

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Comportamiento de las dermatosis paraneoplásicas en pacientes oncológicos. Cienfuegos, 2016-2017

## Behavior of paraneoplastic dermatoses in cancer patients. Cienfuegos, 2016-2017

Daymí Martínez Rodríguez<sup>1</sup> Elizabet Fernández López<sup>1</sup> Adialys Acosta Rodríguez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba

### Cómo citar este artículo:

Martínez-Rodríguez D, Fernández-López E, Acosta-Rodríguez A. Comportamiento de las dermatosis paraneoplásicas en pacientes oncológicos. Cienfuegos, 2016-2017. **Medisur** [revista en Internet]. 2022 [citado 2022 Ene 12]; 20(1):[aprox. -74 p.]. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/5121>

### Resumen

**Fundamento:** Las dermatosis paraneoplásicas son poco frecuentes, y acerca de ellas no existen estudios previos en la provincia de Cienfuegos. De su correcto reconocimiento depende en ocasiones el diagnóstico oportuno de una posible neoplasia interna.

**Objetivo:** describir el comportamiento de las dermatosis paraneoplásicas en pacientes oncológicos.

**Métodos:** estudio descriptivo, realizado en pacientes con neoplasias malignas, atendidos durante el período de junio de 2016 a diciembre de 2017, en el Hospital Dr. Gustavo Aldereguía Lima, de Cienfuegos. Fueron incluidos 59 pacientes con dermatosis paraneoplásicas, para los cuales se analizó tipo de dermatosis, momento de aparición y su asociación con cada tipo de neoplasia. La información se obtuvo a través del examen clínico dermatológico y las historias clínicas.

**Resultados:** se identificaron 17 tipos de dermatosis paraneoplásicas, con destaque del signo Leser Trélat (21,0 %), seguido del Síndrome de Sweet (16,1 %) y el pioderma gangrenoso (11,3 %). En 25 (42,4 %) pacientes estas fueron detectadas antes del diagnóstico de neoplasias, entre las cuales el linfoma (86,7 %) fue la más representativa, seguido por las neoplasias de colon y mamas, aunque también se asociaron a Síndrome de Sweet y a pioderma gangrenoso.

**Conclusión:** Reconocer las lesiones características de las dermatosis paraneoplásicas facilita la detección precoz de un cáncer oculto, cuyas manifestaciones propias, probablemente, aparecerían meses después, incluso años.

**Palabras clave:** Enfermedades de la piel, síndromes paraneoplásicos, detección precoz del cáncer

### Abstract

**Background:** Paraneoplastic dermatoses are rare, and about them there are no previous studies in the Cienfuegos province. The timely diagnosis of a possible internal neoplasm sometimes depends on its correct recognition.

**Objective:** to describe the behavior of paraneoplastic dermatoses in cancer patients.

**Methods:** descriptive study, carried out in patients with malignant neoplasms, treated from June 2016 to December 2017, at the Dr. Gustavo Aldereguía Lima Hospital, in Cienfuegos. Fifty-nine patients with paraneoplastic dermatosis were included, for which the type of dermatosis, time of appearance and its association with each type of neoplasm were analyzed. The information was obtained through the clinical dermatological examination and the medical records.

**Results:** 17 types of paraneoplastic dermatoses were identified, highlighting the Leser Trélat sign (21.0%), followed by Sweet's syndrome (16.1%) and pyoderma gangrenosum (11.3%). In 25 (42.4%) patients these were detected before the diagnosis of neoplasms, among which lymphoma (86.7%) was the most representative, followed by colon and breast neoplasms, although they were also associated with Syndrome of Sweet and a pyoderma gangrenosum.

**Conclusion:** Recognizing the characteristic lesions of paraneoplastic dermatoses facilitates the early detection of a hidden cancer, whose own manifestations would probably appear months later, even years.

