

SMILE en linfoma de células NK/T extranodal en recaída

SMILE in relapsed extranodal NK / T cell lymphoma

Daniel Ricardo Martínez Avila^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-3987-1191>

Elías Gracia Medina¹ <http://orcid.org/0000-0002-9389-929>

Lázara Yaniet Martínez Espinosa¹ <http://orcid.org/0000-0002-2837-4149>

Víctor Manuel Medina Pérez¹ <http://orcid.org/0000-0003-0044-0615>

Yanelis Longina Mir Espinosa¹ <http://orcid.org/0000-0003-3894-9978>

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

*Dr. Daniel Ricardo Martínez Avila (dmtnez@infomed.sld.cu)

RESUMEN

Introducción: El linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal es una variedad agresiva que se presenta con mayor frecuencia en Asia Oriental y América Latina. El régimen de tratamiento SMILE, basado en dexametasona, metotrexato, ifosfamida, L-asparaginasa y etopósido, mostró tasas de respuestas objetivas adecuadas en estudios de fase 1/2. **Objetivo:** presentar el primer reporte de la aplicación del protocolo SMILE en Cuba. **Presentación del caso:** paciente de 47 años de edad, blanca que presentó recaída temprana de linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal en partes blandas de la pared anterior izquierda del tórax. Recibió quimioterapia SMILE por 4 ciclos y en la evaluación al final del tratamiento se comprobó que hubo una respuesta completa de la enfermedad.

Palabras clave: linfoma extranodal; células NK/T; ENKTL-NT; protocolo SMILE; linfoma angiocéntrico de células T.

ABSTRACT

Introduction: Extranodal lymphoma of NK / T cells, nasal type is an aggressive variety that occurs most frequently in East Asia and Latin America. The SMILE treatment regimen, based on

dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase and etoposide, showed adequate objective response rates in phase 1/2 studies. **Objective:** to present the first report of the application of the SMILE protocol in Cuba. **Case presentation:** 47-year-old white patient who presented early relapse of extranodal lymphoma of nasal NK / T cells in soft parts of the left anterior wall of the thorax. He received SMILE chemotherapy for 4 cycles and the evaluation at the end of the treatment showed that there was a complete response of the disease.

Keywords: extranodal lymphoma; NK / T cells; ENKTL-NT; SMILE protocol; angiocentric T-cell lymphoma.

Recibido: 16/10/2018

Aceptado: 29/12/2018

INTRODUCCIÓN

El linfoma extranodal de células NK/T(ENKTL por sus siglas en inglés), también conocido como linfoma angiocéntrico de células T, es un linfoma no Hodgkin (LNH) extranodal que afecta típicamente al tracto aerodigestivo superior y causa la gran mayoría de los casos del síndrome conocido anteriormente como "granuloma letal de la línea media".⁽¹⁾

A la luz de su presentación típica en la nasofaringe, el ENKTL se ha clasificado como "tipo nasal" (ENKTL-NT), un término que ha sido adoptado por la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁽¹⁾

Sin embargo, el ENKTL-NT con frecuencia se extiende a los senos para nasales, las órbitas y los ganglios linfáticos, y en algunos casos también puede desarrollarse fuera de la nasofaringe. En un subgrupo de pacientes, el ENKTL-NT se desarrolla en sitios extraganglionares, como el tracto gastrointestinal, la piel, los testículos o los pulmones y muestra características morfológicas e inmunofenotípicas idénticas a los del tracto aerodigestivo superior, incluida la asociación constante con virus de Epstein Barr (VEB). En todos los casos, el VEB clonal se encuentra en la mayoría de las células tumorales. La asociación es tan fuerte que la falta de detección del VEB debería generar dudas sobre el diagnóstico.⁽¹⁾

El pronóstico del ENKTL-NT es extremadamente pobre, especialmente cuando están involucrados otros sitios extralinfáticos.⁽²⁾

Se ha diseñado un régimen de quimioterapia basado en dexametasona, metotrexato, ifosfamida, L-asparaginasa y etopósido (SMILE, siglas en inglés) para abordar específicamente esta enfermedad.⁽³⁾

