



Abril-Junio 2023
Vol. 1, núm. 2 / pp. 69-75

Recibido: 29 de Mayo de 2023
Aceptado: 19 de Junio de 2023

doi: 10.35366/111628

Análisis y monitorización electrónica de la estabilidad en la columna lumbar, posterior a una cirugía con y sin instrumentación transpedicular. Modelo experimental

Analysis and electronic monitoring of the stability of the lumbar spine, after surgery with and without transpedicular instrumentation. Experimental model

José María Jiménez Ávila,* Marlene Vanessa Salcido Reyna,†
Fernanda Méndez López,§ Paulina Muleiro Estévez,¶ Israel Granados Peña||

Palabras clave:
biomécanica, modelo experimental, columna, instrumentación, monitorización.

Keywords:
biomechanics, experimental model, column, instrumentation, monitoring.

RESUMEN

Introducción: la columna vertebral debe conciliar dos imperativos mecanismos hasta cierto punto contradictorios, que son la “rigidez y flexibilidad”, con el objeto de mantener un equilibrio y balance, basado en un principio de “estabilidad”. Cualquier mecanismo que altere este proceso puede generar una entidad patológica caracterizada por una “inestabilidad”, la cual se define como la pérdida de la capacidad de la columna (bajo cargas fisiológicas) de mantener relaciones entre las vértebras, en forma tal que no haya daños, ni irritación de la médula espinal o de las raíces nerviosas, ni tampoco ninguna deformidad dolorosa. **Objetivo:** describir el comportamiento biomecánico de la columna lumbar posterior a una cirugía de columna con y sin instrumentación transpedicular en un modelo electrónico experimental.

Material y métodos: sistema de Software SignalExpress de LabView, sensores *strain gauge*, tarjeta acondicionadora, unidad central de procesamiento (CPU), modelo para experimentación y colocación de espécimen, columna porcina segmentos T6-L5, sistema de instrumentación transpedicular, equipo y material de cirugía. Previa preparación de los sensores (*strain gauge*) sobre una mica rígida (7 x 30 mm) con aplicación de pegamento cianoacrilato, se realiza disección anatómica en los segmentos lumbaros de la columna porcina (fresca, segmento T6-L5), colocando en el segmento L1-L2, sensores en el ligamento longitudinal anterior (LLA), ligamento interespinal (LIE), ligamento supraespinal (LSE), el cual a su vez es colocado en el modelo para experimentación, sometiendo una carga axial de 10 kg. Se realizan mediciones como origen basal sin ningún procedimiento quirúrgico, iniciando mediciones con sesiones de movimiento, las cuales tienen el mismo rango y amplitud, 0° para la posición en reposo con la carga de 10 kg, 30° de flexión, 20° en extensión de la zona lumbar, compresión axial máxima antes de la fatiga a 0°. Una vez almacenando los datos, se procede a realizar los mismos procedimientos siempre agregando el procedimiento que le prosigue (foraminectomía, discoidectomía, hemilaminectomía, laminectomía e instrumentación transpedicular a primer nivel en el mismo segmento). **Resultados:** las mediciones basales mostraron una amplitud de 0.3 volts, con el foramen del lado izquierdo el nivel de inestabilidad manifiesta con amplitud de voltaje del sensor en 0.8 volts con variaciones de voltaje positivos. Al proceder con la discectomía se encuentra una variación de la amplitud de 2.0 volts, con variaciones de voltajes negativos. La hemilaminectomía se incrementa a una amplitud de 3.0 volts. Con

* Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, Campus Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

ORCID: 0002-5532-5318

† Hospital General de Mexicali.

Mexicali, Baja California.

ORCID: 0002-6106-6228

§ Hospital General de Mazatlán. Mazatlán, Sinaloa.

ORCID: 0001-9952-9056

¶ Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, Campus Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

ORCID: 0002-5679-4271

|| Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional de Occidente. Guadalajara, Jalisco.

