

Tratamiento con HeberFERON® del carcinoma basocelular en la Atención Primaria de Salud en Cuba

HeberFERON® Treatment of Basal Cell Carcinoma in Primary Healthcare in Cuba

Jorge Vega Abascal^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9038-8499>

Antonia Álvarez Fernández¹ <https://orcid.org/0000-0001-9235-9763>

Kirenia Ventura Nieves² <https://orcid.org/0000-0001-9949-1222>

Alejandro Fernández Hidalgo¹ <https://orcid.org/0000-0001-9261-3135>

Sandra Nodal Trujillo³ <https://orcid.org/0000-0002-2900-5089>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Policlínico Docente “José Ávila Serrano”. Holguín, Cuba.

²Hospital Clínico Quirúrgico “Lucia Ñíguez”. Holguín, Cuba

³Dirección Municipal de Salud. Cumanayagua. Cienfuegos, Cuba

*Autor para correspondencia: vegabascalhlg@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El cáncer de piel es el tipo de cáncer más frecuente en el ser humano, el carcinoma basocelular es el más común de todos los cánceres de piel (80-90 %). Excepcionalmente producen metástasis, pero pueden causar significativa morbilidad e involucran a edades más jóvenes, se tratan con éxito mediante cirugía, radioterapia, quimioterapia y crioterapia, generalmente en el nivel secundario de salud, sin embargo, estos tratamientos no siempre son posibles o deseables. El HeberFERON® es una combinación de interferones alfa y gamma humanos recombinantes, que ha mostrado producir efectos sinérgicos en la reducción de la proliferación de varias líneas de células cancerosas, esta formulación ha sido aprobada en Cuba para el tratamiento del carcinoma basocelular.

Presentación de casos: Se presentaron tres casos con diagnóstico de carcinoma basocelular, localizados en la cara, tratados con HeberFERON®, en dos casos fue observada la desaparición de la lesión al finalizar la tercera semana de tratamiento. En el tercer caso, una mujer de 84 años de edad, al finalizar el primer ciclo de tratamiento, fue reducido el tamaño de la lesión tratada y desapareció otra lesión adyacente que no recibió directamente tratamiento, la lesión residual, en esta paciente, fue valorada por ultrasonido para determinar su extensión y profundidad, en los tres casos las reacciones adversas fueron leves y transitorias.

Conclusiones: El HeberFERON® es una opción efectiva y segura para el tratamiento del carcinoma basocelular en la atención primaria de salud en Cuba.

Palabras clave: neoplasias cutáneas; carcinoma basocelular; tratamiento; HeberFERON®; ultrasonografía; atención primaria de salud; Cuba.

ABSTRACT

Introduction: Skin cancer is the commonest type of cancer in humans. Basal cell carcinoma is the commonest of all skin cancers, accounting for 80% to 90% of all cases. Exceptionally, they metastasize, but can cause significant morbidity and involve younger ages. They are successfully treated by surgery, radiotherapy, chemotherapy and cryotherapy, mostly at the secondary level of health. However, these treatments are not always possible or desirable. HeberFERON® is a combination of recombinant human alpha and gamma interferons, which has been shown to produce synergistic effects in reducing the proliferation of several lines of cancer cells. This formulation has been approved in Cuba for treating basal cell carcinoma.

Case presentation: Three cases are presented with a diagnosis of basal cell carcinoma, located on the face, treated with HeberFERON®. In two cases, the lesion was observed to disappear at the end of the third week of treatment. In the third case, an 84-year-old woman, at the end of the first cycle of treatment, the size of the treated lesion was reduced and another adjacent lesion disappeared, which did not receive direct treatment. In this patient, the residual lesion was assessed by ultrasound to determine its extension and depth. In the three cases, the adverse reactions were mild and transitory.

Conclusions: HeberFERON® is an effective and safe option for treating basal cell carcinoma in primary health care in Cuba.

Keywords: skin neoplasms; base cell carcinoma; treatment; HeberFERON®; ultrasonography; primary healthcare; Cuba.

