

Supervivencia relacionada con la respuesta patológica, luego de quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama

Survival related to pathological response, after Neoadjuvant
Chemotherapy in breast cancer

Katherine Garcia¹, Lorena A. Sandoya¹, Norma L. Castro¹, Mayra P. Santacruz¹,
Ruth Engracia¹ & Elizabeth Gamarra²

GARCÍA, K.; SANDOYA, L.; CASTRO, N.; SANTACRUZ, M.; ENGRACIA, R. & GAMARRA, E. Supervivencia relacionada con la respuesta patológica, luego de Quimioterapia Neoadyuvante en cáncer de mama. *J. health med. sci.*, 7(3):189-194, 2021.

RESUMEN: Quimioterapia neoadyuvante (NAC) en cáncer de mama permite conocer la sensibilidad del tumor al tratamiento, alcanzar respuesta patológica completa (pRC), está asociada a mejor supervivencia en cáncer de mama localmente avanzado. El objetivo de este estudio fue conocer el impacto de la pRC en la supervivencia en una cohorte de pacientes tratadas con NAC y cirugía. Se realizó un estudio de diseño observacional de tipo retrospectivo, correlacional, con un seguimiento promedio de 90 meses, de una cohorte de pacientes tratadas con NAC y cirugía desde enero del 2009 a diciembre del 2011. El análisis de datos se realizó mediante el software estadístico SPSS v22.0, para el análisis de supervivencia se utilizó el método de Kaplan Meier, para comparar supervivencias se consideró significativa una $p < 0,05$. Entre las características principales de 199 pacientes, se destacan: edad joven a la presentación, elevado índice de proliferación y alta frecuencia del tipo inflamatorio. pRC ocurrió en el 14,1% de pacientes y la supervivencia global (SG) de acuerdo con la respuesta patológica se comparó entre aquellas pacientes que obtuvieron pRC, con las que tuvieron enfermedad residual, con una SG del 71,4% vs 45% respectivamente, con una diferencia significativa ($p: 0,009$). En esta cohorte de pacientes la pRC impactó en la supervivencia en todos los subtipos clínico-patológicos, sobre todo en el subtipo triple negativo. Evaluar los datos en el entorno real es importante para definir estrategias y mejorar los resultados.

PALABRAS CLAVES: Cáncer de mama, quimioterapia, terapia neoadyuvante.

INTRODUCCIÓN

Quimioterapia neoadyuvante (NAC) en cáncer de mama ha sido una estrategia para disminuir el tamaño de los tumores de la mama y volverlos operables, así como también incrementar la posibilidad de realizar cirugía conservadora de la mama (LeVasseur *et al.*, 2020). NAC permite además conocer la sensibilidad o resistencia del tumor a la quimioterapia y es una herramienta pronóstica, ya que alcanzar una respuesta patológica completa (pRC) está asociada a mejor supervivencia sobre todo en cáncer de mama localmente avanzado, (Symmans *et al.*, 2017). Los factores clínico-patológicos influyen en los resultados, por lo que es esencial para definir la estrategia terapéutica óptima, conocer el subtipo clínico-patológico antes de iniciar la terapia en cada paciente. Es conocido que los 2 subtipos de cáncer de mama en los que se puede obtener

mayores respuestas patológicas son en el subtipo Her2 y triple negativo, y que es importante el tipo de terapia neoadyuvante porque va a influir en la respuesta y en la supervivencia. (Berruti *et al.*, 2014) En una cohorte de pacientes tratadas con NAC desde enero del 2009 hasta diciembre del 2011 en el Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", se reportó que la pRC global fue del 16.5% y que los subtipos triple negativo y Her2 obtuvieron mayores pRC: 25% y 20% respectivamente. (García *et al.*, 2017).

El objetivo de esta revisión fue realizar un seguimiento a largo plazo para conocer la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de eventos (SLE) y el impacto de la pRC en la supervivencia en los diferentes subtipos clínico-patológicos

¹. Departamento de Oncología, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", SOLCA Guayaquil - Ecuador.

². Departamento de Radioterapia, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", SOLCA Guayaquil - Ecuador.

en una cohorte de pacientes tratadas con NAC y cirugía, desde enero del 2009 hasta diciembre del 2011 en el Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, con una media de seguimiento de 90 meses.

