

## Tratamiento combinado con metrotexate sistémico e intrasacular de embarazo ectópico en cicatriz uterina previa

### Combined Treatment With Systemic and Intrasacular Metrotexate of Ectopic Pregnancy in Previous Uterine Scar

Andrés Felipe Mercado González<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2436-2490>

Alberto Joaquín López Mayorga<sup>1,2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6916-1409>

<sup>1</sup>Universidad Católica de Cuenca, Carrera de Medicina-Campus Cuenca. Cuenca, Ecuador.

<sup>2</sup>Hospital Ginecobstétrico Isidro Ayora. Quito, Ecuador.

\*Autor para la correspondencia: [amercado@udlanet.ec](mailto:amercado@udlanet.ec)

#### RESUMEN

**Introducción:** El embarazo ectópico sobre la cicatriz de una cesárea previa es una patología muy infrecuente, que se acompaña de complicaciones potencialmente graves (hemorragia, persistencia de tejido, ruptura uterina, histerectomía, infertilidad, mortalidad materna) por lo que un diagnóstico temprano y un manejo adecuado son fundamentales para evitar un desenlace que ponga en riesgo la vida de la madre.

**Presentación del caso:** Paciente con embarazo ectópico, implantado sobre la cicatriz de una cesárea previa. El diagnóstico se realizó mediante ecografía transvaginal y fue tratada mediante el uso de metrotexate sistémico e intrasacular, lo que resultó en una eliminación total del saco gestacional y con valores de B-hGC comparables al de mujeres no gestantes.

**Conclusiones:** La elección del tratamiento debe ser individualizada, según las características de cada paciente, como son: edad gestacional, deseo de preservar la fertilidad, estado clínico de la paciente y experticia del médico para tratarlos. La detección y manejo oportuno disminuye las complicaciones que podrían aparecer.

**Palabras clave:** embarazo; embarazo ectópico; saco gestacional; metrotexate; cicatriz uterina previa.

## ABSTRACT

**Introduction:** Ectopic pregnancy on the scar of a previous caesarean section is a very uncommon pathology. It is accompanied by potentially serious complications (hemorrhage, tissue persistence, uterine rupture, hysterectomy, infertility, maternal mortality) so that early diagnosis and adequate management are fundamental to avoid an outcome that puts the mother's life at risk.

**Case report:** Patient with ectopic pregnancy, implanted on the scar of a previous caesarean section. The diagnosis was made by transvaginal ultrasound and she was treated by using systemic and intracavitary metrotexate, which resulted in total elimination of the gestational sack and with B-HGC values comparable to that of non-pregnant women.

**Conclusions:** The choice of treatment must be individualized, according to the characteristics of each patient, such as gestational age, desire to preserve fertility, clinical status of the doctor's patient and expertise to treat them. Timely detection and management decreases complications that could appear.

**Keywords:** pregnancy; ectopic pregnancy; gestational bag; Metrotexate; previous uterine scar.

Recibido: 29/09/2020

Aceptado: 08/11/2020

## Introducción

El embarazo ectópico (EE) es una forma de implantación anómala del blastocito, 95 % de estos embarazos están ubicados en alguna porción de la trompa y un 5 % en ovario, peritoneo, cuello o cicatriz uterina.<sup>(1)</sup>

Aproximadamente el 2 % de los embarazos son ectópicos y es causa del 9 % de la mortalidad materna global. En el Ecuador el EE provoca aproximadamente el 6,0 % de las muertes maternas y es la cuarta causa de muerte obstétrica, con un 6,02 % del total de muertes maternas.<sup>(2)</sup>

Un embarazo implantado en una cicatriz uterina, se define como un embarazo ectópico incrustado en el miometrio del segmento uterino inferior, en el sitio de la cicatriz. Su

incidencia es baja, de 0,1 al 1 % de todos los embarazos ectópicos reportados, pero su frecuencia se ha incrementado con el tiempo, en relación con el incremento de cesáreas. Se estima que su prevalencia oscila entre 1:1800 y 1:2226 embarazos<sup>(3,4)</sup> y corresponde solo al 6,1 % de los embarazos ectópicos en mujeres con una cesárea previa.<sup>(5)</sup> En América Latina el porcentaje de cesáreas, estuvo alrededor de 38,9 % en el año 2015.<sup>(6)</sup> En el Ecuador el porcentaje de cesáreas en el año 2015 fue de 48,97 %.<sup>(7)</sup>

El progreso en la calidad de las imágenes de la ecografía transvaginal y tridimensional, ha permitido que en la actualidad su diagnóstico y tratamiento sean oportunos, lo que ha reducido la tasa de complicaciones y ha incrementado la tasa de desenlaces exitosos en esta patología.

