

## Beta 2 microglobulina como marcador de disfunción renal en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas

BETA 2 macroglobulin's a marker of renal dysfunction in patients with systemic autoimmune diseases

María Elena Corrales Vázquez\* <https://orcid.org/0000-0002-5347-8409>

Damaris Sandoval Travieso <https://orcid.org/0000-0001-5675-8003>

Elena Caridad Megret Vidal <https://orcid.org/0000-0001-5515-4056>

<sup>1</sup> Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital Docente Clínico Quirúrgico 10 de Octubre. La Habana. Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [mariaecvazquez@infomed.sld.cu](mailto:mariaecvazquez@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

Las enfermedades autoinmunes sistémicas son padecimientos crónicos y potencialmente graves. La clave para su atención es el diagnóstico precoz y el estudio de la posible afectación de órganos fundamentales como el riñón, pulmón o sistema nervioso central. La lesión renal se pone de manifiesto directamente a partir de alteraciones histológicas en la biopsia renal o indirectamente por la presencia de albuminuria, alteraciones en el sedimento urinario, o a través de técnicas de imagen. Ya en desuso, la determinación de la concentración de Beta 2 Microglobulina se utilizó en la clínica práctica para la estimación del desarrollo de la enfermedad renal. El objetivo del presente artículo fue brindar una actualización sobre la importancia del uso de la Beta 2 Microglobulina como marcador de disfunción renal en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas. La determinación de Beta 2 Microglobulina permite un diagnóstico rápido y confiable de la disfunción renal en EAS, por tener una elevada sensibilidad y especificidad. Además, facilita la distinción entre daño tubular y glomerular.

**Palabras clave:** Beta 2 Microglobulina; disfunción renal; enfermedades autoinmunes sistémicas

## ABSTRACT

Systemic autoimmune diseases are chronic and potentially serious conditions. The key to your attention is early diagnosis and the study of the possible involvement of fundamental organs such as the kidney, lung or central nervous system. Kidney injury is revealed directly from histological changes in the kidney biopsy or indirectly by the presence of albuminuria, changes in urinary sediment, or through imaging techniques. Already in disuse, the determination of the concentration of Beta 2 Microglobulin was used in clinical practice to estimate the development of kidney disease. The objective was to provide an update on the importance of the use of Beta 2 Microglobulin as a marker of renal dysfunction in patients with systemic autoimmune diseases. The determination of Beta 2 Microglobulin allows a rapid and reliable diagnosis of renal dysfunction in EAS, due to its high sensitivity and specificity. In addition, it facilitates the distinction between tubular and glomerular damage.

**Keywords:** Beta 2 Microglobulin; renal dysfunction; systemic autoimmune diseases

Recibido: 19/01/2023

Aprobado: 30/09/2023

## Introducción

Las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) son un conjunto de enfermedades muy heterogéneas en cuanto a manifestaciones y diagnóstico, pero que comparten una característica etiopatogénica común como es la alteración del sistema inmunológico con formación de anticuerpos específicos.<sup>(1)</sup>

En general, son enfermedades crónicas y potencialmente graves. La clave para su atención es el diagnóstico precoz y el estudio de la posible afectación de órganos fundamentales como el

riñón, pulmón o sistema nervioso central. De esta forma, se puede prescribir el tratamiento adecuado, para evitar las lesiones ya establecidas, que pueden ser incurables.<sup>(2)</sup>

Uno de los órganos que se ven afectados frecuentemente en este tipo de enfermedades es el riñón. Desde el punto de vista anatomopatológico, estas enfermedades producen distintos tipos de afectación pero, de forma general, a nivel renal provocan un daño tisular fundamentalmente mediado por el depósito de inmunocomplejos e inflamación, con el desarrollo de glomerulonefritis y nefritis intersticial (NTI).<sup>(1),(2)</sup>

La lesión renal se pone de manifiesto directamente a partir de alteraciones histológicas en la biopsia renal o indirectamente por la presencia de albuminuria, alteraciones en el sedimento urinario, o a través de técnicas de imagen.<sup>(3)</sup> Los signos indirectos de lesión renal evidencian daño glomerular, pero no tubular.

