



Linfoma no Hodgkin de células B con afectación mieloradicular

B-cell non-Hodgkin's lymphoma with myeloradicular involvement

Dianet Saray Peña Ramírez¹ , María Karla García Aguilera² , Ernesto Medrano Santos¹ , Wilber Hidalgo Parra² .

Citación:
Peña Ramírez DS,
García Aguilera MK,
Medrano Santos E,
Hidalgo Parra W.
Linfoma no Hodgkin de
células B con afectación
mieloradicular.
Revodosdic [Internet].
2023 [citado: fecha
de acceso];6(3): e404
[aprox. 6 p.]. Disponible
en: <https://revodosdic.sld.cu/index.php/revodosdic/article/view/404>



Correspondencia a:

Dianet Saray
Peña Ramírez
dianet.pena99@gmail

Editora correctora:

MSc. Iris María 
Batista Ramírez
Universidad de Ciencias
Médicas de Granma.

Palabras clave:

Invasión; Linfoma
no Hodgkin; Paraplejía

Keywords:

Invasion; Non-
Hodgkin lymphoma;
Paraplegia.

Revisado por:

Diana Esperanza 
Monet Alvarez
Universidad de Ciencias
Médicas de Santiago de
Cuba.

Juan David

Santa Elena Berro
Universidad de Ciencias

Recepción: 2022/10/26

Aceptación: 2023/03/19

Publicación: 2023/07/20

¹Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Hospital General Universitario Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Iñiguez Landín. Holguín. Cuba.

RESUMEN

Introducción: los linfomas no Hodgkin forman un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides. Se originan generalmente en los ganglios linfáticos, aunque pueden aparecer fuera, tales como el linfoma primario del sistema nervioso central. El 5 % de los tumores malignos, sobre todo los sólidos, originan complicaciones neurológicas espinales y en las dos terceras partes de los casos, afectan solo un nivel vertebral. **Presentación del caso:** paciente femenina de 59 años de edad, con antecedentes de Hipertensión arterial con tratamiento regular acude por presentar calambres. Se constatan parestesias en miembros inferiores, progresivamente aparecen otros síntomas y signos neurológicos con deterioro de la función motora por lo que se le realiza ultrasonido de partes blandas, Tomografía axial computarizadas, estudio del líquido cefalorraquídeo, biopsia de ganglio cervical con Inmunohistoquímica. Se diagnostica Linfoma no Hodgkin indolente de células B folicular tipo 1 en estadio 4 con expresión hemoperiférica y toma mieloradicular. Se comienza tratamiento con quimioterapia y se logra mejoría de los síntomas y control de la enfermedad. **Conclusiones:** el diagnóstico oportuno de estos linfomas, utilizando los elementos clínicos, de laboratorio, de imágenes y los estudios histopatológicos permite el abordaje terapéutico en las primeras etapas para obtener mejores resultados, a pesar de ser una neoplasia de mal pronóstico general.

ABSTRACT

Introduction: Non-Hodgkin lymphomas form a heterogeneous group of lymphoid neoplasms. These generally originate in the lymph nodes, although they can appear outside the lymph nodes, how central nervous system lymphoma. The 5% of malignant tumors, especially solid ones, cause spinal neurological complications and in two thirds of cases, they affect only one vertebral level. **Case report:** a 59-year-old female patient, with a history of arterial hypertension with regular treatment, comes for cramps. Paresthesias are found in the lower limbs, other symptoms and neurological signs progressively appear with deterioration of motor function, for which soft tissue ultrasound, computerized axial tomography, study of cerebrospinal fluid, cervical ganglion biopsy with Immunohistochemistry is performed. Indolent non-Hodgkin lymphoma of follicular B cells type 1 in stage 4 with hemoperipheral expression and myeloradicular involvement was diagnosed. Treatment with chemotherapy is started and improvement of symptoms and control of the disease is achieved. **Conclusions:** the timely diagnosis of these lymphomas, using clinical, laboratory, imaging and histopathological elements, allows therapeutic approach in the early stages to obtain better results, despite being a neoplasm with a poor overall prognosis.



