

Atezolizumab en primera línea en adenocarcinoma de pulmón avanzado con alta expresión de PD-L1

Atezolizumab for first-line treatment of advanced lung adenocarcinoma with high PD-L1 expression

Diana Laura Páramo González^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1325-4849>

Yoanna Ivette Flores Vega¹ <https://orcid.org/0000-0002-1135-5451>

Janet Lamadrid García² <https://orcid.org/0000-0002-3795-7960>

Elpidio Flores Rodríguez³ <https://orcid.org/0000-0001-6266-7669>

Ángel René Elejalde Larrinaga³ <https://orcid.org/0000-0003-2356-5365>

Iniris Greca Santana Álvarez⁴ <https://orcid.org/0000-0002-2734-1847>

Sofía de la Caridad Alsina Sarmiento¹ <https://orcid.org/0000-0002-6859-3581>

¹Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, Servicio de Oncología Médica. La Habana, Cuba.

²Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, Departamento de Anatomía Patológica. La Habana, Cuba.

³Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, Servicio Externos. La Habana, Cuba.

⁴Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, Departamento de Imagenología. La Habana, Cuba.

*Autora para la correspondencia: dianaparamo988@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El cáncer de pulmón constituye la primera causa de muerte por cáncer en el mundo y en Cuba. El 85 % está representado por el subtipo de cáncer de pulmón no células pequeñas y entre ellos, el adenocarcinoma representa el 30-40 %; más del 50 % de los pacientes se diagnostican en estado avanzado. En casos de adenocarcinomas en etapa metastásica, la opción terapéutica de

elección es el tratamiento sistémico, que varía en dependencia de las características moleculares del tumor. En los últimos años la inmunoterapia es el estándar terapéutico en primera línea en pacientes metastásicos, que presenten elevada expresión de PD-L1 ($\geq 50\%$) y sin mutaciones puntuales.

Objetivo: Describir primer caso de paciente con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón avanzado con alta expresión de PD-L1 tratado con atezolizumab en primera línea.

Caso clínico: Se presenta una paciente de 53 años, con diagnóstico de un adenocarcinoma de pulmón derecho. Se determinó ausencias de mutaciones de EGFR, ALK y ROS-1. Se identificó por inmunohistoquímica una expresión elevada de PD-L1 (CT3/CI1). En consulta multidisciplinaria se clasificó el tumor como etapa IV y se propuso tratamiento con inhibidor de PD-L1, Atezolizumab cada 21 días hasta progresión o toxicidad inaceptable. Se alcanzó respuesta completa y la paciente continua el tratamiento sin toxicidad relevante.

Conclusiones: En pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas avanzado y alta expresión de PD-L1 la terapia con atezolizumab es capaz de alcanzar respuesta completa y producir control de la enfermedad

Palabras clave: PD-L1; atezolizumab; cáncer de pulmón de células no pequeñas; adenocarcinoma.

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer is the leading cause of cancer death both worldwide and in Cuba. 85% correspond to the subtype non-small-cell lung carcinoma, among which adenocarcinoma represents 30-40%. More than 50% of the patients are diagnosed at an advanced stage. In cases of metastatic adenocarcinomas, the therapeutic option of choice is systemic treatment, which varies in keeping with the molecular characteristics of the tumor. In recent years, immunotherapy is the first-line therapeutic standard for metastatic patients with high PD-L1 expression (50%) and no point mutations.

Objective: Describe the first case of a patient diagnosed with advanced high PD-L1 expression lung adenocarcinoma treated with first-line atezolizumab.

Clinical case: A case is presented of a female 53-year-old patient diagnosed with right lung adenocarcinoma. Absence of EGFR, ALK and ROS-1 mutations was determined. Immunohistochemical testing identified high PD-L1 expression (CT3/C11). Multidisciplinary consultation classified the tumor as stage IV and proposed treatment with the PD-L1 inhibitor atezolizumab every 21 days until progression or unacceptable toxicity. Complete response was achieved and the patient remains under treatment without any relevant toxicity.

Conclusions: In patients with advanced non-small-cell lung cancer and high PD-L1 expression, therapy with atezolizumab may achieve complete response and disease control.