Ya en desuso, la determinación de la concentración de Beta 2 Microglobulina (B2M) se utilizó en la clínica práctica para la estimación del desarrollo de la enfermedad renal, aunque en la actualidad se han encontrado nuevas aplicaciones clínicas para este parámetro, generalmente como marcador de activación inmune en diversas infecciones virales, procesos inflamatorios y más recientemente es muy utilizada en análisis tumorales.<sup>(4)</sup>

La B2M es sintetizada por numerosas células, sus concentraciones séricas dependen, fundamentalmente, de la renovación de la membrana celular (tasa de síntesis o liberación hacia la reserva sérica) y de la velocidad de aclaramiento, ya que se elimina por filtración renovación de la membrana celular (tasa de síntesis o liberación hacia la reserva sérica) y de la velocidad de aclaramiento, ya que se elimina por filtración glomerular, siendo posteriormente reabsorbida y catabolizada por los túbulos renales proximales, haciendo que su determinación cuantitativa en la orina, suero o plasma pueda servir como factor de pronóstico en el tratamiento de diversas patologías.<sup>(4)</sup>

El objetivo del presente trabajo fue brindar una actualización sobre la importancia del uso de la B2M como marcador de disfunción renal en pacientes con EAS.

## Métodos

Para realizar la actualización bibliográfica se desarrolló una búsqueda en las bases de datos Medline Complete y Medline with full text de Ebsco, Pubmed y Scielo regional, utilizando los descriptores: Beta 2 Microglobulina, Disfunción renal y Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

La búsqueda quedó limitada a textos completos libres, resúmenes y trabajos publicados en los últimos años. Aquellos artículos que por su trascendencia fueran considerados como referentes en el tema fueron incluidos independientemente de su fecha de su publicación.

### **Criterios de selección**

Todos los estudios primarios o revisiones bibliográficas en los que la B2M como marcador de disfunción renal en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas fue el centro de atención fueron considerados. La selección final de los referentes bibliográficos identificados como los más representativos y de mayor calidad fue realizada por los autores.

El término "calidad" se midió de acuerdo al impacto de la revista en la que fueron publicados los trabajos, la calidad de los diseños de investigación, la pertinencia de los estudios y su continuidad en el tiempo, así como su capacidad real de responder a las lagunas que actualmente existen en relación con el tema objeto de actualización.

### **Recopilación y análisis de datos**

Se organizaron los resultados clasificándolos por temas, subtemas y almacenándolos a través de bibliotecas de referencias creadas con el gestor bibliográfico EndNote. Para cada tema se salvó, además, el listado de las referencias en estilo Vancouver en formato de texto plano (archivos.txt).

Los datos fueron analizados de forma independiente por el autor. La información fue resumida utilizando el paquete de programas Microsoft Office, versión 2010.

### **Desarrollo**

Las EAS son aquellas patologías autoinmunes no órgano específicas, muy diversas en su expresión, que son causadas cuando un daño intrínseco del sistema inmunológico, que trae como consecuencia la pérdida de la autotolerancia, condiciona respuestas anormales frente a estructuras propias, lo que genera un daño tisular que perdura en el tiempo. Las causas aún no

son totalmente conocidas, pero en su origen se han podido reconocer múltiples factores etiológicos y varios de los genes involucrados están relacionados con el reconocimiento proteico entre las superficies de las membranas celulares del sistema inmunológico y las que forman el resto del organismo.<sup>(5)</sup>

