
Reporte Original

HeberFERON en el carcinoma basocelular periocular. Serie de casos

HeberFERON in periocular basal cell carcinoma. Case series

Vladimir Sánchez Linares^{1*}. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6889-5299>

María Elena Ríos Rodríguez². ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6121-8968>

Maylin Román Simón¹. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9600-8354>

Claritza Damaris Pérez García¹. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2375-0870>

Yaniset Díaz Hernández². ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2754-1603>

Iraldo Bello-Rivero³. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0154-9137>

¹Policlínico Centro, Sancti Spíritus, Cuba.

²Hospital General Provincial Camilo Cienfuegos de Sancti Spíritus, Cuba.

³Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: vladimirsl@infomed.sld.cu

RESUMEN

Fundamento: El carcinoma basocelular periocular es una lesión tumoral que surge de las células basales de la epidermis y los folículos pilosos, con un alto potencial de destrucción local, pueden ser desfigurantes e invaden el tejido que los rodea dando lugar a deformidades o pérdida de la función del órgano afectado. En orden de aparición es más común en el párpado inferior, el canto medial, el párpado superior y el canto temporal.

Objetivo: Describir los resultados de la aplicación del HeberFERON en una serie de casos con carcinoma basocelular periocular que acudieron a consulta de dermatología del Policlínico Centro, de enero de 2017 a diciembre del 2020.

Metodología: Se realizó un estudio de serie de casos clínicos con carcinoma basocelular periocular que acudieron a la consulta de dermatología del Policlínico Centro. Se incluyeron 17 casos con diagnóstico clínico, dermatoscópico e histopatológico. Se realizó una evaluación inicial, durante y 16 semanas después del tratamiento; se administró 10.5 UI de HeberFERON 3 veces por semana perilesional e intradérmica hasta completar 9 dosis. Las variables principales fueron la respuesta al tratamiento y la presencia o no de eventos adversos.

Resultados: Predominó el sexo masculino, el fototipocutáneo II, la localización en párpado inferior, el subtipo clínico nódulo ulcerativo y el histológico sólido, se logró respuesta completa en la mayoría de los pacientes. Como eventos adversos se presentaron dolor en el sitio de inyección, fiebre, mal estar general, edema y eritema perilesional.

Conclusiones: La respuesta al tratamiento fue favorable en la mayoría de los pacientes tratados con HeberFERON.

DeCS: NEOPLASIAS CUTÁNEAS/terapia; CARCINOMA BASOCELULAR/terapia; INTERFERON ALFA-2/uso terapéutico; DERMATITIS PERIORAL/terapia.

Palabras clave: Neoplasias cutáneas y terapia; carcinoma basocelular y terapia; dermatitis perioral y terapia; cáncer de piel no melanoma; interferón alpha-2; HeberFERON; interferones y uso terapéutico.

ABSTRACT

Background: Periocular basal cell carcinoma is a tumor lesion arising from the epidermis and hair follicles basal cells, with a high potential local destruction, can be disfiguring and invade the surrounding tissue leading to deformities or loss of function of the affected organ. In order of appearance it is most common in the lower eyelid, medial edge, upper eyelid and temporal edge.

Objective: To describe the results of the application of HeberFERON in a case series with periocular basal cell carcinoma who attended dermatology appointment at the Policlínico Centro, from January 2017 to December 2020.

Methodology: A series study of clinical cases with periocular basal cell carcinoma who attended the dermatology appointment at the Policlínico Centro was conducted. 17 cases with clinical, dermatoscopic and histopathological diagnosis were included. A baseline evaluation was conducted, during and 16 weeks after treatment; 10.5 IU of HeberFERON was administered 3 times a week perilesional and intradermally until completing 9 doses. The main variables were the treatment response and the presence or absence of adverse events.

Results: Male sex, phototypocutaneous II, lower eyelid location, clinical subtype ulcerative nodule and solid histological subtype predominated, complete response was achieved in most patients. Adverse events were pain at the injection site, fever, general malaise, edema and perilesional erythema.