Los factores de riesgo para el EE sobre cicatriz uterina previa son: antecedente de legrados, cesárea previa, síndrome de *Asherman*, fertilización in vitro y cirugía cervical.<sup>(8)</sup> Sin embargo, debido a su alta frecuencia, el factor de riesgo más importante es el antecedente de cesárea previa,<sup>(9)</sup> con una incidencia de 1:2216 y su tasa de 6,1 %, de todos los embarazos ectópicos en mujeres con al menos una cesárea.<sup>(4)</sup>

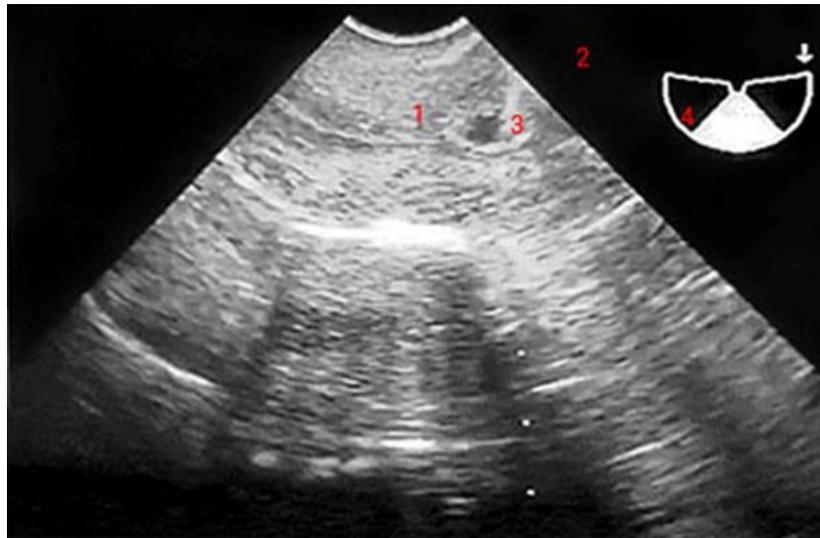
Para mujeres que desean preservar la fertilidad, la quimioterapia con metrotexate (MTX) es el tratamiento de elección. Sin embargo, si la paciente presenta inestabilidad hemodinámica, el tratamiento quirúrgico es el indicado.

El tratamiento médico con metrotexate puede considerarse para mujeres con una sospecha clínica alta o confirmada de embarazo ectópico, que son hemodinámicamente estables, con una masa no fracturada y que no tienen contraindicaciones absolutas para la administración de metrotexate.<sup>(10)</sup> Aunque estas pacientes también son candidatas para el manejo quirúrgico, la decisión para el manejo quirúrgico, o el manejo médico del embarazo ectópico debe guiarse por los datos clínicos, de laboratorio y radiológicos iniciales, así como por la elección y consentimiento informado de la paciente, basada en una discusión de beneficios y riesgos de cada enfoque.

## Presentación del caso

Paciente de 35 años, multigesta (3 gestas, 2 abortos, 1 cesárea) con antecedentes de hipotiroidismo y síndrome de ovario poliquístico; antecedentes quirúrgicos de cesárea hace 9 años y legrado uterino instrumental por dos ocasiones. Debido a abortos previos (hace 12 y 3 años respectivamente), acude a su primer control. Se le realizó una ecografía

en la que se evidenció un saco gestacional de 5 mm implantado en la cicatriz de la cesárea previa y se estimó una edad gestacional de 5 semanas, 1 día (Fig. 1).



**Fig. 1** - Ultrasonido transvaginal, corte sagital. 1: Canal cervical vacío. 2: Cicatriz de la cesárea. 3: saco gestacional. 4: Cavidad uterina vacía.

En los exámenes de sangre se encuentra una gonadotropina coriónica humana subunidad beta (B-hCG) cuantitativa de 4102 mUI/mL; progesterona: 21,16 ng/mL, y estradiol: 306,4 pg/mL. Se decidió realizar una nueva valoración a las 72 h (Tabla 1).