Las EAS constituyen un problema de salud para las instituciones sanitarias de cualquier país, no solo por la sintomatología que les acompaña, que resulta motivo de atención médica frecuente, sino por la elevada carga asistencial, los elevados costos sanitarios y las afectaciones a la calidad de vida que generan en las personas portadoras.<sup>(1)</sup> Estas afecciones pueden aparecer en cualquier etapa de la vida y por regla general, no distinguen raza, edad, instrucción o sexo, aunque la población femenina adulta y adulta mayor parece ser la más afectada por algunas de estas enfermedades.<sup>(5),(6)</sup>

La mortalidad es la complicación más grave de los pacientes con EAS. Puede ocurrir de forma aguda o crónica. Su etiología puede ser variada y está relacionada con los efectos directos de la enfermedad, las complicaciones asociadas o incluso el efecto de los tratamientos utilizados.<sup>(6)</sup> La identificación precoz de los pacientes con dicha afección permite realizar tratamientos que limitan la progresión del daño renal y modificar los factores de riesgo asociados que contribuyen al aumento de la morbilidad en los afectados.<sup>(6),(7)</sup>

Las vasculitis sistémicas, el lupus eritematoso diseminado (LES), la esclerodermia (ESC), el síndrome antifosfolipídico (SAF), el síndrome de Sjögren (SS), la artritis reumatoidea (AR) son EAS que afectan el riñón en grado variable, dependiendo de la severidad de la enfermedad y de los factores de riesgo asociados. En las vasculitis el compromiso renal condiciona generalmente el pronóstico (excepto en la enfermedad de Kawasaki). Existe un alto porcentaje de pacientes con progresión a insuficiencia renal crónica terminal, por lo que es sumamente importante en todos los pacientes con vasculitis la evaluación periódica de la función renal.<sup>(8)</sup> Debido a la diversidad anatómica de los vasos renales (arterias renales, arcuatas, interlobulares; arteriolas, capilares glomerulares), la afectación renal es frecuente, especialmente en las vasculitis de pequeño vaso. La afectación renal en la vasculitis de vasos grandes y medianos es rara, aunque puede ser causa de hipertensión renovascular o fenómenos isquémicos-trombóticos, como ocurre en la arteritis de Takayasu.<sup>(8)</sup>

La nefritis lúpica (NL) es una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con LES. De hecho, la lesión renal se considera el predictor más importante de mortalidad en

pacientes con LES.<sup>(6)</sup> Es reconocida como una de las manifestaciones más graves de compromiso de órgano en el LES. Estas manifestaciones pueden ir desde las anomalías urinarias asintomáticas hasta el síndrome nefrótico florido con deterioro importante de la función renal y necesidad de tratamiento renal sustitutivo, y suelen guardar una buena correlación con el daño histológico de la NL. La proteinuria es la presentación clínica más usual y el síndrome nefrótico está presente hasta en un 25 % de los pacientes con LES. La microhematuria aislada es infrecuente, pero la presencia de cilindros hemáticos y de proteinuria está asociada a formas graves de la NL (clase III y IV).

Más del 50 % de los pacientes presentan algún grado de insuficiencia renal en el momento del diagnóstico, suele estar asociado a las formas histológicas más graves, también con la aparición de trombos en los capilares glomerulares o una trombosis de la vena renal, aunque siempre es necesario descartar otras causas de fracaso renal agudo en estos pacientes (agentes nefrotóxicos, hipovolemia, infecciones sobreañadidas, y otros).<sup>(9)</sup>

La crisis renal esclerodérmica fue una complicación muy común en los años setenta y ochenta del siglo pasado, con una prevalencia de hasta el 25 %, y causaba más del 42 % de las muertes. Sin embargo, desde la introducción de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), la crisis renal ha disminuido a una prevalencia de 53 alrededor del 2 % y solo causa el 6 % de las muertes. En un estudio prospectivo que realizó Steen, describe una tasa de supervivencia a 1 año de menos del 15 % en pacientes no tratados con IECA y del 76 % en aquellos tratados con IECA. La crisis renal generalmente se observa en pacientes con ESC difusa, anticuerpos anti-polimerasa III, afectación cutánea rápidamente progresiva con puntuación de la piel de Rodnan modificada alta ( $\geq 20$ ), duración de la enfermedad más corta.<sup>(6),(10)</sup>

