

Supervivencia de pacientes operados de neoplasias de cavidad oral estadio III y IV

Patients survival after surgery for stage III and IV oral cavity neoplasms

Yisel Cintra Castro^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-2990-3778>

José Ángel Llerena¹ Suárez <http://orcid.org/00000001-6912-2119>

Orestes Casañola Rivero¹ <http://orcid.org/0000-0002-6202-3036>

Idanis Orea Cordero¹ <http://orcid.org/0000-0002-8798-7500>

¹Hospital Universitario Docente Clínico Quirúrgico “Faustino Pérez Hernández”. Matanzas, Cuba.

*Autor para la correspondencia: yisel.mtz@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: En Cuba, la frecuencia de cánceres de cavidad bucal es alta y se encuentra entre las 10 primeras causas de muerte por tumores. Es necesario hacer un diagnóstico precoz para establecer rápidamente el tratamiento y lograr alargar la vida del enfermo con una calidad adecuada. La supervivencia se analiza desde que el individuo se diagnostica o se incluye en el estudio hasta que muere o se le da el alta de la enfermedad.

Objetivo: Determinar la supervivencia de los pacientes operados de neoplasias de cavidad bucal etapa III y IV.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo y prospectivo realizado entre enero de 2013 y julio de 2018. La muestra fue de 85 pacientes. Se analizaron las variables: edad, género, hábitos tóxicos, ubicación topográfica, tipo histológico y supervivencia ordinal y global.

Resultados: El mayor número de casos se presentó en mayores de 68 años (52,9 %). Los hábitos tóxicos que más incidieron fueron el tabaquismo y el alcoholismo con el 49,4 %, respectivamente. El tipo histológico con mayor frecuencia fue el carcinoma

epidermoide en el 92,9 %. La localización más frecuente fue la lengua para el 40 %. La supervivencia global a los 5 años se presentó en el 70,6 %.

Conclusiones: La supervivencia observada en el estudio fue similar a otros cohortes de este mismo tipo; esta se considera alta ya que se encuentra por encima del 90 % en los primeros 12 meses, se reduce al 82 % después del tercer año, debido principalmente a los factores pronósticos.

Palabras clave: supervivencia; cavidad bucal; neoplasia.

ABSTRACT

Introduction: In Cuba, the frequency of cancers of the oral cavity is high and is among the top 10 causes of death from tumors. It is necessary to diagnose early in order to quickly establish the treatment and manage to extend the life of the patient with adequate quality. Survival is analyzed from the time the individual is diagnosed or enrolled in the study until death or discharge from the disease.

Objective: To determine the survival of patients who underwent surgery for stage III and IV oral cavity neoplasms.

Methods: An observational, descriptive and prospective study was conducted from January 2013 to July 2018. The sample included 85 patients. The analyzed variables were age, gender, toxic habits, topographic location, histological type, and ordinal and overall survival.

Results: The highest number of cases occurred in those over 68 years (52.9%). The toxic habits that impacted the most were smoking and alcoholism (49.4%), respectively. The most frequent histological type was squamous cell carcinoma (92.9%). The most frequent localization was the language (40%). The overall survival at 5 years was 70.6%.

Conclusions: The survival observed in this study was similar to other cohorts of this same type. It is considered high since it is above 90% in the first 12 months, it drops to 82% after the third year, mainly due to prognostic factors.

Keywords: survival; oral cavity; neoplasm.

