

AUTORA

Dra. Letier Pérez Ortiz

E-mail: letier.mtz@infomed.sld.cu

Especialista de II Grado en Neurocirugía. Profesora Asistente

RESUMEN

Los esfuerzos terapéuticos empleados durante años para mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con tumores cerebrales malignos han sido múltiples, pero pese al denuedo de científicos y profesionales del tema, el tiempo de sobrevivencia de los pacientes con diagnóstico de gliomas de alta malignidad es corto.

El tratamiento tradicional de estos enfermos ha sido la cirugía y la radioterapia. Desde hace dos décadas la quimioterapia y la inmunología se han desarrollado y abierto expectativas esperanzadoras. Recientemente la ingeniería genética para la transducción de genes y el uso de células asesinas han sido experimentalmente empleadas. Es precisamente en la tecnología genética y la biología molecular donde se puede centrar el futuro terapéutico de estas devastadoras lesiones.

DeCS:

ASTROCITOMA/diagnóstico

ASTROCITOMA/cirugía

ASTROCITOMA/radioterapia

GLIOBLASTOMA/diagnóstico

GLIOBLASTOMA/cirugía

GLIOBLASTOMA/radioterapia

INMUNOTERAPIA/métodos

SUPERVIVENCIA

HUMANO

ADULTO

INTRODUCCIÓN

Históricamente la media de supervivencia de los pacientes con gliomas astrocíticos malignos es sólo de 6 meses, y poco menos del 10 % de los pacientes sobreviven por 2 años.

Entre los años 70 y 80 el empleo de las terapias coadyuvantes permitió un incremento en la calidad de vida y la supervivencia de estos enfermos, produciéndose un incremento en la media de supervivencia en la mayoría de las series.

La inmunoterapia es otro campo que ha abierto expectativas en los pacientes con gliomas malignos y aunque la mayoría de las aplicaciones clínicas han demostrado bajos niveles de respuesta inmunocelular autóloga en pacientes con glioblastoma multiforme, se sabe que los mejores resultados se han obtenido con el uso de células asesinas activadas con linfoquinas (LAK) e interleukina-2 recombinante (rIL-2). Su aplicación modula y restaura el crecimiento normal y la inmunorreactividad de las células tumorales de los pacientes.

El progreso que hoy tiene lugar en el entendimiento de las anomalías genéticas de los gliomas, dará lugar en el futuro a un nuevo y probablemente menos invasivo tratamiento para los pacientes con gliomas cerebrales malignos.

DISCUSIÓN

La terapia multimodal en los gliomas está basada en el concepto de que la aplicación secuencial y simultánea de varias formas de tratamiento puede reducir el número de células tumorales e incrementar las defensas del huésped ante la agresión (1-5). Entre éstas se incluyen:

1. Radioterapia.
 - Teleterapia.
 - Braquiterapia.
2. Quimioterapia.
 - Sistémica.
Intra-arterial.
 - Local. Intraventricular.
Intratecal.
Intratumoral.
3. Inmunoterapia.
4. Terapia génica.

Existen dos técnicas generales de irradiación: la teleterapia con cobalto-60 y la braquiterapia con implante de material radiactivo en el lecho tumoral. Otras modalidades de tratamiento consisten en el empleo de partículas pesadas: mesones, protones, etc.; la radiocirugía estereotáxica, la radioterapia intraoperatoria, la radioterapia hiperfraccionada y los modificadores de respuesta biológica.

Los pacientes con gliomas malignos se han considerado candidatos para ensayos clínicos que evalúan el empleo de irradiación hiperfraccionada, radiosensibilizadores, hipertermia, radioterapia intraoperatoria en conjunción con radioterapia externa para lograr control local del tumor y/o estudios con medicamentos modificadores de la respuesta biológica. Los radiosensibilizadores incluyen los sensibilizadores de células hipóxicas como el misonidazol, el fluozol, las pirimidinas halogenadas y los análogos del platino.

