

## Artículo original

doi: 10.35366/118846

## Eficacia de la dosis única de ácido tranexámico prequirúrgica para prevenir la pérdida de sangre en el reemplazo articular total de cadera y rodilla

*Efficacy of single-dose preoperative tranexamic acid to prevent blood loss in total hip and knee joint replacement*Campos-Flores D,<sup>\*,‡</sup> Lameiro-Sánchez FP,<sup>\*</sup> Galicia-Zamalloa AL<sup>‡</sup>

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Hospital Regional Puebla. Puebla, México.

**RESUMEN. Introducción:** el sangrado trans y postquirúrgico en las artroplastias totales de cadera y rodilla es la preocupación más frecuente del cirujano. Existen múltiples estrategias para disminuir esta tasa de transfusión, como son el empleo de ácido tranexámico, del cual aún no existe un consenso establecido de la dosis idónea. **Objetivo:** evaluar la eficacia y seguridad de una dosis única de ácido tranexámico prequirúrgica para reducir la pérdida de sangre en la artroplastia total de cadera y rodilla. **Materiales y métodos:** se analizó un total de 60 pacientes. Los participantes fueron distribuidos de forma aleatoria en dos grupos: grupo control al cual no se le administró ácido tranexámico y un grupo experimental al que se le administró 1 g de ácido tranexámico 30 minutos antes de iniciar el evento quirúrgico. Se analizó la pérdida de sangre, la velocidad y el volumen de transfusión de sangre, así como el nivel de hemoglobina. **Resultados:** la pérdida de hemoglobina en el grupo control fue  $3.5 \pm 1.4$  g/dl, en comparación con el grupo experimental, donde fue  $2.5 \pm 1.5$  g/dl;  $p = 0.006$ . La pérdida del hematocrito fue de  $10.6\% \pm 3.5$  para el grupo control, en comparación con  $8\% \pm 4.9$  para el grupo experimental;  $p = 0.02$ . La transfusión sanguínea sólo se realizó en tres pacientes (5%), dos del grupo control y uno del grupo experimental ( $p = 0.4$ ). **Conclusión:** la dosis intraveno-

**ABSTRACT. Introduction:** transfusion-related complications are a major concern for surgeons performing total hip and knee arthroplasty (THA and TKA). Several strategies have been implemented to reduce transfusion rates, including the use of tranexamic acid (TXA), whose optimal dosage remains a matter of debate. **Objective:** to evaluate the efficacy and safety of a single pre-surgical dose of TXA in reducing blood loss in THA and TKA. **Material and methods:** sixty patients were enrolled. Patients were randomly assigned to either a control group (no TXA) or an experimental group (1 g TXA 30 minutes before surgery). Blood loss, blood transfusion rate and volume, and hemoglobin levels were analyzed. **Results:** hemoglobin loss in the control group was  $3.5 \pm 1.4$  g/dl compared to  $2.5 \pm 1.5$  g/dl in the experimental group ( $p = 0.006$ ). Hematocrit loss was  $10.6\% \pm 3.5$  in the control group and  $8\% \pm 4.9$  in the experimental group ( $p = 0.02$ ). Blood transfusion was only required in 3 patients (5%): 2 in the control group and 1 in the experimental group ( $p = 0.4$ ). **Conclusions:** a single pre-surgical intravenous dose of 1 g TXA reduces hemoglobin loss in patients undergoing THA and TKA.

## Nivel de evidencia: I

\* Servicio de Traumatología y Ortopedia. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Hospital Regional Puebla. Puebla, México.

‡ Servicio de Traumatología y Ortopedia. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP). Puebla, México.

## Correspondencia:

Dra. Ana Luisa Galicia-Zamalloa  
Privada 11A sur 5519, Col. Prados Agua Azul, C.P. 72430, Puebla, Pue.  
E-mail: ana.galicia@alumno.buap.mx

Recibido: 13-03-2024. Aceptado: 12-09-2024.

**Citar como:** Campos-Flores D, Lameiro-Sánchez FP, Galicia-Zamalloa AL. Eficacia de la dosis única de ácido tranexámico prequirúrgica para prevenir la pérdida de sangre en el reemplazo articular total de cadera y rodilla. Acta Ortop Mex. 2025; 39(1): 8-12. <https://dx.doi.org/10.35366/118846>



sa de 1 g prequirúrgico de ácido tranexámico disminuye la pérdida de hemoglobina de pacientes sometidos a reemplazo total articular de cadera y rodilla.

