

Respuesta al tratamiento radioterápico en pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello

Response to radiotherapy treatment in patients with head and neck malignant tumors

Caridad Verdecia Cañizares^{1*}

Magda Alonso Pérez¹

José Alert Silva²

Rosa María Lam Díaz³

¹Servicio de Oncocirugía. Hospital Pediátrico Universitario “William Soler”. La Habana, Cuba.

²Servicio de Radioterapia. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

³Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: caryverd@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La radioterapia es una de las variantes de tratamiento más antiguas con que contamos hoy día para curar los pacientes afectos de neoplasias malignas, pero debe ser cuidadosamente seleccionada en pacientes pediátricos.

Objetivo: Evaluar la respuesta al tratamiento radiante en niños con tumores de cabeza y cuello.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo lineal, donde se incluyeron 26 pacientes ingresados en el Servicio de Oncocirugía del hospital “William Soler” desde enero de 2000 a enero de 2013, con diferentes tipos de tumores malignos de cabeza y cuello y edades comprendidas entre 1 y 18 años. Se tuvieron en cuenta los efectos tóxicos a largo plazo del tratamiento radiante, asociado o no a tratamiento quimioterápico adyuvante o concurrente y a la cirugía.

Resultados: Todos los pacientes recibieron radioterapia corporal externa, el 73,1 % de los casos recibió quimioterapia adyuvante en su mayoría con diagnóstico de linfomas y 7,7 % recibió quimioterapia concurrente. Esta última en dos pacientes: uno con sarcoma facial y otro con carcinoma de parótida. Cinco pacientes (19,2 %) solo recibieron cirugía y radioterapia como tratamiento: dos casos con neuroblastoma, un caso con sarcoma facial y dos con hemangiopericitomas.

Conclusión: El estudio demostró la gran utilidad del empleo de la radioterapia en el control de las enfermedades malignas de la infancia localizadas en cabeza y cuello.

Palabras clave: radioterapia; tumores de cabeza y cuello; pediatría.

ABSTRACT

Introduction: Radiotherapy is one of the oldest treatments used nowadays for curing patients suffering from malignant neoplasias, but it must be carefully selected in pediatric patients.

Objective: To evaluate the response of radiotherapy treatments in children with head and neck tumors.

Methods: A descriptive, lineal retrospective study was carried out, in which were included 26 patients admitted in the Service of Oncosurgery of “William Soler” Hospital from January, 2000 to January, 2013. These patients presented different kinds of head and neck malignant tumors; their ages were among 1 and 18 years. The long term toxic effects of radiotherapy were taken into account, being those associated or not to concurrent or adyuvant chemotherapy, and to surgery.

Results: All the patients received physical external radiotherapy. 73,1 % of the cases (most of them with a diagnosis of lymphoma) received adyuvant chemotherapy and 7,7 % had concurrent chemotherapy. This last one in two patients: one with facial sarcoma and the other one with parotid carcinoma. Just five patients (19.2 %) had surgery and radiotherapy as treatment: two cases with neuroblastoma, one case with facial sarcoma, and two cases of hemangiopericytomas.

Conclusions: This study has demonstrated the usefulness of radiotherapy in the control of head and neck malignant diseases in children.

Keywords: radioteraphy; head and neck tumors; pediatrics.

Recibido: 22/05/2018

Aprobado: 22/07/2018

INTRODUCCIÓN

Las radiaciones son utilizadas desde su descubrimiento por [*Wilhelm Conrad Roentgen*](#) en [1895](#), es la aplicación más conocida del empleo de [rayos X](#) o el uso de otras fuentes de radiación en el ámbito médico, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, por ejemplo, el empleo de isotopos radiactivos, [cobaltoterapia](#) o [aceleradores de partículas](#).^(1,2) Existen hoy día nuevas formas de aplicación de las radiaciones. Estas han evolucionado hacia campos conformados e irregulares de intensidad modulada (IMRT) así como al control de la cantidad de dosis recibida en el tumor con las simulaciones en tres dimensiones,⁽¹⁾ cuyo objetivo es poder administrar una dosis adecuada y homogénea dentro del tumor y mantener la mínima dosis en los tejidos sanos circundantes en el entorno, lo que disminuye al máximo la morbilidad asociada al tratamiento radioterápico (RT). La radio-quimioterapia, desde hace algún tiempo se acepta que con ella se logran mejores resultados en cuanto a lograr una respuesta completa, control locorregional y supervivencia global a 3 años. Se registran diferencias significativas cuando ambas armas terapéuticas se aplican de modo concomitante.^(1,2) También se ha demostrado en determinados casos el empleo de la quimioterapia adyuvante en el control locorregional de la enfermedad.⁽²⁾

