

Tratamiento con inhibidores tirosina cinasa en pacientes con cáncer de pulmón

Treatment with Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Lung Cancer

Haslen Hassiul Cáceres Lavernia^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-5165-4472>

Leslie Magdiel Varona Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-3305-5871>

Elia Nenínger-Vinageras¹ <https://orcid.org/0000-0002-0923-1273>

Denenke Basanta Bergolla¹ <https://orcid.org/0000-0003-4452-5493>

Dayanis Duvergel Calderín¹ <https://orcid.org/0000-0002-3637-5264>

Concepción del Castillo Carrillo¹ <https://orcid.org/0000-0002-9084-8712>

Alexander Ortega Carballosa¹ <https://orcid.org/0000-0002-2973-058X>

Mahily Paz Díaz de Villega¹ <https://orcid.org/0000-0001-9404-9742>

Boris Luis Torres Cuevas¹ <https://orcid.org/0000-0002-4776-0838>

¹Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", Unidad Funcional de Tumores Torácicos. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: haslen.caceres@infomed.sld.cu y hassiul1978@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La mutación del receptor de tirosina cinasa juega un papel primordial en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, por sus implicaciones en el pronóstico y tratamiento de la enfermedad.

Objetivo: Mostrar la supervivencia de los pacientes con carcinoma de pulmón con mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico tratados con inhibidores tirosina cinasa en el Servicio de Oncología Clínica del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras".

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo (n=29) desde el 2017 y hasta el 2020 con cáncer pulmonar no células pequeñas con mutación del receptor de factor de crecimiento epidérmico en el hospital “Hermanos Ameijeiras”; determinado por reacción en cadena a la polimerasa. Se estudiaron variables relacionadas con características clínico-patológicas y tratamiento. La supervivencia se evaluó mediante Kaplan-Meier. Para la comparación de curvas se empleó prueba de Log Rank y Breslow, con nivel de significación de 0,05 e intervalo de confianza de 95 %.

Resultados: Diecisiete pacientes recibieron gefitinib y doce, osimertinib. La mediana de edad fue 67 años; 55,2 % fueron mujeres y 44,8 % hombres. El 72,4 % fueron no fumadores, con subtipo histológico adenocarcinoma en 82,6 %, en estadios IV (72,4 %), siendo los sitios metastásicos más comunes, pulmón contralateral y pleura, con 37,9 % y 34,5 %, respectivamente. Predominó la enfermedad metastásica no extratorácica con 58,3 % y el tipo de delección más común fue del exón 19 (58,6 %). El índice de control de enfermedad (respuesta parcial y enfermedad estable) fue 69 %. La mediana supervivencia global fue 31,3 meses (IC 95%: 3,4-59,2) y la supervivencia libre de progresión fue 13 meses (IC 95%: .0-32,9).

Conclusiones: Las características de los pacientes, supervivencia global y libre de progresión fueron similares a las publicadas en estudios internacionales.

Palabras clave: adenocarcinoma de pulmón; expresión de receptor del factor de crecimiento epidérmico; inhibidores tirosina cinasa.

ABSTRACT

Introduction: Tyrosine kinase receptor mutation plays a paramount role in non-small cell lung cancer because of its implications in the prognosis and treatment of the disease.

Objective: To show the survival of patients with lung carcinoma with an epidermal growth factor receptor mutation treated with tyrosine kinase inhibitors at the clinical oncology service of Hermanos Ameijeiras Clinical-Surgical Hospital.

Methods: A descriptive and retrospective study (n=29) was carried out from 2017 to 2020 with non-small cell lung cancer with an epidermal growth factor receptor

mutation in Hermanos Ameijeiras Hospital, determined by polymerase chain reaction. Variables related to clinical-pathological characteristics and treatment were studied. Survival was evaluated using Kaplan-Meier. The log-rank and Breslow test was used for curve comparison, with a significance level of 0.05 and a confidence interval of 95 %.

Results: Seventeen patients received gefitinib and twelve received osimertinib. The median age was 67 years. 55.2 % were women and 44.8 % were men. 72.4 % were non-smokers, with an adenocarcinoma as the histological subtype in 82.6 % and at stage IV (72.4 %), the most common metastatic sites being contralateral lung and pleura, accounting for 37.9 % and 34.5 %, respectively. Nonextrathoracic metastatic disease predominated, accounting for 58.3 %; while the most common type of deletion corresponded to exon 19, accounting for 58.6 %. The disease control rate (partial response and stable disease) was 69%. Median overall survival was 31.3 months (95 % CI: 3.4-59.2) and progression-free survival was 13 months (95 % CI: .0-32.9).

Conclusions: Patient characteristics, as well as overall and progression-free survival, were similar to those published in international studies.

Keywords: lung adenocarcinoma; epidermal growth factor receptor expression; tyrosine kinase inhibitors.