**Palabras clave:** transfusión sanguínea, pérdida de sangre, artroplastía total de cadera, artroplastía total de rodilla, ácido tranexámico.

**Keywords:** blood transfusion, blood loss, total hip arthroplasty, total knee arthroplasty, tranexamic acid.

#### Abreviaturas:

OR = razón de momios (*odds ratio*)

IC95% = intervalo de confianza de 95%

## Introducción

Los reemplazos articulares totales de rodilla y cadera son procedimientos comunes en nuestro medio,<sup>1</sup> sólo en Estados Unidos se realizan aproximadamente 600,000 y 280,000, respectivamente, con una tendencia hacia el aumento debido al envejecimiento poblacional.<sup>2</sup> Este tipo de procedimientos provee una mejoría en la calidad de vida en los pacientes con artrosis en estadios avanzados.

Al ser estos procedimientos mayores, el sangrado es un aspecto preocupante para el médico ortopedista y, por ello, un aumento en la necesidad de realizar transfusiones sanguíneas.<sup>3</sup> La pérdida sanguínea total no sólo ocurre en el período transquirúrgico, existe una pérdida oculta en el período postoperatorio.<sup>4,5</sup> Existe evidencia sobre los riesgos que representa la transfusión sanguínea; aumento del riesgo de infección postquirúrgica, incremento en la estancia hospitalaria y en la morbilidad global.<sup>6</sup>

El beneficio que representa el uso del ácido tranexámico, sin aumentar la incidencia de trombosis venosa, infarto al miocardio, accidente isquémico transitorio, está bien documentada y apoya su uso como una de las formas más efectivas para reducir la pérdida sanguínea en pacientes sometidos a reemplazo total articular.<sup>1,6,7</sup> Sin embargo, no existe un consenso sobre el régimen óptimo de administración del ácido tranexámico para reducir pérdidas de sangre trans y postoperatorias en los reemplazos articulares.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia de una dosis prequirúrgica de ácido tranexámico (1 g) en la disminución del sangrado asociado a reemplazo articular total de rodilla y cadera, así como la disminución de la tasa de transfusiones sanguíneas.

## Material y métodos

Este fue un ensayo controlado aleatorio prospectivo y fue aprobado por el comité de ética institucional (número de registro: 168.2022). Se obtuvieron consentimientos informados escritos de todos los participantes. Desde Mayo 2022 hasta Octubre 2022 en el Hospital Regional de Alta Especialidad del ISSSTE Puebla. Un total de 60 participantes programados para su cirugía cumplieron todos los criterios

de inclusión que consistieron en ser pacientes sometidos a reemplazo total articular de cadera o rodilla unilateral en el período de estudio con diagnóstico de coxartrosis o gonartrosis, pacientes mayores de 40 años y con peso superior a 40 kg. Se registraron 58 pacientes sometidos a una artroplastía total de rodilla unilateral primaria y dos pacientes sometidos a una artroplastía total de cadera unilateral primaria en nuestro hospital.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente, antecedente de trombosis venosa profunda, en tratamiento con esteroides, con hipersensibilidad al ácido tranexámico, con insuficiencia renal o hepática, con enfermedad pulmonar avanzada, con hipercoagulabilidad, en terapia anticoagulante prolongada, con retinopatía, con enfermedades hematológicas con un INR > 1.4, con antecedente de convulsiones, con trastornos adquiridos de la visión de color y con algún cáncer activo fueron excluidos del estudio.

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó la fórmula para población infinita, se tomó un nivel de confianza de 95% un margen de error tipo I de 5% con una proporción de 50% de la cual se obtuvo un cálculo de muestra necesaria ideal de 60 pacientes. Para determinar el grupo al cual pertenecerán los participantes en el estudio, se distribuyeron de acuerdo con una designación aleatoria simple mediante el uso de números aleatorios en dos grupos de 30 pacientes; el grupo con la administración de dosis única de 1 g intravenoso (IV) prequirúrgico de ácido tranexámico y el grupo al cual no se le aplicó el ácido tranexámico.