INTRODUCCIÓN

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo de neoplasias linfoides malignas extremadamente heterogéneas, con diferencias marcadas en cuanto a presentación clínica, pronóstico y respuesta al tratamiento. El LNH es mucho menos previsible que el linfoma de Hodgkin y tiene una mayor predilección por diseminarse a sitios extraganglionares⁽¹⁾.

El diagnóstico de un LNH requiere de la demostración de linfocitos malignos en una biopsia de un ganglio o de un tejido extralinfático o médula ósea. El diagnóstico es siempre histopatológico, y requiere una biopsia quirúrgica adecuada de un ganglio periférico (o de la región más accesible), con el objetivo de evaluar la arquitectura general del ganglio y el tipo celular. Si no se puede obtener un ganglio, debe tomarse una buena muestra de tejido de un sitio extralinfático, aunque es menos deseable⁽²⁾.

El linfoma difuso de células B es el tipo más común de linfoma no Hodgkin en adultos y se caracteriza por su agresividad y amplia localización. Por lo general, la primera señal de su presencia es una masa que crece rápidamente de nódulos linfáticos. Los signos y síntomas se parecen a los de otros subtipos, pero en estos enfermos es más probable que aparezcan síntomas, tanto B como derivados del tumor local^(3,5).

Hasta un 30 % de los pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes tienen una enfermedad localizada y en estadio I o II mínimo. Estos pacientes se pueden curar en ocasiones solo con radioterapia, pero el tratamiento inicial con quimioterapia suele ser más eficaz^(3,4).

El 5 % de los tumores malignos, sobre todo los sólidos, originan complicaciones neurológicas espinales y en las dos terceras partes de los casos, afectan solo un nivel vertebral. En los LNH se estima que este tipo de compromiso es raro, y se ha reseñado, entre 0,1 % y 6,5 %; son más proclives a ello los LNH difusos de células grandes^(4,5).

Las formas de afección del sistema nervioso central más frecuentes, son las intraparenquimatosas y la compresión extrínseca por una hemorragia originada en los vasos de las leptomeninges. El compromiso a partir de la infiltración epidural constituye el mecanismo más habitual entre las complicaciones neurológicas espinales^(6,8).

El objetivo de este artículo es describir una paciente con diagnóstico de linfoma no Hodgkin con compromiso mielorradicular. Los autores consideran de interés reportar este caso dado que, en la literatura médica publicada, se describen pocos pacientes con esta afectación.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina, de 59 años de edad, raza blanca, procedencia rural, con antecedentes patológicos personales de Hipertensión Arterial para lo cual lleva tratamiento regular con enalapril (tableta 20mg) 1 tableta cada 12 horas e hidroclorotiazida (tableta 25mg) 1 vez al día. En julio del 2021 acude a su área de salud porque hacía tres meses presentaba "calambres" en ambos miembros inferiores, en ese momento se interpretó como una neuralgia y se inició tratamiento con vitaminoterapia.

Una semana después los "calambres" se intensifican causándole incapacidad para la locomoción acompañada de decaimiento por lo que decide acudir a cuerpo de guardia del Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Íñiguez Landín de la provincia de Holguín. Se le realiza un Ultrasonido abdominal que muestra paquete de adenopatías intrabdominales periaórticas y pericavas con características sugestivas de proceso oncohematológico por lo que se decide su ingreso en la sala de Hematología para estudio y tratamiento.

Al Examen Físico se constata la presencia de adenopatías en cadena cervical derecha de 3cm de diámetro, fibroelásticas, no dolorosas, no movibles, adheridas a plano profundo. En el examen neurológico se constata paraplejía crural flascoespática, signo de Babinski positivo bilateral y arreflexia aquiliana con reflejos rotulianos normales.

El hemograma con diferencial mostró: hematocrito: 0,44L/L (35,5-44,9 L/L); conteo de leucocitos: 17.4 x10⁹ /L (4.5-11,0 x10⁹ /L) y el diferencial: neutrófilos: 0,28 (0,3-0,7) linfocitos: 0,72 (0,2-0,4) eosinófilos: mm/h,02 (0,01-0,04); la Eritrosedimentación mostró cifras de 12mm/h (hasta 30mm/h); conteo de plaquetas: 150 x 10⁹/L (150-350 x 10⁹/L). tomando como base este resultado y la clínica de la paciente se plantea un síndrome linfoproliferativo crónico con expresión hemoperiférica dada la presencia de adenopatías cervicales y abdominales con un conteo de leucocitos elevado con linfocitosis.

