la RT fue la estrategia terapéutica previa a la cirugía. Los resultados de *Jiménez* y otros(16) para esta etapa son similares (65,4 %), no así los de *Vila* y otros(15) (38,9 %); el autor argumenta que en su estudio, los pacientes en etapa yuT3, no fueron tratados con RT y esto pudo ejercer influencia en la baja concordancia de esta etapa.

En la serie que se presenta, 48,1 % de los pacientes fueron sobreestadificados, superior a lo encontrado por otros autores.(9,17) Los tumores que con mayor frecuencia el USE diagnosticó en una etapa superior (yuT3), fueron los que se encontraban en etapa T2 por estadificación anatomopatológica (yuT2). Esto pudiera deberse a los cambios inflamatorios alrededor del tumor, que ocasiona erróneas interpretaciones de las imágenes y conducen a la sobreestadificación, con repercusión en la toma de decisiones terapéuticas.

Lograr diferenciar entre las etapas yuT2 y yuT3 mediante el USE, resulta un desafío. Otros investigadores(18) argumentan que la inflamación adyacente, las secreciones retenidas y la fibrosis, son cambios reactivos de aspecto hipoecoico, con una capa externa irregular de la pared rectal similar a la extensión transmural del tumor.

Por otra parte, hubo un paciente subestadificado por el USE como yuT0 que fue diagnosticado por la histología en etapa ypT1. La literatura(7) hace referencia que podría ser una consecuencia de la baja capacidad del USE para detectar ciertas microinvasiones del tumor en la grasa perirrectal; esto no se sostiene en la investigación, debido a que el tumor se encontraba localizado en la submucosa (ypT1). Otras posibles causas serían, el aire endoluminal y la existencia de restos de materia fecal en el recto, que pueden afectar la evaluación de la profundidad del tumor en la pared rectal.

El resultado en cuanto a la especificidad (probabilidad de que un sujeto sano tenga un resultado negativo en la prueba), fue muy baja; es aquí donde radica, a juicio de los investigadores, las limitaciones del USE en la reestadificación del tumor de recto. *Romagnuolo* y otros(18) dan a conocer, que la especificidad del USE, al evaluar un grupo de pacientes con tumor de recto que habían recibido braquiterapia, fue baja (29 %). Consideran que si bien el USE es sensible para detectar tumor residual, la tasa de falsos positivos sigue siendo alta y el VPN (verdaderos negativos) insuficiente. *Martínez* y otros,(3) reportan 22,22 % de especificidad en 31 pacientes y describen que esta técnica tiene la posibilidad de evaluar la presencia de tumor residual, en base a su sensibilidad diagnóstica; pero la baja especificidad, incrementa los falsos positivos.

La principal limitación de la presente investigación es el uso de una serie de casos, así como el tamaño de la serie disponible, lo cual restringe el alcance de los resultados que se presentan.

La eficacia del ultrasonido endoscópico en la evaluación del tumor de recto posradioterapia, tiene limitaciones por su baja especificidad; no logra discriminar entre la fibrosis y la lesión maligna residual.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Reyes H, Villanueva JA, Jiménez B. Eficacia del ultrasonido endorrectal posneoadyuvante en la evaluación de la regresión tumoral en el cáncer de recto. Revista Meduas. 2019 [acceso: 21/05/2019]; 9(1):21-32. Disponible en: <http://hospital.uas.edu.mx/revmeduas/articulos/v9/n1/ultrasonidoendorrectal.pdf>

2. Lombana LJ, Vargas-Rubio RD, Ariza A, Rúgeles-Quintero SJ. Cáncer de recto: tendencias y cambios en el manejo. Conceptos para el gastroenterólogo y el cirujano. Revista Colombiana Gastroenterología. 2022; 37:66-77. DOI: 10.22516/25007440.828

3. Martínez M, Brizuela RA, Alfonso N, García-Menocal JL, Raventós PM, Mendoza AM. Elastografía cualitativa por ultrasonido endoscópico en la reestadificación del tumor de recto irradiado. Revista Cubana de Medicina Militar. 2021 [acceso: 06/08/2022]; 50(3):e02101387. Disponible en: <https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/1387/1007>

4. Mosquera G, Carvajal JJ, Gómez A, Niño S, Cañadas R. Ultrasonido endoscópico, aplicaciones actuales en tumores sólidos gastrointestinales. Revista Colombiana de Gastroenterología. 2020; 35(4):506-18. DOI: 10.22516/25007440.521

5. Tombazzi CR, Loy P, Bondar V, Ruiz JI, Bradford Waters B. Accuracy of Endoscopic Ultrasound in Staging of Early Rectal Cancer. Federal Practitioner Special Issue. 2019 [acceso: 21/08/2020]; 23(5):26-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6719801/pdf/fp-36-05s-s26.pdf>

6. Reginelli A, Clemente A, Sangiovanni A, Nardone V, Selvaggi F, Sciaudone G, et al. Ultrasonido endorrectal y resonancia magnética para la estadificación del cáncer rectal: un enfoque multimodal moderno. Revista de Medicina Clínica. 2021; 10(4):641. DOI: 10.3390/jcm10040641

7. Uberoi AS, Bhutani MS. Has the role of EUS in rectal cancer staging changed in the last decade? Endoscopic Ultrasound. 2018 [acceso: 01/03/2020]; 7(6):366-70. Disponible en: <https://www.eusjournal.com/article.asp?issn=2303-9027;year=2018;volume=7;issue=6;spage=366;epage=370;aulast=Uberoi>