Recibido: 08/01/2020

Aceptado: 12/03/2020

Introducción

De todas las enfermedades bucales, el cáncer oral se presenta como una de las más agresivas. Es una entidad nosológica que constituye un gran problema en muchos países, con importantes implicaciones sanitarias y socioeconómicas que han despertado mucho interés y cuyas proporciones son mayores cada día. Se encuentra entre los 10 principales tipos de cáncer más comunes en el mundo y representa entre el 3 y 5 % de todas las lesiones malignas diagnosticadas del organismo.⁽¹⁾

En los países occidentales, los carcinomas epidermoides de la cavidad oral constituyen el 2-3 % de todos los tumores malignos y el 10-20 % de los ubicados en la cabeza y el cuello. En Estados Unidos la incidencia es de 6,8 por 100 000 habitantes al año; mientras que en España se estima en 11 casos por 100 000 habitantes al año, con una mortalidad en el año 1992 de 869 casos.⁽²⁾

El carcinoma epidermoide constituye el 90 % de las neoplasias malignas de la cavidad bucal, su etiología se desconoce, pero estaría relacionada con factores químicos, físicos, biológicos y genéticos. Se presenta con mayor frecuencia en varones entre 50 y 70 años. Las localizaciones donde se asientan son en la mayor parte de las regiones anatómicas: la lengua (30-36 %), suelo de la boca (25 %), mucosa oral (10 %), encías (5-10 %) y paladar duro (0,5-1 %). Dentro de la lengua, los bordes y la cara ventral son las regiones más comunes afectadas, es poco frecuente su localización en el dorso.⁽³⁾

Los factores de riesgo conocidos son: la edad, el consumo de tabaco y alcohol. Se ha identificado una clara relación dosis-respuesta entre el tabaco y esta enfermedad; existe un incremento en el riesgo para desarrollarlas directamente proporcional a la duración e intensidad de la exposición al cigarro. El tabaco contiene más de 19 carcinógenos conocidos, y la combustión de estos y sus productos secundarios es el principal modo de acción. El masticar o inhalar tabaco causa irritación por contacto directo con las membranas mucosas.⁽⁴⁾

El alcohol, por sí mismo causa cambios neoplásicos, además de los efectos carcinogénicos directos sugeridos.^(4,5) Otros factores de riesgo para la aparición del cáncer bucal y que son compartidos por muchos investigadores son la irritación crónica producida por piezas dentarias o prótesis mal ajustadas, mala higiene bucal, avitaminosis A y E, virus del papiloma humano (sobre todo el subtipo HPV-16), compuestos químicos empleados en algunas profesiones (níquel, ácido sulfúrico, algunas fibras textiles), lesiones pre-malignas de la boca (leucoplasias, eritroplasias),

infecciones, radiaciones, dieta (el consumo excesivo de algunos alimentos como pueden ser carnes rojas fritas o condimentos picantes), inmunosupresión, y otras enfermedades menos frecuentes como el liquen plano erosivo, la fibrosis oral submucosa o síndrome de Plummer Winson.⁽⁶⁾

La importancia de un diagnóstico temprano es fundamental para identificar estas lesiones malignas y premalignas, y así contribuir a una mejor calidad de vida del paciente. El cáncer bucal es una enfermedad que afecta la mucosa bucal, y al ser destructiva produce secuelas permanentes en el complejo bucal, capaces de afectar psicológicamente al enfermo, repercutir en su entorno familiar y social, así como crear dificultades para diversas funciones como la fonación, articulación de la palabra, dificultades para la deglución, problemas de olfacción, entre otras.⁽⁷⁾

Los factores de riesgos antes mencionados y los diagnósticos en etapas avanzadas de la enfermedad afectan considerablemente la supervivencia de los enfermos. Este parámetro es muy importante para los sistemas de salud de los países, pues determina la calidad de la atención médica y la utilización de las nuevas tecnologías en los diagnósticos y tratamientos. El análisis de la supervivencia de los cánceres de la cavidad bucal estadio III y IV se establece desde el momento del diagnóstico hasta el desenlace final o el alta de la enfermedad.