Los estudios de química sanguínea se encontraron dentro de los rangos normales. La radiografía torácica no muestra alteraciones pleuropulmonares, índice cardiotorácico normal y no muestra lesión ósea.

El Ultrasonido abdominal muestra múltiples adenopatías que forman paquetes perivasculares a predominio periaórtico y pericavo, así como en regiones perilíacas de diámetro promedio.

Se realiza ultrasonido de partes blandas que muestra presencia de múltiples adenopatías en racimo en cadenas cervicales laterales, supraclaviculares, la mayor a nivel supraclavicular derecho de 16 x 15 mm y en ambas regiones axilares en menor cuantía, de 25 x 15 mm. Se indica Biopsia por Aspiración con Aguja Fina (BAAF) de adenopatía cervical, donde se observan abundantes células linfoides, algunas de ellas atípicas y se sugiere biopsia de ganglio, la cual resultó imposible de realizar debido a la situación epidemiológica existente que limita la realización de inmunohistoquímica.

Se indica punción lumbar para detectar células neoplásicas en líquido cerebrospinal y resulta acelular, que indica no carcinomatosis meníngea.

Por la situación epidemiológica existente en la provincia de Holguín en el mes de agosto alcanzándose el pico pandémico con un alto número de casos infectados por Covid - 19 se trasladan los servicios para el Hospital Vladimir Ilich Lenin dejándose al Hospital Lucía Iñiguez solo para atender a estos pacientes contagiados; se ingresa a la paciente en la sala B de oncología del Hospital Lenin. En el transcurso de los días de estar ingresada en sala refiere visión doble del ojo izquierdo y disminución de la fuerza muscular en el brazo izquierdo y en el examen físico se constata monoparesia braquial izquierda y toma de III y VII par craneal en hemicara izquierda.

Es valorada por neurología que al examen físico encuentra datos positivos:

Fuerza muscular: 4/5 en miembros inferiores, 5/5 en miembro superior derecho, 3/5 en miembro superior izquierdo. Al examen de pares craneales: toma del III par craneal con diplopía y del VII par con parálisis facial izquierda periférica y signo de Babinski positivo.

Se piensa en un primer momento que el cuadro clínico puede estar relacionado con la presencia de polineuropatía desmielinizante idiopática crónica, carcinomatosis meníngea o proceso infiltrativo inflamatorio medular como expresión paraneoplásica.

La lesión presente posee un importante componente medular; la presencia de paraparesia flascoespática habla de compromiso medular dorsal y la presencia de Babinski constituye un criterio de exclusión para

Guillain Barré y polineuropatía desmielinizante idiopática crónica.

En una primera etapa existe lesión de la primera neurona de la vía motora con inhibición funcional de la 2da neurona por los transmisores de citotoxicidad que envía la primera a la segunda neurona, el asta anterior de la médula se encuentra inhibido por lo que existen signos de flaccidez ya que no se transmiten los signos de la primera neurona.

En una segunda etapa comienzan a aparecer elementos de desinhibición de la 2da neurona de la vía motora que se traducen en signos de flascoespasticidad, que aparecen en la paciente. El signo de Babinski y la ausencia de reflejo aquiliano con presencia de reflejo rotuliano lleva a pensar en un proceso subagudo que en este caso comenzó hace tres meses, con parestesias en miembros inferiores, según datos recogidos en el interrogatorio.

La toma de los pares craneales III y VII señala que se está en presencia de una enfermedad multifocal, lo que es típico de los procesos linfoproliferativos. Los datos arrojados hasta ese momento indican la presencia de proceso inflamatorio de la médula espinal que se comporta como una mielitis ascendente o bien un proceso infiltrativo, por lo que se sugiere realizar Resonancia Magnética Nuclear de columna cervicodorsal.

