

Fórum de Ciencia y Técnica

- Organismo: MINSAP
- Título del trabajo: Factores predictivos de calcificación del catéter ureteral JJ
- Municipio: 10 de octubre
- Autor: Dra. Susana Noris Jiménez Núñez
- Provincia: La Habana
- Coautores:
 - Roberto Sánchez Tamaki
 - Mariano Castillo Rodríguez
 - Dr. C Tania González León. CI:67011815053
- Año de terminación del trabajo: 2023
- Centro de procedencia: Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso
Telf. 76486193
- Año de presentación del trabajo por primera vez: 2022

Resumen

Introducción: La calcificación del catéter ureteral doble J se informa en 13 % de los colocados. **Objetivo:** Identificar factores predictivos de calcificación del catéter ureteral doble J. **Metodología:** Estudio multicéntrico, analítico, en 38 pacientes con catéter ureteral doble J calcificado, 2017-2022. Se hallaron frecuencias absolutas y relativas; t de Student y Chi-cuadrado. Para determinar factores predictivos se realizó análisis univariado y cuando se demostró asociación significativa ($p < 0,05$) se aplicó test de Wald. **Resultados:** Edad promedio: 48,8 años, 65,8% eran masculino, 39,5 % tenían comorbilidades, 84,2% y 94,7% antecedentes de litiasis urinaria y de colocación reiterada de catéter doble J, respectivamente. El tiempo promedio de permanencia del catéter ureteral fue 11,1 meses. El grado 2 de calcificación según FECal fue más frecuente (47,4%). El antecedente de litiasis urinaria, el tratamiento reiterado de la misma empleando doble J, el crecimiento bacteriano en orina, el tiempo de permanencia del catéter y la presencia de comorbilidades fueron las variables que mostraron asociación significativa ($p=0,005$; $p=0,044$; $p=0,023$; $p=0,019$; $p=0,023$, respectivamente) con la calcificación del catéter doble J. El análisis multivariado mostró significación para el antecedente de litiasis urinaria ($p=0,031$) y el tiempo de permanencia del catéter ($p=0,034$). **Conclusiones:** El antecedente de litiasis urinaria y su tratamiento previo reiterado empleando catéter doble J, el cultivo de orina positivo, la presencia de comorbilidades y el tiempo de permanencia del catéter se asociaron significativamente con su calcificación. Pero solo constituyeron factores predictivos de calcificación del doble J, su tiempo de permanencia y el antecedente de litiasis urinaria.

Palabras clave: litiasis; catéteres; procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos; complicaciones intraoperatorias; complicaciones posoperatorias.

Tabla de contenido

Introducción _____ **1**

Objetivo _____ **1**

Métodos _____ **1**

Resultados _____ **2**

Conclusiones _____ **5**

Impactos _____ **5**

 - Impacto social _____ **5**

 - Impacto científico _____ **5**

 Impacto económico _____ **5**

Referencias Bibliográficas _____ **5**

Introducción

Los procedimientos quirúrgicos urológicos se auxilian de la colocación de catéteres ureterales, entre ellos los dobles J son los más empleados. Otras especialidades también los utilizan, para prevenir e identificar lesiones durante operaciones en órganos adyacentes al sistema urinario.⁽¹⁾

En general, la literatura coincide en calificar al catéter ureteral como olvidado, si el tiempo de permanencia es superior a 3 o 6 meses para otros, sin supervisión médica. Se han informado períodos de permanencia del catéter doble J que han alcanzado más de 20 años. *Agarwal* y otros,⁽²⁾ consideran que el catéter doble J está calcificado, cuando no puede ser removido de forma retrógrada por cistoscopia debido a las incrustaciones que presenta.⁽³⁾

La calcificación del catéter doble J puede encontrarse en el 13 % de los colocados y aumenta proporcionalmente al tiempo que permanece en contacto con la orina, fundamentalmente en pacientes con litiasis urinaria. *El-Faqih* y otros⁽⁴⁾, así como *Kawahara* y otros⁽⁵⁾ estudiaron la relación tiempo-calcificación e identificaron que la incrustación ocurrió en 47,5 %-56,9 % luego de 6 semanas de permanencia y ascendió a 76,3 % a partir de las 12 semanas.⁽⁶⁾