Tanto en Cuba como en el mundo, esta enfermedad se diagnostica en etapas avanzadas, (con mayor frecuencia son tumores voluminosos en cavidad bucal con ganglios metastásicos en el cuello) lo cual no solo implica tratamientos mutilantes, sino pobres resultados terapéuticos, lo cual da por resultado muchos años de vida productivos perdidos.⁽⁸⁾

El pronóstico y tratamiento de los pacientes con cáncer de boca depende de la etapa, y si bien la identificación de población en riesgo y de lesiones precursoras, así como el diagnóstico precoz disminuyen la tasa de mortalidad, el esfuerzo mayor debe hacerse en la prevención primaria, con el objeto de disminuir la presencia de estímulos que promuevan los cambios neoplásicos en la mucosa de la cavidad bucal.⁽⁹⁾

Es importante recalcar que con el avance de la tecnología en los últimos años se ha permitido contar con medios auxiliares diagnósticos que permiten delimitar y conocer más las neoplasias y por tanto brindar un tratamiento más adecuado. Con este fin el objetivo de esta investigación fue determinar la supervivencia de los pacientes operados de neoplasias de cavidad bucal etapa III y IV.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y prospectivo en el Hospital Universitario Docente Clínico Quirúrgico “Faustino Pérez Hernández”, entre enero de 2013 y julio de 2018. La muestra quedó constituida por 85 pacientes. Se analizaron las variables: edad, género, hábitos tóxicos, ubicación topográfica, tipo histológico, y supervivencia ordinal y global.

Criterios de inclusión:

- Pacientes operados de neoplasias de cavidad bucal etapa III y IV.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no acepten participar en el estudio o que a pesar de cumplir los requisitos anteriores, no existen registros apropiados ni información mínima de su evolución clínico-radiológica, y/o descripción reconocida de su defunción de esta haber acontecido.
- Pacientes que, a pesar de cumplir con los dos primeros criterios, abandonaron el tratamiento propuesto y/o decidieron no someterse a tratamiento alguno.

Variables de utilidad estándar:

- Supervivencia (cualitativa ordinal): Para el cálculo se cuenta a partir de la fecha de inicio del tratamiento hasta la fecha de defunción.
- Supervivencia global: Se refiere a supervivencia de todos los pacientes, no importa su etapa clínica.

Para la recolección de la información se revisaron las fichas clínicas de los pacientes, se confeccionó un formulario individual con datos demográficos, consumo de tabaco y alcohol, signos cardinales de la enfermedad. Se consignó la ubicación topográfica, el estadio tumoral y diagnóstico histológico. Todos los datos antes mencionados se obtuvieron de las historias clínicas confeccionadas en el servicio, así como los informes anatómo-patológicos.

Para el procesamiento estadístico se confeccionó una base de datos en el programa SPSS para Windows, versión 22.0. Para comparar los grupos y analizar la relación entre

variables se utilizó la prueba de Chi cuadrado con un nivel de significación de 5 % ($p \leq 0,05$).

De acuerdo con el valor de p , la asociación se clasificó en:

- Muy significativa: Si p es menor que 0,01.
- Significativa: Si p es mayor que 0,01 y menor que 0,05.
- No significativa: Si p es mayor que 0,05.

Con relación al análisis de supervivencia se utilizó la técnica no paramétrica de Kaplan-Meier, la cual da proporciones exactas de supervivencia debido a que utiliza tiempos precisos. El análisis de supervivencia es un área estadística en la que la variable respuesta es el tiempo que transcurre entre un evento inicial (que determina la inclusión del individuo en el estudio) y un evento final (genéricamente llamado falla), que ocurre cuando el individuo presenta la característica para terminar el estudio (muerte, alta de la enfermedad, entre otros).

Resultados

En la tabla 1 se muestra una descripción de las características de los pacientes operados de neoplasias de cavidad bucal estadios III y IV. Predominó el sexo masculino con 60 pacientes (70,6 %) y el sexo femenino con 25 casos (29,4 %). La edad inferior fue de 28-37 años con solo dos casos; no se registraron pacientes en el grupo etario de 18-27. El mayor porcentaje de pacientes correspondió a los mayores de 68 años (52,9 %); de estos el 35,3 % eran del sexo masculino y el 17,6 % del femenino.