Correspondencia:

Dr. José María Jiménez Ávila

E-mail: josemajimeneza@tec.mx

Citar como: Jiménez ÁJM, Salcido RMV, Méndez LF, Muleiro EP, Granados PI. Análisis y monitorización electrónica de la estabilidad en la columna lumbar, posterior a una cirugía con y sin instrumentación transpedicular. Modelo experimental. Cir Columna. 2023; 1 (2): 69-75. <https://dx.doi.org/10.35366/111628>



la laminectomía se incrementa aún más hasta los 3.8 volts, además de una marcada inestabilidad clínica durante los experimentos. Al aplicar la instrumentación transpedicular el sensor muestra una corrección de la inestabilidad pasando a un patrón de señal con una amplitud de 0.5 volts positivos con la cual se muestra una corrección de la inestabilidad; pero, a su vez, el valor del voltaje de los sensores muestra un desplazamiento en el nivel de voltaje que indican que la articulación está en una posición rígida, forzada y diferente de las obtenidas en las mediciones en basales. **Conclusiones:** los resultados obtenidos se traducen en un mapa biomecánico, que permite analizar, de una manera objetiva, cómo se comporta la columna ante diversas situaciones descompresivas que generan inestabilidad. En el modelo experimental cada proceso quirúrgico descompresivo puede llegar a desestabilizar de 15 a 20% y, aun así, con una instrumentación rígida en un segmento por vía posterior, no se logra recuperar la estabilidad completa, ya que se pierde un 5% por el material óseo y ligamentario eliminado.

ABSTRACT

Introduction: the spine must reconcile two imperative mechanisms, to a certain extent contradictory, which are “rigidity and flexibility”, in order to maintain balance and equilibrium, based on a principle of “stability”, any mechanism that alters this process, can generate a pathological entity characterized by “instability”, which is defined as the loss of the spine’s capacity (under physiological loads) to maintain relations between the vertebrae in such a way that there is no damage, no irritation of the spinal cord or nerve roots, and no painful deformity. **Objective:** to describe the biomechanical behavior of the lumbar spine after spinal surgery with and without transpedicular instrumentation in an experimental electronic model. **Material and methods:** LabView SignalExpress software system, strain gauge sensors, conditioner card, central processing unit (CPU), model for experimentation and specimen placement, porcine column segments T6-L5, transpedicular instrumentation system, surgical equipment and material. After preparation of the sensors (strain gauge) on a rigid mica (7 x 30 mm) with application of cyanoacrylate glue, anatomical dissection is performed in the lumbar segments of the porcine spine (fresh, segment T6-L5), placing in the L1-L2 segment, sensors in the anterior longitudinal ligament (ALL), interspinous ligament (IEL), supraspinous ligament (SEL), which in turn is placed in the model for experimentation, subjecting an axial load of 10 kg. Measurements are performed as basal origin without any surgical procedure, starting measurements with movement sessions, which have the same range and amplitude, 0° for resting position with 10 kg load, 30° flexion, 20° in extension of the lumbar area, maximum axial compression before fatigue at 0°. Once the data had been stored, the same procedures were performed, always adding the following procedure (foraminectomy, discectomy, hemilaminectomy, laminectomy and transpedicular instrumentation at the first level in the same segment). **Results:** baseline measurements showed an amplitude of 0.3 volts, with the left-sided foramen the level of instability manifested with sensor voltage amplitude at 0.8 volts with positive voltage variations. When proceeding with discectomy, an amplitude variation of 2.0 volts is found, with negative voltage variations. Hemilaminectomy increases to an amplitude of 3.0 volts. With laminectomy it increases further to 3.8 volts, in addition to a marked clinical instability during the experiments. When transpedicular instrumentation is applied, the sensor shows a correction of the instability by switching to a signal pattern with an amplitude of 0.5 positive volts which shows a correction of the instability, but at the same time the voltage value of the sensors shows a shift in the voltage level indicating that the joint is in a rigid, forced position and different from those obtained in the basal measurements. **Conclusions:** the results obtained are translated into a biomechanical map, which allows an objective analysis of how the spine behaves in different decompressive situations that generate instability. In the experimental model, each decompressive surgical procedure can destabilize 15 to 20% and even with rigid instrumentation in a segment through the posterior approach, complete stability cannot be recovered, since 5% is lost due to the bone and ligament material removed.

