



CIENCIAS QUIRÚRGICAS
PRESENTACIÓN DE CASO

Bazo metastásico de un adenocarcinoma de endometrio. Presentación de un caso

Splenic metastasis from endometrial adenocarcinoma. A case presentation

Jorge Felipe Montero León^{1,2}, Tania Rosa Escalona Ramírez³, Solangel Álvarez Sánchez³

¹Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

³Policlinico Docente "Pedro Fonseca Álvarez". La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: jorgemontero@infomed.sld.cu

Cómo citar este artículo

Montero León JF, Escalona Ramírez TR, Álvarez Sánchez S. Bazo metastásico de un adenocarcinoma de endometrio. Presentación de un caso. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado]; 19(1):102-111. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3172>

Recibido: 15 de mayo del 2019.

Aprobado: 20 de noviembre del 2019.

RESUMEN

Introducción: La metástasis esplénica de un carcinoma endometrial es un acontecimiento clínico raro, con solo 13 casos documentados en la literatura, revisada. La evolución de esta

metástasis, en una paciente atendida, en nuestra Institución, fue el motivo para publicar este trabajo. Hay otras enfermedades oncológicas que en su evolución de progresión o recaída cursan



con este tipo de cuadro clínico donde el tratamiento quirúrgico es fundamental y así complementar con tratamiento de quimioterapia. Se hizo una revisión en publicaciones cubanas no se encontró reporte del tema.

Objetivo: Presentar un caso con un adenocarcinoma de endometrio tipo endometroide que metastiza al bazo con histología de células claras.

Presentación: Paciente de 45 años, con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio con estadiamiento quirúrgico pT3A Nx Mo etapa IIIA Grado 2; este estadiamiento es el anterior a 2009, llevó su tratamiento quirúrgico y radioterapia complementaria, controlada por 21 meses. En consulta de seguimiento se diagnostica

metástasis al bazo, por lo que se realiza esplenectomía y es tratada con quimioterapia; fue atendida por el equipo multidisciplinario de ginecología oncológica; las investigaciones realizadas estuvieron basadas en inmunohistoquímica, imageneología y tratamiento de soporte cuando lo necesitó.

Conclusiones: La metástasis esplénica por un cáncer de endometrio es rara, es el primero reportado en Cuba, los estudios inmunohistoquímicos y de imágenes son fundamentales.

Palabras claves: Adenocarcinoma de endometrio, Imágenes, Células claras, Bazo, Esplenectomía, Metástasis, Estudios de imágenes, Biomarcadores tumorales.

ABSTRACT

Introduction: Splenic metastasis from endometrial carcinoma is a rare clinical event with only 13 documented cases in the literature reviewed. The evolution of a patient with this metastasis attended in our institution was the reason that motivated us to publish this work. There are other oncological diseases that are accompanied by this clinical picture during their evolution of progression where surgical treatment complemented with chemotherapy treatment is essential. A literature review was carried out in Cuban publications, but no reports on the topic were found.

Objective: The aim of this work is to present an endometroid type case endometrium adenocarcinoma which metastasizes to the

spleen with clear cell histology.

Case presentation: Forty-five-year-old patient with diagnosis of endometrium adenocarcinoma with surgical stage pT3a Nx Mo stage IIIA Grade '2; this quantification was defined before 2009. The patient underwent surgical treatment which was complemented with radiotherapy and then followed for 21 months. In the follow-up consultation, spleen metastasis was diagnosed; so she underwent splenectomy and was treated with chemotherapy. She was treated by the multidisciplinary gynecologic oncology team; the investigations performed were based on immunohistochemistry, imaging, and supportive treatment whenever needed.

Conclusions: Splenic metastasis from



endometrial cancer is rare; it is the first case reported in Cuba. Immunohistochemical and imaging studies are essential.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio, ocupa en Cuba el cuarto lugar, precedido por el cáncer de pulmón, colon y mama; según el reporte anuario de 2016 la tasa cruda fue de 11,9 por 100, 000 y una mortalidad de 672 por 100,000.⁽¹⁾ Estados Unidos registro en 2014, 53,028 pacientes con este tipo de cáncer ginecológico de los que fallecieron 9 727, se pronosticó que en 2018 de 63 230 pacientes 11,350 podían fallecer.⁽²⁾