La exposición a altas dosis de radiación ionizante puede causar quemaduras de la piel, caída del cabello, náuseas, enfermedades inducidas como por ejemplo enteritis y nefritis radiogena, segundos tumores y la muerte. Los efectos dependerán de la cantidad de radiación ionizante recibida, de la duración de la irradiación y de factores personales tales como el sexo, edad a la que se expuso a la radioterapia y el estado nutricional del paciente, entre otros.⁽²⁾ Aumentar la dosis produce efectos más graves, por lo que se emplea con cautela en la edad pediátrica y se trata de dejarla como tratamiento en determinadas localizaciones y etapas clínicas avanzadas de los diferentes tipos de tumores pediátricos.^(2,3) Muchos de estos niños requieren tratamiento combinado y esto implica la posibilidad de emplear la cirugía, RT y la quimioterapia (QT).⁽²⁾

En ocasiones el tratamiento quirúrgico es difícil, ya que por la localización, volumen y extensión, la escisión completa del tumor conlleva grandes mutilaciones y no es posible

conseguir un buen resultado estético y funcional, por lo que el tratamiento radiante y quimioterápico se impone.^(2,3)

Hoy día gracias al desarrollo de las técnicas de imagen: tomografías (TAC), resonancia magnética (RM), tomografías con emisión de positrones (PET) y de la moderna tecnología de planificación en oncología radioterápica, se ha facilitado la delimitación, tanto de los volúmenes macroscópicos como de los volúmenes microscópicos con riesgo de enfermedad subclínica y permite aumentar la dosis administrada en el tumor y controlar o limitar la dosis sobre tejidos sanos.^(1,2,3,4)

Existen diversos tipos de radioterapia, como son, la radioterapia radical, que controla completamente la enfermedad en etapa inicial; la radioterapia adyuvante, que generalmente se aplica en etapas avanzadas de la enfermedad donde los pacientes se benefician con la combinación del tratamiento quirúrgico y la radioterapia posoperatoria.^(2,4,5,6)

El tratamiento adyuvante con radioterapia tiene indicaciones generales:

- Borde quirúrgico próximo afecto.
- Tumores avanzados con gran invasión local.
- Lesiones poco diferenciadas o indiferenciadas.
- Invasión perineural, vascular o linfática.
- Afectación ósea, de piel o cartílago.
- Afectación ganglionar múltiple, uno mayor de 1,5 cm o ganglios en diversos niveles. Extensión extracapsular ganglionar con infiltración de partes blandas.
- Alto riesgo de afectación ganglionar sin disección del cuello.

Otro tipo de radioterapia es la paliativa, que puede resultar un tratamiento sintomático eficaz en pacientes con mal estado general, tumores muy avanzados no candidatos a tratamiento oncológico radical e incluso en recidivas. Está indicada para tratamiento antiálgico, disminución de la disfagia o prevención de hemorragia o ulceración cutánea por el tumor.⁽²⁾ También está la radioterapia concurrente, que se aplica al mismo tiempo que el paciente está recibiendo la quimioterapia y por último, la radioterapia intraoperatoria, que se aplica durante el acto quirúrgico.

El objetivo de este trabajo es evaluar la respuesta al tratamiento radiante en niños con tumores de cabeza y cuello.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo lineal desde enero de 2000 a enero de 2013. Se incluyeron 26 pacientes con edades comprendidas entre 1 y 18 años, con diferentes tumores de cabeza y cuello y procedentes de diferentes provincias del país, que recibieron radioterapia, sola o asociada a otras armas terapéuticas.

