



Revista Colombiana de Obstetricia y
Ginecología

ISSN: 0034-7434

rcog@fecolsog.org

Federación Colombiana de Asociaciones de
Obstetricia y Ginecología
Colombia

Castañeda, Juan D.; Almanza, Luis A.; Muñoz, Juan C.; Arango, Adriana; De Los Ríos, José F.;
Serna, Eduardo; Calle, Gustavo A.; Vásquez, Ricardo A.

Endometriosis profunda Infiltrante : seguimiento a un año luego de tratamiento laparoscópico

Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, vol. 61, núm. 2, junio, 2010, pp. 129-135

Federación Colombiana de Asociaciones de Obstetricia y Ginecología

Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=195215350005>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto



INVESTIGACIÓN ORIGINAL

ENDOMETRIOSIS PROFUNDA INFILTRANTE: SEGUIMIENTO A UN AÑO LUEGO DE TRATAMIENTO LAPAROSCÓPICO

Deep infiltrating endometriosis: one year of follow-up after laparoscopic treatment

*Juan D. Castañeda, M.D.**, *Luis A. Almanza, M.D.***, *Juan C. Muñoz, M.D.***,
*Adriana Arango, M.D.****, *José F. De Los Ríos, M.D.**, *Eduardo Serna, M.D.*****,
*Gustavo A. Calle, M.D.**, *Ricardo A. Vásquez, M.D.**

Recibido: julio 2/09 – Aceptado: mayo 25/10

RESUMEN

Objetivo: conocer la evolución a un año de las pacientes a quienes se les ha realizado tratamiento quirúrgico laparoscópico de la endometriosis profunda infiltrante.

Metodología: cohorte de 24 pacientes con edades comprendidas entre 22 y 51 años a quienes se les realizó tratamiento quirúrgico de la endometriosis profunda infiltrante en la Unidad de Endoscopia Ginecológica de la Clínica del Prado y Profamilia, en Medellín, entre septiembre del 2007 y febrero del 2008. Se evaluaron las variables sociodemográficas, síntomas dolorosos, localización anatómica de la endometriosis profunda infiltrante, características de la lesión, tratamiento, tiempo quirúrgico, complicaciones.

Resultados: se presentó una lesión de recto como única complicación en esta serie (4,1%). Hubo una disminución estadísticamente significativa de los

síntomas dolorosos. Tres pacientes (12%) tuvieron recurrencias al año de seguimiento.

Conclusión: el tratamiento laparoscópico de la endometriosis profunda infiltrante surge como una alternativa para el tratamiento de la endometriosis infiltrativa profunda.

Palabras clave: endometriosis profunda infiltrante, laparoscopia, síntomas dolorosos, complicaciones.

SUMMARY

Objective: making a one-year evaluation of the evolution of patients who underwent laparoscopic surgery for treating deep infiltrating endometriosis.

Methodology: a cohort of twenty-four patients aged between 22 and 51 was included; they had had been diagnosed as suffering from deep infiltrating endometriosis. This took place in Clínica del Prado's gynaecological endoscopy unit and in Profamilia in Medellín between September 2007 and February 2008. Minimally invasive treatment was undertaken with one-year follow-up. The following variables were evaluated: sociodemographic data, painful symptoms, anatomical localization of deep infiltrating endometriosis, lesion characteristics, surgical treatment, surgical time and complications.

* Ginecólogo Endoscopista, Unidad de Endoscopia Ginecológica Clínica del Prado, Profesor de Endoscopia Ginecológica CES, Medellín, Colombia. Correo electrónico: cristidelos@une.net.co

** Fellow Endoscopia Ginecológica Universidad CES, Medellín, Colombia.

*** Ginecóloga y Obstetra Universidad CES, Máster en Epidemiología, Fellow Endoscopia Ginecológica Universidad CES, Medellín, Colombia.

**** Ginecólogo Endoscopista, Epidemiólogo Clínico, Unidad de Endoscopia Ginecológica Clínica del Prado, Profesor de Endoscopia Ginecológica CES, Medellín, Colombia.

