

ARTÍCULO ORIGINAL

El infiltrado tumoral del carcinoma ductal infiltrante en Holguín, Cuba**Ductal infiltrating carcinoma´s inflammatory tumor infiltrates in Holguín, Cuba****Nitza Julia Sanz Pupo¹, Pedro L. Fernández Sanz², Frank A. Fernández Sanz³, Pedro A. Fernández Sarabia⁴**

1. Máster en Ciencias. Especialista de Segundo Grado en Anatomía Patológica. Profesora Auxiliar. Investigadora Agregada. Hospital General Docente Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba.

2. Médico Residente de Cirugía General. Hospital General Docente Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba.

3. Médico Residente de Ginecoobstetricia. Hospital General Docente Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba.

4. Máster en Ciencias. Especialista de Segundo Grado en Oncología. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Hospital General Docente Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba.

RESUMEN

Introducción: el carcinoma ductal infiltrante es la neoplasia maligna mamaria más frecuente. Entre sus características anatomopatológicas se presenta el grado histológico de malignidad, como su factor pronóstico. Existen otras alteraciones histopatológicas, como la presencia e intensidad del infiltrado inflamatorio intratumoral y peritumoral, sobre lo cual es necesario profundizar.

Objetivos: determinar la intensidad del infiltrado inflamatorio intraperitumoral y peritumoral, e identificar su relación con el grado histológico de malignidad.

Métodos: el estudio de una serie de casos de 392 biopsias, diagnosticadas con carcinoma ductal infiltrante de mama, en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Lenin, de Holguín,

Cuba, desde el año 2011 al 2015. Se determinó la presencia e intensidad del infiltrado inflamatorio intratumoral y peritumoral, y su grado histológico de malignidad.

Resultados: se logró diferenciar el 68,1% de los tumores de mama. Predominaron los infiltrados inflamatorios intratumoral y peritumoral ligeros, con 44,9% y 55,4% respectivamente. El 84,6% de los tumores bien diferenciados, mostraron un infiltrado inflamatorio intratumoral ligero. En el 47,2% de los tumores moderadamente diferenciados, y en el 41,7% de los tumores poco diferenciados, con un infiltrado inflamatorio severo; se realizaron infiltrados moderados. En los tumores bien diferenciados se observó un predominio del infiltrado inflamatorio peritumoral ligero, de hasta el 92,3%; mientras que el 48,3% de los tumores con poca diferenciación, mostraron una correlación positiva con el infiltrado inflamatorio severo.

Conclusiones: en el infiltrado inflamatorio intratumoral y peritumoral, predominó la intensidad ligera, y apareció un factor pronóstico potencial: la correlación entre la intensidad del infiltrado inflamatorio y el grado histológico de malignidad.

Palabras clave: carcinoma ductal infiltrante de mama, infiltrado inflamatorio intratumoral y peritumoral, grado histológico de malignidad.

ABSTRACT

Introduction: among most frequent malignant breast tumors, ductal carcinoma has prevailed. Its malignancy histological level has become the prognosis factor. However, histopathological abnormalities like intra and peritumoral inflammatory infiltrates intensity, still require serious studies.

Objectives: to determine intra and peritumoral inflammatory infiltrates intensity, and to identify their relation to malignancy histological levels.

Methods: a case series study with 392 infiltrating ductal carcinoma diagnosed biopsies, at Lenin Hospital Pathological Anatomy Department, from 2011 to 2015; in which presence and intensity of intratumoral, and peritumoral inflammatory infiltrates, and malignancy histological level, were found.

Results: breast tumors were differentiated up to 68.1%. Intra and peritumoral lights inflammatory infiltrate prevailed, with 44.9% and 55.4% each. Well differentiated lights inflammatory infiltrated tumors reached 84.6%. Moderate differentiated tumors were moderate infiltrated, up to 47.2%; and poor differentiated with severe inflammatory infiltrate, presented 41.7%. Among well differentiated tumors, peritumoral light inflammatory infiltrate revealed 92.3%. Those poor differentiated were only 48.3% positively related.