Key words: PD-L1, atezolizumab, non-small-cell lung cancer, adenocarcinoma

Recibido: 02/07/2021

Aceptado: 02/08/2021

Introducción

El cáncer de pulmón continúa siendo la primera causa de muerte por cáncer en el mundo, se estima que cada año, mueren por esta enfermedad aproximadamente 1,7 millones de personas.^(1,2) El 85 % de las neoplasias malignas de pulmón, está constituida por el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), entre un 30 % - 40 % está representado por la variante de adenocarcinoma.^(3,4) Debido al desarrollo de la biología molecular, y el diseño de nuevos fármacos dirigidos a dianas moleculares, así como la inmunoterapia; el tratamiento de primera línea se ha estandarizado en dependencia de la histología, la presencia o no de biomarcadores como, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR por sus siglas en inglés), la kinasa del linfoma anaplásico (ALK por sus siglas en inglés), el eje del receptor de la muerte programada-1 y el ligando de la muerte programada-1 (eje PD1 -PDL-1) y CTLA -4(antígeno -4 del linfocito T citotóxico, por sus siglas en inglés), entre otros.^(5,6)

El tratamiento con inhibidores de los puntos de control del sistema inmune en monoterapia (del inglés *immune checkpoint inhibitor*) constituye la primera opción en los pacientes con carcinoma de células no escamosas en etapa avanzada, que no presenten mutaciones puntuales, y que se detecta una elevada expresión de PD-L1 (mayor igual a 50 %) en las células tumorales, o en las células inflamatorias en dependencia de la plataforma que se utilice para su determinación.^(7,8,9,10)

Se consideró de interés como objetivo describir primer caso de paciente con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón avanzado con alta expresión de PD-L1 tratado con atezolizumab en primera línea.

Presentación de caso

Se presenta paciente femenina, de piel blanca, de 53 años con antecedentes de ser fumadora inveterada. El 20/08/2020 acudió a facultativo porque presentó aumento de volumen de miembro superior derecho que se extendía hasta el cuello, acompañado de circulación colateral. Se le realizó ultrasonido doppler y se detectó trombosis venosa profunda (TVP) de la subclavia derecha, para la cual recibió tratamiento anticoagulante.

El 02/11/2020 se inscribió y se ingresó en Unidad de Urgencias del INOR por síndrome de compresión de vena cava superior, TVP de la vena subclavia derecha; comenzó el tratamiento con la fraxiparina (0,6ml)1vial/d SC y el protocolo establecido para el síndrome de compresión de vena cava superior.

Al examen físico se constató edema en esclavina, circulación colateral, polipnea y se palparon adenopatías bilaterales en cuello y región supraclavicular izquierda, la mayor en hemicuello izquierdo móvil, dura, lisa, no dolorosa, de aproximadamente 20mm de diámetro.

Estudio imagenológico

En tomografía axial computarizada simple (paciente alérgica al contraste) de cráneo, cuello, tórax, abdomen y pelvis, realizada el 06/11/2020, informó:

- Adenopatías cervicales bilaterales la mayor 25x22mm.
- Trombosis en la subclavia derecha y en la vena cava superior.
- Adenopatías mediastinales la mayor en la región paratraqueal derecha de 27x23mm.
- Adenopatía supraclavicular izquierda de 24 x 22mm.
- Lesión nodular de 12 mm en el segmento basal posterior del pulmón derecho con signos de enfisema.

No se reportaron otras alteraciones en el estudio (Fig. 1).

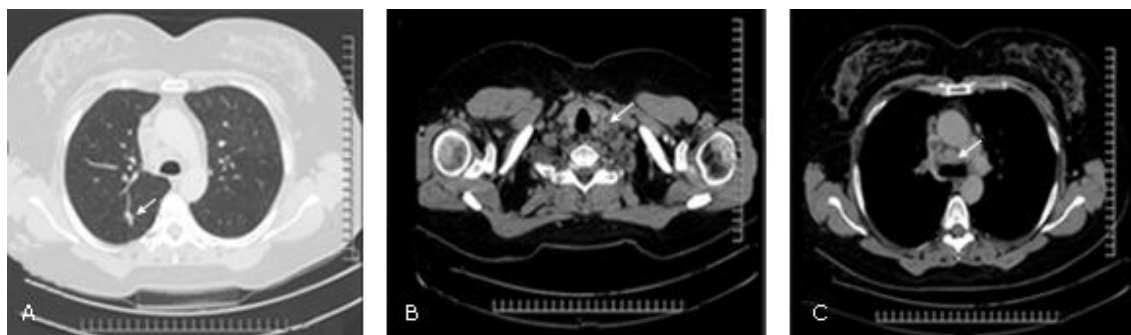


Fig. 1- Tomografía axial computarizada basal. A). Lesión nodular de 12 mm en el segmento basal posterior del pulmón derecho. B). Adenopatía supraclavicular izquierda de 24 x 22 mm. C). Adenopatía paratraqueal derecha de 27 x 23 mm.

