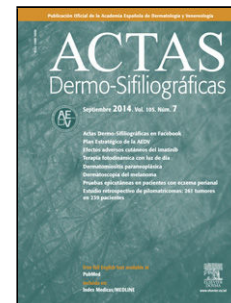


Journal Pre-proof

ANÁLISIS DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON LINFOMAS CUTÁNEOS

A. Sánchez-Merino F. Vélchez-Márquez A. Ruíz-García C.
Botella-García S. Arias-Santiago



PII: S0001-7310(25)00352-7

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2024.08.015>

Reference: AD 4372

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 23 June 2024

Accepted Date: 25 August 2024

Please cite this article as: Sánchez-Merino A, Vélchez-Márquez F, Ruíz-García A, Botella-García C, Arias-Santiago S, ANÁLISIS DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON LINFOMAS CUTÁNEOS, *Actas dermosifiliograficas* (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.08.015>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2025 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEDV.

Sección: Comunicación Breve**ANÁLISIS DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON LINFOMAS CUTÁNEOS**

Analyzing the quality of life of individuals with cutaneous lymphomas

A. Sánchez-Merino^a, F. Vílchez-Márquez^{b,c,*}, A. Ruíz-García^d, C. Botella-García^d,
S. Arias-Santiago^{b,c,e}

^a Facultad de Medicina, Universidad de Granada. Granada, España.

^b Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.

^c Instituto de investigación biosanitaria ibs.GRANADA. Granada, España.

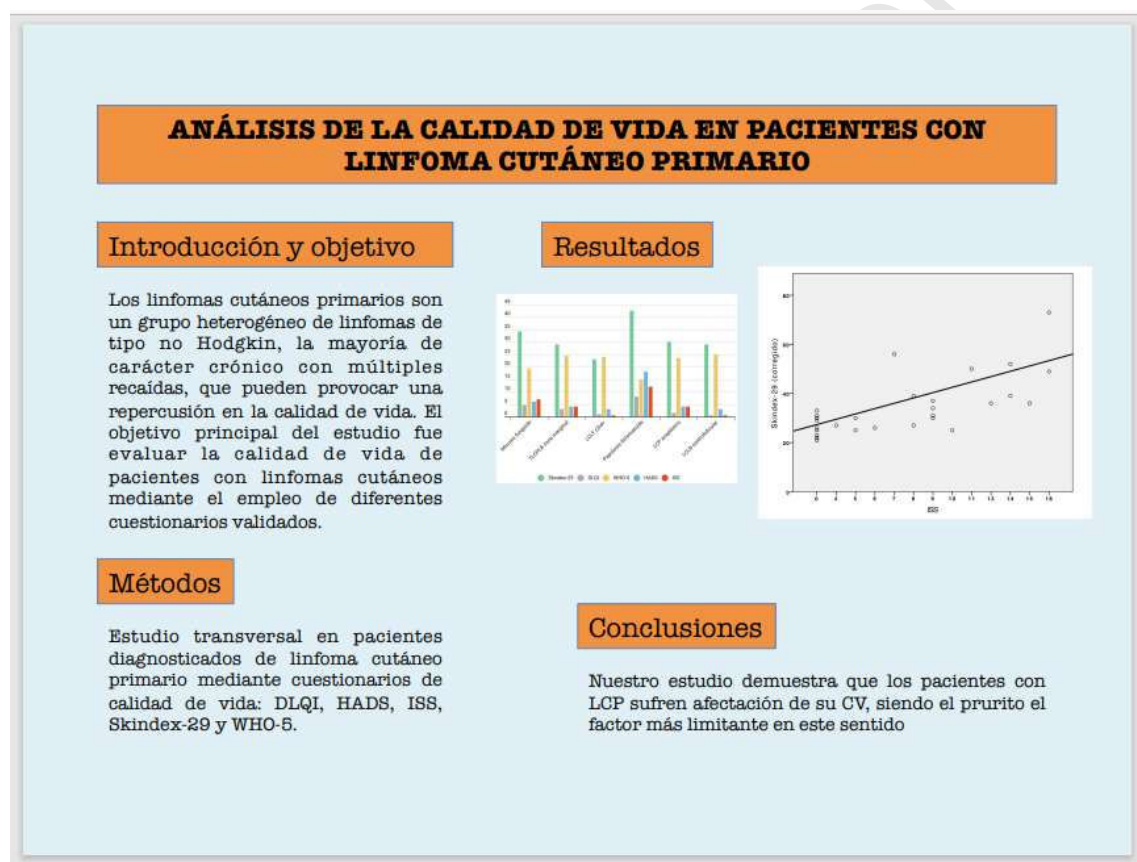
^d Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.