8. Oien K, Forsmo HM, Rösler C, Nylund K, Waage JE, Pfeffer F. Ecografía endorrectal y resonancia magnética para la estadificación de cánceres rectales tempranos: ¿qué tan bien funciona en la práctica?. Acta Oncológica. 2019 [acceso: 11/03/2023]; 58(1):49-54. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0284186X.2019.1569259>

9. De Jong EA, Berge JC, Dwarkasing RS, Rijkers AP, Van Eijck CH. The accuracy of MRI, endorectal ultrasonography, and computed tomography in predicting the response of locally advanced rectal cancer after preoperative therapy: A metaanalysis. Surgery. 2016 [acceso: 10/05/2022]; 159(3):688-99. Disponible en: [https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060(15)00890-9/fulltext](https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060%2815%2900890-9/fulltext)

10. Fan Z, Cong Y, Zhang Z, Li R, Wang S, Yan K. Shear Wave Elastography in rectal cancer staging, compared with endorectal ultrasonography and magnetic resonance imaging. Ultrasound in Medicine and Biology. 2019 [acceso: 02/03/2020]; 45(7):1586-93. Disponible en: [https://www.umbjournal.org/article/S0301-5629(19)30102-4/fulltext](https://www.umbjournal.org/article/S0301-5629%2819%2930102-4/fulltext)

11. Páez D, Brizuela RA, Descalzo Y, Anido V, García-Menocal JL, Morera M. Eficacia de la ultrasonografía endoscópica en la estadificación de tumores del recto. Revista Cubana Medicina Militar. 2017 [acceso: 20/03/2021]; 46(4): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572017000400007>

12. Torregroza EJ. Pruebas diagnósticas: Fundamentos de los estudios diagnósticos, evaluación de la validez e interpretación clínica de sus resultados. Revista Colombiana Cirugía. 2021; 36:193-204. DOI: 10.30944/20117582.716

13. Asociación Médica Mundial (AMM). Declaración de Helsinki de la AMM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64 a. Asamblea General; 2013 octubre. Fortaleza, Brasil: AMM; 2013. [acceso: 15/08/2022]. Disponible en: <https://www.wma.net/wpcontent/uploads/2016/11/DoH-Oct2013-JAMA.p>

14. Martínez M, Brizuela RA, Alfonso N, García-Menocal JL, Morera M, Páez D. Elastografía por ultrasonido endoscópico en el tumor de recto. Revista Cubana de Medicina Militar. 2020 [acceso: 06/08/2022]; 49(3):e0200511. Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/511/491>

15. Vila JJ, Jiménez FL, Irisarri R, Martínez A, Amorena E, Borda F. Estadificación del cáncer de recto mediante ultrasonografía endoscópica: correlación con la estadificación histológica. Revista Española Enfermedades Digestivas. 2007 [acceso: 13/05/2022]; 99(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en:<https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v99n3/original2.pdf>

16. Jiménez M, Alonso JO, De la Mora JG, Sánchez JC, Manzano MC, Alonso A, et al. Ultrasonido endoscópico como predictor de la respuesta patológica completa en cáncer de recto. Acta Gastroenterológica Latinoamericana. 2019 [acceso: 21/05/2022]; 49(1):44-53. Disponible en: <http://actagastro.org/ultrasonido-endoscopico-como-predictor-de-la-respuesta-patologica-completa>

17. [Cote A](https://europepmc.org/search?query=AUTH:%22Adrian%20Cote%22), [Florin FG](https://europepmc.org/search?query=AUTH:%22Florin%20Graur%20Florin%22), [Mois E](https://europepmc.org/search?query=AUTH:%22Emil%20Mois%22), [Elisei R](https://europepmc.org/search?query=AUTH:%22Radu%20Elisei%22), [Badea R](https://europepmc.org/search?query=AUTH:%22Radu%20Badea%22), [Mare C](https://europepmc.org/search?query=AUTH:%22Codruta%20Mare%22), et al. The accuracy of endorectal ultrasonography and high-resolution magnetic resonance imaging for restaging rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. Annali Italiani di Chirurgia. 2017 [acceso: 18/11/2022]; 89:168-76. Disponible en: <https://europepmc.org/article/MED/29848812>

18. Romagnuolo J, Parent J, Vuong T, Bélanger M, Michel RP, Belliveau PJ, et al. Predicting residual rectal adenocarcinoma in the surgical specimen after preoperative brachytherapy with endoscopic ultrasound. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2004 [acceso: 05/09/2022]; 18(7):435-40. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/cjgh/2004/715393/>

**Conflictos de interés**

 Los autores declaran no tener conflictos de interés.

**Contribuciones de los autores**

Conceptualización: *Misdrialis Martínez Romero, Raúl Antonio Brizuela Quintanilla.*

Curación de datos: *Misdrialis Martínez Romero, Norberto Alfonso Contino, Jorge Luis García Menocal.*

Análisis formal: *Pablo Miguel Raventós Vaquer, Javier Ernesto Barreras González.*

Investigación: *Misdrialis Martínez Romero, Ignacio Hung Martínez.*

Metodología: *Misdrialis Martínez Romero, Raúl Antonio Brizuela Quintanilla.*

Redacción – borrador original: *Misdrialis Martínez Romero, Norberto Alfonso Contino.*

Redacción – revisión y edición: *Misdrialis Martínez Romero, Pablo Miguel Raventós Vaquer, Javier Ernesto Barreras González.*