Conclusions: intra and peritumoral light intensity inflammatory infiltrate was the most frequent, considered as the potential prognosis factor, because of its directly proportional relationship with malignancy histological level.

Key words: infiltrating ductal breast carcinoma, intra and peritumoral inflammatory infiltrate, malignancy histological level.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de mama es la neoplasia maligna más frecuente, y la segunda causa de muerte en las féminas, del mundo occidental. En Cuba, este fenómeno se comporta de forma similar, antecedido solamente por el cáncer del pulmón.¹

En los últimos años, la aplicación de las técnicas diagnósticas avanzadas, para lograr una mayor información sobre el tema, ha favorecido la detección precoz de la enfermedad y tratamientos más efectivos. A pesar de los esfuerzos, el diagnóstico precoz en la cuantía propuesta, aún no se ha realizado.

El tipo histológico más frecuente de cáncer de mama es el carcinoma ductal infiltrante (SOE), en su variedad denominada, sin otra especificación.²⁻⁴ El comportamiento clínico, a veces impredecible, ha estimulado la búsqueda de los factores pronósticos de la evolución de la enfermedad, para individualizar el tratamiento.²⁻⁴

En la Conferencia Consenso del Instituto Nacional de Salud de Norteamérica de 1999, se revisaron los factores pronósticos y se categorizaron en tres grupos. Entre los factores bien respaldados por la literatura quedaron: el tamaño tumoral, tipo histológico, grado histológico, estado ganglionar, recuento del número de mitosis y estado de los receptores hormonales.^{4,5}

La determinación de otros factores, incluidos en los restantes grupos, exige de técnicas genéticas modernas, inmunohistoquímicas, y de soportes técnicos costosos, aún no disponibles en nuestro medio, debido a las limitaciones económicas impuestas.

A pesar de los factores pronósticos validados, es necesario el estudio histopatológico exhaustivo de estos tumores, para identificar otras características que puedan ser consideradas como factores pronósticos de la enfermedad. ⁴⁻⁶

En los modelos experimentales, se ha documentado la resistencia del huésped contra el desarrollo de las neoplasias; lo que sugiere que, la inmunidad del desarrollo tumoral desempeña un papel fundamental. ⁶⁻¹¹

Las infiltraciones linfocitarias intratumorales y peritumorales son comunes, en diferentes tumores humanos. En algunos tipos de cáncer, como los de pulmón, estómago, melanomas malignos, y la cavidad oral; la intensidad del infiltrado inflamatorio peritumoral se relaciona con el pronóstico. ^{7, 11-13}

Los tumores exponen los antígenos reconocidos como extraños, ante el sistema inmunitario. El infiltrado mononuclear de células T y células citotóxicas naturales, rodean a estos tipos de tumores y los ganglios donde drenan. ^{5, 8, 14,15}

La ausencia del infiltrado linfocitario podría tomarse como un fallo en la vigilancia del sistema inmunitario, debido a que, al derivar las células tumorales de las células del propio organismo, aparecen semejanzas, por las que el sistema inmunológico las considera como propias; lo que podría estar relacionado con el aumento de su crecimiento y diseminación. ^{9,16-21}

Sin embargo, el infiltrado inflamatorio es un reflejo de la actividad tumoral. En este caso el crecimiento neoplásico produce daños hísticos y libera citoquinas, que activan la respuesta inmune mediada por las células. A partir de estos postulados, resulta controversial, explicar el infiltrado inflamatorio intratumoral y peritumoral. ^{8, 9,17-19}

El carcinoma mamario comprende un grupo heterogéneo de neoplasias, con capacidades diferentes de provocar metástasis, lo que limita a esta investigación, ²⁻⁴ ya que, el SOE presenta un comportamiento propio y una mayor incidencia.

