

**Jornada Científica 41 Aniversario del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas
(CIMEQ)**

Caracterización del tratamiento quirúrgico en pacientes con nódulo tiroideo indeterminado.

Characterization of surgical treatment of patients with indeterminate thyroid nodule.

Dra. Raysy Sardiñas Ponce, ¹ Dr. Obel Alcides Guerra Leal ²

¹ Especialista de II Grado en Cirugía General. Máster en Cirugía de Mínimo Acceso y en Enfermedades Infecciosas. Investigador Agregado. Hospital General Docente Dr. Enrique Cabrera. La Habana, Cuba. <https://orcid.org/0000-0001-5744-1323>

² Especialista de II Grado en Cirugía General. Investigador Agregado. Hospital General Docente Dr. Enrique Cabrera. La Habana, Cuba. <https://orcid.org/0000-0002-2145-5691>

Correspondencia: raysyponce@infomed.sld.cu, oaquerra@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El cáncer tiroideo es la neoplasia maligna endocrina más frecuente. Los nódulos tiroideos indeterminados (15-48%) y la conducta a seguir ante ellos representan un problema para los especialistas de los grupos multidisciplinarios en su atención, con un riesgo entre 15 y 60% de aparición de un cáncer en la biopsia posquirúrgica. **Objetivo:** caracterizar el tratamiento quirúrgico en pacientes con nódulo tiroideo indeterminado en el Hospital General Docente Dr. Enrique Cabrera. **Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal descriptivo en pacientes con nódulo tiroideo indeterminado, en el Hospital General Docente Dr. Enrique Cabrera, desde el 1ro de enero de 2019 hasta el 31 de diciembre de 2020. **Resultados:** Se estudiaron 25 pacientes, donde la edad media fue de 52,4 años y más frecuente en mujeres (80%). Ocho sujetos presentaron niveles bajos de TSH. Las características más frecuentes del nódulo fueron: palpable (100%); 3 cm tamaño medio; hiperecogénico (72%); vascularizado y más largo que ancho (52%); presencia de microcalcificaciones; y grado III de Bethesda (76%). En 7 pacientes la biopsia posquirúrgica fue carcinoma, siendo las características del nódulo coincidentes con los resultados anteriores. **Conclusiones:** La lobectomía fue el tratamiento quirúrgico más frecuente, sobre

todo en mujeres mayores de 45 años, con nódulos grandes, hiperecogénicos, sin calcificaciones y vascularizados, aunque éste tuvo un alto porcentaje de reintervenciones por carcinoma tiroideo.

Palabras clave: neoplasias de la tiroides, neoplasias de las glándulas endocrinas, cirugía general

ABSTRACT

Introduction: Thyroid cancer is the most frequent endocrine neoplasm. Indeterminate thyroid nodules (15-48 %) and their management represent a problem for specialists, with a risk between 15 and 60 % of cancer in postsurgical biopsy. **Objective:** To characterize the surgical treatment in patients with indeterminate thyroid nodule. **Material and methods:** An observational, transversal and descriptive study was realized in Dr Enrique Cabrera General Hospital, that included patients with indeterminate thyroid nodule, between January 1st 2019 and December 31th 2020. **Results:** 25 patients were studied, with median age of Se 52,4 years old and more frequency of women (80%). Eight subjects had lower TSH levels. The more frequent nodule's characteristics were: palpable (100%); median size of 3 cm; hyperecogenic (72%); vascularized and taller than wide (52%); with microcalcifications; Bethesda III (76%). In seven patients, the postsurgical biopsy was carcinoma. **Conclusions:** Lobectomy was the most frequent surgical treatment, in women older than 45 years old, that had big nodules, hyperecogenic, vascularized, without microcalcifications, although it had high percentage of reoperations because thyroid carcinoma.

