





Correlación entre BI-RADS 4 y resultados histopatológicos en lesiones atípicas de mama

Correlation between BI-RADS 4 and histopathological results in atypical breast lesions

Correlação entre BI-RADS 4 e resultados histopatológicos em lesões mamárias atípicas

Patricio Alonso Jaramillo-Guerrero^{1*} , María Fernanda Huilcapi-Carrillo¹ , Jerry Paúl Jácome-Pinela¹ , Yuleydis Milá-Barbier¹ 

¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato, Ecuador.

¹ Policlínico Universitario "4 de Abril". Guantánamo, Cuba.

*Autor para la correspondencia: ua.patriciojaramillo@uniandes.edu.ec

Recibido: 18-09-2023 Aprobado: 05-12-2023 Publicado: 19-12-2023

RESUMEN

Introducción: las lesiones atípicas de la glándula mamaria afectan a un total de 20 000 mujeres en el mundo. La categorización BI-RADS 4 se considera indefinida y tiene variación considerable a malignidad hasta con cinco años de seguimiento. **Objetivo:** establecer la correlación entre los informes BI-RADS 4 y hallazgos histopatológicos en mujeres con diagnóstico de patología atípica de mama que aceden a la consulta de Ginecología y Obstetricia del Hospital Provincial General Docente de Riobamba, Ecuador. **Método:** se realizó un estudio de tipo analítico correlacional, retrospectivo, no experimental, de corte transversal en el periodo enero-diciembre de 2021, en 78 pacientes de 20 a 70 años. Los datos fueron tomados de las historias clínicas. Para la validez de pruebas se usó pruebas estadísticas tipo Ji cuadrado de correlación con intervalos de confianza del 95 % e índice de error del 5 %.

Resultados: el principal factor de riesgo observado fue la edad ≥ 40 años (26,92 %), seguido de: deformidad mamaria (20,51 %), y recurrencia de nódulos (15,38 %). En relación a las subcategorías del informe BI-RADS 4, se observó que el tipo C fue la de mayor prevalencia con 39 casos (50 %). Predominó la hiperplasia ductal con el 44,87 % y la fue de un 95,83 % con una especificidad del 70 %. Hubo una significación asintónica de 0,001 entre BI-RADS 4 y resultados histopatológicos. **Conclusiones:** las lesiones subcategorizadas como BI-RADS 4C tienen mayor probabilidad de malignizar debido a que se asocian principalmente a hiperplasia ductal, siendo esta el principal cáncer mamario en mujeres mayores de 40 años.

Palabras clave: BI-RADS 4; lesión glandular atípica de la mama; ecografía

ABSTRACT

Introduction: atypical lesions of the mammary gland affect a total of 20,000 women worldwide. The BI-RADS 4 categorization is considered indefinite and has considerable variation to malignancy with up to five years of follow-up.

Objective: to establish the correlation between BI-RADS 4 reports and histopathological findings in women with a diagnosis of atypical breast pathology who attend the Gynecology and Obstetrics consultation of the Hospital Provincial General Docente de Riobamba, Ecuador. **Method:** a correlational, retrospective, non-experimental, cross-sectional analytical study was carried out in the period January-December 2021, in 78 patients aged 20 to 70 years. The data were taken from the medical records. For the validity of the tests, Chi-square correlation statistical tests were used with 95% confidence intervals and an error rate of 5%.

Results: the main risk factor observed was age ≥ 40 years (26.92%), followed by: breast deformity (20.51%), and recurrence of nodules (15.38%). In relation to the subcategories of the BI-RADS 4 report, it was observed that type C was the most prevalent with 39 cases (50%). Ductal hyperplasia predominated with 44.87% and was 95.83% with a specificity of 70%. There was an asymptomatic significance of 0.001 between BI-RADS 4 and histopathological results. **Conclusions:** lesions subcategorized as BI-RADS 4C are more likely to become malignant because they are mainly associated with ductal hyperplasia, this being the main breast cancer in women over 40 years of age.