El régimen comprende 3 fármacos no dependientes de la glucoproteína P, dexametasona, metotrexato e ifosfamida, la L-Asparaginasa se incorpora, en función de su actividad en linfomas de células NK/T recidivantes/refractarios,⁽⁴⁾ el etopósido está incluido, debido a su eficacia en el síndrome hemofagocítico asociado con neoplasias de células T.⁽⁵⁾

El protocolo SMILE se ha probado en un estudio multicéntrico de fase 2 realizado por el “Grupo de Estudio de Tumores NK”, en el que se trataron 38 pacientes con linfoma NK/T en recaída, refractario o en estadio IV. Los resultados mostraron una tasa de remisión completa (RC) del 45 % y una tasa de remisión parcial (RP) del 34 %, con una tasa de respuesta global del 79 %.⁽⁶⁾

Hasta el presente no existen antecedentes de la aplicación de este protocolo en pacientes cubanos, por lo que esta presentación constituye el primer reporte de su utilización en Cuba.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 47 años, blanca, sin antecedentes patológicos personales, ni familiares. En julio del año 2016 acudió al Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) por presentar aumento de volumen de la hemicara derecha y obstrucción nasal derecha. En el examen físico se observó una masa en fosa nasal derecha, a la cual se le realizó biopsia donde se informó: linfoma no Hodgkin de células T/NK. Inmunohistoquímica: LCA(+) focal; CD 20(-); CD 3(+) focal; CD 5(-); CD 10(-); CD 30(-); CD 43(+); CD 79(-); Bcl-2(+) focal; CD 8(-); CD 56 (-); ALT-1(-).

Se le realizó una tomografía axial computarizada (TAC) simple y contrastada en cortes de 3 y 5mm en la que se observó una imagen hiperdensa de aspecto tumoral hipercaptante que ocupaba la fosa nasal derecha; invadía el seno maxilar ipsilateral, celdillas etmoidales, órbita y seno frontal de ese lado, así como la fosa pterigo palatina; destruía el tabique nasal, los huesos propios de la nariz, la pared medial y posterior del seno maxilar, piso y pared medial de la órbita; en

contacto con el globo ocular y tejido celular subcutáneo de región maxilar. No se apreciaron alteraciones en el cuello, tórax, abdomen y pelvis. Se le realizó biopsia de médula ósea, en la que no se encontró infiltración tumoral. Los análisis de hematología y hemoquímica no mostraron alteraciones. La paciente tenía un estado general de 0, según ECOG (del inglés, *Eastern Cooperative Oncology Group*).

Se estadificó como etapa IAE según los estadio de Ann Arbor y se le realizó tratamiento con radioterapia de intensidad modulada con dosis total de 40 Gy y quimioterapia concurrente con cisplatino en dosis de 30mg/m²/semanal. Posteriormente se le realizaron 3 ciclos de quimioterapia adyuvante, esquema VIPD (etopósido, ifosfamida, cisplatino, dexametasona) sin toxicidades asociadas. Al finalizar el tratamiento en marzo del año 2017, se evaluó con una respuesta completa de la enfermedad.

En julio del 2017 comenzó con aumento de volumen de partes blandas de hemitórax izquierdo, en la región comprendida entre el octavo y noveno espacio intercostal, de aproximadamente 5 cm de diámetro. Se le realizó TAC de cráneo, cuello, tórax, abdomen y pelvis que mostró imagen hiperdensa de contornos mal definidos a nivel de la pared anterior izquierda del tórax, de 49 x 27 mm, ubicada en el tejido celular subcutáneo, que contactaba con los músculos intercostales a los cuales infiltraba, sin erosionar el hueso ni penetrar a la cavidad abdominal.