Se le realiza al paciente aspirado de médula ósea para definir diagnóstico, que muestra infiltrado el 80% de linfocitos maduros, y en la periferia células linfoides con núcleos irregulares y hendidura nuclear, que recuerdan aspecto de centrocitos (Imagen. 1).

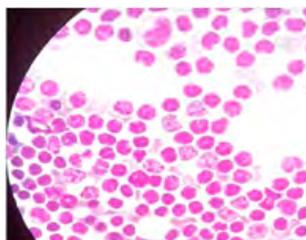


Imagen 1: Medulograma. Hematoxilina y Eosina 40 x) muestra infiltrado el 80% de linfocitos maduros, y en la periferia células linfoides con núcleos irregulares y hendidura nuclear, que recuerdan aspecto de centrocitos.

Una vez restablecidos los servicios médicos luego de pico pandémico se realiza biopsia de ganglio cervical que reveló células linfoides con núcleos irregulares y hendidura nuclear; núcleo vesicular con nucléolos muy visibles y citoplasma basófilo. Inmunohistoquímica:

CD 20+, Ki67 más del 50 % de los núcleos, Mum 1 negativo, CD 5 negativo, Ciclina D1 negativo, CD 3 negativo, BCL2 negativo.

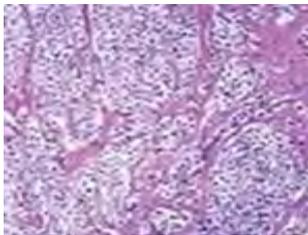


Imagen 2: biopsia de ganglio cervical con células linfoides con núcleos irregulares y hendidura nuclear; núcleo vesicular con nucléolos muy visibles y citoplasma basófilo

Se diagnostica a la paciente con Linfoma no Hodgkin indolente de células B folicular tipo 1 en estadio 4 con expresión hemoperiférica y toma mieloradicular. Se comienza tratamiento con quimioterapia y se logra mejoría de los síntomas y control de la enfermedad.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de un linfoma debe ser histológico y siempre que sea posible se debe tomar muestra ganglionar. El estudio citológico tras la BAAF es orientador de un proceso linfoproliferativo para el citopatólogo y para el médico de asistencia, como lo fue en este caso. La biopsia de médula ósea muestra infiltración por el linfoma en alrededor de la tercera parte de los enfermos ⁽⁴⁾.

La aparición de células del linfoma en la sangre periférica es poco habitual, menos del 10% de casos. La velocidad de sedimentación globular acelerada es indicador de la actividad de la enfermedad que disminuye según la respuesta al tratamiento. Ocasionalmente se puede encontrar hipercalcemia y la LDH puede estar aumentada. Este caso no contempla la LDH por falta de reactivo ^(6,11).

La médula espinal es el sitio más inusual de afectación y pocas veces se describe, en los pocos casos reseñados en la literatura predomina la localización dorsal seguida de la cervical. Los linfomas en los ganglios y nervios raquídeos (neurolinfomatosis), la cola de caballo y el nervio ciático son muy raros ^(6,7,12).

El linfoma espinal se produce, en frecuencia decreciente, en el compartimento óseo, extradural-epidural, intradural extramedular o intramedular. El linfoma epidural espinal puede ser el resultado de una afección primaria, o ser causado por una invasión contigua de una enfermedad vertebral o paravertebral, donde el ligamento vertebral común posterior es una barrera relativamente débil comparada con los ligamentos amarillos y las plataformas cartilaginosas que delimitan los espacios discales ^(7,8,9).

El plexo venoso de Batson constituye la vía de diseminación hacia el interior del canal medular, en un tercio de los pacientes la extensión leptomeníngea implica distintos niveles simultáneamente, pero en la mayoría de los casos, se objetivan lesiones únicas.

Entre los LNH responsables de complicaciones neurológicas espinales, predominan los agresivos e inmunofenotipo B, sobre todo los difusos de células grandes ^(8,13).

El cortejo sintomático se instaura habitualmente de forma subaguda. Suelen coexistir raquialgias localizadas de ritmo inflamatorio y debilidad en las extremidades inferiores cuya intensidad va desde una leve paraparesia hasta una paraplejía, con o sin trastornos esfinterianos ⁽¹⁰⁾.