INTRODUCCIÓN

La patología asociada a la columna vertebral cobra importancia por el aumento en la longevidad de las personas, generando enfermedades degenerativas, así como los accidentes de baja y alta energía, las

deformidades congénitas y la aparición de problemas de tipo infeccioso o de origen tumoral.

La columna vertebral debe conciliar dos mecanismos imperativos hasta cierto punto contradictorios, que son la “rígidez y flexibilidad”, con el objeto de mantener un equilibrio y balance, basado en un prin-

cipio de “estabilidad”. Cualquier mecanismo que altere este proceso, puede generar una entidad patológica caracterizada por una “inestabilidad”, la cual se define como la pérdida de la capacidad de la columna (bajo cargas fisiológicas) de mantener relaciones entre las vértebras, en forma tal, que no haya daños, ni irritación de la médula espinal o de las raíces nerviosas, ni tampoco ninguna deformidad dolorosa, misma definición que tiene un significado distinto para clínicos, radiólogos y bioingenieros.^{1,2}

Sin embargo, la definición más mencionada es bajo la perspectiva biomecánica propuesta por Pope y Panjabi, así como por Frymoyer y Selby,³ los cuales consideran que un segmento lumbar es inestable cuando



Figura 1:
Instalación
del modelo
experimental.

genera movimientos anormales que a la larga conducen a una restricción en los movimientos fisiológicos vertebrales para compensar la aparición del dolor.⁴⁻⁸

La instrumentación con tornillos es un procedimiento que permite corregir dos aspectos fundamentales, la estabilidad y el proteger la alteración estructural generada por la descompresión. Existen algunos procedimientos quirúrgicos que, por su naturaleza, pueden prescindir de una instrumentación, como son la foraminectomía, discoidectomía, hemilaminectomía y laminectomía, teniendo como punto relevante la conservación de 50 o 60% de la estructura de la carilla articular.^{3,9-20}

Basado en estos conceptos, se formulan estas preguntas ¿cuándo indicar la microcirugía parcial con sólo la descompresión de la extrusión del disco?, ¿cuándo realizar la discoidectomía completa con curetaje del espacio intervertebral?, y ¿cuándo realizar la discoidectomía con instrumentación y fusión? Todas estas interrogantes surgen en la mente de un cirujano de columna, cuando tiene que realizar un procedimiento quirúrgico y más aún cuando tiene que decidir la colocación de una instrumentación, así como la extensión de la misma, considerando un procedimiento largo o corto.^{4,21-24}

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un modelo experimental en columna toracolumbar de porcinos, la cual se resecó dejando en perfecto estado los ligamentos, cápsulas y porción muscular, la pieza no debía de haber pasado más de 24 horas de su adquisición, con el objeto de conservar la frescura de sus elementos ligamentarios y de tejidos blandos.

Se llevó a cabo la disección anatómica en el laboratorio, resecando anatómicamente y respetando las

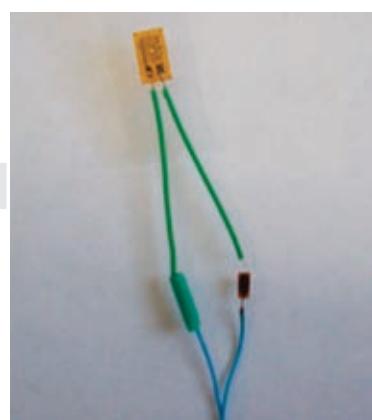
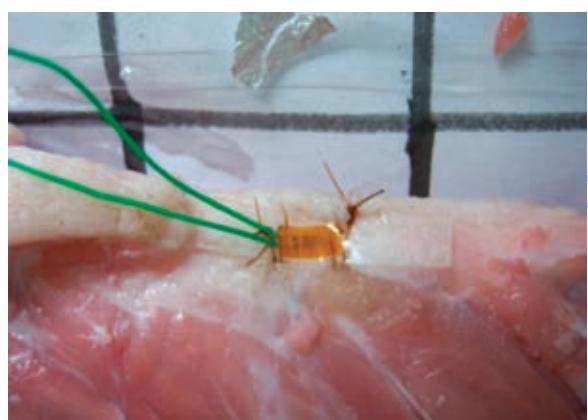


