

Monitoreo de las insuficiencias orgánicas en pacientes graves con hemopatías malignas por el uso de las células CAR-T

Monitoring of organ failures in critically ill patients with blood malignancies by the use of CAR-T cells

Juan Antonio Figueroa Saez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-8995-3315>

Jessica Caridad Mamposo Valdés¹ <https://orcid.org/0000-0001-5597-5225>

Luis Dairon Rodríguez Prieto¹ <https://orcid.org/0000-0002-1378-8154>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La inmunoterapia con células T modificadas con receptor quimérico antígeno específico es un tratamiento prometedor para hemopatías malignas. Sin embargo, la activación dirigida de la respuesta inmunitaria desata en ciertos casos complicaciones específicas graves y mortales.

Objetivos: Describir el monitoreo de las complicaciones por el uso de las células T con receptor antígeno quimérico en pacientes graves con hemopatías malignas.

Métodos: Se realizó una investigación bibliográfico documental acerca del tema. Se consultaron las bases de datos de SciELO y PubMed de los últimos cinco años.

Conclusiones: Se describieron las complicaciones derivadas de la terapia con células inmunoefectoras, que aumentan el desarrollo de insuficiencias orgánicas, a través del síndrome de liberación de citoquinas y el síndrome de toxicidad neurológica. El tratamiento se basó en establecer medidas de monitorización y soporte, tratamiento con anticonvulsivantes, corticosteroides e ingreso en los servicios de medicina intensiva de forma precoz.

Se disminuyó el riesgo en la aparición de complicaciones y muerte con un adecuado monitoreo de las insuficiencias orgánicas derivadas de la inmunoterapia de células T con receptor antígeno quimérico.

Palabras clave: inmunoterapia; células CAR-T; insuficiencias orgánicas; hemopatías malignas.

ABSTRACT

Introduction: Immunotherapy with T-cells modified with antigen-specific chimeric receptor is a promising treatment for malignant hemopathies. However, the targeted activation of the immune response in certain cases unleashes specific severe and fatal complications.

Objectives: To describe the monitoring of complications from the use of CAR T-cells in critically ill patients with blood malignancies.

Methods: A bibliographical-documentary research on the subject was carried out. The SciELO and Pubmed databases of the last five years were consulted.

Conclusions: Complications derived from the therapy with immunoeffector cells are described, which increase the development of organ failures, through the cytokine release syndrome and the neurological toxicity syndrome. Treatment is based on monitoring and support measures, treatment with anticonvulsants, corticosteroids, and early admission to intensive care.

With adequate monitoring of organ failure derived from chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, a decreased risk of complications and death in these patients was carried out.

Keywords: CAR-T cell; immunotherapy; organ failure; malignant hemopathies.

Recibido: 02/11/2022

Aceptado: 26/12/2022

Introducción

Las neoplasias hematológicas forman un grupo de enfermedades heterogéneas que provienen de la expansión clonal de células hematopoyéticas que afectan la sangre periférica y la médula ósea. Se conocen como leucemias u órgano linfoide secundario denominado linfomas con un desarrollo agudo o crónico que depende de un tipo celular y un estadio de diferenciación.⁽¹⁾

En las últimas décadas el desarrollo de terapias específicas contra el cáncer, como la inmunoterapia, ha hecho posible que un grupo de pacientes con enfermedad oncohematológica avanzada puedan sobrevivir.^(1,2) Sin embargo, estas terapias no están

exentas de toxicidades que ponen en peligro la vida del paciente.⁽³⁾ Estas emergencias oncohematológicas, que son cada vez más frecuentes, se ven reflejadas en un mayor número de pacientes que requieren ingreso y manejo en los servicios de medicina intensiva.⁽⁴⁾

En la actualidad, la inmunoterapia con células T modificadas de forma genética para expresar un receptor quimérico antígeno-específico CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-Cell*, por sus siglas en inglés) ha demostrado una notable eficacia clínica contra las neoplasias linfoides B en fases avanzadas.^(5,6)