Por tanto, el estudio del infiltrado inflamatorio intratumoral y peritumoral, contribuirá a mejorar la calidad del diagnóstico anatomopatológico y, aportará elementos para la interpretación de la inmunobiología tumoral. ⁴⁻⁷

Los objetivos de esta investigación son: establecer la intensidad del infiltrado inflamatorio intratumoral y peritumoral, e identificar la posible asociación entre la magnitud del infiltrado inflamatorio intratumoral y peritumoral, y su variable grado histológico de malignidad.

MÉTODOS

Se realizó un estudio en el Departamento de Anatomía Patológica sobre el comportamiento del infiltrado inflamatorio tumoral en el SOE de mama, en las biopsias diagnosticadas, en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario V. I. Lenin, de Holguín, Cuba, desde enero del 2011 a diciembre del 2015.

El universo estuvo constituido por las 454 biopsias con diagnóstico de cáncer de mama, en el período estudiado; mientras que la muestra se conformó con las 392 diagnosticadas como SOE, que cumplieron con los siguientes criterios:

Inclusión:

- a) Tratamiento quirúrgico con la resección del tumor y disección radical axilar.
- b) Conservación del material diagnóstico en los archivos del Departamento.

Exclusión: no haber recibido tratamiento neoadyuvante.

Se realizó la revisión de las láminas histológicas, procesadas por la técnica de inclusión en parafina y coloración, con hematoxilina y eosina, cortada de 4 a 6 micrómetros de grosor, para determinar las variables morfológicas. Se utilizaron fuentes primarias de información, como el original de biopsia, y fuentes secundarias como el registro de biopsias del departamento.

Operacionalización de las variables

1. Infiltración linfocitaria intratumoral y peritumoral

- ✓ Ligeramente (menos del 10%).
- ✓ Moderado (entre 10 y 50%).
- ✓ Intenso (más del 50%).

2. Grado histológico: se clasificaron como bien diferenciado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado; de acuerdo con la clasificación de *Bloom-Richardson*, modificada por *Scarff*.^{2,7}

Análisis estadístico

Se creó una base de datos en el programa estadístico *Microsoft Office Excel 2007*, en una computadora *Intel Celeron*, a través de medidas de frecuencia, con números absolutos y porcentajes; además de su disposición en una escala cualitativa nominal. Se cotejaron los porcentajes con la comparación de las proporciones, para muestras independientes. Para determinar la correlación entre las variables ordinales, se utilizó la correlación por rangos de *Spearman*. El nivel de significación escogido fue del 5%. Los datos se procesaron en EPIDAT 3,1 (*Xunta de Galicia, OPS, 2006*).

Cuestiones éticas

Esta investigación fue aprobada por el Consejo Científico y el Comité de Ética del Hospital Lenin, de Holguín, Cuba. Los autores afirman no tener conflictos de intereses.

RESULTADOS

Al analizar el comportamiento del grado histológico ([tabla I](#)) se constató que, el 68,1% de la muestra quedó constituida por el grado moderadamente diferenciado, con una amplia diferencia respecto a los bien y poco diferenciados.

Tabla I. Grado histológico de malignidad en el Carcinoma Ductal Infiltrante

Grado histológico de malignidad	n	%
Bien diferenciado	65	16,6*
Moderadamente diferenciado	267	68,1**
Poco diferenciado	60	15,3
Total	392	100

* Porcentaje sin diferencia significativa, con respecto a los poco diferenciados ($Z=0,39$; $p=0,69$).

** Porcentaje con diferencia significativa, con respecto a los bien diferenciados ($Z=14,52$; $p=0,00$). Fuente: informe de biopsia.

La [tabla II](#) muestra el comportamiento de la intensidad del infiltrado inflamatorio intratumoral y peritumoral, con predominio del infiltrado ligero (44,9 y 55,4%, respectivamente).