La administración de ácido tranexámico se dio con la dilución de Solidtrax solución 100 mg en 250 ml de solución salina normal durante administración intravenosa. Se infundió 1 g 15 minutos antes de inflar el torniquete.

Todos los reemplazos articulares fueron realizados bajo anestesia con bloqueo regional. Los procedimientos de reemplazo articular fueron efectuados por el mismo cirujano articular. En el caso del reemplazo de rodilla, el torniquete neumático se aplicó en la parte proximal del muslo con 400 mmHg en todo el ciclo hasta el cierre de la herida. En los reemplazos de rodilla se realizó la misma técnica quirúrgica con abordaje anterior de rodilla y artrotomía pararrotiliana interna, se emplearon las guías intramedulares para cortes femorales y extramedulares para cortes tibiales, se utilizó una prótesis (Vanguard® Complete Knee System Zimmer Biomet). En los reemplazos de cadera, se realizó una incisión a través de un abordaje posterolateral mínimamente invasivo en posición de decúbito lateral,

se efectuó disección de la cápsula articular, se protegió el cuello femoral usando separadores de Hoffman y se ejecutó osteotomía con sierra. Se realizó la tracción y extracción de la cabeza del fémur, con la exposición del acetábulo se efectuó la preparación del acetábulo y la colocación del componente definitivo al acetábulo, se realizaron pruebas con los componentes de prueba en cuello y cabeza y, al tener un resultado satisfactorio, se llevó a cabo la colocación de los componentes definitivos (Groupe Lépine®). Se instruyó fisioterapia activa desde un día después de la operación para todos los pacientes.

La transfusión de sangre postoperatoria fue el resultado primario en este estudio. El nivel de hemoglobina fue medido preoperatoriamente y 24 horas postoperatoriamente. La transfusión de sangre se realizó cuando el nivel de hemoglobina postoperatoria fue inferior a 8 g/dl o a 10 g/dl y complicado con síntomas isquémicos intolerables o disfunción orgánica relacionada con la isquemia.

**Análisis estadístico.** Los datos se recolectaron en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel 18.0. Las variables numéricas se describieron con media y desviación estándar; las variables nominales, en frecuencia y porcentaje. Para la inferencia estadística se empleó la t de Student para diferencia de las medias en grupos independientes o bien U de Man Whitney, a través de programa SPSS versión 21.

Para comparar la eficacia en la prevención de sangrado de una sola dosis en contraste con la no aplicación de ácido tranexámico, empleamos  $\chi^2$  y calculamos el *odds ratio* (OR) con intervalo de confianza de 95% (IC95%) con un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Durante el período analizado, 58 pacientes se sometieron a artroplastía total de rodilla unilateral primaria y dos pacientes a una artroplastía total de cadera unilateral prima-

**Tabla 2: Hemoglobina y hematocrito posquirúrgico en pacientes con profilaxis con ácido tranexámico.**

Variable	Sin ácido tranexámico N = 30 Media $\pm$ DE	Con ácido tranexámico N = 30 Media $\pm$ DE	p*
Edad (años)	68.4 $\pm$ 6.8	67.0 $\pm$ 10.6	0.500
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28.8 $\pm$ 3.9	29.7 $\pm$ 4.9	0.400
Hemoglobina (g/dl)			
Prequirúrgica	14.6 $\pm$ 1.6	14.3 $\pm$ 1.7	0.500
Postquirúrgica	11.0 $\pm$ 1.7	11.8 $\pm$ 1.8	0.080
Hematocrito (%)			
Prequirúrgico	42.7 $\pm$ 3.9	43.0 $\pm$ 5.1	0.800
Postquirúrgico	32.1 $\pm$ 4.5	34.9 $\pm$ 5.1	<b>0.030</b>
Hemoglobina perdida (g/dl)	3.5 $\pm$ 1.4	2.5 $\pm$ 1.5	<b>0.006</b>
Hematocrito perdido (%)	10.6 $\pm$ 3.5	8.0 $\pm$ 4.9	<b>0.020</b>

DE = desviación estándar. IMC = índice de masa corporal. \*  $p < 0.05$ , t de Student.

ria. Del total, se observó que 31.7% eran hombres, mientras 68.3% eran mujeres.