Conclusions: Treatment response was favorable in most patients treated with HeberFERON.

MESH: SKIN NEOPLASMS/therapy; CARCINOMA BASAL CELL/therapy; INTERFERON ALPHA-2/therapeutic use; DERMATITIS PERIORAL/therapy.

Keywords: Skin neoplasms and therapy; carcinoma basal cell and therapy; dermatitis perioral and therapy; periocular basal cell carcinoma; skin cancer non-melanoma; interferon alpha-2; HeberFERON; interferons and therapeutic use.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma basocelular periocular es una lesión tumoral maligna que surge de las células basales de la epidermis y los folículos pilosos; tiene crecimiento lento, rara vez produce metástasis, con un alto potencial de destrucción local, pueden ser desfigurantes e invaden el tejido que los rodea o no respondedores a las terapias dando lugar a deformidades o pérdida de la función del órgano afectado. En orden de aparición desde la más común hasta la menos frecuente se localiza en el párpado inferior, el canto medial o interno, el párpado superior y el canto temporal o externo. ⁽¹⁻³⁾

Inicialmente el carcinoma basocelular no tiene características definidas, se presenta como un tumor o induración blanco grisácea pequeña de crecimiento lento o como una lesión ulcerada, con telangiectasias y presencia de un borde redondeado que sangra y crece dando lugar a las distintas variantes clínicas: nodular, superficial, morfeiforme, *ulcus rodens*, plano cicatricial y terebrante. ^(4,5)

Es el tumor maligno periocular más frecuente (80-95 %), se consideran de alto riesgo porque en esta zona existe mayor densidad de nervios y de glándulas sebáceas, la dermis se encuentra más cercana al pericondrio, al periostio y al músculo y esto favorece que el tumor desarrolle extensiones laterales y profundas más importantes. ⁽⁶⁾

Las modalidades terapéuticas para el tratamiento del carcinoma basocelular son amplias, la de elección ante cualquier forma clínica es la resección quirúrgica, cuando se realiza respetando el margen oncológico a nivel periocular puede implicar la extirpación de amplias áreas de los párpados o de las vías lagrimales o por razones cosméticas existe la tendencia a que la cirugía en la cara elimine la menor cantidad de tejido posible y los bordes de los tumores no sean bien eliminados, lo que aumenta considerablemente el riesgo de recidivas. También se emplea la electrocoagulación, la radioterapia, la crioterapia, el láser, los inmunomoduladores, la quimioterapia local y la terapia fotodinámica, pero tienen el inconveniente de no contar con la histología. ^(7,8)

El tratamiento conservador de esta neoplasia cobra importancia en la región periocular y una valiosa herramienta lo constituye la inmunoterapia. El HeberFERON es mezcla de interferones IFNs $\alpha 2b$ e IFN- γ con propiedades antiproliferativa, anti-angiogénica e inmunomoduladora. La acción antitumoral de los 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). Ambos IFNs poseen propiedades anti-angiogénicas, lo que contribuye a disminuir la vascularidad que rodea a estos tumores, potencia la farmacocinética del fármaco por la combinación de dos principios activos que pueden actuar sinérgicamente. ⁽⁷⁻¹¹⁾

El HeberFERON puede evitar la cirugía reconstructiva, reducir el tamaño o la eliminación completa del carcinoma basocelular periocular para preservar las estructuras que rodean al ojo, asimismo la conservación de la visión y obtenerse un efecto cosmético satisfactorio. ⁽⁸⁻¹¹⁾

La investigación se realizó con el objetivo de describir los resultados de la aplicación del HeberFERON en una serie de casos con carcinoma basocelular periocular en el Policlínico Centro, en el período de enero de 2017 a diciembre de 2020, lo que puede permitir la aplicación oportuna del tratamiento para evitar mutilaciones o deformidades oculares o perioculares en la atención primaria de salud y la reducción de la morbilidad por cáncer de piel.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de serie de casos donde se incluyeron 17 pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular periocular que recibieron tratamiento con HeberFERON. El estudio se desarrolló en el área centro de la ciudad Sancti Spíritus, durante el período enero de 2017 a diciembre de 2020.