Las metástasis carcinomatosas solitarias al bazo son raras. Los informes de estos casos en la literatura, se refieren generalmente a las últimas etapas de la enfermedad, carcinomatosas generalizada y metástasis en otros órganos. Los cánceres que metastizan al bazo con mayor frecuencia son mama, pulmón ovario y melanoma. El origen endometrial es muy raro.⁽³⁾

La frecuencia de metástasis en bazo encontradas en series de autopsia varía entre 2,3 y 7,1 %.⁽⁴⁾

Sin embargo, la frecuencia de metástasis en bazo en pacientes con cáncer, es aun no estimable por evolucionar silentemente y sin esplenomegalia.⁽⁴⁾

En años recientes los reportes de bazo metastásico, se han incrementado por los avances en los estudios de imágenes como la tomografía computarizada (TAC), resonancia magnética (MRI), y la tomografía por emisión de positrones (PET) tanto en los estudios de diagnóstico de inicio como en los seguimientos, asociados con los estudios inmunohistoquímicos y biomarcadores tumorales.^(4,5)

Keywords: endometrial carcinoma, imaging, clear cells, spleen, splenectomy, metastasis, imaging studies, tumor biomarkers.

La diseminación metastásica en el bazo se produce principalmente por la ruta hematógica, aunque también puede ser por extensión directa, la propagación transperitoneal y la vía linfática.⁽⁶⁾ Consecuentemente en pacientes con metástasis esplénicas como parte de la diseminación de la enfermedad puede estar localizada en el parénquima, en la cápsula o en ambas.⁽⁶⁾ Las metástasis solitarias del bazo pueden ocurrir principalmente por la vía hematógica dentro del parénquima.^(3,6)

La metástasis esplénica también puede ser distinguida como sincrónica (detectada en el tiempo que se hace el diagnóstico) o meta crónica (detectada después que se ha realizado el diagnóstico del tumor primario).

El carcinoma endometrial ocupa el tercer lugar de las cinco primeras localizaciones del cáncer del tracto genital femenino en los países desarrollados.⁽⁷⁾ La mayoría de las pacientes con carcinoma endometrial se diagnostica en fase temprana con un excelente pronóstico a largo plazo; 10- 30 % puede desarrollar una enfermedad recurrente. Es uno de los cánceres ginecológicos que van en ascenso, teniendo en cuenta el desarrollo vertiginoso de la sociedad, la longevidad, las comorbilidades que tiene esta enfermedad en etapas tempranas la supervivencia a los 5 años es de 85-90 %, pero en etapas más avanzadas, inician cuadros metastásicos.⁽⁷⁾



Sin embargo, la metástasis esplénica es poco frecuente con solo pocos pacientes reportados en la literatura.^(4,7,8) Esta investigación reporta el número 14. No se encontró información publicada de haber sido tratada alguna paciente en Cuba con este tipo de evolución oncológica y este del bazo no es frecuente por eso el interés

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 45 años de edad de piel blanca que comenzó con sangrados menstruales abundantes durante su menstruación y en ocasiones intermensuales lo que le conllevó a una anemia aguda por lo que fue transfundida en varias ocasiones; por tal motivo acude al facultativo correspondiente que decide realizar legrado diagnóstico donde le informan que tiene una adenocarcinoma del endometrio el cual tenía clasificación de una etapa III A Grado 2 y debe ser operada por lo que fue intervenida y después enviada al INOR.

Se realizaron los estudios pertinentes como la revisión de láminas de la biopsia realizada después del acto quirúrgico (B0806007) adenocarcinoma moderadamente diferenciado de endometrio que infiltra mitad interna del miometrio y estroma y mucosa cervical con metástasis a ovario estroma y serosa.

En consulta multidisciplinaria de ginecología oncológica se examina a la paciente que tiene un examen físico dentro de los límites normales de un post operatorio por lo que se realiza su estadiamiento como pT3A Nx Mo etapa IIIA Grado 2, Estadiamiento anterior a 2009, se indica como tratamiento complementario postoperatorio cobaltoterapia y braquiterapia.

de presentar este caso.

El **objetivo** de este trabajo es presentar un caso que enriquece la escasa casuística de adenocarcinomas de endometrio tipo endometriode, que metastisa al bazo con histología de células claras.

Como datos de interés refiere enfermedad asociada de asma bronquial controlada con salbutamol en aerosol.