En la actualidad los investigadores coinciden en que el catéter doble J calcificado es una complicación compleja y costosa de resolver. Su aparición es multifactorial y sujeta a condicionantes sociodemográficos, como la edad, el sexo y el nivel socioeconómico; no modificables. Por otra parte, la prevención efectiva que involucre todos los factores aún no se encuentra disponible y puede conllevar a la pérdida de la unidad renal afectada.^(7,8,9,10)

Publicaciones recientes muestran que el tratamiento mediante cirugía mínimamente invasiva (CMI) para el tratamiento del catéter doble J calcificado es el más empleado.⁽¹¹⁾

A medida que ha transcurrido el tiempo, desde que se inició el empleo del cateterismo ureteral con doble J, la calcificación como complicación se ha convertido en un problema de salud, realidad de la que no escapa la práctica urológica en Cuba.

Objetivo

Identificar factores predictivos de calcificación del catéter ureteral doble J.

Métodos

Se realizó un estudio multicéntrico, analítico, en 38 pacientes con catéter ureteral doble J calcificado, que fueron operados mediante cirugía mínimamente invasiva, entre los años 2017-2022.

Los pacientes analizados procedían de los centros:

- Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso
- Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras"
- Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Bush López"
- Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay"
- Hospital Universitario "General Calixto García"

Las cirugías realizadas fueron:

- Nefrolitotomía
- Ureteroscopia
- Cistolitotomía

Se empleó el programa estadístico SPSS versión 21 para Windows, se hallaron frecuencias absolutas y relativas; se realizó comparación de medias: t de Student para las variables cuantitativas y Chi-cuadrado para las cualitativas.

Para determinar factores predictivos se realizó un análisis univariado y para las variables que mostraron asociación significativa ($p < 0,05$) se aplicó análisis multivariado mediante test de Wald.

Resultados

El tratamiento de un catéter doble J calcificado conduce a elevados costos médicos directos e indirectos. La prevención de los factores que conducen a su génesis se considera óptimo y deseado. La edad promedio de los pacientes de la serie fue 48,8 años, 65,8% eran masculinos. 39,5 % tenían comorbilidades, mientras 84,2% y 94,7% antecedentes de litiasis urinaria y de colocación reiterada de catéter doble J para su tratamiento, respectivamente. El tiempo promedio de permanencia del catéter ureteral fue 11,1 meses. Se comprobó crecimiento bacteriano en orina en 65,8% de los pacientes, a predominio de *Escherichia Coli*. El grado 2 de calcificación según FECal fue más frecuente (47,4%). Tabla 1.

Tabla 1. Distribución de pacientes con catéter doble J calcificado.

	Media (DE)
Edad	48,8 (± 13,3)
Tiempo de permanencia (meses)	11,1 (± 5,9)
Filtrado glomerular en el diagnóstico	49,4 (± 13,4)
	no (%)
Sexo: masculino	25 (65,8 %)
Remitidos de otro hospital	26 (60,5 %)
Color de la piel: Blanco	18 (47,4 %)
Comorbilidad: HTA	15 (39,5 %)
Paciente birreno	37 (97,4 %)
Antecedentes urológicos: Litiasis	32 (84,2 %)
Causa de la colocación del CDJ: Tratamiento de litiasis	36 (94,7 %)
Lateralidad: CDJ izquierdo	20 (52,6 %)
Urocultivo: E. Coli	25 (65,8 %)
Calcificación: Grado 2	18 (47,4 %)

El antecedente de litiasis urinaria, el tratamiento reiterado de la misma empleando doble J, el crecimiento bacteriano en orina, el tiempo de permanencia del catéter y la presencia de comorbilidades fueron las variables que mostraron asociación significativa ($p=0,005$; $p=0,044$; $p=0,023$; $p=0,019$; $p=0,023$, respectivamente) con la calcificación del catéter doble J. El análisis multivariado mostró que esta asociación solo fue significativa para el antecedente de litiasis urinaria ($p=0,031$) y el tiempo de permanencia del catéter ($p=0,034$). Tabla 2.