Results: colonic lesion was the only complication reported in this series (4.1%). There was a statistically significant reduction in painful symptoms. Three patients (12%) suffered recurrences during the year-long follow-up.

Conclusions: laparoscopic treatment of deep infiltrating endometriosis is an option which alleviates the painful symptoms of endometriosis.

Key words: infiltrating endometriosis, laparoscopy, painful symptom, complication.

INTRODUCCIÓN

El término de “endometriosis profunda” se aplica a las lesiones que infiltran más de 5 mm el tejido retroperitoneal o que afectan órganos subyacentes, tales como: intestino delgado, colon, uréteres, vejiga y el espacio recto vaginal.¹ Hay escasa información sobre su prevalencia, sin embargo hay informes que indican que de un 20 a un 33% de las pacientes presentan lesiones infiltrativas.²⁻³ Estas lesiones que invaden profundamente usualmente son muy activas y fuertemente relacionadas con dolor pélvico acíclico y dispareunia profunda.⁴ Su localización subperitoneal hace que a menudo no sean reconocidas ni siquiera por laparoscopia.

El diagnóstico de endometriosis profunda infiltrante (EPI) se basa en una historia de dolor pélvico, dismenorrea, dispareunia y disquinesia, además se pueden detectar nódulos a la palpación del septo recto vaginal, los ligamentos útero sacros y el fondo de saco. La invasión de la endometriosis a la luz intestinal y el sangrado rectal en el momento de la menstruación son eventos poco comunes.⁵ Se ha descrito el uso de la resonancia magnética nuclear y la endosonografía del tabique rectovaginal.⁶⁻⁸

La decisión de realizar una valoración laparoscópica de la pelvis está basada en la severidad de los síntomas y la sospecha clínica.⁹ El diagnóstico de EPI es confirmado finalmente por la resección de la lesión y la visualización a la histología de la infiltración.¹⁰

Desde la década de los 80 se han propuesto varias formas de clasificar la endometriosis infiltrativa

profunda, siendo la clasificación de Chapron una de las más aceptadas,¹¹ pues además de tener en cuenta la localización de la enfermedad, propone un tratamiento quirúrgico dependiendo del compartimiento (anterior, posterior o lateral) afectado.

El tratamiento de elección es quirúrgico, ya que el manejo médico es paliativo en la mayoría de los casos. El éxito del tratamiento depende de la extensión de la escisión.^{5,9} Los avances en la técnica laparoscópica realizada en centros de referencia y por personal altamente entrenado, han sido el motivo para un cambio en su manejo. Hoy en día la tendencia es la resección radical de las lesiones infiltrativas sin la inclusión necesaria de la anexa histerectomía como parte del tratamiento. El cambio de conductas se debe al mejor acceso que el abordaje laparoscópico proporciona a los espacios retroperitoneal y rectovaginal, con magnificación del campo operatorio permitiendo la adecuada delimitación del tejido comprometido para su escisión completa.¹² Se ha descrito que el manejo endoscópico se asocia a una importante mejoría del dolor pélvico, la dismenorrea y la dispareunia.¹³

Es necesario el conocimiento y el entrenamiento apropiado para poder identificar y tratar adecuadamente esta condición, para que estas pacientes no queden sin diagnóstico de su dolor pélvico y no sean rotuladas como pacientes con laparoscopias normales, con dolor pélvico inexplicado.

En nuestra ciudad, el manejo laparoscópico de la endometriosis profunda apenas se comenzó a practicar desde hace dos años en los centros de referencia mencionados. El objetivo del presente estudio es el de conocer la evolución de las pacientes a quienes se les ha realizado tratamiento de la endometriosis infiltrativa por laparoscopia y compararla con el resultado obtenido por otros investigadores.

MATERIALES Y MÉTODOS

Cohorte de 24 pacientes a quienes se les realizó tratamiento laparoscópico de endometriosis profunda infiltrante comprobada por la evaluación durante la cirugía y por el resultado de patología.