Conocer los resultados institucionales es importante para definir futuras estrategias para mejorar los resultados. El Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” recibe pacientes que acuden principalmente con carencias económicas, muchas veces sin cobertura de salud y con todas las barreras de un sistema de salud público en un país con bajos y medianos ingresos económicos, sin embargo, es importante incorporar las mejores herramientas disponibles en la política pública de salud del país, en el momento apropiado para obtener los mejores resultados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de diseño observacional de tipo retrospectivo, correlacional. Se revisaron historias clínicas digitales de una cohorte de pacientes con cáncer de mama que recibieron NAC desde enero del 2009 hasta diciembre del 2011 en el Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, con un promedio de seguimiento de 90 meses con un corte límite hasta el mes de junio del 2019, las variables obtenidas de los registros fueron: edad, tipo y grado histológico, presencia de invasión linfovascular, tipo inflamatorio, subtipo clínico patológico, recurrencia, progresión, aparición de segundas malignidades, para la clasificación del estadio se usó los criterios de la: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8va edición. (AJCC - Cancer Staging Resources, no date).

Se definieron 4 subtipos clínico-patológicos de acuerdo con la expresión de receptores de estrógenos (ER), receptores de progesterona (PR), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2): de la siguiente manera: 1.Receptores Hormonales (RH) positivos / HER2 negativo, 2.RH positivos / HER2 positivo o Triple Positivo, 3.RH negativos / HER2 positivo, 4.Triple Negativo cuando los RH y HER2 son negativos. Se consideró RH positivos cuando ER y/o PR fueron positivos.

Se definió como pRC la ausencia de enfermedad invasiva en mama y en nodos linfáticos. La

SLE y la SG fueron definidas desde el momento del diagnóstico patológico hasta la aparición de un evento ya sea progresión, recurrencia o muerte y la fecha de la última consulta de manera respectiva. Se excluyeron del análisis pacientes que no tenían suficiente información clínica, desaparecidas y tratadas en otros centros, se realizó una búsqueda de pacientes en el sistema de datos del INEC (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos del Ecuador) verificando en algunas el deceso y en otras la supervivencia.

El análisis de datos se realizó mediante el software estadístico SPSS v22,0, (SL, no date) para el análisis de supervivencia se utilizó el método de Kaplan Meier, cuando se comparó la supervivencia de acuerdo con el factor de respuesta patológica se consideró como significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Las características de las 199 pacientes que recibieron NAC y luego cirugía están registradas en la Tabla I y II, donde se destacan una edad joven a la presentación con el 78,4% de pacientes ≤ 60 años; en el 48,20% de la población se encontró un elevado índice de proliferación y alta frecuencia de cáncer de mama de tipo inflamatorio: 11,1%.

Mastectomía radical fue realizada en el 89,9% (179) de las pacientes y mastectomía de rescate luego de cirugía conservadora de mama ocurrió en el 10% de las pacientes (2).

La pRC ocurrió en el 14,1% de las pacientes y la SG se estratificó de acuerdo a la respuesta patológica (ver Figura 1) y se comparó entre aquellas pacientes que obtuvieron pRC, con las que tuvieron enfermedad residual, con una supervivencia global del 71,4% vs 45% respectivamente, con una diferencia significativa ($p: 0,009$), y esta diferencia en SG se mantuvo en los diferentes subtipos clínico patológicos (Ver Tabla III).

Las pacientes que recibieron quimioterapia con antraciclinas y taxanos perioperatoria y que obtuvieron pRC tuvieron una supervivencia global de 75% frente a aquellas pacientes que recibieron combinaciones con antraciclinas, sin adición de taxanos perioperatoria, aunque obtuvieron pRC tuvieron una supervivencia del 66,7%.