Keywords: thyroid neoplasms, endocrine gland neoplasms, general surgery

INTRODUCCION

El nódulo tiroideo es una enfermedad frecuente, y el carcinoma tiroideo incrementa su incidencia más rápidamente que cualquier otro tipo de cáncer. ¹ El carcinoma tiroideo es la novena causa de tumores malignos en el mundo en el año 2020 y la vigesimocuarta causa de muerte por cáncer. Asia presenta el mayor número de casos y defunciones, y Latinoamérica y el Caribe son la tercera región con mayor incidencia y la cuarta en letalidad. ² En Cuba representa la decimoctava causa de cáncer y 1,6 % de todas las localizaciones,

aunque tiene baja letalidad, sin encontrarse en las primeras quince causas de muerte por tumores malignos.³

Las investigaciones más representativas en el mundo sobre estas enfermedades dieron paso a las guías terapéuticas de la *American Thyroid Association* (ATA) y *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), la primera con su última actualización publicada en el año 2015 y la segunda en el 2022.^{4, 5} Estas guías han sido generalizadas a la práctica médica en Cuba, donde existen varias investigaciones sobre la conducta ante las enfermedades quirúrgicas del tiroides.⁶ Mesa y Solarana publicaron sus resultados acerca del tratamiento quirúrgico de las enfermedades tiroideas en los hospitales provinciales Comandante Pinares (Artemisa) y Lucía Iniguez y Vladimir I. Lenin (Holguín).^{7, 8} Mesa reportó que, de 30 pacientes con lesiones foliculares, un tercio resultaron cáncer de tiroides en la biopsia definitiva.⁷ Solarana por su parte, encontró 25,8% de lesiones Bethesda grado III, y 11,8% Bethesda grado IV, correspondientes a las segundas enfermedades más frecuentes en su muestra. Ambos concluyeron que obtuvieron buenos resultados en el tratamiento quirúrgico de las enfermedades tiroideas.⁸

Los nódulos tiroideos indeterminados representan un reto significativo diagnóstico y terapéutico. Alrededor de un 25% de las citologías por aspiración con aguja fina (CAAF) implican un diagnóstico indeterminado, que se estratifican en 3 categorías según el sistema de Bethesda: atipia o lesión folicular (grado III); neoplasia folicular o de células de Hürtle (grado IV); y sospechoso de malignidad (grado V). En estas, el riesgo de malignidad es variable y de acuerdo a este la conducta a seguir, reportando en general 5 a 15% en el grado III requiriendo repetir la CAAF; 15 a 60% en el grado IV y 60 a 75%.^{1, 9, 10}

Históricamente la biopsia transoperatoria por congelación ha sido la herramienta principal para determinar el diagnóstico histológico de un nódulo tiroideo y guiar la estrategia de tratamiento. A pesar de que es considerada por varios equipos como una herramienta útil para optimizar la toma de decisión sobre la extensión de la cirugía, la utilidad en el nódulo tiroideo indeterminado es controversial. De hecho, algunos tipos histológicos como el carcinoma folicular, de células de Hürtle y la variante folicular del carcinoma papilar, son fácilmente no diagnosticados por la biopsia por congelación. La detección del carcinoma folicular depende del análisis del nódulo tiroideo en orden de visualizar invasión capsular o

vascular. La capacidad de la biopsia por congelación para esto es dudosa, debido a la imposibilidad de obtener una muestra correcta de la cápsula para comprobar la invasión.¹¹

Según las guías terapéuticas de la ATA y NCCN, se recomienda repetir la citología por aspiración con aguja fina ante el diagnóstico inicial de nódulo tiroideo indeterminado clasificado Bethesda grado III, y realizar cirugía diagnóstica si el diagnóstico coincide con el inicial. En las neoplasias foliculares y de células de Hürtle (Bethesda grado IV), se realizará lobectomía con istmectomía o tiroidectomía total si presenta varios factores de riesgo de carcinoma tiroideo.^{4, 5, 12} Por tanto, los nódulos tiroideos indeterminados presentan el riesgo particular de ser calificados como cirugía insuficiente desde una lobectomía inicial para un cáncer mayor de un centímetro, por lo que el paciente requiere una reintervención para completar la tiroidectomía; mientras que una tiroidectomía total para un nódulo benigno puede ser considerada como excesiva o innecesaria desde el punto de vista oncológico.⁹