^e Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada. Granada, España.

* Autor para correspondencia:

E-mail: fvilchezm@hotmail.com.

Graphical Abstract



Resumen. Los linfomas cutáneos primarios son un grupo heterogéneo de linfomas de tipo no Hodgkin, la mayoría de carácter crónico con múltiples recaídas, que pueden provocar una repercusión en la calidad de vida. El objetivo principal del estudio fue evaluar la calidad de vida de pacientes con linfomas cutáneos mediante el empleo de diferentes cuestionarios validados. Se incluyeron 32 pacientes en el estudio, con una edad media de 64 años, siendo el 75% hombres y el 68,8% de los linfomas de tipo micosis fungoide. La edad, el número de tratamientos empleados y el prurito se asociaron a una peor calidad de vida, evaluada por los diferentes cuestionarios. El empleo de cuestionarios de calidad de vida puede ser útil en la evaluación holística del paciente.

Palabras clave: linfomas cutáneos primarios; calidad de vida; cuestionarios de calidad de vida; calidad de vida relacionada con la salud.

Abstract. Primary cutaneous lymphomas are a heterogeneous group of non-Hodgkin's lymphomas, most of them chronic with multiple relapses, which can have an impact on the patient's quality of life. The main aim of the study was to assess the quality of life of patients with cutaneous lymphomas using different validated questionnaires. A total of 32 patients were included in the study (mean age, 64 years; 75% men). A total of 68.8% of lymphomas were mycosis fungoides. Age, number of therapies administered and pruritus were associated with worse quality of life as assessed by the different questionnaires. The use of quality of life-questionnaires may be useful in the holistic evaluation of the patient.

Keywords: primary cutaneous lymphomas; quality of life; quality of life questionnaires; health-related quality of life.

Introducción

Los linfomas cutáneos primarios (LCP) constituyen un grupo heterogéneo de linfomas de tipo no Hodgkin cuya primera manifestación clínica es a nivel de la piel sin evidencia de afectación extracutánea en el momento del diagnóstico¹. El 75-80% de los LCP son linfomas cutáneos de linfocitos T (LCLT), y el 20-25% restante son linfomas cutáneos de linfocitos B (LCLB)². De todos ellos, la micosis fungoide (MF) es la forma más frecuente, que junto con el síndrome de Sézary (SS), representan casi la mitad de todos los LCP³.

Actualmente no existe un tratamiento curativo, por lo que la mayoría de LCP cursa de manera crónica con múltiples recaídas. Además, la visibilidad de las lesiones junto con la afectación cutánea a modo de picor, descamación y dolor puede provocar una repercusión en la calidad de vida (CV) de los pacientes^{4,5}. En los LCP el empleo de cuestionarios para valorar la CV ha sido poco estudiado, centrándose los estudios al respecto en los LCLT⁶⁻¹². Por este motivo iniciamos el estudio con el objetivo principal de evaluar la CV en los pacientes con LCP. Secundariamente, se pretendió explorar los factores asociados a una peor CV y comparar la CV entre los pacientes con MF, por ser la más frecuente, y el resto de LCP.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio transversal en pacientes diagnosticados de cualquier tipo de LCP, independientemente de su gravedad y nivel de tratamiento, que recibían asistencia sanitaria en la Unidad de Linfomas cutáneos del Hospital Universitario Virgen de las Nieves. El periodo de inclusión de pacientes en el estudio fue desde febrero hasta mayo de 2024.