Se realiza exéresis de adenopatía cervical izquierda el 12/11/2020. En el análisis anatomopatológico macroscópico se describió dos fragmentos de tejido que impresionan corresponder con ganglio linfático, consistencia firme, que miden 10x10x15mm.

En el análisis microscópico, mediante técnicas de hematoxilina y eosina, e inmunohistoquímica de la muestra enviada correspondió con metástasis ganglionar de un adenocarcinoma poco diferenciado con patrón sólido y micropapilar, de origen pulmonar con presencia de infiltración capsular. CK7 (+), CK20 (-), TTF1 (+), S-100 (-), RE (-), RP (-), Her2 (-), Melanoma triple cocktail (-). (Fig. 2). Entonces se procedió a la determinación de alteraciones moleculares, con el objetivo de identificar dianas para tratamiento. Fueron indicados estudios para determinar ALK, ROS1 y PD-L1 por técnicas de inmunohistoquímicas y así

como para determinar la presencia de mutaciones del EGFR por técnicas de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR por sus siglas en inglés).

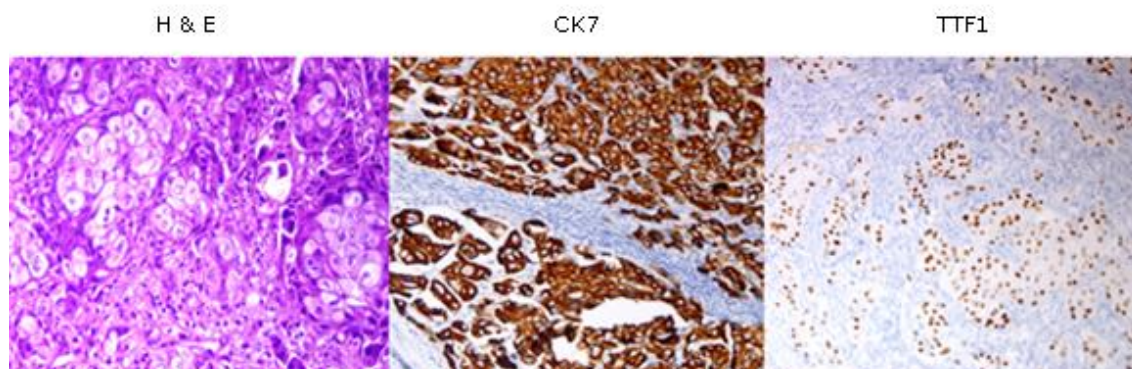


Fig. 2- Muestras de estudios anatomopatológico con hematoxilina-eosina (H&E), e inmunohistoquímico con CK7 y TTF1.

La paciente fue evaluada en consulta multidisciplinaria de pulmón el 18/11/2020 donde se clasificó el tumor como un T1bN3M1b Etapa IVB. Al estar pendientes los estudios moleculares se decide iniciar quimioterapia con esquema Carboplatino/Paclitaxel cada 21 días por 4 ciclos y evaluación al concluir. El 20/11/2020 inició primer ciclo de quimioterapia, presentó alopecia grado 1, náuseas grado 1 y anemia grado 1. En la consulta el 18/12/2020, para continuar con el segundo ciclo de quimioterapia se recibió el resultado de los estudios moleculares. El reporte de anatomía patológica mostró: estudio de la mutación de EGFR negativo y estudios de inmunohistoquímica para ALK (-) y ROS-1 (-) en el análisis de PD-L1 por la plataforma de ventana con la clona SP-142 se reportó: PD-L1 CT3/CI1 (Células Tumorales ≥ 50 %, Células Inflamatorias $\geq 1 < 5$ %) (Fig. 3). Al considerarse el tumor como de elevada expresión de PD-L1 se decidió discutir la paciente y proponer suspender la quimioterapia para comenzar tratamiento con Atezolizumab 1200mg cada 21 días hasta progresión o toxicidad, tratamiento que mantiene hasta la actualidad, sin reportar eventos adversos asociado y con adecuada calidad de vida.

