

Tumores malignos de cabeza y cuello en pacientes pediátricos

Malignant head and neck tumors in pediatric patients

Mariuska Forteza Sáez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7010-8541>

Débora García Socarras¹ <https://orcid.org/0000-0002-1388-9051>

Migdalia Pérez Trejo¹ <https://orcid.org/0000-0003-4272-6718>

José Alert Silva² <https://orcid.org/0000-0003-0871-8781>

Jesús Reno Céspedes¹ <https://orcid.org/0000-0002-5934-8875>

¹Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), Servicio Oncopediatría. La Habana, Cuba.

²Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), Departamento de Radioterapia. La Habana, Cuba

*Autor para la correspondencia: mforteza8324@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Los tumores malignos de cabeza y cuello incluyen varios subtipos histológicos y el pronóstico depende de su ubicación anatómica.

Objetivo: Describir las características clínicas y el tratamiento de pacientes pediátricos con tumores malignos de cabeza y cuello.

Métodos: Estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo realizado en el servicio de Oncopediatría del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, desde el 1ro. de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2017. Se registraron variables demográficas, clínicas y terapéuticas. Se identificaron los pacientes a partir de las bases de datos del registro hospitalario del citado instituto. Se seleccionaron todos los pacientes con tumores de cabeza y cuello que tuvieron diagnóstico histológico.

Resultados: Se identificaron 73 pacientes, con ligero predominio del sexo femenino (60,3 %), con una edad media de 12 años (rango entre 0 y 18 años). El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma tiroideo (35,6 %), seguido de los rhabdomiosarcomas (27,3 %).

El tratamiento más utilizado fue la cirugía (38,3 %) seguido de la combinación de cirugía más radioterapia y quimioterapia (22,0 %).

Conclusiones: El tumor maligno de cabeza y cuello más frecuente en pacientes pediátricos es el carcinoma tiroideo. El tratamiento de elección es la resección total, acompañado de radioterapia y quimioterapia, dependiendo del tipo histológico y la etapa clínica.

Palabras clave: tumores de cabeza y cuello; quimioterapia; radioterapia.

ABSTRACT

Introduction: Malignant tumors of the head and neck include several histological subtypes and the prognosis depends on their anatomical location.

Objective: To describe the clinical characteristics and treatment of patients diagnosed with malignant head and neck tumors.

Methods: A descriptive, longitudinal and retrospective study was carried out from January 1, 2005 to December 31, 2017 at the Oncopediatrics service in the National Institute of Oncology and Radiobiology, according to demographic, clinical and therapeutic variables. Patients were identified from the databases of the hospital registry of the above mentioned institute. All patients with head and neck tumors that had a histological diagnosis were selected.

Results: 73 patients were identified, with a slight predominance of females (60.3%), with a mean age of 12 years (range between 0 and 18 years). The most frequent histological type was thyroid carcinoma (35.6%), followed by rhabdomyosarcomas (27.3%). The most used treatment was surgery (38.3%) followed by the combination of surgery plus radiotherapy and chemotherapy (22%).

Conclusions: Tumors of the head and neck are infrequent. The treatment of choice is total resection, accompanied by radiotherapy and chemotherapy, depending on the histological type and the clinical stage.

Keywords: head and neck tumors; chemotherapy; radiotherapy.

Recibido:25/12/2018

Aceptado: 25/07/2019

INTRODUCCIÓN

El cáncer constituye, mundialmente, la segunda causa de mortalidad en la infancia, con una incidencia anual de 109 niños y adolescentes fallecidos por cada millón de habitantes de esas edades en Inglaterra, 137 por igual tasa en los Estados Unidos de Norteamérica, 138 en Dinamarca, 141 en Italia y 147,9 en Santiago de Cali (Colombia).⁽¹⁾ Las estadísticas en Cuba reflejan un promedio de 300 casos nuevos anuales de neoplasmas en menores de 15 años; así, por ejemplo, en el Registro Nacional del Cáncer ⁽²⁾ se incluyeron 27 446 pacientes con diferentes tipos de tumores en 2002, mientras que en 2010 disminuyeron a 383 por cada millón de habitantes menores de 20 años.