Los radiosensibilizadores potencian el efecto de las radiaciones sin aumentar el daño a nivel de los tejidos. Para esto el fármaco atraviesa la barrera hematoencefálica, se fija al tumor y no añade toxicidad local o sistémica. Entre los radiosensibilizadores más conocidos están la iododeoxiuridina y la bromodeoxiuridina, que son pirimidinas halogenadas que se incorporan a la molécula de ADN celular tumoral bloqueando la timidina. Cuanto más se divide la célula, más se incorpora esta base falsa entorpeciendo la división celular.

Las radiaciones ionizantes pueden ser partículas u ondas electromagnéticas que actúan a nivel biológico, produciendo gran cantidad de energía y desequilibrio atómico, el cual se traduce por una lesión molecular a nivel del ADN celular provocando daño directo, o en la molécula del agua intracelular produciendo un daño indirecto.

El resultado final es la muerte celular, que se produce de forma indiscriminada tanto en el tejido sano como enfermo. Afortunadamente las radiaciones son más nocivas en los tejidos con mayor poder de multiplicación, por lo que su acción es más importante sobre las células en mitosis. (6)

Para iniciar el tratamiento radioterapéutico es necesario un resumen de historia clínica del paciente donde conste el diagnóstico histológico, la descripción del tratamiento quirúrgico, el volumen tumoral (alto, ancho, distancia antero-posterior) antes y después de la operación, diagramas de localización, así como Tomografía Axial Computarizada (TAC) y/o Resonancia Magnética Nuclear (RMN) del paciente.

La dosis habitual de teleterapia con cobalto-60 en los adultos con tumores malignos del cerebro es de 46 a 50 Gy a todo el encéfalo, más una dosis suplementaria con campo reducido al tumor de 10 a 20 Gy. En los niños la dosis a todo el encéfalo es de 25 Gy y la dosis suplementaria al tumor es de 10 a 20 Gy. Su limitación para dosis mayores está dada por la toxicidad que puede provocar en el cerebro normal adyacente.

El riesgo de efectos indeseables por la exposición a radiaciones depende del grado, dosis total, volumen del campo irradiado y naturaleza iónica de la radiación administrada. Cuando la dosis

de radioterapia no excede los 60 Gy, el daño clínico significativo es menor del 5 %. (7)
Los efectos adversos de la radioterapia externa se han dividido en tres grupos, dependiendo del tiempo de aparición de los mismos (7). Las reacciones que aparecen durante el curso del tratamiento probablemente son debidas a edema y son usualmente reversibles con el uso de esteroides. Incluyen cefalea, vómitos, náuseas y desorientación. Un segundo tipo de reacción puede aparecer como un síndrome post-irradiación temprana y varía de pocas semanas a tres o cuatro meses de completar la radioterapia. Se produce por una desmielinización subaguda temprana y se puede expresar por vómitos, náuseas, ataxia, disartria, disfasia, nistagmo, etc. El tercer tipo de reacción es la más desfavorable, aparece de varios meses hasta años después del tratamiento radiante. La necrosis es el resultado final, siendo a menudo progresiva, irreversible y fatal. En esta situación, donde la duda surge a partir del deterioro clínico del enfermo sobre la posibilidad de que el mismo sea causado por necrosis o recurrencia tumoral, la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y la RMN funcional, desempeñan un papel importante en diferenciar la recidiva tumoral de la radionecrosis. (1, 6-9)

Otros efectos desfavorables de la radioterapia son la disfunción hipofisiaria, la disminución de la capacidad intelectual, los trastornos en el crecimiento y desarrollo, alopecia permanente, demencia, tumorogénesis secundaria por transformación sarcomatosa, etc. (10)

En nuestro país, la segunda forma de radioterapia más empleada en estos tumores es la braquiterapia. Ésta es una forma de terapia radiante basada en la implantación estereotáxica de material radiactivo directamente en el seno del tumor (menor de 5 cm de diámetro). Esto permite elevar la dosis de radiación local sobre el tejido tumoral sin interesar otras estructuras del Sistema Nervioso Central (SNC). El yodo 125 e iridio 192 son las sustancias radiactivas más utilizadas. El fósforo 32 ha sido aplicado en los astrocitomas quísticos. (11-3)

La principal desventaja de la braquiterapia intersticial es la radionecrosis, que ha sido reportada hasta en un 50 % de los pacientes tratados con este método. (1, 6, 7, 11-14)

La radiocirugía estereotáxica también ha sido utilizada como otra modalidad terapéutica.