En el SAF la afectación renal ocurre en el 25 % de los pacientes. Histológicamente se caracteriza por una oclusión no inflamatoria que puede afectar a cualquier vaso, desde los capilares glomerulares hasta las arterias principales (con infarto renal) y las venas renales principales. Algunos pacientes solo tienen proteinuria asintomática leve con función renal normal, mientras que otros desarrollan insuficiencia renal aguda con proteinuria que puede alcanzar el rango nefrótico, sedimento urinario activo e hipertensión marcada.<sup>(10)</sup>

En el Síndrome de Sjögren las afectaciones del sistema urogenital incluyen los trastornos del funcionamiento vesical, la nefritis intersticial y los síntomas ginecológicos. Se reporta la

disminución de la capacidad funcional del glomérulo para procesar la orina, su baja concentración y dificultades en los túbulos renales lo que propicia la acidosis renal con enfermedad glomerular.<sup>(11)</sup>

La NTI se asocia principalmente a LES y SS. La principal manifestación renal del compromiso por Sjögren es la NTI crónica. Sin embargo, también se describe acidosis tubular renal y necrosis tubular aguda. Otras enfermedades como las vasculitis (típicamente se describe la poliarteritis nodosa) y la enfermedad por IgG4, pueden presentarse asociada a la NTI aguda. Esta última acompañada de hipocomplementemia, pancreatitis y en algunos casos glomerulonefritis membranosa.<sup>(12)</sup>

La afectación renal es rara en AR y suele deberse a fármacos, especialmente a los AINE. El 60 % del resto de los pacientes presenta glomerulonefritis, principalmente mesangial y el 25 % amiloidosis secundaria. La NTI es rara.<sup>(6),(10)</sup>

Actualmente existe pruebas para evaluar el funcionamiento renal (albuminuria, proteinuria, nitrógeno ureico, creatinina, clearance de creatinina, cuerpos cetónicos, sedimento urinario, entre otras), pero se estudian otras alternativas para un mejor control, con la finalidad de tener un porcentaje elevado de confiabilidad en los resultados, es así que se plantea el estudio de la B2M como un marcador útil y sensible para el diagnóstico de disfunción del tubo proximal renal.<sup>(13)</sup>

En 1968 Berggard y Bearn aislaron de la orina de pacientes con enfermedad de Wilson, caracterizada por daño tubular proximal la B2M, que es un polipéptido de bajo peso molecular (aproximadamente 11.8 kd), de alrededor de 100 aminoácidos, y no contiene hidratos de carbono asociados en su molécula. Es sintetizada en todas las células nucleadas del organismo, y forma parte de la cadena liviana del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA-1), siendo importante en el proceso de reconocimiento celular, es filtrada por el riñón y reabsorbida por el túbulo contorneado proximal.<sup>(13)</sup>

Un riñón normal excreta hasta 150 mg/24h de proteínas urinarias, además es capaz de reabsorber aproximadamente el 99,9 % de la B2M filtrada, lo que significa que como máximo se excreta 370 µg/24 h en la orina. La excreción renal se duplica en paciente con función renal anormal con respecto a población normal. Un mal funcionamiento de los túbulos proximales con una tasa de filtración glomerular normal será acompañado por una disminución de la reabsorción tubular y un aumento de la excreción urinaria de la B2M.<sup>(14)</sup>

El incremento en los niveles plasmáticos de B2M, es verificable en dos situaciones: una, por disminución de la filtración glomerular, lo que la hace de gran utilidad en la detección de disfunciones tubulares, y por lo tanto se puede utilizar precisamente para monitorear dicha función, por ejemplo en pacientes obstétricos o en lactantes con sepsis, y dos, por el aumento en la síntesis, como ocurre en patologías en las que el sistema inmunológico está involucrado como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, mieloma múltiple, linfoma de células B, y en algunas infecciones virales y neoplásicas.<sup>(13),(15)</sup>

