

Medicent Electrón. 2024;28:4104
ISSN 1029-3043

Artículo Original

Enfermedad oncoproliferativa en el receptor de trasplante renal.

Nuestra experiencia

Oncoproliferative diseases in kidney transplant recipients.

Our experience

Rafael Enrique Cruz Abascal^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6028-3255>

Lisbel Pérez Delgado¹ <https://orcid.org/0000-0001-9776-9243>

Yuniel González Cárdenas¹ <https://orcid.org/0000-0003-2178-4484>

Yandy Noel Martínez Cuéllar¹ <https://orcid.org/0000-0003-4077-1750>

Yamisel Ortega Roséndiz¹ <https://orcid.org/0000-0001-8430-2820>

Milagro Estrella Hernández Fernández¹ <https://orcid.org/0000-0002-8066-8048>

¹Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro». Santa Clara, Villa Clara. Cuba.

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

RESUMEN

Introducción: El cáncer conlleva a una mortalidad de hasta 12 % en los pacientes trasplantados, y se considera la tercera causa de morbilidad y mortalidad en los receptores, al ser estos susceptibles a desarrollar enfermedades oncoproliferativas, a largo plazo.

Objetivo: Describir la incidencia de neoplasias en receptores de trasplante renal.

Métodos: Estudio descriptivo y longitudinal que incluyó 15 receptores de trasplante renal funcionante, con diagnóstico de neoplasias malignas en diferentes localizaciones en el período comprendido entre enero de 2017 y junio de 2023 en el servicio de Nefrología del Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro» de Santa Clara, Villa Clara.

Resultados: Predominaron los hombres y el color de piel blanca: 53,3 % y 73,3% respectivamente, con tiempo postrasplante superior a tres años en 12 pacientes (80 %). El antecedente de exposición al citomegalovirus representó el 80 %; la infección bacteriana de la vía respiratoria y digestiva fue la más frecuente.

Conclusiones: La neoplasia intraepitelial cervicouterina, la de colon con metástasis hepática y las cerebrales resultaron las más frecuentes, y fueron tratadas con cirugía, quimioterapias o ambas, según los criterios quirúrgicos en cada caso; no obstante, la mortalidad fue elevada. La estirpe neoplásica preponderante fue la neoplasia intraepitelial cervical en un 26,6 %. La mortalidad fue alta y la supervivencia fue menor en el sexo masculino, sin rebasar los dos años posteriores al diagnóstico.

DeCS: trasplante de riñón; neoplasias renales; nefrología.

ABSTRACT

Introduction: cancer entails a mortality of up to 12 % in transplanted patients and is considered the third leading cause of morbidity and mortality in recipients who are susceptible to develop oncoproliferative diseases in the long term.

Objective: to describe the incidence of neoplasms in renal transplant recipients.

Methods: we carried out a descriptive and longitudinal study including 15 functioning renal transplant recipients who were diagnosed with malignant neoplasms in different locations in the Nephrology service at “Arnaldo Milián Castro” Clinical and Surgical University Hospital in Santa Clara, Villa Clara between January 2017 and June 2023.



Results: males and white skin color predominated: 53.3 % and 73.3% respectively, with post-transplant time greater than three years in 12 patients (80 %). The history of cytomegalovirus exposure represented 80 %; bacterial infection of the respiratory and digestive tracts was the most frequent.

Conclusions: cervicouterine intraepithelial neoplasia, colon cancer with liver and brain metastases were the most frequent and treated with surgery chemotherapies or both according to the surgical criteria in each case; however, mortality was elevated. Cervical intraepithelial neoplasia predominated in a 26.6 %. Mortality was high and survival was lower in males, without exceeding two years after the diagnosis.

MeSH: kidney transplantation; kidney neoplasms; nephrology.

