

Fracturas patológicas: introducción

R. Alcalá-Santaella Oria de Rueda

Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica y Unidad de Tumores Musculoesqueléticos. Hospital de San Juan de Alicante.

La incidencia de lesiones metastásicas óseas es mayor que la de los propios sarcomas primarios y que la de las lesiones hematopoyéticas. La presencia de fracturas patológicas agrava el pronóstico y ensombrece la calidad de vida de los pacientes que las sufren. Sin embargo, el tratamiento quirúrgico junto con el quimio y radioterápico, consigue en muchas ocasiones prolongar y mejorar sus condiciones de supervivencia. En este artículo se revisan las indicaciones y la variedad de técnicas quirúrgicas empleadas en el tratamiento de las fracturas patológicas en patología neoplásica maligna, según las distintas localizaciones de las lesiones.

Palabras clave: *fracturas, patológicas, inminentes, metástasis.*

Pathological Fractures: Introduction

The incidence of bone metastatic lesions is greater than that of primary sarcomas and hematopoietic lesions. Pathological fractures are responsible for a more negative prognosis and affect the patients' quality of life. However, surgical treatment, combined with chemotherapy and radiotherapy, frequently improves the patient's condition and increases survival. In this article we review a variety of surgical techniques and their indications for treatment of pathological fractures in malignant neoplasias, according to the location of the lesions.

Key words: *fractures, pathological, imminent, metastasis.*

Se define como fractura patológica (FP) la que se produce en un hueso que ha perdido sus propiedades de viscoelasticidad y resistencia normales. Es el caso de las fracturas que asientan sobre lesiones neoplásicas malignas, de las que tratará este artículo, dejando a un lado otras FP como las secundarias a osteoporosis senil y metabólica, fracturas de estrés y fracturas sobre lesiones neoplásicas benignas.

La incidencia de FP aumenta a medida que se incrementa la supervivencia de los pacientes con cáncer. El esqueleto es el tercer órgano con mayor frecuencia de metástasis (tras pulmón e hígado). El cáncer de mama sigue siendo el de mayor incidencia entre los osteotropos, aunque cada vez se diagnostican más metástasis de carcinoma de pulmón (fig. 1). Las metástasis se distribuyen topográficamente en localizaciones de hematopoyesis conservada (vértebras, pelvis, fémur, costillas, cráneo, etc.) y con menos frecuencia en el resto de huesos largos. La locali-

zación esquelética más frecuente de metástasis es el raquis, seguido de pelvis y fémur proximal. Las dos terceras partes de las metástasis de los huesos largos se dan en fémur¹.

Pugh et al² describen biomecánicamente la fractura secundaria a lisis tumoral en dos etapas sucesivas: la de efecto de estrés creciente (*stress-riser effect*) y la de efecto de sección abierta (*open section effect*). El primero consiste en cambios bruscos en la modularidad del hueso entre las zonas de cortical intacta y destruida que hace concentrar el estrés en los puntos del hueso donde hay menos material para transmitir la fuerza. Se trata de lesiones que afectan a menos de la mitad del diámetro óseo. Cuando el defecto sobrepasa el 75% del diámetro óseo (*open section effect*), el hueso pierde el 90% de su capacidad de resistir los esfuerzos de torsión, y puede fracturarse aun en ausencia de grandes traumatismos. Por supuesto otros muchos factores influyen en el desenlace de estas lesiones: su localización (huesos de carga o de relación), su consistencia (lesiones blásticas o mixtas), incluso la habilidad de los pacientes para modificar sus actividades.

La primera dificultad con que nos enfrentamos es reconocer cuándo una lesión ósea (que ha llegado a fracturarse o no) es de origen neoplásico y saber si es metastásica o primaria, y en el primer caso si es solitaria o diseminada. Esquemáticamente en la práctica clínica nos enfrentaremos

Correspondencia:

R. Alcalá-Santaella.
Servicio COT.
Hospital S. Juan de Alicante.
Ctra. Nnal. 332. Alicante-Valencia.
03550 S. Juan. Alicante.
Correo electrónico: alcala_raf@gra.es



Figura 1. Fractura patológica supracondilea de húmero por metástasis de carcinoma de pulmón.

con tres posibles situaciones que requerirán distintas estrategias:

- 1) Lesión ósea maligna de origen desconocido.
- 2) Lesión metastásica solitaria de origen conocido.
- 3) Lesión metastásica conocida con cuadro diseminado.