Puede determinarse, además, en orina y en líquido cefalorraquídeo. En líquido cefalorraquídeo es útil para detectar metástasis, y en orina, para evaluar el deterioro de la función renal.<sup>(16),(17)</sup>

En un estudio realizado en México por el Dr. Jesús Briones Garduño y cols, se midieron los resultados de la determinación de la B2M y su correlación con la depuración de creatinina en pacientes obstétricas con insuficiencia renal aguda, concluye que tanto la depuración de creatinina como la B2M son pruebas que demuestra la Insuficiencia Renal Aguda, considerando que es probable que la B2M, además de confirmar el diagnóstico de falla renal, puede plantear un pronóstico de gravedad en pacientes críticamente comprometidas.<sup>(15),(18)</sup>

Recientes estudios sugieren que la enfermedad tubulointersticial no es simplemente una consecuencia del daño glomerular, sino que las células tubulares pueden ser el «blanco» primario de diversas influencias fisiopatológicas. En efecto, las EAS pueden influir directamente en el comportamiento celular, tanto tubular como intersticial y, a la larga, contribuir a la disfunción renal causada por mecanismos no glomerulares.<sup>(18)</sup>

## Conclusiones

El criterio de elección del empleo del polipéptido B2M como marcador para determinar el desarrollo de una disfunción renal en EAS tiene, fundamentalmente, un juicio económico y de disponibilidad, teniendo en cuenta que el objetivo del estudio esté más centrado en la determinación de la presencia del padecimiento y no en la cualificación de su nivel de progreso. Siendo así y en tanto que la primera aplicación clínica de la B2M fue la monitorización de procesos que cursan con disfunción renal, se prefiere esta prueba por sobre otras que

implicarían solo un gasto más elevado y una información más específica, pero sin aportes importantes a los resultados.

La B2M es un indicador precoz de tubulopatía proximal que puede detectarse antes que cualquier anomalía funcional glomerular. Su determinación permite un diagnóstico rápido y confiable de la disfunción renal en EAS, por tener una elevada sensibilidad y especificidad. Además, facilita la distinción entre daño tubular y glomerular.

## Referencias bibliográficas

1. Fernández Rodríguez ML, Blasco Martínez A, Bouarich H. Afectación renal en las enfermedades autoinmunes sistémicas y en las vasculitis. Enfermedades nefrourinarias (IV): El riñón en las enfermedades sistémicas. Medicine [Internet]. 2019 [citado 17 Dic 2022];12(82):4809-22. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541219301702>
2. Cairolí E, Rebella M, Danese N, Teliz M, Bruzzone MJ. Terapias biológicas en las enfermedades autoinmunes sistémicas: volver al futuro? Boletín Farmacológico [Internet]. 2012 [citado 17 Dic 2022];3(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en: [https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com\\_content&task=view&id=109&Itemid=77](https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=109&Itemid=77)
3. Bencomo Rodríguez O. Enfermedad Renal Crónica: prevenirla, mejor que tratarla. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2015 [citado 23 Dic 2022];31(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252015000300010&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252015000300010&script=sci_arttext&tlng=en)
4. Castro AD, Marcillo EX, Castro JE, Rey JM. Beta-2 microglobulina para detección de enfermedad renal en la asociación del adulto mayor. SALUD Y VIDA [Internet]. 2019 [citado 17 Dic 2022]; 3(Extra1):88-106. Disponible: <http://dx.doi.org/10.35381/s.v.v3i1.445>
5. Rivero Jiménez RA. Una mirada al diagnóstico de laboratorio de las enfermedades autoinmunes. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2013 [citado 23 Dic 2022];29(2):119-33. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-02892013000200003&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-02892013000200003&script=sci_arttext&tlng=en)