Tabla II. Comportamiento de la intensidad del infiltrado inflamatorio intratumoral y peritumoral en el Carcinoma Ductal Infiltrante

Infiltrado inflamatorio	Ligero		Moderado		Severo		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Intratumoral	176	44,9	146	37,2	70	17,9	392	100
Peritumoral	217	55,4	105	26,9	70	17,9	392	100

Fuente: informe de biopsia

La [tabla III](#) muestra la relación entre el grado histológico y la intensidad del infiltrado inflamatorio intratumoral. El 84,6% de los tumores bien diferenciados, mostraron un infiltrado inflamatorio intratumoral ligero; el 47,2% de los tumores moderadamente diferenciados, tuvieron un infiltrado moderado; y el 41,7% por ciento de los tumores poco diferenciados, presentaron un infiltrado inflamatorio severo. Se encontró una correlación positiva entre el grado histológico de malignidad y el infiltrado inflamatorio intratumoral.

Tabla III. Relación entre el grado histológico de malignidad y el infiltrado inflamatorio intratumoral en el Carcinoma Ductal Infiltrante

Grado histológico de malignidad	Infiltrado inflamatorio intratumoral						Total	
	Ligero		Moderado		Severo			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Bien diferenciado	55	84,6	0	0	10	15,4	65	16,6
Moderadamente diferenciado	106	39,7	126	47,2	35	13,2	267	68,1
Poco diferenciado	15	25	20	33,3	25	41,7	60	15,3
Total	176	44,9	146	37,2	70	17,9	392	100

Coeficiente de correlación por rangos de Spearman ($R=0,33$; $p=0,00$).

Fuente: Informe de biopsia.

La [tabla IV](#) muestra la relación entre el grado histológico y la intensidad del infiltrado inflamatorio peritumoral. Se observó un predominio del infiltrado inflamatorio peritumoral ligero, en los tumores bien y moderadamente diferenciados; mientras que los tumores con poca diferenciación, se relacionaron con el infiltrado inflamatorio severo, de forma positiva.

Tabla IV. Relación entre el grado histológico de malignidad y el infiltrado inflamatorio peritumoral en el Carcinoma Ductal Infiltrante

Bien diferenciado Moderadamente diferenciado	Infiltrado inflamatorio peri tumoral						Total	
	Ligero		Moderado		Ligero			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Bien diferenciado	60	92,3	0	0	5	7,7	65	16,6
Moderadamente diferenciado	135	50,6	96	35,9	36	13,5	267	68,1
Poco diferenciado	22	36,7	9	15	29	48,3	60	15,3
	217	55,4	105	26,9	70	17,9	392	100

Coeficiente de correlación por rangos de Spearman ($R=0,35$; $p=0,00$)

Fuente: informe de biopsia.

DISCUSIÓN

El cáncer mamario es la neoplasia maligna más frecuente en el sexo femenino y la causa principal de muerte, con 1 700 000 casos y 521 900 fallecidos en el año 2012. Actualmente, representa el 25% de los casos de cáncer y 15% de las muertes por cáncer, en las mujeres.⁵

El carácter multifactorial del cáncer mamario, donde interactúa una compleja red de factores genéticos y ambientales, además del largo periodo de evolución de la enfermedad; dificulta la determinación precisa de los factores de riesgo y predisponentes como: los factores predictores.

El grado histológico de malignidad es un factor pronóstico y predictivo del cáncer mamario categoría I; es decir, que existe la evidencia suficiente para respaldar su relación con el pronóstico.^{4, 7,12-16,17} Los resultados en esta serie fueron similares a los reportados por el resto de la literatura consultada.¹²⁻¹⁶

A pesar de que el cáncer de mama, hasta hace pocos años, no se consideraba una neoplasia altamente inmunogénica, las observaciones recientes sobre la infiltración linfocítica, dentro de los tumores y alrededor de ellos, con una mejor respuesta patológica completa y supervivencia clínica, pueden cambiar este punto de vista.^{8-14,17}

Sin embargo, los resultados de esta investigación evidenciaron que, a medida que el grado de diferenciación del tumor disminuye, la intensidad del infiltrado inflamatorio aumenta y, se establece una asociación estadísticamente significativa entre ellos. Esto avala la controversia

sobre los resultados, a nivel internacional, y evidencia la necesidad de continuar investigando sobre su caracterización y relación, con otros factores pronósticos bien establecidos.