Figura 2:
Instalación del sensor
strain gauge en la
superficie del ligamento
longitudinal posterior.

estructuras ligamentarias de la columna, así como las estructuras musculares en el segmento lumbar comprendido de la sexta vértebra torácica a la quinta vértebra lumbar.

Se montó dicho segmento anatómico con una carga controlada y repetida de 10 kg, para su evaluación se utilizó un sensor “strain gauge” previamente colocado en una mica rígida libre de impurezas, fijando los segmentos con dos o tres puntos de sutura en cada uno de los extremos de forma longitudinal (*Figura 1*).

Los sensores son adheridos en la superficie de la mica con la aplicación de pegamento cianoacrilato como se muestra en la *Figura 2*. La mica rígida forma una interface de fijación entre el sensor y el ligamento, la cual permitirá transmitir al dispositivo sensor los cambios físicos de la estructura ligamentaria.

El sensor es encapsulado con resina para evitar que la humedad de los tejidos infiera en la medición; cada sensor es conectado a un circuito electrónico de instrumentación a través de un par de cables que polarizan y transmiten los cambios de resistencia que presenta el sensor; estos cables se trenzan para reducir el factor de ruido (*Figura 2*).

Para procesar de mejor manera las señales provenidas de los sensores, se diseñó una tarjeta acondicionadora de señal, en donde la respuesta de cada sensor se monitorea de forma individual por canales independientes formados de cuatro módulos consecutivos. Cada canal de acondicionamiento de señal tiene tres canales disponibles para conexión de los sensores, cuatro ajustes de ganancia de voltaje en las etapas de amplificación de canal, y una salida para conexión de una tarjeta externa de adquisición de datos.

La tarjeta acondicionadora muestra pequeñas diferencias de voltaje durante las pruebas, mismas que son detectadas y amplificadas (del orden de milésimas de voltios) y aumentadas a variaciones de -5 a 5 voltios.

La señal de salida de la tarjeta acondicionadora es tomada por la tarjeta adquisidora de señal USB 6221 de la marca National Instrument para posteriormente ser guardados en archivos de datos que son analizados con el software SignalExpress de LabView.

La *Figura 3* muestra la columna de cerdo y la mesa de trabajo con el equipo de medición. Previo a los experimentos, se realiza el acondicionamiento de los sensores (*strain gauge*).

La preparación de la columna vertebral, con la disección anatómica de los segmentos lumbares, comprendidos de la sexta vértebra torácica a la quinta vér-



Figura 3:

Instalación de la mesa de trabajo con la colocación de los sensores.

tebra lumbar, respetando las estructuras anatómicas, con colocación del sensor *strain gauge* previamente colocado en una mica rígida libre de impurezas, se fija en los segmentos con dos puntos de sutura en cada uno de los extremos de ésta de forma longitudinal.

Los sensores se adhieren en las zonas que se van a monitorear (ligamento interespinal, ligamento longitudinal anterior y ligamento supraespinal).

La columna vertebral se coloca en el modelo de compresión con la columna en posición de carga axial controlada de 10 kg. Primero se realizan las mediciones, donde se determina como origen basal la columna sin ningún procedimiento quirúrgico, sólo la disección anatómica y la colocación de los sensores, mismos que son calibrados.

Posteriormente, se inician las mediciones, con las siguientes maniobras, mismas que se repiten en todos los procedimientos con cinco ciclos de un mismo lapso de tiempo; flexión a 30°, extensión a 20° y flexión-extensión, las cuales se ejecutan en forma independiente y en serie de repeticiones continuas o pausadas, registrando los voltajes máximos y mínimos alcanzados por los movimientos, los ángulos de medición y el tiempo de duración de los mismos para generar bloques de estudio.