Keywords: BI-RADS 4; atypical glandular lesion of the breast; ultrasound

RESUMO

Introdução: lesões atípicas da glândula mamária afetam um total de 20.000 mulheres em todo o mundo. A categorização BI-RADS 4 é considerada indefinida e apresenta variação considerável para malignidade com até cinco anos de acompanhamento. **Objetivo:** estabelecer a correlação entre os laudos BI-RADS 4 e os achados histopatológicos em mulheres com diagnóstico de patologia mamária atípica que atendem na consulta de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Provincial General Docente de Riobamba, Equador. **Método:** estudo correlacional, retrospectivo, não experimental, transversal, analítico, foi realizado no período de janeiro a dezembro de 2021, em 78 pacientes com idade entre 20 e 70 anos. Os dados foram retirados dos prontuários médicos. Para a validade dos testes foram utilizados testes estatísticos de correlação qui-quadrado com intervalos de confiança de 95% e taxa de erro de 5%.

Resultados: o principal fator de risco observado foi idade ≥ 40 anos (26,92%), seguido de: deformidade mamária (20,51%) e recorrência de nódulos (15,38%). Em relação às subcategorias do relatório BI-RADS 4, observou-se que o tipo C foi o mais prevalente com 39 casos (50%). A hiperplasia ductal predominou com 44,87% e foi de 95,83% com especificidade de 70%. Houve significância assintomática de 0,001 entre o BI-RADS 4 e os resultados histopatológicos.

Conclusões: lesões subcategorizadas como BI-RADS 4C têm maior probabilidade de se tornarem malignas porque estão associadas principalmente à hiperplasia ductal, sendo este o principal câncer de mama em mulheres com mais de 40 anos.

Palavras-chave: BI-RADS 4; lesão glandular atípica da mama; ultrassom

Cómo citar este artículo:

Jaramillo Guerrero PA, Huilcapi Carrillo MF, Jácome Pinela JP, Milá-Barbier Y. Correlación entre BI-RADS 4 y resultados histopatológicos en lesiones atípicas de mama. Rev Inf Cient [Internet]. 2023 [citado día mes año]; 102:4410. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.10402949>



INTRODUCCIÓN

Los trastornos atípicos de la glándula mamaria son un grupo heterogéneo de lesiones que abarcan todos los componentes del tejido mamario ya sea de tipo glandular, estromal o epitelial. Para una adecuada interpretación y reporte de estas lesiones se por imágenes se utiliza el sistema BI-RADS 5a edición (*Breast Imaging-Reporting and Data System*, por sus siglas en inglés), el mismo que permite estandarizar el léxico ecográfico y radiológico.

La atipia mamaria si bien es una enfermedad benigna tiene un riesgo potencial de malignidad, según Grumpelt, *et al.*,⁽¹⁾ los cambios observados son división celular anómala pero con adecuada capacidad de mantener la celularidad donde el núcleo aún puede sintetizar proteínas estructurales de secuenciación normal.⁽²⁾

A nivel mundial la hiperplasia atípica tiene una incidencia del 36 % en mujeres mayores de 30 años y del 47 % a partir de los 50 años, por lo que es la lesión benigna con mayor riesgo relativo de conversión a malignidad cuyo cohorte es de 5:1.⁽³⁾ La capacidad de malignización sucede cuando la expansión monoclonal se altera e invade la membrana basal. Se estima que es más frecuente en mujeres con exposición hormonal, supresión genética, factores raciales y la ubicación geográfica parece tener un rol igual de importante.⁽⁴⁾

Histológicamente las lesiones atípicas se clasifican en relación al territorio de la unidad funcional mamaria que se encuentra comprometido.⁽⁵⁾ Así las lesiones pueden afectar el ducto, el lóbulo o el epitelio de revestimiento siendo más frecuente las lesiones ductales en relación a las lobulares y epiteliales, siendo estas últimas observadas como hallazgos incidentales en cortes histopatológicos.⁽⁶⁾

El BI-RADS fue creado en 1993 por el American College of Radiology con el objetivo de estandarizar el reporte mamográfico al proporcionar un léxico específico para las lesiones mamarias mediante las diferentes técnicas de imagen.⁽⁷⁾

La última edición del BI-RADS®, publicada en febrero de 2014, realizó modificaciones en la terminología y amplió el léxico para la mastografía, la ecografía y la resonancia magnética, creando nuevos descriptores y eliminando otros con el fin de facilitar la categorización de lesiones.