Leksell, en 1951, introdujo esta técnica para tratar lesiones cerebrales pequeñas con radiaciones administradas en dosis únicas, con alto efecto biológico y a través de un sistema estereotáxico que permitiera una alta precisión a cráneo cerrado. Se usa preferentemente en tumores menores de 3,5 cm de diámetro y de cualquier localización.

La radiobiología de este tratamiento es diferente de la braquiterapia. En la radiocirugía la radiación es administrada en una sesión única, usualmente durante 10-60 minutos, en dependencia de la dosis. Su efecto biológico es alto y el objetivo es interrumpir la capacidad de división celular (15,16). En la braquiterapia la dosis de radiación es distribuida dentro de 4-6 días y su objetivo es hacer susceptibles las células dentro del ciclo celular. Para algunos autores una dosis de 16 Gy en la radiocirugía tiene una efectividad biológica similar a 40 Gy en la braquiterapia durante 5 días. (9)

La quimioterapia se introdujo con la esperanza de prolongar la sobrevivida de los pacientes con tumores malignos. Sus resultados hasta el momento han sido limitados. Algunas características especiales de los tumores cerebrales se han tenido en cuenta en los planes de tratamiento con esta modalidad. (9)

La barrera hematoencefálica generalmente está alterada en los gliomas malignos. Esto no significa que permita el libre paso de agentes quimioterapéuticos. Para ello es necesario que el fármaco tenga:

- Bajo peso molecular.
- Bajo grado de ionización.
- Alta liposolubilidad.

Estos factores favorecen el paso a través de la barrera hematoencefálica y a su vez limitan el número de fármacos disponibles.

El grupo de fármacos más estudiado ha sido las nitrosoureas, introducidas en 1970, pero comenzando a utilizarse de forma rutinaria posterior a la radioterapia en la década del 80. Las más conocidas son la Carmustina (BCNU) y Lomustina (CCNU). (17-21)

La procarbina es un inhibidor de la monoaminooxidasa y junto a la vincristina, metrotexate (que no atraviesa la barrera hematoencefálica y debe usarse intratecal), el 5- fluoracilo, la

hidroxiurea y el cisplatino son otros agentes de utilización clínica.

En la actualidad se investigan varios métodos clínicos destinados a incrementar la eficacia de la quimioterapia como modalidad complementaria a la cirugía y radioterapia (1,9, 22):

- Administración de altas dosis de BCNU seguido de trasplante de médula ósea autóloga.
- Administración intra-arterial de quimioterápicos buscando altas concentraciones en el cerebro y mínima exposición sistémica.
- Apertura osmótica de la barrera hematoencefálica con infusión intracarotídea de manitol al 20 %, consiguiendo concentraciones mucho más elevadas de metrotexate.
- Utilización de cultivos tumorales para predecir la respuesta clínica al tratamiento.
- Desarrollo de nuevas drogas y asociaciones de fármacos.
- Aplicación más selectiva de drogas en la zona tumoral por implante estereotáxico o intra-arterial.

Los métodos para administrar quimioterapia intratumoral han sido de reciente introducción. Esto puede hacerse a través de una inyección intratumoral por un catéter con un sistema subcutáneo programable o por implante de polímeros biodegradables. (20-24)

La toxicidad ha limitado el empleo de la quimioterapia, utilizándose sólo entre 6 y 12 meses como máximo. Entre los efectos indeseables se encuentran (1):

- Afección neuropsiquiátrica difusa.
- Demencia global progresiva.
- Atrofia degenerativa y leucomalacia.
- Mielosupresión.
- Toxicidad renal, hepática y pulmonar.
- Neurotoxicidad.

