

## SALA DE SITUACIÓN

### REVISTA ARGENTINA DE SALUD PÚBLICA

FECHA DE RECEPCIÓN: 15 de febrero de 2022

FECHA DE ACEPTACIÓN: 17 de febrero de 2022

FECHA DE PUBLICACIÓN: 26 de mayo de 2022

FUENTE DE FINANCIAMIENTO: Ninguna.

\*AUTOR DE CORRESPONDENCIA:

felipenqn@gmail.com

Registro Nacional de Investigaciones en  
Salud N°: IS003220

## INDICADORES DE DESEMPEÑO DE UN PROGRAMA DE RASTREO DE CÁNCER COLORRECTAL EN LA PROVINCIA DEL NEUQUÉN, ARGENTINA, 2015-2019

### *Performance indicators of a colorectal cancer screening program in the province of Neuquén, Argentina, 2015-2019*

\* Ernesto Felipe Ruiz<sup>1</sup>. Médico, Magíster en Gestión Empresarial.

Santiago Hasdeu<sup>2</sup>. Médico, Magíster en Efectividad Clínica.

Malén Hollmann<sup>3</sup>. Bioquímica, Máster en Salud Pública.

<sup>1</sup> Hospital Provincial Neuquén, Provincia del Neuquén, Argentina.

<sup>2</sup> Comité Provincial de Biotecnología, Provincia del Neuquén, Argentina.

<sup>3</sup> Ministerio de Salud, Provincia del Neuquén, Argentina.

**RESUMEN.** INTRODUCCIÓN: El cáncer colorrectal (CCR) es una causa frecuente de mortalidad en adultos. El objetivo de este estudio fue mostrar resultados de la implementación del Programa de Rastreo de Cáncer Colorrectal (PRCCR) en la provincia del Neuquén, Argentina. MÉTODOS: Se realizó un estudio retrospectivo con análisis de resultados de sangre oculta en materia fecal (SOMF) y videocolonoscopia (VCC) en personas de 50-75 años, en efectores del sistema de salud pública en 2015-2019. Se determinó porcentaje de participación, resultados de SOMF, realización de colonoscopia en pacientes con SOMF positiva y sus hallazgos, y valor predictivo positivo (VPP) para detección de lesiones y de CCR. RESULTADOS: Se analizaron 11 189 SOMF. La participación promedio fue 6,52% de la población objetivo. Tuvieron SOMF positiva el 24,6% de los participantes; de ellos, realizaron la VCC un 24%. Se encontró lesión significativa en el 24,8% (pólipos adenomatosos 21,9%, cáncer 2,9%), con un VPP para la detección de lesiones del 34,3%. Tuvieron adenomas avanzados el 7,4%. Repitieron la SOMF tras un resultado negativo (segunda o tercera ronda) el 17,6% de los pacientes, y realizaron una VCC de control tras el hallazgo de un pólipo adenomatoso el 13,7%. DISCUSIÓN: El PRCCR en Neuquén muestra algunos indicadores que deben mejorarse (cobertura, realización de VCC) y otros adecuados (frecuencia de lesiones). Ante las dificultades se pueden plantear medidas más focalizadas, como la aplicación de escalas de riesgo de CCR, rastreo bianual, etc.