Los tumores malignos en la edad pediátrica son muy raros; se diagnostican en 1 por cada 333 pacientes pediátricos, con una incidencia de 1 por cada 1 000 casos nuevos diagnosticados anualmente en los EE.UU.; de estos, solo el 5 % se encuentran en la región anatómica de la cabeza y el cuello en Estados Unidos de América.⁽³⁾

La región de cabeza y cuello es una de las áreas más complejas del cuerpo humano debido a sus particularidades anatómicas y funcionales; en esta se originan una amplia variedad de neoplasias malignas. La mayoría derivan de la mucosa de las vías aéreas digestivas superiores; la cavidad oral, faringe, laringe, cavidad nasal y senos paranasales; también pueden producirse a partir de glándulas salivales, tiroides, paratiroides, tejido blando, hueso y piel. ⁽¹⁾ El cáncer en niños y adolescentes es relativamente poco frecuente comparado con los datos de incidencia en adultos, aunque la incidencia se ha ido incrementando lentamente desde 1975. Cada año hay registrados en los Estados Unidos 13 000 casos diagnosticados antes de los 20 años. ⁽⁴⁾ El cáncer, a pesar de su relativa baja frecuencia en la edad pediátrica, constituye la segunda causa de muertes en niños norteamericanos menores de 14 años, solo superado por los accidentes. En Cuba se notificaron en el 2014, 368 casos de todo tipo de cáncer en menores de 20 años, para una tasa de incidencia ajustada de 143,8 x 100 000. La mortalidad en niños de 1-4 años se registró en 35 casos (tasa ajustada 0,7). En el grupo de edad de 5-14 años, la tasa ajustada fue de 3,5 y para el rango de 15-19 años aumentó a 4,2. ⁽⁵⁾ Hay una enorme variedad de tumores malignos que se pueden encontrar en la infancia. En esta población son frecuentes algunas neoplasias malignas, tales como los linfomas (27 %), algunos sarcomas de hueso y tejido blando (14 %). Los de cabeza y cuello representan cerca del 12 % de la totalidad, y son más frecuentes en esta localización los carcinomas tiroideos (21 %) y retinoblastomas (16 %). El resto consiste en tumores de las glándulas salivales y

carcinomas nasofaríngeos (1%).⁽⁶⁾ A continuación se describen algunos de los tumores malignos de cabeza y cuello en la edad pediátrica:

- La mayoría de los tumores de la cavidad bucal son benignos. En los adultos el carcinoma epidermoide es el cáncer más común de la cavidad bucal, pero es muy infrecuente en los niños. Los más frecuentes en la edad pediátrica incluyen los linfomas no Hodgkin, sarcomas del tipo rhabdomyosarcomas y tumores malignos de glándulas salivales, donde predomina el carcinoma mucoepidermoide.⁽⁷⁾
- Los tumores de las glándulas salivales representan menos del 5 % de los tumores malignos de cabeza y cuello.⁽⁶⁾ La mayoría de tumores de las glándulas salivales menores son malignos, comparado con el 25 % de tumores en las glándulas parótidas. El tratamiento consiste en la resección quirúrgica seguido de radioterapia en la mayoría de los casos.⁽⁷⁾
- El carcinoma mucoepidermoide: es el tumor maligno más común de las glándulas salivales en niños y adolescentes. Las localizaciones más frecuentes son el paladar blando, trígono retro molar, piso de la boca, mucosa bucal, labios y lengua. La escisión quirúrgica es el tratamiento de elección. La radioterapia está indicada en las lesiones de alto grado y en casos con bordes de resección quirúrgica positiva para su mejor control local y sobrevida.⁽⁸⁾
- El carcinoma escamoso de laringe es muy raro en menores de 15 años. En la bibliografía mundial se han publicado alrededor de 72 casos.⁽⁷⁾ El sitio más común es la glotis.⁽⁹⁾ El tratamiento del cáncer laríngeo infantil es difícil debido a su naturaleza agresiva, a lo delicado de la estructura anatómica pediátrica y a factores psicológicos particulares de los niños. No existe consenso en el tratamiento por lo cual se basa en la experiencia con adultos, y se ve influenciado por el deseo de preservar la laringe.^(7,9,10,11)
- Los carcinomas de nasofaringe representan solo el 1 % de todos los cánceres malignos de la infancia y el tratamiento es muy difícil, necesita un enfoque multidisciplinario para obtener resultados óptimos. Hay una fuerte correlación con la exposición al virus de Epstein Barr.^(3,12)
- El cáncer de tiroides es el cáncer endocrino más frecuente en niños y adolescentes. Representa 3 % de todos los cánceres en niños.⁽¹³⁾