Se recogieron datos demográficos y clínicos (edad, sexo, tipo de linfoma, tiempo de evolución, etc.) y se cumplimentaron los diferentes cuestionarios del estudio. Los cuestionarios relacionados con la gravedad de la enfermedad fueron la Escala Modified Severity-Weighted Assessment Tool (mSWAT) y el Itch Severity Scale (ISS). Los cuestionarios para evaluar la calidad de vida y el bienestar fueron el Skindex-29, el Dermatology Life Quality Index (DLQI), la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) y el Cuestionario de Índice de Bienestar WHO-5.

Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el paquete SPSS (SPSS para Mac, Versión 21.0 Chicago: SPSS Inc.).

Resultados

Se incluyeron 32 pacientes con LCP en el estudio, con un tiempo de evolución medio de $79,31 \pm 79,02$ meses. Las características clínico-epidemiológicas estudiadas se recogen en la Tabla 1.

Se realizó análisis bivariante para identificar factores asociados a una peor calidad de vida (Tabla 2). Se observó que a mayor edad mayor puntuación en el

DLQI ($p=0,039$). Se encontró mayor puntuación en el Skindex-29 en pacientes con mayor número de tratamientos previos ($p=0,035$). Por último, se observó que la presencia de prurito se asociaba de manera estadísticamente significativa con puntuaciones mayores en el Skindex-29 ($p<0,001$), el DLQI ($p<0,001$), el WHO-5 ($p=0,003$) y el HADS, tanto en la subescala de ansiedad ($p=0,007$) como en la de depresión ($p=0,010$). Para el resto de las variables no se encontraron hallazgos estadísticamente significativos.

Para comparar la calidad de vida entre los pacientes con MF, por ser la más frecuente, y el resto de los LCP, se realizó análisis bivalente. La prevalencia de prurito en los pacientes con micosis fungoide fue del 75% mientras que en el grupo del resto de linfomas cutáneos fue del 41,7%; del total de pacientes con prurito, sólo uno padecía un linfoma B, siendo los 19 restantes linfomas T, aunque sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Asimismo tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la MF y el resto de LCP en los diferentes cuestionarios de calidad de vida empleados.

Por último, se analizó la relación entre las puntuaciones en el Skindex-29 y en el ISS mediante regresión lineal (Figura 1). Se observó que por cada aumento de la puntuación en el ISS el Skindex-29 aumentaba en 1,14 puntos ($p<0,001$; $R=0,721$).

Discusión

En este estudio se encontraron diversos factores asociados a una peor calidad de vida en pacientes con LCP, como la edad, el número de tratamientos realizados o la presencia de prurito. La variedad de cuestionarios empleados en

la literatura para valorar la CV en pacientes con LCP complica el poder comparar los datos obtenidos, además de que la mayoría de los estudios versan sobre CV en pacientes con LCLT⁶⁻¹⁴, siendo muy pocos los que incluyen cualquier tipo de LCP^{5,15,16}. A pesar de ello, se observó que los pacientes con mayor edad presentaban una mayor puntuación en el DLQI, y por ende, una mayor afectación en su CV, lo cual está en consonancia con los estudios publicados^{5,6,16}. Otros factores clásicamente asociados a una peor CV en pacientes con LCP como el sexo femenino, los pacientes de raza negra, los estadios avanzados de enfermedad, el SS, la comorbilidad psiquiátrica o el tipo de tratamiento^{4,7} no se encontraron en nuestro estudio, probablemente por la inclusión de cualquier tipo de LCP (no sólo MF/SS); por el pequeño tamaño muestral y por no haber pacientes con SS o de diferentes grupos étnicos/raciales.

Por otro lado, en el estudio se encontraron más casos de Skindex-29 grave en pacientes con más de dos tratamientos previos. Se ha descrito que el tratamiento con corticoides o interferón está asociado a una peor CV⁵, principalmente por su asociación con ansiedad y depresión. Sin embargo, en la literatura la asociación entre número de tratamientos previos y casos graves en el Skindex-29 no ha sido descrita hasta el momento. Esta asociación puede interpretarse como que los pacientes que han sido tratados con más de dos tratamientos tienen peor CV, ya que en ellos el empleo de diferentes medidas terapéuticas no ha sido efectiva, y por tanto su afectación es mayor al no haberse conseguido un control clínico de la enfermedad. Es por tanto un dato importante a tener en cuenta en el manejo clínico y terapéutico de estos pacientes.