**Key words:** Skin diseases, paraneoplastic syndromes, early detection of cancer

**Aprobado:** 2022-01-04 16:03:55

**Correspondencia:** Daymí Martínez Rodríguez. Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos [daymi.martinez@gal.sld.cu](mailto:daymi.martinez@gal.sld.cu)

## INTRODUCCIÓN

El desafío para todos los sistemas responsables del manejo del paciente con cáncer es la pesquisa precoz, en aras de mitigar los decesos prevenibles que durante la última década han mostrado un incremento significativo, ocupando hoy el segundo lugar como causa directa de muerte en Cuba y en Cienfuegos. Esto, a su vez, requiere el esfuerzo de un equipo integrado y multidisciplinario desde las etapas tempranas de la enfermedad, y finaliza con la rehabilitación del paciente.

Es conocido que las dermatosis paraneoplásicas son marcadores o signos dermatológicos de malignidad a distancia, que en ocasiones preceden a las manifestaciones directas de la neoplasia y contribuyen a su diagnóstico precoz. Son padecimientos dermatológicos raros, poco comunes, a veces crónicos, de difícil reconocimiento, que pasan inadvertidas en el mejor de los casos, pues se exteriorizan como problemas leves y poco molestos que propician que el paciente les preste escasa atención.<sup>(1,2)</sup>

Se presentan como el primer signo de alerta de una neoplasia maligna oculta, de su recurrencia, e incluso pueden ser de utilidad como marcadores pronósticos de evolución de la misma; de manera que permiten avizorar tempranamente el cáncer al que se asocian, cuyas manifestaciones propias quizá aparezcan en meses o años posteriores, contribuyendo así a su posible diagnóstico precoz. Es por esto que su reconocimiento reviste importancia y debe ser intencionado en quienes se sospeche la presencia de un cáncer oculto, e incluso aquellos con diagnóstico ya establecido de malignidad, lo cual se traduce en mayor posibilidad de curación, supervivencia y mejor pronóstico.<sup>(3,4)</sup>

Los síndromes cutáneos paraneoplásicos, también llamados dermatosis paraneoplásicas (DPN), constituyen un grupo heterogéneo de alteraciones cutáneas asociadas a malignidades internas, pero ellas mismas no son malignas, sino fenómenos clínicos debidos indirectamente al tumor, por tanto, representan el efecto a distancia que puede ejercer un proceso oncoproliferativo. Constituyen el segundo síndrome paraneoplásico, superadas solo por las entidades paraneoplásicas endocrinológicas.<sup>(5)</sup>

A pesar de su baja frecuencia, variable del 1 al 7 %, su importancia radica en que su aparición puede ser el primer signo de un proceso maligno,

ya que frecuentemente preceden en meses o años al diagnóstico del tumor. Esto puede generar una detección precoz, en un estadio curable. Sus manifestaciones pueden ser confundidas con las producidas por las diseminaciones del tumor (metástasis), llevando quizás a suspensión del tratamiento; y por el contrario, la presentación de complicaciones tratables puede atribuirse a un síndrome paraneoplásico, como infecciones, toxicidad por drogas y otras, omitiéndose su tratamiento adecuado.<sup>(6)</sup>

Los criterios que definen una enfermedad de la piel como dermatosis paraneoplásica han sido establecidos hace varias décadas: a) ambas condiciones empiezan casi al mismo tiempo; b) ambas condiciones siguen un curso paralelo; c) nunca la presentación ni el curso de cada condición es dependiente de la otra; d) un tumor específico aparece con una manifestación específica de la piel; e) la dermatosis no es común en la población general; y f) un alto porcentaje de asociación entre las dos condiciones. Actualmente solo los dos primeros son suficientes para declarar a una dermatosis como paraneoplásica.<sup>(7)</sup>

Las DPP son entidades poco frecuentes, y de su correcto reconocimiento puede depender el diagnóstico oportuno de una posible neoplasia interna. Sin embargo, acerca de ellas no existen estudios previos en la provincia de Cienfuegos. Por ello, este estudio pretende describir el comportamiento de las dermatosis paraneoplásicas en pacientes oncológicos.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, de serie de casos, durante el período comprendido entre junio de 2016 y diciembre de 2017, en pacientes oncológicos atendidos en el Hospital Provincial de Cienfuegos. Se incluyó a todos los de 18 años o más de edad, con diagnóstico previo de neoplasia, y que presentaron cualquier tipo de DPP, independientemente del momento de su aparición (se corroboró en los casos necesarios con biopsia de piel) (N=59).