LESIÓN ÓSEA MALIGNA DE ORIGEN DESCONOCIDO

Una lesión lítica, especialmente si es diafisaria, en un paciente de más de 40 años debe hacernos sospechar carcinoma metastásico aun en ausencia de antecedentes carcinomatosos. Debemos realizar un estudio de extensión protocolizado: gammagrafía ósea de cuerpo completo, tomografía axial computarizada (TAC) toraco-abdominopélvica, analítica general incluyendo proteinograma y antígenos prostático específico (PSA) en los varones, etc. El resultado final del estudio de extensión será encuadrar la lesión como sarcoma óseo primario, como lesión metastásica solitaria, cuyo origen se diagnostica en el estudio, o en algunos casos poco frecuentes, como lesión metastásica con un cuadro diseminado desconocido de entrada.

Cuando las lesiones son primarias el tratamiento local debe enfocarse como curativo (no paliativo) con técnica de

salvamento de extremidades siempre que sea posible. Cuando son lesiones metastásicas, generalmente son dolorosas y se presentan en pacientes mayores de 40 años en regiones proximales de huesos largos con bordes mal definidos.

Aunque su origen puede ser cualquier carcinoma visceral, suelen tratarse generalmente de carcinomas de pulmón o riñón (fig. 2). Por el contrario, rara vez son secundarios a patología de mama o de próstata (que suelen diagnosticarse por clínica no relacionada con lesiones óseas). De hecho, en los protocolos iniciales de estudio de extensión no se incluyen mamografías (salvo que la exploración física de la mama sea sospechosa) y sólo se realiza ésta cuando al término de la estrategia diagnóstica el origen de la lesión, en mujeres, sigue sin determinarse³.

Existe la tendencia de biopsiar de entrada estas lesiones de origen desconocido sin hacer mínimos estudios prebiopsicos de extensión, pensando que de este modo ahorramos tiempo y gasto diagnóstico. Hay múltiples razones que desaconsejan esta práctica, sin contar con que además, la biopsia no necesariamente nos va a dar el diagnóstico de origen de la lesión: el estudio puede identificar otras lesiones de localización más adecuada para biopsiar; pruebas de laboratorio sencillas como el proteinograma o el PSA pueden ahorrar biopsias innecesarias identificando mielomas o carcinomas de próstata; conocer el foco primario puede ahorrarnos complicaciones en la biopsia, como en los casos de carcinomas renales cuyas metástasis tienen una especial tendencia al sangrado; si se trata de sarcomas óseos una biopsia mal planificada puede entorpecer la posibilidad de cirugía de salvamento.

Por tanto, la biopsia sólo debe realizarse tras haber completado el protocolo diagnóstico: o bien para confirmar el origen primario de la lesión o para determinar el origen de la metástasis en caso de que el estudio de extensión no haya sido capaz de diagnosticarlo. Aun tras biopsiar la lesión, existe un pequeño porcentaje de casos en los que el diagnóstico final es «metástasis de origen desconocido». Estos casos deben de enfocarse como los de metástasis solitarias de carcinomas conocidos con criterios curativos siempre que sea posible.

LESIÓN METASTÁSICA SOLITARIA DE ORIGEN CONOCIDO

En pacientes con historia previa de carcinoma, ante la presencia de dolor óseo debe pensarse siempre en un carcinoma metastásico. El dolor suele ser insidioso al comienzo, y en raquis suele estar presente antes que los cambios radiográficos, mientras que cuando ocurre en los huesos largos suelen haber ya lesiones con riesgo de fractura o fracturas patológicas (fig. 3). En lesiones de raquis es frecuente la presencia de dolor radicular por neurocompre-



Figura 2. Lesión lítica diafisaria femoral de origen desconocido. Tras el estudio de extensión se demostró que era una metástasis de un carcinoma renal. Se trató mediante resección segmentaria con aloinjerto intercalar y clavo cerrojado, más nefrectomía.

sión, que puede ser erróneamente interpretado como hernia de disco.