En 2008 asiste a su primera consulta post radiante donde se procede al examen físico correspondiente, así como la explicación de su dieta y el modo de vida a seguir. Tuvo una respuesta satisfactoria al tratamiento radiante comprobado con el examen físico realizado, se le indica complementarios y marcador CA 125 para la próxima consulta.

Evaluada en diciembre de 2008 mantiene control de la enfermedad tanto hemático, así como de imágenes el CA 125 tiene como resultado 61,83u/ml (rango de normalidad 0-35 U/mmol), se indica nuevo estudio de marcadores para la próxima consulta; este marcador es importante dado a su estadiamiento. Asiste a su consulta de control por radioterapia quienes informan controlada la enfermedad hasta el momento.

En marzo de 2009 mantiene control de su examen físico y de imágenes y el CA 125 tiene resultado de 8.42u/ml, durante el seguimiento de 2009 hubo control de la enfermedad. En febrero de 2010, en consulta, la paciente refiere tener decaimiento, es llamativo el descenso de la hemoglobina viene con resultado de 9.9 g/l y una



eritrosedimentación en 133 mm leucograma $6.6 \times 10^9/\text{mm}$ segmentados 69 % linfocitos 24 % eosinófilos 4 % monocitos 3 %. En el ultrasonido de abdomen completo lo más significativo fue el siguiente informe: bazo de tamaño normal en su cara posterior existe masa sólida ecogénica de 7,8 x 5,3 mm de diámetro que al examen con flujo

a color muestra vascularización en su interior. Hay presencia de adenopatías a nivel del hilio que muestran similares características a la lesión descrita (Figuras 1 y 2). No se definen adenopatías intrabdominales, resto de los órganos sin alteraciones.

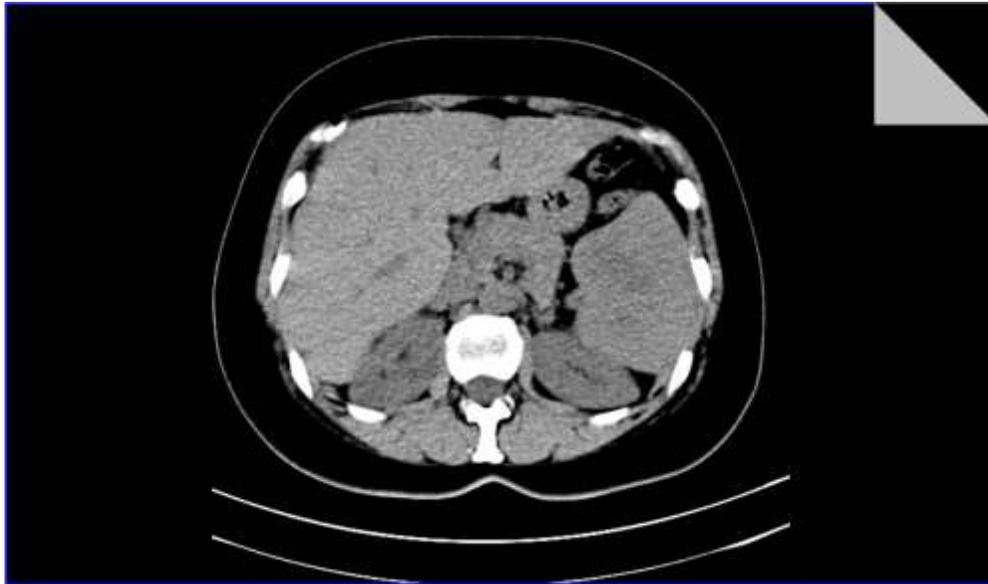


Figura 1. Adenopatía vecina al hilio esplénico. Adenopatía de iguales características a la lesión reportada, vecina al hilio esplénico, mide 20mm con una densidad de 40UH



Figura 2. Ultrasonido de abdomen completo. En su cara posterior existe masa sólida ecogénica de 7,8 x 5,3 mm de diámetro que al examen con flujo a color muestra vascularización en su interior.

Se hace sugerencia de TAC de abdomen y pulmón, por los hallazgos del ultrasonido realizado; este TAC se hace simple y contrastado el cual informa no lesiones metastásicas pulmonares ni abdominales, se realizaron cortes axiales simple y endovenosa correspondientes. Se identifica una masa compleja (de densidad heterogénea), localizada en el interior del bazo, mide 67x63x44 mm, de contornos irregulares, con mayor captación del contraste hacia la periferia de 53UH (porción central hipo densa de

24 UH). La lesión abomba el contorno interno del órgano y produce compresión de la curvatura mayor del estómago. El bazo mide 130x88x68 mm. Pequeña calcificación esplénica de 2mm (intraparenquimatosas).