Recibido: 13/12/2019

Aceptado: 24/07/2020

Introducción

El cáncer de piel es uno de los más comunes a nivel mundial y su incidencia ha aumentado en las últimas décadas.⁽¹⁾

El carcinoma basocelular (CBC) es el cáncer de piel más frecuente en el ser humano, en la población de color de piel blanca, representa aproximadamente entre un 80 y un 90 % de los cánceres cutáneos no melanoma.⁽²⁾

Excepcionalmente los CBC producen metástasis, pero pueden causar significativa morbilidad e involucran a grupos etarios cada vez más jóvenes. En Cuba, durante el año 2017, mostraron la mayor tasa de incidencia ajustada entre todas las localizaciones de cáncer.⁽³⁾

Los CBC afectan de manera considerable a la población adulta laboralmente activa, representan un gran impacto económico y social en los servicios de salud y en días laborables perdidos, también hay una afectación psicológica, ya que pueden aparecer en lugares visibles de la cara y deteriorar la calidad de vida.

Los interferones son un grupo de glicoproteínas que se producen naturalmente en el organismo de los mamíferos y poseen modos bioquímicos y celulares de acciones que han demostrado actividad en el tratamiento de numerosas y diversas enfermedades malignas.⁽⁴⁾

La acción antitumoral de los interferones (IFNs) está mediada, fundamentalmente, por la inhibición del crecimiento de las células tumorales y por la inducción de la apoptosis de estas (muerte celular programada). Los IFNs pueden detener el crecimiento tumoral por diferenciación de la célula tumoral,

también pueden actuar a nivel del ciclo celular donde el IFN- α tiene como blancos a los genes c-myc, pRB, cyclin D3 y cdc25A, controlando la apoptosis, el IFN- γ puede ejercer un efecto antitumoral, el cual es dependiente del estado de diferenciación de las células y de los niveles de los receptores para IFNs.⁽⁵⁾

El HeberFERON[®] es una combinación sinérgica de interferones recombinantes humanos alfa 2b y gamma, producido por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), de la Habana, Cuba y comercializado por Heber Biotec, S.A., el medicamento se presenta en bulbos como polvo liofilizado para inyección de 3,5 millones de unidades internacionales (MUI), la dosis recomendada es 10,5 MUI del polvo reconstituido con agua para inyección, administrada 3 veces por semana durante 3 semanas, por vía perilesional (intradérmica) o intralesional.⁽⁴⁾ En el sitio de ensayos clínicos JAS, del Policlínico Docente “José Ávila Serrano”, de Velasco, en Holguín, se han conducido varios ensayos clínicos, en la actualidad se lleva a cabo, en coordinación con el CIGB, el estudio nacional Aurora sobre la “Efectividad y Seguridad de HeberFERON[®] en pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular en la práctica médica habitual” (código: IG/AGI/NB/1804), en este reporte se presentan los resultados de tres casos tratados con HeberFERON[®] en la atención primaria de salud.

Presentación de casos

Caso 1

Paciente masculino, de 40 años, de ocupación campesino, con exposición al sol de 4 horas diarias de lunes a viernes, fototipo de piel II, sin antecedentes patológicos personales de enfermedad, con lesión en hombro izquierdo de 35 mm de longitud, de aspecto céreo, con bordes irregulares pero bien definidos, con tendencia a la ulceración y presencia de telangiectasias que van hacia la zona ulcerada (Fig. 1A). Después del examen general, se realizó biopsia (No. 183406) que informó carcinoma basocelular nodular o sólido, se indicaron exámenes de laboratorio (hemoglobina, hematocrito, leucograma con diferencial, recuento de plaquetas, alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, glicemia y creatinina), que estaban dentro de rangos normales, se determinó la proteína c reactiva de alta sensibilidad antes del inicio del tratamiento con un valor de 3,

54 mg/dl. La enfermedad fue clasificada como estadio II y previo consentimiento informado del paciente se inició tratamiento con HeberFERON® en dosis de 10,5 UI, por vía perilesional, tres veces por semana, durante tres semanas, las reacciones adversas como fiebre, cefalea, mialgias, dolor y eritema en sitio de inyección fueron leves y de corta duración, al finalizar la semana 3 de tratamiento la lesión había desaparecido (Fig. 1B) y los exámenes de laboratorio al finalizar el tratamiento se encontraban en rangos normales, el nivel de la proteína c reactiva de alta sensibilidad fue de 0,97 mg/dl. Se obtuvo una respuesta clínica completa con buena calidad de la cicatrización.

