

Trasplante hematopoyético haploidéntico: experiencia de un centro cubano del nivel terciario de atención médica

Haploidentical hematopoietic transplantation: experience of a Cuban tertiary health care center

Calixto Hernández Cruz^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6719-8566>

José Carnot Uria¹ <https://orcid.org/0000-0003-0721-3730>

Aliette García García¹ <https://orcid.org/0000-0003-2023-5432>

Ibis Karina Pardo Ramírez¹ <https://orcid.org/0000-0002-5711-5971>

Kali Cepero Llauger¹ <https://orcid.org/0000-0001-8159-8953>

Carlos Pérez Rosales¹ <https://orcid.org/0000-0001-6803-650X>

¹Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

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

RESUMEN

Introducción: Los resultados que hasta ahora ha mostrado el trasplante hematopoyético haploidéntico han posibilitado beneficiar un número creciente de pacientes.

Objetivo: Evaluar los resultados del trasplante hematopoyético haploidéntico en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de todos los pacientes a los que se les realizó este tipo de trasplante, en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, durante el período de 2016 a 2020. La muestra quedó compuesta por 15 pacientes y 16 trasplantes.

Resultados: Predominaron las leucemias agudas entre las enfermedades de base. La mayor parte de los casos se trasplantaron con enfermedad controlada y el tipo de tratamiento acondicionante más aplicado fue el mieloablativo. La edad promedio de los donantes fue de 49 años y los familiares más empleados fueron las madres (62,5 %). La fuente de células progenitoras hematopoyéticas más utilizada fue la sangre periférica (81,2 %). La recuperación hematológica del conteo absoluto de neutrófilos y de las plaquetas tomó como promedio 17 y 16,7 días, respectivamente. Resultó más frecuente la enfermedad injerto contra receptor aguda (50,0 %). La mortalidad no relacionada con recaída fue de un 33,3 %; predominó como causa de muerte la recaída de la enfermedad (26,6 %). La sobrevida global estimada a los dos años resultó de un 40 %.

Conclusiones: La realización del trasplante hematopoyético haploidéntico en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras demuestra que es un procedimiento factible en Cuba y que promete mejorar la expectativa de vida de un grupo de pacientes con hemopatías y sin donantes antígenos leucocitarios humanos idénticos.

Palabras clave: trasplante hematopoyético haploidéntico; enfermedad injerto contra receptor; sobrevida global.

ABSTRACT

Introduction: The results shown during the last years by haploidentical hematopoietic transplantation have made possible to benefit an increasing number of patients.

Objective: To evaluate the results of haploidentical hematopoietic transplantation at the Hermanos Ameijeiras Hospital.

Method: A retrospective and descriptive study of all patients who underwent haplo-HSCT was carried out at the Hermanos Ameijeiras Hospital, from 2016 to 2020. The sample consisted of 15 patients and 16 transplants.

Results: Acute leukemias predominated among transplant patients. Most of the cases were transplanted in complete remission and the type of conditioning regime

most applied was myeloablative. The average age of the donors was 49 years and most of them were the mothers (62.5%). Peripheral blood was the most widely used source of stem cells (81.2%). The average of the recovery of absolute neutrophil count and platelet count were 17 and 16.7 days, respectively. Acute GVHD was more frequent (50.0%). Non-relapse mortality at one year was 33.3%; disease relapse was the predominant cause of death (26.6%). The estimated overall survival at two years was 40%.

Conclusions: The performance of haploidentical hematopoietic transplantation at the Hermanos Ameijeiras Hospital demonstrates that it is a feasible procedure in our country and it promises to improve the life expectancy of a group of patients with various hemopathies and no HLA-identical donors.

Keywords: haploidentical hematopoietic transplantation; graft-versus-host disease; overall survival.

Recibido: 10/09/2023

Aceptado: 07/02/2024

Introducción

El perfil que hasta ahora ha mostrado el trasplante hematopoyético (TH) haploidéntico (TH-haplo), según el esquema que preconiza la Universidad Johns Hopkins, de Baltimore, Estados Unidos de América,⁽¹⁾ en cuanto a resultados terapéuticos, accesibilidad y costos económicos, ha posibilitado beneficiar un número creciente de pacientes afectados por enfermedades hematológicas malignas y no malignas.