Recibido: 01/12/2021

Aceptado: 03/02/2022

Introducción

A nivel mundial, el cáncer de pulmón es una de las neoplasias más frecuentes con 11,4 % de la incidencia global de cáncer, mientras que en mortalidad es el causante del 18 % de todos los casos atribuibles a tumores malignos.⁽¹⁾ Según el Anuario Estadístico en Salud de Cuba del 2020, el cáncer de pulmón ocupó el segundo lugar en incidencia en el 2017, si excluimos el carcinoma de piel, y la segunda plaza en mortalidad, con más de 5500 muertes en 2020.⁽²⁾

En el mundo, la mediana de edad al diagnóstico del cáncer de pulmón es 70 años. De ellos, 50-70 % se diagnostican con enfermedad localmente avanzada o metastásica, y la supervivencia a cinco años es solo 17-18 %, pero cuando se hace referencia al carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), la asociación internacional para estudio del cáncer de pulmón (IASLC) describe una supervivencia a cinco años para estadios IIIA, IIIB, IIIC y IV de 36 %, 26 %, 13 %, y 6 %, respectivamente.^(3,4,5,6)

El tratamiento para el cáncer de pulmón desde hace algunas décadas se basa en la cirugía como tratamiento de elección, quimioterapia y radioterapia, de manera individual o en combinación.⁽⁷⁾ La quimioterapia (QTP) basada en dobletes con sales de platino (cisplatino o carboplatino) asociados a otro agente de tercera generación (gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel o docetaxel) es el esquema habitualmente empleado en cualquiera de las etapas de la enfermedad, que ofrece solo entre ocho y doce meses de supervivencia global (SG) en las etapas avanzadas y poco menos de seis meses de supervivencia libre de progresión (SLP).^(8,9,10,11,12)

En la actualidad, gran parte de la investigación se dirige a buscar alternativas terapéuticas menos tóxicas y esto ha conducido al desarrollo de las llamadas terapias dirigidas a vías moleculares, y esto es debido a que durante el desarrollo del cáncer de pulmón ocurre una acumulación de múltiples alteraciones moleculares que afectan a secuencias génicas que codifican proteínas relacionadas con el control de la proliferación celular, diferenciación y apoptosis. El factor de crecimiento epidérmico (EGF, por sus siglas en inglés) y su receptor (EGFR), que se encuentra en las membranas celulares han sido identificados como elementos claves que promueven crecimiento celular y proliferación de células normales y neoplásicas. La mutación activadora del EGFR en una célula cancerígena es un factor importante en el aumento del crecimiento de la célula tumoral, bloqueo de la apoptosis, aumento de la producción de factores angiogénicos y facilitación de los procesos de metástasis. Todos los miembros de esta familia presentan una estructura similar, que consiste en tres regiones: una región extracelular, donde se localiza el dominio de unión al ligando; una región

trans-membrana, donde se ancla a la membrana plasmática; y una región intracelular, donde se encuentra el dominio de tirosina cinasa.^(13,14,15)

De forma global, la frecuencia de mutación del gen de EGFR en CPCNP es de 5-20 % y varía de forma importante según la exposición a tabaco y el lugar de origen del paciente. De 50-52 % se presentan en pacientes que nunca han fumado con respecto a 8-10 % de fumadores, y 40 % en adenocarcinomas, con solo 3 % de otras histologías. De forma general, es más frecuente en mujeres, no fumadores, histología de adenocarcinoma y pertenecientes a la raza asiática.^(16,17,18,19) En población asiática y peruana la incidencia de estas mutaciones es de 50-60 %^(20,21) y en población de Estados Unidos, España y Argentina del 10 a 15 %.^(21,22) En Latinoamérica, es mucho más frecuente la presencia de EGFR-mutado en Perú y México con 67 % y 31 %, respectivamente. En el primer caso explicado por la migración asiática a este país, mientras que los indígenas también tienen una mayor prevalencia de estas mutaciones (mestizo/indígena: 35,3 % frente a blanco/caucásico: 13,7 %). Este último influenciado por el bajo consumo de tabaco en esta población, aunque existen otros factores que no están claramente documentados que podrían explicar esta variabilidad.^(22,23)

Actualmente para los pacientes con diagnóstico de CPCNP en estadios localmente avanzado y metastásicos que poseen mutación del EGFR, los inhibidores tirosina-cinasa (TKI, por sus siglas en inglés) constituyen el tratamiento de elección. Los inhibidores de primera generación utilizados inicialmente en ensayos clínicos fueron gefitinib y erlotinib; posteriormente, afatinib de segunda generación y osimertinib, de tercera generación. Los estudios realizados con inhibidores de primera y segunda generación mostraron aumento en SLP, no así en SG, lo cual se atribuyó al entrecruzamiento que existió entre los brazos de tratamiento por consideraciones éticas.^(13,18,24,25,26,27,28,29) Sin embargo, se alcanza SG de 30 meses con TKI, frente a solo nueve meses con quimioterapia (QT) según controles históricos.

Los pacientes portadores de mutación de EGFR constituyen un subtipo molecular con respuesta y evolución clínica diferente, y se estableció así un cambio de paradigma para el CPCNP.