En la Figura 3 se identifica una masa compleja (de densidad heterogénea), localizada en el interior del bazo, mide 67x63x44 mm, de contornos irregulares, con mayor captación del contraste hacia la periferia de 53 UH (porción central hipo densa de 24 UH).



Figura 3. Masa compleja. Se identifica una masa compleja (de densidad heterogénea), localizada en el interior del bazo, mide 67x63x44mm, de contornos irregulares, con mayor captación del contraste hacia la periferia de 53UH (porción central hipo densa de 24 UH).

Conclusión de la TAC

Masa esplénica, debe descartarse metástasis en bazo. Se procede a un BAAF por vía ultrasonografía siendo positiva de lesión metastásica en el bazo (B1004063 bazo adenocarcinoma de células claras).

Se inicia control de su anemia para su operación. Se hace esplenectomía en mayo de 2010, espera recuperación quirúrgica y se remite a Medicina Oncológica, se planifican 6 ciclos de quimioterapia con carboplatino/taxol. Termina y se mantiene en consulta de seguimiento con los

controles correspondientes de su hemograma, ultrasonidos abdominales y radiografías del tórax; inicia en 2011, cuadros de anemia, tratamiento de soporte, evolución tórpida, no hubo posibilidad de incluirla en algún ensayo clínico; falleció en mayo de 2011.

DISCUSIÓN

Con una revisión, de la literatura al respecto hay reportes como el estudio de Sohaib *et al.*⁽⁷⁾ que describe en su serie de 86 pacientes, 4 con carcinoma endometrial recurrente (4,6 %), que presentaron metástasis esplénica asociado a una enfermedad diseminada. Este autor demuestra que en su análisis, la metástasis esplénica es una pronosticadora de la supervivencia en la recurrencia del carcinoma endometrial. Bristow *et al.*⁽⁹⁾ demuestra en su serie de 35 pacientes donde se realizó cirugía citoreductora abdominal por recurrencia de adenocarcinoma endometrial, incluyendo la esplenectomía, como parte al proceder indicado, un caso que presentaba bazo metastásico (2,8 %) y concluye que la esplenectomía tiene su rol en este tipo de cirugía en busca de RO. Sauer⁽¹⁰⁾ encontró, en su estudio de 789 pacientes, que 75 desarrollaron enfermedad metastásica para 9,5 %) y de estos solo 2 presentaron metástasis esplénica (2,7 %). Lee *et al.*⁽¹¹⁾ encontró una sola metástasis esplénica en 28 pacientes (3,6 %) que se le realizó esplenectomía por diferentes cánceres. En otro estudio de Awtrey y Lam y Tang^(12,13) operan 34 pacientes chinas con recurrencia abdominal de adenocarcinoma de endometrio ninguna presentó metástasis en bazo. Los estudios de imágenes que más se utilizan en

La paciente estuvo 21 meses de control de su enfermedad, asistió a todas sus consultas de control. Desde el inicio de su operación hasta el fallecimiento fueron 36 meses el proceso de enfermedad y tratamiento.

busca de metástasis tanto loco regional y a distancia en el adenocarcinoma de endometrio son el ultrasonido con el cual se puede definir lesiones a las cuales se le puede realizar un BAAF para diagnóstico histopatológico, así como estudios más específicos en orientación y definición a la conducta a seguir; posteriormente el TAC simple y contrastado (tomografía axial computarizada), la resonancia magnética (MRI), el PET/CT estudio más sofisticado (emisión de positrones). Hay que tener presente que los estudios de imágenes pueden dar falsos positivos.⁽¹⁰⁾ La sensibilidad, precisión, exactitud positiva y el valor predictivo del PET/CT y valor negativo de la MRI en la predicción del estado ganglionar linfático es muy controversial, por lo que se plantea que la MRI puede predecir a solo 50 % de metástasis linfática.