La investigación en TH alogénico con el empleo de donantes haploidénticos no es reciente, data de varias décadas atrás. La intensa alorreactividad bidireccional entre injerto y receptor es el obstáculo más difícil de sortear y que, históricamente, ha conducido a elevados porcentajes de rechazo y fallo del injerto, alta incidencia y

gravedad de enfermedad injerto contra receptor (EICR), así como una mortalidad no relacionada con la recaída también inaceptable.^(2,3)

Para la implementación actual en la práctica clínica del TH-haplo han resultado fundamentales los avances en el conocimiento del funcionamiento del sistema HLA, la identificación de la función de las diferentes poblaciones de linfocitos T participantes en la inmunotolerancia y la alorreactividad y un mejor entendimiento del proceso de reconstitución inmune en el período postrasplante.⁽⁴⁾

En esta estrategia es fundamental la administración de las altas dosis de ciclofosfamida en los días posteriores a la infusión de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH), pues en ella descansa en gran medida el control de la proliferación de las poblaciones de linfocitos alorreactivos. Lo que ayuda a una mejor asimilación del injerto y a una disminución de la aparición e intensidad de la EICR.⁽⁵⁾

Los resultados alentadores con el TH-haplo y el aumento de la disponibilidad de donantes que su plataforma de implementación han permitido su rápida extensión en el mundo; todo ello lo convierte en una alternativa viable y significativa para Cuba.⁽⁶⁾ El presente estudio se propuso la evaluación de los resultados de su aplicación en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras (HHA).

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de todos los pacientes a los que se les realizó TH-haplo, en el HHA, durante el período de 2016 a 2020.

El universo estuvo formado por todos los casos que recibieron un TH alogénico. En la muestra quedaron incluidos solo los pacientes a los que aplicó el TH-haplo. Finalmente quedó compuesta por 15 pacientes y 16 trasplantes (un caso recibió dos trasplantes por presentar fallo secundario del injerto).

Se evaluaron las variables tiempo hasta la recuperación hematológica, incidencia de EICR, pacientes vivos y en remisión completa al momento del estudio (julio de

2022), causas de fallecimiento, mortalidad no relacionada con recaída (MnRR) al año, y estimado de sobrevida global (SG).

Después de la administración del tratamiento acondicionante (TA), todos los casos recibieron como profilaxis de EICR altas dosis de ciclofosfamida (50 mg/kg) en los días +3 y +4, micofenolato mofetilo (días +5 al +35) y ciclosporina por seis meses.⁽¹⁾ El día de la infusión de las CPH se consideró el día cero. Posterior a ello a los pacientes se les inició un aislamiento protector en cuartos simples, con filtro de aire de alta eficiencia y con una alimentación estéril. Se utilizó una antibioticoterapia oral profiláctica desde la semana previa, que consistió en la combinación de cotrimoxazol, una quinolona y ketoconazol.

Después del trasplante se empleó el factor estimulante de colonias granulocíticas para acortar el período de neutropenia. La antibioticoterapia sistémica se utilizó cuando los pacientes presentaron una neutropenia febril. La profilaxis de la enfermedad venoclusiva hepática comprendió el uso de vitamina E y bajas dosis de heparina sódica en infusión endovenosa continua de 24 h. Se aplicó un apoyo con hemocomponentes irradiados, de acuerdo a la condición clínica de los pacientes en cada momento.

La recuperación hematológica estuvo determinada por un conteo absoluto de neutrófilos mayor que $500 \times \text{mm}^3$ durante tres días consecutivos, contada a partir del primero de ellos.

La información necesaria para esta investigación fue obtenida de las historias clínicas de los pacientes y vertida en una planilla de recolección de datos creada a tal efecto.