Recibido: 27/09/2023

Aprobado: 16/10/2023

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el trasplante renal (TR) ofrece el mejor resultado frente a otras modalidades de terapias sustitutivas al alcance de los nefrólogos. A pesar de su optimización, en función de la sobrevida de los aloinjertos a corto y mediano plazos, se evidencia una sostenida pérdida de estos, más allá de los diez años. Las drogas inmunosupresoras de uso actual han mostrado una disminución sensible en la incidencia de rechazo agudo, aunque no está claramente demostrado su rol en la enfermedad renal crónica del aloinjerto.⁽¹⁾

La asociación de la medicación inmunosupresora con otras enfermedades, como los procesos neoplásicos (que representan el 13 % de las complicaciones en receptores de TR), suponen una relación no despreciable que alerta a los



profesionales a su monitoreo en el seguimiento postrasplante. Desde la transmisión por el donante, se manifiestan trastornos como la recurrencia de neoplasia previa en el receptor y su presentación de novo. La etiología es multifactorial y en ella confluyen alteraciones de la respuesta inmune, del estímulo crónico antigénico y del potencial oncogénico de determinados virus, tales como: el Epstein-Barr, el herpes virus 8, el papiloma humano, el herpes simple 2 y los de las hepatitis B y C.⁽²⁾

La incidencia de cáncer, posterior al trasplante renal, varía entre países y períodos de estudio. En España, los tumores sólidos constituyen el 5,6 % y el 48 %, corresponden a neoplasias diagnosticadas en los primeros tres años. En Australia, el cáncer de piel asociado con la exposición a la luz solar, representa el 7 % después del año, 45 % después de 11 años y 70 %, 20 años más tarde. En Japón solo el 2,6 % desarrolló neoplasias. Un estudio efectuado en México reporta una frecuencia de neoplasias entre 40 y 50 %, a los diez años posinjerto.^(3,4) Globalmente, el cáncer conlleva a una mortalidad de hasta 12 % en los pacientes trasplantados; se considera la tercera causa de morbilidad y mortalidad en receptores de TR funcionante.⁽⁵⁾

El objetivo del presente estudio es describir la incidencia de neoplasias en receptores de TR en el Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro” entre los años 2017 y 2023.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y longitudinal que incluyó 15 receptores de TR funcionante de ambos sexos, seguidos en consulta especializada de nefrología, con diagnóstico de neoplasias malignas en diferentes localizaciones, en el período comprendido entre enero de 2017 y junio de 2023 en el servicio de Nefrología del hospital citado.



Los datos del estudio se obtuvieron a través de la conformación y llenado de un formulario aplicado a los pacientes, una vez confirmado el diagnóstico y la localización de la neoplasia, como resultado del seguimiento en consulta especializada de Nefrología para receptores de TR.

Las variables demográficas a estudiar se establecieron convencionalmente, según: cuatro grupos de edades (18 a 35; 36 a 50; 51 a 65; 66 años y más); el sexo; el color de la piel (blanco y no blanco); la etiología de la enfermedad renal crónica (ERC); el tiempo en hemodiálisis y de TR; las combinaciones de fármacos para inmunosupresión, inducción y mantenimiento.

También se tuvo en cuenta la comorbilidad, el antecedente de virus inmunomoduladores, las infecciones bacterianas previas, el diagnóstico anatómopatológico, las variantes de tratamiento oncológico, la presencia o no de metástasis, y la evolución de los pacientes.

Procesamiento y análisis de los datos

Los datos fueron registrados mediante el software estadístico SPSS versión 21.0. Se utilizaron las medidas descriptivas para variables cualitativas: frecuencias absolutas y porcentajes.

Se realizó el análisis de supervivencia para comparar las diferencias por sexo, con el uso de la prueba no paramétrica de Kaplan-Meier. Como resultado, se obtuvo la estimación de las probabilidades de sobrevivir, según el tiempo transcurrido después del diagnóstico, la representación gráfica (curva de supervivencia) y la estimación de la media del tiempo de supervivencia.

Para la comparación de curvas, se empleó la prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia o test de Log Rank, con un estadígrafo Chi cuadrado y su significación asociada. Para la decisión estadística se consideró que existía significación estadística para un valor de $p < 0,05$. Los resultados se muestran en tablas y figuras.