Se determinó que la edad promedio de los participantes fue  $67 \pm 8$  años. Del número total de pacientes, dos se sometieron a una artroplastía total de cadera, mientras que los 58 pacientes restantes optaron por una artroplastía total de rodilla. A 21.7% de los participantes se les diagnosticó diabetes mellitus tipo 2, mientras que a 51.7% de ellos se les identificó como hipertensos. Además, una pequeña proporción de los pacientes, concretamente 1.7%, tenía dislipidemia, 3.3% padecía insuficiencia venosa periférica, 1.7% tenía una enfermedad cardíaca y 8.3% diagnóstico de artritis reumatoide (*Tabla 1*).

De los grupos evaluados, a 30 pacientes se les administró 1 g intravenoso de ácido tranexámico 30 minutos antes de la intervención quirúrgica y a 30 pacientes no se les aplicó.

La hemoglobina prequirúrgica promedio de los pacientes operados fue  $14.6 \pm 1.6$  g/dl y el hematocrito prequirúrgico de 42.8%. La pérdida de hemoglobina promedio de los pacientes que no recibieron ácido tranexámico fue  $3.5 \pm 1.4$  g/dl y el hematocrito de  $10.6 \pm 3.5\%$ ; mientras que en el grupo experimental que recibió ácido tranexámico prequirúrgico, hubo una pérdida promedio de hemoglobina de  $2.5 \pm 1.5$  g/dl y hematocrito de  $8 \pm 4.9\%$  (*Tabla 2*). La relación de la pérdida de hemoglobina entre los pacientes a quienes se les administra ácido tranexámico contra los que no se les administró, fue estadísticamente significativa ( $p = 0.006$ ) (*Figura 1*).

En total, tres pacientes de ambos grupos requirieron transfusión sanguínea (5%): dos del grupo control y uno del grupo experimental ( $p = 0.4$ ). En cuanto a las variables estudiadas y su relación con el requerimiento de transfusión, solamente se encontró que la insuficiencia venosa presentó necesidad de transfusión en 50% (1/2) en comparación con 3.4% (2/58) en quienes no tienen insuficiencia venosa (OR 28; IC95% 1.2 a 627.8;  $p = 0.03$ ).

**Tabla 1: Datos demográficos generales (N = 60).**

Variable	n (%)
Grupo de estudio	
Con ácido tranexámico	30 (50)
Sin ácido tranexámico	30 (50)
Sexo	
Femenino	41 (68.3)
Masculino	19 (31.7)
Comorbilidades	
HAS	31 (51.7)
DM2	13 (21.7)
Dislipidemia	1 (1.7)
Cardiopatía	1 (1.7)
Artritis reumatoide	5 (8.3)
Insuficiencia venosa	2 (3.3)
Requirió transfusión	3 (5.0)

DM2 = diabetes mellitus tipo 2. HAS = hipertensión arterial sistémica.

## Discusión

Los procedimientos ortopédicos mayores como el reemplazo total de rodilla y el reemplazo total de cadera comúnmente están asociados con una pérdida significativa de sangre. Para intervenir el sangrado, se han realizado múltiples estudios sobre la eficacia del uso del ácido tranexámico como agente antifibrinolítico para minimizar la pérdida de sangre durante estas cirugías.<sup>1,2,3,4,5,6</sup> El ensayo CRASH-2 realizado en 2010 probó el uso del ácido tranexámico,<sup>6</sup> un análogo de la lisina que inhibe competitivamente la conversión del plasminógeno en plasmina, lo que reduce así la fibrinólisis y disminuye el sangrado postoperatorio. Este ensayo demostró resultados prometedores, lo que llevó al estudio de la regulación del ácido tranexámico en procedimientos de cirugía ortopédica electiva. Sin embargo, la eficacia del ácido tranexámico prequirúrgico en dosis única para prevenir la pérdida de sangre en cirugías articulares sigue siendo incierta, ya que existe evidencia limitada y resultados mixtos de los estudios. Además, el impacto potencial del ácido tranexámico sobre los eventos tromboembólicos, eventos vasculares–cerebrales, isquemia miocárdica, convulsiones y mortalidad, no se han evaluado adecuadamente y continúan siendo inciertos.<sup>7,8</sup>