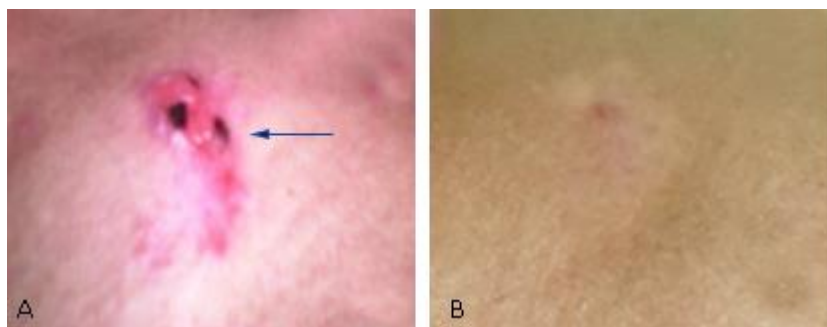


Fig.1- Paciente masculino de 40 años, campesino, con exposición prolongada al sol (4 horas diarias).

- A: Lesión en hombro izquierdo, de 35 mm, aspecto céreo, bordes irregulares (flecha)
 B. Desaparición de la lesión a la tercera semana de tratamiento con HeberFERON®, con buena calidad de cicatrización

Caso 2

Paciente masculino de 68 años, jubilado, desde los 15 años trabajó en el campo y 12 años en servicios comunales, con exposición al sol de 5 horas diarias de lunes a viernes, fototipo de piel II, con antecedentes patológicos personales de hipertensión arterial y glaucoma, con lesión en la nariz de 20 mm de longitud, de aspecto céreo, con bordes irregulares pero bien definidos con tendencia a la ulceración y presencia de telangiectasias que van hacia la zona ulcerada (Fig. 2A), después del examen general, se realizó biopsia (No.184117) que informó carcinoma basocelular nodular o sólido, se indicaron exámenes de laboratorio que se encontraron dentro de rangos normales, la enfermedad fue clasificada como estadio I y previo consentimiento informado del paciente se inició tratamiento

con HeberFERON® en dosis de 10,5 UI, por vía perilesional, tres veces por semana, durante tres semanas, las reacciones adversas fueron cefalea, malestar general y mialgias, consideradas como leves y de corta duración, al finalizar el tratamiento a la 3 semana la lesión había desaparecido (Fig. 2B) y los exámenes de laboratorio al finalizar el tratamiento se encontraban en rangos normales, fue obtenida una respuesta clínica completa con buena calidad de la cicatrización.

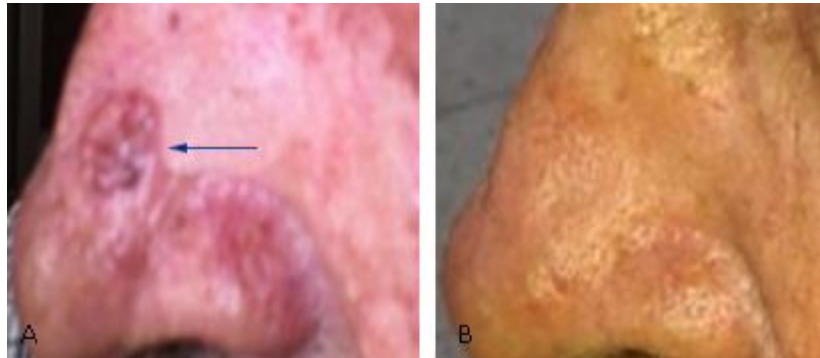


Fig. 2- Paciente masculino, 68 años de edad, extrabajador de servicios comunales, con exposición prolongada al sol.