En estudios publicados se muestran resultados normales por Citometría de flujo al diagnóstico inicial en el 70 - 80 %, en pacientes con LNH y síntomas neurológicos. En varios solo se evidenciaron células malignas en lecturas seriadas evolutivas de LCR, lo cual sugiere que en ocasiones los síntomas neurológicos aparecen cuando la infiltración es oculta, aún a la Citometría de flujo ⁽¹¹⁾. El caso en cuestión coincide con la literatura revisada pues el estudio de LCR inicial resultó acelular a pesar de la sintomatología de la paciente

Entre los diagnósticos diferenciales se debe tener en cuenta la estenosis del canal medular, la radiculopatía, otras asociaciones con polirradiculoneuritis de Guillain-Barré o con infecciones oportunistas, así como otras lesiones de etiología tumoral, el plasmocitoma, osteosarcoma, sarcoma de Edwing.

La resonancia magnética constituye el medio de diagnóstico por la imagen de elección debido a su elevada sensibilidad y a su capacidad para delimitar la extensión del LNH, por lo general, consiste en

la presencia de una masa en el tejido blando con hipointensidad de señal en las secuencias ponderadas en T2 y realce homogéneo de gadolinio. Se disemina longitudinalmente por múltiples segmentos y moldea el espacio epidural y se extiende a través del agujero intervertebral ^(7,9).

La Tomografía Computarizada también permite identificar masas, por lo general de localización extradural y detectar lesiones óseas vertebrales, además de estadificar la enfermedad y detectar la existencia de lesiones primarias o secundarias ^(7,8).

Cuando los defectos neurológicos progresan lentamente, la combinación de radioterapia y quimioterapia puede bastar para obtener regresión del tumor. Es importante la valoración multidisciplinaria, en la cual la especialidad de hematología juega un papel significativo, así como realizar un detallado examen físico y exámenes requeridos para descartar la presencia de células malignas en otras áreas de la estructura corporal ^(8,12,13).

Los esteroides, la quimioterapia, la radioterapia y la inmunoterapia son fundamentales en la terapéutica, la quimioterapia, habitualmente con la pauta CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona), bien de forma aislada o en combinación, así como la radioterapia local y la inmunoterapia con rituximab ^(12,13).

CONCLUSIONES

El diagnóstico oportuno de estos linfomas, utilizando los elementos clínicos, de laboratorio, de imágenes y los estudios histopatológicos permite el abordaje terapéutico en las primeras etapas para obtener mejores resultados, a pesar de ser una neoplasia de mal pronóstico general. Un buen interrogatorio y examen físico son fundamentales junto a la detección de factores de riesgo para un diagnóstico presuntivo desde la atención primaria de salud que puede ser completado en la atención hospitalaria.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para la realización de la presente investigación.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

MKGA: Conceptualización, revisión bibliográfica, supervisión, edición y redacción final del manuscrito.

EMS: Revisión bibliográfica, revisión y edición del manuscrito.

DSPR: Revisión bibliográfica, análisis citomorfológico, revisión del borrador original y del documento final.

WHP: Revisión bibliográfica, supervisión, edición del manuscrito.