Se le realizó biopsia por *TRU-CUT* que se concluyó como un linfoma T/NK extraganglionar tipo nasal (infiltración de partes blandas). Se le realizaron las técnicas de inmunohistoquímica y se concluyó: CD 20, CD 5, CD 10, CD 138, BcL-6, CD 79a, ciclina D1 (-), CD 3 (+), CD 56(+) difuso, Ki-67 (40%). (Fig. 1)

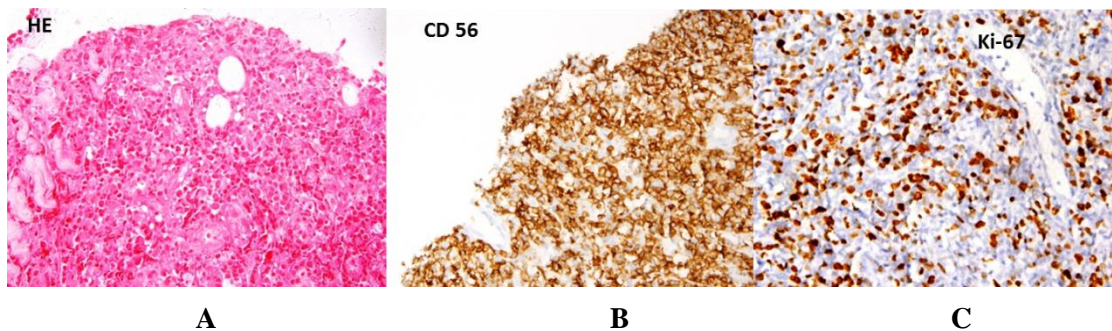


Fig. 1- Biopsia por *TRU-CUT* de partes blandas.

Se observa: evidencia la infiltración en la tinción con hematoxilina eosina (A), la positividad de la infiltración difusa con el marcador CD56 (B) y el alto índice de proliferación del Ki 67(C).



Se discutió el caso en la consulta multidisciplinaria de linfoma y se decidió iniciar quimioterapia con esquema SMILE (Tabla 1).

Tabla 1- Protocolo de quimioterapia SMILE

Fármaco	Dosis	Días	Vía	Dilución con NaCl 0.9%	Tiempo
Ifosfamida	1.5 g/m ²	2-4	Intravenosa	500 mL	4 horas
Etopósido	100 mg/ m ²	2-4	Intravenosa	500 mL	1 hora
Dexametasona	40 mg/d	2-4	Intravenosa	100 mL	30 min
L-Asparginasa	6000 U/m ²	8,10,12,14,16,18,20	Intravenosa	100 mL	60 min
Metrotexate	2 g/m ²	1	Intravenosa	500 mL	6 horas
FECG	300 µg	6	Subcutánea	-	Dosis única, hasta CAN>5000/µL

FECG: factor estimulador de colonias granulocíticas; CAN: conteo absoluto de neutrófilos

La paciente recibió 4 ciclos de quimioterapia con una frecuencia de 28 días y presentó como toxicidades náuseas y vómitos grado 1 y trombocitopenia grado 3 según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos v4.0. Posteriormente recibió radioterapia de intensidad modulada con dosis total de 40Gy en las partes blandas afectadas. Se evaluó nuevamente y se comprobó una respuesta completa al final del tratamiento por estudio tomográfico contrastado.

DISCUSIÓN

La descripción del ENKTL, data de más de 100 años.⁽⁷⁾ En 1982 se identificó que la célula que daba origen a esta rara entidad reaccionaba con antisuero contra células T y no así contra el de células B. Posteriormente, a inicios de la década del 90, el perfeccionamiento de las técnicas de inmunofenotipización permitió el desarrollo de anticuerpos contra el antígeno CD56 expresado en las células.⁽⁸⁾

Dos grupos investigadores describieron un subtipo diferente de linfoma, caracterizado por localización extraganglionar y curso agresivo, que luego de una mejor caracterización de su inmunofenotipo, definió a los ENKTL como un único y particular tipo de linfoma no Hodgkin de células T maduras, que invariablemente está asociado con el virus del VEB.⁽⁹⁾

Las células asesinas naturales (NK) constituyen el tercer linaje linfoide, además de los linajes de células T y células B. En su desarrollo, las células NK y las células T comparten una ontogenia relacionada, que surgen de un progenitor linfoide común.⁽¹⁰⁾