A pesar de que en nuestro estudio no se encontró asociación entre la CV y el HADS, los resultados muestran que probablemente hasta cinco pacientes podrían haber sido diagnosticados de ansiedad, y hasta dos de depresión. Este hecho es de gran trascendencia, ya que numerosos estudios inciden en la repercusión que tienen los pacientes con LCP no sólo en el componente físico, sino también en el emocional, económico y funcional, lo cual influye negativamente en su CV⁹⁻¹¹. Un estudio recientemente publicado muestra el coste que supone el tratamiento y la atención de los pacientes con LCP en España¹⁹ lo que refleja el componente económico de la enfermedad, especialmente en aquellos países donde los pacientes asumen los costes.

El principal hallazgo de nuestro estudio es que la presencia de prurito se asocia con puntuaciones mayores en el Skindex-29, el DLQI, el WHO-5 y el HADS, tanto en la subescala de ansiedad como en la de depresión. Además, se observó una asociación positiva entre los valores del ISS y del Skindex-29. El prurito por tanto fue el síntoma más invalidante y que más se asoció a una disminución en la CV medida por los diferentes cuestionarios del estudio. Este hecho está en consonancia con los estudios actuales^{4,5,17}, en donde el prurito es descrito por los pacientes como el síntoma más frecuente y que más les afectaba en su vida diaria, interfiriendo con el sueño y asociándose a un gran impacto en la CV. Este síntoma es común en los LCP, pero es más frecuente en los LCLT, en donde el empeoramiento del prurito se asocia con la progresión de la enfermedad, la recaída o la infección, teniendo especial importancia el manejo terapéutico del mismo para mejorar la CV de los pacientes¹⁸. Acorde a lo publicado en la literatura, en nuestro estudio el prurito afectaba más a pacientes con LCLT,

aquejando este síntoma sólo uno de los pacientes con LCLB, de modo que en este grupo la afectación en su CV podría deberse a causas distintas.

Finalmente, no se encontraron diferencias en la CV entre la MF y el resto de LCP en los diferentes cuestionarios empleados. Pensamos que este hecho es debido a la infrarrepresentación de los LCP no MF en la muestra. Algunos estudios apuntan a que los LCLT tienen peor CV que los LCLB¹⁵; aun así es un tema poco estudiado y en donde hace falta mayor investigación para poder esclarecer esta cuestión.

Las principales limitaciones del estudio fueron su diseño transversal, que conlleva a que no se pueden establecer asociaciones causales al no haber seguimiento; el pequeño tamaño muestral, con una pequeña proporción de los LCP no MF; y la falta de un grupo de control.

En conclusión, nuestro estudio demuestra que los pacientes con LCP sufren afectación de su CV, siendo el prurito el factor más limitante en este sentido. Por todo lo expuesto con anterioridad, y teniendo en cuenta el carácter crónico de esta patología, junto con la no existencia de un tratamiento curativo, y la repercusión en la CV que sufren los pacientes, el desarrollo de un cuestionario específico para los LCP sigue siendo de vital importancia.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité Provincial de Ética de la Investigación de Granada, de acuerdo a lo establecido en la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado de los participantes, de manera verbal o por escrito. La confidencialidad de los datos de los participantes fue rigurosamente preservada, utilizándose una base de datos anónima para realizar los análisis.

Financiación

Para la realización de este trabajo no se ha recibido ninguna financiación.

Declaraciones**Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Ética de la publicación

1. ¿Su trabajo ha comportado experimentación en animales?:

No

2. ¿En su trabajo intervienen pacientes o sujetos humanos?:

Sí

Si la respuesta es afirmativa, por favor, mencione el comité ético que aprobó la investigación y el número de registro.:

CEIm Provincial de Granada. N° de registro: 202499901225022

Si la respuesta es afirmativa, por favor, confirme que los autores han cumplido las normas éticas relevantes para la publicación. :

Sí

Si la respuesta es afirmativa, por favor, confirme que los autores cuentan con el consentimiento informado de los pacientes. :

Sí

3. ¿Su trabajo incluye un ensayo clínico?:

No

Se trata de un estudio transversal

4. ¿Todos los datos mostrados en las figuras y tablas incluidas en el manuscrito se recogen en el apartado de resultados y las conclusiones?:

Sí

Bibliografía

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours [Internet; beta version ahead of print]. WHO classification of tumours series, 5th ed., vol. 11 Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2022.
2. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703-14.
3. Dummer R, Vermeer MH, Scarisbrick JJ, Kim YH, Stonesifer C, Tensen CP, et al. Cutaneous T cell lymphoma. *Nat Rev Dis Primer*. 2021;7(1):61.
4. Jonak C, Porkert S, Oerlemans S, Papadavid E, Molloy K, Lehner-Baumgartner E, et al. Health-related Quality of Life in Cutaneous Lymphomas: Past, Present and Future. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(7):640-6.
5. Sampogna F, Frontani M, Baliva G, Lombardo GA, Alvetreti G, Di Pietro C, et al. Quality of life and psychological distress in patients with cutaneous

lymphoma. *Br J Dermatol*. 2009;160(4):815-22.

6. Demierre MF, Gan S, Jones J, Miller DR. Significant impact of cutaneous T-cell lymphoma on patients' quality of life: results of a 2005 National Cutaneous Lymphoma Foundation Survey. *Cancer*. 2006;107(10):2504-11.

7. Shinohara MM, Mahurin HM, Tarabackar E, Hippe DS, Lachance K, Kim EJ, et al. Health-related quality of life in cutaneous T-cell lymphoma: A cross-sectional survey study. *Skin Health Dis*. 2021;1(3):e45.

8. Rosenthal JM, Kim EJ. Health-related quality of life in cutaneous T-cell lymphoma: examining all sides of the issue. *Br J Dermatol*. 2020;182(1):20-1.

9. Dalal M, Mitchell S, McCloskey C, Zagadailov E, Gautam A. The clinical and humanistic burden of cutaneous T-cell lymphomas and response to conventional and novel therapies: results of a systematic review. *Expert Rev Hematol*. 2020;13(4):405-19.

10. Holahan HM, Farah RS, Fitz S, Mott SL, Ferguson NN, McKillip J, et al. Health-related quality of life in patients with cutaneous T-cell lymphoma? *Int J Dermatol*. 2018;57(11):1314-9.

11. Engin B, Keçici AS, Uzun AÖ, Yalçın M. Psychiatric comorbidity, depression, and anxiety levels and quality of life of the patients with mycosis fungoides. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13922.

12. Semenov YR, Rosenberg AR, Herbosa C, Mehta-Shah N, Musiek AC. Health-related quality of life and economic implications of cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2020;182(1):190-6.

13. Nguyen M, LeWitt T, Pang Y, Bagnowski K, Espinosa ML, Choi J, et al. Lifestyle, demographic and Skindex measures associated with cutaneous T-cell lymphoma: a single institution cohort study. *Arch Dermatol Res*.

2023;315(2):275-8.

14. Ottevanger R, van Beugen S, Evers AWM, Willemze R, Vermeer MH, Quint KD. Quality of life in patients with Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2021;35(12):2377-87.

15. Martinez XU, Chowdhury A, Stiller T, Palmer J, Loscalzo M, Barrios E, et al. The impact of gender, age, race/ethnicity, and stage on quality of life in a spectrum of cutaneous lymphomas. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2021;29(11):6669-79.

16. Porkert S, Lehner-Baumgartner E, Valencak J, Knobler R, Riedl E, Jonak C. Patients' Illness Perception as a Tool to Improve Individual Disease Management in Primary Cutaneous Lymphomas. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(2):240-5.

17. Ottevanger R, van Beugen S, Evers AWM, Willemze R, Vermeer MH, Quint KD. Itch in patients with cutaneous T-cell lymphoma as a quality of life indicator. *JAAD Int*. 2022;9:57-64.

18. Serrano L, Martinez-Escala ME, Zhou XA, Guitart J. Pruritus in Cutaneous T-Cell Lymphoma and Its Management. *Dermatol Clin*. 2018;36(3):245-58.