Los rangos de medida de los ángulos de los movimientos a realizar se definen de la siguiente manera:

1. 0° para la posición en reposo con la carga de 10 kg.

2. 30° de flexión.
3. 20° en extensión de la zona lumbar.
4. 0° a 50° de movimiento en flexo-extensión de la zona lumbar.

Procedimientos quirúrgicos

- (Ba) Basal
- (Fo) Foramen lado izquierdo
- (Di) Discoidectomía
- (He) Hemilaminectomía izquierda
- (La) Laminectomía
- (In) Instrumentación transpedicular de primer nivel

Colocación de los sensores en el segmento L1-L2

C colocación anatómica

- Ligamento longitudinal anterior Canal 1
- Ligamento interespinoso Canal 2
- Ligamento supraespinoso Canal 3

Los cambios de tensión superficial de los ligamentos son observados en el monitor de una computadora a través del software Signal Express de LabView, el cual registra las señales y las guarda en archivos independientes.

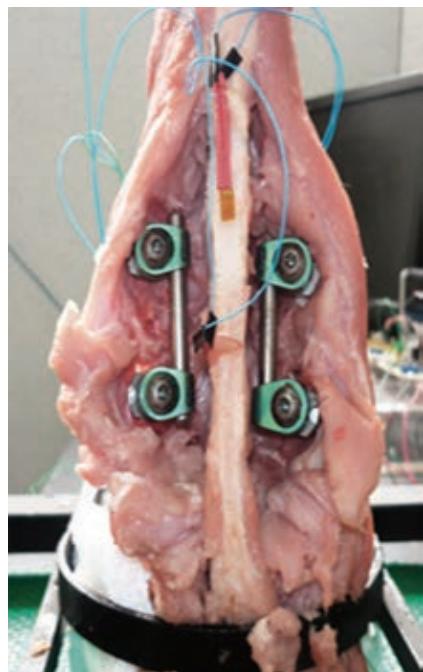


Figura 4:

Instalación de los sensores en modelo experimental instrumentado.

El sistema de software utilizado traduce las fuerzas detectadas en voltaje, en cifras reconocibles, donde se evalúa la estabilidad de la columna previa a los procedimientos y la inestabilidad que se irá generando con los procedimientos invasivos, así como la estabilidad que se pudiera recuperar con los sistemas de fijación y las repercusiones en los discos subyacentes (Figura 4).

Métodos estadísticos

La información se codificó, tabuló y analizó mediante un programa computacional (Epi Info Ver. 3.5.1) y (SPSS Ver 10.0), la señal de salida de la tarjeta acondicionadora es tomada por la tarjeta adquisidora de señal USB 6221 de la marca National Instrument para posteriormente ser guardados en archivos de datos que fueron analizados con el software Signal Express de LabView.

RESULTADOS

Las mediciones basales obtenidas por los sensores *strain gauge* (células de carga), muestran que en el movimiento en extensión, en el ligamento supraespinoso los patrones obtenidos son repetitivos y con una amplitud de 0.3 volts, cuando se procede con el foramen del lado izquierdo el nivel de inestabilidad se muestra como una alteración de la amplitud de voltaje del sensor en 0.8 volts con variaciones de voltaje positivos. Al proceder con la discoidectomía se encuentra que el mismo sensor detecta una variación de la amplitud de 2.0 volts, con variaciones de voltajes negativos, observando un incremento notable de inestabilidad de la columna.

Cuando se procede con la hemilaminectomía, la inestabilidad se incrementa aún más, con una variación de amplitud de 3.0 volts, de acuerdo a los datos observados el incremento de la inestabilidad se observa en los tres procedimientos, considerando que en el caso del foramen de acuerdo a la polaridad de amplitud de la señal de los sensores la inestabilidad se detecta en un eje (positivo) y al proceder con la discoidectomía y hemilaminectomía la inestabilidad crece notablemente en un eje (negativo).