- Los sarcomas son un grupo heterogéneo de cánceres con más de 50 subtipos histológicos. La mayoría es de tejido blando como los rhabdiosarcomas, angiosarcomas, fibrosarcomas y se localizan predominantemente en las extremidades.

En la base de datos de sarcomas del Memorial Sloan Kettering Centre, solo 0,5 % de todos los pacientes ingresados con diagnóstico de sarcoma lo presentaban en la región de la cabeza y el cuello. Otros centros han registrado porcentajes de hasta 11 %. ^(14,15,16,17) Los pocos estudios que se han realizado a nivel internacional de los cánceres pediátricos en cabeza y cuello muestran una incidencia mayor partir de los 10 años de edad. En Cuba se han publicado pocos casos de resultados de investigaciones epidemiológicas y de efectividad terapéutica en tumores malignos de cabeza y cuello en la población pediátrica. Por ello, se realizó el presente estudio con el objetivo de describir las características clínicas y el tratamiento de pacientes pediátricos con tumores malignos de cabeza y cuello.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo. El universo estuvo constituido por 585 pacientes con enfermedades malignas tratados en el Servicio de Oncopediatría del INOR; y la muestra estuvo conformada por los 73 pacientes con tumor de cabeza y cuello con diagnóstico histológico. Se excluyeron los pacientes sin diagnóstico histológico, y los mayores de 18 años.

El período de estudio estuvo comprendido entre el 1ro. de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2017. Las variables evaluadas fueron: edad, sexo, topografía, diagnóstico histológico y tratamiento. Para las variables estudiadas se utilizó el análisis de tablas de contingencia mediante el *test* exacto de Fisher, con un intervalo de confianza de 95 %. Los datos se procesaron en *Excel* y en el paquete estadístico SPSS versión 21.0. El estudio se realizó mediante revisión de historias clínicas, por lo que no hubo contacto directo con pacientes o familiares. No obstante, en su desarrollo se tuvieron en cuenta los principios éticos para el registro y manejo de la información y se tomaron las precauciones necesarias para el respeto a la confidencialidad de la información y su uso exclusivo en el contexto científico. El trabajo fue aprobado por el comité de ética del INOR.

RESULTADOS

Se evaluaron un total de 585 pacientes pediátricos con enfermedades malignas en el período seleccionado; de ellos, 73 presentaron diagnóstico de algún tumor de cabeza y cuello. Dentro de las características sociodemográficas de los pacientes estudiados se encontró que solo 3,3 % pacientes estaban en el grupo de 1-3 años y el rango de edad mayor de 12 años fue el más frecuente. La edad media fue de 12 años, con un mínimo de 3 años y un máximo de 18 años. En cuanto a la frecuencia según género, predominó el sexo femenino con 44 pacientes para 60,3 %, comparado con 29 pacientes masculinos, para 39,7 %, con una relación varón/hembra de 1,5:1.

Respecto a la localización tumoral, se subdividió en varios sitios anatómicos y fue la glándula tiroides la más afectada, con 26 casos (35,6 %), seguida de la nasofaringe con 15 casos (20,5%) y los ganglios cervicales con 13 casos (17,8 %). Las restantes localizaciones tuvieron una frecuencia baja (Fig.1).