La valoración inicial de estos pacientes debe incluir radiografía simple y gammagrafía ósea de cuerpo completo. La gammagrafía ósea es más sensible para detectar estas metástasis que la radiografía simple, y además es imprescindible realizarla para estar seguros de que se trata de un foco solitario. Generalmente es necesario complementar el estudio con TAC, para valorar lesiones en localizaciones de difícil estudio radiográfico (escápulas, pelvis, esternón, costillas, etc.) y para realizar una planificación quirúrgica adecuada.

Por último es necesario realizar biopsia de la lesión sospechosa para confirmar que su origen es el carcinoma conocido, ya que la trascendencia de instaurar tratamientos sistémicos o quirúrgicos agresivos no apropiados nos obliga a descartar la coincidencia de focos de lesión de otro origen, aunque su probabilidad sea pequeña.

Determinados cánceres como el renal o el de tiroides, tienen relativo «buen pronóstico» cuando sólo han desarrollado metástasis solitarias, por lo que, aun en presencia de fractura patológica, sus metástasis deben ser tratadas radicalmente, como si fueran un tumor primario, con intención curativa siempre que sea posible (fig. 4).

LESIÓN METASTÁSICA CONOCIDA CON CUADRO DISEMINADO

Suele ser la situación más frecuente en la clínica. La filosofía es realizar en dichos pacientes tratamientos quirúrgicos paliativos de sus fracturas patológicas. En algunos casos incluso con estabilización de la fractura sin resección de la metástasis⁴.

No todos los pacientes con fracturas patológicas con enfermedad diseminada son subsidiarios de tratamiento quirúrgico. Las indicaciones podrían concretarse en estos tres puntos propuestos por Sim⁵:

- 1) Las expectativas de vida del paciente deben ser de al menos 2 meses y su estado general y mental suficientemente bueno para tolerar una cirugía mayor.
- 2) El procedimiento debe ser suficientemente seguro para garantizar la movilización precoz del paciente y sus cuidados generales.
- 3) La calidad del hueso proximal y distal a la lesión debe ser suficiente para soportar la fijación metálica o el soporte protésico.

La expectativa de vida de los pacientes con fracturas patológicas tratados ortopédicamente es baja. Además de las