El objetivo del artículo fue mostrar la supervivencia de los pacientes con carcinoma de pulmón con mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico tratados con inhibidores tirosina cinasa en el servicio de oncología clínica del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, en pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón no células pequeñas con mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", en el período comprendido desde octubre de 2017 a diciembre de 2020. Los pacientes fueron identificados mediante la base de datos y revisión de historias clínicas situadas en la Unidad Funcional de Tumores Torácicos del Servicio de Oncología Clínica. De los 32 pacientes, se incluyeron 29 con confirmación histológica de CPCNP, mutación del EGFR, en estadios IIIB y IV o recaída de la enfermedad, que recibieron tratamiento con inhibidores tirosina cinasa y que tenían toda la información en las historias clínicas a los efectos de este estudio. Se excluyeron tres pacientes que presentaron mutación de EGFR pero que no recibieron tratamiento con TKI (en dos no estaba indicado el tratamiento con TKI por el estadio de la enfermedad, y uno ya estaba fallecido cuando se diagnosticó la mutación EGFR). Se evaluaron las características clínicas y patológicas, estado mutacional del gen EGFR, tratamiento y SG y SLP desde el inicio de tratamiento con el TKI según las diferentes variables.

Los pacientes recibieron gefitinib u osimertinib según la disponibilidad al diagnóstico de la mutación y/o estadio de la enfermedad. Se evaluó la respuesta al tratamiento con TKI entre tres a cuatro meses de iniciar la terapia, mediante los criterios RECIST 1.1. La identificación de mutaciones se realizó en las biopsias del tejido tumoral y a través de biopsias líquidas, mediante la reacción en cadena a la polimerasa (PCR) con *kit COBAS EGFR Mutation Test*. Las frecuencias fueron expresadas en porcentaje. La supervivencia se estimó mediante prueba de Kaplan-Meier, y para la comparación de las curvas, se empleó la prueba de Log Rank y Breslow. Se realizó un análisis multivariado (regresión de Cox) de las

variables edad, sexo, hábito tabáquico, Grupo de Oncología Cooperativa del Este (ECOG, por sus siglas en inglés) y presencia o no de enfermedad extratorácica, con una significación de 0,05 con un intervalo de confianza de 95 %. Se utilizó el programa estadístico de SPSS versión 20.0.

La investigación se diseñó y ejecutó según los principios éticos para la investigación médica con sujetos humanos. Los procedimientos terapéuticos aplicados a los pacientes fueron explicados inicialmente o cuando hubo que realizar algún cambio en el tratamiento, y forman parte del protocolo de actuación asistencial de atención a esta enfermedad, con el consentimiento informado habilitado para ello. De ahí que no fuera necesario solicitar un consentimiento informado al paciente específicamente para esta investigación.

Resultados

En la tabla 1 se muestran las características al diagnóstico de la enfermedad. La edad promedio de los pacientes fue 65,6 años, con una mediana de 67 años y 55,2 % fueron del sexo femenino. El 72,4 % fueron no fumadores, y predominio del subtipo histológico de adenocarcinoma (86,2 %) y estadios IVA (44,8 %). El sitio de metástasis más frecuente al diagnóstico fue el pulmón contralateral (37,9 %). La mutación más común fue la delección del exón 19 (58,6 %). Las dos mutaciones mixtas fueron: un paciente con mutación T790M (exón 20 al diagnóstico) más G719X (exon18) y la otra, S768I (exón 20) más L858R (exón 21). El 65,5 % de los pacientes recibieron tratamiento previo con uno o dos ciclos de quimioterapia en espera del resultado del estudio molecular.

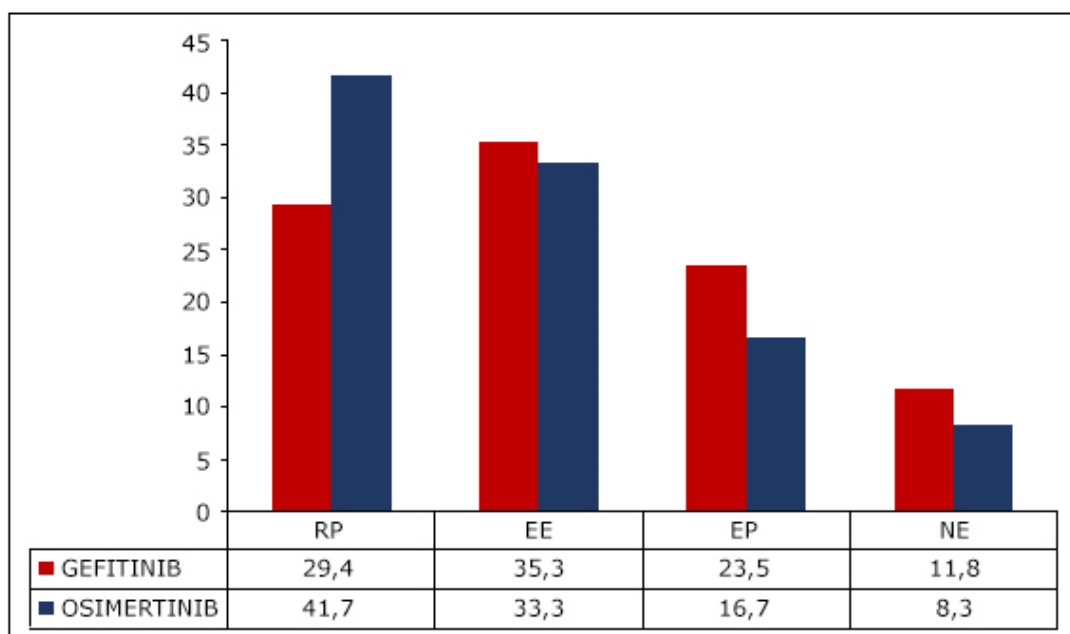
Tabla 1- Características de los pacientes al diagnóstico