- A. lesión de 20 mm en la nariz, de aspecto céreo, bordes irregulares, pero bien definidos, con tendencia a la ulceración y telangiectasias hacia la zona ulcerada.
- B. desaparición de la lesión a la tercera semana de tratamiento con HeberFERON®, respuesta completa y buena calidad de la cicatrización.

Caso 3

Paciente femenina de 84 años de edad, campesina, con exposición frecuente al sol, fototipo de piel II, con antecedentes patológicos personales de hipertensión arterial, al examen físico una talla de 150 cm y un peso de 34 kg y con un Índice de Masa Corporal de 15 kg/m², con 2 lesiones en la cara de 25 y 15 mm (Fig. 3A) en zona frontal, la lesión mayor, nódulo ulcerada, con presencia de telangiectasias, la superficie cubierta de cera y costras hemáticas friables, fue realizada biopsia de la lesión mayor (No. 184115), que informó carcinoma basocelular nodular. La enfermedad fue clasificada como estadio II y previo consentimiento informado de la paciente, fue iniciado tratamiento con HeberFERON® en dosis de 10,5 UI, por vía perilesional, tres veces por semana, durante tres semanas. Las reacciones adversas fueron leves e incluyeron: fiebre, anorexia, inapetencia, dolores óseos, edema y eritema perilesional. Al finalizar

el primer ciclo de tratamiento a las 16 semanas, el tamaño de la lesión mayor era de 15 mm y la lesión menor había desaparecido (Fig. 3B). En la lesión tratada se obtiene una respuesta clínica parcial, la calidad de la cicatrización fue regular, los exámenes al finalizar el primer ciclo de tratamiento se encontraban en rangos normales, la paciente fue sometida a un segundo ciclo de tratamiento con dosis similares al primer ciclo, al evaluar la pacientes a las 16 semanas de iniciado segundo ciclo, fue observada discreta reducción de la lesión a 12 mm, con regular calidad de la cicatrización (Fig. 3C), los exámenes de laboratorio se mantenían en rangos normales y la reacciones adversas fueron leves como inapetencia y decaimiento.



Fig. 3- Paciente femenina de 84 años de edad, campesina, con exposición frecuente al sol.

A. Dos lesiones en la frente de 25 mm (flecha negra) y 15 mm (flecha verde), nódulo ulceradas, con telangiectasias, la superficies cubiertas de cera y costras hemáticas friables.

B. Al finalizar el primer ciclo de tratamiento a las 16 semanas, el tamaño de la lesión mayor era de 15 mm con espuesta clínica parcial y calidad de la cicatrización regular (flecha negra) y la lesión menor había desaparecido (flecha verde).

C. segundo ciclo de tratamiento, discreta reducción de la lesión a 12 mm (flecha).

A la paciente le fue realizado un ultrasonido de la lesión (Fig. 4B). Se observa una lesión hipocóica, de bordes irregulares, pero bien definidos, con un diámetro de 12 x 3 mm aproximadamente y se detectaron ramificaciones de la lesión más allá del área definida, esta paciente será sometida a un tercer ciclo de tratamiento.