**Tabla 1** - Valores y evolución de B-hGC (mUI/L), progesterona (ng/mL) y estradiol (pg/mL) al 1er día, 72 horas, 16 to día y al mes

Exámenes de sangre	1er día	72 horas	16 to día	Mes
B-hcg (mUI/L)	4102	12 356	188	2
Progesterona (ng/mL)	21,16	23,66	-	-
Estradiol (pg/mL)	306,4	419	-	-

Luego de 72 h se realiza una nueva ecografía transvaginal y se encuentra un saco gestacional de 25 mm con embrión sin frecuencia cardíaca visible por ecografía, en la cicatriz uterina de la cesárea previa (Fig. 2).



**Fig. 2** - Ultrasonido transvaginal, corte sagital. 1: Saco gestacional.  
2: Embrión.

El nuevo examen hematológico revela un valor de B-hCG cuantitativa de 12 356 mUI/mL; progesterona: 23,66 ng/mL y estradiol: 419 pg/mL. Con esta evidencia se ingresó a la paciente para tratamiento clínico combinado.

Previo al tratamiento se realizaron exámenes complementarios tales como: biometría hemática, función hepática y renal, ecografía pélvica y transvaginal, B-hCG cuantitativa, exámenes que se encontraban en parámetros normales. Se ratifica la implementación de un tratamiento combinado (sistémico + intrasacular), y se utiliza esquema de multidosis intercalado de metotexate (1mg/kg) y ácido folínico (0,1 mg/kg). Al tercer día del tratamiento sistémico se realiza aspiración transvaginal eco dirigida del líquido sacular, más inyección intrasacular de metotexate (50 mg). La paciente fue seguida durante cinco días con control de hGC cuantitativa, además de la ecografía transvaginal. Se le dio de alta, al octavo día (Tabla 2).

**Tabla 2** - Esquema de tratamiento de metotexate (sistémico e intrasacular) y ácido folínico, según día de tratamiento

Día	Dosis sistémica	Dosis intrasacular
1	Metotrexato 1mg/kg intravenoso	-
2	Ácido folínico 0,1 mg/kg	-
3	Metotrexate 1mg/kg intravenoso	Metotrexate 50 mg
4	Ácido folínico 0,1 mg/kg	-
5	Metotrexate 1mg/kg intravenoso	-
6	Ácido folínico 0,1 mg/kg	-
7	Metotrexate 1mg/kg intravenoso	-
8	Ácido folínico 0,1 mg/kg	-

A los 7 días del alta en el control de laboratorio presenta una B-hGC de 188 mUI/mL y en la ecografía se evidencia una reducción total del saco gestacional (Fig. 3).



**Fig. 3** - Ultrasonido transvaginal, corte sagital. Flecha: Cicatriz de la cesárea.

Finalmente, a las 3 semanas del alta, en la ecografía transvaginal se evidencia la desaparición del saco gestacional y en su prueba analítica de sangre se encuentra un valor de BhGC de 2 mUI/mL.

## Discusión

El embarazo ectópico es una patología que se ha vuelto más frecuente, entre otras causas, debido al incremento de cesáreas, se estima que su prevalencia oscila entre 1:1800 y 1:2226<sup>(3,4)</sup> y presenta una alta tasa de complicaciones y de mortalidad para la mujer en edad fértil.<sup>(11)</sup>

El diagnóstico se basa en la presentación clínica, los hallazgos ecográficos y pruebas de química sanguínea. Generalmente una paciente con esta patología presenta dolor pélvico constante, sangrado genital escaso y antecedentes de retraso menstrual. En el examen físico ginecoobstétrico se puede palpar masa pequeña, dolorosa al tacto. También es común la presencia de una pequeña dilatación del endocérvix.<sup>(12)</sup>

Según *Tanya L* y otros,<sup>(13)</sup> los criterios diagnósticos del embarazo ectópico en cicatriz uterina son:

- Cavidad uterina y canal cervical vacíos,
- Saco gestacional dentro de la cicatriz uterina,
- Tejido miometrial delgado o ausente entre el saco gestacional y la vejiga,
- Área vascular evidenciada con flujometría Doppler en la cicatriz uterina previa,
- Prueba de embarazo positiva.