Las CAR-T son receptores sintéticos constituidos por un dominio de activación de la célula T (cadena zeta del CD3), acompañado de un dominio de coestimulación (CD 28 o 4-1BB), un dominio transmembrana y un dominio extracelular de unión al antígeno (un fragmento de anticuerpo, parte de la región variable de las inmunoglobulinas, en forma de cadena simple).^(5,6) Este último dominio es el que confiere a las células T la especificidad antigénica. El proceso para redirigir el sistema inmune contra las células tumorales se fundamenta en extraer los linfocitos T del propio paciente y modificarlos con un gen que codifica el CAR mediante transducción retroviral o lentiviral. Los linfocitos T modificados genéticamente son expandidos y luego infundidos como tratamiento inmune.^(5,6) Existen 3 indicaciones aprobadas. La primera es para la leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B) refractaria, en recaída postrasplante, en segunda o más recaída en pacientes con edad inferior a 25 años; la segunda es para el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) en recaída o refractario tras 2 o más líneas de tratamiento sistémico, y la tercera es para el linfoma B primario mediastínico de células grandes, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.^(5,6) La terapia CAR-T fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration*, FDA por sus siglas en inglés) el 30 de agosto de 2017 como tratamiento para pacientes pediátricos y adultos jóvenes hasta 25 años de edad con diagnóstico de LLA-B recidivante/refractaria en los Estados Unidos de América, mientras que en España fue el 22 de agosto de 2018 cuando fue aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para indicaciones similares.^(4,5,6)

Estas aprobaciones de ambas indicaciones surgieron por los resultados de dos ensayos pilotos de fase II. Uno de ellos fue iniciado en el año 2015 por Novartis como el primer ensayo clínico de registro de esta terapia en pacientes pediátricos a nivel mundial.⁽⁴⁾

Los resultados del análisis de seguimiento durante 24 meses del ensayo demostraron que de los 75 pacientes evaluables más del 20 % alcanzaron una tasa de remisión general (remisión completa o remisión completa con recuperación hematológica incompleta) que

duró al menos 28 días. El 81 % alcanzaron una tasa de remisión a los tres meses de seguimiento. La tasa de supervivencia libre de eventos o recaídas fue del 73 % a los seis meses y del 50 % a los 12 meses. La tasa de supervivencia global fue del 90 % a los seis meses y del 76 % a los 12 meses.^(4,5,6)

Desde los primeros ensayos clínicos con las células CAR-T anti-CD19, su alta tasa de efectividad se acompaña de toxicidades importantes y más graves que las descritas en otras terapias celulares. El efecto adverso más común es el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), el cual se manifiesta con fiebre, daño cardiovascular, hipotensión y respiratoria con hipoxemia.^(7,8) La segunda complicación más común es la neurotoxicidad, a pesar de que en un inicio se consideraba parte del SLC.

Con el propósito de clasificar y tratar con mayor precisión los diferentes síntomas y signos neurológicos que presentan los pacientes tratados con CAR-T, desde el 2018 la Sociedad Americana de Hematología y Trasplante de médula ósea ASBMT (*American Society for Blood and Marrow Transplantation*, por sus siglas en inglés) reconoce la neurotoxicidad como una entidad clínica separada llamada síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras ICANS (*Immune effector cell-associated neurotoxicity síndrome*, de sus siglas en inglés).^(9,10)

Detectar de manera precoz los síntomas y signos de insuficiencias orgánicas, instaurar el tratamiento específico de las complicaciones y valorar el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) son las recomendaciones estándar para el cuidado de estos enfermos. Por ello, la valoración inicial y seguimiento del paciente sometido a terapia con células CAR-T por el equipo de medicina intensiva y emergencia es fundamental.^(11,12)

Este artículo tiene como objetivo describir el monitoreo de las complicaciones por el uso de las células T con receptor antígeno quimérico en pacientes graves con hemopatías malignas.

Métodos

Se realizó una revisión extensa y actualizada de los últimos 5 años de la literatura acerca del tema, Se utilizaron los motores de búsqueda SciELO y PubMed. Se utilizaron los descriptores MeSH, (*Medical subject headings* por sus siglas en inglés) y DeCS (*descriptor de ciencias de la salud*). Se emplearon las palabras clave: inmunoterapia con células CAR-T, insuficiencias orgánicas.