Tabla 2. Factores predictivos de calcificación del catéter ureteral doble J

Análisis univariado		
Variables	Calcificación del catéter JJ	
	(X ²)	p
Antecedentes de litiasis urinaria	7,917	0,005
Empleo de catéter JJ previamente por litiasis urinaria	4,060	0,044
Crecimiento bacteriano en orina	5,147	0,019
Prueba t de Student		
Tiempo de permanencia del catéter ureteral JJ	-1,340	0,019
Análisis multivariado		
	Test de wald	p
Antecedentes de litiasis urinaria	4,662	0,031
Tiempo de permanencia	4,471	0,034

Los catéteres ureterales son dispositivos flexibles y tubulares que se utilizan para transportar la orina desde los riñones hasta la vejiga o al exterior a través de los uréteres. La colocación y extracción del catéter doble J es una técnica sencilla. Se ejecuta, generalmente, de forma retrógrada mediante cistoscopia transuretral. Sin constituir una norma, se considera que la mayoría de los catéteres doble J deben retirarse o cambiarse a los 3 meses de colocados, después de este período se incrementa la aparición de complicaciones.⁽¹⁾

Los procedimientos urológicos y no urológicos que involucran la inserción de catéteres doble J son múltiples. Incluyen tratamiento de litiasis urinaria, estenosis benignas o malignas (intraluminales, intramurales o extramurales) o cirugías reconstructivas de la vía urinaria.⁽¹²⁾

La permanencia prolongada de estos dispositivos en la vía urinaria sin supervisión médica, se ha denominado: catéter “olvidado”, “descuidado” y “abandonado”, asociados a “retenido”, “incrustado” o “calcificado” y se considera una complicación. Por otra parte, la incrustación es definida como la capa de residuos minerales que se forma en la superficie de algunos elementos, la cual aumenta en el 17 % de los pacientes con antecedentes de litiasis urinaria después de 4 meses con el catéter ureteral insertado. Se han informado porcentajes de calcificación: 86,5 %, 91,2 % y 16,6 %, respectivamente.^(2,13,14)

Como factores de riesgo relacionados con las características propias del catéter se describen el calibre, la medida y la composición material. Novísimos ensayos se han desarrollado por el interés de disminuir el riesgo que añade el tipo de material con que se confecciona el catéter y se reconoce que los de poliuretano, que son los más económicos, presentan las mayores tasas de calcificación.^(9,15)

Las formas clínicas de presentación varían. Los pacientes consultan por aquejar dolor, disuria u otros síntomas relacionados con el tracto urinario inferior, como hematuria e infección urinaria. Los síntomas se relacionan con los períodos de permanencia. La disuria y los síntomas del tracto urinario inferior suelen aparecer cuando el catéter permanece, aproximadamente 6 meses; la hematuria aparece a los 8 meses, el dolor y las infecciones urinarias recurrentes entre los 9 y 11 meses de permanencia.^(14,16)

Los estudios imagenológicos resultan la mejor forma de diagnóstico, clasificación y estimación de la complejidad del tratamiento del catéter doble J calcificado (Fig. 1). Se documenta la utilidad de las

imágenes obtenidas mediante radiografía simple y tomografía computarizada (TAC) del abdomen sin contraste. La vasta información que aportan estas técnicas se sustenta en la evidencia científica acumulada en la evaluación de urolitiasis. Enfermos que presenten signos radiológicos que sugirieran la pérdida de la función del riñón afectado deben ser evaluados mediante estudios radioisotópicos.^(17,18) La clasificación “Olvidado, Incrustado, Doble J Calcificado” que se conoce por FECal, por sus siglas en inglés, aporta un enfoque simplificado para el tratamiento de esta compleja condición. En 2016 Arenas y otros⁽¹⁹⁾ introducen otro sistema denominado: “Riñón, Uréter y Vejiga”, conocido, también por sus siglas en inglés como KUB, que permite predecir si el catéter doble J calcificado requerirá múltiples operaciones, tratamiento multimodal e incluso estimar el tiempo quirúrgico y el éxito de la extracción. Ambas clasificaciones se fundamentan en los hallazgos tomográficos.⁽²⁰⁾