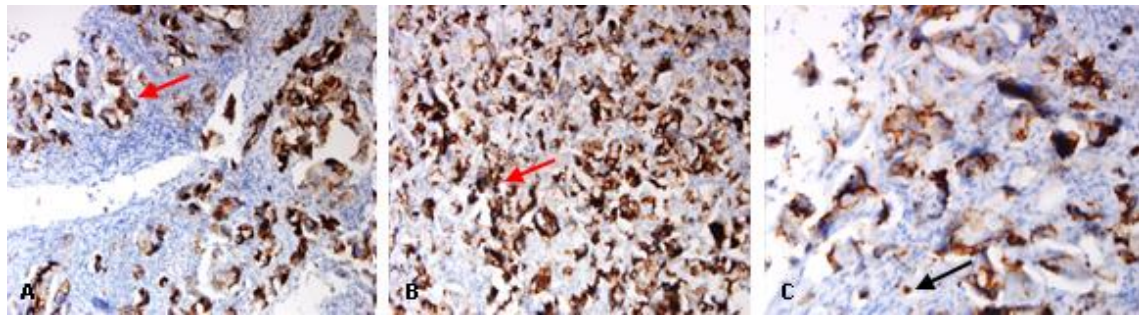


Fig. 3- Muestra de estudio inmunohistoquímico utilizando la clona SP-142 de anticuerpo anti PD-L1 en células tumorales y células inmunes a 40X. Panel A y B las flechas rojas señalan la tinción de células tumorales. En el panel C la flecha negra señala la tinción de la célula inmune. Informe final: Células Tumorales $\geq 50\%$, Células Inmunes $\geq 1\% < 5\%$ (CT3/CI1).

La paciente ha presentado evolución clínica favorable, se le realiza examen físico en cada consulta, en la última no se constataron adenopatías, no tenía evidencia de circulación colateral ni síntomas asociados a la enfermedad. Se han realizado dos evaluaciones por imágenes hasta la fecha, la primera el 23/02/2021, en la cual se clasificó por RECIST versión 1.1 (Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos del por sus siglas en inglés)⁽¹¹⁾ como respuesta parcial, y la segunda el 16/06/2021, se clasificó como respuesta completa al tratamiento, debido a que no se detectaron imágenes pleuro-pulmonares y las adenopatías presentes miden menos de 10 mm en su diámetro menor. (Fig. 4).