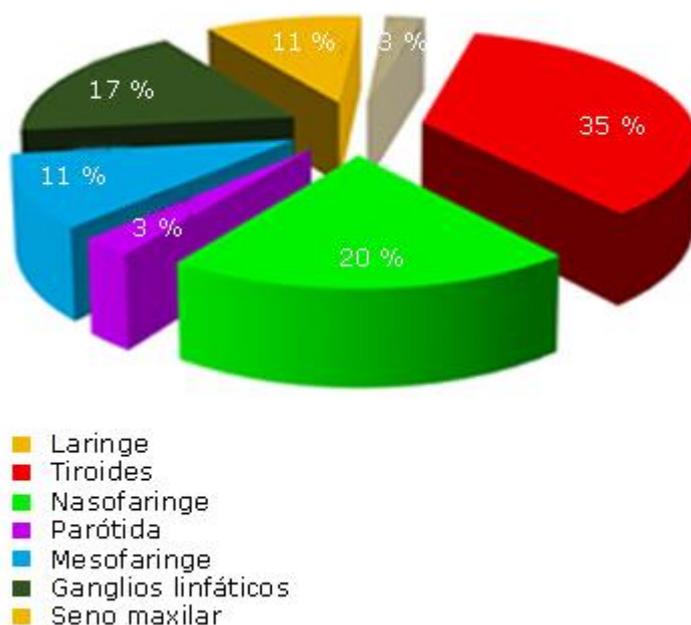


Fig. 1 – Distribución de pacientes según sitio topográfico.

Según la histología tumoral, el carcinoma papilar como la más frecuente, con 26 pacientes para 35,6 %, seguido de los rhabdomiosarcomas con 20 enfermos para 27,3 %. Otro tipo histológico de interés fue el carcinoma indiferenciado, con 14 enfermos para un 19,1 % (Fig. 2).

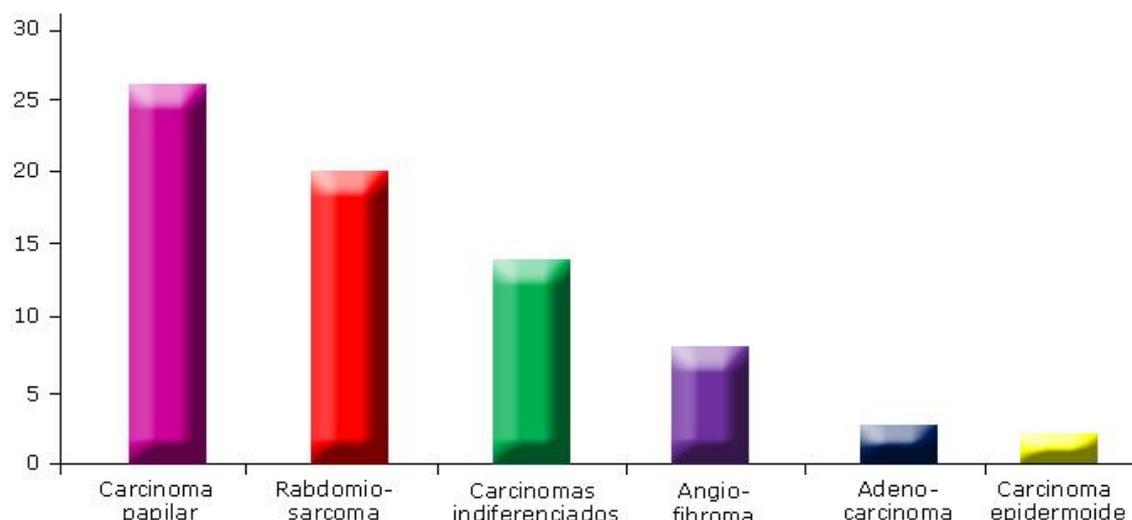


Fig. 2 – Distribución de pacientes según la histología del tumor.