Para la selección de los pacientes se tuvo en cuenta la definición de casos según los criterios clínicos, dermatoscópico e histopatológico del carcinoma basocelular.

La evaluación inicial incluyó la historia clínica, los datos demográficos y clínicos de los pacientes y el examen físico. Se realizó fotografía inicial, dermatoscopia y toma de muestra para biopsia de la lesión por ponche de 3 mm para estudio histopatológico. Se indicaron complementarios. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

La intervención terapéutica se realizó en régimen ambulatorio en la consulta del Policlínico Centro, la dosis de HeberFERON fue de 10.5×10^6 UI/ml, perilesional e intradérmico, 3 veces por semana, por 3 semanas, hasta completar 9 dosis. La evaluación final se realizó a las 16 semanas de tratamiento con los mismos parámetros que la inicial para medir la respuesta a la terapéutica.

La respuesta clínica al tratamiento en la serie de casos se realizó teniendo en cuenta los siguientes criterios:

- La respuesta completa (RC): cuando la desaparición de la lesión fue total.
- La parcial (RP): la reducción de al menos el 30 % de la suma de los diámetros mayores donde se tomó como referencia la suma de los diámetros mayores de base.

La respuesta dermatoscópica se realizó mediante la comparación de la imagen final e inicial de la lesión, esta respuesta se clasificó en ausencia o presencia del tumor si se observaron evidencias de células neoplásicas al finalizar el tratamiento.

Las características histológicas de la lesión al inicio y al final del tratamiento evidencian la respuesta histológica con ausencia o no del tumor.

Los resultados se procesaron por cálculo porcentual y se presentaron en tablas e incluyó números absolutos y relativos. En el caso de la edad, se presentó su media y recorrido de valores (mínimo y máximo). Los datos de los pacientes en la serie de casos se recogieron en un formulario que contiene datos sociodemográficos, clínicos, dermatoscópicos e histopatológicos, dosis de tratamiento y eventos adversos.

Los pacientes y acompañantes se informaron de todos los procedimientos previstos en el estudio, tuvieron la oportunidad de consultar las dudas con el médico de asistencia; a estos se les explicó la posibilidad de abandonar voluntariamente el estudio si lo desearan, en estos casos se les garantizó el mejor tratamiento posible. Después de cada paciente firmar su consentimiento informado se procedió a la primera evaluación de los pacientes y los datos que se obtuvieron se usaron con fines científicos.

RESULTADOS

Del total de pacientes incluidos 10 fueron del sexo masculino (58.82 %) con predominio del fototipo cutáneo tipo II (58.82 %), el rango de edad estuvo entre los 44 y 80 años, el 23.52 % de los casos recibió tratamiento previo y la cirugía fue el proceder más frecuente, la localización más común del tumor periocular fue el párpado inferior y el canto medial (interno) con el 52.84 % y el 29.41 % respectivamente, el subtipo histológico que predominó fue el nodular o sólido 77.47 % y subtipo clínico el nódulo ulcerativo (64.70 %). El tiempo de evolución de la lesión fue entre los 5 y los 13 meses. (Tabla 1)

Tabla 1. Clasificación de variables clínicas y sociodemográficas en la serie de casos con carcinoma basocelular periocular.

Clasificación de las variables clínicas n.º = 17 (100 %)		
Sexo	Femenino	7 (41.17)
	Masculino	10 (58.82)
Edad	Media = 62	Máx. = 80 Mín. = 44
	Localización periocular	
	Párpado inferior	9 (52.84)
	Párpado superior	1 (5.9)
	Canto interno	5 (29.41)
	Canto externo	2 (11.76)
Subtipo histológico	Nodular o sólido	13 (77.47)
	Infiltrante	3 (17.64)
	Basoescamoso	1 (5.9)
Subtipo clínico	Nódulo/ulcerativo	11 (64.70)
	Pigmentado	4 (23.52)
	Morfeiforme	1 (5.9)
	Síndrome de Gorlin	1 (5.9)
Fototipocutáneo	II	10 (58.82)
	III	6 (35.29)
	IV	1 (5.9)
Tumor primario	Tumor primario	13 (77.47)
	Recidiva	4 (23.52)
Tiempo de evolución de la lesión (meses)	Media = 9	Máx. = 13 Mín. = 5