Se describen dos tipos de embarazo ectópico en cicatriz uterina:

- Tipo 1: (Endogénico) el saco gestacional crece hacia el espacio istmo cervical.
- Tipo 2: (Exogénico) el saco gestacional crece hacia la vejiga y la pared abdominal.

En nuestro caso la paciente presentó un embarazo ectópico en cicatriz uterina Tipo 1.

El manejo del embarazo ectópico en cicatriz uterina debe realizarse de forma individualizada, de acuerdo a las características de la paciente al momento del diagnóstico. Anteriormente, el manejo se realizaba únicamente con histerectomía de emergencia para disminuir los riesgos posteriores, pero en la actualidad el manejo clínico es el de elección, si la detección es temprana.<sup>(14)</sup>

El metrotexate es un antagonista de folato, que se une al sitio catalítico de la enzima dihidrofolato reductasa, que interrumpe la síntesis de los nucleótidos de purina y los aminoácidos serina y metionina, y, de esta manera inhibe la síntesis y reparación del ADN y la replicación celular. El metrotexate afecta los tejidos de proliferación activa, como la médula ósea, la mucosa bucal e intestinal, el epitelio respiratorio, las células malignas y el tejido trofoblástico.<sup>(15)</sup> El manejo con metrotexate constituye el tratamiento de primera línea ante el embarazo ectópico en cicatriz de cesárea, e independientemente del esquema sistémico, intrasacular o intramuscular que se maneje, es para muchos autores el tratamiento de elección, con un índice de curación de hasta un 92 %.<sup>(16)</sup> Las últimas revisiones sistemáticas, demostraron que el éxito con metrotexate intrasacular y sistémico, son equivalentes (69 % - 67 %, respectivamente). La tasa de éxito aumenta cuando se administra más de una dosis, la tasa de éxito con una única inyección local fue del 73,9 % y la tasa de éxito acumulada después de inyecciones adicionales, sin necesidad de intervención quirúrgica, fue de 88,5 %.<sup>(13,17)</sup>

Los criterios de elegibilidad sugeridos para el tratamiento con metrotexate (MTX) son:<sup>(13)</sup>

- Estabilidad hemodinámica
- B-hGC cuantitativa entre 5000 a 12 000 mIU/L,
- Ausencia de frecuencia cardiaca fetal,
- Edad gestacional menor de 8 semanas,
- Espesor entre miometrio y vejiga mayor de 2 mm.

En nuestro caso se cumplió con todos los criterios, excepto con el del valor de la B-hCG cuantitativa, la cual sobrepasó su valor crítico, aunque levemente, fue de 12 356 mIU/L, y el criterio es de 12 000 mIU/L.

Muchos estudios reportan el uso de metrotexate en combinación con otras intervenciones, incluidas, por ejemplo: embolización de la arteria uterina, histeroscopia, y/o laparoscopia, aspiración manual endouterina (AMEU) o con aguja. La tasa de éxito del tratamiento combinado de metrotexate y aspiración con aguja es mayor al 80 %.<sup>(13)</sup>

El esquema de tratamiento con metrotexate (MTX) según la dosis se muestra en el siguiente cuadro:<sup>(18)</sup>

**Cuadro – Esquema de tratamiento con MTX según dosis**

<p style="text-align: center;"><b>Monodosis</b> 50 mg /m<sup>2</sup> intrasacular día 1</p>	<p style="text-align: center;"><b>Indicaciones</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- B-hGC menor de 20 000</li> <li>- Masa uterina menor a 3 cm de diámetro</li> </ul>
<p><b>Monodosis</b> 50 mg /m<sup>2</sup> intramuscular día 1</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Determinación sérica de B-hGC el día 4 y 7</li> <li>- Verificar una reducción del 15 % de B-hGC entre el 4º y 7º día.</li> <li>- Posteriormente determinar semanalmente B-hGC hasta obtener niveles no gestacionales.</li> <li>- Si los niveles séricos de B-hGC no disminuyen un 15 %, administrar MTX 50 mg /m<sup>2</sup> intramuscular y determinar concentración sérica de B-hGC los días 4 y 7. Esto se puede repetir tantas veces como sea necesario.</li> </ul>
<p><b>Multidosis</b> 1 mg/kg intramuscular, o intravenoso los días 1, 3, 5 y 7 alternando con ácido folínico 0,1 mg/kg intramuscular en los días 2, 4, 6 y 8.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Administrar MTX 1 mg/kg en los días 1, 3, 5,7 alternando con ácido folínico 0,1 mg/kg en los días 2, 4, 6 y 8.</li> <li>- Determinar las concentraciones séricas de B-hGC en los Días de aplicación de MTX hasta que los niveles disminuyan 15 %.</li> <li>- Si las concentraciones séricas de B-hGC no disminuyen, o se incrementan, considere repetir el MTX usando el régimen descrito.</li> </ul>