**PALABRAS CLAVE:** Neoplasias Colorrectales; Tamizaje Masivo; Sangre Oculta; Colonoscopia; Evaluación de Resultados

**ABSTRACT.** INTRODUCTION: Colorectal cancer (CRC) is a leading cause of mortality among adults. The objective of this study was to show results of the implementation of the colorectal cancer screening program (CRCSP) in the province of Neuquén, Argentina. METHODS: A retrospective study was conducted, with analysis of fecal occult blood test (FOBT) results in people aged 50 to 75 years, in public hospitals between 2015-2019. Participation rate, FOBT results, colonoscopy (CC) performance in patients with positive FOBT and their findings, and positive predictive value (PPV) for detection of lesions and CRC were determined. RESULTS: A total of 11,189 FOBT were requested. The average participation was 6.52% of the target population, 24.6% of the participants had positive FOBT, and 24% of them had a CC performed. A significant lesion was found in 24.8% (adenomatous polyps 21.9%, cancer 2.9%), with a PPV for the detection of lesions of 34.3%. Furthermore, 7.4% had advanced adenomas, 17.6% of the patients repeated the FOBT after a negative result (second or third round), and 13.7% had a control CC performed after the finding of an adenomatous polyp. DISCUSSION: The CRCSP in Neuquén shows some indicators that need to be improved (coverage, conduction of CC) and others that are adequate (frequency of findings). In view of these difficulties, some more focused screening measures can be considered, such as use of CRC risk scales, bi-annual screening, etc.

**KEY WORDS:** Colorectal Neoplasms; Mass Screening; Occult Blood; Colonoscopy; Outcome Assessment

## INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es una causa frecuente de mortalidad en adultos<sup>1,2</sup>. Las medidas de rastreo (sangre oculta en materia fecal [SOMF] y videocolonoscopia [VCC]) han demostrado disminuir la mortalidad<sup>3</sup>, aunque la implementación de programas es irregular a nivel mundial<sup>4</sup>.

En Argentina son escasas las comunicaciones sobre resultados de programas de rastreo. Fernández publicó una experiencia en Entre Ríos, con una cobertura del 45% de la población objetivo, un 24,9% de SOMF positivas y 45% de realización de VCC<sup>5</sup>. Gualdrini presentó resultados en provincias argentinas seleccionadas<sup>6</sup>, con SOMF positivas mayores al 20%.

En Neuquén, hasta 2014, la frecuencia de rastreo de CCR era baja<sup>7</sup>. En 2015 se implementó el Programa de Rastreo de Cáncer Colorrectal (PRCCR) de tipo oportunista; se utilizó SOMF en personas con riesgo promedio de CCR de entre 50 y 75 años, con posterior VCC confirmatoria en los pacientes con resultado positivo<sup>8</sup>. El Instituto Nacional del Cáncer (INC) propone indicadores para el monitoreo de programas de rastreo de CCR<sup>9</sup>, así como los establecen guías científicas<sup>10</sup>.

El objetivo del presente estudio fue mostrar indicadores de la implementación del PRCCR en la provincia del Neuquén, Argentina, entre 2015 y 2019.

## MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo en personas de 50-75 años con riesgo promedio de CCR, con SOMF realizada para rastreo en efectores públicos de la provincia del Neuquén entre 2015 y 2019. Se consideró cada año calendario como una ronda de rastreo. Se utilizaron kits de SOMF inmunohistoquímica, de tipo cualitativo, con punto de corte de 50 µg Hb/g y procesamiento en los 25 laboratorios públicos. Las VCC se realizaron en 8 hospitales públicos provinciales. El PRCCR fue de tipo oportunista (los médicos invitaron a los pacientes por iniciativa personal y como parte de la consulta general).

Los diferentes datos se obtuvieron de: a) cantidad y resultado de SOMF: Tablero de Control de Salud de la Subsecretaría de Salud de Neuquén; b) resultado de la VCC: Sistema Integrado Provincial de Salud (SIPS, registro de estudios complementarios realizados en todos los efectores públicos); sistema informático Aplicaciones Neuquinas de Salud (ANDES, Historia Digital de Salud, entre otras funciones); y registros de los Servicios de Endoscopia Digestiva hospitalarios.

Se excluyó a pacientes con SOMF positiva previa (debían realizarse una VCC y no repetir el estudio de laboratorio) y con solicitud de SOMF luego de una VCC normal.

Las variables estudiadas fueron: porcentaje de participación de la población objetivo, frecuencia de SOMF errónea o inadecuada, SOMF positiva, realización de VCC luego de prueba fecal positiva, repetición anual de SOMF en pacientes con resultado negativo y VCC de control al menos una vez en pacientes con pólipos colónicos.