La respuesta al tratamiento se evaluó a través la clínica, dermatoscopia e histopatología como parámetros para medir la eficacia del medicamento, del número de pacientes incluidos en el estudio el 64.70 % tuvo una respuesta clínica y dermatoscópica completa porque no estar presente el tumor como se puede observar en las fotos 1 y 2. Desde el punto de vista histológico en el 54.54 % no se observó tumor y hubo una respuesta parcial en el 45.45 % de los tratados, el resto de los casos se negaron a realizar la biopsia a las 16 semanas durante la evaluación final. (Tabla 2)

Foto 1. Paciente con lesión en canto interno que se extiende hasta puente nasal tratado con HeberFERON.



Foto 2. Pacientes con carcinoma basocelular en párpado inferior tratado con HeberFERON.



Tabla 2. Evaluación de la respuesta al tratamiento con HeberFERON.

Evaluación de la lesión a las 16 semanas n.º= 17 (100 %)		
Respuesta clínica	RC	11 (64.70)
	RP	6 (35.29)
	RO* = (RC+RP)	17 (100)
Respuesta dermatoscópica	RC	11 (64.70)
	RP	6 (35.29)
	RO* = (RC+RP)	17 (100)
Respuesta histológica	RC	6 (54.54)
	RP	5 (45.45)
	RO* = (RC+RP)	11 (100)

*Respuesta objetiva

En la tabla 3 se muestran los eventos adversos observados durante la administración del HeberFERON, todos los pacientes presentaron dolor y ardor en el sitio de inyección (100 %), además la fiebre, cefalea, edema y eritema perilesional estuvo presente en el 88.23 %.

Tabla 3. Frecuencia de eventos adversos observados en pacientes tratados con HeberFERON.

Eventos adversos n=17 (100 %)	n.º (%)
Dolor y ardor en el sitio de inyección	17 (100)
Fiebre	15 (88.23)
Cefalea	15 (88.23)
Edema y eritema perilesional	15 (52.94)
Mal estar general	9 (52.94)
Artralgia	8 (47.05)
Escalofríos	8 (47.05)
Nauseas	5 (29.41)
Diarreas	2 (11.76)

DISCUSIÓN

El CBC periocular es el tumor ocular más frecuente a escala mundial y su conducta depende de factores relacionados con el paciente y con las características del tumor. En orden de aparición es más común en el párpado inferior y canto medial o interno y el subtipo clínico nodular y el sólido en el histológico los que predomina en la práctica médica habitual. ^(1,4,5)

El factor más importante en la aparición del carcinoma basocelular periocular es la exposición excesiva y crónica a las radiaciones ultravioletas (RUV). La etiopatogenia se relaciona además con el fototipo de piel I al II según Fitzpatrick, con la edad con una alta prevalencia en mayores de 40 años y tendencia a aparecer en edades más temprana en la última década, con el sexo el más afectado es el masculino, con las mutaciones en el gen supresor de tumores TP53 inducidas por radiaciones ultravioletas (RUV) y con la vía de señalización Hedgehog y su hiperactivación que se ve afectado por la RUV el gen Patch1 del cromosoma 9 en su porción q22.3. Otros elementos incluyen la inmunosupresión (enfermedades autoinmunes, sida, trasplantados), uso de camas solares, radioterapia previa y exposición crónica a sustancias tóxicas como el arsénico inorgánico, cal, psolareños y el cigarrillo, a pesar de que de este último aún no se ha llegado a un consenso. ^(3,4)

Esta investigación coincide con los estudios internacionales en cuanto a que el párpado inferior es la localización más frecuente, seguido del canto interno o medial, lo mismo sucede con los subtipos clínicos e histológicos; ^(1-4,12) es de destacar una paciente con síndrome de Gorlin con un carcinoma basocelular nodular en el párpado superior, donde la cirugía es compleja por la cantidad de piel a extirpar para evitar recidivas y las posibles complicaciones y una de las pacientes con lesión tumoral en el canto externo cuya histología arrojó un carcinoma basoescamoso que es un subtipo de carcinoma basocelular que reúne

características de carcinoma basocelular y espinocelular, con comportamiento más agresivo, poco frecuente, con predominio en pacientes masculino y en la séptima década de vida.