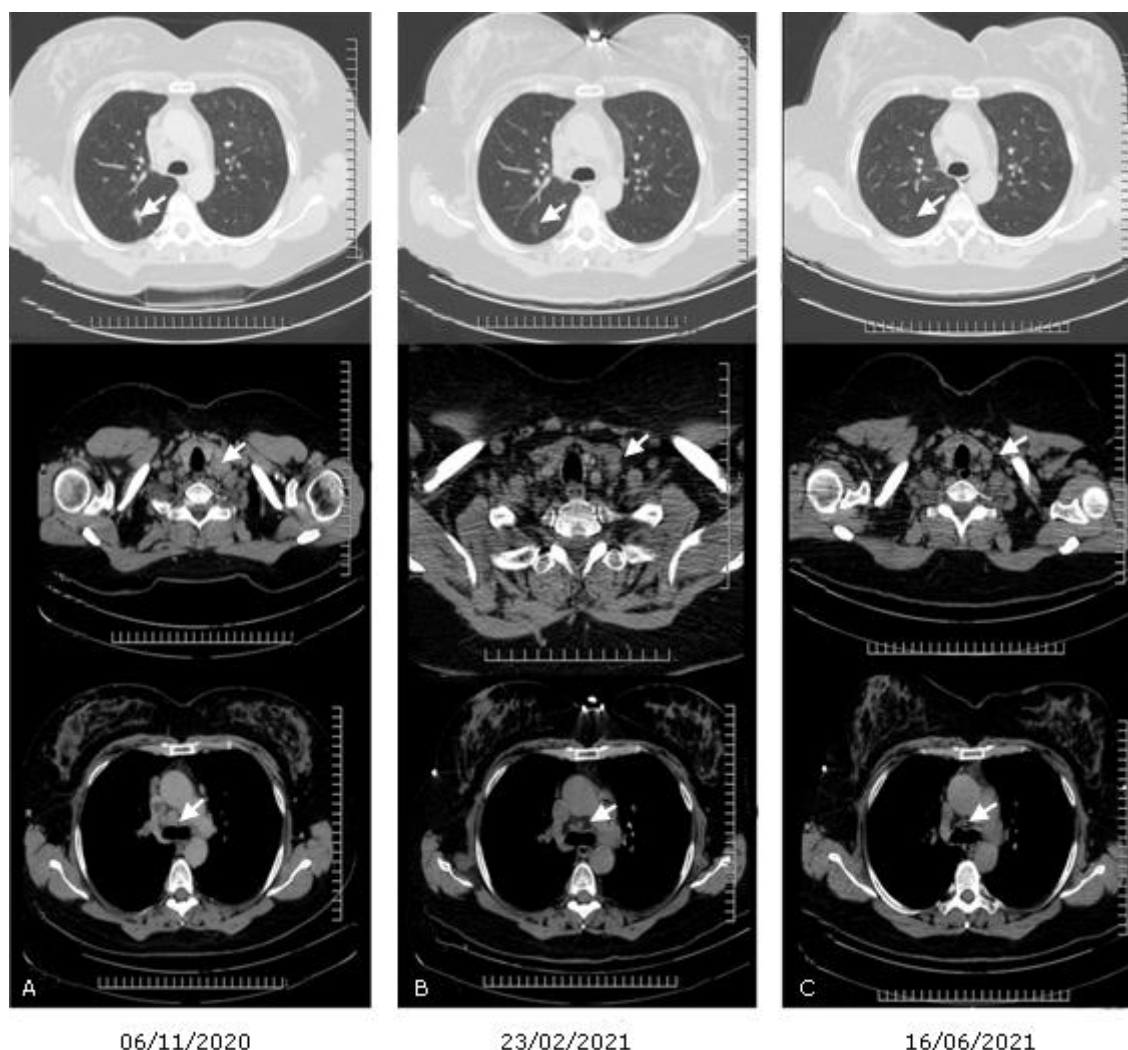


Fig. 4- Imágenes tomográficas realizadas a la paciente. A). Imagen basal antes de iniciar el tratamiento. B). Primera evaluación. C). Segunda evaluación.

Discusión

El adenocarcinoma de pulmón representa aproximadamente entre un 30-40 % del cáncer de pulmón no células pequeñas, más del 50 % de los pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas, donde la quimioterapia con dobletes de platino en primera línea tiene una eficacia limitada.^(3,12,13)

La determinación histológica es indispensable para el tratamiento oncoespecífico. La identificación de las variantes moleculares para elegir la terapéutica forma parte de los algoritmos diagnósticos estándar. Aquellos pacientes que tengan

diagnóstico CPNCP variante no escamosa en etapa avanzada, que no presenten mutaciones puntuales, también se les determina la expresión de PD-L1 mediante inmunohistoquímica.

Las plataformas para determinar este biomarcador, varían en dependencia del fármaco que se vaya a utilizar. Para la inmunoterapia basada en atezolizumab, se utiliza la plataforma de Ventana SP-142, mediante la cual se detecta la expresión de PD-L1 en las células tumorales y en las células inmunes que infiltran el tumor, fijadas en formalina y tejido embebido en parafina. La escala de resultados está clasificada según la expresión del biomarcador en las células tumorales o en las células inmunes. En las células tumorales se informa como CT0 (definido como < 1 % de expresión de PD-L1 en las CT), CT1 (1 % < 5 %), CT2 (5 % < 50 %) y CT3 (\geq 50 %). En adición la expresión de PD-L1 en células inmunes se informa CI0 (es definido como < 1 % de expresión de PD-L1 en células inmunes que infiltran el tumor), CI1 (1 % < 5 %), CI2 (5 % < 10 %), CI3 (\geq 10 %). Los pacientes que presentan una elevada expresión de PD-L1 que tributan al tratamiento de primera línea con atezolizumab, son aquellos quienes expresan PD-L1, CT3 (\geq 50 %) o aquellos quienes expresan CI3 (\geq 1 %).^(14,15,16) Esta paciente se clasificó con un PD-L1 \geq 50 %, en células tumorales (CT3), por lo cual fue candidata para tratamiento de primera línea con atezolizumab.