Se incluyeron todos los paciente con quimioterapia concurrente o adyuvante y los que solo fueron operados.

Se consideró quimioterapia concurrente aquella que se aplica a la misma vez que el paciente está recibiendo la radioterapia y adyuvante aquella que se aplica después del tratamiento radiante o de la cirugía.

La quimioterapia adyuvante en la mayoría fueron los ciclos OPPA (oncovin, prednisona, procarbazina y ciclofosfamida)/COOP (ciclofosfamida, prednisona, procarbazina y adriamicina), que se emplea en los linfomas de Hodgkin y radioterapia al finalizar los ciclos de tratamiento planificados.

Se excluyeron pacientes que habían sido tratados pero que los datos necesarios para el estudio no se lograron recopila en las historias clínicas, también pacientes menores de un año de edad donde la radioterapia no se debe aplicar.

La radioterapia convencional, con el empleo de combinación de fotones y electrones, es la técnica de radiación más empleada, esta ha ido variando en dependencia de la localización y presencia o no de ganglios linfáticos infiltrados por tumor a los cuales se les administró una dosis adicional. La dosis media total fue de 2 957,69 centigray (cGy) Osciló de un mínimo de 2 000 a un máximo de 5 400 cGy

De las historias clínicas se obtuvo la información de las siguientes variables: edad al diagnóstico, sexo, raza, tipo histológico y localización del tumor, respuesta al tratamiento, presencia de recaída, tiempo transcurrido desde la remisión hasta el momento que recayó, tipo de recaída que presentó, tratamiento empleado en cada caso, dosis de radiaciones recibidas, estado actual del paciente, secuelas detectadas en el momento del estudio relacionadas con el tratamiento.

El procesamiento de los datos se realizó utilizando el programa SPSS versión 15.0 para Windows. Como medidas de resumen para las variables cuantitativas se utilizaron la media y la desviación estándar; y para las cualitativas, las frecuencias absolutas y los porcentajes.

RESULTADOS

En nuestro estudio hubo un predominio del sexo masculino con 18 varones para 69,2 %, solo hubo 8 pacientes femeninas para el 30,8 % de los casos. La mayoría fueron de la raza blanca 18 (69,2 %), mestizos hubo 4 y de la raza negra 4 casos para 15,4% respectivamente. El tumor más frecuente fue la Enfermedad de Hodgkin, presente en el 61,5 % de los enfermos y que predominó también en todos los grupos de edades (tabla 1)

Tabla 1 - Tipo histológico del tumor de cabeza y cuello según grupo de edad

Diagnóstico	Grupo de edad								Total	
	1-4		5-9		10-14		15-18			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Carcinoma	0	0,0	1	8,3	0	0,0	0	0,0	1	3,8
Enfermedad de Hodgkin	3	60,0	7	58,4	4	57,1	2	100,0	16	61,5
Hemangiopericitoma alto grado	1	20,0	1	8,3	0	0,0	0	0,0	2	7,7
Linfoma no Hodgkin	1	20,0	1	8,3	0	0,0	0	0,0	2	7,7
Neuroblastoma	0	0,0	1	8,3	2	28,6	0	0,0	3	11,5
Sarcoma pleomórfico	0	0,0	1	8,3	0	0,0	0	0,0	1	3,8
Sarcoma indiferenciado	0	0,0	0	0,0	1	14,3	0	0,0	1	3,8
Total	5	100,0	12	100,0	7	100,0	2	100,0	26	100,0

El sitio más afectado por el tumor fue la región cervical izquierda en el 38,5 % de los casos, seguida de la región cervical derecha en el 15,4 % (tabla 2).

Tabla 2 - Sitios afectados por el tumor en cabeza y cuello

Sitio del tumor	No.	%
Cervical derecho	4	15,4
Cervical izquierdo	10	38,5
Cervical posterior	1	3,8
Cérvico-mediastinal superior	1	3,8
Cérvico esternal izquierdo	1	3,8
Cérvico facial	1	3,8

Facial izquierdo	1	3,8
Labio superior	1	3,8
Parótida derecha	2	7,7
Parótida izquierda	3	11,5
Supraclavicular izquierda	1	3,8
Total	26	100,0

El mayor porcentaje, 73,1% de los pacientes recibieron la quimioterapia adyuvante y la radioterapia corporal externa; el 19,2 % recibieron cirugía y radioterapia, mientras que el 7,7 % recibió quimioterapia concurrente durante las radiaciones.