Se describió la muestra de pacientes evaluados a través de todas las variables clínicas estudiadas y se mostraron los resultados en tablas resúmenes. Para las variables continuas se calculó la media con la desviación estándar y se presentaron los valores mínimo y máximo. En caso de las variables categóricas se calculó la frecuencia absoluta y el porcentaje por cada categoría descrita.

La evaluación de la sobrevida global (SG) se estimó según el método de Kaplan-Meier.⁽⁷⁾

Para la ejecución de este trabajo se hizo una revisión de las historias clínicas de los casos en los que se realizó TH-haplo en el Servicio de Hematología del HHA, la cual tuvo un carácter científico, anónimo y sin implicar perjuicio a los pacientes.

Resultados

Los resultados aquí mostrados permitirán aportar las primeras valoraciones sobre el curso de la aplicación del TH-haplo en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras.

El promedio de edad de los casos trasplantados fue de 34,4 años, sin sobrepasar ninguno los 54 años (rango 21-54 años). En la tabla 1 se puede apreciar que hubo un predominio de pacientes masculinos trasplantados. El principal diagnóstico que motivó la realización del TH-haplo fueron las leucemias agudas (80 %).

Tabla 1 - Características de los pacientes según sexo y diagnóstico de base

Variable	No	%
Sexo		
Masculino	9	60,0
Femenino	6	40,0
Diagnóstico de base		
Leucemias agudas	12	80,0
Síndrome mielodisplásico	1	6,6
Aplasia medular	1	6,6
Linfoma de Hodgkin	1	6,6

La mayor parte de los casos se trasplantaron con enfermedad controlada (en remisión completa [RC]) y el tipo de TA más aplicado fue el mieloablativo (62,5 %) (tabla 2).

Tabla 2 - Características de los pacientes según estatus de la enfermedad al trasplante y tipo de tratamiento acondicionante recibido

Variable	No	%
Estatus de la enfermedad al trasplante		
Remisión completa	11	68,7
Enfermedad activa	5	31,2
Tipo de tratamiento acondicionante		
Mieloablatoivo	10	62,5
No mieloablatoivo	6	37,5

La edad promedio de los donantes fue de 49 años (rango 26-68 años). En la tabla 3 se muestra que los familiares más empleados fueron las madres (62,5 %). Como fuente de CPH se utilizaron mayormente la de sangre periférica (81,2 %).

En la cohorte estudiada se infundieron como promedio $5,5 \times 10^8/\text{kg}$ de células mononucleares (CMN) (rango 2,2-8,0).

Tabla 3 - Características del donante y el injerto

Variable	No	%
Relación familiar del donante		
Madre	10	62,5
Padre	1	6,2
Hijo	1	6,2
Hermanos	4	25,0
Fuente de progenitores hematopoyéticos		
Médula ósea	3	18,7
Sangre periférica	13	81,2

La recuperación hematológica del conteo absoluto de neutrófilos (CAN) y de las plaquetas tomó como promedio 17 días (rango 12-28) y 16,7 días (rango de 11-30), respectivamente. Los pacientes tuvieron un seguimiento medio de 18,8 meses al momento del estudio.

La EICR aguda resultó más frecuente (50,0 %) de acuerdo a la cantidad de casos vivos y evaluables. Al momento de esta investigación cinco casos permanecían vivos y en RC (tabla 4).

Tabla 4 - Incidencia de enfermedad injerto contra receptor

Variable	No	%
Incidencia de enfermedad injerto contra receptor		
Aguda (grado 2-3)	6/12*	50,0
Crónica	2/8*	25,0

*Correspondientes a la cantidad de casos vivos y evaluables para ese momento

Hubo un total de 10 fallecidos, con predominio como causa de muerte de la recaída de la enfermedad (26,6 %), la MnRR al año fue de un 33,3 % (tabla 5).

Tabla 5 - Causas de mortalidad y mortalidad no relacionada con recaída al año

Variable	No	%
Total de fallecidos	10	66,6
Causas de muerte		
Recaída	4	26,6
Bronquiolitis obliterante	1	6,6
Infecciones	1	6,6
Fallo del injerto	1	6,6
Sangramientos	1	6,6
Enfermedad venoclusiva hepática	1	6,6
Fallo multiorgánico	1	6,6
Mortalidad no relacionada con recaída*	5	33,3

*Se excluye el paciente con bronquiolitis obliterante cuyo fallecimiento ocurrió después del año de trasplantado.