RESULTADOS

La descripción de las variables demográficas se presenta en la tabla 1. El grupo etario de 51 a 65 años fue el más afectado (53,3 %), con una edad media de $51 \pm 14,09$ y predominio del sexo masculino (73,3 %); más frecuente en pacientes de piel blanca, lo que puede estar en correspondencia con la distribución étnica poblacional de la región; la principal causa de la ERC fue la nefropatía vascular hipertensiva presente e seis pacientes (40 %). El 60 % de los pacientes tuvieron un tiempo menor de tres años en hemodiálisis, mientras que 12 (80 %) superaban tres años posteriores al TR. La combinación de prednisona (Pred), mofetil micofenolato (MMF) y ciclosporina A (CyA) fue la variante de inducción predominante, utilizada en nueve receptores de TR (60 %). Sin embargo, para el mantenimiento se utilizó más la combinación Pred-MMF y Pred-MMF-tacrolimus (Tac) prescrita en seis pacientes (40 %), respectivamente.



Tabla 1. Distribución de los trasplantados estudiados de acuerdo a variables demográficas

Variables demográficas	No.	%
Edad media	51 ±14,09	
Distribución por grupos de edad (años)		
18 – 35	3	20
36 – 50	3	20
51 – 61	8	53,3
66 y más	1	6,6
Sexo masculino	8	53,3
Piel blanca	11	73,3
Causa de la enfermedad renal		
Nefropatía vascular hipertensiva	6	40
No filiada	2	13,3
Enfermedad renal poliquística	1	6,6
Nefropatía intersticial crónica	1	6,6
Nefropatía lúpica	1	6,6
Nefropatía cicatricial	1	6,6
Enfermedad glomerular primaria	1	6,6
Otras	2	13,3
Tiempo en hemodiálisis menor de 3 años	9	60
Tiempo de trasplantado mayor de 3 años	12	80
Inmunosupresión de inducción		
Pred-MMF-CyA	9	60
Pred-MMF-Tac	5	33,3
Pred-MMF-Tymog	1	6,6
Inmunosupresión de mantenimiento		
Pred-MMF	6	40
Pred-MMF-Tac	6	40
Pred-MMF-CyA	2	13,3
Pred-MMF-Ever	1	6,6

Fuente: Expedientes clínicos y formulario para la recolección de datos.

Leyenda: Pred: Prednisona, MMF: Micofenolato mofetil, CyA: Ciclosporina A, Tac: Tacrólimus, Tymog: Tymogam, Ever: Everolimus.

Nota: Las otras causas de enfermedad renal fueron: Síndrome de Allport y Acidosis tubular renal.

La tabla 2 refleja los antecedentes de comorbilidades, inmunomodulación potencial o infecciones bacterianas; por orden de frecuencia: la hipertensión arterial (HTA) se presentó en nueve pacientes (60 %); el antecedente de enfermedad por Citomegalovirus (CMV) como potencial inmunomodulador en 12 (80 %); las infecciones bacterianas previas, las respiratorias y digestivas en cinco pacientes (33,3 %).



Tabla 2. Antecedentes de comorbilidad, inmunomodulación potencial o de infecciones bacterianas.

Variables demográficas	No.	%
Enfermedades crónicas		
Hipertensión arterial	9	60
Diabetes mellitus postrasplante	2	13,3
Disfunción crónica del aloinjerto	2	13,3
Disfunción aguda del aloinjerto	1	6,6
Anemia	1	6,6
Virus inmunomoduladores		
Citomegalovirus	12	80
Hepatitis C	2	13,3
Infecciones bacterianas previas		
Respiratoria	5	33,3
Digestiva	5	33,3
Piel y mucosas	2	13,3

Fuente: Expedientes clínicos y formulario para la recolección de datos.

El diagnóstico topográfico y anatómo-patológico de las lesiones oncoproliferativas aparecen en la tabla 3; la neoplasia más frecuente fue el carcinoma intraepitelial cervicouterino (en cuatro mujeres, 26,6 %). La mayoría de los pacientes afectados por neoplasias recibieron tratamiento quirúrgico, aplicado en siete casos (46,6 %); dos (13,3 %) presentaron metástasis, ambas hepáticas.



Tabla 3. Diagnóstico anatómo-patológico, tratamiento, presencia o no de metástasis de las lesiones oncoproliferativas y evolución.