Características	Frecuencia			
	Gefitinib (%) n=17	Osimertinib (%) n=12	Total (%) n=29	
<i>Mediana de edad (Rango) 67 años (44-84)</i>				
Género	Femenino	9 (52,9)	7 (58,3)	16 (55,2)
	Masculino	8 (47,1)	5 (41,7)	13 (44,8)
Hábito tabáquico	Fumador	6 (35,3)	2 (16,7)	8 (27,6)
	No fumador	11(64,7)	10 (83,4)	21 (72,4)
	Adenocarcinoma	14 (82,4)	11(91,7)	25 (86,2)

Histología	Carcinoma escamoso	1 (5,9)	1 (8,3)	2 (6,9)
	Carcinoma de células grandes	1 (5,9)	-	1 (3,4)
	CPCNP	1 (5,9)	-	1 (3,4)
Estadios al diagnóstico	IIA-IIIA	1 (5,9)	2 (16,7)	3 (10,3)
	IIIB	4 (23,5)	1 (8,4)	5 (17,2)
	IVA	8 (47,1)	5 (41,7)	13 (44,8)
	IVB	4 (23,5)	4 (33,3)	8 (27,6)
Sitios metástasis	Pulmón contralateral	6 (35,3)	5 (41,7)	11 (37,9)
	Pleura	7 (41,2)	3 (25,0)	10 (34,5)
	Óseas	4 (23,5)	4 (33,3)	8 (27,6)
	Sistema nervioso central	1 (5,9)	3 (25,0)	4 (13,8)
	Glándula suprarrenal	2 (11,8)	1 (8,3)	3 (10,3)
	Ganglios linfáticos	1 (5,9)	1 (8,3)	2 (6,9)
Exón mutado	Exón 19	12 (70,6)	5 (41,7)	17 (58,6)
	Exón 20	3 (17,6)	2 (16,7)	5 (17,2)
	Exón 21	2 (11,8)	3 (25,0)	5 (17,2)
	Mixta	-	2 (16,7)	2 (6,9)
Tratamiento previo al TKI	Sí	10 (58,8)	5 (41,7)	15 (51,7)
	No	7 (41,2)	7 (58,3)	14 (48,3)

Leyenda: TKI: inhibidores de tirosina cinasa.

Fueron evaluados 26 pacientes y en el 69 % se obtuvo control de la enfermedad con predominio de respuestas parciales en los pacientes que se les indicó osimertinib (41,7 %), y enfermedad estable en los que recibieron gefitinib (35,3 %): El mayor número de progresores estuvo en pacientes que recibieron gefitinib con 23,5 % (Fig. 1). En tres pacientes no se pudo realizar evaluación.



RP: Respuesta parcial. EE: Enfermedad estable. EP: Enfermedad en progresión. NE: No evaluables.

Fig. 1- Respuesta el tratamiento según TKI administrado.

La mediana de supervivencia global alcanzada fue 31,3 meses (95 % IC: 3,37-59,17) (Fig. 2A) y según TKI administrado, se obtuvo una mediana con gefitinib de 31,3 meses, y no se alcanzó la mediana con osimertinib a la fecha de finalizada la inclusión de pacientes en este estudio (Fig. 2B) ($p = 0,896$).

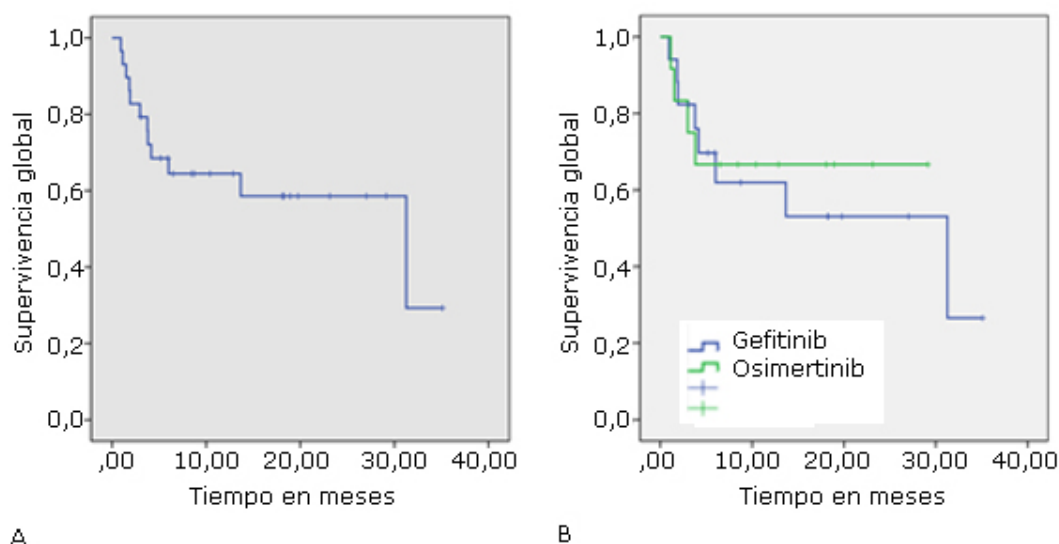


Fig. 2- Supervivencia. A). Global. B). Según medicamento administrado.