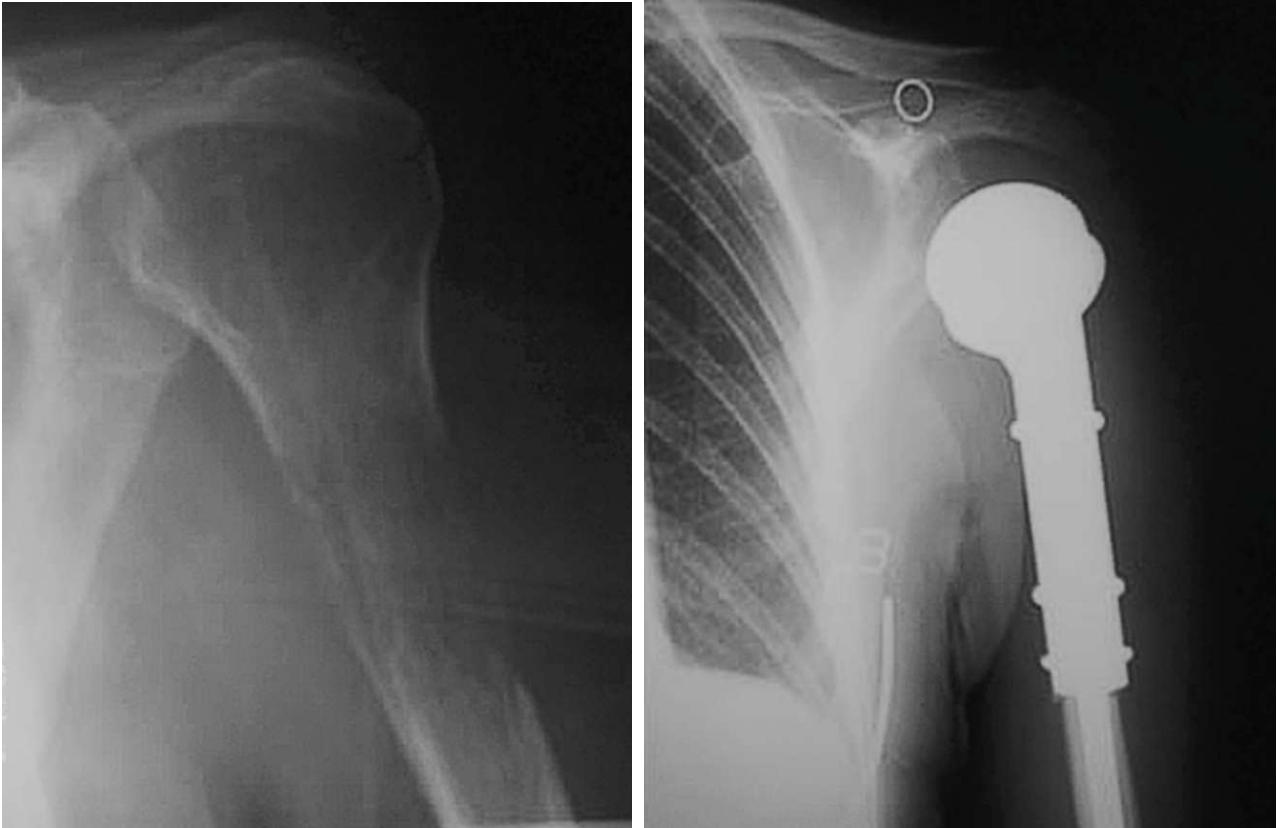


Figura 3. Metástasis solitaria en región diafisometafisaria proximal de húmero, con origen en un leiomioma conocido. Se trató mediante sustitución articular con prótesis parcial.

complicaciones que conllevan el reposo y la inmovilización (deterioro cardiorrespiratorio y gastrointestinal, úlceras de decúbito, neumonías, infecciones urinarias, etc.) en estos pacientes se añaden complicaciones propias de su enfermedad de base: coagulación intravascular diseminada (especialmente en carcinomas de próstata)⁶, hipercalcemia maligna, etc.

Sin embargo, salvo en casos determinados, el objetivo de la intervención quirúrgica, no es prolongar especialmente la vida de estos pacientes, sino mejorar la calidad de su vida restante haciendo su estancia en el hospital lo más corta posible y disminuyendo la tasa de complicaciones al mínimo posible.

El enfoque terapéutico de estos pacientes ha de ser pues global y multidisciplinario, no solamente quirúrgico. Hay un concepto cada vez más en uso que es el de complicaciones esqueléticas (*Skeletal-related events* [SER]) que comenzó a usarse en los pacientes con carcinoma de mama y ya se ha hecho extensivo a todo tipo de cánceres⁷. Estas complicaciones esqueléticas incluyen dolor óseo, fracturas patológicas, compresión espinal medular e hipercalcemia maligna (*hypercalcemia of malignancy* [HCM]). Las opciones terapéuticas para estas complicaciones incluyen no sólo la ciru-

gía, sino la radioterapia paliativa (para el dolor óseo y la prevención de fracturas)⁸, y tratamientos médicos con analgésicos y bifosfonatos. En los últimos años se han multiplicado las publicaciones sobre la eficacia de los bifosfonatos para reducir significativamente el riesgo de complicaciones esqueléticas (incluidas las fracturas patológicas) o retrasar su aparición, no sólo en carcinoma de mama donde se estudiaron inicialmente sino en el mieloma múltiple y carcinomas de riñón, próstata, pulmón y algunos otros aislados⁹. De entre los bifosfonatos el más potente y ampliamente usado es el ácido zoledrónico, que ha desbancado claramente al pamidronato (y a otros exclusivamente europeos como el clodronato e ibandronato), desde que se aprobara la regulación de su uso en el 2001, y se ha convertido en el estándar para prevenir las complicaciones esqueléticas asociadas con metástasis óseas^{10,11}.

Hasta aquí hemos visto el papel diagnóstico del cirujano ortopédico que se enfrenta a un paciente con metástasis esqueléticas. Su labor terapéutica debe abarcar dos frentes:

- 1) Monitorizar a los pacientes con riesgo de fracturas patológicas.
- 2) Tratar las fracturas patológicas.