Aunque el sistema inmune tiene una gran importancia en el pronóstico y la respuesta al tratamiento, especialmente el infiltrado leucocitario del microambiente del tumor, así como las moléculas y mediadores solubles asociados a estas células, las características histopatológicas se consideran los factores pronósticos más útiles para detectar el cáncer mamario.⁷

Las principales limitantes de esta investigación fueron, las variables con probable influencia sobre el origen y desarrollo de las neoplasias mamarias. El tipo de diseño de serie de casos no permitió establecer las relaciones causales como: el consumo de alimentos, el peso corporal, factores reproductivos y factores genéticos; cuyo estudio requiere recursos logísticos y materiales no disponibles en nuestro medio. Por eso se necesitan nuevas investigaciones, que aclaren dichos aspectos polémicos y controversiales.

CONCLUSIONES

La totalidad de los casos estudiados presentaron un infiltrado inflamatorio intratumoral y peritumoral, con una intensidad variable; elemento potencial como un factor pronóstico, para el SOE de la mama; donde se evidencia una correlación positiva con el grado histológico de malignidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de Cuba. La Habana: MINSAP; 2012.
2. Stenberg S, Hanby A, Girling AC. Breast cancer. En: Diagnostic Surgical Pathology.T1. 2ª ed. New York: Lippincot; 1994. p. 364.
3. Ramos Águila YC, Marimón Torres ER, Crespo González C, Junco Sena B, Valiente Morejón W. Cáncer de mama, su caracterización epidemiológica. Rev Cien Méd. 2015 [citado 3 ene 2018]; 19(4): 619-629. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942015000400006&lng=es
4. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. AJCC Cancer Staging Manual. 7^{ma} Ed. New York: Springer; 2010.

5. Miguel-Soca P, Argüelles González I, Peña González M. Factores genéticos en la carcinogénesis mamaria. Rev Finlay. 2016[citado 3 ene 2018]; 6(4):299-316. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342016000400007&lng=es
6. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, *et al.* The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. Ann Oncol. 2015[citado 3 ene 2018]; 26 (2): 259– 271. Disponible en: <https://academic.oup.com/annonc/article/26/2/259/2800585>
7. Arango Prado MC, Rodríguez-Padilla C. Protagonismo del sistema inmune en el microambiente de los tumores malignos de la mama. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2016 [citado 3 ene 2018]; 32(2). Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892016000200004&lng=es
8. Wes NR, Milne K, Truong PT, Macpherson N, Nelson BH, and Watson PH. Tumor infiltrating lymphocytes predict response to anthracycline-based chemotherapy in estrogen receptor-negative breast cancer. Breas Cáncer Res. 2011[citado 3 ene 2018]; 13(6).Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3326568/>
9. Swartz MA, Lida N, Roberts EW, Sangaletti S, Wong MH, Yull FE, *et al.* Tumor Microenvironment Complexity: Emerging Roles in Cancer Therapy. Cancer Res. 2012[citado 3 ene 2018]; 72(10): 2473–2480.Disponible en: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/72/10/2473.short>
10. Krell J, Frampton AE, Stebbing J. The clinical significance of tumor infiltrating lymphocytes in breast cancer: does subtype matter? BMC Cancer. 2012[citado 3 ene 2018]; 12:135. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3342888/>
11. Drosner R, Zlobec I, Kilic E, Güth U, Heberer M, Spagnoli G, *et al.* Differential pattern and prognostic significance of CD4+, FOXP3+ and IL-17+ tumor infiltrating lymphocytes in ductal and lobular breast cancers BMC Cancer. 2012[citado 3 ene 2018]; 12:134. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3362763/>
12. Kim ST, Jeong H, Woo OH, Seo JH, Kim A, Lee ES, *et al.* Tumor-infiltrating Lymphocytes, Tumor Characteristics, and Recurrence in Patients with Early Breast Cancer. Am J Clin Oncol. 2013[citado 3 ene 2018]; 36(3):224–231. Disponible en:

http://journals.lww.com/amjclinicaloncology/Abstract/2013/06000/Tumor_infiltrating_Lymphocytes_Tumor.2.aspx

13. Ali HR, Dariush A, Thomas J, Provenzano E, Dunn J, Hiller L, *et al.* Lymphocyte density determined by computational pathology validated as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: secondary analysis of the ARTemis trial Lymphocyte density determined by computational pathology validated as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: secondary analysis of the ARTemis trial. *Ann Oncol.* 2017[citado 3 ene 2018]; 28 (8): 1832–1835. Disponible en:

<https://academic.oup.com/annonc/article/28/8/1832/3835426>

14. Dieci MV, Criscitiello C, Goubar A, Viale G, Conte P, Guarneri V, *et al.* Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Ann Oncol.* 2014 [citado 12 nov 2017]; 25 (3): 611–618. Disponible en: <https://academic.oup.com/annonc/article/25/3/611/148917>

15. Loi S, Michiels S, Salgado R, Sirtaine N, Jose V, Fumagalli D, *et al.* Tumor infiltrating lymphocytes is prognostic and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Ann Oncol.* 2014[citado 12 nov 2017]; 25(8):1544-1550.Disponible en: <https://academic.oup.com/annonc/article/25/8/1544/272297>

16. Vázquez T, Krygier G, Barrios E, Cataldi S, Vázquez Á, Alonso R, *et al.* Análisis de sobrevida de una población con cáncer de mama y su relación con factores pronósticos: estudio de 1.311 pacientes seguidas durante 230 meses. Trabajo de equipo multidisciplinario. *Rev Méd Uruguay.* 2005[citado 12 nov 2017]; 21(2): 107-121. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v21n2/v21n2a03.pdf>

17. Reigosa A, Castillo L, Barrios V, Callegari C, Molina K, Morales L, *et al.* Valoración del infiltrado inflamatorio y su relación con otros factores pronósticos en cáncer de mama. *Rev Venezolana Oncol.* 2006[citado 12 nov 2017]; 18(2): 85-91. Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/ses/resource/pt/lil-462513>

18. Zhang S, Zhan D, Gong M, Wen L, Liao C, Zou L. High lymphatic vessel density and presence of lymphovascular invasion both predict poor prognosis in breast cancer. *BMC Cancer.* 2017[citado 12 nov 2017]; 17(1):335. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5436442/>

19. Adams S, Gray RJ, Demaria S, Goldstein L, Perez EA, Shulman LN, *et al.* Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol.* 2014[citado 12 nov 2017]; 32(27): 2959-2966. Disponible en:
<http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2013.55.0491>
20. Allen MD, Jones LJ. The role of inflammation in progression of breast cancer: Friend or foe? (Review). *Int J Oncol.* 2015[citado 12 nov 2017]; 47 (3): 796-805. Disponible en:
<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo.2015.3075>
21. Mani NL, Schalper KA, Hatzis CH, Saglam O, Tavassoli F, Butler M, *et al.* Quantitative assessment of the spatial heterogeneity of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2016[citado 12 nov 2017]; 18(1):78. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4966732/>

Recibido: 20 de julio de 2017

Aprobado: 30 de enero de 2018

MSc. *Nitza Julia Sanz Pupo.* Hospital Universitario Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba. Correo electrónico: nitzasp@infomed.sld.cu