Análisis y síntesis de la información

Debido a la gravedad que pueden desarrollar los pacientes a los que se les realiza el proceder con inmunoterapia CAR-T es de vital importancia la necesidad de introducir diversos avances tecnológicos para un mejor abordaje del paciente. Como resultado, se tiene una atención más completa con la que se garantiza un mejor servicio y mayor capacidad para aumentar esta sobrevida. Este hecho lleva a la necesidad de caracterizar las complicaciones de la enfermedad, evolución y pronóstico, a través de la monitorización de las insuficiencias orgánicas que nos oriente hacia la existencia del riesgo de muerte.⁽¹⁴⁾

Insuficiencias orgánicas secundarias a la terapia con células CAR-T

La terapia que se describe puede ocasionar complicaciones severas que hay que conocer bien porque pueden poner en riesgo la vida del paciente. La infusión de células CAR-T origina el SLC, que suele manifestarse entre el día primero y noveno de la infusión, aunque puede aparecer a las 2 semanas o incluso más tarde.^(15,16) La primera manifestación es la aparición de fiebre, seguida o no de taquicardia sinusal e hipotensión, que precisa en muchas ocasiones de tratamiento vasopresor. Además, los pacientes pueden presentar disnea e hipoxia, causada por edema pulmonar, en el contexto de un síndrome de extravasación capilar (SEC), que originan las citoquinas circulantes y asociarse otros síntomas constitucionales como cefaleas, fatiga y mialgias que por lo general son controlables.

El SLC es una respuesta inflamatoria causada por las interleuquinas (IL) IL1, IL2, IL4, IL6, IL8, IL10, factor de necrosis tumoral (FTN) alfa, GM-CSF y marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, ferritina, interferón (INF), secundaria a la infusión de las células CAR-T.⁽¹⁵⁾

Uno de los efectos secundarios a la terapia CAR-T que más preocupa es el daño neurológico.⁽¹³⁾ Sus manifestaciones son muy variadas pueden aparecer alucinaciones, delirio, trastornos cognitivos, temblores, ataxia, disfasia, convulsión, parálisis, defectos motores o de sensibilidad, mioclonía y somnolencia. Las formas más severas pueden ser letales con toma de la conciencia y disminución en los puntos de la escala de Glasgow y sus causas son motivo de investigación, aunque no se conocen con exactitud.

La toxicidad neurológica grave se ha asociado con el pico de proliferación de las células T *in vivo* y los niveles de citoquinas. Los regímenes de quimioterapia puente basados en ciclofosfamida sola, ciclofosfamida y pentostatina o la asociación de fludarabina pueden influir en el número y persistencia de las células CAR y en la toxicidad neurológica, aunque ningún régimen confirma una clara diferencia. Para su uso es necesario que el paciente se

encuentre en remisión de la enfermedad dado que la persistencia de la neoplasia influye de manera negativa.⁽¹³⁾

El SLC grave y la elevación de marcadores de activación endotelial (factor von Willebrand o angiopoyetina 2), o parámetros de coagulopatía de consumo (dímero-D), hipofibrinogenemia, e hipoprotrombinemia se presentan en pacientes con neuropatía grave. En cuanto a la relación de la toxicidad neurológica con la estructura del CAR se ha observado con CAR dirigidos a distintos antígenos, tanto anti-CD19, como el antígeno de maduración de células (anti-BCMA); aunque la experiencia en modelos animales es limitada y no aclara el problema.⁽¹³⁾

La toxicidad neurológica, no es la única manifestación de toxicidad secundaria a la infusión de células CAR-T. A nivel cardiovascular se ha descrito arritmias, prolongación del intervalo QT, elevación de la troponina y el descenso de la fracción de eyección ventricular, además de la taquicardia sinusal. Otros de los efectos adversos que se documentan son las alteraciones de las funciones hepática y renal, el desequilibrio electrolítico como la hiponatremia, hipocalcemia o hipofosfatemia, o síndrome de lisis tumoral. También hay que tener en cuenta las citopenias secundarias a quimioterapia y alteraciones de la coagulación que ocasionan diátesis hemorrágica. Por último, puede dar lugar a un síndrome hemofagocítico, manifestado por la presencia de hemofagocitosis en medula ósea, afectación hepática, renal, o edema pulmonar y aumento de las cifras de ferritina >10 000 ng/mL.⁽¹⁶⁾

Recomendaciones de monitorización y tratamiento de las insuficiencias orgánicas por toxicidad a la terapia con células CAR-T

Los centros que realizan terapia CAR-T deben disponer de guías de tratamiento y medidas de soporte tras su infusión. Previo al proceder se debe comprobar la función pulmonar, renal y hepática del paciente, así como una fracción de eyección cardiaca normal. Tampoco se debe incluir pacientes con afectación del sistema nervioso central ni antecedentes de epilepsia.^(17,18)