Se analizaron las variables: tipo de dermatosis; momento de aparición según el diagnóstico de cáncer (antes, simultáneo, después); y tipo de neoplasia diagnosticada (linfoma, colon, pulmón, leucemia, mieloma múltiple, mama).

Se obtuvo la información a través del examen

clínico dermatológico, y se registró en un modelo recolector de datos creado para tal efecto. Las técnicas estadísticas utilizadas fueron de tipo descriptivas, con distribución de frecuencias absolutas y relativas. Los resultados obtenidos se presentaron en tablas y gráficos.

Se contó con la aprobación del Comité de Ética de la institución para llevar a cabo la investigación, así como de las instancias administrativas correspondientes, dígase responsables de los servicios de Oncología,

Hematología y Dermatología. También se solicitó el consentimiento informado de los pacientes.

**RESULTADOS**

Entre las DPN diagnosticadas en el estudio, el signo de Leser Trélat (21,0 %) fue la más representativa, seguida del Síndrome de Sweet (16,1 %) y el pioderma gangrenoso (11,3 %). En menor frecuencia se diagnosticaron el eritema palmar, el pénfigo paraneoplásico y la ictiosis adquirida (6,5 % cada uno). (Tabla 1).

**Tabla 1- Distribución de los tipos de dermatosis paraneoplásicas diagnosticados.**

Tipos de DPN	Cantidad de diagnósticos de DPN (n=62)	
	No.	%
Signo Leser Trélat	13	21,0
Síndrome de Sweet	10	16,1
Pioderma gangrenoso	7	11,3
Eritema palmar	4	6,5
Pénfigo paraneoplásico	4	6,5
Ictiosis adquiridas	4	6,5
Dermatitis herpetiforme	3	4,8
Herpes zoster necrotizante	3	4,8
Urticaria crónica	3	4,8
Acantosis nigricans	3	4,8
Eritema anular centrífugo	3	4,8
Síndrome purpúrico-hemorrágico	2	3,2
Dermatomiositis	1	1,6
Hipertrichosis lanuginosa adquirida	1	1,6
Vasculitis leucocitoclástica	1	1,6

En 25 pacientes (42,4 %) se identificaron las DPN antes del diagnóstico oncológico; otros 22 (37,3 %) las presentaron de manera simultánea al diagnóstico; y solo 12 (20,3 %) refirieron las lesiones en piel posterior al diagnóstico de cáncer. (Tabla 2).

**Tabla 2-** Distribución de los pacientes según el momento de aparición de las dermatosis paraneoplásicas en relación al diagnóstico de cáncer.

Momento de aparición	No.	%
Antes	25	42,4
Simultánea	22	37,3
Después	12	20,3
<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>100,0</b>

Un mayor número de pacientes presentó DPN antes de que se les pudiera realizar el diagnóstico de enfermedad neoplásica; así, 27 dermatosis tuvieron una aparición precoz, entre ellas, el signo Leser Trélat, Síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso y el eritema palmar. Se constató, además, como 23 de ellas aparecieron en igual período que la neoplasia, y solo 12 se manifestaron posteriormente al diagnóstico de neoplasia. (Tabla 3).

**Tabla 3-** Distribución de los tipos de dermatosis paraneoplásica según el momento de aparición en relación al diagnóstico de cáncer.

Tipo de DPN	Momento de aparición					
	Antes (n=27)		Simultáneo (n=23)		Después (n=12)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Signo Leser Trélat	3	11,1	6	26,1	4	33,3
Síndrome de Sweet	5	18,5	2	8,7	3	25,0
Pioderma gangrenoso	3	11,1	-	-	4	33,3
Eritema palmar	3	11,1	1	4,3	-	-
Pénfigo paraneoplásico	1	3,7	2	8,7	1	8,3
Ictiosis adquiridas	1	3,7	3	13,0	-	-
Dermatitis herpetiforme	1	3,7	2	8,7	-	-
Herpes zoster necrotizante	2	7,4	1	4,3	-	-
Urticaria crónica	3	11,1	-	-	-	-
Acantosis nigricans	-	-	3	13,0	-	-
Eritema anular centrífugo	1	3,7	2	8,7	-	-
Síndrome purpúrico hemorrágico	1	3,7	1	4,3	-	-
Hipertrichosis lanuginosa adquirida	1	3,7	-	-	-	-
Dermatomiositis	1	3,7	-	-	-	-
Vasculitis leucocitoclástica	1	3,7	-	-	-	-