El 53,8 % de los pacientes no tuvo secuelas después de concluido el tratamiento las más frecuentes fueron el carcinoma diferenciado del tiroides, la hipofunción tiroidea y el quiste simple de la glándula tiroides, con 11,5 %, respectivamente (tabla 3).

Tabla 3 - Secuelas del tratamiento en pacientes con tumores de cabeza y cuello

Secuelas	No.	%
No secuela	14	53,8
atrofia músculo esquelética	2	7,7
Carcinoma diferenciado del tiroides	3	11,5
Hipofunción tiroidea	3	11,5
Quiste simple glándula tiroides	3	11,5
Segundo tumor	1	3,8
Total	26	100,0

La dosis media de radiaciones administrada a los pacientes fue 2 957,69 cGy, con un máximo de 5 400 a un mínimo de 2 000.

Los pacientes con tumores de cabeza y cuello evolucionaron en un alto porcentaje (61,5 %) hacia la remisión completa (tabla 4).-Las diferencias entre la evolución según el tratamiento recibido no fueron estadísticamente significativas ($p= 0,19$).

Tabla 4 - Evolución de los pacientes según el tratamiento recibido

Evolución	Cirugía		Quimioterapia adyuvante		Quimioterapia concurrente		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Enfermedad estable	1	20,0	3	15,8	0	0,0	4	15,4
Fallecido	0	0,0	1	5,3	1	50,0	2	7,7
Remisión completa	2	40,0	13	68,4	1	50,0	16	61,5
Remisión parcial	2	40,0	2	10,5	0	0,0	4	15,4
Total	5	100,0	19	100,0	2	100,0	26	100,0

De los pacientes tratados, 24 (92,3 %) están vivos en la actualidad y solo 2 pacientes que representan el 7,7% fallecieron.

DISCUSIÓN

Los tumores de cabeza y cuello en pediatría son infrecuentes, pero al aumentar la edad hasta el día antes de cumplir los 19 años, hemos podido observar lesiones propias de la adolescencia.⁽¹⁾ El tratamiento de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello es complejo, requiere un amplio equipo de profesionales que intervienen en el diagnóstico, toma de decisiones, tratamiento, seguimiento y rehabilitación de estos pacientes.⁽²⁾

Los avances en imagenología han permitido el diagnóstico y así mismo, los controles de calidad de los tratamientos radiantes (elementos de inmovilización, simulación, imágenes portales electrónicos para la primera aplicación) posibilitan aplicar dosis más exactas en los volúmenes tumorales y en los márgenes de seguridad y permiten aportar altas dosis y cuidar que los órganos y tejidos adyacentes reciban el mínimo posible de radiación.^(2,3,4)

Existen varias formas de aplicar la radioterapia, en nuestro estudio incluimos la radioterapia concurrente la cual se aplica al mismo tiempo que el paciente está recibiendo la quimioterapia. solo 2 pacientes (7,7 %) recibieron quimioterapia concurrente (QTC), uno con sarcoma facial y otro con carcinoma de parótida. La radioterapia adyuvante se empleó en los casos de linfomas tipo Hodgkin y una vez concluido el tratamiento se le administró esta terapia dirigida a cabeza y cuello. La radioterapia paliativa no fue necesaria aplicarla en nuestros pacientes.^(2,7,8,9)

En nuestra investigación hubo un caso, (3,8 %) que 12 años después de concluido el tratamiento presentó un sarcoma orbitario debido a la radioterapia dirigida a la región facial, tenía como diagnóstico inicial enfermedad de Hodgkin parotídea. *Hit*⁽³⁾ plantea que en su estudio también se detectaron tumores secundarios años después de haber recibido tratamiento radiante por diversas enfermedades malignas de la cabeza y cuello.