Tabla 1 - Distribución de los pacientes según edad y sexo

Grupo de edades	Masculinos		Femeninos		Total	
	No	%	No	%	No	%
28-37	1	1,2	0	0	1	1,2
38-47	4	4,7	0	0	4	4,7
48-57	10	11,8	4	4,7	14	16,5
58 -67	15	17,6	6	7,05	21	24,7
+ 68	30	35,3	15	17,6	45	52,9
Total	60	70,6	25	29,4	85	100

La tabla 2 muestra la distribución según el hábito tóxico. Se evidencia que la asociación entre el tabaco y el alcohol fue la más frecuente con 42 pacientes (49,4 %), seguido del consumo solo de tabaco (30,6 %) y de alcohol (14,1 %).

Tabla 2 - Distribución de frecuencias según hábitos tóxicos

Hábitos tóxicos	No	%
Tabaco	26	30,6
Alcohol	12	14,1
Tabaco y alcohol	42	49,4
Ausencia de consumo	5	5,9
Total	85	100

La tabla 3 muestra la distribución según localización anatómica; en esta se evidencia que los carcinomas de la lengua fueron los más frecuentes en 40 % de los pacientes, seguido por el suelo de la boca en 31,8 %.

Tabla 3 - Distribución de frecuencia según localización anatómica

Localización anatómica	No	%
Lengua	34	40
Suelo de boca	27	31,8
Paladar duro	11	12,9
Reverde alveolar	8	9,4
Carrillo	5	5,9
Total	85	100

La tabla 4 muestra la distribución según el tipo histológico; en esta se observa que predominó el carcinoma epidermoide con 79 pacientes (92,9 %), seguido del adenoideo quístico con 4 pacientes (4,7 %).

Tabla 4 - Distribución de frecuencia según tipo histológico

Tipo histológico	No	%
Carcinoma epidermoide	79	92,9
Mixoma	1	1,2
Sarcoma	1	1,2
Adenoideo quístico	4	4,7
Total	85	100

En relación con la supervivencia global en este estudio, el primer año se registraron 4 fallecidos (95 %), el tercer año 6 fallecidos (82 %) y el quinto año 6 fallecidos (70,6 %) (Fig.).

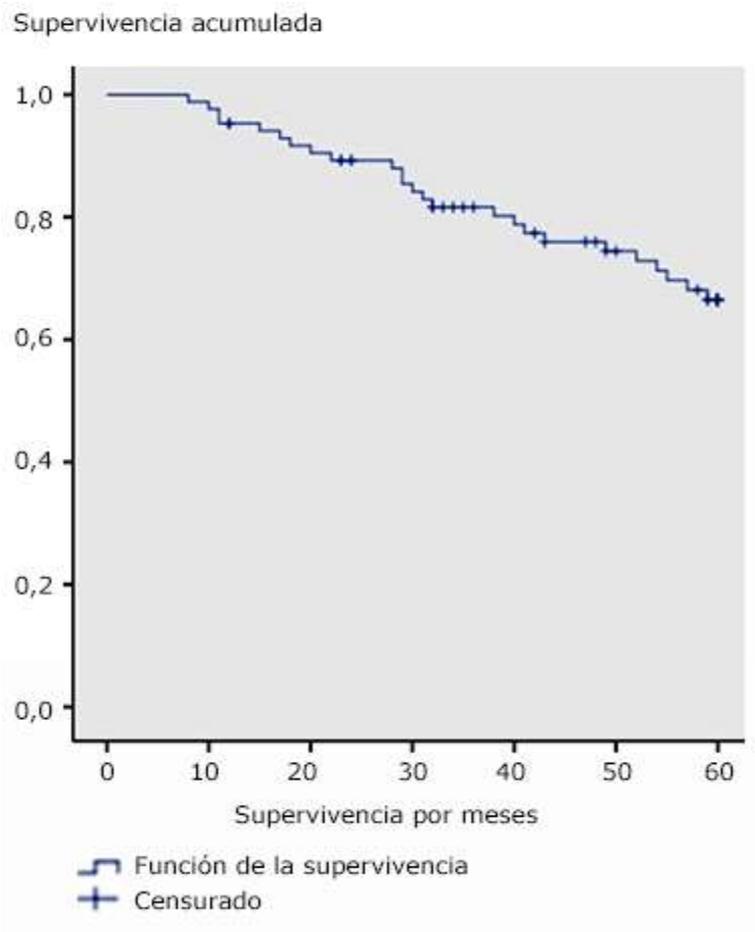


Fig. - Supervivencia global de los pacientes operados de neoplasias de cavidad bucal.