Variables	No.	%
Diagnóstico anatómo-patológico		
Neoplasia intraepitelial cervical III	4	26,6
Adenocarcinoma de colon	3	20
Liposarcoma mixoide retroperitoneal	1	6,6
Carcinoma ductal de mama	1	6,6
Adenocarcinoma de pulmón	1	6,6
Carcinoma epidermoide de piel	1	6,6
Sarcoma de Kaposi de piel	1	6,6
Glioblastoma multiforme	1	6,6
Adenocarcinoma de próstata	1	6,6
Linfoma cerebral de células B	1	6,6
Tratamiento		
Quirúrgico	7	46,6
Quimioterapia + Quirúrgico	2	13,3
No tratado	6	40
Metástasis		
Hepática	2	13,3
Cerebral	1	6,6
Pulmón	1	6,6
Ósea	1	6,6
Evolución de los pacientes		
Vivos	6	40
Fallecidos	9	60

Fuente: Expedientes clínicos y formulario para la recolección de datos.

Supervivencia global:

Con relación al análisis de supervivencia, de los 15 pacientes receptores de TR funcionando con diagnóstico de neoplasias malignas en diferentes localizaciones, fallecieron nueve (60 %); seis fueron censurados (representa un 40 % de la totalidad). La estimación de la media del tiempo de supervivencia es, aproximadamente, de 2,5 años (se describe la mediana, porque a mitad del tiempo estudiado, ocurrió el evento en el 50 % de los casos). La supervivencia observada fue de 50 % al año y 31,3 % cerca de los dos años.

Supervivencia por sexo:

Al particularizar el análisis realizado por sexo, se obtuvo como resultado, que de los ocho enfermos del sexo masculino, siete fallecieron, y dos de las siete féminas, lo que representan el 87,5 % y 28,6 %, respectivamente. La estimación de la media del tiempo de supervivencia es inferior en los que enferman del sexo masculino; los resultados se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Media del tiempo de supervivencia según sexo

Tiempo de supervivencia (años)						
Sexo	Media	Intervalo de confianza 95 %		Mediana	Intervalo de confianza 95%	
		Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
Masculino	0,993	0,422	1,565	0,660	0	1,606
Femenino	4,430	2,458	6,402			

Las funciones de supervivencia por sexo se pueden apreciar en la figura 1. La diferencia entre ambas curvas no resultó significativa ($p = 0,107$); no obstante, la proporción acumulada de supervivencia para similares períodos es menor en el sexo masculino que en el femenino; mientras aumenta el tiempo transcurrido después del diagnóstico de la enfermedad, más diverge esta probabilidad entre ambos sexos; de tal manera, se observó en los hombres, una disminución de la supervivencia entre un año y dos años después del diagnóstico (de 37,5 a 0 %); relación más marcada que en las mujeres, mantenida en 71,4 %.



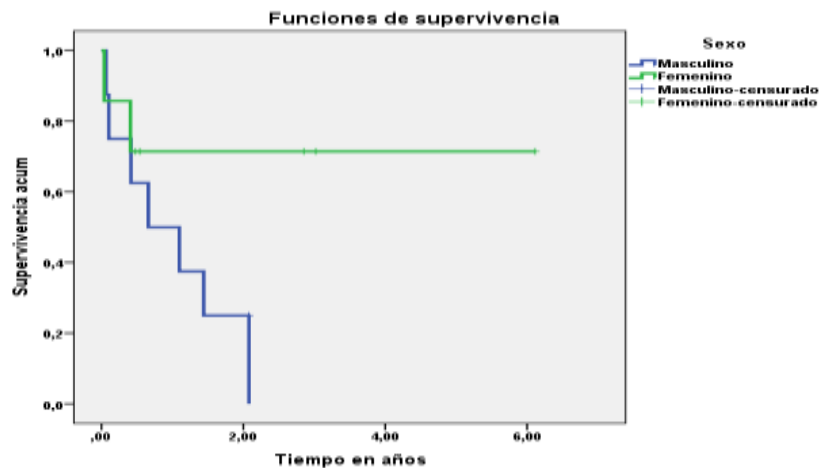


Figura 1. Funciones de supervivencia según sexo.