En el BI-RADS 5a edición el principal cambio fue la subdivisión de la categoría 4 en las subdivisiones: 4A, 4 B y 4C, tanto para los hallazgos mamográficos y ecográficos. Todas las pacientes con un resultado de BI-RADS 4 deben ser sometidas a la biopsia de la lesión para que se pueda establecer el diagnóstico correcto según recomienda la American College of Radiology.⁽⁸⁾

En cuanto a su porcentaje de conversión a malignidad: BI-RADS 4A: Lesión con baja sospecha de malignidad (2 a 10 % de riesgo de cáncer). BI-RADS 4B: Lesión con moderada sospecha de malignidad- 11 a 50 % de riesgo de cáncer.⁽⁸⁾ Mientras que las lesiones catalogadas como BI-RADS 4C: Lesión con alta sospecha de malignidad- 51 a 95 % de riesgo de cáncer.



La diferencia es que en la paciente con BI-RADS 4A, lo esperado es que la biopsia confirme una lesión benigna, mientras que en la BI-RADS 4C, lo esperado es que la biopsia confirme el diagnóstico de cáncer, es por este motivo que a partir de la categoría 4 es necesario la confirmación por estudios citológicos o histopatológicos según indica Masroor⁽⁹⁾ y Okello⁽¹⁰⁾, además en base a los resultados obtenidos se puede sugerir la periodicidad de seguimiento.

Las lesiones mamarias catalogadas como BI-RADS con presencia de atenuación acústica (31,2 %), lesión mayor a 3,5 cm, presencia de calcificaciones (61,2 %) se asocian a carcinoma ductal *in situ* de la mama. La presencia de atipias observadas al microscopio altera los componentes estructurales de conductos con signos de neovascularización lo que le confiere una alteración de la ecogenicidad y radioopacidad alterada tanto por ecografía y mamografía. Según este autor el riesgo relativo es de 0,7 para desarrollar carcinoma ductal y de 0,3 para desarrollar carcinoma lobulillar *in situ*. En cuanto a los subgrupos de edad, la incidencia es mayor a partir de los 45 años.⁽¹¹⁾

Por todo lo antes dicho se realizó esta investigación con el objetivo de establecer la correlación entre los informes BI-RADS 4 y hallazgos histopatológicos en mujeres con diagnóstico de patología atípica de mama que aceden a la consulta de Ginecología y Obstetricia del Hospital Provincial General Docente de Riobamba, Ecuador.

MÉTODO

Se realizó un estudio de tipo analítico-correlacional, no experimental, retrospectivo de corte transversal cuyas variables de estudio fueron los componentes incluidos en el sistema BI-RADS 5a edición, categoría 4 y resultados de informes histopatológicos.

Criterios de inclusión:

Mujeres entre 20 y 70 años de edad con: Imagen sugerente de tumor mamario identificado por mamografía o ecografía mamaria cuyo informe reporte como BI-RADS 4.

Criterios de exclusión:

Mujeres 20 y 70 años con diagnóstico de tumor mamario identificado por pruebas de imagen que tengan categoría BI-RADS con categoría diferente a la catalogada como 4, mujeres que tengan cirugías previas de mama en lugar de la lesión actual, historial clínico incompleto, seguimiento deficiente y cuyo diagnóstico no haya sido realizado en el hospital sede de la investigación.

Los datos se obtuvieron del área de consulta externa de Ginecología y Obstetricia del Hospital Provincial General Docente de Riobamba en el período 01 de enero al 31 de diciembre del 2021, la fuente primaria de información reposa en los archivos de estadística de dicha institución.

En el período de investigación se cuantificó un total 837 casos, 175 mujeres fueron catalogadas como lesiones atípicas de mama y según la clasificación BI-RADS 4 se incluyeron 78 casos, siendo esta la población de estudio en base a los criterios de inclusión y exclusión correspondientes.



Las variables estudiadas fueron: lesiones glandulares atípicas de la mama, informe BI-RADS 4 y hallazgos histopatológicos.

El instrumento de recolección de datos fue validado por el servicio de Estadística y Mastología, para una adecuada toma de información se acudió a la historia clínica de cada paciente y al sistema informático MIS, como fuentes primarias de información.