LLS: Conceptualización del artículo, análisis histopatológico, tinción inmunohistoquímica y revisión bibliográfica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cuéllar Rodríguez S. Linfomas. Panorama Actual Med [Internet]. 2018 [citado 19 Oct 2023];42(414):511-31. Disponible: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/documentos/2018/6/25/124818.pdf>
2. Moreno Laguard Y, Laguna Salvia L, Larquin Comet JI, León Ramentol CC, Hernandez Soler YF, González Basulto MJ. Criterios diagnósticos y nuevas opciones terapéuticas para los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin. AMC [Internet]. 2019 [citado 19 Oct 2023];23(3):415-26. Disponible en: <https://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/6340/3347>
3. Fernández Águila JD, Valladares Urquiza Y, Rodríguez Pino MY, Villares Álvarez I. Linfoma primario del Sistema Nervioso Central. Presentación de un caso. Medisur [Internet]. 2018 [citado 19 Oct 2023];16(2):344-51. Disponible en: <https://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3829/2540>
4. Alessandro L, Pastor Rueda JM, Villalonga JF, Bruno VA, Carpani F, Blaquier JB, et al. Estudio retrospectivo de 48 casos de linfoma primario del sistema nervioso central. Medicina (B. Aires) [Internet]. 2017 [citado 19 Oct 2023];77(1):17-23. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v77n1/v77n1a04.pdf>
5. Quintero Sierra Y, Concepción Fernández Y, Hernández Padrón C, Romero González A, Pérez IM, Lam RM. Caracterización de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2020 [citado 19 Oct 2023];36(4):[aprox. 17 p.]. Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1225/1087>
6. Suárez Benítez Y, Noraida Fernández Y, Pelaez Llorente M. OncoHodgk: Aplicación interactiva para el aprendizaje del diagnóstico y tratamiento de los Linfomas. Rev Cubana Inform Med [Internet]. 2019 [citado 19 Oct 2023];11(1):75-87. Disponible en: https://revinformatica.sld.cu/index.php/rcim/article/view/319/pdf_92
7. Zhao Q, Zeng LS, Feng XL, Zhang HM. Magnetic Resonance Imaging Characteristics of Primary Central Nervous System T-cell Lymphoma. Chin Med J (Engl). 2017 [citado 19 Oct 2023];130(3):374-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5308023/pdf/CMJ-130-374.pdf>
8. Noya Chaveco ME, Moya González NL. Roca Goderich. Temas Medicina Interna: Tomo III. 5a ed. La Habana: Ciencias Médicas; 2017.
9. Aljure VJ, Pulido Arias EA, Rodríguez Monroy JA, Rodríguez Mateus MN, Ramos Hernández JA. Diagnóstico diferencial de lesiones cerebrales con realce en anillo en tomografía computarizada y resonancia magnética. Rev Duazary [Internet]. 2016 [citado 19 Oct 2023];13(2):149-58. Disponible en: <https://revistas.unimagdalena.edu.co/index.php/duazary/article/view/1721/1196>
10. Pérez Zúñiga JM, Aguilar Andrade C, Álvarez Vera JL, Augusto Pacheco M, Baes Islas PE, Bates Martín RA, et al. Linfomas no Hodgkin de estirpe B. Rev Hematol Méx. [Internet]. 2018 [citado 19 Oct 2023];19(4):189-214. Disponible en: <https://revistadehematologia.org.mx/article/linfomas-no-hodgkin-de-estirpe-b>
11. Nueva Matos J, Jardines Hinojosa Y, Rojas Manresa J, Arias Salabarría Y, J Laffita Zamora. Linfoma no Hodgkin mielorradicular. Rev Cubana Med Mil [Internet]. 2020 [citado 19 Oct 2023];49(2):318-26. Disponible en: <https://revmed-militar.sld.cu/index.php/mil/article/view/407/509>
12. Villegas Valverde CA, Suárez Reyes A, Torres López G, González Madruga T, Martínez Espinosa LY, Gracia Medina EA, et al. Supervivencia de pacientes con linfoma no-Hodgkin y síntomas neurológicos según inmunofenotipo del líquido cefalorraquídeo. Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2019 [citado 28 Mar 2022];35(3):1068-90. Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1068/877>
13. Mozas P, Sorigué M, López Guillermo A. Actualización en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del linfoma folicular. Med Clin [Internet]. 2021 [citado 19 Oct 2023];157(9):440-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002577532100333X>
14. Guerra Cárdenas CG. Características epidemiológicas, clínicas, de diagnóstico y comorbilidades del linfoma no hodgkin en el Hospital Nacional Ramiro Priale Priale de Huancayo 2011-2017. UNCP [Internet]. Huancayo, Perú: Universidad Nacional del Centro del Perú. Facultad de Medicina Humana; 2019 [citado 19 Oct 2023]. Disponible en: https://repositorio.uncp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12894/5485/T010_43991621_T.pdf?sequence=1&isAllowed=y