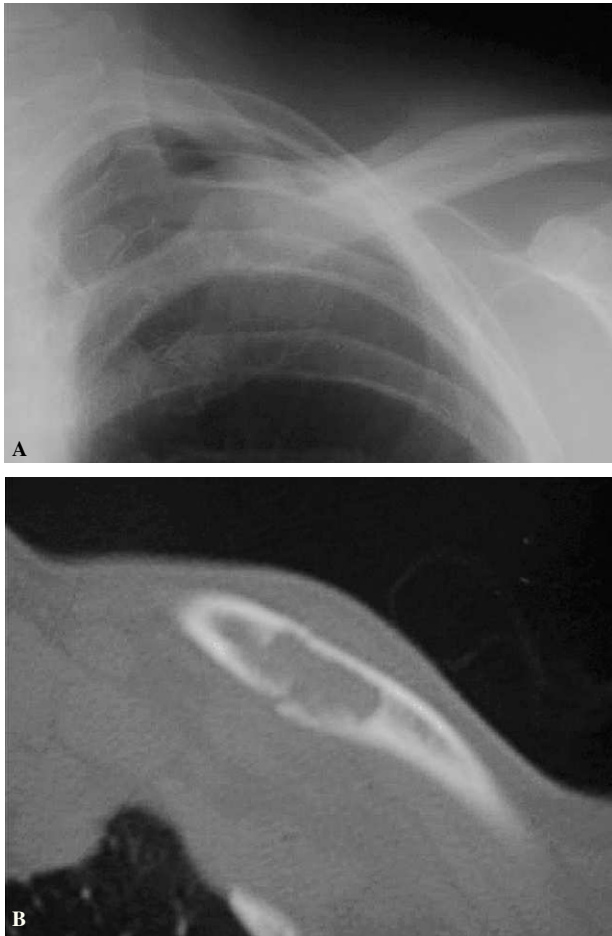


Figura 4. Metástasis solitaria de carcinoma de tiroides en tercio medio-interno de clavícula, con posibilidades de tratamiento radical con intención «curativa». (A) Imagen radiográfica. (B) Imagen de TC.



Figura 5. Avulsión del trocánter menor en metástasis de carcinoma tiroideo. Criterio de fractura inminente según Harrington. Indicación quirúrgica. (A) Imagen radiográfica. (B) Imagen de TC.

MONITORIZACIÓN DE PACIENTES CON RIESGO DE FRACTURA PATOLÓGICA

A pesar de lo importante que sería en un paciente con metástasis saber qué lesiones pueden considerarse como de riesgo para desarrollar una FP, los sistemas de cuantificación que utilizamos basados en puntuar distintos parámetros (*scoring system*) no son perfectos¹².

Uno de los criterios más populares fue el establecido por Harrington¹³ en 1986 para cirugía profiláctica en lesiones de fémur proximal: lesiones líticas con más de 2,5 cm de diámetro, lesiones que destruyen más del 50% de la cortical y lesiones que provocan ablusiones del trocánter menor (fig. 5). Pero en 1989 Mirels¹⁴ propuso un sistema aplicable a todas las localizaciones periféricas, que la AAOS adoptó en 1998 como el más fiable para cuantificar el riesgo de fractura patológica y definir así lesiones de alto riesgo, que los anglosajones llaman *Impending fractures*, o fracturas inminentes (FI). Es un procedimiento

Tabla 1. Sistema de puntuación de Mirels para cuantificar el riesgo de fractura

Puntuación	1	2	3
Localización	Miembro superior	Miembro inferior	Peritrocantérica
Dolor	Leve	Moderado	Funcional
Patrón	Blástico	Mixto	Lítico
Tamaño	< 1/3	1/3 – 2/3	> 2/3

sencillo basado en la valoración clínica y en la radiografía simple. Se ha demostrado reproducible y válido con independencia del nivel de experiencia del observador. Sin embargo, no existen suficientes estudios prospectivos que lo avalen y, como veremos, no está exento de críticas.

El sistema valora 4 parámetros, cada uno con tres variables que puntúa del uno al tres (tabla 1):

Tabla 2. Recomendaciones para el tratamiento de lesiones óseas periféricas según el sistema de puntuación de Mirels

Riesgo de fractura patológica	Puntuación de Mirels	Tratamiento recomendado
Inminente	9 ó > 9	Enclavado profiláctico
Límite	8	Considerar el enclavado
Sin riesgo	7 ó < 7	Tratamiento no quirúrgico

1) Localización de la lesión: lesiones en miembro superior (1 punto), miembro inferior excepto lesiones peritrocantéreas (2 puntos), peritrocantéreas (3 puntos).