Tratamiento mínimamente invasivo del catéter doble J calcificado

Se describen distintas estrategias terapéuticas para el catéter doble J calcificado. La carga total de calcificación (calculada en general a través de las medidas realizadas por TAC abdominal no contrastada) y la localización, es una de las determinantes de la terapia a utilizar. Se reconoce que la CMI es primordial para enfrentar esta complicación.^(7,21)

Una paradoja que vale la pena mencionar respecto al tratamiento del catéter doble J calcificado es que algunos pacientes requieren la reinserción de un catéter doble J al concluir el acto quirúrgico. Las indicaciones fundamentales son: manipulación excesiva del uréter, diagnóstico de trauma ureteral intraoperatorio, la presencia de edema grave a nivel del lecho de la calcificación, endopielotomías, cirugía abierta. Los autores refieren la extracción a las 2 semanas, generalmente.⁽¹¹⁾ Algunos pacientes requieren cirugía abierta para tratar grandes calcificaciones o ante el fallo del tratamiento endourológico. En otros se utiliza combinada con la CMI para culminar con éxito la extracción del catéter.^(14,16)

Mediante los tratamientos antes expuestos se reporta más de 90 % de pacientes libres de catéter doble J calcificado y litiasis urinaria (Fig. 2). Las litiasis residuales, una vez extraído el catéter, pueden ser tratadas también por CMI, en el mismo acto quirúrgico o en otros tiempos operatorios.⁽¹⁷⁾

Las complicaciones intraoperatorias también son reportadas, generalmente se trata de lesiones ureterales y fragmentación intraoperatoria del catéter. Las más frecuentes aparecen durante el posoperatorio, aunque en menos del 20 % de los pacientes. La fiebre, el dolor, los vómitos, la hematuria con requerimiento de transfusión, la retención aguda de orina, la pielonefritis aguda no obstructiva, la sepsis con necesidad de cuidados intensivos, los urinomas, la migración espontánea del nuevo catéter colocado y el daño renal agudo, entre otras, son las más descritas.^(10,21,22)

La CMI para el tratamiento de estos pacientes y sus complicaciones es una temática no estudiada en el país, donde se ha iniciado la ejecución de un proyecto de investigación multicéntrico que pretende evaluar aspectos relacionados con el tema. El resultado aporta un acercamiento al conocimiento de esta compleja complicación derivada de la permanencia prolongada de catéteres ureterales en la vía urinaria, sin suficiente supervisión médica y sintetiza los resultados favorables de su tratamiento mediante cirugía de mínimo acceso.

Conclusiones

El antecedente de litiasis urinaria y su tratamiento previo reiterado empleando catéter doble J, el cultivo de orina positivo, la presencia de comorbilidades y el tiempo de permanencia del catéter se asociaron significativamente con su calcificación.

Pero solo constituyeron factores predictivos de calcificación del doble J, su tiempo de permanencia y el antecedente de litiasis urinaria.

Impactos

- Impacto social

Elevar la calidad de la atención a pacientes que reciben procedimientos urológicos, con la disminución de los riesgos de morbilidad y mortalidad quirúrgicos por su repercusión y consecuencias en todas las esferas de la sociedad.

- Impacto científico

Aporte al conocimiento y para elevar la calidad de vida de los pacientes que reciben procedimientos urológicos que involucran la inserción de catéteres doble J como el tratamiento de litiasis urinaria, estenosis benignas o malignas (intraluminales, intramurales o extramurales) o cirugías reconstructivas de la vía urinaria evitando una complicación que puede llevar al paciente a la pérdida de la unidad renal.