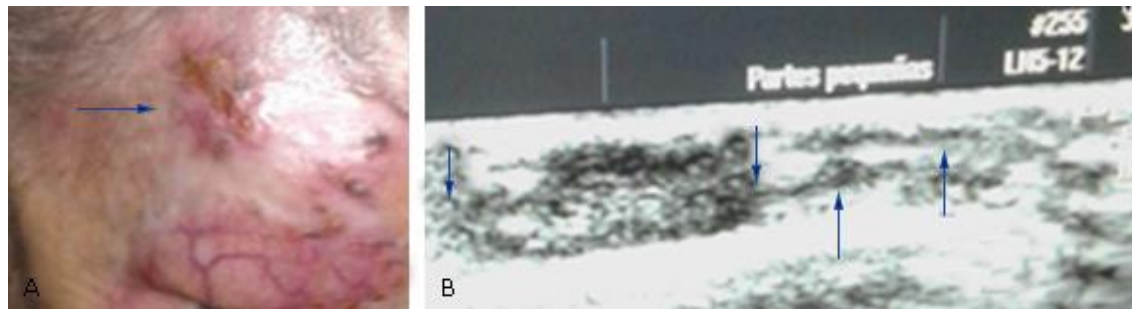


Fig. 4- Ultrasonido de la lesión de la paciente femenina de 84 años de edad.

- A. Aspecto de la lesión a las 16 semanas del 2do ciclo de tratamiento con HeberFERON® (flecha negra).
- B. Ultrasonografía de la lesión donde se observa área hipoecoica de bordes irregulares, pero bien definidos con diámetro aproximado de 14 x 6 mm (flechas rojas) y ramificaciones de la lesión más allá del área definida (flechas azules).

Discusión

El aumento de la incidencia del CBC se debe a diversos factores, como la mayor exposición a la radiación ultravioleta procedente del sol, aunque también es debido al envejecimiento poblacional, al deterioro de la capa de ozono, al mayor número de pacientes sometidos a cirugía con confirmación histológica y a la mejoría en las pesquisas de este cáncer, con mayor conciencia del mismo en la población y los médicos.^(1,6)

El tratamiento del CBC es específico para cada paciente y depende de la localización de la lesión, si es primario o recidivante, la resistencia al tratamiento, la edad del paciente, si la lesión se considera curable. La mejor opción terapéutica es la remoción quirúrgica, otras opciones terapéuticas son: la farmacoterapia tópica o sistémica, la radioterapia, el láser, la crioterapia, la terapia fotodinámica; generalmente practicadas en la atención secundaria de salud, algunas muy costosas y no disponibles en la atención primaria de salud.⁽⁶⁾

En ocasiones, la lesión es resistente a las terapias disponibles, la cirugía no es posible por la localización de la lesión y las preocupaciones cosméticas por las cicatrices y la desfiguración por mutilación que puede ocasionar, así como la recidiva o la aparición de lesiones nuevas, esto hace difícil el tratamiento del cáncer de piel, sobre todo en lesiones consideradas de alto riesgo.

En la atención primaria de salud, hemos utilizado el HeberFERON® en pacientes con las características anteriores.

Hasta el 10 % de los CBC son difíciles de tratar porque son agresivos o producen recurrencias múltiples, por lo que necesitan cirugías invasivas o tratamiento con radioterapia, o requieren considerables excisiones quirúrgicas con reconstrucciones complejas.⁽⁷⁾

La excisión quirúrgica es considerada la mejor opción para el tratamiento del CBC, pero en pacientes de alto riesgo o con criterios de mutilación, el HeberFERON®, una combinación que contiene IFN α 2b y IFN γ , en proporciones sinérgicas antiproliferativas que inhiben el crecimiento de células tumorales, solo o en combinación con otros tratamientos como radio o quimioterapia, podría ser considerada la mejor opción terapéutica.

Los INFs son una familia de polipéptidos con funciones pleotrópicas que son producidos por diversas células en respuesta a estímulos diferentes, además tienen una potente propiedad antiviral. Los INFs tienen actividad anti proliferativa y anticancerígena, inhiben directamente la proliferación de células tumorales y tienen un efecto inhibitorio más marcado en las células del tumor que en las células normales, también es conocido que inducen la apoptosis en algunas células, así no solo inhiben directamente las células del tumor y las destruyen, sino también indirectamente las inhiben al estimular el sistema inmunológico.⁽³⁾

En el CIGB donde son producidos ambos INFs y con más de una década de experiencia en su uso clínico y mecanismos de acción, *Bello*⁽¹⁾ logro combinar racionalmente ambas moléculas y obtuvo un efecto antitumoral más potente.