2) Dolor que provoca: leve (1 punto), moderado (2 puntos), funcional (3 puntos) que incluye dolores graves o agravados por la función del miembro.

3) Patrón radiológico: blástico (1 punto), mixto (2 puntos), lítico (3 puntos).

4) Tamaño de la lesión: ocupa un tercio del diámetro del hueso (1 punto), dos tercios (2 puntos) o más de dos tercios (3 puntos).

Según Mirels la indicación de intervención quirúrgica profiláctica es clara en lesiones con puntuaciones de 9 o superiores, mientras que en lesiones con puntuación de 8 sólo es optativa y en lesiones de 7 o menos el tratamiento no de-

be ser quirúrgico (tabla 2). La principal crítica proviene de Van der Linden¹⁵ que en un estudio prospectivo sobre 110 lesiones aplicando el método de Mirels concluyen que sobreevalora claramente el riesgo de fractura. Propone otro método radiográfico simple, en la misma línea que Menk¹⁶, encontrando como factores predictivos fiables de fractura la afectación longitudinal de la cortical (CL1 y CL2) de más de 30 mm y la afectación cortical transversal (CT1 y CT2) superior al 50% (fig. 6).

TRATAMIENTO DE FRACTURAS PATOLÓGICAS

Los objetivos del tratamiento de las fracturas patológicas son:

- 1) Aliviar el dolor.
- 2) Mejorar la función y permitir la deambulación.
- 3) Facilitar los cuidados de enfermería y el manejo físico de los pacientes.
- 4) Mejorar su bienestar psicológico.

Son objetivos con un enfoque completamente distinto al de la patología no neoplásica, ya que se trata de pacientes que no pueden tolerar múltiples procedimientos quirúrgicos, por lo que la estabilización de su fractura debe ser inmediata y garantizar el mínimo de complicaciones posibles¹⁷. Clá-

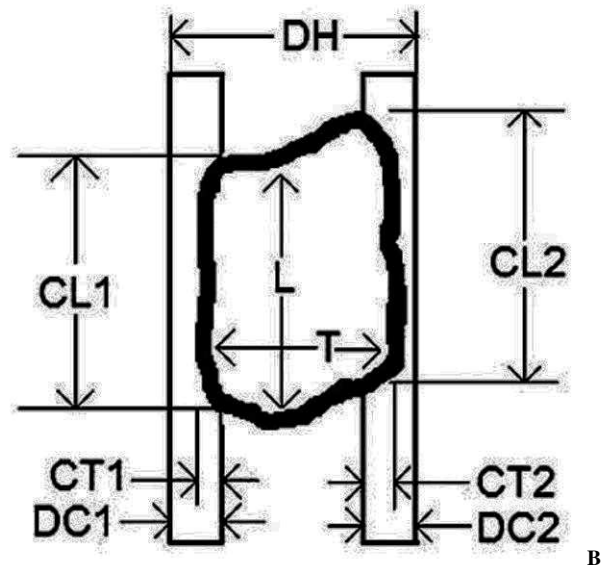


Figura 6. Método de Van der Linden para valorar el riesgo de fractura según el tamaño y extensión de la lesión. DH: diámetro del hueso; DC: diámetro de las corticales; L: diámetro longitudinal del tumor; T: diámetro transversal. CL1 y CL2: afectación longitudinal cortical; CT1 y CT2: afectación transversal de la cortical. Son factores predictivos CL y CT. (A) Imagen radiográfica. (B) Esquema del método de Van der Linden.

sicamente la expectativa de vida de un paciente con una fractura patológica se estimaba en 7,9 meses. Hoy en día, entre los grupos más comunes de carcinomas metastáticos, más del 75% están vivos un año después de su fractura y la supervivencia media global ronda los 21 meses, a lo cual contribuye en gran medida el tratamiento quirúrgico de sus lesiones¹⁸.

Se han descrito múltiples complicaciones del tratamiento quirúrgico de las FP, incluyendo embolia grasa y disfunción cardiorrespiratoria y vascular¹⁹. La mortalidad llega en algunas series hasta el 7,9% antes de las 6 semanas siguientes a la intervención. En cuanto a las complicaciones técnicas, no son tan importantes las inmediatas, sino las tardías y derivadas de la aparición de nuevos focos de metástasis en distintos segmentos del mismo hueso intervenido, y especialmente de la progresión de la lesión operada con el consiguiente fallo del implante (fig. 7).