- Primer estudio en el país sobre la calcificación del catéter ureteral JJ
- Tesis de Residente
- Desarrollo de tecnologías.
- Formación de educandos.
- 1 Tesis Maestría en ejecución.
- 4 Congresos Internacionales Congresos AUCA 2022 y 2023 y Congresos CAU 2022 y 2023.
- Tercer Lugar Trabajo Original Congreso AUCA 2022
- Primer premio en categoría de trabajo original en evento internacional. (III Congreso de la Asociación de Urologías de Centroamérica 2023
- 2 Publicaciones.
- Tratamiento mínimamente invasivo del catéter doble J calcificado.
 - Rev Cub Med Mil [Internet]. 2023;52(1):e02302023.
- [Cirugía mínimamente invasiva para el tratamiento del catéter doble J calcificado. Resultados preliminares](#)
JN Susana Noris, ST Roberto... - UROCENTRO ..., 2022 - urocentrocienfuegos.sld.cu

Impacto económico

Ahorro económico en concepto de necesidad de hospitalización y cirugía para el tratamiento de esta complicación, estadía hospitalaria, uso de equipamiento médico, medicamentos y recurso humano.

Referencias Bibliográficas

1. Leslie SW, Sajjad H. Double J Placement Methods Comparative Analysis. StatPearls. 2021 [acceso: 04/12/2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482453/#article-38763.s2>
2. Agarwal S, Sarpal R, Pathak P, Biswas M, Mittal A, Rathore K, et al. Tricks and tacks in the management of the forgotten double J stent. Int Surg J. 2018 [acceso: 27/11/2021]; 5(3): [aprox. 4 pant.]. Disponible en: <https://www.ijurgery.com/index.php/isi/article/view/2597/1832>
3. Kim DS, Lee SH. Huge encrusted ureteral stent forgotten for over 25 years: A case report. World J Clin Cases. 2020 [acceso: 06/12/2021]; 8(23): 6043-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7723703/>
4. el-Faqih SR, Shamsuddin AB, Chakrabarti A, Atassi R, Kardar AH, Osman MK, et al. Polyurethane internal ureteral stents in treatment of stone patients: morbidity related to indwelling times. J Urol. 1991