19. Navarro Matilla B, Ortiz Romero PL, Pujol Vallverdú RM, Combalia Escudero A, Zapata Paz I, González Barca E, et al. Cost of Treating Cutaneous T-Cell Lymphoma in Spain: Analysis of MICADOS Study Data by Disease Stage. *Actas Dermosifiliogr*. 2024;115(2):119-29.

Figuras

Figura 1. Ajuste bivalente de los valores del Skindex-29 con respecto al ISS. Se observa una asociación positiva entre los valores del ISS y del Skindex-29 ($p < 0,001$, IC 95% 0,908-1,922).

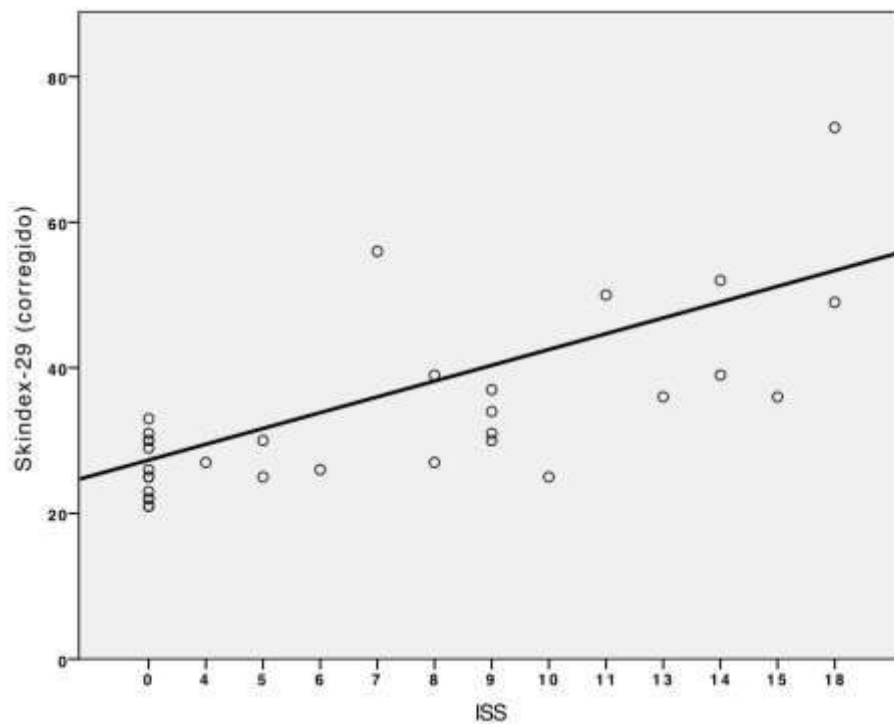


Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de la muestra (n=32)

Variable	Número (%) o media $\pm$ DE
Edad (años)	64,19 $\pm$ 15,28
Sexo	
Varón	24 (75%)
Mujer	8 (25%)
Tipo de LCP	
Micosis fungoide	22 (68,8%)
Trastorno linfoproliferativo cutáneo primario de linfocitos B de la zona marginal	3 (9,4%)
Trastorno linfoproliferativo cutáneo primario de célula pequeña/mediana CD4+	2 (6,3%)
Papulosis linfomatoide	2 (6,3%)
LCP anaplásico de células grandes	2 (6,3%)

LCLB centrofolicular	1 (3,1%)
Estadio (MF n=22)	
IA	11 (50%)
IB	5 (22,7%)
IIA	1 (34,5%)
IIIA	2 (9,1%)
IVA	1 (4,5%)
IVB	2 (9,1%)
Estadio (no MF n=10)	
T1aN0M0	5 (50%)
T2bN0M0	1 (10%)
T2cN0M0	1 (10%)
T3aN0M0	2 (20%)
T3bN0M0	1 (10%)
Tiempo de seguimiento (meses)	MF 46,61 $\pm$ 37,77
	No MF 35,89 $\pm$ 32,57

Número de tratamientos realizados	$1,97 \pm 1,4$
mSWAT (MF n=22)	$19,59 \pm 38,42$
ISS	$6 \pm 5,97$
Skindex-29	$33,12 \pm 11,71$
DLQI	$4,03 \pm 4,74$
HADS	
Ansiedad	$3,66 \pm 4,42$
Depresión	$2,34 \pm 3,58$
WHO-5	$20,31 \pm 5,46$