Al aplicar la instrumentación transpedicular el sensor muestra una corrección de la inestabilidad pasando a un patrón de señal con una amplitud de 0.5 volts positivos, con la cual se muestra una corrección de la inestabilidad, pero a su vez el valor del voltaje de los sensores muestra un desplazamiento en el nivel

Procedimiento	Cambios de voltaje en flexo-extensión	Estabilidad perdida %
Foramenección	0.3	21.05
Discoidección	0.8	52.63
Hemilaminectomía	2.0	78.94
Laminectomía	3.8	91.00
Instrumentación posterior	0.5	5.26

Figura 5: Mediciones de voltaje de los sensores y porcentaje de pérdida de estabilidad.

de voltaje que indican que la articulación está en una posición rígida, forzada y diferente de las obtenidas en las mediciones en basal (posición natural y original de la columna) (Figura 5).

DISCUSIÓN

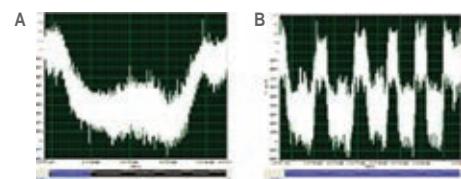
Los resultados se traducen en un mapa biomecánico, que permite monitorear y analizar de manera objetiva cómo se comporta la columna lumbar en un modelo experimental de porcino ante diversas situaciones descompresivas como son: foramenección, discoidección, hemilaminectomía y laminectomía, que pueden generar inestabilidad.

En el modelo experimental, cada proceso quirúrgico descompresivo puede llegar a desestabilizar de 15 a 20% de la estructura ósea y aun así, con una instrumentación rígida en un segmento por vía posterior, no se logra recuperar la estabilidad inicial, ya que se pierde un 5% por el material óseo ligamentario extirpado.

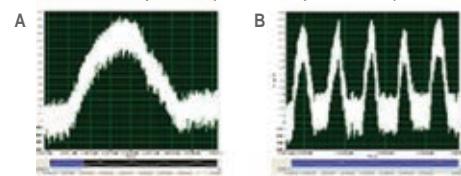
Estos datos permiten al cirujano de columna predecir el grado de inestabilidad que puede ser generado por cualquier procedimiento quirúrgico y tomar las decisiones apegadas a las guías de práctica clínica que están basadas en la evidencia.

CONCLUSIONES

Conocer en tiempo real los cambios biomecánicos generados por los procedimientos quirúrgicos, tanto para la descompresión como por la estabilización, permite visualizar concretamente los cambios que se generan con los procedimientos quirúrgicos, optimizando la superficie de hueso retirado y la



Señal de tensión-deformación de los ligamentos en movimiento de extensión. A) Cinco repeticiones. B) Una sola repetición.



Señal de tensión-deformación de los ligamentos movimiento flexión. A) Una sola repetición. B) Cinco repeticiones

restauración biomecánica a la que estará sometido cada segmento.

Por tal motivo, es importante que el cirujano de columna siempre tenga en mente, desde el momento de planear una cirugía, cuántos niveles deberá estabilizar, si será una instrumentación corta o larga y cuál es el nivel que debe descomprimir.

REFERENCIAS

- White AA 3rd, Johnson RM, Panjabi MM, Southwick WO. Biomechanical analysis of clinical stability in the cervical spine. Clin Orthop Relat Res. 1975; (109): 85-96.
- Mister WJ, Barr JS. Rupture of the intervertebral disc with involvement of the spinal canal. N Engl J Med. 1934; 210:211.
- Frymoyer JW, Selby DK. Segmental instability. Rationale for treatment. Spine (Phila Pa 1976). 1985; 10: 280-286.
- Pope MH, Panjabi M. Biomechanical definitions of spinal instability. Spine (Phila Pa 1976). 1985; 10: 255-256.
- Nachemson A. The lumbar spine: an orthopedic challenge. Spine. 1976; 1: 59-71.
- Martin CR, Gruszczynski AT, Braunsfurth HA, Fallatah SM, O'Neil J, Wai EK. The surgical management of degenerative lumbar spondylolisthesis: a systematic review. Spine (Phila Pa 1976). 2007; 32: 1791-1798.
- Sales Llopis J, et al: Instabilidad lumbar intervertebral: neurocirugía contemporánea. 2008; 2: 1-6.
- Dupuis PR, Yong-Hing K, Cassidy JD, Kirkaldy-Willis WH. Radiologic diagnosis of degenerative lumbar spinal instability. Spine (Phila Pa 1976). 1985; 10: 262-276.
- Dvorák J, Panjabi MM, Novotny JE, Chang DG, Grob D. Clinical validation of functional flexion-extension roentgenograms of the lumbar spine. Spine (Phila Pa 1976). 1991; 16: 943-950.
- Frobin W, Brinckmann P, Kramer M, Hartwig E. Height of lumbar discs measured from radiographs compared