El análisis de la relación entre las DPN y los diagnósticos más frecuentes de cáncer mostró prevalencia del linfoma, presente en 13 pacientes (86,7 %), seguido por el cáncer de colon (46,7 %), el de pulmón y las leucemias (40,0 % respectivamente), el mieloma múltiple (26,7 %) y el de mama (20,0 %).

En relación al tipo de DPN, predominó el

Síndrome de Sweet, presente en 5 pacientes con leucemia (50,0 %), y en 4 con linfoma (40,0 %). Se destacó el signo de Leser Trélat asociado a neoplasias de colon y pulmón (23,1 % respectivamente), seguido del pioderma gangrenoso relacionado con linfoma y mieloma múltiple (42,8 % en ambos casos), y la ictiosis adquirida relacionada con linfoma (75,0 %). (Tabla 4).

**Tabla 4- Distribución de las dermatosis paraneoplásicas según los diagnósticos más frecuentes de cáncer.**  
**Cánceres más frecuentes**

Dermatosis paraneoplásica	Linfoma		Colon		Pulmón		Leucemia		Mieloma múltiple		Mama	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Global (n=15)	13	86,7	7	46,7	6	40,0	6	40,0	4	26,7	3	20,0
Signo Leser Trélat (n=13)	-	-	3	23,1	3	23,1	-	-	-	-	1	7,7
Síndrome de Sweet (n=10)	4	40,0	-	-	-	-	5	50,0	1	100,0	-	-
Pioderma gangrenoso (n=7)	3	42,8	-	-	-	-	-	-	3	42,8	-	-
Eritema palmar (n=4)	-	-	-	-	2	50,0	-	-	-	-	1	25,0
Pénfigo paraneoplásico (n=4)	-	-	1	25,0	-	-	1	25,0	-	-	-	-
Ictiosis adquiridas (n=4)	3	75,0	1	25,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Herpes zoster necrotizante (n=3)	1	33,3	-	-	-	-	-	-	-	-	2	66,6
Urticaria crónica (n= 3)	-	-	2	66,6	-	-	-	-	-	-	-	-
Síndrome purpúrico-hemorrágico (n=2)	2	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vasculitis leucocitoclástica n=1	-	-	-	-	1	100,0	-	-	-	-	-	-
Hipertricosis lanuginosa adquirida (n=1)	-	-	-	-	1	100,0	-	-	-	-	-	-
Dermatomiositis (n=1)	-	-	-	-	1	100,0	-	-	-	-	-	-

**DISCUSIÓN**

En la presente investigación se identificaron 62 dermatosis paraneoplásicas en 59 pacientes afectados por neoplasias malignas; estas fueron agrupadas en 15 tipos, entre los cuales el signo Leser Trélat representó el 21,0 %, con presencia

indistintamente en ambos sexos. Algunos autores agregan, a la definición del Leser Trélat el “acompañarse de acantosis nigricans”. Sin embargo, en el presente trabajo no existió tal coincidencia. Su diagnóstico fue simultáneo (26,1 %) y posterior (33,3 %) al diagnóstico de cáncer. Su calidad de síndrome paraneoplásico (SP) se

exterioriza, habitualmente, en relación con tumores de estirpe adenocarcinomatosa. De este modo se detectan en colon, estómago, mama, pero también en otras localizaciones como pulmón, páncreas, riñón, entre otras. Un 20 % de los pacientes con esta modalidad dermatológica ofrecen, no obstante, patologías hematológicas asociadas, tales como leucemias y linfomas. Se ha comunicado su existencia en trasplantados cardíacos, así como un caso de trasplante renal, en el cual 24 años después del trasplante, se desarrolló esta afección cutánea a raíz de un adenocarcinoma de vejiga con metástasis hepáticas.<sup>(4)</sup>