Una vez efectuada la infusión de células CAR el paciente debe estar monitorizado varios días con seguimiento de la temperatura, saturación de oxígeno y exploración neurológica a través de la escala de Glasgow, así como de los parámetros hematológicos, electrolitos, pruebas de coagulación y marcadores inflamatorios. Ante la presencia de fiebre debe descartarse una infección. Si aparece taquicardia se debe hacer un electrocardiograma seguido de ecocardiograma, si presenta hipotensión o taquicardia persistente o el paciente presenta

convulsiones o signos graves de toxicidad neurológica debe realizarse una tomografía axial computadorizada o resonancia magnética nuclear.^(17,18)

En cuanto a la conducta médica se aplicarán las medidas de soporte que requiere el paciente según la complicación o signos de toxicidad que presente. El uso de escalas de insuficiencias orgánicas como el SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment score*, por sus siglas en inglés) es recomendable, ya que permite monitorear distintos sistemas de órganos, como el cardiovascular y el neurológico y establece que una puntuación mayor de dos se relaciona con un 10 % de mortalidad, lo que permite predecir de manera precoz las complicaciones y su enfrentamiento.

Otras de las medidas de soporte es evaluar el traslado hacia la UCI, para el monitoreo de los signos vitales horarios, acompañado de un buen control del equilibrio hidroelectrolítico. La oxigenoterapia solo se recomienda en caso de agitación psicomotora por las alucinaciones que produce la toxicidad neurológica o aumento del trabajo respiratorio por hipoxemia.^(19,20,21)

En el tratamiento del SLC grave se utiliza tucilizumab, un inhibidor de la IL6, desde su aprobación por la FDA, que puede controlar los trastornos hemodinámicos, aunque puede favorecer el aumento de citopenias y el desarrollo de infecciones. Frente a la toxicidad neurológica se requiere el uso de corticosteroides en primera línea, dado que tucilizumab, no atraviesa la barrera hematoencefálica. Sin embargo el uso combinado de corticoides y tucilizumab ha demostrado ser útil en el tratamiento de la toxicidad CAR-T y se recomienda en el tratamiento del SLC grave, aunque la investigación permanece abierta en este campo con el propósito de controlar la toxicidad sin agravar la inmunodepresión y entender mejor cómo prevenirla y tratarla.^(22,23,24)

Podemos concluir que en Cuba no se emplea como protocolo de tratamiento la inmunoterapia con células CAR-T, debido al desarrollo tecnológico necesario para instaurar estos esquemas. El equipo de investigación sugiere que es de vital importancia enfatizar en la relevancia clínica e implementar el conocimiento de las insuficiencias orgánicas secundarias que se pueden establecer luego de un tratamiento con células CAR-T, a través de los sistema alerta en los que se identifique de manera oportuna las alteraciones fisiológicas en etapas iniciales de las insuficiencias orgánicas, que es el momento exacto en los que es un apoyo vital completo en la UCI tiene un impacto positivo en los resultados clínico finales del paciente.

Referencias bibliográficas

1. Ali S, Kjekken R, Niederlaender C, Markey G, Saunders TS, Opsata M, *et al.* The European Medicines Agency Review of Kymriah (Tisagenlecleucel) for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Oncologist*. 2020;25(2):e321-7. DOI: <https://doi.org/1634/theoncologist.2019-0233>
2. Hartmann J, Schüßler-Lenz M, Bondanza A, Buchholz C.J. Clinical development of CAR T cells challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. *EMBO Mol Med*. 2017;9:1183-97. DOI: <https://doi.org/10.15252/emmm.201607485>
3. Reyes Sebastián J, González Konstanza B, Rodríguez Constanza, Navarrete-Muñoz C, Salazar Andrea P, Villagra A, *et al.* Actualización general de inmunoterapia en cáncer. *Rev méd. Chile*. 2020 [acceso 20/08/2022];148(7):970-82. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000700970&lng=es.
4. Suárez Montero JC, Caballero González AC, Martín Aguilar L, Mancebo Cortés J. Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras: un enfoque terapéutico en el paciente crítico. *Med Intensiva*. 2022;46:201-12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.06.014>
5. Juan M, Rives S. Inmunoterapia CAR-T en hemato-oncología pediátrica: Presente y futuro *An Pediatr (Barc)*. 2020;93(1):1-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.023>
6. Mirones I, Moreno L, Patiño A, Lizeaga G, Moraleda JM, Toribio ML, *et al.* Inmunoterapia con células CAR-T en hemato-oncología pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2020;93:59.e1-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.12.014>
7. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, *et al.* Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica*. 2020;105(2):297-316. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.229781>
8. Carmona-Bayonas A, Gordo F, Beato C, Castaño Pérez J, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, *et al.* Intensive care in cancer patients in the age of immunotherapy and molecular therapies: Commitment of the SEOM-SEMICYUC. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2018;42(6):363-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2018.01.008>
9. Bayonas A, Gordo F, Beato C, Castaño Pérez J, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, *et al.* Complexity and uncertainty in the critical care of cancer patients in the era of