Tabla I. Características de las pacientes

Edad en años: media (rango)	51 (26-79)
≤ 60 años: n (%)	156 (78,4)
> 60 años: n (%)	43 (21,6)
Tipo histológico (%)	
Ductal	92,5
Lobular	5
Otras	2,5
Grado histológico (%)	
1	2
2	71,9
3	14,6
NOS	11,5
Ki 67 >14%	48,20%
Invasión linfovascular (%)	35,2
Tipo inflamatorio (%)	11,1
Estadio (n)	
I	1
IIA	25
IIB	42
IIIA	57
IIIB	69
IIIC	5
Expresión de RE, n (%)	103 (51,8)
Expresión de RP, n (%)	81 (40,7)
Expresión de Her2neu, n (%)	76 (38,2)

Abreviaturas: NOS: No especificados, RE: Receptor de estrógenos, RP: Receptor de progesterona

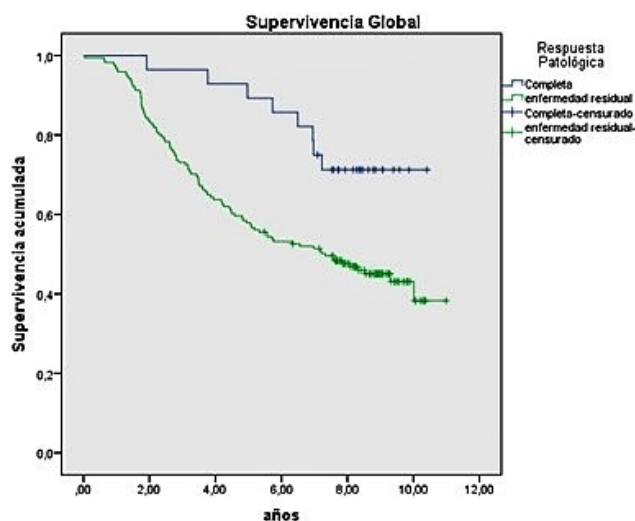


Fig. 1 Supervivencia Global de acuerdo con la respuesta patológica.

Tabla II. Características de las pacientes

Toda la Qt previo a cirugía n (%)	82 (42,7%)
Qt perioperatoria con antraciclinas y taxanos n (%)	153 (76,9%)
Qt perioperatoria con antraciclinas sin taxanos n (%)	40 (20,1%)
Otros protocolos de Qt n (%)	6 (3%)
Respuesta patológica completa (pCR) n (%)	28 (14,1%)
Cirugía conservadora n (%)	20 (10,1%)
Mastectomía de rescate* n (%)	2 (10%)
Subtipos clínico-patológicos**	Frecuencia, n (%)
RH+ y Her2negativo	68 (34,2)
RH+ y Her2 positivo	46 (23,1)
RH- y Her2 positivo	30 (15,1)
Triple negativo	55 (27,6)
Supervivencia Global	48,7%
Supervivencia libre de eventos	45,2%
Recurrencia/progresión n (%)	104 (52,3%)
Segundas malignidades invasivas n (%)	5 (2,5%)
IIB	42
IIIA	57
IIIB	69
IIIC	5
Expresión de RE, n (%)	103 (51,8)
Expresión de RP, n (%)	81 (40,7)
Expresión de Her2neu, n (%)	76 (38,2)

*Cirugía realizada por recurrencia local luego de cirugía conservadora
**Se consideró RH + cuando ER o PR fueron positivos

De 76 pacientes con sobreexpresión de Her2neu, solo el 38,2% (29) recibieron trastuzumab, una sola paciente la recibió durante la NAC, el resto de la población la recibió como adyuvancia luego de la cirugía. En el subgrupo de pacientes con RH-Her2+ que recibieron trastuzumab la SG fue de 53,3% y en el mismo subgrupo que no recibió trastuzumab la supervivencia global fue de 40%.

La SLE fue de 45,2% y de acuerdo con el subtipo clínico patológico es la siguiente: en RH+ Her2-: 54,4%, triple positivo: 41,3%, RH- Her2+: 43,3%, triple negativo: 38,2%.

La recurrencia o progresión ocurrió en 104 pacientes (52,3%) con un tiempo promedio para

Tabla III. Supervivencia Global de acuerdo a la pRC y al subtipo Clínico patológico.