La SLP fue 13 meses (95 % IC: ,00-28,9) (Fig. 3A). Con gefitinib, se alcanza 13 meses (95 % IC: ,00-32,9), y en pacientes tratados con osimertinib aún no se ha alcanzado la mediana (Fig. 3B) $p = 0,823$

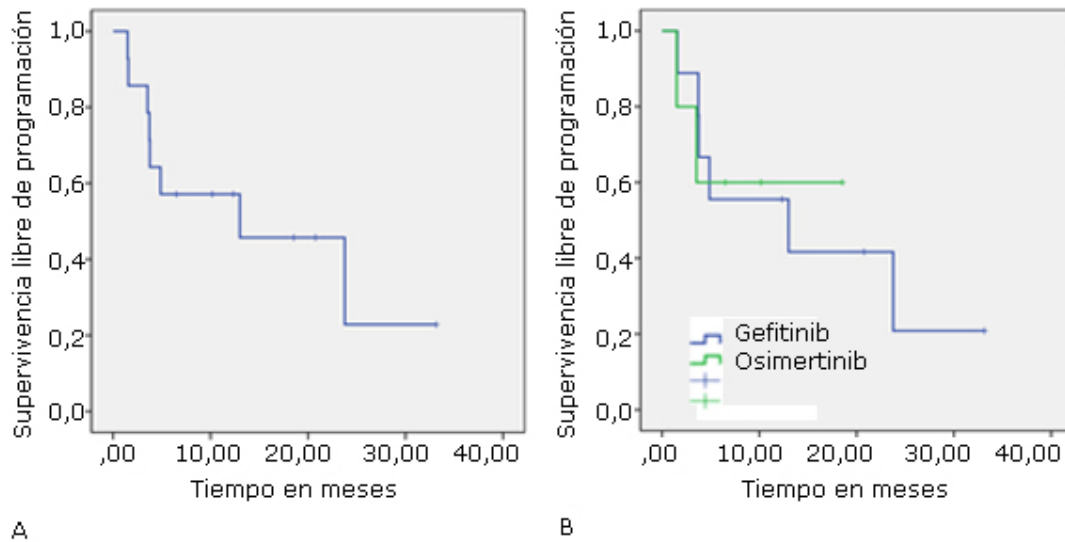


Fig. 3- Supervivencia libre de progresión. A). Global. B). Según medicamento administrado.

Al analizar la SG en otras variables se observó una amplia diferencia entre pacientes no fumadores y fumadores (31,3 meses frente a 6,0 meses), a pesar de no ser estadísticamente significativo. Las mayores tasas de supervivencia (SV) según variables analizadas y que es estadísticamente significativa fue el estado general de los pacientes con ECOG entre cero y uno que es diez veces mayor que aquellos con ECOG mayor de uno (Tabla 2).

Tabla 2- Supervivencia global según variables demográficas y de enfermedad

Características		SV	IC 95 %	p
Edad	< 65 años	-	-	
	> 65 años	31,3	4,52 - 58,00	,796
Sexo	Femenino	35,9	-	
	Masculino	31,3	-	,876
Hábito tabáquico	Fumador	6,0	-	
	No fumador	31,3	6,16 - 56,37	,306

ECOG	0 - 1	31,3	6,60 -55,93	
	> 1	3,0	,881 - 5,05	< 0,001
Exón Mutado	Del 19	31,3	,000 - 69,81	
	20	13,7	,000 - 33,00	,069
	21	6,0	-	
Presencia Enfermedad Extratorácica	Sí	31,3	-	
	No	35,9	-	,599

SV: Supervivencia. IC: Intervalo de confianza. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

En el análisis multivariado las variables que se asociaron con mayor supervivencia, y significación estadística fueron los pacientes no fumadores (HR: 0,38; IC 95 % 0,003-0,531; $p = 0,015$), y el ECOG 0-1 (HR: 0,14; IC 95% 0,001-0,196; $p = 0,002$) (Tabla 3).

Tabla 3- Supervivencia Global: Análisis Multivariado

Características	Análisis multivariado		
	HR	IC 95 %	p
Edad mayor 65	0,228	0,034-1,503	0,124
Sexo femenino	0,553	0,106-2,873	0,481
No fumador	0,038	0,003-0,531	0,015
ECOG 0-1	0,014	0,001-0,196	0,002
No Enfermedad Extratorácica	1,312	0,259-6,660	0,743

HR: Hazard ratio. IC: Intervalo de confianza.