Van Doorn²⁰ ya llamó la atención en 1990 sobre la aparición a distancia de fracturas de cuello femoral y focos

metacrónicos de metástasis (incluyendo la cicatriz quirúrgica), en fémures intervenidos por metástasis (fig. 8). En series recientes de la Clínica Mayo, Yawaza²¹ indica que la probabilidad de que falle un implante se incrementa linealmente en el tiempo hasta el 33% a los 60 meses tras la intervención, correspondiendo el mayor porcentaje de fallos a técnicas de clavos-placa o tornillos deslizantes en fémur proximal.

En general hay que adoptar la filosofía de que los pacientes que presentan una fractura patológica dolorosa deben ser intervenidos quirúrgicamente, aunque evidentemente la indicación tiene que ser individualizada, y no olvidarnos de que se trata, a menudo, de pacientes con malas condiciones generales. Las técnicas más empleadas son las sustituciones articulares protésicas, los enclavados endomedulares y los clavos-placa. Estos dos últimos pueden combinarse con la resección tumoral y la estabilización con cemento PMMA. En las siguientes secciones iremos viendo las indicaciones de cada técnica según la topografía de la lesión.



Figura 7. Metástasis de carcinoma de pulmón en el húmero, tratada mediante clavo encerrojado. La progresión de la lesión implica el riesgo de fallo del montaje. (A) Imagen de la lesión antes de la cirugía. (B) Radiografía tras la intervención.

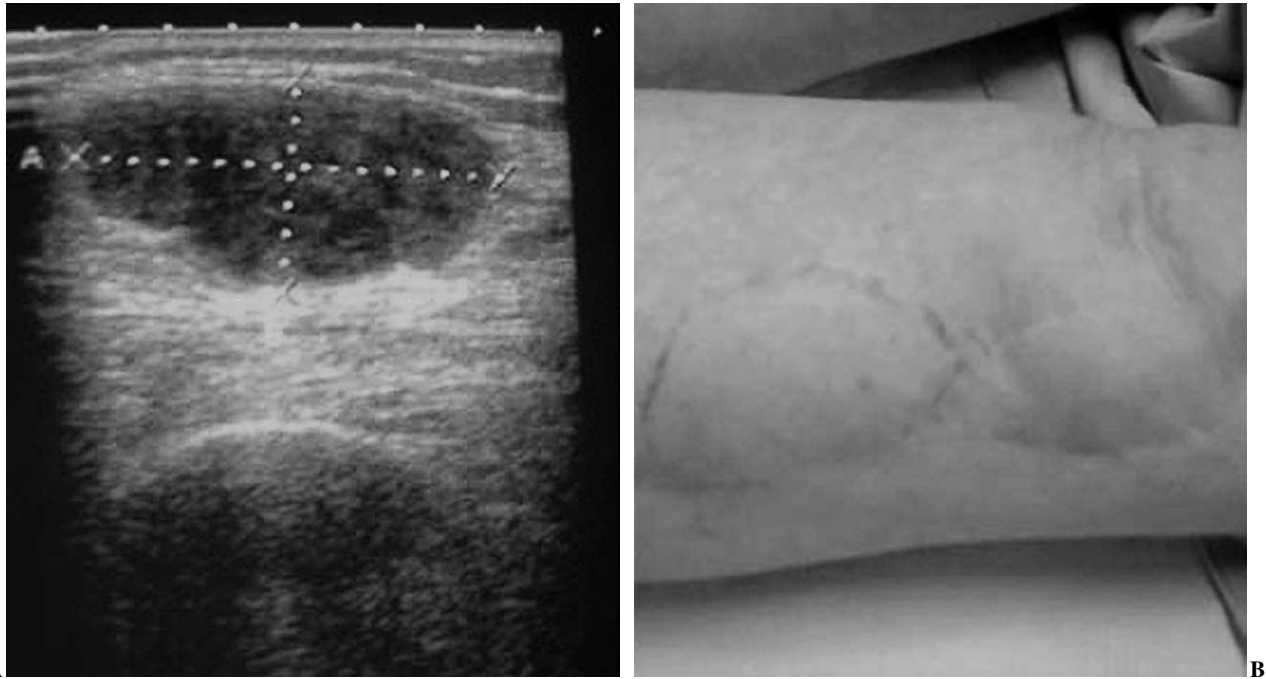


Figura 8. Siembra de metástasis de carcinoma renal en la cicatriz quirúrgica 13 años después de la cirugía de la lesión lítica femoral de la figura 2, tras su aparente remisión. (A) Imagen ecográfica. (B) Aspecto clínico.