Respecto a los hallazgos en la VCC, se determinó frecuencia de lesiones significativas (pólipos o cáncer), de pólipos adenomatosos, de adenomas avanzados (más de 1 cm/adenoma con componente vellosos/adenoma con displasia de alto grado), valor predictivo positivo (VPP) para detección de lesiones (número de personas con al menos una lesión detectada en la VCC post SOMF positiva/número de personas que se realizaron la VCC post SOMF positiva), VPP para la detección de CCR (número de personas en las que se detectó al menos un CCR en la VCC de evaluación post SOMF positiva/número de personas que se realizaron la VCC de control), tasa de detección de cáncer (número de cánceres detectados/total de efectivamente testeados por 1000).

Los denominadores de cada variable fueron diferentes en relación con la disposición de la información (por ejemplo, no se contó con el informe en todas las VCC o con el grado de displasia en todos los pólipos adenomatosos).

Para el cálculo de la frecuencia de participación, se utilizó la proyección poblacional del INDEC<sup>11</sup> para 2015. Se consideró que el programa de rastreo debía cubrir al menos al 30% de la población provincial.

El Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Provincial Neuquén y la Comisión Asesora en Investigación Biomédica en Seres Humanos de Neuquén (CAIBSH) autorizaron a que la investigación no contara con consentimiento informado, ya que no era factible sin dicha exención, tenía un valor social importante y entrañaba riesgos mínimos para los participantes.

## RESULTADOS

Se solicitaron 12 081 SOMF, y se analizaron efectivamente 11 189. La edad promedio fue 59,7±0,7 años, el 55% (6234) eran mujeres. El 54,3% de los participantes (6075) tenían cobertura de seguro de salud. La frecuencia de participación de la población objetivo fue de 2,4% en 2015, 3,1% en 2016, 7,9% en 2017, 9,8% en 2018 y 9,4% en 2019 (6,5% en promedio). Hubo un 7,4% (892) de SOMF errónea o inadecuada (57% por falta de muestra). Tuvieron SOMF positiva el 24,6% de los pacientes (2745). La Tabla 1 muestra el crecimiento de solicitud de SOMF en el período de estudio; la Tabla 2, la frecuencia de positividad de SOMF en otras provincias argentinas, con un rango de 18% a 31,5%, con series publicadas que incluyen menor cantidad de participantes.

Realizaron la VCC luego de resultado positivo el 24% de los pacientes (708), y se contó con informe en 666 casos. El 95% tuvo una aceptable preparación colónica (puntaje ≥6 en escala de Boston). Los hallazgos en la VCC fueron: alguna lesión significativa 24,8% (pólipos adenomatosos 21,9%, cáncer 2,9%), con VPP para la detección de lesiones del 34,3%. Los pólipos hallados fueron: hiperplásicos 17,9%, adenoma serrato 8,7%, adenoma vellosos 1,1%, adenoma tubular 53,3%, adenoma tubulovellosos 16,3%, otros 2,7%. El 79% de los pólipos adenomatosos presentaba un bajo grado de displasia. Tuvo adenomas con al menos un criterio

de adenoma avanzado el 7,4% (displasia alta en 11 de los 139 con dato disponible, componente veloso en 31 de los 182 con dato disponible, tamaño >10 mm en 19/151).

Realizaron una segunda o tercera ronda de rastreo el 17,6% de los pacientes, y una VCC de control luego del hallazgo de un pólipo adenomatoso el 13,7%. En la Tabla 3 se muestra la comparación entre las metas propuestas por el Programa Nacional de Prevención y Detección Temprana del Cáncer Colorrectal y los indicadores correspondientes a este estudio.