La resección quirúrgica y reconstrucción es el principal pilar del tratamiento para la eliminación del tumor aunque muchos investigadores muestran interés por el uso de la inmunoterapia como opción no quirúrgica para el cáncer de piel no melanoma periocular porque la cirugía o la reconstrucción de la zona afectada puede causar alteraciones estético-funcionales como cicatrices, triquiasis, retracción palpebral, ptosis, epífora crónica, entropión, ectropión, queratitis, úlceras corneales por exposición, ojo seco, recurrencia del tumor, infecciones, rechazo del injerto, cicatrices antiestéticas, hiper o hipopigmentación e incluso perforación ocular, por eso se convierte en una opción a valorar. ^(1,4,7,8)

La investigación muestra los resultados obtenidos con el uso del HeberFERON en el carcinoma basocelular periocular y su aplicación perilesional, en la que la mayoría de los pacientes tuvo una respuesta completa porque se eliminó totalmente la lesión tumoral (64.70 %), además de observarse una respuesta parcial en 35.29 % por reducción del 30 % de los diámetros del tumor; asimismo en un estudio realizado con la combinación sinérgica de interferones se obtuvo una respuesta completa en el 85.7 % de los casos. ⁽⁴⁾

Los eventos adversos más frecuentes con el tratamiento fueron eritema, dolor y ardor en el sitio de inyección (100 %), seguido de fiebre, cefalea, edema y eritema perilesional (88.23 %), en menor grado mal estar general, artralgia y escalofríos; no se presentaron cambios en exámenes hematológicos ni bioquímicos; todos los eventos fueron de intensidad leve a moderada y respondieron bien al tratamiento sintomático, sin abandonar el esquema terapéutico; resultados estos que coinciden con otro estudio de series de casos donde el 100 % de los pacientes tratados presentaron reacciones secundarias a la administración del HeberFERON. ⁽⁹⁾

El HeberFERON alcanza un perfil de seguridad que admite su uso en pacientes adultos mayores o con alteraciones de la cicatrización por lo que es un medicamento seguro que permite la conservación de la integridad de la piel además de ser una opción eficaz en pacientes con CBC periocular.