BIBLIOGRAFÍA

- Weber KL, Lewis VO, Randall RL, Lee AK, Springfield D. An Approach to the management of the patient with metastatic bone disease. *Instr Course Lect.* 2004;53:663-76.
- Pugh J, Sherry HS, Futterman B. Biomechanics of pathological fractures. *Clin Orthop.* 1982;169:109-14.
- Rougraff B. Evaluation of the patient with carcinoma of unknown origin metastatic to bone. En: Simon A, Springfield D, editores. *Surgery for Bone and Soft-tissue Tumors.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 621-4.
- Katzer A, Meenen NM, Grabber F, Rueger JM. Surgery of skeletal metastases. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2002;122: 251-8.
- Sim HM. Metastatic bone disease of the pelvis and femur. En: Eilert RE, editor. *Instr Course Lect.* 1992;41:317-27.
- Ward WG, Hosseinian AA. Disseminated intravascular coagulopathy (DIC) complicating intramedullary fixation of impending femur fracture from metastatic prostate cancer. *Orthopedics.* 1995;18:1115-8.
- Lipton A. Management of bone metastases in breast cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2005;6:161-7.
- Frassica DA. General principles of external beam radiation for skeletal metastases. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;415 Suppl:158-64.
- Rosen SL, Gordon D, Tchekmedyan NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowsski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer.* 2004;100:2613-21.
- Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, Janjan NA, Albain KS, Lipton A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. *American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. J Clin Oncol.* 2000;18:1378-91.
- Wardley A, Davidson N, Barret-Lee P, Hong A, Mansi J, Dodwell D, et al. Zoledronic acid significantly improves pain score and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomised, crossover study of community vs hospital bisphosphonate administration. *Br J Cancer.* 2005;92:1869-76.
- Alcalá-Santaella R, Ausina S. Enclavado endomedular profiláctico en metástasis de los huesos largos. En: Cano P, editor. *Enclavados endomedulares. Monografías SECOT 7.* Barcelona: Masson SA; 2005. p. 101-12.
- Harrington KD. Impending pathological fractures for metastatic malignancy: evaluation and management. *Instr Course Lect.* 1986;35:357-81.
- Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed Scoryng System for diagnosis Impending Pathological Fractures. *Clin Orthop.* 1989;249:256-64.
- Van der Linden YM, Dijkstra PDS, Kroon HM, Lok JJ, Noordijk EM, Leer JWH, et al. Comparative analysis of risk factors for pathologic fracture with femoral metastases. *J Bone Joint Surg Br.* 2004;86(B):566-73.
- Menk H, Schulze S, Larsen E. Metastasis size in pathologic femoral fractures. *Act Orthop Scand.* 1988;59:151.
- Weber KL, O'Connor MI. Operative treatment of long bone metastases. *Clin Orthop.* 2003;415:276-8.
- Frassica FJ, Gitelis S, Sim FH. Metastatic bone disease: general principles, pathophysiology, evaluation and biopsy. *Instr Course Lect.* 1992;41:293-300.

19. Barwood SA, Wilson JL, Molnar RR, Choong PF. The incidence of acute cardiorespiratory and vascular dysfunction following intramedullary nail fixation of femoral metastasis. *Acta Orthop Scand.* 200;71:147-52.
20. van Doorn R, van der Hulst RR, van den Wildenberg FA. Intramedullary fixation in impending femur fractures caused by tumor metastases. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1994;138: 2101-5.
21. Yazawa Y, Frassica FJ, Chao EY, Pritchard DJ, Sin FH, Shivces TC. Metastatic bone disease. A study of the surgical treatment of 166 pathological humeral and femoral fractures. *Clin Orthop.* 1990;251:213-9.

Conflicto de intereses. Los autores no han recibido ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco han firmado ningún acuerdo por el que vayan a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Por otra parte, ninguna entidad comercial ha pagado ni pagará a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estén afiliados.