## DISCUSIÓN

Este análisis de los indicadores del PRCCR en la provincia del Neuquén muestra que fueron bajas la participación de la población (aunque con tendencia ascendente) y la realización de VCC. Hubo una alta frecuencia de SOMF positiva, y la frecuencia de lesiones significativas fue similar a la encontrada en otros programas de rastreo<sup>12</sup>. Pocos pacientes repitieron la SOMF en forma anual, así como la VCC de control luego del hallazgo de adenomas. Si bien estos indicadores son menores a los deseables, se trata de una política pública de reciente implementación, que requiere un tiempo de maduración para su mejor desempeño.

Según la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, la realización de medidas de rastreo de cáncer de colon en Neuquén es similar a la del resto del país<sup>13</sup>. Como en las otras provincias, el programa neuquino es de tipo oportunista, lo que presenta algunas dificultades para su generalización. Algunas particularidades de la solicitud de SOMF pueden explicar, en parte, la baja cobertura: falta de conocimiento de la población sobre su importancia y necesidad de una explicación detallada por parte del profesional, que debe conocer el eventual circuito de acceso

**TABLA 1.** Frecuencia de solicitud de SOMF\* a personas de 50 a 75 años, Provincia del Neuquén, Argentina, 2015-2019.

SOMF solicitadas	2015	2016	2017	2018	2019
Total solicitadas	818	1101	2882	3679	3584
SOMF positivas	218	309	672	684	861
% positividad	28,0	29,4	23,2	21,3	26,4

\* Sangre oculta en materia fecal.

Fuente: Elaboración propia sobre la base del Sistema Integrado Provincial de Salud y el sistema informático Aplicaciones Neuquinas de Salud.

**TABLA 2.** Frecuencia de resultados de SOMF\* positivos en distintas provincias argentinas.

Provincia	N	% SOMF* positivos
Neuquén	11 234	24,6%
Entre Ríos <sup>5</sup>	325	24,9%
Misiones <sup>6</sup>	1329	27%
Tucumán <sup>6</sup>	2468	25%
Mendoza <sup>6</sup>	447	18%
Santa Fe <sup>17</sup>	418	31,5%

\* Sangre oculta en materia fecal.

a la colonoscopia y estar preparado para dar respuesta en caso de retrasos para su realización.

La frecuencia de positividad hallada es superior a la publicada, con valores de entre el 5%<sup>5</sup> y el 11%<sup>14</sup>, que son los estimados por el INC. Recientemente han aparecido comunicaciones nacionales con porcentajes similares a los de Neuquén<sup>6,7,14</sup>. Esta alta positividad de la SOMF cambia los supuestos de utilización de recursos para programas de rastreo, dado que se necesitarán más del doble de colonoscopías que las estimadas en diferentes evaluaciones económicas<sup>15</sup>.

La baja realización de VCC es común a varios programas de rastreo<sup>16</sup>, así como a las experiencias publicadas en Argentina<sup>8,9</sup>. La dificultad de acceso tiene varios aspectos: inadecuada comunicación entre diferentes niveles de atención, falta de anestesiólogos y de turnos programados que prioricen la VCC de rastreo, entre otros. Se vio en estudios previos en la ciudad de Neuquén<sup>13</sup> que la utilización de navegadores puede mejorar el proceso asistencial y facilitar la realización de VCC, estrategia recomendada por el INC. También pueden considerarse alternativas de rastreo más focalizadas (utilizar escalas de riesgo de CCR, implementar consultorios de consejería específicos y derivar a las personas con cobertura de salud a servicios de endoscopia del sector privado, entre otras) para facilitar la accesibilidad y la sustentabilidad del programa a través del tiempo.

**TABLA 3.** Indicadores del Programa de Rastreo de Cáncer Colorrectal respecto a las metas propuestas por el Programa Nacional de Prevención y Detección del Cáncer Colorrectal.