El seguimiento realizado con los valores séricos de BhCG es un marcador muy útil para determinar el éxito o el fracaso del tratamiento. Aunque no hay guías para el método de seguimiento óptimo después del tratamiento médico con MTX, generalmente se recomienda el monitoreo semanal hasta que se alcance un nivel de BhCG menor de 5 mUL. Se requieren de 4 a 16 semanas para que el BhGC sérico alcance niveles indetectables, pero puede incluso tardar hasta un año en desaparecer por completo. En este caso, a las tres semanas se evidenció la desaparición del saco gestacional por ultrasonografía y una dosificación de B-hGC de 2mUI/mL, la cual resultó negativa.

Por otro lado, si el saco gestacional es grande y hay evidencia de dehiscencia, el manejo quirúrgico está claramente indicado. El manejo quirúrgico en el pasado ha involucrado laparotomía, con resección del embarazo y reparación de la cicatriz uterina. Actualmente, existen múltiples informes de casos de manejo laparoscópico e histeroscópico exitosos.<sup>(19)</sup>

### Consideraciones finales

La elección del tratamiento del embarazo ectópico en cicatriz uterina debe ser individualizada, según las características de cada paciente. Debe tenerse en cuenta: edad gestacional, deseo de preservar la fertilidad, estado clínico de la paciente y experticia del médico para tratarlos. Su detección y manejo oportuno disminuye las complicaciones que podrían aparecer con esta patología, tales como hemorragia, persistencia de tejido, ruptura uterina, histerectomía, infertilidad, y mortalidad materna. El diagnóstico debe hacerse mediante criterios ecográficos y séricos, y actualmente no existe un consenso o guía clínica que nos oriente al manejo intrasacular. La revisión de la literatura presentada muestra que el manejo conservador con metrotexate sistémico e intrasacular combinado con aspiración de aguja es un proceso seguro.

### Referencias bibliográficas

1. Cunningham FG, Kenneth J, Steven L. Bloom, JS, Dashe BL, Hoffman BM, Casey CY. Embarazo ectópico. En: Williams Obstetricia, 25th ed. New York: McGraw Hill Medical Pub; 2019. p. 1328. [acceso 10/08/2021]. Disponible en: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1918&sectionid=1388231>

2. INEC. Compendio estadístico 2014 INEC. 2014 [acceso 10/08/2021];39(5):69. Disponible en: [https://www.ecuadorencifras.gob.ec//documentos/webinec/Bibliotecas/Compendio/Compendio-2014/COMPENDIO\\_ESTADISTICO\\_2014.pdf](https://www.ecuadorencifras.gob.ec//documentos/webinec/Bibliotecas/Compendio/Compendio-2014/COMPENDIO_ESTADISTICO_2014.pdf)
3. Jurkovic D, Ben-Nagi J, Ofilli-Yebovi D, Sawyer E, Helmy S, Yazbek J. Efficacy of Shirodkar cervical suture in securing hemostasis following surgical evacuation of Cesarean scar ectopic pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007 Jul 1 [acceso 10/08/2021];30(1):95-100. DOI: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.4058>
4. Seow K-MM, Huang L-WW, Lin Y-HH, Lin MY-SS, Tsai Y-LL, Hwang J-LL. Cesarean scar pregnancy: Issues in management. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004 Mar [acceso 10/08/2021];23(3):247-53. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.974>
5. Ash A, Smith A, Maxwell D. Cesarean scar pregnancy. BJOG An Int J Obstet Gynaecol. 2007 Mar;114(3):253-63. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1471-0528.2006.01237.x>
6. OMS/OPS. La cesárea solo debería realizarse cuando es médicamente necesaria. Washington: PAHO; 2015. Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=10646:2015-la-cesarea-solo-deberia-realizarse-cuando-es-medicamente-necesaria&Itemid=1926&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10646:2015-la-cesarea-solo-deberia-realizarse-cuando-es-medicamente-necesaria&Itemid=1926&lang=es)
7. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Boletín Nacimientos por cesárea MSP 2012-2015. Ecuador: Dirección Nacional de Estadística y Análisis de Información; 2012. Disponible en: <http://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2017/01/BOLETÍN-CESAREAS.pdf>
8. Hasanzadeh M, Ali M, Rezaee M, Azad A, Mirtaymore M. Cervical Ectopic Pregnancy with Placenta Percreta and Gross Hematuria: A Case Report. J Midwifery Reprod Health. 2015 [acceso 10/08/2021];2(Md):631-4. Disponible en: [https://jmrh.mums.ac.ir/article\\_6604\\_2f51aafc0b2d7dd54ce9b77c536036b4.pdf](https://jmrh.mums.ac.ir/article_6604_2f51aafc0b2d7dd54ce9b77c536036b4.pdf)