La inmunoterapia, como terapia coadyuvante en los tumores del SNC, está en desarrollo. Su uso comenzó entre los años 60 y 70 (1). La mayoría de las aplicaciones clínicas ha demostrado bajos niveles de respuesta inmunocelular autóloga en pacientes con glioblastoma multiforme. (25)

El interferón, especialmente las formas alfa y beta, ha sido utilizado en los gliomas anaplásicos recidivantes con pocos efectos adversos (26). En nuestro país conocemos de tres trabajos de Terminación de Residencia (TTR) realizados entre los años 1985-1991, donde se emplearon agentes inmunobiológicos como coadyuvantes a la cirugía, sin obtenerse efectos antiproliferativos en los gliomas de alto grado de malignidad (27,28). Los Doctores Dolorit Verdecia (27) e Izquierdo Presmanes (29) utilizaron interferón alfa humano leucocitario, por las Vías Intramuscular (IM) e intratumoral, posterior a exéresis quirúrgica tumoral amplia, no demostrándose resultados alentadores.

El Doctor De Jongh Peri (28), además de la cirugía, radioterapia e interferón alfa humano leucocitario, utilizó interferón ganma recombinante y factor de transferencia, sin obtener mejoría clínica o imagenológica en los pacientes con tumores anaplásicos. De los pacientes con glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico 4 empeoraron, 2 se mantuvieron igual y sólo 1 mejoró en un 10 %.

Los anticuerpos monoclonales se han utilizado contra antígenos específicos tumorales. Su empleo para diagnóstico y tratamiento de los gliomas cerebrales malignos tiene sus limitantes por las dificultades en identificar antígenos tumorales específicos, pobre transferencia de anticuerpos cruzando la barrera hematoencefálica, desarrollo de anticuerpos neutralizantes y heterogeneidad de los tumores malignos (9). En el Instituto de Neurología y Neurocirugía se han realizado ensayos clínicos sobre este particular.

Los mejores resultados en la inmunoterapia se han obtenido con el uso de células asesinas activadas con Linfoquinas (LAK) e interleukina-2 recombinante (RIL-2). Su aplicación modula y restaura el crecimiento normal y la inmunorreactividad de las células tumorales de los

pacientes (9, 25). La infusión intralesional directa de células LAK y de rIL-2 concentra su efecto donde más se necesita y elimina los efectos indeseables de la administración sistémica de rIL-2 como somnolencia, letargo o confusión (30).

La terapia génica es una promesa en el futuro terapéutico de los gliomas (25). El glioblastoma multiforme es el candidato ideal. Este tumor es accesible a la aplicación directa de la técnica y puede monitorizarse por TAC o RMN.

La inhibición de la angiogénesis retrasa el crecimiento tumoral por trastorno de su suplencia sanguínea (24). Sustancias antiangiogénicas como la angiostatina, temozolomida, talidomida, suramina, etc., inhiben la neovascularización tumoral y se han citado como estrategias potencialmente beneficiosas en el tratamiento de los pacientes con tumores neuroepiteliales malignos. La inhibición de la proliferación celular se plantea que se produce por antagonistas de los factores de crecimiento e inductores de la diferenciación celular. También la inhibición de la reparación del ADN lesionado ha sido empleado donde la inhibición de las topoisomerasas ha sido la clave fundamental. (31)

Existen ensayos clínicos basados en la utilización de vectores retrovirales para transferir el gen de la timidincinasa del virus hérpex simple a las células tumorales. La estrategia del tratamiento consiste en la utilización del fármaco antiviral ganciclovir, que una vez fosforilado es incorporado al ADN de las células tumorales produciendo roturas en las cadenas del ADN e interrumpiendo su síntesis normal. (31)

CONSIDERACIONES FINALES.

El empleo de terapias coadyuvantes ha prolongado el tiempo de supervivencia de los pacientes afectados por una patología tumoral cerebral maligna.

Sin dudas, entre los años 70 y 80 el empleo de la radioterapia y la quimioterapia permitió un incremento en la calidad de vida y la supervivencia de estos enfermos. Walker y otros (18) señalaron un tiempo de supervivencia promedio para el glioblastoma multiforme de 9 meses; Chang y otros (19) reportaron en 1983 un tiempo de supervivencia promedio de 8 meses para el glioblastoma multiforme y de 27 meses para el astrocitoma anaplásico.