Test de Log-Rank $X^2 = 2,593$ $p = 0,107$

Fuente: Hoja de resultados del IBM SPSS versión 21.0

DISCUSIÓN

Los estudios consultados expresan coincidencias al formular que, la mayor incidencia de enfermedades oncoproliferativas se manifiestan en el sexo masculino, con edades superiores a 60 años; los resultados obtenidos en esta investigación fueron similares a los descritos por Jung y col.,⁽²⁾ quienes encontraron predominio en hombres de 50 a 64 años; en el estudio de Letto y col.⁽⁶⁾ resultó más frecuente el sexo masculino; en pacientes de más de 11 años de trasplante y triple terapia inmunosupresora se demostró una asociación con la timoglobulina como terapia de inducción. Otros estudios^(7,8) describen, que la combinación de Pred, MMF y CyA, como tratamiento inmunosupresor de mantenimiento, se asocia con mayor frecuencia a la aparición de neoplasias. Un estudio realizado en Irlanda reportó, que la mayoría de los pacientes eran masculinos, mayores de 70 años y con un promedio de tiempo posterior al trasplante, superior a 12 años.⁽⁹⁾

Respecto a la etiología de la nefropatía originaria, la mayoría de los pacientes tenían diagnóstico de hipertensión arterial, anticuerpos para el virus de la hepatitis C y antecedentes de enfermedad por citomegalovirus, así como, episodios previos de infecciones respiratorias y digestivas; sin embargo, no se logró obtener marcador viral positivo para infección o enfermedad para virus de Epstein-Barr. Jung y col.⁽²⁾ atribuyen a la diabetes mellitus, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la cirrosis hepática, mayores riesgos de malignidad.

La mayoría de los autores consideran, que la alta prevalencia de HTA y las enfermedades glomerulares son la principal causa de ERC.^(6,10,11) Las investigaciones^(6,11) consultadas describen una correlación lineal entre la presencia de virus y el desarrollo de neoplasias; entre los virus involucrados con más frecuencia se encuentran: el herpes virus 8, el papilomavirus, el poliovirus y los virus de las hepatitis B y C.

La neoplasia intraepitelial cervicouterina, la de colon con metástasis hepática y las cerebrales, se citan como las más frecuentes; estas fueron tratadas con cirugía quimioterapias o ambas, según los criterios quirúrgicos en cada caso; no obstante, la mortalidad fue elevada. En los estudios consultados, la estirpe neoplásica fue muy variada y estuvo en relación con las características del grupo estudiado, con predominio de las enfermedades linfoproliferativas, el cáncer renal y las neoplasias de piel.^(7,8,10,11,12)

La supervivencia entre ambos sexos no mostró significación estadística, sin embargo, en los hombres fue menor, sin alcanzar los dos años posteriores al diagnóstico, aunque la población en estudio fue pequeña. Irish y col.⁽¹²⁾ en la serie estudiada, consideró que la incidencia de neoplasias fue proporcional al tiempo de TR y la edad del receptor. Murray y col.⁽⁹⁾ por su parte, encontraron un riesgo aumentado de mortalidad por enfermedades oncoproliferativas en trasplantados, respecto a la población general; mientras, Lim y col.⁽¹³⁾ consideran que la



supervivencia a la afección maligna guarda relación con la severidad de la neoplasia, particularmente en el melanoma.

El presente estudio tiene como limitaciones: ser monocéntrico, no contar con la identificación serológica o de biología molecular para virus pro-oncogénicos como Epstein-Barr y herpesvirus 8, entre otros. Además, no fue posible aplicar terapias destinadas a atenuar o a contrarrestar el crecimiento tumoral en todos los pacientes, en algunos casos, por contraindicaciones absolutas y en otros, por lo avanzado del proceso en el momento del diagnóstico.

CONCLUSIONES

En la presente serie predominaron los casos con tiempo postrasplante superior a tres años, alcanzando mayor mortalidad en enfermos del sexo masculino y en pacientes con cáncer intraepitelial cervicouterino; la mayor parte fue tributario de tratamiento indicado por oncología, pero no todos los pacientes recibieron tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Redondo-Pachón D, Calatayud E, Buxeda A, Pérez-Sáez MJ, Arias-Cabrales C, Gimeno J, et al. Evolución de las causas de pérdida del injerto en trasplante renal durante 40 años (1979-2019). Nefrología [internet]. 2023 [citado 20 feb 2023];43(3):[aprox.11 p.]. Disponible en:
<https://www.revistanefrologia.com/es-evolucion-causas-perdida-del-injerto-articulo-S0211699521002848>