Subtipo clínico-patológico	Respuesta patológica	Total	N de eventos	OS (%)	p.
RH+ Her2-	pRC	7	3	57,1	0,696
	No pRC	61	27	55,7	
	Global	68	30	55,9	
RH+ Her2+	pRC	4	1	75,0	0,275
	No pRC	42	25	40,5	
	Global	46	26	43,5	
RH- Her2+	pRC	7	3	57,1	0,345
	No pRC	23	13	43,5	
	Global	30	16	46,7	
Triple Negativo	pRC	10	1	90,0	0,007
	No pRC	45	29	35,6	
	Global	55	30	45,5	

Abreviaturas: pRC: Respuesta Patológica completa, No pRC: no se alcanzó respuesta patológica completa

la recurrencia o progresión de 35,4 meses (rango: 2,7-119,7 meses).

En las pacientes que hicieron recurrencia, el sitio más frecuente fueron las metástasis óseas 32,7%, seguida de las pulmonares 31,7%, hepáticas 19,2%, cerebrales 16,4%, locales 13,5%, mama contralateral 1,9%.

Las metástasis cerebrales fueron más frecuentes en pacientes con tumores con sobreexpresión de Her2 en un 15,4%, seguido del subtipo triple negativo en un 12,7% y con menos frecuencia en pacientes con un subtipo RH+Her2-: 5,9%.

La aparición de segundas malignidades invasivas ocurrió en el 2,5% (5) de las pacientes: cáncer de lengua (1), cáncer de ovario (1), cáncer de pulmón (1), Leucemia Mieloide Aguda (2) con una mortalidad del 100%. El promedio de tiempo a la aparición de segundas malignidades fue de 38,4 meses (rango: 23,40-59,21 meses).

DISCUSIÓN

De acuerdo al Instituto Nacional del Cáncer (NIH), cáncer inflamatorio de mama esta reportado en el 1-5% de pacientes con cáncer de mama en Estados Unidos (Inflammatory Breast Cancer, 2016), en esta cohorte de pacientes existe una elevada proporción de pacientes con cáncer inflamatorio de mama que llega al 11,1%, adicionalmente tenemos una población bastante joven en el momento del diagnóstico en un 78,4% de ≤ 60 años; así también

en esta población de pacientes se encontró una alta expresión de HER2 (38.2%), lo cual contrasta con un aproximadamente 20% de pacientes con cáncer de mama expresando Her2 en los Estados Unidos (Cronin *et al.*, 2010), sin embargo en una serie publicada en Perú la incidencia de expresión de HER2 es del 32,4% (Galvez *et al.*, 2018). De la misma manera se observó que el subtipo triple negativo tiene una elevada incidencia (27,6%) y en otras series ha sido reportada en el 15% de los casos(Sharma, 2016), adicionalmente varios factores como la elevada expresión de Ki67, alto grado histológico, invasión linfocelular están presentes en la mayoría de las pacientes, lo que pone de manifiesto una agresividad mayor de la enfermedad a la presentación.

Respuesta patológica completa fue encontrada solo en el 14,1% de las pacientes; y menos de la mitad recibieron toda la quimioterapia neoadyuvante previo a la cirugía: 42,7%, lo que pudiera haber dado lugar a una menor proporción de pacientes alcanzando respuestas completas. Se han descrito pRC globales de 29,7% desde el National Cancer Database, (Killelea *et al.*, 2015), sin embargo varían ampliamente entre 3% a 48% con una media de 16% (Berruti *et al.*, 2014), e incluso de acuerdo al subtipo puede llegar más allá del 50% (Advani *et al.*, 2015), lo cual ha incrementado las posibilidades de cirugía conservadora de la mama.

La SG entre el grupo de pacientes que obtuvieron pRC comparativamente con el grupo de pacientes que no obtuvieron pRC y tuvieron enfermedad residual, fue de: 71,4% vs 45% respectivamente, con una diferencia significativa ($p:0,009$), y esta diferencia en SG se mantuvo en los diferentes

subtipos clínico patológicos con una mayor diferencia en el subtipo triple negativo donde fue estadísticamente significativa con una p: 0,007, (ver Tabla III). Varios estudios publicados hasta el momento sobre todo en cáncer de mama Her2 sobreexpresado y cáncer de mama triple negativo han identificado la pRC como un subrogado para supervivencia.