Estos interferones pueden ser el tratamiento anti neoplásico ideal, ya que ejercen un efecto apoptosico y antiproliferativo, promueven la antiangiogénesis e inducen la respuesta inmune. Por tanto, en oncología, son opciones terapéuticas en tumores sólidos como los melanomas, el carcinoma de células renales y el sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA⁽³⁾ y recientemente han sido usados con éxito, como primera línea o tratamiento compasivo en el osteoblastoma, la neoplasia intraepitelial cervical y el cáncer de vejiga.^(3,8)

La vía de señalización Hedgehog tiene un papel clave en la proliferación celular, el crecimiento y la diferenciación de las células tumorales, también controla su

capacidad migratoria y de formación de metástasis y por tanto la agresividad que las caracteriza, la vía Hedgehog está implicada en la mayoría de los CBC, pierde actividad en los adultos, su anómala activación puede ocasionar tumores, como ocurre en el carcinoma basocelular, donde además de activada puede estar hiperactivada, aun en ausencia de un estímulo externo, al bloquear esta vía oncogénica, se puede paralizar la proliferación celular y controlar la enfermedad.⁽⁹⁾

En el caso uno, en la proteína c reactiva de alta sensibilidad (PCR us) apreciamos una disminución al finalizar el ciclo en comparación con las cifras al inicio del tratamiento con HeberFERON®, la proteína c reactiva es un reactante de fase aguda en suero, que refleja daño tisular y un marcador inflamatorio bien establecido, predictor de enfermedad cardiovascular y de otras enfermedades, se ha asociado la inflamación crónica a la iniciación del tumor, pero también ha sido asociada con la progresión de la enfermedad, se ha evidenciado la asociación entre un nivel elevado de PCR us y una menor supervivencia en varios tipos de cáncer.⁽¹⁰⁾

La PCR us parece ser un valioso predictor en el pronóstico de tumores sólidos y puede tener un papel determinante en la respuesta al tratamiento y en la recurrencia del tumor.⁽¹⁰⁾

La vida media de la PCR es de 19 horas tanto en personas sanas y enfermas, por lo que se requerirían determinaciones seriadas de su nivel, solo fueron realizadas estas determinaciones a este paciente por déficit de reactivos, se necesitarían futuras investigaciones para determinar si el nivel de PCR en el cáncer, incluido el de piel, en Cuba y su concentración, se modifica después del tratamiento con HeberFERON®.

En dos casos presentados se obtuvieron respuestas completas y en uno respuesta parcial, según los criterios RECIST,⁽¹¹⁾ y una respuesta objetiva alta. La respuesta objetiva es la suma de la respuesta completa y la respuesta parcial. No se evidenció progresión de la enfermedad en los casos; aun en los casos de obtenerse una respuesta parcial con reducción del tamaño de la lesión, esto permite usar otras técnicas, como la escisión quirúrgica, criocirugía, etc., con un mayor nivel de efectividad y seguridad.

En la ecografía, los CBC se observan como masas de la epidermis, la dermis y el tejido celular subcutáneo, de baja densidad con bordes irregulares, vascularización aumentada que puede tener patrón arterial y venoso, el informe ecográfico debe incluir el diámetro más profundo de la masa.⁽¹²⁾

La ecografía de la lesión es un recurso muy valioso en la atención primaria de salud, para la evaluación del tratamiento, de gran utilidad donde no se dispone de dermatoscopia y el paciente rehúsa someterse nuevamente al estudio histológico de la lesión.

Conclusiones

El tratamiento con HeberFERON® se vislumbra como una alternativa para el tratamiento del cáncer más frecuente en humanos, puede ser aplicado en el consultorio médico de la familia, es una opción efectiva y segura para el tratamiento del carcinoma basocelular en la atención primaria de salud en Cuba.