Discusión

Los resultados de la tabla 1 coinciden con los obtenidos en estudios previos realizados en el INOR en series de pacientes con carcinoma de células escamosas en distintas localizaciones tumorales (lengua, carrillo). Estas investigaciones también mostraron un predominio del sexo masculino, el cual representó entre el 58 % y el 87 % del total de casos.⁽¹⁰⁾

Estudios realizados en el territorio nacional^(6,10) coinciden que el sexo masculino y el grupo de 60 y más años tienen la más alta prevalencia del cáncer.

De forma general, se corrobora que la aparición del cáncer es un fenómeno que se incrementa de manera lineal después de los 40 años, y alcanza sus mayores índices en el

grupo de 60 y más años por el efecto acumulativo en el tiempo de la acción de los factores que se involucran en la génesis del cáncer bucal; además, este presenta amplias variaciones geográficas y temporales.⁽¹¹⁾ En este sentido, autores como *Busquets* concuerdan en que este padecimiento es más frecuente a partir de los 60 años de edad.⁽¹²⁾

El efecto del tiempo en función de exposición a los factores de riesgo es un elemento valioso en los estudios epidemiológicos, ya que conduce a la aparición de lesiones en el complejo bucal. De acuerdo con los resultados de estudios realizados, la mayor incidencia en el sexo masculino se atribuye a los roles de género, pues tradicionalmente los varones asumen estilos de vida menos saludables, se dedican a profesiones de riesgo y descuidan con más facilidad su salud bucal.^(13,14)

Los resultados de la tabla 2 coinciden con varios estudios retrospectivos realizados en el INOR, los cuales muestran resultados similares con altos porcentajes de tabaquismo y consumo de bebidas alcohólicas en pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.^(10,15) Existen múltiples estudios de casos/controles y estudios de cohorte que muestran incremento del riesgo de cáncer de la cavidad bucal en fumadores o personas que ingieren bebidas alcohólicas.⁽¹⁶⁾

Los factores más cercanos e influyentes para el desarrollo de un cáncer de la cavidad bucal son el alcohol y el tabaco, en cualquiera de sus formas. En una investigación sobre las características del hábito de fumar realizada por *Santana y Miranda*,⁽¹⁵⁾ se estudiaron 216 pacientes con carcinoma de la lengua y se encontró que 206 (95,4 %) fumaban tabaco, al compararlo con el grupo control (no fumadores, 47,4 %) se demostró una diferencia significativa.

El consumo de alcohol y tabaco son los factores predisponentes conocidos más importantes; aproximadamente el 90 % de los pacientes con carcinoma de la cavidad oral son fumadores. El riesgo de padecer un cáncer bucal en un fumador es 6 veces superior al de un no fumador; el abuso combinado de alcohol y tabaco ejercen un efecto multiplicador del riesgo de desarrollar un cáncer de cavidad oral, y este riesgo es aproximadamente 15 veces superior si se compara con una persona que no tenga ninguno de estos hábitos tóxicos.^(17,18,19,20)

En Cuba, en un estudio que incluyó a 13 267 informes de biopsias del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital “Celia Sánchez”, se hace referencia a la lengua como

sitio prevalente en la localización de estas neoplasias, lo anterior concuerda con los resultados expuestos en la tabla 3.⁽¹⁹⁾

El carcinoma epidermoide es la neoplasia maligna más frecuente de los cánceres de la cavidad bucal, y se localiza con mayor frecuencia en la lengua y suelo de boca, según afirma *Neville*.⁽²¹⁾

Tanto los autores nacionales⁽¹⁰⁾ como la literatura internacional revisada,^(22,23) entre otras, presentan a la lengua móvil como la localización de mayor frecuencia de cáncer en la cavidad bucal, lo cual coincide con este estudio.