Se empleó la prueba estadística Ji cuadrado, con intervalos de confianza fueron del 95 % e índice de error del 5 %.

RESULTADOS

El principal factor de riesgo observado fue la edad ≥ 40 años, seguido por: deformidad mamaria (20,51 %), recurrencia de nódulos (15,38 %), obesidad (11,54 %) y tabaquismo (10,26 %), como se puede apreciar en la Tabla 1.

Tabla 1. Factores de riesgo

Factores de riesgo	No. de casos	%
Edad ≥ 40 años	21	26,92
Tabaquismo	8	10,26
Obesidad	9	11,54
Antecedentes familiares	7	8,97
Deformidad mamaria	16	20,51
Recurrencia de nódulos	12	15,38
Ninguno	5	6,41
Total	78	100,00

Fuente: Estadística Hospital General Docente Riobamba.

En la Tabla 2 se reflejan las subcategorías BI-RADS 4 observadas en la población de estudio que fueron: BI-RADS 4A con 14 casos (17,95 %); BI-RADS 4B, 25 casos (32,05 %) y BI-RADS 4C, 39 casos (50,00 %).

Tabla 2. Lesiones BI-RADS 4 según categorías

BI-RADS 4	No de casos	%
BI-RADS 4A	14	17,95
BI-RADS 4Bb	25	32,05
BI-RADS 4C	39	50,00
Total	78	100,00

Fuente: Estadística Hospital General Docente Riobamba.

Se aprecia en la Tabla 3 que 35 de los 43 casos analizados presentaron valores de factor de crecimiento placentario por encima de 8 medidos entre las 13 a 24 semanas; lo que les confiere riesgo relativo de desarrollar preeclampsia.



Tabla 3. Hallazgos histopatológicos

Hallazgo histopatológico	N° de casos	Porcentaje
Hiperplasia epitelial	17	21,79
Hiperplasia ductal	35	44,87
Hiperplasia lobulillar	26	33,33
Total	78	100,00

Fuente: Estadística Hospital General Docente Riobamba.

Se determinó la sensibilidad y especificidad de los resultados BI-RADS 4 en función de la presencia o no de atipias, los resultados obtenidos fueron: la sensibilidad fue de un 95,83 % y la especificidad del 70,0 %. El valor predictivo positivo fue del 0,84. El valor predictivo negativo fue del 0,91 (Tabla 4, Gráfico 1).

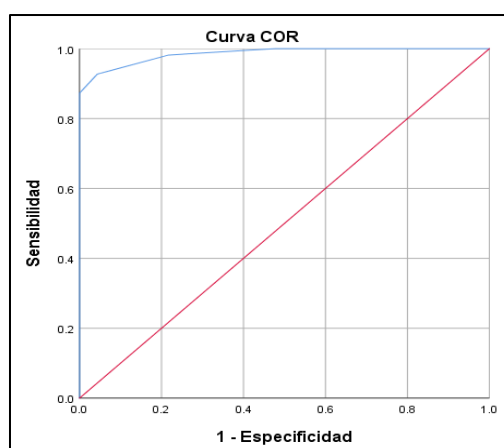
Estos datos sugieren que los resultados BI-RADS 4 fueron adecuadamente significativos para discriminar sujetos sanos y enfermos en la población de estudio.

Tabla 4. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos para lesiones BI-RADS 4

Cálculo de sensibilidad, especificidad, VPP Y VPN			
	BI-RADS +	BI-RADS -	Total
Atipia presente	46	9	55
Atipia ausente	2	21	23
	Sensibilidad		95,83
	Especificidad		70,00
	VPP		0,84
	VPN		0,91

Leyenda: VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

Fuente: Estadística Hospital General Docente Riobamba.

**Gráfico 1.** Curva ROC para lesiones BI-RADS 4 y atipia mamaria.

A través de la prueba Ji cuadrado se compararon los valores obtenidos y esperados entre los hallazgos histopatológicos y los informes BI-RADS 4, los que arrojaron una significación asintótica de 0,001. Esto indica que existe una adecuada relación de asociación entre ambas variables de estudio (Tabla 5).