La evaluación prequirúrgica de las comorbilidades es esencial para la atención individualizada del paciente. Está descrito que el uso de ácido tranexámico es un agente antifibrinolítico el cual puede exacerbar efectos hemorrágicos en pacientes con enfermedades hepáticas, trastornos preexistentes de coagulación que pueden generar hemorragia perioperatoria, por ello la población con estas comorbilidades fue excluida. En nuestro estudio, las variables como edad, sexo, índice de masa corporal, comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, cardiopatía, insuficiencia venosa, dislipidemia y artritis reumatoide) no se correlacionaron

significativamente con la necesidad de transfusiones, con la excepción de la insuficiencia venosa (OR 28; IC95% 1.2 a 627.8;  $p = 0.03$ ). Sin embargo, la pequeña muestra y la falta de diferencias notables entre los grupos con y sin insuficiencia venosa limitan la interpretación de este hallazgo.

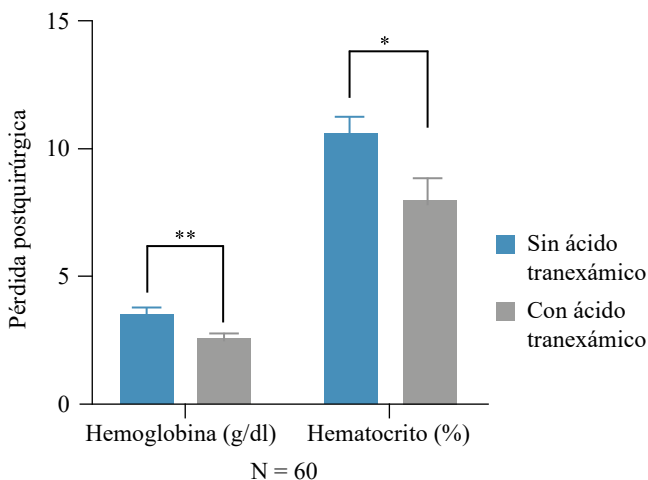
En nuestro estudio, la administración prequirúrgica de 1 g de ácido tranexámico a pacientes sometidos a artroplastía total de cadera o rodilla se asoció con una reducción significativa de la pérdida de hemoglobina ( $2.5 \pm 1.5$  versus  $3.5 \pm 1.4$  g/dl;  $p = 0.006$ ) y hematocrito ( $8 \pm 4.9\%$  versus  $10.6 \pm 3.6\%$ ;  $p = 0.02$ ) en comparación con el grupo control. Aunque Sun Qi y colaboradores,<sup>4</sup> en su estudio realizado en 2016, concluyen que las dosis preoperatorias y postoperatorias adicionales de ácido tranexámico reducen la pérdida de sangre en la artroplastía total de rodilla y la dosis preoperatoria única es menos eficaz que las dosis preoperatorias y adicionales combinadas, puede explicarse ya que se registró la pérdida de drenaje para la pérdida de sangre postoperatoria, subestimando la pérdida de sangre total. Nuestros resultados son consistentes con la literatura previa, como el estudio realizado por Balachandar y asociados en 2019, que reportaron una reducción similar en la pérdida de hemoglobina con una dosis prequirúrgica de ácido tranexámico ( $2.9$  versus  $2.0$  mg/dl).<sup>9</sup>

El uso de una dosis única de ácido tranexámico antes de la cirugía ha demostrado eficacia para prevenir la pérdida de sangre en procedimientos de reemplazo total de cadera y rodilla. Durante nuestro estudio, pese a que el número de transfusiones fue menor en el grupo que recibió ácido tranexámico, la diferencia no alcanzó significancia estadística ( $p = 0.4$ ). Estudios como el de Sanz-Reig y colaboradores<sup>10</sup> no encontraron diferencias en la tasa de transfusiones entre pacientes que recibieron ácido tranexámico y aquellos que no. Además, el estudio realizado por Wilde y colegas<sup>11</sup> tampoco encontró diferencias significativas en la tasa de transfusiones entre una y dos dosis de ácido tranexámico.