Las pacientes fueron operadas en la Unidad de Endoscopia Ginecológica de la Clínica del Prado y en Profamilia entre septiembre del 2007 y febrero del 2008. Estos son centros de referencia en endoscopia ginecológica en la ciudad de Medellín (Colombia). Los criterios de inclusión fueron: historia clínica completa y tener información para ubicar a la paciente y citarla para su evaluación. Se excluyeron las historias que tenían menos de 1 año desde la cirugía. El estudio cumplió con la regulación local, fue aprobado por el comité de ética de las instituciones participantes.

Las pacientes fueron identificadas por el código de diagnóstico para endometriosis profunda infiltrante que maneja la Unidad de Endoscopia. A todas las pacientes se les realizó ultrasonido pélvico, no se realizó resonancia nuclear magnética. Todas las pacientes se contactaron telefónicamente y aceptaron ser parte de la investigación. Posteriormente fueron citadas a consulta externa de la Clínica del Prado por los investigadores y se les aplicó un cuestionario con las variables de interés. Posteriormente se les realizó una evaluación de la pelvis con énfasis en el tabique recto vaginal, Douglas, ligamentos útero sacros y evaluación de anexos. Para la medición de la intensidad de los síntomas, se utilizó la escala visual analógica (EVA), donde 0 corresponde a la ausencia de síntomas y 10 a los síntomas de mayor intensidad, dicha escala fue diligenciada por cada paciente previa explicación por los investigadores para cada uno de los síntomas estudiados.

A quienes se les detectaron alteraciones durante el examen (nódulo, fibrosis, dolor), se le solicitaron exámenes complementarios y se les asignó una nueva cita para definir su tratamiento complementario.

Se define como recurrencia, la presencia de síntomas dolorosos de la endometriosis al año de la cirugía y hallazgos detectados por el examen físico y/o la ecografía.

Se midieron las siguientes variables: edad, antecedentes gineco-obstétricos, peso, el dolor antes y al año después de la cirugía mediante una escala visual análoga. También se determinaron las caracte-

terísticas de la endometriosis profunda infiltrante en cuanto a la localización, el tiempo quirúrgico, el resultado histológico y las complicaciones.

Se creó una base de datos en Excel® y para el análisis se utilizó el paquete estadístico de SPSS 10®. Se realizó estadística descriptiva. Los datos se presentan con medidas de tendencia central y dispersión para variables continuas y porcentajes para categóricas. El cambio en el dolor se evaluó a través de la prueba de Wilcoxon utilizando un nivel de significancia estadística del 5%.

RESULTADOS

La edad promedio de las 24 pacientes que ingresaron al estudio fue de 35,5 años (DS 7,1) con un rango entre 22 y 51 años. El peso promedio fue de 64,2 kg (DS 8,6).

El motivo de consulta más frecuente fue la dismenorrea siguiéndole en su orden el dolor pélvico crónico, la dispareunia y la disquesia en un 91,6%, 87,5% y 54,1% respectivamente. La ecografía reportó la presencia de endometriomas ováricos en 13 pacientes (54%), pero no detectó los nódulos del tabique recto-vaginal. Se confirmó la presencia de endometriomas ováricos en 11 pacientes (45,8%) de estas pacientes en un 54,1% se asoció a la presencia de nódulo endometriósico, con obliteración del fondo de saco de Douglas.³⁰ A seis de ellas se les practicó cistectomía y a cinco se les practicó ooforectomía.

La localización y el grado de confirmación se observa en la **tabla 1**. El compromiso infiltrativo simultáneo de varias estructuras se presentó, principalmente en el tabique recto-vaginal y ligamentos útero-sacros en un 50%. Los nódulos en el tabique rectovaginal tuvieron un tamaño promedio de 1,81 cm (DS 0,71), con un rango entre 1 y 4 cm.