Existen algunas características de los nódulos tiroideos que pueden ser utilizados como factores en la estratificación del riesgo de malignidad en los nódulos tiroideos indeterminados, pudiendo clasificarse en clínicos, imageneológicos, citológicos y moleculares.¹ Ninguno de estos factores de riesgo por separado tienen un valor significativo para pronosticar el riesgo de cáncer en un nódulo tiroideo indeterminado.¹³ La integración de los factores de riesgo parece ser la conducta a seguir con mayor beneficio en los pacientes con nódulo tiroideo indeterminado. Para ellos han sido diseñadas varios modelos y escalas, entre ellas los modelos de Banks, Lubitz, Macias y Lin, modelos predictivos basados en diferentes variables con métodos de regresión lineal, pero ninguno ha sido validado para su generalización, y su uso ha quedado restringido a los centros de desarrollo de las mismas.^{1,14} En el año 2011, un grupo multidisciplinario de la Universidad de McGill, en Canadá, desarrolló una la Escala de McGill para el Nódulo Tiroideo Indeterminado (MTNS) que contempla 23 variables, que incluyen las características clínicas de los pacientes y del nódulo tiroideo, parámetros de laboratorio, imageneológicos (incluyendo la tomografía por emisión de positrones), citológicos y moleculares.¹⁵

Determinar el riesgo de malignidad de un nódulo tiroideo indeterminado durante el período preoperatorio, constituye un reto para el equipo de salud que atiende a los pacientes con esta enfermedad. Para elevar la calidad de la atención quirúrgica de estos pacientes, se

debe definir durante en el período preoperatorio una conducta quirúrgica más certera, que logre evitar reintervenciones o cirugías excesivas. Por ello resulta necesario disponer de herramientas que ayuden a identificar a los pacientes con alto riesgo de carcinoma tiroideo y programar de forma eficaz el tratamiento quirúrgico.

Se realiza esta investigación con el objetivo de caracterizar el tratamiento quirúrgico en pacientes con nódulo tiroideo indeterminado en el Hospital General Docente Dr. Enrique Cabrera.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, no experimental, descriptivo y transversal, en el Hospital General Docente Dr. Enrique Cabrera, entre el 1ro de enero de 2019 al 31 de diciembre de 2020, que incluyó a todos los pacientes con nódulo tiroideo indeterminado que cumplieron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años
- Pacientes con diagnóstico de nódulo tiroideo, clínico y ultrasonográfico, que requirieron tratamiento quirúrgico
- Pacientes cuya CAAF resulte Bethesda grado III y IV

Criterios de exclusión:

- Embarazadas
- Pacientes con CAAF grado III que en re-CAAF se clasifique como Bethesda grado II
- Pacientes que no quieran participar en la investigación

Las variables se clasificaron como clínicas (edad, sexo, nódulo palpable, consistencia del nódulo, antecedentes personales de radiaciones de cabeza y cuello, antecedentes familiares de carcinoma tiroideo); bioquímicas (niveles séricos de hormona estimulante del tiroides [TSH]); ultrasonográficas (tamaño del nódulo, ecogenicidad, forma, presencia de microcalcificaciones, invasión capsular, vascularización y linfadenopatías); e histológicas (clasificación por CAAF preoperatoria y biopsia posquirúrgica). Todas ellas corresponden a los factores de riesgo encontrados en la literatura revisada y que se recogen en la Escala de McGill. Los datos se recopilaron en una planilla de recolección de datos diseñada para la

investigación. Las variables se analizaron mediante medidas de frecuencia y de resumen, así como el test de comparación de proporciones Chi-cuadrado de Pearson con un nivel de significación de 0,05 e intervalo de confianza de 95.

Aspectos éticos:

Los pacientes recibieron los cuidados pre y postoperatorios protocolizados en el Manual de Procedimientos de la Sociedad Cubana de Cirugía y en el Protocolo de actuación de los Servicios de Cirugía General del Hospital General Docente Dr. Enrique Cabrera, la posibilidad de acudir inmediatamente en caso de complicaciones en su convalecencia. Se aplicó el consentimiento informado oral y escrito para el uso de los datos de la historia clínica en la investigación. El Servicio de Cirugía General, el Comité de Ética de las Investigaciones, la Comisión de Ética Médica y el Consejo Científico del Hospital General Docente Dr Enrique Cabrera aprobaron la investigación.