- immunotherapy and targeted therapies. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2018;42(9):570-1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2018.05.001>
10. Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, Beutel G, Kochanek M, Kiehl M, *et al*. New drugs, new toxicities: Severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care*. 2017; 21:1-11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-017-11678>
11. June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med*. 2018;379:64-73. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1691706>
12. Chang ZNL, Chen YY. CARs: Synthetic immunoreceptors for cancer therapy and beyond. *Trends Mol Med*. 2017;3:430-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.03.002>
13. Gust J, Taraseviciute A, Turtle CJ. Neurotoxicity associated with CD19-targeted CAR-T cell therapies. *CNS Drugs*. 2018;32:1091-101. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0582-9>
14. Gardner RA, Finney O, Annesley C, Brakke H, Summers C, Leger K, *et al*. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. *Blood*. 2017;129:3322-31. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-02-769209>
15. Roche AG, Lagares CD, Élez E, Roca RF. Cytokinerelase syndrome. Reviewing a new entity in the intensive care unit. *Med Intensiva*. 2019;43:480-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2019.01.009>
16. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, *et al*. ASTCT Consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune e effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:625-38. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>
17. Gutierrez C, Mcevoy C, Munshi L, Stephens RS, Detsky ME, Nates JL, *et al*. Critical care management of toxicities associated with targeted agents and immunotherapies for cancer. *Crit Care Med*. 2019;48:1-12. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004087>
18. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, *et al*. Chimeric antigen receptor T-cell therapy assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15:47-62. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.148>
19. Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev*. 2019;34:45-55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.11.002>
20. Santomasso BD, Park JH, Salloum D, Riviere I, Flynn J, Mead E, *et al*. Clinical and biological correlates of neurotoxicity associated with car t-cell therapy in patients with B-cell acute

lymphoblastic leukemia. *Cancer Discov.* 2018;8:958-71. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-1319>

21. Taraseviciute A, Tkachev V, Ponce R, Turtle CJ, Snyder JM, Liggitt HD, *et al.* Chimeric antigen receptor T cell-mediated neurotoxicity in nonhuman primates. *Cancer Discov.* 2018;8:750-63. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-1368>

22. Martin A, Daris M, Johnston JA, Cui J. HLA-A*02:01-directed chimeric antigen receptor/fork head box P3-engineered CD4+ T cells adopt a regulatory phenotype and suppress established graft versus host disease. *Cytotherapy.* 2021;23(2):131-6. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-1469>

23. Alexander M, Culos K, Roddy J, Shaw JR, Bachmeier C, Shigle TL, *et al.* Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: A Comprehensive Review of Clinical Efficacy, Toxicity, and Best Practices for Outpatient Administration: M. Alexander *et al.* *Transplant Cell Ther.* 2021;27(7):558-70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.01.014>

24. Meng J, Wu X, Sun Z, Xun R, Liu M, Hu R, *et al.* Efficacy and Safety of CAR-T Cell Products Axicabtagene Ciloleucel, Tisagenlecleucel, and Lisocabtagene Maraleucel for the Treatment of Hematologic Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021;11:698607. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.698607>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Juan Antonio Figueroa Sáez: concepción y diseño del trabajo, obtención, análisis e interpretación de la información, redacción y corrección del manuscrito en su versión final.

Jessica Caridad Mamposo Valdés: participó en la concepción y diseño del trabajo, el análisis e interpretación de la información, la corrección del manuscrito. Aprobó la versión final presentada.

Luis Dairon Rodríguez Prieto: participó en el diseño del trabajo, el análisis e interpretación de la información. Aprobó la versión final presentada.