Como parte de la presente investigación también se evaluó la SG, dicho análisis en el grupo de pacientes estudiados mostró un estimado de un 40 % a los dos años.

Discusión

El TH-haplo ha avanzado en su aplicación a pasos agigantados en los últimos años, ello ha ocasionado que otras modalidades de TH alogénico (los que emplean el cordón umbilical como fuente de CPH y los que utilizan los donantes no relacionados) estén disminuyendo gradualmente.^(8,9)

La edad promedio de los casos trasplantados se corresponde con aquellos pacientes en los que es posible realizar este procedimiento cuya agresividad y complicaciones impide la aplicación a enfermos de edades avanzadas. Hubo un predominio del sexo masculino, pero de escasa significación dado el pequeño tamaño de la cohorte analizada. En el 80 % de los casos las leucemias agudas fueron la enfermedad que motivó la realización del TH-haplo, en consonancia con lo descrito en este sentido a nivel internacional.⁽⁸⁾

La mayoría de los pacientes llegaron al momento del trasplante con una enfermedad controlada (RC), lo que posibilita un potencial mejor resultado del trasplante.

La aplicación de TA mieloablativo en el TH-haplo es la alternativa de elección ante enfermedades tan agresivas como las leucemias agudas, situación reforzada por el hecho de que cerca de la tercera parte de los trasplantados tuvieron una enfermedad activa al momento del trasplante, lo que implica enfermedades de alto riesgo en las que la intensidad del TA tiene un efecto superior en el control de la enfermedad de base y eventual cura de los pacientes. Investigadores como *Symons* y otros⁽¹⁰⁾ han profundizado en esta problemática con resultados alentadores con el uso de los TA mieloablativos en los TH-haplo, tanto en adultos como en edades pediátricas.

Con relación a la edad del donante, se ha señalado que los donantes jóvenes son preferibles al relacionarse su empleo con menor incidencia de EICR aguda y crónica, obtención de mejores conteos de CPH CD34+, así como menor probabilidad de transferir procesos de hematopoyesis clonales a los receptores, las que pueden conducir a enfermedades hematológicas neoplásicas. La utilización de los padres como donantes se ha vinculado con mayores tasas de recaídas, aunque el empleo

de las madres puede derivar en un mayor efecto injerto contra tumor, dada la exposición de esta a los antígenos paternos del feto durante el embarazo.^(11,12)

La utilización CPH obtenidas de sangre periférica en más del 80 % de los trasplantes confirma la tendencia a favor del empleo de este tipo de fuente que ya mostraron estudios previos.^(8,13)

El promedio de CMN infundidas resultó satisfactorio para la implantación de los injertos en general, con excepción del caso que presentó fallo del injerto, situación en la que pudo haber influido, entre otros factores, el no tener disponible el conteo de CPH CD34+ que es un parámetro mucho más fiable de la cantidad y tipo de células que se infunden. Además, este tipo de trasplante se ha relacionado con hasta un 8 % de posibilidades de desarrollar esta complicación dado que solo existe un 50 % de compatibilidad HLA.⁽¹⁴⁾

En cuanto a la recuperación hematológica del conteo de neutrófilos se puede apreciar que este se comportó similar a lo referido por *Luznik* y otros,⁽¹⁾ no así el conteo de plaquetas que resultó más temprana en el presente estudio en comparación con la investigación antes citada.