En general, los efectos secundarios de la radioterapia aparecen unas dos semanas después de comenzar el curso de tratamiento y pueden extenderse a lo largo de muchos años de haberla recibido, de ahí la importancia del seguimiento de los pacientes.^(4,10,11,12,13,14)

En nuestro estudio hubo 2 casos fallecidos que representaron solo 7,7 % de los pacientes, estos eran un paciente que recibió quimioterapia concurrente por sarcoma facial, que meses después el tumor progresó con infiltración al sistema nervioso central y otro paciente con enfermedad de Hodgkin que recibió tratamiento con quimioterapia adyuvante, hizo una sepsis sistémica con pancitopenia en el curso de la radioterapia, requirió cuidados intensivos, antibioticoterapia, suspensión del tratamiento radiante y fallece.

Zumsteg y otros,⁽¹⁵⁾ en su estudio que aunque fue en una población adulta de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, demostraron que los pacientes que recibieron quimioterapia concurrente o concomitante elevaron su tiempo de sobrevida de 53 a 78 % y a los que se les realizó radioterapia hiperfraccionada sola, sin quimioterapia tuvieron mayor toxicidad e índice de recaída a los cinco años de concluido el tratamiento.⁽¹⁵⁾

Budach⁽¹⁶⁾ y mayor tolerancia durante el tratamiento pero cuando se aplica junto a la quimioterapia con drogas como el 5-flouracilo y mitomicin C aumenta el intervalo de sobrevida y disminuye los efectos tóxicos a largo plazo.

En los linfomas, la asociación de la radioterapia con la quimioterapia permite disminuir la intensidad de ambas armas terapéuticas con sobrevida de más de 90 % en aquellos casos de enfermedad de Hodgkin, también emplear solo esta asociación en los casos de recidiva o resistencia a la quimioterapia, en los niños con linfomas no hodgkinianos. Esta asociación se aplica con éxito en los carcinomas, especialmente de nasofaringe, con irradiación de la lesión primaria, base del cráneo y cadenas linfáticas del cuello o en carcinomas de tiroides, donde el tratamiento radiante puede aplicarse por medio de isótopos radiactivos o por irradiación externa en tumores muy voluminosos o que no captan el isótopo. Carcinomas de glándulas salivales en pacientes en que la cirugía no fue completa también requieren de esta arma terapéutica.⁽²⁾ En los casos de neuroblastoma localizado en ganglios simpáticos del cuello con poca respuesta a la quimioterapia, se puede emplear la radioterapia pero con dosis menores.

El tratamiento quirúrgico es un arma terapéutica fundamental para eliminar el tumor mediante exéresis. Es muy importante que se utilicen técnicas quirúrgicas adecuadas para restaurar la función y la estética, por eso debe realizarse la planificación quirúrgica en equipo multidisciplinario.^(4,13)

En el presente estudio el 19,2 % (5 pacientes) fueron tributarios de cirugía seguida de radioterapia. Eran dos casos con neuroblastoma cervical, un caso con sarcoma facial y dos casos de hemangiopericitomas cervicofacial.

El tratamiento quirúrgico es efectivo como tratamiento único en estadios iniciales de tumores sólidos de cabeza y cuello, pero la mayoría de los casos llegan en etapas avanzadas y suele utilizarse en combinación con radioterapia. Este tratamiento tiene ventajas y desventajas, entre las primeras podemos citar, que es efectivo en el cáncer en estadios iniciales con una mínima morbilidad y una recuperación rápida, permite el estudio histológico de la lesión y de extensión tumoral en el cuello, facilita emitir un pronóstico y reducir la dosis de radioterapia en caso que se requiera.

Las limitaciones de la cirugía es que no se puede aplicar en determinados sitios como región facial cerca de orificios vitales, ya que puede causar retracción durante el proceso de cicatrización y defectos cosméticos o funcionales, puede haber complicaciones derivadas como es hemorragia, dehiscencia, infección, entre otras.

Podemos concluir en este estudio que la radioterapia sigue siendo muy efectiva en pacientes con tumores de cabeza y cuello y asociada con otras armas terapéuticas como la quimioterapia y la cirugía proporciona amplias posibilidades de curación.