Referencias Bibliográficas

1. Bello Rivero I. A Synergistic immunotherapy for skin cancer. Health and Medicine. 2017 [acceso: 14/05/2019]. Disponible en: <http://www.scientia.global/professor-iraldo-bello-rivero-synergistic-immunotherapy-skin-cancer/>
2. Viñas García M, Algozaín Acosta Y, Álvarez Campos L, Quintana Díaz JC. Comportamiento del carcinoma basocelular facial en Artemisa durante la última década. Rev Cuba Estomatol. 2011 [acceso: 04/02/2019];48(2):121-8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-75072011000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
3. Bello I, García Y, Duncan Y, Vázquez D, Santana H, Besada V, *et al.* HeberFERON, a new formulation of IFNs with improved pharmacodynamics: Perspective for cancer treatment. Seminars in Oncology. 2018;45:27-33. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2018.04.007>
4. Bello-Álvarez C, Vázquez-Blomquist D, Miranda J, García Y, Novoa LI, Palenzuela D, *et al.* Regulation by IFN- α /IFN- γ co-formulation

(HerberPAG®) of genes involved in interferon-STAT-pathways and apoptosis in U87MG. *Curr Top Med Chem*. 2014 [acceso: 14/01/2015];14(3). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24304312>

5. Bello-Alvarez C. Quantification of mRNA in malignant glioma (U-87 cell line) in vitro model treated with the combination of interferon alpha2b and gamma IFNs [tesis]. Havana University: CIGB; 2011

6. Fahradyan A, Howell A, Wolfswinkel E, Tsuha M, Sheth P, Wong A. Updates on the management of non-melanoma skin cancer (NMSC). *Healthcare*. 2017;5(82):1-24. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/healthcare5040082>

7. Anasagati L, García Y, Collazo S, Jiménez Y, Tijerino E, Ballester Y, *et al.* HeberFERON, formulation based on IFNs alpha2b and gamma for the treatment of non-melanoma skin cancer. *AMJ*. 2017;10(6):509-15. DOI: <https://doi.org/10.21767/AMJ.2017.3013>

8. Wang BX, Rahbar R, Fish EN. Interferon: current status and future prospects in cancer therapy. *J Interferon Cytokine Res* 2011;31:545-52.

9. Almazán-Moga A, Zarzosa P, Molist C, Velasco P, Pyczek J, Simon-Keller K, *et al.* Ligand-dependent Hedgehog pathway activation in Rhabdomyosarcoma: the oncogenic role of the ligands. *British Journal of Cancer*. 2017 [acceso: 14/05/2019];117:1314-25. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/bjc2017305>

10. Shrotriya S, Walsh D, Bennani-Baiti N, Thomas S, Lorton C. C-Reactive Protein is an important biomarker for prognosis tumor recurrence and treatment response in adult solid tumors: A Systematic Review. *PLoS ONE*. 2015 [acceso: 14/05/2019];10(12):e0143080. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4705106/pdf/pone.0143080.pdf>

11. Schwartz L, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, *et al.* RECIST1.1 Update and Clarification: From the RECIST Committee. *Eur J Cancer*. 2016;62:132-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.081>

12. González C. Caracterización de las lesiones dermatológicas por ecografía. *Rev. Colomb. Radiol*. 2014 [acceso: 14/05/2019];25(3):4006-14.

Disponible en:
http://webcir.org/revistavirtual/articulos/noviembre14/colombia/caracterizacion_de_lesiones_colombia_esp.pdf

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Jorge Vega Abascal: Conceptualización, análisis formal, investigación, administración del proyecto, redacción y revisión del borrador original. Aprobó la versión final del manuscrito.

Antonia Álvarez Fernández: Curación de datos, análisis formal, investigación, supervisión, redacción y revisión del borrador original. Aprobó la versión final del manuscrito.

Alejandro Fernández Hidalgo: Investigación, visualización, análisis formal, redacción y revisión del borrador original. Aprobó la versión final del manuscrito.

Kirenia Ventura Nieves: Investigación, visualización, redacción y revisión del borrador original. Aprobó la versión final del manuscrito.

Sandra Nodal Trujillo: Investigación, visualización, redacción y revisión del borrador original. Aprobó la versión final del manuscrito.