La histerectomía laparoscópica total fue el procedimiento concomitante más frecuentemente realizado, se llevó a cabo en 7 pacientes (29,2%).

Se presentó una lesión rectal no intencionada de 1,5 cm, lo que corresponde a un porcentaje de complicaciones intraoperatorias mayores del 4,2%. La herida fue suturada en dos planos con

Tabla 1. Localización de la endometriosis infiltrativa.

Ubicación	n – porcentaje* (%)	Confirmación histológica
Tabique recto-vaginal	22 (91,7)	22
Ligamento útero sacro	15 (62,5)	12
Vejiga	1 (4,2)	1
Intestino	1 (4,2)	1

* El porcentaje total de lesiones es mayor de 100% porque existieron varias pacientes con enfermedad multicéntrica

poliglactina 3-0. No se detectaron complicaciones posoperatorias.

La evaluación al año de la cirugía se observa en la **tabla 2**. El dolor pélvico crónico cambió favorablemente en el 54,5% de las pacientes. Al comparar el dolor preoperatorio con el dolor posoperatorio se encuentra una disminución estadísticamente significativa (prueba de Wilcoxon) para la dismenorrea y la dispareunia con un valor de $p=0,001$ y $0,0002$ respectivamente (**tabla 3**). Se encontró recurrencia de la enfermedad en 3 pacientes (12%) a quienes durante el examen físico un año después

de operadas, se les evidenció la presencia de nódulos en el tabique rectovaginal oscilando entre 1 y 1,5 cm de diámetro.

El tratamiento farmacológico posquirúrgico más frecuentemente prescrito a las pacientes fueron los anovulatorios orales en 6 pacientes (25 %). Once pacientes (45,8%) no recibieron tratamiento farmacológico complementario. Otros medicamentos utilizados fueron análogos de la GNRH, progestágenos sistema intrauterino de levonorgestrel cada uno en dos pacientes y antiinflamatorios en una paciente.

Tabla 2. Evolución de los síntomas dolorosos de la endometriosis profunda infiltrante al año de la cirugía.

Síntomas (n)	Desaparición (%)	Disminuyó n (%)	Igual n(%)
Dismenorrea (24)	11 (45,8)	13 (54,1)	0
Dolor pélvico crónico (22)	7 (31,8)	5 (22,7)	10 (45,4)
Dispareunia (21)	4 (19)	15 (71,4)	2 (9,5)
Disquesia (13)	5 (38,4)	7 (53,8)	1 (7,6)

Tabla 3. Puntuación con los síntomas prequirúrgicos y 1 año postquirúrgico en pacientes con endometriosis profunda infiltrante.

Síntomas	Mediana de la intensidad de los síntomas prequirúrgicos(rango)	Mediana de la intensidad de los síntomas postquirúrgicos (rango)	Valor p*
Dismenorrea	10 (9-10)	4 (0-8)	0,001
Dispareunia	7 (0-10)	2,5 (0-10)	0,0002
Disquesia	6,5 (0-10)	0 (0-8)	0,09
Dolor pélvico crónico	1 (0-10)	1 (0-10)	0,08

* Wilcoxin

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio con un seguimiento a doce meses sugieren que la escisión completa de las lesiones de endometriosis infiltrativa profunda es efectiva en el manejo de los síntomas en las pacientes objeto de análisis, con una reducción estadísticamente significativa en la intensidad de todos los síntomas dolorosos postquirúrgicos. Estos resultados están de acuerdo con los resultados publicados por Chapron en 1996 y 1999^{13,14} donde reportan mejoría de la dismenorrea, cercana al 84,2% y de la dispareunia profunda de un 94,1%.