El tratamiento más utilizado fue la cirugía (38,3 %) y la combinación de cirugía más radioterapia más quimioterapia (22 %). La cirugía más radioterapia y la cirugía más quimioterapia se emplearon en 17,8 y 16,4 %, respectivamente) (tabla). La aplicación de la modalidad terapéutica oncoespecífica mostró dependencia estadísticamente significativa ($p= 0,006$) con la etapa clínica

Tabla - Distribución de pacientes por tipo de tratamiento según la etapa clínica

Etapa clínica	Tratamiento										Total por etapa clínica	
	C		C+ RT		C+RT+QT		C+QT		QT+RT			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Etapa I	25	67,6	8	21,6	0	0,0	4	10,8	0	0,0	37	100,0
Etapa II	3	12,5	5	20,9	9	37,5	6	25,0	1	4,1	24	100,0
Etapa III	0	0,0	0	0,0	6	60,0	2	20,0	2	20,0	10	100,0
Etapa IV	0	0,0	0	0,0	1	50,0	0	0,0	1	50,0	2	100,0
Total	28	38,3	13	17,8	16	22,0	12	16,4	4	5,5	73	100,0

C: cirugía; RT: radioterapia; QT: quimioterapia.

DISCUSIÓN

En los estudios revisados, los tumores malignos presentan una mayor frecuencia por encima de los 6 años y son extremadamente raros antes del año de edad, lo que coincide con los resultados de nuestra serie. *Sengupta* y otros en un estudio en el Este de la India, encontraron que el mayor porcentaje (39 %) se presentó en los adolescentes por encima de los 12 años,⁽¹⁶⁾ que también concuerda con nuestra serie, con 50 %. *Chadha* y otros, publicaron un estudio donde estos tumores presentaban dos picos en la frecuencia; de 3 a

6 años y otro de 12 a 18 años.⁽¹⁸⁾ En la literatura revisada los tumores malignos de la cabeza y cuello en la edad pediátrica presentaban una incidencia más alta en varones que en hembras, *Adisa* y otros, en estudio realizado en Nigeria encuentran una relación de incidencia entre masculino y femenino de 1,9:1 mientras. *Pal*, citado por *Adisa*, halla una relación masculino: femenino de 1,78:1 con la excepción de carcinomas tiroideos.⁽¹⁹⁾ En otro estudio en Alemania, hay predominio en el sexo masculino hasta la edad de 10 años, donde la incidencia en el sexo femenino aumenta con la edad hasta sobrepasar la de los varones por encima de los 12 años. En nuestra serie hubo predominio del sexo femenino en todos los grupos de edades, pero más representativa por encima de los 12 años y esto lo atribuimos a la elevada incidencia de carcinoma tiroideo, que tiene franco predominio en el sexo femenino por encima de los 12 años.⁽²⁰⁾ En la serie estudiada que el sitio anatómico más afectado fue el tiroides con 35,6 % de los casos. Estos resultados son similares a otros estudios internacionales, exceptuando la localización tiroidea, que normalmente ocupa el tercer puesto luego de la nasofaringe y región orbitaria.⁽²¹⁾ Este dato de interés se relaciona con el hecho de que el único centro donde se realiza la aplicación de yodo radioactivo en Cuba es en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, y todos los pacientes diagnosticados y tratados quirúrgicamente en otros centros son remitidos a dicho Instituto. La localización en la nasofaringe ocupa el segundo lugar, lo que concuerda con algunos estudios internacionales y tal localización es la más frecuente de los carcinomas indiferenciados. Los sarcomas de tejido blando también tienen una predilección para la región orbitaria lo que explica esta alta incidencia en nuestro estudio.⁽¹⁾