La inmunoterapia de primera línea con inhibidores de los puntos de control del sistema inmune en el CPNCP, basado en monoterapia se ha estandarizado en aquellos pacientes que presenten una elevada expresión de PD-L1 (\geq 50 %). El primer estudio que posicionó este nuevo estándar terapéutico de primera línea, fue el KEYNOTE 024. En este ensayo clínico fase III, se incluyeron 305 pacientes con PD-L1 \geq 50 % y se aleatorizaron en dos brazos de tratamiento, 154 pacientes en el brazo de tratamiento con pembrolizumab (anti-PD-1) y 151 pacientes en el brazo de la quimioterapia basada en sales de platinos. La mediana de supervivencia libre de progresión (mPFS) para los que recibieron pembrolizumab fue de 10.3 meses (IC 95 %, 6,2 meses - no alcanzada) versus 6.0 meses (CI 95 % 4,2 - 6,2 meses) en el grupo de la quimioterapia, HR 0,50 (IC 95 % 0,37 - 0,68; p < 0,001). En los primeros resultados publicados de este estudio, la mediana de supervivencia global (mSG) no se había alcanzado todavía en ninguno de los dos

grupos, el porcentaje estimado de pacientes vivos a los 6 meses, para el brazo del pembrolizumab fue de 80,2 % (IC 95 %, 72,9 - 85,7) *versus* 72,4 % (IC95 %, 64,5 a 78,9) en el grupo de la quimioterapia.⁽¹⁷⁾

En una actualización de los resultados a los 5 años de seguimiento, la mSG fue de 26,3 meses (IC 95 %, 18,3-40,4meses) en el brazo de la inmunoterapia vs 13,4 meses (IC 95 % 9,4-18,3 meses) para la quimioterapia, HR 0,62;(IC 95 %, 0,48-0,81). Las estimaciones de la tasa de SG a 5 años fueron del 31,9 % (CI 95 %, 24,5 to 39,5) para el grupo de pembrolizumab y del 16,3 % (CI 95 %, 10,6 to 23.0) para el grupo de quimioterapia. La tasa de respuesta objetiva (TRO) fue del 46,1 % (71 de 154; IC 95 %, 38,1 - 54,3) entre los pacientes que recibieron pembrolizumab contra un 31,1 % (47 de 151; 95 % CI, 23,8 - 39,2) en el grupo de la quimioterapia. La mediana de duración de la respuesta (mDRO) fue de 29,1 meses (rango 2,2-60,8 meses) en el grupo de pembrolizumab *versus* 6,3 meses (rango, 3,1-52,4 meses) en el grupo de la quimioterapia.⁽¹⁸⁾

En otro estudio fase III de primera línea, el IMpower 110, se comparó la inmunoterapia inhibidora de PD-L1 en monoterapia con la quimioterapia estándar, basada en dobletes de platino en aquellos pacientes con CPNCP en etapa avanzada, sin mutaciones puntuales; se incluyeron 572 pacientes, de ellos 205 pacientes, tenían elevada expresión de PD-L1, de este subgrupo, 107 pacientes recibieron tratamiento con atezolizumab y 98 pacientes recibieron quimioterapia. En términos de resultados, la mSLP en quienes recibieron atezolizumab fue de 8,1meses (CI95 %, 6,8 - 11,4 meses) *versus* 5 meses (95 % CI: 4,2 - 5,7 meses) en el grupo de la quimioterapia, HR0,63 (IC95 %,0,45 to 0,88), la mSG fue de 20.2 meses (IC 95 %, 16,5 - NE) en el grupo de la inmunoterapia *versus* 13,1 meses (IC95 %, 7,4- 16,5 meses) en el grupo de la quimioterapia, HR 0,59 (IC 95 % 0,40 - 0,89); $p = 0,010$. Se confirmaron TRO de 38,3 % en el grupo del atezolizumab contra 28,6 % en el grupo de la quimioterapia con una mDRO de 38,9 meses (2,8 - 46,3 meses) en el grupo del atezolizumab vs 8,3 meses (2,6-30,0 meses) en el grupo de la quimioterapia.⁽¹⁹⁾

La experiencia cubana en uso de inhibidores de los puntos de control del sistema inmune en primera línea, en CPCNP es limitada. Este es el primer caso publicado

de un paciente con alta expresión de PD-L1 tratado con atezolizumab en primera línea en Cuba.