Realizada la esplenectomía, en nuestra paciente, el diagnóstico histopatológico fue de una metástasis de endometrio al bazo con histología de células claras, se le aplicó estudios de inmunohistoquímica porque es un método muy específico para determinar la estirpe histológica que se presenta, y como resultados positivos fueron resultados de CK7, CA-125 positivo y un CK20 negativo.⁽¹⁴⁾ En este reporte no tiene similitud con respecto a otras publicaciones que



hacen referencia que la metástasis son de tipo endometrioides y de grados 2 y 3, en nuestra investigación la histología original fue de un adenocarcinoma endometrioide grado 2 y la metástasis al bazo fue de otra estirpe histológica, correspondiente a células claras lo que no muy frecuente, y además altamente agresiva. La metástasis esplénica tiene tres modalidades de presentarse, el macro nodular, el micro nodular y el difuso.⁽¹⁵⁾

Las lesiones de cáncer normalmente afectan el polo superior o el inferior del bazo, el hilio y la cápsula son raramente infiltradas.⁽¹⁶⁾

El análisis del espécimen de la esplenectomía de la paciente referida reveló infiltración extensa difusa del parénquima con el envolvimiento del hilio hasta el polo inferior. Las metástasis capsulares más frecuentes se encuentran en las enfermedades diseminadas de mama, ovario y melanoma.⁽¹⁷⁾ Normalmente, las metástasis de carcinoma endometrial con invasión del miometrio y periuterino, también, metatiza estructura linfáticas vecinas, hígado, pulmones, huesos y otros órganos distales; la metástasis distante es a menudo independiente del grado de diferenciación.^(10,11)

La metástasis al bazo de un carcinoma del endometrio es normalmente solitario; se localiza en el parénquima del mismo, y la vía metastásica es la hematológica. Otros tipos de cáncer metatizan por vía hematológica, con lesiones diseminadas en la cavidad abdominal, evolucionando con más agresividad, en el caso nuestro al ser una metástasis solitaria, el progreso de la enfermedad, fue más indolente o

moderado.⁽²⁾

La literatura como tal no predice ninguna asociación entre tiempo de presentación del tumor y la etapa de la enfermedad en que se diagnostica.

Un hecho interesante sobre la metástasis solitaria del bazo, por un adenocarcinoma del endometrio es que ellos presentan un tiempo de intervalo libre de enfermedad en dependencia del tratamiento recibido y su clasificación tanto en etapa y grado histológico; la literatura describe 13 casos con un rango de tiempo de presentación para la recaída de 11 meses a 120 meses con un tiempo medio de 34,8 meses. Nuestra paciente presentó su cuadro metastásico después de 21 meses controlada. Este fenómeno se ha postulado por el crecimiento de las células cancerígenas diseminadas dentro del bazo y su diseminación al resto de la economía.⁽¹⁷⁾ Normalmente, la presencia de metástasis del bazo en una paciente con la enfermedad diseminada extendida, tiene un peor pronóstico. Las metástasis del bazo aisladas, tiene un pronóstico más favorable. El tratamiento indicado es la esplenectomía, ante una metástasis del bazo, para evitar el desarrollo de complicaciones desde una ruptura de vasos esplénicos o la formación de trombosis en vasos esplénicos, además de tratar de eliminar el cuadro de anemia que conlleva, así como mejorar la calidad de vida, eliminando dolor y su preparación para el tratamiento que le sigue que es quimioterapia.⁽⁷⁾ No se encontró reporte de otro caso tratado en Cuba.



CONCLUSIONES

La metástasis del carcinoma endometrial es rara por el entorno anatómico que presenta; los casos

reportados son por el avance tecnológico tanto en imágenes, como marcadores.

RECOMENDACIONES

Estar alerta ante cualquier eventualidad, como dolor en los hipocondrios, anemia, anorexia, que son signos y síntomas que avisan ante una

recaída. Una vez que la lesión se diagnostica, la esplenectomía seguida de la quimioterapia adyuvante es el tratamiento de opción.

RREFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO; c2017. A World Health Statistics. Monitoring health for the SDGs; 2016.
2. American Cancer Society. Estadísticas importantes sobre el cáncer de endometrio. [Internet]. EU: American Cancer Society; 2018 [Citado:15/12/2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-endometrio/acerca/estadisticas-clave.html>
3. García Cegarra PM, Esquinas Vega MC, Gómez Leal P, Donzo Tobeles M, Martínez Martínez A, Jiménez García A. Metástasis esplénica de adenocarcinoma endometrial. A propósito de un caso. España: Hospital General Universitario "Santa Lucía". XXVII Reunión Sociedad Ginecológica Murciana. Salón de Actos del Hospital Comarcal del Noroeste-Caravaca de la Cruz; 2017.
4. Piura B, Rabinovich A, Apel-Sarid L, Shaco-Levy R. Splenic Metastasis from endometrial carcinoma: report of case and review of literature. Arch Gynecol Obstet [Internet]. 2009 Apr [Citado:15/12/2018]; 280(6):1001-6.. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/24219399_Splenic_metastasis_from_endometrial_carcinoma_Report_of_a_case_and_review_of_literature
5. Kyser S, Koren R, Klein B, Chaimoff C. Giant splenomegaly caused by splenic metastases of melanoma. Eur J Surg Oncol [Internet]. 1998 Aug [Citado:15/12/2018]; 24:336-337 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9725006>
6. Furukawa N. Solitary splenic metastases of ovarian cancer. Arch Gynecol Obstet [Internet]. 2007 Jun [Citado:15/12/2018] ; 275(6):499-502. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00404-006-0274-4>
7. Sohaib SA, Houghton SL, Meroni R, Rockall AG, Blake P, Reznik RH. Recurrent endometrial cancer: patterns of recurrent disease and assessment of prognosis. Clin Radiol [Internet]. 2007 [Citado:15/12/2018] ; 62(1):28-34. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/6654321_Recurrent_endometrial_cancer_Patterns_of_recurrent_disease_and_assessment
8. Takahashi H, Yano H, Monden T, Kinoshita T. Hand-assisted laparoscopy splenectomy for solitary splenic metastases from uterine corpus carcinoma. Surg Endosc [Internet]. 2004 [Citado:15/12/2018] ; 18(2):346. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15106624>
9. Bristow RE, Santillan-Gomez A, Zahurak ML, Gardner GJ, Giuntoli RL, Armstrong DK. Salvage cytoreductive surgery of recurrent endometrial cancer. Gynecol Oncol [Internet]. 2006 Oct [Citado:15/12/2018] ; 103(1):281-7. Disponible en: <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/salvage-cytoreductive-surgery-for-recurrent-endometrial-cancer-4>



10. Sauer J, Sobolewski K, Dommisch K .Splenic metastases not a frequent problem, but and underestimate location of metastases: epidemiology and course. J Cancer Res Clin Oncol [Internet]. 2008 Nov [Citado:15/12/2018] ;135(5):667-71. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/23399967_Splenic_metastases_-_Not_a_frequent_problem_but_an_underestimate
11. Lee SS, Morgenstern L, Phillips EH, Hiatt JR, Margulies DR. Splenectomy for splenic metastases: a changing clinical spectrum. Am Surg 2000; 66: 837-40.
12. Awtrey CS, Candungog MG, Leitao MM, Alektiar KM ,Aghajanian C, Hummer AJ, et al .Surgical resection of recurrent endometrial carcinoma. Gynecol Oncol [Internet]. 2006 Sep [Citado:15/12/2018] ;102(3):480-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825806000345>
13. Lam KY, Tang V. Metastatic tumors to the spleen : a 25-year clinicopathology study. Ach Pathol Lab Med [Internet]. 2000 [Citado:15/12/2018] ;124(4): 526-30. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/12569647_Metastatic_tumors_to_the_spleen_A_25-year_clinicopathologic_study
14. Kinoshita A, Nakano M, Fukuda M, Kasai T, Suyama N, Inou K, et al. Splenic metastases from lung cancer. Neth J Med [Internet]. 1995 Nov [Citado:15/12/2018] ; 47(5):219-23. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S00297795000118>
15. Morris M, Geshenson DM, Burke TW, Wharton JT, Copeland LJ, Rutledge FN .Splenectomy in gynecologic Oncol [Internet]. 1991 [Citado:15/12/2018] ; 43(2):118-122. Disponible en: [https://www.gynecologiconcology-online.net/article/0090-8258\(91\)90056-B/fulltext](https://www.gynecologiconcology-online.net/article/0090-8258(91)90056-B/fulltext)
16. Farias-Eisner R, Braly P, Berek JS. Solitary recurrent metastases of epithelial ovarian cancer in the spleen. Gynecol Oncol [Internet]. 1993 [Citado:15/12/2018] ;48(3):338-41. Disponible en: [https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(83\)71059-0/fulltext](https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(83)71059-0/fulltext)
17. Berge T. Splenic metastases. Frequencies and patterns. Acta Pathol Microbiol Scand [Internet]. 1974 Jul [Citado:15/12/2018] ;82(4):499-506. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4854372>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.