9. Simsek Y, Ay MO. Analysis of ectopic pregnancies admitted to emergency department. Turkish J Emerg Med. 2016;15(4):151-4. Disponible en: <http://www.fspog.com/fotos/editor2/16-aogp-d-13-00018-2014.pdf>
10. Practice T, Medicine R. Medical treatment of ectopic pregnancy: A committee opinion. Fertil Steril. 2013;100(3):638-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.06.013>
11. Badr S, Ghareep AN, Abdulla LM, Hassanein R. Ectopic pregnancy in uncommon implantation sites. Egypt J Radiol Nucl Med. 2013 Mar [acceso 10/08/2021];44(1):121-30. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378603X1200099X>
12. Quiroz-pizar I, Yepiz RS, Casas-Patiño D, Torres AR, Galeana-Castillo C, Suárez Yepiz R, *et al.* Ectopic Pregnancy: A Challenge. J Med Diagnostic Cerv. 2013 [acceso 10/08/2021];2(4):2-5. Disponible en: <https://www.longdom.org/open-access/cervical-ectopic-pregnancy-a-challenge-2168-9784.1000131.pdf>
13. Glenn TL, Bembry J, Findley AD, Yaklic JL, Bhagavath B, Gagneux P, *et al.* Cesarean Scar Ectopic Pregnancy: Current Management Strategies. Obs Gynecol Surv. 2018 May 1 [acceso 10/08/2021];73(5):293-302. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29850919/>
14. Murji A, Garbedian K, Thomas J, Cruickshank B. Conservative Management of Cervical Ectopic Pregnancy. J Obstet Gynaecol Canada. 2015 Nov [acceso 10/08/2021];37(11):1016-20. Disponible en: <http://www.jogc.com/article/S1701216316300512/fulltext>
15. Pregnancy TE. ACOG Practice Bulletin No. 191: Tubal Ectopic Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018 Feb [acceso 10/08/2021];131(2):e65-77. Disponible en: [https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2018/02000/ACOG\\_Practice\\_Bulletin\\_No\\_191\\_Tubal\\_Ectopic.38.aspx](https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2018/02000/ACOG_Practice_Bulletin_No_191_Tubal_Ectopic.38.aspx)
16. Correia L, Simões M, Luz R, Silva A, Barros C. Cervical ectopic pregnancy: ultrasound diagnosis and conservative management Gravidéz ectópica cervical: diagnóstico ecográfico e tratamento conservador. 2014 [acceso 10/08/2021];8(1):84-7. Disponible en: <http://www.fspog.com/fotos/editor2/16-aogp-d-13-00018-2014.pdf>

17. Cheung VYT. Local Methotrexate Injection as the First-line Treatment for Cesarean Scar Pregnancy: Review of the Literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(5):753-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2015.04.008>

18. Colectivo de Autores. Diagnóstico y tratamiento del embarazo ectópico en mujeres de edad reproductiva en segundo y tercer nivel de atención. México: Secr Salud; 2013. p. 1-54. [acceso 10/08/2021]. Disponible en: <https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/?p=1545>

19. Holland MG, Bienstock JL. Recurrent ectopic pregnancy in a cesarean scar. *Obstet Gynecol.* 2008 Feb [acceso 10/08/2021];111(2):541-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18239016/>

### **Conflicto de intereses**

Los autores no declararon ningún conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

*Andrés Felipe Mercado González:* Búsqueda y revisión bibliográfica. Redacción y edición de la versión final.

*Alberto Joaquín López Mayorga:* Redacción parcial y revisión del documento final.