Sobre el efecto beneficioso de la quimioterapia han existido más dudas que sobre la eficacia de la radioterapia, fundamentalmente con la demostración de Walker y otros (18) sobre el incremento de la supervivencia de 14 a 36 semanas en los pacientes tratados con radioterapia posterior a la cirugía.

La inmunoterapia como terapia coadyuvante en este tipo de pacientes está en desarrollo. La mayoría de las aplicaciones clínicas han demostrado bajos niveles de respuesta inmunocelular autóloga en pacientes con glioblastoma multiforme. (25)

Por otra parte la terapia génica es una promesa en el futuro terapéutico de los gliomas, (25) siendo el glioblastoma multiforme el candidato ideal para los ensayos clínicos. Este tumor es accesible a la aplicación directa de la técnica y puede monitorizarse por TAC o RMN.

Es precisamente en la tecnología genética y la biología molecular donde se puede centrar el futuro terapéutico de estas devastadoras lesiones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Tatter SB, Wilson CB, Harsh IV GR. Neuroepithelial tumors of the adult brain. En: Youmans JR, ed. Neurological Surgery. A comprehensive reference guide to the diagnosis and management of neurosurgical problems. Philadelphia: WB Saunder Company; 1996; p. 2612-84.
2. Ammirati M, Galicich JH, Anbit E, Liao Y. Reoperation in the treatment of recurrent intracranial malignant gliomas. Neurosurg 1987;21:607-11.
3. Young B, Oldfield EH, Markesbery WR, Haack D, Tibbs PA, Mc Combs P. Reoperation for glioblastoma. J neurosurg 1981; 55: 917-21.
4. Kelly PJ. Reoperation for recurrent malignant gliomas: What are your indication?. Surg Neurol 1997; 47 (1): 39-40.

5. Ammirati M, Vick N, Liao Y, Ciric J, Mikhael M. Effect of the extent of surgical resection on survival and quality of life in patient with supratentorial glioblastomas and anaplastic astrocytomas. *Neurosurg* 1987; 21: 201-6.
6. Hellman S. Principios de radioterapia. En: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cáncer. Principios y prácticas de Oncología*. Ciudad de La Habana: Revolucionaria; 1984. p. 98-123.
7. Wara WM. Radiation therapy for brain tumors. *Cancer* 1985;55: 2291-8.
8. Sawle GU. Imaging the head: Functional imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1995;58:132-44.
9. Black PM. Brain tumors. (first of two parts). *The New Engl J of Med* 1991; 324(21): 1471-6.
10. Burger PC, Stephen M, Mahaley M, Dudka L, Stephen F. The morphologic effects of radiation administered therapeutically for intracranial gliomas. A postmortem study of 25 cases. *Cancer* 1979;44:1256-72.
11. Gutin PA, Leibel SA, Wara WH, Choucair A, Levin VA, Philips TL. Recurrent malignant gliomas: Survival following interstitial brachytherapy with high-activity iodine-125 sources. *J Neurosurg* 1987; 67: 864-73.
12. Sneed PK, Prados MD, Mc Dermott MW, Larson DA, Malec MK, Lamborn KR. Large effect of age on the survival of patients with glioblastoma treated with radiotherapy and brachytherapy boost. *Neurosurg* 1995; 36 (5): 898-904.
13. Salzman M. Recent advances and future directions in interstitial brachytherapy. En: Salzman M, ed. *Current techniques in Neurosurgery*. Philadelphia; 1993: 4.1-4.12.
14. Patronas NG, DiChiro G, Kufta C, Bairamiand D, Kornblith PL, Simon R. Prediction of survival in glioma patients by means of positron emission tomography. *J Neurosurg* 1985; 62:816-22.
15. Kondziolka D, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for brain tumors. En: Salzman M, ed. *Current techniques in Neurosurgery*. Philadelphia:Current Med 1993: 5.1-5.11.
16. Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Bozik M, Lunsford LD. Survival benefit of stereotactic radiosurgery for patients with malignant glial neoplasm. *Neurosurg* 1997; 41 (4): 776-85.
17. Greenberg HS, Ensminger WD, Chandler WF, Layton PB, Junck L, Knake J. Intra-arterial BCNU chemotherapy for treatment of malignant gliomas of the CNS. *J Neurosurg* 1984; 61: 423-9.
18. Walker MD, Alexander E, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS, Mealy J. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 1978; 49: 333-43.
19. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazar O, Pérez-Tamayo R, Kramer S. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. *Cancer* 1983; 52: 997-1007.
20. Valtonen S, Timonen U, Toivanen P, Kalimo H, Kivipelto L, Heiskanen O. Interstitial chemotherapy with carmustine-loaded polymers for high-grade gliomas: A randomized double-blind study. *Neurosurg* 1997; 41 (1): 44-9.
21. Vertosick FT, Selker RG, Pollack JF, Arena V. The treatment of intracranial malignant gliomas using orally administered Tamoxifen therapy: Preliminary results in a series of "failed" patients. *Neurosurg* 1992; 30: 897-903.
22. Thomas DGT. Treatment of malignant cerebral glioma. En: Teasdale GM, Miller JD, eds. *Current Neurosurgery*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1992: 285-93.
23. Brem H, Piantadosi S, Burger PC, Walker M, Selker R. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent glioma. *Lancet* 1995;345:1008-12.
24. Walter KA, Tamargo RJ, Olivi A, Burger PC, Brem H. Intratumoral chemotherapy. *Neurosurgery* 1995;37(6):1129-45.
25. Kornblith PK, Weich WC, Bradley MK. The future of therapy for glioblastoma. *Surg Neurol* 1993; 39(6):538-43.