La distribución por tipos histológicos de nuestra serie muestra resultados muy similares a los estudios internacionales con la excepción de los carcinomas tiroideos. Por ejemplo, en un estudio de la Universidad de Texas y Vito Kortein, el Hospital de niños de Toronto, Canadá, identifican como el tipo histológico más frecuente los rhabdomyosarcomas, seguido por los carcinomas del tiroides y luego los indiferenciados.⁽¹⁸⁾ En otro estudio según diferentes autores,⁽¹⁶⁾ los sarcomas son los más frecuentes con 20 %, seguido por los carcinomas indiferenciados con 15,1 %, los carcinomas de tiroides y de tipo glándula salival se describen como no comunes.^(3,14,15)

En la región de la cabeza y el cuello, los dos únicos tratamientos que se utilizan de carácter curativo son la cirugía o la radioterapia y en muchos casos la combinación de los dos para aumentar el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia.

A medida que la etapa en que se encuentra la enfermedad es más avanzada se van añadiendo más modalidades terapéuticas que incluyen la quimioterapia o inmunoterapia. Todavía faltan muchos estudios para poder mejorar la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad en los tratamientos actuales; y siempre con la vista a producir menos efectos nocivos sobre el organismo.^(20,21) En nuestro estudio hubo también una elevada utilización de la cirugía conjuntamente con la radioterapia y esto es fácil de entender, por el elevado número de casos de carcinoma tiroideos, donde la cirugía casi siempre está seguida por el uso de yodo radiactivo (¹³¹I) para el tratamiento radio-metabólico del tejido tiroideo que no pudo ser removido totalmente por la cirugía.^(22,23,24) La modalidad terapéutica oncoespecífica que se aplica va a depender de la etapa clínica que tenga el paciente, lo que representa un cumplimiento de las normas oncológicas. También se tiene en cuenta el tipo histológico del tumor. En las etapas clínicas tempranas normalmente se utiliza una sola modalidad de tratamiento y esto se demuestra en la etapa I donde predominó la cirugía como única modalidad o la adyuvancia con radioterapia.

En conclusión, el tumor maligno de cabeza y cuello más frecuente en pacientes pediátricos es el carcinoma tiroideo. El tratamiento de elección es la resección total, acompañado de radioterapia y quimioterapia, dependiendo del tipo histológico y la etapa clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rehbein J, Becerra F, Fernández A, Niklander S, Marshall M, Esguep. Cáncer oromaxilofacial en niños: parte II. Tumores odontogénicos y de glándulas salivales malignos. *Int J Odontostomatol.* 2016; 10(2):277-82.
2. Registro Nacional del Cáncer. Sección independiente para el control del cáncer (SICC). Último reporte, 2012. La Habana: MINSAP; 2013.
3. Veitía D, Liuzzi J, Correnti M, Ávila M, De Guglielmo Z, Siso S, et al. Detección de virus Epstein-Barr en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. *Rev Venez. Oncol.* 2015; 27(3):149-55.
4. Bahadur, G. Age definitions, childhood and adolescent cancers in relation to reproductive issues. *Human Reproduction.* 2000;15(1):227.
5. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de salud.2015. La Habana: MINSAP; 2016.