La endometriosis profunda infiltrante (EPI) difiere de otras lesiones peritoneales y ováricas en sus características histopatológicas y en su alta correlación con el dolor pélvico y dispareunia,¹⁵ estos síntomas afectan considerablemente la calidad de vida. Los tratamientos médicos hormonales actúan de manera temporal, sobre las lesiones activas, con la mejoría del dolor a corto tiempo,^{16,17} por lo que muchos autores consideran que la cirugía, ya sea por vía laparoscópica o por laparotomía, es el tratamiento de elección para la endometriosis profunda, ya que permite la escisión completa de las lesiones con excelentes resultados a largo plazo.^{18,19}

Trabajos publicados, relacionados con el tratamiento quirúrgico de la EPI, reportan una alta tasa de mejoría y una resolución casi completa de los síntomas luego de la cirugía.^{14,18,20-22}

El tiempo operatorio fue menor que el reportado por Angioni de $128,2 \pm 37,4$ explicado,²³ probablemente, por el hecho de que en nuestra institución no se realiza resección del fornix posterior de rutina.

La localización de los focos de EPI es similar a lo reportado por Adrian y sus colaboradores, en donde reportan que la localización más frecuente es en el tabique en un 55%, seguido de los uterosacros en un 35%.²⁴ Por otra parte Cornillie y sus colegas reportan una localización más frecuente de la enfermedad a nivel de los ligamentos uterosacros seguido del fondo de saco.²⁵

En la presente serie de casos, la recurrencia es superior a la reportada por Donnez, quien en una serie de casos (500 pacientes) con seguimiento a 2 años, encuentra una recurrencia del 3,7%.²⁶ La literatura reporta que la recurrencia luego del tratamiento quirúrgico conservador es aproximadamente del 19% después de cinco (5) años.^{27,28} La recurrencia esta en relación directa con la realización de una cirugía incompleta.

El manejo médico coadyuvante posoperatorio difiere del planteado por Vignali y col. Reportan que los medicamentos más utilizados son los análogos de la GnRH en un 26%, seguido por Danazol en un 15%.²⁹ La utilización de anticonceptivos orales en nuestro medio está determinada por la diferencia de costos comparados con los análogos o el danazol.

Los informes de complicaciones encontrados en la literatura son similares a los informados en el presente estudio, reportan una tasa de complicaciones perioperatorias del 4,4% siendo las más frecuentes la lesión de uréter, necesidad de colostomía temporal y a largo plazo estrechez del colon.³⁰

Como limitaciones del estudio encontramos el número de pacientes con seguimiento completo y los posibles sesgos de información debido al sesgo de memoria.

CONCLUSIÓN

El tratamiento quirúrgico por laparoscopia de la endometriosis infiltrativa es una opción que mejora los síntomas dolorosos de la endometriosis

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos al personal de la Clínica del Prado y de Profamilia por su colaboración y a las pacientes que participaron en esta investigación.

REFERENCIAS

1. Koninckx PR, Martin D. Treatment of deeply infiltrating endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994;6:231-41.
2. Vercellini P, Frontino G, Pietropaolo G, Gattei U, Daguati R, Crosignani PG. Deep endometriosis:

- definition, pathogenesis and clinical management. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11:153-61.
3. Martin D, Hubert G, Levy B. Depth of infiltration of endometriosis. *J Gynecol Surg* 1989;5:55-60.
 4. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991;55:759-65.
 5. Redwine DB. Laparoscopic en bloc resection for treatment of the obliterated cul-de-sac in endometriosis. *J Reprod Med* 1992;37:695-8.
 6. Camagna O, Dhainaut C, Dupuis O, Soncini E, Martin B, Palazzo L, et al. Surgical management of rectovaginal septum endometriosis from a continuous series of 50 cases. *Gynecol Obstet Fertil* 2004;32:199-209.
 7. Delpy R, Barthet M, Gasmi M, Berdah S, Shojai R, Desjeux A, et al. Value of endorectal ultrasonography for diagnosing rectovaginal septal endometriosis infiltrating the rectum. *Endoscopy* 2005;37:357-61.
 8. Chapron C, Barakat H, Fritel X, Dubuisson J, Bréart G, Fauconnier A. Presurgical diagnosis of posterior deep infiltrating endometriosis based on a standardized questionnaire. *Hum Reprod* 2005;20:507-13.
 9. Koninckx PR, Martin D. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis. En: Shaw RW, editor. *Endometriosis, current understanding and management*. Oxford: Blackwell; 1995. p. 264-81.
 10. Dumontier I, Roseau G, Vincent B, Chapron C, Dousset B, Chaussade S, et al. Comparison of endoscopic ultrasound and magnetic resonance imaging in severe pelvic endometriosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:1197-204.
 11. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, Barakat H, Dousset B, Pansini B, et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod* 2003;18:157-61.
 12. Koh CH, Janik GM. The surgical management of deep rectovaginal endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:357-64.
 13. Chapron C, Dubbison JB. Laparoscopic treatment of deep endometriosis located on the uterosacral ligaments. *Human Reproduction* 1996;11:868-73.
 14. Chapron C, Dubbison JB, Fritel X, Fernandez B, Poncelet C, Béguin S, et al. Operative management of deep endometriosis infiltrating the uterosacral ligaments. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6:31-7.
 15. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991;55:759-65.
 16. Brosens IA, Verleyen A, Cornillie F. The morphologic effect of short-term medical therapy of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1215-21.
 17. Nisolle-Pochet M, Casanas-Roux F, Donnez J. Histologic study of ovarian endometriosis after hormonal therapy. *Fertil Steril* 1988;49:423-6.
 18. Nezhat C, Nezhat F, Pennington E. Laparoscopic treatment of infiltrative rectosigmoid colon and rectovaginal septum endometriosis by the technique of videolaparoscopy and the CO2 laser. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:664-7.
 19. Crosignani PG, Vercellini P, Biffignandi F, Costantini W, Cortesi I, Imperato E. Laparoscopy versus laparotomy in conservative surgical treatment for severe endometriosis. *Fertil Steril* 1996;66:706-11.
 20. Koninckx PR, Oosterlynck D, D'Hooghe T, Meuleman C. Deeply infiltrating endometriosis is a disease whereas mild endometriosis can be considered a non-disease. *Ann NY Acad Sci* 1994;734:333-41.
 21. Maher P, Wood C, Hill D. Excision of endometriosis in the pouch of Douglas by combined laparoscopic surgery using the Maher abdominal elevator. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995;2:199-202.
 22. Abbott JA, Hawe J, Clayton RD, Garry R. The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2-5 year follow-up. *Hum Reprod* 2003;18:1922-7.
 23. Angioni S, Peiretti M, Zirone M, Palomba M, Gomel V, Melis GB. Laparoscopic excision of posterior vaginal fornix in the treatment of patients with deep endometriosis without rectum involvement: surgical treatment and long-term follow-up. *Hum Reprod* 2006;21:1629-34.
 24. Kwok A, Lam A, Ford R. Deeply infiltrating endometriosis: implications. *Diagnosis and management*. *Obstet Gynecol Surv* 2005;56:3:168-77.
 25. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: Histology and clinical significance. *Fertil Steril* 1990; 53:978-83.
 26. Donnez J, Nisolle M, Gillerot S, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Rectovaginal septum adenomyotic

- nodules: a series of 500 cases. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1014-8.
27. Redwine DB. Conservative laparoscopic excision of endometriosis by sharp dissection: Life-table analysis of reoperation and persistent or recurrent disease. *Fertil Steril* 1991;56:628-34.
 28. Wheeler JM, Malinak LR. Recurrent endometriosis. *Contrib Gynecol Obstet* 1987;16:13-21.
 29. Vignali M, Bianchi S, Candiani M, Spadaccini G, Oggioni G, Busacca M. Surgical treatment of deep endometriosis and risk of recurrence. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:508-13.
 30. Barton-Smith P, Kent ASH, Yousef W, Rockall T. Surgical treatment of rectovaginal endometriosis - retrospective results for the first 45 patients treated at the MATTU, Guildford, United Kingdom. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:S10-S11.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.