Esta investigación concuerda con lo observado por otros autores en cuanto a la asociación del signo de Leser Trélat con cáncer de colon y pulmón, así como con adenocarcinoma de endometrio, vejiga, próstata y mama en menor representación porcentual; sin embargo, su asociación a linfoma y leucemia fue nula. Según una compulsa bibliográfica efectuada en 1996 entre 52 tipos de adenocarcinoma observados con signo de Leser Trélat y presentes en 51 pacientes, el orden de frecuencia fue encabezado por el cáncer de estómago en 12 casos, seguido por el de mama con 10 pacientes y en siete de localización colorrectal.<sup>(8,9)</sup>

De un total de 62 dermatosis identificadas en 59 pacientes, el signo de Leser Trélat se asoció en dos pacientes a eritema palmar, y en uno a eritema palmar y herpes zoster necrotizante.

El Síndrome de Sweet fue el segundo en orden de frecuencia, diagnosticada en el 18,5 % de los casos antes del diagnóstico de cáncer, y asociado solo a neoplasias hematológica, como leucemia (cinco pacientes), linfoma (cuatro) y mieloma múltiple (uno). Fue esta DPN la más frecuente, al presentarse en el 30,7 % de los pacientes con diagnóstico de linfoma, el cáncer más frecuente en la serie.

El pioderma gangrenoso fue la tercera DPN que más se presentó; en el 33,3 %, después del diagnóstico de cáncer, y asociado a linfoma y mieloma múltiple (42,8 % cada uno).

Numerosos autores plantean su asociación con neoplasias hematológicas, y más a menudo con leucemia mielogénica; también se relaciona con mieloma múltiple.<sup>(9,10)</sup>

Se presenta un caso en el trabajo de Blanco:<sup>(9)</sup> un paciente de 42 años de edad a quien se

diagnosticó pioderma gangrenoso de manera extensa, en sus formas vesicular, bulosa y ulcerativa simultáneamente, como manifestación inicial de colitis ulcerativa. Cumplió con criterios clínicos para la lesión dérmica, así como endoscópicos e histológicos para colitis ulcerativa. Tuvo respuesta clínica favorable a corticosteroides y sulfasalazina por vía oral.

El linfoma fue el cáncer más frecuente en los pacientes a los que se detectó DPN. Predominó el diagnóstico de la DPN antes del diagnóstico de linfoma; ocurrió así en cinco pacientes (38,5 %); sin embargo, el Síndrome de Sweet y el pioderma gangrenoso, que fueron las dermatosis más frecuentes para esta neoplasia, aparecieron posteriormente al diagnóstico. En presencia de signo de Leser Trélat, Síndrome de Sweet y pioderma gangrenoso, con o sin signos de alerta de neoplasia, debe pensarse en la existencia de neoplasia oculta, y mantener la vigilancia sobre el paciente. Así mismo, es preciso prestar atención al curso rápido de evolución de las manifestaciones en piel, presentación clínica atípica, y lesiones cutáneas más graves.

En el presente estudio el mayor número de DPN se detectó antes del diagnóstico de la neoplasia, lo cual obliga al estudio y reconocimiento precoz de dichas dermatosis y a valorar la posibilidad de una neoplasia oculta, siempre que se presenten dichas afecciones cutáneas, así como considerar su relación con las neoplasias hematológicas.

El reconocimiento de las lesiones características de las DPN facilita la detección precoz de neoplasia maligna oculta cuyas manifestaciones propias, probablemente, aparecerían meses, e incluso años después, lo cual se traduce en beneficios para el paciente.

#### **Conflicto de intereses:**

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

#### **Contribución de autores:**

Conceptualización: Daymí Martínez Rodríguez.