En 76,9% de pacientes se utilizó un protocolo de quimioterapia con antraciclinas y taxanos perioperatoria, sin embargo, en el grupo de pacientes que recibieron quimioterapia con antraciclinas y taxanos perioperatoria (152 pacientes) y obtuvieron pRC (12 pacientes), la supervivencia global fue del 75% frente a aquellas pacientes que recibieron quimioterapia de combinación con antraciclinas sin taxanos perioperatoria (40 pacientes), aunque obtuvieron pRC (6 pacientes) tuvieron una supervivencia del 66,7%. El beneficio de adicionar taxanos a la quimioterapia está bien establecido que mejora la supervivencia y disminuye la recurrencia (Willson *et al.*, 2019) tal como está descrito en una revisión de Cochrane de 29 estudios.

No todas las pacientes con sobreexpresión de Her2neu recibieron trastuzumab, solo 38,2% (29) recibieron trastuzumab, la supervivencia global fue 13,3% mejor en el grupo de pacientes con Her2 sobreexpresado, que recibieron trastuzumab. La adición de trastuzumab a la NAC aumenta la posibilidad de obtener pRC en pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión de Her2neu y ha sido postulado en este subgrupo de pacientes como un subrogado de supervivencia. (Prat and Baselga, 2013), (Untch *et al.*, 2010), (Loibl and Gianni, 2017, p. 2), (Lavasani *et al.*, 2011). Las políticas públicas de salud actual del país han incorporado tratamientos antiHer2 en este grupo de pacientes desde hace varios años, lo cual ha dado mayor oportunidad de tratamiento en el momento presente.

Mastectomía radical fue el procedimiento de elección y esta era una práctica habitual hasta hace unos pocos años, la falta de tecnología con la consiguiente falta de seguridad para medir la extensión del tejido para ser removido, podría ser el principal factor para esta práctica.

La recurrencia o progresión ocurrió en el 52,3% en todos los subtipos, el grupo con mayor recurrencia fue el cáncer de mama con sobreexpresión de Her2 en un 40,4%, seguido del subgrupo triple negativo en el 30,8%. Se han mencionado como

predictores de recurrencia ciertos factores como la edad, las características clínicas del tumor antes de la quimioterapia y la pRC, los cuales pueden ser usados para optimizar el tratamiento (Mamounas *et al.*, 2012).

CONCLUSIÓN

Cáncer de mama localmente avanzado con características de alto riesgo es la forma habitual de presentación en muchas de las pacientes que acuden a este centro, escoger la mejor opción de tratamiento neoadyuvante de acuerdo con el subtipo clínico-patológico para alcanzar una pRC es determinante en los subtipos con sobreexpresión de Her2 y triple negativo y en esta cohorte de pacientes la pRC impactó en la supervivencia en todos los subtipos clínico-patológicos, sobre todo en el subtipo triple negativo. Evaluar los datos en el entorno real es importante para definir estrategias para mejorar los resultados.

GARCÍA, K.; SANDOYA, L.; CASTRO, N.; SANTACRUZ, M.; ENGRACIA, R. & GAMARRA, E. Survival related to pathological response, after Neoadjuvant Chemotherapy in breast cancer. *J. health med. sci.*, 7(3):189-194, 2021.

ABSTRACT: Neoadjuvant chemotherapy (NAC) in breast cancer allows knowing the sensitivity of the tumor to treatment, achieving pathological response complete (pRC), and is associated with better survival in locally advanced breast cancer. The objective of this study was to determine the impact of pRC on survival in a cohort of patients treated with NAC and surgery. A retrospective, correlational observational design study was carried out, with an average follow-up of 90 months, of a cohort of patients treated with NAC and surgery from January 2009 to December 2011. Data analysis was performed using the software SPSS v22.0 statistic, for the survival analysis the Kaplan Meier method was used, to compare survivals a p <0.05 was considered significant. Among the main characteristics of 199 patients, the following stand out: young age at presentation, high proliferation index and high frequency of the inflammatory type. pRC occurred in 14.1% of patients and overall survival (OS) according to the pathological response was compared between those patients who obtained pRC, with those who had residual disease, with an OS of 71.4% vs 45% respectively, with a significant difference (p: 0.009). In this cohort of patients, pRC impacted on survival in all clinicopathological subtypes, especially in the triple negative subtype. Evaluating data in the real environment is important to define strategies and improve results.