Las células NK se desarrollan predominantemente en sitios no nodales, incluidos el hígado y la médula ósea. El inmunofenotipo de los ENKTL evidencia las estirpes de diferenciación celular CD2(+), CD56(+), CD3 membrana(-) y el CD3ε citoplasmático(+). Este suele ser también el fenotipo de las células NK normales. El CD56, a pesar de su utilidad como marcador de células NK, no es específico de los linfomas T/NK extraganglionares. La expresión de moléculas citotóxicas como granzima B, TIA1 y perforina es positiva. Otros antígenos asociados a células T y NK tales como CD4, CD5, CD8, TCRδ, βF1 y CD16 son habitualmente negativos y otros como CD57, CD43, CD45RO, HLA-DR, CD25, FAS y el ligando FAS se expresan comúnmente.⁽¹¹⁾

La inmunohistoquímica realizada a la biopsia para la confirmación de la recaída del presente caso fue positiva para CD56 y negativo para CD5, lo que se corresponde con lo antes mencionado.

Ocasionalmente hay casos positivos para CD7 o CD30, este último sobre todo en aquellos ricos en células grandes. La fracción de proliferación evidenciada por Ki-67 es usualmente alta, mayor del 70%, aun en aquellas lesiones con predominio de células pequeñas.⁽¹²⁾

El ENKTL-NT tiene una distribución étnica y geográfica distintiva con una mayor incidencia en el este de Asia y América Latina, donde puede representar más del 10% de los LNH. En los Estados Unidos, Canadá y Europa es raro; las mejores estimaciones que indican que representa significativamente menos del 1% de todos los LNH.⁽¹³⁾

Un estudio de la Base Nacional de Datos de Cáncer presentado en la reunión anual de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO, siglas en inglés) del 2016 identificó 1 398 (0.2%) casos de ENKTL-NT del total de 563833 pacientes con LNH entre 1998-2012.⁽¹⁴⁾

En Asia aproximadamente el 70% de los pacientes presentan enfermedad limitada (estadio Ann Arbor I/II) en la nasofaringe, la presentación clínica más frecuente de ENKTL-NT en Estados Unidos y Europa es la obstrucción nasal o hemorragia de una masa en la cavidad nasal, nasofaringe, senos paranasales, amígdalas, hipofaringe y laringe;⁽¹⁵⁾ lo cual coincide con algunos síntomas al diagnóstico de esta paciente. Otros sitios afectados reportados en esas áreas geográficas incluyen el área paranasal, piel, tejido blando, tracto gastrointestinal y testículo.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

En la mayoría de las cohortes asiáticas la edad al momento del diagnóstico es de 53 años, con predominio del sexo masculino y una razón masculino: femenino de 3:1. Los pacientes son típicamente inmunocompetentes.⁽¹⁹⁾

El ENKTL usualmente afecta la nasofaringe o la porción superior del tracto aerodigestivo (principalmente la cavidad nasal) donde causa lesiones ulcerativas que provocan una destrucción progresiva.⁽¹⁹⁾

Los síntomas predominantes están asociados a la diseminación local, entre ellos los más frecuentes son: la obstrucción, el sangramiento y la secreción nasal; la inflamación facial, la proptosis y la parálisis de los músculos extraoculares. El tumor frecuentemente se disemina hacia las estructuras anatómicas aledañas como: senos paranasales, órbita, paladar, cavidad oral y orofaringe. Es frecuente encontrar la erosión ósea.⁽¹⁹⁾

El 80 % de los casos se diagnostican en estadios I-II, de hecho algunos casos permanecen solo invasivos localmente aun en pacientes terminales. La médula ósea está infiltrada en menos del 10 % de los casos.⁽¹⁹⁾ En los estudios de imágenes realizados al diagnóstico se encontró una gran invasión local de los senos paranasales, la órbita, la fosa nasal y los huesos propios de la nariz, pero sin extensión a distancia por lo que se estadificó como etapa I.