Indicadores	Meta aceptable	PRCCR
	PNCCR*	Neuquén <sup>†</sup>
Frecuencia de participación de la población de riesgo promedio	40%	15% (6 a 23,4% <sup>‡</sup> )
Frecuencia de SOMF§ erróneo o inadecuado	<3%	7,6%
Tasa de SOMF positivo	4-11,1%	24,6%
Cumplimiento de colonoscopia luego de SOMF positivo	70%	26,8%
Valor predictivo positivo para la detección de adenomas	19-40%	32,8%
Valor predictivo positivo para la detección de adenomas avanzados		3,3%
Tasa de detección de cáncer	2-9% <sup>¶</sup>	2% <sup>¶</sup>
Valor predictivo positivo para la detección de cáncer colorrectal	4-9%	3,4%

\* Programa Nacional de Prevención y Detección del Cáncer Colorrectal; <sup>†</sup> Programa de Rastreo de Cáncer Colorrectal; <sup>‡</sup> Rango de participación según los diferentes años; <sup>§</sup> Sangre oculta en materia fecal.

Fuente: Elaboración propia sobre la base del Sistema Integrado Provincial de Salud, el sistema informático Aplicaciones Neuquinas de Salud y los indicadores de calidad establecidos por el Programa Nacional de Prevención y Detección del Cáncer Colorrectal, Instituto Nacional del Cáncer<sup>8</sup>.

## AGRADECIMIENTOS

Se agradece la colaboración del Dr. Carlos Ventura (Ministerio de Salud, Provincia del Neuquén), de la Dra. Andrea Marini (Hospital Cutral C6), del Dr. Agustín Houssay (Hospital San Martín de los Andes) y del Dr. Diego Holotte (Hospital Chos Malal), que facilitaron el acceso a los datos.

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES:** No hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

**CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES:** Todos los autores han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas.

**Cómo citar este artículo:** Ruiz EF, Hasdeu S, Hollman M. Indicadores de desempeño de un programa de rastreo de cáncer colorrectal en la provincia del Neuquén, Argentina, 2015-2019. *Rev Argent Salud Pública*. 2022;14:e78 . Publicación electrónica 26 de May de 2022.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

<sup>1</sup> Ministerio de Salud de la Nación, Dirección de Estadísticas e Información de la Salud. Indicadores de Salud Seleccionados República Argentina – Años 2000-2005. Buenos Aires: DEIS; 2007.

<sup>2</sup> Ministerio de Salud del Neuquén. Informe epidemiológico sobre mortalidad por tumores, Provincia del Neuquén. 2001 al 2007 [Internet]. Neuquén: Dirección de Epidemiología, Subsecretaría de Salud; 2008 [citado 29 Mar 2022]. Disponible en: [https://www.saludnqn.gov.ar/salasituacion/archivos/publicaciones/Analisis\\_de\\_Mortalidad\\_por\\_Tumores\\_NQN\\_2007.pdf](https://www.saludnqn.gov.ar/salasituacion/archivos/publicaciones/Analisis_de_Mortalidad_por_Tumores_NQN_2007.pdf)

<sup>3</sup> Knudsen A, Zauber A, Rutter C. Estimation of Benefits, Burden, and Harms of Colorectal Cancer Screening Strategies: Modeling Study for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* [Internet]. 2016 [citado 29 Mar 2022];315(23):2595-2609. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27305518/>

<sup>4</sup> Schreuders E, Ruco A, Rabeneck L. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut* [Internet]. 2015 [citado 29 Mar 2022];64(10):1637-1649. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26041752/>

<sup>5</sup> Fernández N. Prueba piloto para la implementación del Programa Nacional de Prevención y Detección Temprana de Cáncer Colorrectal en Entre Ríos. *Rev Argent Salud Pública* [Internet]. 2021 [citado 29 Mar 2022];13:e41. Disponible en: [http://rasp.msal.gov.ar/rasp/articulos/vol13/IS\\_Fernandez41.pdf](http://rasp.msal.gov.ar/rasp/articulos/vol13/IS_Fernandez41.pdf)

<sup>6</sup> Gualdrini U. Tamizaje del cáncer colorrectal en Argentina: éxitos y retos. Reunión sobre tamizaje del cáncer colorrectal en las Américas. Washington DC: OPS; 2016.