Tabla 5. Prueba Ji cuadrado entre BI-RADS 4 y resultados histopatológicos

BI-RADS 4/ Resultados histopatológicos	
	Hallazgo histopatológico
Ji cuadrado	13.128 ^a
G1	2
Sig. asintótica	0,001

DISCUSIÓN

Los datos obtenidos en la presente investigación sugieren una correlación estadística entre categorización BI-RADS 4 y resultados histopatológicos atípicos de tejido glandular mamario. Estos resultados guardan semejanza a los obtenidos por Elverici, *et al.*⁽¹²⁾ en un estudio de serie de casos el 38,7 % de lesiones catalogadas bajo denominación categoría 4 presentaron asociación con malignidad, de este porcentaje el 19,5 % correspondió a subcategoría 4A, el 19,5 % a 4B y el 41,5 % a 4C. En la presente, se observó un porcentaje de correlación del (44,57 %) y cuya incidencia por edad fue mayor a los 41 años.

En cuanto a la incidencia de esta fue del (44,57 %) especialmente en mujeres con una media de edad de 41 años, estos datos son equiparables por los obtenidos por Faguy⁽¹³⁾ y Co⁽¹⁴⁾ quienes demostraron una incidencia del 8 % para subcategoría (4A) y del 94 % para subcategoría (4C) lo que le confiere un rango medio del (41,3 %) para conversión a carcinoma, dato que es similar a los obtenidos en la presente investigación.

En relación a los factores de riesgo según Punglia, *et al.*⁽¹⁵⁾ la heterogenicidad asociada a lesiones atípicas de mama depende de ciertas condicionantes ambientales asociadas al rasgo genético. Así para este autor la obesidad tiene un riesgo relativo de 5:1 con un porcentaje de incidencia del (23,2 %) dato que es el doble al observado en la presente investigación con un valor promedio de (11,54 %). Las mujeres anglosajonas tienen más hábitos de fumar con un (36,2 %) frente a la población observada en el hospital sede investigación cercana a un (10,26 %). Un dato con características similares fue la presencia de asimetrías con un (2,7 %) según Punglia, *et al.*⁽¹⁵⁾ y un (2,51 %) en la observada en la presente investigación.

CONCLUSIONES

Las lesiones subcategorizadas como BI-RADS 4C tienen mayor probabilidad de malignizar debido a que se asocian principalmente a hiperplasia ductal, siendo esta el principal cáncer mamario en mujeres mayores de 40 años.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grumpelt AM, Ignatov A, Tchaikovski SN, Burger E, Costa SD, Eggemann H. Tumor characteristics and therapy of elderly patients with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2016 [citado 4 Nov 2023]; 142(5):1109-1116. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00432-015-2111-2>
2. Danforth DN. Molecular profile of atypical hyperplasia of the breast. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2018 [citado 4 Nov 2023]; 167(1):9-29. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4488-x>
3. Kanbayashi C, Iwata H. Current approach and future perspective for ductal carcinoma in situ of the breast. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2017 [citado 4 Nov 2023]; 47(8):671-677. DOI: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyx059>
4. Yeong J, Thike AA, Tan PH, Iqbal J. Identifying progression predictors of breast ductal carcinoma in situ. *J Clin Pathol* [Internet]. 2017 [citado 4 Nov 2023]; 70(2):102-108. DOI: <https://doi.org/10.1136/iclinpath-2016-204154>
5. Barrio AV, Van Zee KJ. Controversies in the Treatment of Ductal Carcinoma in Situ. *Annu Rev Med* [Internet]. 2017 [citado 4 Nov 2023]; 68:197-211. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050715-104920>
6. Shah C, Wobb J, Manyam B, Kundu N, Arthur D, Wazer D, Vicini F. Management of Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: A Review. *JAMA Oncol* [Internet]. 2016 [citado 4 Nov 2023]; 2(8):1083-1088. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0525>
7. Scheifman D. BIRADS 5a edición. Ecografía. *Rev Arg Mastol* [Internet]. 2016 [citado 4 Nov 2023]; 36(127):44-52. Disponible en: https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2016_v36_n127/revista-SAMAS-127-44-52.pdf
8. American College of Radiology. Breast Imaging Reporting & Data System (BI-RADS®) [Internet]. Buenos Aires: ACR; 2018. [citado 4 Nov 2023]. Disponible en: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/BI-Rads>
9. Masroor I, Rasool M, Saeed SA, Sohail S. To asses inter- and intra-observer variability for breast density and BIRADS assessment categories in mammographic reporting. *J Pak Med Assoc* [Internet]. 2016 [citado 4 Nov 2023]; 66(2):194-197. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26819167/>
10. Okello J, Kitembo H, Bugeza S, Galukande M. Breast cancer detection using sonography in women with mammographically dense breasts. *BMC Med Imaging* [Internet]. 2014 [citado 4 Nov 2023]; 14:41. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12880-014-0041-0>
11. Li YY, Liu C, Geng J, Li JG, Jin F, Wang XM. The differences of phyllodes and acoustic attenuation in breast lesions diagnosed with Breast Imaging-Reporting and Data System for Ultrasonography (BI-RADS-US) category 4C. *Eur J Gyn Oncol* [Internet]. 2015 [citado 4 Nov 2023]; 36(3):294-297. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10043-015-0041-0>