El enfoque de tratamiento de ENKTL-NT ha evolucionado a lo largo de los años. Los primeros estudios demostraron que los regímenes de quimioterapia basados en antraciclina, como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) no eran tan efectivos. Esto se ha atribuido a los altos niveles de expresión de la P-glicoproteína en células de linfoma NK que causa resistencia a múltiples fármacos, lo que hace que los fármacos (como la ciclofosfamida y la adriamicina) sean ineficaces.⁽²⁰⁻²³⁾

En consecuencia, ahora se han abandonado los regímenes de CHOP o tipo CHOP en el tratamiento de pacientes con linfoma de células NK/T y se han remplazado por una serie de regímenes más efectivos que no contienen antraciclina. Debido a la resistencia del ENKTL-NT a la quimioterapia, la radioterapia a dosis de 45 a 60 Gy se adoptó inicialmente como la modalidad de tratamiento de primera línea. Sin embargo, incluso en la etapa I del ENKTL-NT, las tasas de progresión fuera del campo de irradiación en algunos de los estudios son inaceptablemente altas.⁽²⁰⁻²³⁾

Después de la publicación inicial de la eficacia de la L-asparaginasa como agente único en el ENKTL-NT recidivante / refractario en 2003,⁽²⁴⁾ Jaccard *et al* informaron una tasa de respuesta



objetiva (TRO) del 87 % y una tasa de RC del 47 % en 15 pacientes occidentales.⁽²⁵⁾ La L-asparaginasa se incorporó a una variedad de regímenes, aumentando las TRO aproximadamente al 80 %, a menudo con tasas de RC en el rango del 50-60 %.^(6,25)

Lam Kwong *et al* analizaron una muestra de 86 pacientes que recibieron el esquema SMILE. La mediana de ciclos administrados fue de 3 (0-6). Las toxicidades reportadas fueron: neutropenia grado 3/4 en el 67 % de los casos, infecciones graves en 27 pacientes (31 %), trombocitopenia grado 3/4 en el 42 % y ocurrieron 5 fallecimientos (6 %) asociados a la quimioterapia. Para toda la cohorte, el análisis intermedio mostró una tasa de RC del 56% y una tasa de respuesta parcial (RP) del 22 %, lo que arroja una TRO del 78 %. Al finalizar el tratamiento, la tasa de RC mejoró al 66 %, con una tasa de RP del 15 % y una TRO del 81 %. Las tasas de respuesta intermedia y al final del tratamiento fueron comparables para los pacientes recién diagnosticados o recidivantes/refractarios, así como para las diferentes localizaciones.⁽²⁶⁾ La paciente que se presenta se evaluó con una respuesta completa al final de tratamiento con toxicidades no graves asociadas a la quimioterapia.

La supervivencia general estimada a los 5 años para el ENKTL-NT es entre el 40 y el 50 %. La supervivencia depende en gran medida del estadio al momento del diagnóstico. El seguimiento a largo plazo sugiere un riesgo continuo de recaída hasta 10 años después del diagnóstico.⁽²⁷⁾

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haverkos BM, Pan Z, Gru AA, Freud AG, Rabinovitch R, Xu-Welliver M. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTL-NT): An update on epidemiology, clinical presentation, and natural history in North American and European cases. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016; 11(6): 514–27. DOI:10.1007/s11899-016-0355-9.
2. Suzuki R. Pathogenesis and Treatment of Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma. *SeminHematol*.2014; 51: 42-51.
3. Yamaguchi M, Suzuki R, Kwong YL, Kim WS, Hasegawa Y, Izutsu K, et al. Phase I study of dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide (SMILE) chemotherapy for a dvanced-stage, relapsed or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma and leukemia. *Cancer Sci*. 2008;99(5):1016-20.