CONCLUSIONES

La respuesta al tratamiento fue favorable en la mayoría de los sujetos y los eventos adversos más frecuentes fueron dolor y ardor en el sitio de la inyección, fiebre, cefalea, edema y eritema perilesional. Estos resultados sugieren el empleo del HeberFERON como una alternativa segura en el tratamiento conservador del CBC periocular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jiménez Barbán Y, Vega Pupo C, Vila Pinillo D, Fernández Ychaso G, Arias Núñez V, Bello Rivero I. Uso de HeberPAG en carcinoma basocelular periocular. Rev cuba oftalmol [Internet]. 2014 [citado 18 May 2020];27(3):482-9. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/oft/v27n3/oft14314.pdf>
2. Sánchez Linares V, Cifuentes Suarez JP, Martínez Cuervo JJ, Román Simón M, Pérez García C, Bello Rivero I. Carcinoma basocelular del rostro tratados con HeberFERON. Gac Méd Espirit [Internet]. 2019 [citado 25 Ene 2020];21(2):87-97. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gme/v21n2/1608-8921-gme-21-02-87.pdf>
3. Darías Domínguez C, Garrido Celis J. Carcinoma basocelular. Un reto actual para el dermatólogo. Rev Med Electrón [Internet]. 2018 [citado 18 May 2020];40(1):172-182. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v40n1/rme170118.pdf>
4. Negrín-Cáceres Y, Cabrera-Romero AC, Cárdenas-Monzón L, Ferrer-Pérez A, Batista-Hernández NE. Tratamiento del carcinoma basocelular periocular con una combinación sinérgica de interferones alpha-2b y gamma. Rev Mex Oftalmol [Internet]. 2018 [citado 25 Ene 2020];92(3):136-143. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexoft/rmo-2018/rmo183d.pdf>
5. Amaya Nieto LM, Sierra Patiño LF y Pérez Estepa HH. Actualización en carcinoma basocelular periocular: abordaje semiológico y diagnóstico diferencial. Cienc Tecnol Salud Vis Ocul [Internet]. 2019 [citado 25 Ene 2020];17(1):45-56. Disponible en: <https://ciencia.lasalle.edu.co/cgi/viewcontent.cgi?article=1391&context=svo>
6. 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 [Internet]. 2011 [citado 23 Jun 2020];48(2):121-8. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/est/v48n2/est04211.pdf>
7. Pérez Fleites D, Betancourt Pérez A, Martín Pozo Y. Carcinoma basocelular de alto riesgo, respuesta al tratamiento combinado con HeberFERON y radioterapia superficial. Presentación de un caso. Acta Médica del Centro [Internet]. 2020 [citado 03 Ene 2021];14(4):569-75. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/1220/1407>
8. Rojas Rondón I, Duncan Roberts Y, Gómez Cabrera C, Ramírez García L, Vigoa Aranguren L, et al. Administración del HeberFERON en el carcinoma basocelular palpebral a propósito de 2 casos. Bionatura [Internet]. 2016 [citado 25 Ene 2020];1(2):71-74. Disponible en: <http://revistabionatura.com/files/Administracion-del-HeberFERON-en-el-carcinoma-basocelular.pdf>
9. Drake-Sosa DV, Rojas-Barly L. HeberFERON en pacientes con carcinoma basocelular tratados en el municipio Puerto Padre, Las Tunas. Rev Electr Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet]. 2018 [citado 25 Ene 2020];43(6). Disponible en: http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1573/pdf_53
10. Roque-Pérez L, González-Escudero M. HeberFERON: solución efectiva para el carcinoma basocelular. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet]. 2019 [citado 25 Ene 2020];44(3). Disponible en: <http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1713>

11. Anasagasti-Angulo L, Garcia-Vega Y, Collazo Caballero S, Jimenez-Barban Y, Tijerino-Arrieta E, Ballester-Caballero Y, et al. HeberFERON, formulation based on IFNs alpha 2b and gamma for the treatment of non-melanoma skin cancer. AMJ [Internet]. 2017 [cited 2020 Ene 15];10(6):509-15. Available from: https://www.researchgate.net/publication/318191920_HeberFERON_formulation_based_onIFNs_alpha2b_and_gamma_for_the_treatment_of_nonmelanoma_skin_cancer
12. Cárdenas C, Salomone C, Domínguez F, Cichero F, Muñoz P, González S. Carcinoma basoescamoso: Reporte de un caso con exposición crónica a arsénico ambiental. Rev Chil Cir [Internet]. 2010 [citado 25 Ene 2020];62(3):272-5. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchcir/v62n3/art12.pdf>

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés en esta investigación.

Contribución de autoría

VSL: Concepción, revisión bibliográfica, diseño, procesamiento e interpretación de los datos, recolección de la información, análisis e interpretación de los datos, redacción del artículo, revisión crítica, aprobación de la versión final.

IBR: Concepción, revisión bibliográfica, diseño, procesamiento e interpretación de los datos, recolección de la información, análisis e interpretación de los datos, revisión crítica, aprobación de la versión final.

MERR, MRS, CPG y YDH: Revisión bibliográfica, recolección de la información, interpretación de los datos, revisión crítica de una parte importante del contenido, aprobación de la versión final.

Recibido: 29/01/2021

Aprobado: 17/02/2021



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)