Tabla 2. Análisis de factores asociados a mayor puntuación en Skindex-29, DLQI, HADS y WHO-5. Las puntuaciones en el Skindex-29 se clasificaron entre leve-moderado (<44) y grave (≥ 44), en el DLQI entre no afectación (<11) y afectación (≥ 11) en la calidad de vida, en el HADS entre <10 (caso poco probable) y ≥ 10 (caso probable), y en el WHO-5 entre no afectación (<13) y afectación (≥ 13) en el bienestar.

Variables	Skindex-29		Valor p	DLQI		Valor p
	Leve-moderado	Grave		No afectación	Afectación	
Edad	27 (84,37%)	5 (15,6%)	0,325	29 (90,62%)	3 (9,4%)	0,039
Sexo						
Varón	21 (65,62%)	3 (9,4%)	0,367	22 (68,75%)	2 (6,3%)	0,592
Mujer	6 (18,75%)	2 (6,3%)		7 (21,87%)	1 (3,1%)	
Tiempo de evolución	27 (84,37%)	5 (15,6%)	0,949	29 (90,62%)	3 (9,4%)	0,718
Número de tratamientos realizados						
	23 (71,87%)	3 (9,4%)	0,035	24 (75%)	2 (6,3%)	0,127

≤ 2	4 (12,5%)	2 (6,3%)		5 (15,62%)	1 (3,1%)	
> 2						
Estadio MF						
$< \text{IIB}$	14 (43,75%)	3 (9,4%)	0,675	15 (46,87%)	2 (6,3%)	0,558
$\geq \text{IIB}$	4 (12,5%)	1 (3,1%)		4 (12,5%)	1 (3,1%)	
mSWAT MF	18 (81,81%)	4 (18,2%)	0,118	19 (86,36%)	3 (13,6%)	0,132
Prurito						
Si	15 (46,87%)	5 (15,6%)	<0,001	17 (53,12%)	3 (13,6%)	<0,001
No	12 (37,5%)	0		12 (37,5%)	0	

Variables	HADS				Valor p		WHO-5		Valor p
	Ansiedad (A)		Depresión (D)				No	Afectación	
	<10	≥10	<10	≥10	A	D	afectación (>13)	(≤13)	
Edad	27(84,3%)	5(15,6%)	30(93,7%)	2(6,3%)	0,195	0,554	28(87,5%)	4 (12,5%)	0,271
Sexo									
Varón	22(68,7%)	2 (6,3%)	23(71,8%)	1(3,1%)	0,085	0,444	21(65,6%)	3 (9,4%)	0,746
Mujer	5 (15,6%)	3 (9,4%)	7 (21,8%)	1(3,1%)			7(21,8%)	1 (3,1%)	
Tiempo de evolución									
	27(84,3%)	5(15,6%)	30(93,7%)	2(6,3%)	0,798	0,661	28 (87,5%)	4 (12,5%)	0,570
Número de tratamientos realizados									
≤2	22(68,7%)	4(12,5%)	24 (75%)	2(6,3%)	0,098	0,532	23 (71,6%)	3 (9,4%)	0,424
>2	5 (15,6%)	1 (3,1%)	6 (18,7%)	0			5 (15,6%)	1 (3,1%)	
Estadio MF									
<IIB	14(63,6%)	3(13,6%)	15(68,2%)	2 (9%)	0,675	0,589	14 (63,6%)	3 (13,6%)	0,675
≥IIB	4 (18,2%)	1 (4,5%)	5 (22,7%)	0			4 (18,2%)	1 (4,5%)	
mSWAT MF	18(81,8%)	4(18,2%)	20(90,9%)	2 (9%)	0,195	0,554	18(81,8%)	4 (18,2%)	0,484
Prurito									

Si	15(46,8%)	5(15,6%)	18(56,2%)	2(6,3%)	0,007	0,010	16 (50%)	4 (12,5%)	0,003
No	12(37,5%)	0	12(37,%)	0			12 (37,5%)	0	

Journal Pre-proof