RESULTADOS

Se estudiaron 32 pacientes de los cuales se excluyeron siete ya que en la re-CAAF se reclasificaron como Bethesda grado II, por lo que quedaron un total de 25 pacientes. De ellos, siete presentaron diagnóstico definitivo de carcinoma tiroideo. Predominaron los enfermos mayores de 45 años para 76 %, con una media de edad de 52,4 años (DE +/- 11,2 años; $p=0,18$), con un mínimo de 24 años y máximo de 70 años. El sexo femenino fue más frecuente (80 %) a razón de 4:1 ($p=0,65$). Ningún paciente tuvo antecedentes familiares de carcinoma tiroideo ni personales de radiaciones en la cabeza y el cuello. El nódulo fue palpable en todos los pacientes, con consistencia elástica. Trece pacientes (52 %) presentaron niveles de TSH superiores a 1,4 ng/dL ($p=0,56$).

En cuanto a las características ultrasonográficas del nódulo, predominaron los pacientes con nódulos de tres centímetros (cm) o más (14; 56 %) con una media de tamaño de 3,0 cm (DE +/- 0,8 cm), con un máximo de 4,9 cm. Dieciocho pacientes presentaron nódulos hiperecogénicos (72 %) y sin microcalcificaciones en 19 enfermos (76 %). En Los nódulos vascularizados y con mayor longitud que anchura en su forma predominaron ligeramente (13 pacientes; 52 %) (Tabla 1). Ningún paciente presentó linfadenopatías. Los pacientes con resultados clasificados como Bethesda III por la CAAF, fueron más frecuentes (22; 88 %),

seguidos de los Bethesda grado IV y lesión de células de Hürtle, con dos y un pacientes respectivamente.

Tabla 1: Relación entre las características ultrasonográficas del nódulo y la biopsia posquirúrgica.

Característica del nódulo	Benigno		Carcinoma		Total		p
	No.	%	No.	%	No.	%	
Tamaño (cm)							
Menor de 3	9	36	2	8	11	44	0,34
3 o más	9	36	5	20	14	56	
Ecogenicidad							
Hipoecogénico	6	24	1	4	7	28	0,35
Hiperecogénico	12	48	6	24	18	72	
Vascularización							
Sí	10	40	3	12	13	52	0,57
No	8	32	4	16	12	48	
Forma							
Más largo	9	36	4	16	13	52	0,74
Más ancho	9	36	3	12	12	48	
Calcificaciones							
Gruesas	1	4	1	4	2	8	0,30
Microcalcificaciones	2	8	2	8	4	16	
No	15	60	4	16	19	76	

Los pacientes cuya biopsia posquirúrgica resultó carcinoma tiroideo (7; 28 %) requirieron reintervención para completar la tiroidectomía y realizar exéresis de los ganglios del compartimiento central del cuello, ya que la conducta inicial fue realizar lobectomía diagnóstica. De ellos, cinco enfermos tuvieron como diagnóstico preoperatorio una lesión folicular Bethesda grado III (22,7 % dentro de este grupo). Los otros dos pacientes presentaron diagnóstico preoperatorio de lesión folicular grado IV y lesión de células de

Hürtle, uno cada uno respectivamente. En cuanto a la clasificación histológica de estos carcinomas, fue más frecuente el carcinoma papilar (20; 80%), seguido del folicular en cuatro pacientes y el carcinoma de células de Hürtle en un enfermo. Un paciente presentó complicaciones (lesión recurrencial izquierda) para un 4%. La moda de estadía hospitalaria fue de 24 horas.