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26189256>

∟

12. Elverici E, Barca AN, Aktas H, Ozsoy A, Zengin B, Cavusoglu M, Araz L. Nonpalpable BI-RADS 4 breast lesions: sonographic findings and pathology correlation. *Diagn Interv Radiol* [Internet]. 2015 [citado 4 Nov 2023]; 21(3): 189-194. DOI:

<https://doi.org/10.5152/dir.2014.14103>

13. Co M, Kwong A, Shek T. Factors affecting the under-diagnosis of atypical ductal hyperplasia diagnosed by core needle biopsies – A 10-year retrospective study and review of the literature. *Int J Sur* [Internet]. 2018 [citado 4 Nov 2023]; 49:27-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2017.11.005>

14. Faguy K. Breast Sonography and Mammography: Complementarity and Correlation. *Radiol Technol* [Internet]. 2017 sep [citado 4 Nov 2023].; 89(1):45m-64m.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28904171>

∟

15. Punglia RS, Bifolck K, Golshan M, Lehman C, Collins L, Polyak K, King TA. Epidemiology, Biology, Treatment, and Prevention of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS). *JNCI Cancer Spectr* [Internet]. 2018 [citado 4 Nov 2023]; 2(4):pky063. DOI:

<https://doi.org/10.1093/jncics/pky063>

Declaración de conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores:

Conceptualización: Patricio Alonso Jaramillo-Guerrero, María Fernanda Huilcapi-Carrillo, Jerry Paúl Jácome-Pinela.

Curación de datos: Patricio Alonso Jaramillo-Guerrero, María Fernanda Huilcapi-Carrillo, Jerry Paúl Jácome-Pinela, Yuleydis Milá-Barbier.

Análisis formal: Patricio Alonso Jaramillo-Guerrero, María Fernanda Huilcapi-Carrillo, Jerry Paúl Jácome-Pinela.

Investigación: Patricio Alonso Jaramillo-Guerrero, María Fernanda Huilcapi-Carrillo, Jerry Paúl Jácome-Pinela, Yuleydis Milá-Barbier.

Metodología: Patricio Alonso Jaramillo-Guerrero, María Fernanda Huilcapi-Carrillo, Jerry Paúl Jácome-Pinela, Yuleydis Milá-Barbier.

Administración del proyecto: Patricio Alonso Jaramillo-Guerrero.

Supervisión: Patricio Alonso Jaramillo-Guerrero, María Fernanda Huilcapi-Carrillo.

Validación: María Fernanda Huilcapi-Carrillo, Jerry Paúl Jácome-Pinela, Yuleydis Milá-Barbier

Redacción-borrador original: Patricio Alonso Jaramillo-Guerrero, María Fernanda Huilcapi-Carrillo, Jerry Paúl Jácome-Pinela, Yuleydis Milá-Barbier.

Redacción-revisión y edición: Patricio Alonso Jaramillo-Guerrero, María Fernanda Huilcapi-Carrillo, Jerry Paúl Jácome-Pinela, Yuleydis Milá-Barbier.

Financiación:

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de este artículo.