En Cuba, estudios previos en series de pacientes con cáncer de cavidad bucal coinciden con lo expuesto en la tabla 4, ya que el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma epidermoide.^(10,15)

Autores como *Doncel*⁽²⁴⁾ informan el carcinoma epidermoide como variedad histológica más habitual en los tumores malignos de la boca. Este detectó una baja incidencia de otros tipos histológicos, fundamentalmente los que afectan a glándulas salivales menores, localizadas en paladar duro y carrillos, lo cual concuerda con el presente estudio, en que solo se encontraron 6 pacientes con carcinomas no epidermoides.

Herranz asegura que el 95 % de las neoplasias malignas de la boca son carcinomas epidermoides, lo que coincide con esta investigación.⁽¹⁷⁾

Las características clínicas de esta enfermedad propician que el diagnóstico se realice en etapas tardías, lo cual compromete los resultados terapéuticos de la misma. En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Radiobiología y Oncología en un trabajo de tesis se reportó que la supervivencia global fue de 1 año en 71,25 %, 3 años en 51,38 % y 5 años en 45,26 %.⁽¹⁰⁾

Por su parte, *Leon*⁽²⁵⁾ refiere una supervivencia global de 1 año en 53,6 %, 3 años en 34,4 % y 5 años en 34,4 %.

Busquets y otros reportaron solo un 15 % de supervivencia a los 5 años al analizar 130 casos con recurrencia tumoral de carcinoma epidermoide de cavidad bucal, lo cual no coincide con estudios anteriores.⁽¹²⁾

Leon⁽²⁵⁾ asegura que la supervivencia a los 5 años para la mucosa bucal es aproximadamente de 75 %, 65 %, 30 % y 20 % para los estadios I-IV.

Un artículo de investigación en Chile, sobre el rol de las características clínicas e histológicas como factores pronósticos para la sobrevida en pacientes con carcinoma de células escamosas de la cavidad oral, informó que la supervivencia global fue de 58,4 %

en la serie de casos analizados, lo cual se corresponde con lo referido en otros países desarrollados, con porcentajes entre el 30 % y 80 %.⁽¹¹⁾

Corzo informó que la supervivencia a los 12 meses fue del 97 %, la cual descendió a medida que pasaba el tiempo hasta presentar una supervivencia del 72 % a los 41 meses, lo cual coincide con los resultados de este estudio.⁽¹⁹⁾

Se concluye que la supervivencia observada en el estudio fue similar a otros cohortes de este mismo tipo; esta se considera alta ya que se encuentra por encima del 90 % en los primeros 12 meses, se reduce al 82 % después del tercer año, debido principalmente a los factores pronósticos.

Referencias bibliográficas

1. Davidson B. Epidemiology and etiology of Cancer. Ann the Head and Neck. Hamilton. 2014;6(1):1-19.
2. Greenlee R, Murray T, Bolden S, Wingo P. Cancer statistics. Cancer J Pensilvain. 2000;50:7-33.
3. Urresti J. Frecuencia y distribución del cáncer oral en adultos mayores. Lima, J. UPCH. 2012;13(1):16.
4. Torres Y, Rodríguez O, Herrera R, Burgos G, Mesa R. Factores pronósticos del cáncer bucal. Revisión bibliográfica. Rev Mediciego. 2016;22(3):2-14
5. Carranza M. Alcoholismo y tabaquismo como factores de riesgo de cáncer oral. Lima, J UPCH. 2014;30(1):1551-7.
6. Miguel P. Factores de riesgo de cáncer bucal. Rev Cub Estomatol. 2016;53(3):14-6.
7. Quintero J. Carcinoma escamocelular de cavidad oral en la Costa Atlántica Colombiana. J Unimetro, Colombia. 1985;1(1):26-34.
8. Morales D, Rodríguez L, García M. Importancia del Programa de Detección Temprana del Cáncer Bucal en Cuba. Rev Hab Ciencias Méd. 2009;8(4):6-12.
9. Unit O. Profile of Head and Neck. J Cancer in England. 2015;77:389-92.
10. Pérez A. Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello persistente, recurrente o metastásico en pacientes diagnosticados en el Instituto Nacional de Oncología y Radiología [Tesis]. La Habana, Cuba. 2005.
11. Riera P, Martínez M. Morbilidad y mortalidad por cáncer oral y faríngeo en Chile. Rev Méd Chil. 2014;16:114-8.