Es importante destacar que este estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, la muestra es relativamente pequeña en comparación con estudios aleatorizados previos.<sup>4,11</sup> En segundo lugar, excluimos a pacientes con alto riesgo de coagulación, lo que limita la generalización de los resultados. Finalmente, sólo utilizamos la hemoglobina a las 24 horas como medida definitiva del sangrado postquirúrgico, lo que no toma en cuenta la caída real del nivel de hemoglobina durante el período perioperatorio.

## Conclusiones

En general, nuestro estudio proporciona evidencia adicional de que la administración prequirúrgica de 1 g de ácido tranexámico en pacientes sometidos a artroplastía total de cadera o rodilla reduce significativamente la pérdida de hemoglobina y hematocrito. Si bien la necesidad de transfusiones también se redujo, la diferencia no alcanzó significancia estadística. Se necesitan estudios adicionales con muestras más grandes para confirmar estos resultados y eva-



**Figura 1:** Pérdida de hemoglobina y hematocrito posterior a artroplastía total de rodilla en pacientes premedicados con ácido tranexámico. A 30 pacientes se les administró 1 g intravenoso (lento y diluido) de ácido tranexámico 30 minutos antes de cirugía. A otros 30 pacientes no se les aplicó ácido tranexámico. \*  $p = 0.02$ . \*\*  $p = 0.006$ .

luar la eficacia del ácido tranexámico en pacientes con alto riesgo de coagulación.

#### Referencias

1. Kang BX, Xu H, Gao CX, Zhong S, Zhang J, Xie J, et al. Multiple intravenous tranexamic acid doses in total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021; 22(1): 425. Available in: <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04307-4>
2. Goldstein M, Feldmann C, Wulf H, Wiesmann T. Tranexamic acid prophylaxis in hip and knee joint replacement. *Dtsch Arztebl Int.* 2017; 114(48): 824-30. Available in: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0824>
3. Cho MR, Jun CM, Song SK, Choi WK. Natural course of hemoglobin level after total knee arthroplasty and the benefit of tranexamic acid injection in the joint. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(35): e27097. Available in: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027097>
4. Sun Q, Yu X, Wu J, Ge W, Cai M, Li S. Efficacy of a single dose and an additional dose of tranexamic acid in reduction of blood loss in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017; 32(7): 2108-12. doi: 10.1016/j.arth.2016.10.003.
5. Xue CX, Yao YF, Lv H, Cheng L, Jing JH. Efficacy and safety of postoperative intravenous tranexamic acid in total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study. *Orthop Surg.* 2021; 13(8): 2227-35. doi: 10.1111/os.13045.
6. Poeran J, Chan JJ, Zubizarreta N, Mazumdar M, Galatz LM, Moucha CS. Safety of tranexamic acid in hip and knee arthroplasty in high-risk patients. *Anesthesiology.* 2021; 135(1): 57-68. doi: 10.1097/ALN.0000000000003772.
7. Krebs NM, VanWagner MJ, Marchewka T, Faraj U, Vitale CR. Tranexamic acid in the treatment of hip fractures: a clinical review. *Spartan Med Res J.* 2019; 3(3): 7026. Available in: <https://doi.org/10.51894/001c.7026>
8. CRASH-2 trial collaborators; Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010; 376(9734): 23-32.
9. Balachandar G, Abuzakuk T. Is there an optimal timing of administration of single-dose intravenous tranexamic acid in bilateral total knee arthroplasty? A comparison between preoperative and intraoperative dose. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2019; 27(3): 2309499019880915. doi: 10.1177/2309499019880915.
10. Sanz-Reig J, Parra Ruiz B, Ferrández Martínez J, Martínez López JF. Dosis única intravenosa de ácido tranexámico como medida de ahorro transfusional en prótesis total primaria de rodilla [Single intravenous tranexamic acid dose to reduce blood loss in primary total knee replacement]. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2016; 60(2): 106-12. Spanish. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.recote.2016.01.005>
11. Wilde JM, Copp SN, McCauley JC, Bugbee WD. One dose of intravenous tranexamic acid is equivalent to two doses in total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2018; 100(13): 1104-9. Available in: <https://doi.org/10.2106/JBJS.17.00641>

**Conflicto de intereses:** todos los autores declaran no tener conflicto alguno con empresas de ninguna clase.

**Financiamiento:** no se tienen intereses financieros con la investigación.