Los eventos adversos fueron mayormente en piel, predominó el rash con 23,5 % (grado 1) y 5,9 % (grado 3) y sequedad de piel y mucosas con 23,5 % (grado 1) y 5,9 % (grado 2) en el grupo que recibió gefitinib, y 8,3 % (grado1) en el grupo de osimertinib, seguido de las paroniquias que se reportaron también en ambos grupos de tratamiento, con mayor número de pacientes en el brazo de gefitinib, 11,8 % (grado 1) y 17,6 % (grado 2) y con osimertinib, fue 8,3% (grado 1 y 2) (Tabla 4).

Tabla 4- Eventos adversos por grupo de tratamiento recibido

	Gefitinib n=17 (%)			Osimertinib n=12 (%)		
	Grado 1 n (%)	Grado 2 n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 1 n (%)	Grado 2 n (%)	Grado 3 n (%)
Rash	4 (23,5)	0	1 (5,9)	1 (8,3)	0	0
Paroniquias	2 (11,8)	3 (17,6)	0	1 (8,3)	1 (8,3)	0

Piodermatitis	1 (5,9)	3 (17,6)	0	0	0	0
Sequedad de la piel y la mucosas	4 (23,5)	1 (5,9)	0	0	0	0
Prurito	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	0	0	0
Diarreas	4 (23,5)	0	0	0	0	0
Alopecia	1 (5,9)	0	0	0	0	0

Discusión

El cáncer de pulmón es un tumor con mal pronóstico a pesar de los avances en el conocimiento de la enfermedad y en la aprobación de nuevos tratamientos en los últimos años. Una de las mayores revoluciones en la terapéutica del cáncer en general y del cáncer de pulmón en particular ha sido la identificación de alteraciones moleculares (mutaciones, amplificaciones génicas) que son responsables de la supervivencia tumoral. La caracterización de perfiles moleculares es una herramienta de suma utilidad en el planteamiento de opciones terapéuticas en el CPCNP. Las mutaciones del gen de EGFR identifican una subpoblación de pacientes con unas características clínicas y de respuesta al tratamiento diferente de aquellos que no presentan dichas mutaciones.

En el estudio se incluyeron 29 pacientes con diagnóstico de CPCNP con mutación del EGFR, se obtuvo una mediana de edad de 67 años, predominó el sexo femenino, pacientes no fumadores y de histología adenocarcinomas, lo cual corresponde con las características descritas en la literatura para este grupo de pacientes;^(21,30,31,32,33) donde de manera global reportan que la mutación del EGFR es más frecuentes en mujeres, no fumadores, histología de adenocarcinoma y raza asiática. El 72,4 % se diagnosticaron en estadio IV de la enfermedad, similar al estudio realizado por *Lin* y otros⁽⁹⁾ en el Instituto de Cáncer de Dana-Farber en Boston, Massachusetts, donde registraron un 77,4 % de los pacientes en estadio metastásico, y al de *Wang* y otros que reportaron un 77,1 %.⁽³⁴⁾

Los sitios de metástasis más comunes fueron pulmón contralateral y pleura con 37,9 % (n=11) y 34,5 % (n=10) respectivamente, seguido de las lesiones óseas y sistema nerviosos central, este orden de frecuencias con los resultados del artículo publicado por *Huang* y otros⁽³⁵⁾ y similar a otros estudios.^(9,36,37) La delección del exón 19 fue la mutación más común detectada en esta serie como se

describe en la literatura;^(21,30,31,38,39) se plantea que existen dos tipos de mutaciones de EGFR en el exón 19 y el exón 21 (la delección del exón 19 y la sustitución L858R) que son prevalentes en pacientes con cáncer de pulmón y sensibles a la inhibición de EGFR con terapias dirigidas; estas dos mutaciones comprenden aproximadamente el 90 % de todas; el 10 % restante se definen como mutaciones poco comunes.

Se detectaron dos mutaciones compuestas, T790M (exón 20 al diagnóstico) + G719X (exón18) y la otra S768I (exón 20) + L858R (exón 21). Las mutaciones S768I (exón 20) y G719X (exón 18) son también consideradas de sensibilidad a inhibidores tirosina cinasa, aunque los pacientes que las presentan son menos sensibles al tratamiento (erlotinib y/o gefitinib) que aquellos que presentan la L858R o la delección del exón 19; además, también aparecen con mucha menor frecuencia que las anteriores. La G719X representa aproximadamente el 3 % de las mutaciones de EGFR detectadas, mientras que la S768I suele ir acompañada de otras mutaciones, como la G719X o la L858R.^(20,40)

La respuesta al tratamiento con TKI fue evaluada entre el tercer y cuarto mes de tratamiento, el 69 % presentaron control de la enfermedad, prevaleció la respuesta parcial en los pacientes que recibieron tratamiento con osimertinib similar a lo reportado en el estudio de *Soria* y otros, donde compararon osimertinib y gefitinib, coincide con los TKI utilizados en esta investigación.⁽³¹⁾ En otros artículos publicados de pacientes que recibieron TKI, predomina con estos fármacos, el control de la enfermedad siendo mayor las respuestas parciales en los de segunda y tercera generación (osimertinib y afatinib) sobre la enfermedad estable con gefitinib y erlotinib.^(23,30,36,37) Se plantea que alrededor de 75 % de los pacientes con mutación en el gen del EGFR responden al tratamiento.