Keywords: breast cancer, chemotherapy, neoadjuvant

therapy

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Advani, P. *et al.* (2015) 'Dual HER2 blockade in the neoadjuvant and adjuvant treatment of HER2-positive breast cancer', *Breast Cancer : Targets and Therapy*, 7, pp. 321–335. doi: 10.2147/BCTT.S90627.
- AJCC - Cancer Staging Resources (no date). Available at: <https://cancerstaging.org/references-tools/Pages/Cancer-Staging-Resources.aspx> (Accessed: 24 October 2019).
- Berruti, A. *et al.* (2014) 'Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: a meta-regression of 29 randomized prospective studies', *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(34), pp. 3883–3891. doi: 10.1200/JCO.2014.55.2836.
- Cronin, K. A. *et al.* (2010) 'Population-based Estimate of the Prevalence of HER-2 Positive Breast Cancer Tumors for Early Stage Patients in the US', *Cancer investigation*, 28(9), pp. 963–968. doi: 10.3109/07357907.2010.496759.
- Galvez, M. *et al.* (2018) 'Clinicopathological predictors of long-term benefit in breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy', *World Journal of Clinical Oncology*, 9(2), pp. 33–41. doi: 10.5306/wjco.v9.i2.33.
- García, K. *et al.* (2017) 'Respuesta al Tratamiento Neoadyuvante en pacientes con Cáncer de Mama en SOLCA-Guayaquil.', *Oncología (Ecuador)*, 27(3), pp. 253–258. doi: 10.33821/244.
- Inflammatory Breast Cancer (2016) National Cancer Institute. Available at: <https://www.cancer.gov/types/breast/ibc-fact-sheet> (Accessed: 10 December 2019).
- Killelea, B. K. *et al.* (2015) 'Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Increases the Rate of Breast Conservation: Results from the National Cancer Database', *Journal of the American College of Surgeons*, 220(6), pp. 1063–1069. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.02.011.
- Lavasani, S. M. *et al.* (2011) 'The effect of trastuzumab on pCR in locally advanced HER2-positive breast cancer.', *Journal of Clinical Oncology*, 29(27_suppl), pp. 286–286. doi: 10.1200/jco.2011.29.27_suppl.286.
- LeVasseur, N. *et al.* (2020) 'Impact of pathologic complete response on survival after neoadjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer: a population-based analysis', *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 146(2), pp. 529–536. doi: 10.1007/s00432-019-03083-y.
- Loibl, S. and Gianni, L. (2017) 'HER2-positive breast cancer', *Lancet (London, England)*, 389(10087), pp. 2415–2429. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32417-5.
- Mamounas, E. P. *et al.* (2012) 'Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27', *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(32), pp. 3960–3966. doi: 10.1200/JCO.2011.40.8369.
- Prat, A. and Baselga, J. (2013) 'Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade and Hormonal Therapy for the Treatment of Primary HER2-Positive Breast Cancer: One More Step Toward Chemotherapy-Free Therapy', *Journal of Clinical Oncology*, 31(14), pp. 1703–1706. doi: 10.1200/JCO.2012.48.4998.
- Sharma, P. (2016) 'Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer', *The Oncologist*, 21(9), pp. 1050–1062. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0067.
- SL, U.T. (no date) IBM SPSS Statistics Base (Windows), Uptodown.com. Available at: <https://ibm-spss-statistics-base.uptodown.com/windows>.
- Symmans, W. F. *et al.* (2017) 'Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype', *Journal of Clinical Oncology*. doi: 10.1200/JCO.2015.63.1010.
- Untch, M. *et al.* (2010) 'Neoadjuvant Treatment With Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer: Results From the GeparQuattro Study', *Journal of Clinical Oncology*. doi: 10.1200/JCO.2009.23.8451.
- Willson, M. L. *et al.* (2019) 'Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer', *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9, p. CD004421. doi: 10.1002/14651858.CD004421.pub3.

Dirección para correspondencia:
Katherine Garcia
Avenida Pedro Menéndez Gilbert,
Hospital de SOLCA
Guayaquil
ECUADOR

Email: ivanakgm@hotmail.com

Recibido: 11-03-2021
Aceptado: 21-06-2021