DISCUSIÓN

De los pacientes estudiados las tres cuartas partes fueron mayores de 45 años, con una edad media similar a Yaprak y Cozzani, que reportaron 52,5 años y 52,8 años respectivamente.^{10, 14} A pesar que se recoge en la literatura que los antecedentes de radiaciones de cabeza y cuello, así como los antecedentes familiares de carcinoma tiroideo, son factores de riesgo a los cuales en las escalas diseñadas les ofrecen un valor similar que la edad y el sexo, no son frecuentes, tal como se presentó en estos pacientes. En cuanto al sexo, varios estudios coinciden en que esta enfermedad es más frecuente en el sexo femenino. Más de las tres cuartas partes de los pacientes fueron mujeres, así como en los estudios de Mahmud, Yaprak y Cozzani.^{10, 13, 14}

En cuanto a las características ultrasonográficas del nódulo, la media de tamaño del tumor fue ligeramente superior a la encontrada por Cozzani, donde sus pacientes presentaron tumores de 2,3 cm (media).¹⁴ Más de la mitad de los enfermos tuvieron nódulos hiperecogénicos, sin calcificaciones, sin embargo, Vera reportó la hipoeogenicidad y la presencia de microcalcificaciones gruesas como más frecuente.¹⁶ Los pacientes estudiados no presentaron tumores con invasión capsular ni presencia de linfadenopatías, mientras que Yaprak encontró 7,4% de sus sujetos con invasión linfovascular.¹⁰ Fueron más frecuentes los nódulos clasificados como Bethesda grado III, similar a Solarana en un estudio realizado en dos hospitales de Holguín, Cuba, que reportó 25,8% del total de sus pacientes con esta clasificación.⁸ Sin embargo, investigadores de otros países reportaron con mayor frecuencia pacientes con nódulos clasificados como Bethesda grado IV, entre ellos Al-Hakami, Yaprak y Cozzani, con 29,2 %, 27,6 % y 50,7 % respectivamente.^{10, 14, 15}

Como se encuentra establecido en el Manual de Procedimientos de Diagnóstico y Tratamiento en Cirugía en Cuba, la técnica quirúrgica inicial en el estudio fue la conducta

conservadora, por lo que casi un tercio de los pacientes requirieron reintervención para completar la tiroidectomía. Sin embargo, Cozzani observó que en dos hospitales de Italia prefirieron la tiroidectomía total inicial (57,7%) sobre la cirugía conservadora (42,3 %), para lo cual tuvieron en cuenta el tamaño del tumor, con 27 % de pacientes con carcinoma en la biopsia posoperatoria. Por ello concluyó que, en cualquier tamaño del tumor, preferir una cirugía radical puede ser excesiva y exponer al paciente a complicaciones. ¹⁴

A pesar de los resultados obtenidos en el estudio actual, ninguna variable fue significativo como independiente, lo que refuerza la necesidad de desarrollar una herramienta con criterios que, en su conjunto, permitan definir desde el momento preoperatorio la conducta quirúrgica más certera en estos pacientes y eviten las reintervenciones o las cirugías exageradas. Las limitaciones del estudio van dirigidas fundamentalmente a que no se declararon como variables los resultados de los marcadores tumorales, los cuales ganaron un papel importante en la conducta a seguir ante un nódulo tiroideo indeterminado desde hace dos años, con impacto en la conducta ante estos pacientes, y no están disponibles en Cuba en la actualidad en todos los centros de salud de atención secundaria y terciaria.

CONCLUSIONES

La lobectomía fue el tratamiento quirúrgico más frecuente, sobre todo en mujeres mayores de 45 años, con nódulos grandes, hiperecogénicos, sin calcificaciones y vascularizados, aunque éste tuvo un alto porcentaje de reintervenciones por carcinoma tiroideo. A pesar de ello, las complicaciones quirúrgicas fueron poco frecuentes y la estadía hospitalaria fue corta.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valderrabano P, McIver B. Evaluation and Management of Indeterminate Thyroid Nodules: The Revolution of Risk Stratification Beyond Cytological Diagnosis. *Cancer Control*. 2017 [acceso 12/10/2022]; 24(5):[1-14 pp.]. Disponible en: <http://www.journals.sagepub.com/home/ccx>.
2. Thyroid. Internacional Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Globocan. 2020 [acceso 12/10/2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>.

3. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud. Dirección Nacional de Registros Médicos La Habana: MINSAP. 2021 [acceso 20/11/2022]. Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/2017/11/20/anuario-estadistico-de-salud-de-cuba/>
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016 Jan [acceso 12/10/2022]; 26 (1): 1-133. Disponible en: <http://www.liebertpub.com/>
5. NCCN Thyroid Carcinoma Panel Members. Thyroid Carcinoma. 2022 [acceso 29/11/2022]. En: NCCN Guidelines. United States of America. Version 3.2022. Disponible en: <https://www.nccn.org/>
6. Colectivo de autores. Manual de Procedimientos de Diagnóstico y Tratamiento en Cirugía. La Habana, 2006 [acceso 12/10/2022]. Disponible en: <http://www.cirured.sld.cu/>
7. Mesa O, Valdés LM, Barrios D, Matos YA, Travieso G. Comportamiento quirúrgico de las patologías del tiroides. *Rev. Cub. Cirugía*. 2020 [acceso 30/10/2022];59(1). Disponible en: <http://www.revcirugia.sld.cu/>
8. Solarana J, Lorenzo J, Santiesteban N, Rodríguez Y, Batista R, Cuello E. Caracterización de pacientes operados de la tiroides en los dos hospitales provinciales de Holguín Correo Científico Médico 2021 [acceso 12/10/2022];25(4). Disponible en: <http://www.revcocmed.sld.cu/>
9. Cibas E, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *THYROID*. 2017 [acceso 13/10/2022]; 27. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0500>
10. Yaprak B, Eruyar A. Malignancy rates for Bethesda III and IV thyroid nodules: a retrospective study of the correlation between fine-needle aspiration cytology and histopathology. *BMC Endocrine Disorders*. 2020 [acceso 2/11/2022]; 20:[48 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12902-020-0530-9>
11. Najah H, Tresallet C. Role of frozen section in the surgical management of indeterminate thyroid nodules. *Gland Surg*. 2019 [acceso 4/11/2022]; 8:[S112-S7 pp.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21037/gs.2019.04.07>

12. Almquist M, Muth A. Surgical management of cytologically indeterminate thyroid nodules. *Gland Surg.* 2019 [acceso 11/11/2022]; 8(2):[S105-S11 pp.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21037/gs.2019.01.03>
13. Mahmud F, Siddique A, Alam F, Siddique M. Cytologically Indeterminate Follicular Thyroid Nodule on Fine Needle Aspiration Cytology is an Indication for Total Thyroidectomy *Mymensingh Med J.* 2019 [acceso 2/11/2022]; 28(2):[434-40 pp.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31086163/>
14. Cozzani F, Bettini D, Rossini M, Bonati E, Nuzzo S, Loderer T, et al. Thyroid nodules with indeterminate cytology: association between nodule size, histopathological characteristics and clinical outcome in differentiated thyroid carcinomas—a multicenter retrospective cohort study on 761 patients. *Updates in Surgery.* 2021 [acceso 24/11/2022]; 73:[1923–30 pp.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13304-021-01096-2>
15. Al-Hakami HA, Al-Mohammadi R, Al-Mutairi R, Al-Subaie H, Al Garni MA. McGill Thyroid Nodule Score in Differentiating Thyroid Nodules in Total Thyroidectomy Cases of Indeterminate Nodules. *Indian Journal of Surgical Oncology.* 2020 [acceso 13/11/2022]; 11(2):[268–73 pp.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13193-020-01053-2>.
16. Vera D, Chirino L, Pérez J, Hernández L. Factores asociados con malignidad en pacientes con nódulos de tiroides *Medicent Electrón.* 2020 [acceso 13/11/2022]; ene-mar 24(1). Disponible en: <http://www.medicentro.sld.cu/>

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Contribución de los autores:

Raysy Sardiñas Ponce: Conceptualización. Análisis formal. Investigación. Metodología. Administración del proyecto. Validación. Visualización. Redacción-borrador original.

Obel Alcides Guerra Leal: Conceptualización. Investigación. Metodología.