La supervivencia global obtenida fue 31,3 meses, similar con lo reportado en el estudio de *Ramalingam* y otros, donde se utilizó osimertinib en primera línea de tratamiento comparado con un grupo control con gefitinib alcanzándose una SG con el osimertinib en primera línea de tratamiento de 38,6 meses (CI 95 %: 34,5-41,8) y 31,8 meses (CI 95 %: 26,6-36,0) en el grupo comparador. A los tres años, 79 de 279 pacientes (28 %) en el grupo de osimertinib y 26 de 277 (9 %) en el grupo comparador continuaban con el tratamiento.⁽⁴¹⁾ En la actual investigación se

utilizaron ambos TKI y cuando se analizó la SG según cada fármaco se mantiene para el gefitinib 31,3 y la de osimertinib aún no se ha alcanzado.

En un estudio del Consorcio Latinoamericano para la Investigación del Cáncer de pulmón (CLICAP), *Arrieta* y otros reportaron una SG de 32 meses, donde se incluyeron pacientes de Argentina, Colombia, Perú, México, Panamá y Costa Rica.⁽²¹⁾ *Lin* y otros al comparar afatinib, erlotinib, y gefitinib reportan una SG de 37 meses, y al separarlos por grupos de tratamiento recibido, para erlotinib y afatinib se obtuvieron medianas de 33,6 y 37 meses, respectivamente. Para el gefitinib aún no estaba disponible la mediana de supervivencia.⁽⁴²⁾ Sin embargo, en dos investigaciones que compararon afatinib, erlotinib y gefitinib se describen medianas de supervivencia global inferiores a las obtenidas en la investigación.^(33,43) *Brzozowska* y otros en Polonia en un estudio de la práctica clínica habitual, reportan 22,8, 17,8, y 16 meses para afatinib, erlotinib y gefitinib, respectivamente.⁽³³⁾ En el análisis de supervivencia global realizado en el estudio LUX-Lung 7 que compararon afatinib con gefitinib reportan una supervivencia global de 27,9 meses para el grupo que recibió afatinib, y 24,5 meses para gefitinib.⁽⁴³⁾

La supervivencia libre de progresión obtenida en esta investigación fue 13 meses, y es similar a la descrita en varias publicaciones con diferentes TKI de primera y segunda generación.^(28,36,42) En el estudio fase III de *Soria* y otros que asignó a pacientes a recibir osimertinib versus gefitinib o erlotinib en primera línea con mutaciones comunes (deleción del exón 19 y L858R) del EGFR, osimertinib mostró ser superior en SLP con mediana de 18,9 meses frente a 10,2 meses (HR 0,46, IC95 % 0,37-0,57, $p < 0,001$).⁽³⁰⁾ En esta investigación se obtuvo 13 meses en los pacientes que recibieron gefitinib y aún no se ha alcanzado la SLP en los pacientes con osimertinib. En el estudio antes mencionado del CLICaP, *Arrieta* y otros reportaron 15,9 meses de SLP, independientemente del TKI utilizado, discretamente superior a la obtenida en este estudio para el grupo que recibió gefitinib.⁽²¹⁾

En los distintos ensayos clínicos que emplearon gefitinib y erlotinib en primera línea de tratamiento en pacientes con mutación del EGFR se obtuvieron tasas de respuesta entre 56-74 %, y una mediana de SLP de 10 a 14 meses y SG de 20-30

meses.^(13,18,24,25,26,27,28) De todos estos estudios, el EURTAC confirmó que el beneficio del tratamiento con TKI en pacientes mutados dependía de la selección molecular y no del origen étnico de los pacientes.⁽²⁴⁾ Los estudios con afatinib mostraron SLP de 11 meses a 13,6 meses (con mutación exón 19) frente al tratamiento con QTP (cisplatino más pemetrexed) 6,9 meses, y tasas de respuestas (TR) del 61 a 67 %.⁽²⁷⁾ Posteriormente, el estudio LUX-Lung 6 comparó afatinib con cisplatino más gemcitabina en población asiática obteniéndose también mayor SLP con afatinib frente a la QTP.⁽²⁸⁾ Los resultados de todos estos estudios demostraron que el beneficio del tratamiento con TKI fue superior al tratamiento de QTP en primera línea, en pacientes con mutación del EGFR. En una revisión sistemática de la literatura, que comparó la eficacia de los tres fármacos previamente mencionados, solo se demostró diferencias en el perfil de toxicidad, mientras los resultados fueron muy similares.⁽²⁹⁾

De la serie analizada, solo los pacientes ECOG entre cero y uno, mostraron un beneficio en supervivencia. Esto coincide con lo reportado en algunos de los artículos consultados.^(42,44,45) Estas variables han sido exploradas a través de distintos métodos estadísticos y los resultados difieren unos de otros en las distintas categorías, pero concluyen que el factor pronóstico y predictivo esencial es la presencia de la propia mutación del EGFR.^(9,31,35,42,44,45)