Recomendamos el seguir de cerca a los pacientes que hayan recibido radioterapia como parte del tratamiento antineoplásico para la detección de secuelas a mediano o largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chung NN, Ting LL, Hsu WC, Lui LT, Wang PM. Impact of magnetic resonance imaging versus CT on nasopharyngeal carcinoma: primary tumor target delineation for radiotherapy. Head Neck. 2004;26:241-6.
2. Alert JS. Empleo del tratamiento radiante en los tumores de cabeza y cuello en el niño (parte I: tumores malignos). Rev Cubana Oncol. 2001;17(3):200-9.

3. Hitt R. Tumores cabeza y cuello. ORL. Acceso: 30/03/2015. Disponible en: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/tumores-orl/orl?showall=>
4. Hitt R. Efectos secundarios a largo plazo en tratamiento del cáncer. ASCO. Acceso: 30/03/2015. Disponible en: <http://www.cancer.net/es/sobrevivencia/efectos-secundarios-largo-plazo-del-tratamiento-del-c%C3%A1ncer>
5. Spycher BD, Lupatsch JE, Zwahlen M, Röösli M, Niggli F, Grotzer MA; Swiss Pediatric Oncology Group. Background ionizing radiation and the risk of childhood cancer: a census-based nationwide cohort study: Environ Health. 2015;123(6):622-8.
6. Wohlleben G, Scherzad A, Gütter A, Vordermark D, Kuger S, Flentje M, et al. Influence of hypoxia and irradiation on osteopontin expression in head and neck cancer and glioblastoma cell lines. Radiat Oncol. 2015;10:167.
7. Wang J, Kang M, Qin YT, Wei ZX, Xiao JJ, Wang RS. Sp1 is over-expressed in nasopharyngeal cancer and is a poor prognostic indicator for patients receiving radiotherapy. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(6):6936-43.
8. Gatta G, Zigons G, Capocaccia R, Coebergh JW, Desandes E, Kaatsch P, et al. Survival of european children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002. Eur J Cancer. 2009;45:992-1005.
9. McBride SM, Daganzo S, Banerjee A, Gupta N, Lamborn K, Prudor M, et al. Radiation is an important component of multimodality therapy for pediatric non-pineal supratentorial primitive neuroectodermal tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;72:1349-23.
10. Hudgins PA, Kingdom TT, Weissler MC. Selective Neck dissection: CT and MR imaging findings. AJNR. 2005;26: 1174-7.
11. Mack MG, Balzer JO, Straub R, Eichler K, Vogl TJ- Supermara magnetic Iron Oxide enhanced MR Imaging of Head and Neck Lymph Nodes. Radiology. 2002; 222:239-44.
12. Fukui MB, Blodgett TM, Snyderman CH. Combined PET-CT in the Head and Neck: Part I: Diagnostic Uses and pitfalls of oncologic imaging. Radiographics. 2005; 25:913-30.
13. Liao CT, Chang JTC, Wang HM, Hsueh C, Lee LY, Huang SF, et al. Analysis of risk factors of predictive local tumor control in oral cavity cancer. Ann Surg Oncol. 2008;15:915-922.
14. Moran Guasch J, León X, Recher K, Gras Cabrerizo JR, Bergés Bueno J. Tumores de las partes blandas de Cabeza y Cuello. En: IM&C, SA, Editor. Manual del Residente de ORL y Patología Cérvico-Facial. Barcelona: IM&C, SA; 2002 .p.1487-1509.

15. Zumsteg ZS, Kim S, David JM, Yoshida EJ, Tighiouart M, Shiao SL, et al. Impact of concomitant chemoradiation on survival for patients with T1-2N1 head and neck cancer. *Cancer.* 2017;123(9):1555-65. Access: 2018/05/20. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.30508>
16. Budach V, Stromberger C, Poettgen C. Hyperfractionated accelerated Radiation therapy (HART) of 70.6 Gy with concurrent 5-FU/mitomycin C is superior to HART of 77.6 Gy alone in locally advanced head and neck cancer: long-term results of the AR0 95-06 randomized phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91:916-24.

Conflictos de intereses

Los autores de esta publicación declaran que no existen conflictos de intereses, es un trabajo que no se ha publicado con anterioridad.