<sup>7</sup> Hasdeu S. Evaluación del rastreo del Cáncer colo-rectal en la Provincia de Neuquén. Tesis de Maestría [Internet]. Buenos Aires: UBA; 2016 [citado 29 Mar 2022]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/343268914\\_Evaluacion\\_del\\_rastreo\\_del\\_Cancer\\_colo-rectal\\_en\\_la\\_Provincia\\_de\\_Neuquen](https://www.researchgate.net/publication/343268914_Evaluacion_del_rastreo_del_Cancer_colo-rectal_en_la_Provincia_de_Neuquen)

<sup>8</sup> Ministerio de Salud del Neuquén. Programa de prevención y rastreo de tumores [Internet]. Neuquén: Subsecretaría de Salud; 2017 [citado 29 Mar 2022]. Disponible en: <https://www.saludneuquen.gov.ar/implementan-programa-de-prevencion-y-rastreo-de-tumores/>

<sup>9</sup> Programa Nacional para la prevención y detección temprana del cáncer colorrectal. Instituto Nacional del Cáncer. Argentina. *Revista Argentina de Coloproctología* [Internet]. 2016 [citado 29 Mar 2022];27:158-172. Disponible en: [https://www.sacp.org.ar/revista/files/PDF/27\\_01/capitulo\\_8.pdf](https://www.sacp.org.ar/revista/files/PDF/27_01/capitulo_8.pdf)

<sup>10</sup> Levin B, Lieberman D, McFarland B. American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group; US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2008 [citado 29 Mar 2022];58(3):130-160. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18322143/>

<sup>11</sup> Instituto Nacional de Estadística y Censos. Proyecciones provinciales de población por sexo y grupo de edad 2010-2014. 1a. ed. [Internet]. Buenos Aires: INDEC; 2013 [citado 29 Mar 2022]. Disponible en: [https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/publicaciones/proyecciones\\_prov\\_2010\\_2040.pdf](https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/publicaciones/proyecciones_prov_2010_2040.pdf)

<sup>12</sup> Vietto V, Belardinelli S, Rubinstein F. Cascada diagnóstica consecutiva al rastreo de cáncer colorrectal con sangre oculta en materia fecal: estudio de cohorte retrospectiva. *Archivos de Medicina Familiar y General* [Internet]. 2017 [citado 29 Mar 2022];14: 6-11. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-907419>

<sup>13</sup> Instituto Nacional de Estadística y Censos. 4º Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos. 1a. ed. [Internet]. Buenos Aires: INDEC; 2019 [citado 29 Mar 2022]. Disponible en: [https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr\\_2018\\_resultados\\_definitivos.pdf](https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf)

<sup>14</sup> Estefanía D, Tyrrell C, Bugallo F. Pesquisa del cáncer colorrectal en un hospital de comunidad: experiencia, resultados y eficacia del método. *Revista Argentina de Coloproctología* [Internet]. 2011 [citado 29 Mar 2022];22:10-15. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-681093>

<sup>15</sup> Hasdeu S, Lamfre L, Altuna J. Costo-efectividad del rastreo de cáncer colorrectal en provincias argentinas seleccionadas. *Rev Argent Salud Pública* [Internet]. 2017 [citado 29 Mar 2022];8:13-18. Disponible en: <https://rasp.msal.gov.ar/rasp/articulos/volumen31/13-18.pdf>

<sup>16</sup> Kobayashi L, Waller J, von Wagner C. A lack of information engagement among colorectal cancer screening non-attenders: cross-sectional survey. *BMC Public Health* [Internet]. 2016 [citado 29 Mar 2022];16:659. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27473593/>

<sup>17</sup> de Degani GL, Duarte L, Ismael J, Martínez L, López F. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer care in the public health subsector, province of Santa Fe, Argentina. *Ecancermedicalscience*. 2021 Jul 26;15:1270.



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.