Curación de datos: Daymí Martínez Rodríguez, Elizabet Fernández López, Adialys Acosta Rodríguez

Análisis formal: Daymí Martínez Rodríguez,

Elizabet Fernández López, Adialys Acosta Rodríguez

Investigación: Daymí Martínez Rodríguez, Elizabet Fernández López, Adialys Acosta Rodríguez

Metodología: Daymí Martínez Rodríguez, Elizabet Fernández López, Adialys Acosta Rodríguez

Supervisión: Daymí Martínez Rodríguez

Validación: Daymí Martínez Rodríguez

Visualización: Daymí Martínez Rodríguez

Redacción - borrador original: Daymí Martínez Rodríguez, Elizabet Fernández López, Adialys Acosta Rodríguez

Redacción - revisión y edición: Daymí Martínez Rodríguez, Elizabet Fernández López, Adialys Acosta Rodríguez

#### Financiaci3n:

Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima (Cienfuegos).

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morán C, Nieto W. Dermatitis paraneoplásica en relación a la detección temprana del cáncer. Rev Med Hered [revista en Internet]. 2019 [ cited 19 Nov 2020 ] ; 30 (2): [aprox. 3p]. Available from:

[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1018-130X2019000200015&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2019000200015&lng=es).

2. Monestier S, Richard MA. Dermatitis paraneoplásicas. EMC-Dermatología. 2018 ; 52 (2): 1-17.

3. Calle A, Escutia B, Botella R. Dermatitis paraneoplásicas y metástasis cutáneas. In: Conejo J, Moreno JC, Camacho FM. Manual de dermatología Vol. 2. España: Grupo Aula Médica; 2018. p. 1334-53.

4. Santa C, Parga MI, Ruiz MC, Martínez W, Pérez C, Galeano E. Pioderma gangrenoso paraneoplásico en una paciente con recaída de leucemia mieloide aguda. CES Med [revista en

Internet]. 2020 [ cited 19 Nov 2020 ] ; 34 (2): [aprox. 14p]. Available from: <https://revistas.ces.edu.co/index.php/medicina/article/view/2946/3308>.

5. Portillo RM, Padilla E, Molina MN, Redondo E, Osorio J. Dermatomiositis como primera manifestación de síndrome paraneoplásico, en cáncer de vejiga. Rev Hisp Cienc Salud [revista en Internet]. 2018 [ cited 19 Nov 2020 ] ; 4 (2): [aprox. 10p]. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/6786509.pdf>.

6. Carrera F, Pérez P, Padilla T, Barbar J, Sarmiento A, Rodríguez J, Terraza D, Salazar A, Maldera S. Síndrome de Bazex: Acroqueratosis Paraneoplásica Secundaria a Cáncer de Próstata. Medicina Interna [revista en Internet]. 2018 [ cited 19 Nov 2020 ] ; 34 (1): [aprox. 8p]. Available from: <https://www.svmi.web.ve/ojs/index.php/medint/article/view/459/451>.

7. Uh I, Molina AL, Eljure N, Aceves JE. Eritroderma associated to gastric adenocarcinoma. Dermatol Rev Mex [revista en Internet]. 2018 [ cited 19 Nov 2020 ] ; 62 (3): [aprox. 7p]. Available from: <https://dermatologiarevistamexicana.org.mx/descarga/3370/>.

8. Rodríguez G, Vargas E, Abaúnza C, Cáceres S. Eritema necrolítico migratorio y glucagonoma pancreático. Biomédica [revista en Internet]. 2016 [ cited 19 Nov 2020 ] ; 36 (2): [aprox. 14p]. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/843/84345718003.pdf>.

9. Blanco A. Valor pronóstico de las lesiones cutáneas en el desarrollo de un cáncer sistémico. Análisis descriptivo y de supervivencia [Internet]. Valladolid: Universidad de Valladolid; 2019. [ cited 19 Nov 2020 ] Available from: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/36421/TFG-M-M1455.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

10. Guerra LF, Oyarzabal A, Oyarzabal A. Eritrodermia y mieloma. Informe de caso. Acta Médica del Centro [revista en Internet]. 2020 [ cited 19 Nov 2020 ] ; 14 (40): [aprox. 6p]. Available from: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/1077/1386>.