26. Mahaley MS, Urso MB, Whaley RA, Blue M, Williams TE, Guaspani A. Immunobiology of primary intracranial tumors. *J Neurosurg* 1985; 63:719-25.
27. Dolorit Verdecia F. Tratamiento de gliomas cerebrales con cirugía e interferón alfa natural. [Trabajo para optar por el título de especialista de Primer Grado en Neurocirugía]. Ciudad de La Habana: Hospital Universitario "General Calixto García"; 1998
28. De Jongh Peri WA. Tratamiento combinado en los gliomas cerebrales. Cirugía-Radioterapia-Agentes inmunobiológicos. [Trabajo para optar por el título de especialista de primer grado en Neurocirugía]. Ciudad de la Habana: CIMEQ; 1991
29. Izquierdo Presmanes P. Tratamiento de las neoplasias del SNC con cirugía e interferón alfa leucocítico humano. [Trabajo para optar por el título de especialista de Primer Grado en Neurocirugía]. Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay". Ciudad de La Habana; 1991.
30. Merchant RE, Merchant LH, Cook SH, McVicar DW, Young HF. Intralesional infusion of lymphokine-activated killer (LAK) cells and recombinant interleukin-2 (rIL-2) for the treatment of patients with malignant brain tumors. *Neurosurgery* 1988; 23: 725-32.
31. Rosenfeld MR, Dalmau J. Tumores cerebrales primarios: realidad y bases moleculares de futuros tratamientos. *Neurología* 1997;12(5):185-96.

SUMMARY

During years, many therapeutic efforts have been developed to improve the life quality and survival of patients with malign brain tumors, but in spite of the scientists' and professionals' daring, the survival time of the patients with high malignity glioma diagnosed is short. The traditional treatment of these patients has been surgery and radiotherapy. During the last two decades, chemotherapy and immunology have been developed and opened hopeful expectations. Recently, the genetic engineering for the gene transduction and the usage of killer cells have been experimentally used. Precisely, in the genetic technology and molecular biology should be centered the therapeutic future of these devastating lesions.

MeSH Terms:

ASTROCYTOMA/diagnosis
ASTROCYTOMA/surgery
ASTROCYTOMA/radiotherapy
GLIOBLASTOMA/diagnosis
GLIOBLASTOMA/surgery
GLIOBLASTOMA/radiotherapy
IMMUNOTHERAPY/methods
SURVIVAL
HUMAN
ADULT

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Pérez Ortiz L. Las terapias coadyuvantes en los tumores astrocíticos malignos. *Rev méd electrón*[Seriada en línea] 2007; 29(1). Disponible en URL: <http://www.cpimtz.sld.cu/revista%20medica/ano%202007/vol1%202007/tema13.htm>[consulta: fecha de acceso]