Referencias bibliográficas

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019 Apr 15;144(8):1941-53. DOI: 10.1002/ijc.31937
2. World Health Organization. Cancer - Key Facts. Who. 2018 [acceso 02/06/2021]. Disponible en: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013. Bethesda, MD.: National Cancer Institute. 2021 [acceso 26/06/2021]. Disponible en: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018
4. Tuffaha MSA, Guskih H, Kristiansen G. Markers and immunoprofile of the Upper Respiratory Tract and Pulmonary tumors in: *Immunohistochemistry in tumor Diagnosis*. Switzerland: Springer International Publishing AG. 2018:29-35. DOI: 10.1007/978-3-319-53577-7
5. Kerr K, Bibeau F, Thunnissen E, Botling J, Ryska A, Wolf J, et al. The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe. *Lung Cancer*. 2021;154:161-75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.02.026>
6. Kim MY, Koh J, Kim S, Go H, Jeon YK, Chung DH, et al. Clinicopathological analysis of PD-L1 and PD-L2 expression in pulmonary squamous cell carcinoma: Comparison with tumor - infiltrating T cell and the status of oncogenic drivers. *Lung Cancer*. 2015;88:24-33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.01.016>
7. Addeo A, Passaro A, Malapelle U, Banna GL, Subbiah V, Friedlaender A, et al. Immunotherapy in non-small cell lung cancer harbouring driver mutations. *Cancer Treat Rev*. 2021;96:102179-102190. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102179>

8. Lee L, Gupta M, Sahasranaman S. Immune Checkpoint inhibitors: An introduction to the next-generation cancer immunotherapy. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(2):157-69. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcph.591>
9. Passaro A, Attili I, Morganti S, Del Signore E, Gianoncelli L, Spitaleri G, et al. Clinical features affecting survival in metastatic NSCLC treated with immunotherapy: a critical review of published data. *Cancer Treat Rev.* 2020;89:102085. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102085>
10. Qiu Z, Chen Z, Zhang C, Zhong W. Achievements and futures of immunecheckpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *Exp Hematol Oncol.* 2019;8:19. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40164-019-0143-z>
11. Eisenhauer EA, Therasse O, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) *Eur J Cancer.* 2009;45:228-47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
12. Alaoui HL, Hassan O, Yang YW, Buchanan P. Lung cancer: biology and treatment options. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1856(2):189-210. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2015.08.002>
13. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(2):92-8. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa11954>
14. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small cell lung cancer (POPLAR). *Lancet.* 2016;387(10030):1837-44. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00587-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00587-0)
15. Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC, Joherens K, Kirchaner T, Ruschoff J, et al. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous -cell and adenocarcinomas. *Mod Pathol.* 2016;29(10):1165-72. DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.117>
16. Parra ER, Villalobos P, Mino B. Comparison of Different Antibody Clones for Immunohistochemistry Detection of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) on Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Appl Imm Mol Morphol.* 2018;26:83-93. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000531>

17. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab *versus* Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer N Engl J Med. 375(19):1823-33. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>
18. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50. J Clin Oncol. 2021 Apr 19;JCO2100174. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00174>
19. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. N Engl J Med. 2020 Oct 1;383(14):1328-39. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917346>. PMID: 32997907

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Diana Laura Páramo González: Idea original, análisis de los datos, revisión de la literatura, redacción del documento, revisión final y aprobación del documento.

Yoanna Ivette Flores Vega: Revisión final y aprobación del documento.

Janet Lamadrid García: Redacción, revisión final y aprobación del documento.

Iniris Greca Santana Álvarez: Redacción revisión final y aprobación del documento.

Elpidio Flores Rodríguez: Revisión final y aprobación del documento.

Ángel René Elejalde Larrinaga: Revisión final y aprobación del documento.

Sofía de la Caridad Alsina Sarmiento: Revisión final y aprobación del documento.