La incidencia de EICR aguda resultó más elevada que lo tradicionalmente descrito, lo que puede deberse a la escasa cantidad de casos incluidos y el impedimento que esto implica para mejores inferencias estadísticas. La EICR crónica se comportó semejante a lo comunicado por investigadores japoneses.^(15,16)

Solo cinco pacientes permanecían vivos y en RC al momento de la evaluación para este estudio, cifra que pudiera incrementar en el futuro si se mejoran los criterios de selección de los casos a los que se le realice este procedimiento, pues la existencia de una enfermedad activa sin lugar a dudas conspira contra los resultados de este tipo de trasplante.⁽¹⁷⁾

La MnRR al año resultó superior a lo señalado por otros autores⁽¹⁾ que han reportado entre un 15-19 %. Dentro de las causas de fallecimiento predominó la recaída de la enfermedad de base (26,6 %), aspecto que coincide con lo comunicado previamente en amplios estudios multicéntricos.⁽⁸⁾ Esta situación pudiera mejorar si se lograra una mejor selección del candidato a trasplantar, especialmente referido al control

de la enfermedad al momento del TH-haplo y con un mejor aseguramiento de todas las medidas de soporte que necesita este tipo de procedimiento.

La SG resultó ligeramente superior a lo inicialmente obtenido en el contexto del TH-haplo (36 %).⁽¹⁾ Estos resultados, de forma global, apoyan las evidencias hasta ahora citadas en la literatura científica en la que señalan al TH-haplo como una alternativa viable y eficaz al TH de cordón umbilical y al empleo del donante no relacionado para el tratamiento de pacientes con hemopatías malignas y benignas.^(18,19)

La realización del TH-haplo en el HHA demuestra que es un procedimiento factible en Cuba, que logra beneficiar a un grupo de pacientes sin donantes HLA idénticos y que promete mejorar su expectativa de vida. Los actuales resultados son susceptibles de mejorarse en el futuro a medida que aumente la experiencia de los equipos médicos involucrados.

Referencias bibliográficas

1. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, *et al.* HLA haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(6):641-50. DOI: [10.1016/j.bbmt.2008.03.005](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.03.005)
2. Anasetti C, Beatty PG, Storb R, Martin PJ, Mori M, Sanders JE, *et al.* Effect of HLA incompatibility on graft-versus-host disease, relapse, and survival after marrow transplantation for patients with leukemia or lymphoma. *Hum Immunol.* 1990;29:79-91. DOI: [10.1016/0198-8859\(90\)90071-v](https://doi.org/10.1016/0198-8859(90)90071-v)
3. Ash RC, Horowitz MM, Gale RP, van Bekkum DW, Casper JT, Gordon-Smith EC, *et al.* Bone marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings: effect of T cell depletion. *Bone Marrow Transplant.* 1991;7:443-52.8-9.

4. Bayraktar UD, Champlin RE, Ciurea SO. Progress in haploidentical stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18:372-80. DOI: [10.1016/j.bbmt.2011.08.001](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.08.001)
5. Jones RJ. Haploidentical transplantation: repurposing cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18:1771-5. DOI: [10.1016/j.bbmt.2012.09.005](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.09.005)
6. Hernández Cruz C, Carnot Uria J, Muñío Perurena J, CeperoLlauger K, Pardo Ramírez I. El trasplante alogénico haploidentico: un traje hecho a la medida de nuestras condiciones y necesidades. *Rev cubana med.* 2017 [acceso 07/05/2023];56(1):69-74. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232017000100007&lng=es
7. Goel MK, Khanna P, Kishore J. Understanding survival analysis: Kaplan-Meier estimate. *Int J Ayurveda Res.* 2010;1(4):274-8. DOI: [10.4103/0974-7788.76794](https://doi.org/10.4103/0974-7788.76794)
8. D'Souza A, Fretham C, Lee SJ, Arora M, Brunner J, Chhabra S, *et al.* Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(8):e177-82. DOI: [10.1016/j.bbmt.2020.04.013](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.04.013)
9. Niederwieser D, Baldomero H, Bazuaye N, Bupp C, Chaudhri N, Corbacioglu S, *et al.* One and a half million hematopoietic stem cell transplants: continuous and differential improvement in worldwide access with the use of non-identical family donors. *Haematologica.* 2022;107(5):1045-53. DOI: [10.3324/haematol.2021.279189](https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279189)
10. Symons HJ, Zahurak M, Cao Y, Chen A, Cooke, K Gamper, *et al.* Myeloablative haploidentical BMT with posttransplant cyclophosphamide for hematologic malignancies in children and adults. *Blood Adv.* 2020;4(16):3913-25. DOI: [10.1182/bloodadvances.2020001648](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001648)
11. Ciurea SO, Al Malki MM, Kongtim P, Fuchs EJ, Luznik L, Huang XJ, *et al.* The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(1):12-24. DOI: [10.1038/s41409-019-0499-z](https://doi.org/10.1038/s41409-019-0499-z)