- [acceso: 29/11/2021]; 146(6):1487-91. Disponible en: <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2938146-6>
- 5.Kawahara T, Ito H, Terao H, Yoshida M, Matsuzaki J. Ureteral stent encrustation, incrustation, and coloring: morbidity related to indwelling times. *J Endourol.* 2012 [acceso: 29/11/2021]; 26(2):178-82. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/end.2011.0385?download=true>
 - 6.Legrand F, Saussez T, Ruffion A, Celia A, Djouhri F, Musi G, et al. Double Loop Ureteral Stent Encrustation According to Indwelling Time: Results of a European Multicentric Study. *J Endourol.* 2021 [acceso: 28/11/2021]; 35(1):84-90. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/end.2020.0254?download=true>
 - 7.Alnadhari I, Alwan MA, Salah MA, Ghilan AM. Treatment of retained encrusted ureteral Double-J stent. *ArchItalUrolAndrol.* 2019 [acceso: 01/12/2021]; 90(4):265-9. Disponible en: <https://pagepressjournals.org/index.php/aiua/article/view/aiua.2018.4.265/7843>
 - 8.Cheng W, Chiu YC, Fan YH, Lin SY, Chen SW. Risks of forgotten double-J ureteric stents after ureterorenoscopic lithotripsy in Taiwan: a nationwide population-based study. *Sci Rep.* 2020 [acceso: 22/11/2021]; 10(1):20711. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7691335/>
 - 9.Tomer N, Garden E, Small A, Palese M. Ureteral Stent Encrustation: Epidemiology, Pathophysiology, Management and Current Technology. *J Urol.* 2021 [acceso: 22/11/2021]; 205(1):68-77. Disponible en: <https://www.auajournals.org/doi/abs/10.1097/JU.0000000000001343>
 - 10.Ulker V, Celik O. Endoscopic, Single-Session Management of Encrusted, Forgotten Ureteral Stents. *Medicina (Kaunas).* 2019 [acceso: 26/11/2021]; 55(3): [aprox. 9 pant.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6473799/>
 - 11.El-Tatawy H, El-Abd AS, Gameel TA, Ramadan AR, AboFarha MO, Sabaa MA, et al. Management of forgotten encrusted JJ stents using extracorporeal shockwave lithotripsy: A single-centre experience. *Arab J Urol.* 2019 [acceso: 21/11/2021]; 17(2):132-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6600063/>
 - 12.Lin T-F, Lin W-R, Chen M, Yang T-Y, Hsu J-M, Chiu AW. The risk factors and complications of forgotten double-J stents: A single-center experience. *J Chin Med Assoc.* 2019 [acceso: 22/11/2021]; 82(10):767-71. Disponible en: https://journals.lww.com/jcma/Fulltext/2019/10000/The_risk_factors_and_complications_of_forgotten.9.aspx
 - 13.Polat H, Yücel M, Utangaç MM, Benlioğlu C, Gök A, Çift A, et al. Management of Forgotten Ureteral Stents: Relationship Between Indwelling Time and Required Treatment Approaches. *BalkanMed J.* 2017 [acceso: 01/12/2021]; 34(4):301-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5615961/>
 - 14.Mahmood K, Singh KH, Upadhyay R, Kumar V, Kumar A, Singh DK. Management of forgotten double-J stent in a tertiary care center with ten years of experience: a retrospective study. *IntSurg J.* 2020 [acceso: 04/12/2021]; 7(8): [aprox. 6 pant.]. Disponible en: <https://www.ijurgery.com/index.php/isi/article/view/6104/3974>
 - 15.Abdelaziz AY, Fouda WB, Mosharafa AA, Abelasoul MA, Fayyad A, Fawzi K. Forgotten ureteral stents: Risk factors, complications and management. *Afr J Urol.* 2018 [acceso: 22/11/2021]; 24(1):28-33. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S111057041730098X>
 - 16.Patil S, Raghuvanshi K, Jain DK, Raval A. Forgotten ureteral double-J stents and related complications: a real-world experience. *Afr J Urol.* 2020 [acceso: 05/12/2021]; 26(1): [aprox. 8 pant.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12301-020-0020-3>
 - 17.Guner E, Seker KG. Comparison of Two Different Scoring Systems in Encrusted Ureteral Stent Management: A Single-Center Experience. *Urol J.* 2020 [acceso: 23/11/2021]; 17(3):248-51. Disponible en: <https://journals.sbmu.ac.ir/urolj/index.php/uij/article/view/5516>
 - 18.DisselhorstGW, ReimerinkJJ, van derVijghRK, Sandkuyl R, Kauer PC, Reinhard R, et al. Inter- and Intraobserver Agreement in Measuring Urolithiasis Density on Nonenhanced Computed Tomography. *J Endourol.* 2020 [acceso: 05/12/2021]; 34(4):417-22. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/epub/10.1089/end.2019.0811>

- 19.Arenas JL, Shen JK, Keheila M, Abourbih SR, Lee A, Stokes PK, et al. Kidney, Ureter, and Bladder (KUB): A Novel Grading System for Encrusted Ureteral Stents. *Urology*. 2016 [acceso: 23/11/2021]; 97:51-5. Disponible en: [https://www.goldjournal.net/article/S0090-4295\(16\)30382-X/fulltext](https://www.goldjournal.net/article/S0090-4295(16)30382-X/fulltext)
- 20.Acosta Miranda AM, Milner J, Turk TM. The FECal Double-J: a simplified approach in the management of encrusted and retained ureteral stents. *J Endourol*. 2009 [acceso: 29/11/2021]; 23(3):409-15. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/epdf/10.1089/end.2008.0214>
- 21.Vajpeyi V, Chipde S, Khan FA, Parashar S. Forgotten double-J stent: Experience of a tertiary care center. *Urol Ann*. 2020 [acceso: 22/11/2021]; 12(2):138-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7292427/>
- 22.Lopes RI, Perrella R, Watanabe CH, Beltrame F, Danilovic A, Murta CB, et al. Patients with encrusted ureteral stents can be treated by a single session combined endourological approach. *IntBraz J Urol*. 2021 [acceso: 22/11/2021]; 47(3):574-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7993973/>