2. Jung SW, Lee H, Cha JM. Risk of malignancy in kidney transplant recipients: a nationwide population-based cohort study. BMC Nephrology [internet]. 2022 [citado 2023 Ene 10];23(160):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-022-02796-6>
3. Au EH, Chapman JR, Craig JC, Lim WH, Teixeira-Pinto A, Ullah S, et al. Overall and site-specific cancer mortality in patients on dialysis and after kidney transplant. J Am Soc Nephrol [internet].2019[citado 2022 Nov 20];30(3):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6405152/>
4. Fuhrmann JD, Valkova K, von Moos S, Wüthrich RP, Müller TF, Schachtner T. Cancer among kidney transplant recipients >20 years after transplantation: post-transplant lymphoproliferative disorder remains the most common cancer type in the ultra-long-term. Clinical Kidney Journal [internet]. 2022 [citado 2022 Dic 20];15(6):[aprox. 7 p.]1152-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9155242/>
5. Tessari G, Maggiore U, Zaza G, Momo REN, Nacchia F, Boschiero L, et al. Mortality from cancer is not increased in elderly kidney transplant recipients compared to the general population. A competing risk analysis. J Nephrol [internet] 2020 [citado 2021 Ene 15];33(6):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/32880884>
6. Ietto G, Gritti M, Pettinato G, Carcano G, Gasperina DD. Tumors after kidney transplantation: a population study. World Journal of Surgical Oncology [internet].2023 [citado 2023 Sep 29];21:[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12957-023-02892-3>
7. Yang D, Thamcharoen N, Cardarelli FJ. Management of immunosuppression in kidney transplant recipients who develop malignancy. Clin Med [internet]. 2019 [citado 2020 Feb 20];8:[aprox.3 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6947374/>



8. Watschinger B, Budde K, Crespo M, Heemann U, Hilbrands L, Maggiore U, et al. Pre-existing malignancies in renal transplant candidates-time to reconsider waiting-times. *Nephrol Dial Transplant* [internet]. 2019 [citado 2020 Dic 7];34:[aprox. 8 p.]. Disponible en:

<https://academic.oup.com/ndt/article/34/8/1292/5369184?searchresult=1>

9. Murray SL, O'Leary E, De Bhailís AM, Deady S, Daly FE, O'Kelly P, et al. Cancer survival in kidney transplant recipients in Ireland. *Nephrol Dial Transplant* [internet] .2020 [citado 2021 Mar 26];[aprox. 9 p.]. Disponible en:

<https://academic.oup.com/ndt/article/35/10/1802/5868584?login=true>

10. Teo SH, Lee KG, Lim GH, Koo SX, Ramírez ME, Chow KY, et al. *Incidence, risk factors and outcomes of malignancies after kidney transplantation in Singapore: a 12-year experience.* *Singapore Med J* [internet]. 2019 [citado 2020 Feb 10];60(5):[aprox. 6 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6535454/>

11. Al-Adra D, Al-Qaoud T, Fowler K, Wong G. De novo malignancies after kidney transplantation. *CJASN* [internet]. 2022 [citado Ene 20];17:[aprox. 10 p.].

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8975024/>

12. Irish GL, Toby P, Clayton PA. Cancer post kidney transplant: the question of risk. *Journal of Nephrology* [internet]. 2020 [citado 2021Jul 10];33:[aprox.3 p.].

Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33108603/>

12. Lim WH, Au E, Krishnan A, Wong G. Assessment of kidney transplant suitability for patients with prior cancers: is it time for a rethink? *Transplant International* [internet]. 2019 [citado 2022 Mayo 8];32:[aprox. 7 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6900036/>



Conflicto de intereses

Los autores declararan no tener conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Revisión bibliográfica y preparación del manuscrito, redacción y análisis científico de la información: Rafael Enrique Cruz Abascal.

Revisión bibliográfica y resumen de la información: Lisbel Pérez Delgado.

Revisión bibliográfica y estadística: Yuniel González Cárdenas.

Revisión bibliográfica y redacción: Yandy Noel Martínez Cuéllar.

Confección del manuscrito: Yamisel Ortega Roséndiz.

Revisión del documento y corrección de estilo: Milagro Estrella Hernández Fernández.