12. Kongtim P, Ciurea SO. Who is the best donor for haploidentical stem cell transplantation? *Semin Hematol.* 2019;56(3):194-200. DOI: [10.1053/j.seminhematol.2018.08.003](https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2018.08.003)
13. Amouzegar A, Dey BR, Spitzer TR. Peripheral Blood or Bone Marrow Stem Cells? Practical Considerations in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transfus Med Rev.* 2019;33(1):43-50. DOI: [10.1016/j.tmr.2018.11.003](https://doi.org/10.1016/j.tmr.2018.11.003)
14. Giammarco S, Raiola AM, Di Grazia C, Bregante S, Gualandi F, Varaldo R, *et al.* (2021). Second haploidentical stem cell transplantation for primary graft failure. *Bone marrow transplantation.* 2021;56(6):1291-6. DOI: [10.1038/s41409-020-01183-9](https://doi.org/10.1038/s41409-020-01183-9)
15. Sugita J. HLA-haploidentical stem cell transplantation using posttransplant cyclophosphamide. *Int J Hematol.* 2019;110(1):30-8. DOI: [10.1007/s12185-019-02660-8](https://doi.org/10.1007/s12185-019-02660-8)
16. Sugita J, Kagaya Y, Miyamoto T, Shibasaki Y, Nagafuji K, Ota S, *et al.* Myeloablative and reduced-intensity conditioning in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation using post-transplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transpl.* 2019;54(3):432–41. DOI: [10.1038/s41409-018-0279-1](https://doi.org/10.1038/s41409-018-0279-1)
17. McCurdy SR, Luznik L. How we perform haploidentical stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019;2019(1):513-21. DOI: [10.1182/hematology.2019001323](https://doi.org/10.1182/hematology.2019001323)
18. Sugita J, Atsuta Y, Nakamae H, Maruyama Y, Ishiyama K, Shiratori S, *et al.* Comparable survival outcomes with haploidentical stem cell transplantation and cord blood transplantation. *Bone Marrow Transpl.* 2022;57(11):1681-8. DOI: [10.1038/s41409-022-01770-y](https://doi.org/10.1038/s41409-022-01770-y)
19. Ma L, Han X, Jiang S, Meng Q, Zhang L, Bao H. Haploidentical stem cell transplantation vs matched unrelated donor transplantation in adults with hematologic malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Hematology.* 2020;25(1):356-65. DOI: [10.1080/16078454.2020.1831292](https://doi.org/10.1080/16078454.2020.1831292).

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Calixto Hernández Cruz.

Curación de datos: Calixto Hernández Cruz, José Carnot Uria, Aliette García García, Ibis Karina Pardo Ramírez, Kali Cepero Llauger, Carlos Pérez Rosales.

Análisis formal: Calixto Hernández Cruz, José Carnot Uria, Aliette García García, Ibis Karina Pardo Ramírez, Kali Cepero Llauger, Carlos Pérez Rosales.

Investigación: Calixto Hernández Cruz, José Carnot Uria, Aliette García García, Ibis Karina Pardo Ramírez, Kali Cepero Llauger, Carlos Pérez Rosales.

Metodología: Calixto Hernández Cruz, José Carnot Uria.

Administración del proyecto: Calixto Hernández Cruz.

Redacción – borrador original: Calixto Hernández Cruz, José Carnot Uria, Aliette García García, Kali Cepero Llauger, Carlos Pérez Rosales.

Redacción – revisión y edición: Calixto Hernández Cruz, José Carnot Uria.