6. Fernández Berrizbeitia OB. Mortalidad en pacientes con Enfermedades Reumáticas Autoinmunes Sistémicas (ERAS) [tesis doctoral]. País Vasco: Facultad de Medicina y Enfermería; 2018. [Internet] [citado 28 Dic 2022]. Disponible en: [https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/33089/TESIS\\_FERNANDEZ\\_BERRIZBEITIA\\_OLAI\\_A%20BEGO%c3%91A.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/33089/TESIS_FERNANDEZ_BERRIZBEITIA_OLAI_A%20BEGO%c3%91A.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
7. Torres Rondón G, Bandera Ramos Y, Ge Martínez PY, Amaro Guerra I. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica en pacientes del municipio de Il Frente. MEDISAN [Internet]. 2017 [citado 28 Dic 2022];21(3):265-72. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192017000300004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000300004&lng=es)
8. García Ramírez M, García Martínez E. Afectación renal en las enfermedades sistémicas. Protoc Diagn Ter Pediatr. [Internet]. 2022 [citado 30 Dic 2022];1:379-403. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/21\\_afecta\\_renal.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/21_afecta_renal.pdf)
9. Morales E, Cánovas JM, Cervera T, Auñón P, Gutiérrez E. Afectación renal en las vasculitis, el lupus eritematoso y las enfermedades sistémicas. Medicine [Internet]. 2015 [citado 30 Dic 2022];11(82):4902-13. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030454121500164X>
10. García García M. Estudio de las enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas [tesis doctoral]. Extremadura: Universidad de Extremadura; 2014. [Internet] [citado 28 Dic 2022]. Disponible en: <https://dehesa.unex.es:8443/handle/10662/2600>
11. Poalasín-Narvárez L, González-Benítez S, Bascó-Fuentes E, González-Gavilánez A. Enfermedades del tejido conectivo y sus cambios morfoestructurales. Rev Cubana Reumatol [Internet]. 2018 [citado 24 Dic 2022];20(3):e36. Disponible en: <https://revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/629>
12. Nieto-Ríos JF, Ruiz-Velásquez LM, Álvarez L, Serna-Higueta LM. Nefritis tubulointersticial aguda. Revisión bibliográfica. Iatreia. [Internet]. 2020. [Citado 28 Dic 2022];33(2):155-66. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-07932020000200155&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932020000200155&lng=en)
13. Manual Immulite 1000-  $\beta_2$ -microglobulina. PILKBM-11; 2008.
14. Sanderson A, Brindisi MC, Hahn J, Chiasson JL, Rabase-Lhoret R. Beta-2-microglobulina: una apreciación global inmunológica. Diabetes Res Clin Pract. 2007;75:123-5.

15. Cruz Nina SM, García H, Guzmán M. Caracterización de resultados obtenidos de beta2-microglobulina en orina de pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2 con métodos de rutina clínica aplicables a esta patología. BIOFARBO [Internet]. 2010 [citado 28 Dic 2022];18(1):54-61. Disponible en: [http://www.revistasbolivianas.ciencia.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1813-53632010000100005&lng=es](http://www.revistasbolivianas.ciencia.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1813-53632010000100005&lng=es)
16. Henry JB. El Laboratorio en el Diagnóstico Clínico. 23ª ed. Madrid: Marbán; 2005.
17. Kaplan LA. Química clínica – técnicas de laboratorio. 18ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 1988.
18. Cano LE. Correlación entre beta 2-microglobulina y la depuración de creatinina endógena, en gestantes con insuficiencia renal aguda durante los meses de enero a junio del 2015 en el Honadomani San Bartolomé [tesis]. San Marcos: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2016.

### **Conflictos de interés**

Los autores refieren no tener conflicto de interés.

### **Contribuciones de los autores**

María Elena Corrales Vázquez: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, procesamiento de la información, redacción y revisión final del manuscrito.

Damaris Sandoval Travieso: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, procesamiento de la información, redacción y revisión final del manuscrito.

Elena Caridad Megret Vidal: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, redacción y revisión final del manuscrito.