4. Weiben Y, Wen Z, Yuntao Z, Jun Z, Yan W, Deliang Z, et al. L-asparaginase based regimen in the treatment of refractory midline nasal/nasal-type T/NK-cell lymphoma. *Int J Hematol.*2003;78(2):163-7.
5. Imashuku S1, Hibi S, Ohara T, Iwai A, Sako M, Kato M, et al. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immune chemotherapy. *HistiocyteSociety.Blood.*1999;93(6):1869-74.
6. Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, Maeda Y, Hashimoto C, Suh C, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. *J ClinOncol.*2011;29(33):4410-6.
7. George LC1, Rowe M, Fox CP. Epstein-Barr virus and the pathogenesis of T and NK lymphoma: a mystery unsolved. *Curr Hematol Malig Rep.* 2012;7(4):276-84.
8. Lanier L, Testi R, Bindl J, Phillips JH. Identity of Leu-19 (CD56) leukocyte differentiation antigen and neural cell adhesion molecule. *J Exp Med.* 1989; 169(6):2233-8.
9. Tse E, Kwong YL. How I treat NK/T-cell lymphomas. *Blood.* 2013; 121(25): 4997-5005.
10. Sun JC, Lanier LL. NK cell development, homeostasis and function: parallels with CD8+ T cells. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(10):645–57.
11. Montaldo E, Vacca P, Moretta L, Mingari MC. Development of human natural killer cells and other innate lymphoid cells. *Semin Immunol.* 2014; 26(2):107–13.
12. Tse E, Kwong YL. Diagnosis and management of extranodal NK/T cell lymphoma nasal type. *Expert Rev Hematol.* 2016;9(9):861–71.
13. Chihara D, Ito H, Matsuda T, Shibata A, Katsumi A, Nakamura S, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *Br J Haematol.*2014; 164:536–45.
14. Karkera AC, Parsons BM, Borgert A, Go RS. NK/T cell lymphoma in the U.S: A population-based study using the National Cancer Database from 1998–2012. *J Clin Oncol.* 2016; 34(15 Supl):e19038.
15. Jaccard A, Gachard N, Marin B, Rogez S, Audrain M, Suarez F, et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (Aspa-Met-Dexregimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. *Blood.*2011;117:1834–9.

16. Kreisel FH. Hematolymphoid Lesions of the Sinonasal Tract. *Head Neck Pathol.* 2016;10:109–17.
17. Kidwai SM, Parasher AK, Lin FY. An unusual presentation of NK/T-cell lymphoma, nasal-type in the United States. *Am J Otolaryngol.* 2015;36:80–3.
18. Qi S, Yahalom J, Hsu M, Chelius M, Lunning M, Moskowitz A, et al. Encouraging experience in the treatment of nasal type extra-nodal NK/T-cell lymphoma in a non-Asian population. *Leuk Lymphoma.* 2016 Nov;57(11):2575-83. doi: 10.1080/10428194.2016.1180689.
19. Lima, M. Aggressive mature natural killer cell neoplasms: from epidemiology to diagnosis. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 95. doi: 10.1186/1750-1172-8-95.
20. Yang Y, Zhu Y, Cao JZ, Zhang YJ, Xu LM, Yuan ZY, et al. Risk-adapted therapy for early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: analysis from a multicenter study. *Blood.* 2015; 126:1424–32. quiz 1517.
21. Liu QF, Wang WH, Wang SL, Liu YP, Huang WT, Lu N, et al. Immunophenotypic and clinical differences between the nasal and extranasal subtypes of upper aerodigestive tract natural killer/T-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(4):806-13.
22. Vazquez A, Khan MN, Blake DM, Sanghvi S, Baredes S, Eloy JA. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma: a population-based comparison of sinonasal and extranasal disease. *Laryngoscope.* 2014;124(4):888-95.
23. Deng T, Zhang C, Zhang X, Wu S, Xu Y, Liu S, et al. Treatment outcome of radiotherapy alone versus radiochemotherapy in IE/IIIE extranodal nasal type natural killer/T cell lymphoma: a meta-analysis. *PLoSOne.* 2014;9(9):e106577.
24. Matsumoto Y, Nomura K, Kanda-Akano Y, Fujita Y, Nakao M, Ueda K, et al. Successful treatment with Erwinia L-asparaginase for recurrent natural killer/T cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2003;44:879–82.
25. Jaccard A, Petit B, Girault S, Suarez F, Gressin R, Zini JM, et al. L-asparaginase-based treatment of 15 western patients with extranodal NK/T-cell lymphoma and leukemia and a review of the literature. *Ann Oncol.* 2009 Jan;20(1):110-6. DOI: 10.1093/annonc/mdn542.

26. Lam Kwong Y, Seog Kim W, ThyeLim S, Jin Kim S, Tang T, Tse E, et al. SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group Blood.2012;120:2973-80. DOI: 10.1182/blood-2012-05-431460
27. Suzuki R. Pathogenesis and treatment of extranodal natural killer/T-cell lymphoma. Sem Hematol. 2014;51:42–51.

Conflicto de intereses

No se declara ningún conflicto

Contribución de autoría

Todos los autores participaron en la discusión de los resultados y han leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.