- with degeneration and height classified from MR images. *Eur Radiol.* 2001; 11: 263-269.
11. Hayes MA, Howard TC, Gruel CR, Kopta JA. Roentgenographic evaluation of lumbar spine flexion-extension in asymptomatic individuals. *Spine (Phila Pa 1976).* 1989; 14: 327-331.
 12. Kasai Y, Morishita K, Kawakita E, Kondo T, Uchida A. A new evaluation method for lumbar spinal instability: passive lumbar extension test. *Phys Ther.* 2006; 86: 1661-1667.
 13. Kirkaldy-Willis WH, Farfan HF. Instability of the lumbar spine. *Clin Orthop Relat Res.* 1982; 165: 110-123.
 14. Leone A, Guglielmi G, Cassar-Pullincino VN, Bonomo L. Lumbar intervertebral instability: a review. *Radiology.* 2007; 245: 62-77.
 15. Madan SS, Rai A, Harley JM. Interobserver error in interpretation of the radiographs for degeneration of the lumbar spine. *Iowa Orthop J.* 2003; 23: 51-56.
 16. Mimura M, Panjabi MM, Oxland TR, Crisco JJ, Yamamoto I, Vasavada A. Disc degeneration affects the multidirectional flexibility of the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976).* 1994; 19: 1371-1380.
 17. Nachemson A. Lumbar spine instability. A critical update and symposium summary. *Spine (Phila Pa 1976).* 1985; 10: 290-291.
 18. Panjabi MM, Lydon C, Vasavada A, Grob D, Crisco JJ 3rd, Dvorak J. On the understanding of clinical instability. *Spine (Phila Pa 1976).* 1994; 19: 2642-2650.
 19. Pathria M, Sartoris DJ, Resnick D. Osteoarthritis of the facet joints: accuracy of oblique radiographic assessment. *Radiology.* 1987; 164: 227-230.
 20. Le Huec JC, Seresti S, Bourret S, Cloche T, Monteiro J, Cirullo A, Roussouly P. Revision after spinal stenosis surgery. *Eur Spine J.* 2020; 29: 22-38.
 21. Sonntag VK, Marciano FF. Is fusion indicated for lumbar spinal disorders? *Spine (Phila Pa 1976).* 1995; 20: 138S-142S.
 22. Fradet L, Wang X, Crandall D, Aubin CE. Biomechanical analysis of acute proximal junctional failure after surgical instrumentation of adult spinal deformity: the impact of proximal implant type, osteotomy procedures, and lumbar lordosis restoration. *Spine Deform.* 2018; 6: 483-491.
 23. Bredow J, Lohrer L, Oppermann J, Scheyerer MJ, Sobottke R, Eysel P, Siewe J. Pathoanatomic risk factors for instability and adjacent segment disease in lumbar spine: how to use topping off? *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 2964529.
 24. Scholler K, Steingrüber T, Stein M, Vogt N, Müller T, Pons-Kühnemann J, Uhl E. Microsurgical unilateral laminotomy for decompression of lumbar spinal stenosis: long-term results and predictive factors. *Acta Neurochir (Wien).* 2016; 158: 1103-1113.

Conflicto de intereses: ningún miembro del grupo de investigación tiene algún conflicto de intereses en relación a esta investigación.