12. Busquets J, García H, Trinidad J, Baez A. Clinico-pathologic characteristics of head and neck squamous cell carcinoma. *Puerto Ricans Health Sci.* 2016; 89(4):157-60.
13. Shin D, Donato N, Pérez R. Epidermal Growth Factor Receptor- targeted Therapy with C225 and Cisplatin in Patients with Head and Neck Cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;120(8):1688-92.
14. Guzmán P, Villaseca M, Antonio L, Araya J, Aravena P, Cravero C, et al. Carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo: Estudio clínico-patológico. *Rev Chil Cir.* 2011;63(3):13-9.
15. Santana J, Miranda Y. Consideraciones sobre algunos posibles factores en el carcinoma de la lengua. *Rev Cub Estomatol.* 2016;47:139-44.
16. Iamaroon A, Pattanaporn K, Pongsiriwet S, Wanachantararak S, Prapayasadok S, Jittidecharaks S, et al. Analysis of 587 cases of oral squamous cell carcinoma in northern Thailand with a focus on young people. *Int J Oral Maxillo fac Surg Thailand.* 2014;58(5):7-11.
17. Herranz J. Diagnóstico precoz del cáncer de cavidad oral. *Guía Clínica Chilena.* 2001;1(2):35-47.
18. Bittencourt M, Lourerio C, Coimbra W, Palmier A, Guilherme P. Validation of the meticulous clinical examen for the screening of oral cancer. *Rev Fac Odontol Univ Bélgic.* 2015;75:220-6.
19. Corzo L. Prevalencia de neoplasia de la cavidad bucal en el Hospital Clínico Quirúrgico "Celia Sánchez". 1982 a 1985. *Rev Cub Estomatol.* 1989;26(3):235-41.
20. Godoy H, Tamanaha R. Carcinoma epidermoide en cavidad oral. *Rev Asoc Odontol Arg.* 2013;87:139-44.
21. Neville B, Damm D, Allen C, Bouquet M. Etiology of oral Cancer. *J Oral Máxilo Facial Pathology.* Philadelphia. 2014;64(4):366-9.
22. Bernier J, Domenege C, Ozhamin M, Matuszeka K, Lefebvre J, Greiner RM et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *New England J.* 2014;1(2):23-6
23. Pérez A, Carmona E, Velázquez A. Morbilidad del carcinoma epidermoide de lengua. *Rev Cub Med.* 2016;4(1):16-21.
24. Doncel C, Méndez M, Betancourt H, Castillo A. Conocimientos sobre el cáncer bucal en pacientes de Estomatología. *Rev Cub Med Militar.* 2014;43(1):12-6.

25. Leon B, John W. Edeson P Reichart D, Sidransky M. World Health Organization classification of Tumors, Pathology and Genetics. Center of Head and Neck Tumors, Lyon, France. 2015;50:7-33.

Conflicto de intereses

Los autores refieren no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

- Yisel Cintra Castro: Tuvo la idea original del trabajo, participó en el estudio y tratamiento de los pacientes, realizó el procedimiento estadístico.
- José Ángel Llerena Suárez: Participó en el estudio y tratamiento de los pacientes.
- Orestes Casañola Rivero: Realizó la revisión de la bibliografía, participó en la redacción del texto.
- Idanis Orea Cordero: Realizó la revisión de la bibliografía, participó en la redacción del texto.