6. Alcalde Navarrete JM. Saber más sobre los tumores de cabeza y cuello. 2013; MEDISAN. 2012;21(12). Acceso: 23/05/2017. Disponible en: <http://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/tumores-cabeza-cuello>
7. Ries LA, Smith MA, Gurney JG. Cancer incidence and survival among children and adolescents. United States; SEER Program 1975-1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program; 1999.
8. Jason Qian Z, Jin MC, Meister KD [abstract]. Pediatric Thyroid Cancer Incidence and Mortality Trends in the United States, 1973-2013. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;145(7):593.
9. Becerra F, Rehbein J, Fernández A, Marshall M, Esguep A. Cáncer oromaxilofacial en niños: parte I. Tumores malignos de tejido duro. *Int J Odontostomatol.* 2015;9(2):313-9.
10. Rizzi M. Historia del carcinoma laríngeo en la niñez, a propósito de un caso descrito por Alejandro Volpe en Uruguay en el año 1920. *An Otorrinolaringol Urug.* 2011;88:34-46.
11. Muenscher A, Feucht HH, Kutta H, Tesche S, Wenzel S. Integration of human papilloma virus type 26 in laryngeal cancer of a child. *Auris Nasus Larynx.* 2009;36(2):232-4. doi: 10.1016/j.anl.2008.05.011. Epub 2009 Jul 14.
12. Parfenov M. Characterization of HPV and host genome interactions in primary head and neck cancers. *PNAS.* 2014;111(43):15544-9.
13. Fernández A, Becerra F, Rehbein J, Acuña S, Somarriva C, Cáceres A, et al. Cáncer bucomaxilofacial en niños III: Tumores malignos del tejido blando. *Int J Odontostomat.* 2017;11(4):387-92.
14. Qaisi M, Eid I. Pediatric head and neck malignancies. *Oral Maxillofac Surg Cli. North Am.* 2016;28(1):11-9.
15. Lilja-Fischer JK, Schrøder H, Nielsen VE. Pediatric malignancies presenting in the head and neck. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018;118:36-41. doi: 10.1016/j.ijporl.2018.12.009.
16. Sengupta S, Pal R, Samnath S, et al. *J Indian Associat Pediatric Surgeons.* 2009;14 (4): 00 -3.
17. Reilly K, Kim A, Pena MT, Dong TA. Rhabdomyosarcoma of the Head and Neck in children; Review and update. *Internat J Pediatric Otorhinolaryngol.* 2015;(9:1477- 83.

18. Chadha NK, Forte V. Pediatric head and neck malignancies. *Pediatric Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;17:471-6.
19. Adisa AO, Adeyemi BF, Oluwasola AO, Bamidele K, Akang EU, Lawoyin JO. Clinico-pathological profile of head and neck malignancies at University College Hospital, Ibadan, Nigeria. *Head Face Med.* 2011;7(9). Acceso: 04/05/2019. Disponible en: <https://head-face-med.biomedcentral.com/articles/10.1186/1746-160X-7-9>
20. Nobis P, Rholeder NH, Wolff KD. Head and Neck Salivary Gland Carcinoma selective neck dissection, yes or no? *J Oral Maxillofacial Surgery.* 2014;205-10.
21. Albright JT, Topham AK, James SR. Pediatric head and neck malignancies US incidence and trends over two decades. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;135(3):451-7.
22. American Academy of Otolaryngology- Head and Neck Surgery. Pediatric Thyroid Cancer. Acceso: 01/05/2019. Disponible en: <https://www.entnet.org/content/pediatric%20thyroid%20cancer,%202014.h>
23. Abdulai AE, Nuamah IK, Gyasi RK. Head and neck tumours in Ghanaian children. A 20 year review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(11):1378-82. doi: [10.1016/j.ijom.2012.06.004](https://doi.org/10.1016/j.ijom.2012.06.004)
24. Picardo A, Arecco F, Puntoni M, Foppiani L, Cabria M, Corvisceri S, et al. Focus on high risk DTC patients: High postoperative serum thyroglobulin level is a strong predictor of disease persistence and is associated to progression free survival. *Clin Nucl Med.* 2013;38(1):18-24. doi: [10.1097/RLU.0b013e318266d4d8](https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318266d4d8).

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de ningún tipo en la realización del estudio.

Declaración de contribución autoral

Mariuska Forteza Sáez: redactó el trabajo en su primer borrador y en su versión final, realizó la aplicación de la quimioterapia y seguimientos clínicos. Aprobó la versión final del trabajo.

Débora García Socarras: realizó la aplicación de la quimioterapia y seguimientos clínicos. Aprobó la versión final del trabajo.

Migdalia Pérez Trejo: realizó la aplicación de la quimioterapia y seguimientos clínicos. Aprobó la versión final del trabajo.

José Alert Silva: realizó la planeación del tratamiento radiante y el seguimiento clínico durante la irradiación. Aprobó la versión final del trabajo.

Jesús de los Santos Reno Céspedes: realizó los seguimientos clínicos. Aprobó la versión final del trabajo.