En el análisis multivariado, se seleccionaron las variables más representadas en la literatura: edad, sexo, hábito tabáquico, ECOG y presencia de enfermedad extratorácica o no.^(9,35,42,44,45) Se asociaron con mayor supervivencia global solo dos variables: el hábito tabáquico, que muestra mayor riesgo de fallecer en pacientes fumadores, que coincide con lo reportado por *Lin* y otros⁽⁹⁾ y el ECOG, que mostró un riesgo aumentado de fallecer en el grupo de pacientes con ECOG mayor de 1.^(42,45) En un estudio retrospectivo, *Zhao* y otros, analizaron los posibles factores pronósticos en pacientes con diagnóstico de CPCNP con recurrencia o estadios metastásicos de la enfermedad en distintos escenarios, y en 117 pacientes con las características antes mencionadas, y además mutación del EGFR, que recibieron tratamiento con TKI solo se demostró diferencias en SG en cuanto al subtipo histológico, entre adenocarcinoma y carcinoma escamoso.⁽⁴⁴⁾

En la actualidad se conoce que el pronóstico varía según el exón mutado, y los receptores codificados por cada una de las mutaciones parecen tener diferencias bioquímicas; las del exón 19 implican de forma global un subtipo de enfermedad con mejor pronóstico, y condicionan una mejor respuesta y supervivencia global más prolongada y se ha confirmado en estudios posteriores.^(13,16,17,18,24,25,26,27,28) Además de estudiarse la sensibilidad y resistencia de los distintos exones mutados a TKI, se han demostrado los diferentes mecanismos y mutaciones de resistencias adquiridas durante el tratamiento.^(46,47,48)

Los resultados de seguridad son similares a los reportados en la literatura, siendo los eventos adversos en piel seguidos de la toxicidad digestiva, específicamente las diarreas, los más frecuentes en esta serie, predomina ambos en los tratados con gefitinib.^(24,30,36) En general, los efectos secundarios asociados a los TKI-EGFR son más manejables que la toxicidad por QTP. Los más habituales son rash cutáneo, paroniquias y diarreas, debido a que la piel y mucosas cuentan con una elevada presencia de EGFR. Se ha visto que la aparición de rash cutáneo durante el tratamiento con erlotinib o gefitinib puede ser un factor predictivo independiente para la supervivencia y la progresión tumoral.⁽⁴⁹⁾

Las principales limitaciones del estudio son su análisis retrospectivo y que la población es solamente la atendida en una institución de referencia del país, lo cual puede afectar la validez externa.

Consideraciones finales

La identificación de biomarcadores ha permitido brindar tratamientos dirigidos cada vez más a mayor número de pacientes, lo cual favorece una mejor selección de estos para tratamientos individualizados, y mejorar el pronóstico de la enfermedad. Esta publicación constituye el primer reporte de serie de pacientes cubanos con diagnóstico de CPCNP y mutación de EGFR que recibieron tratamiento con TKI, y tanto las características de los pacientes en general, así como los resultados obtenidos en términos de SG y SLP, son similares a las publicadas en estudios internacionales.

Referencias bibliográficas

1. International Agency for Research on Cancer. Lung. Number of deaths in 2020 both sexes, all ages. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). 2020 [acceso 12/07/2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>
2. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Cuba 2020. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. 2021 [acceso 30/09/2021]. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2021/08/Anuario-Estadistico-Espa%3%b1ol-2020-Definitivo.pdf>
3. National Comprehensive Cancer Network. Guidelines and. Treatment by Cancer Type. Pennsylvania: National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2021 [acceso 01/08/2021];(2). Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
4. National Cancer Institute. Cancer types. Lung cancer. Health professional. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®). Maryland: National Cancer Institute. 2021 [acceso 14/09/2021]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-celllung/healthprofessional/page2>
5. Wu YL, Planchard D, Lu S, Sun H, Yamamoto N, Kim DW, *et al.* Pan-Asian Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a CSCO-ESMO initiative endorsed by JSMO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol.* 2019;30(2):171-210. DOI:10.1093/annonc/mdy554
6. Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, Rusch VW, Vallières E, Groome P, *et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: external validation of the revision of the TNM stage groupings in the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thoracic Oncol.* 2017;12(7):1109-21. DOI:10.1016/j.jtho.2017.04.011
7. Daga A, Ansari A, Patel S, Mirza S, Rawal R, Umrana V, *et al.* Current drugs and drug targets in non - small cell lung cancer: Limitations and opportunities. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(10):4147-56. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.10.4147

8. De Castro J, Belda C, Perona R. Carcinoma de pulmón no microcítico. *Oncología Clínica*. 3ª ed. Madrid: Momento médico Iberoamericana; 2010. p. 63-91.
9. Lin JJ, Cardarella S, Lydon CA, Dahlberg SE, Jackman DM, Jänne PA, *et al.* Five-year survival in EGFR-mutant metastatic lung adenocarcinoma treated with EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol*. 2015;11(4):556-65. DOI: 10.1016/j.jtho.2015.12.103
10. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:2895-902. DOI: 10.1200 / JCO.2012.47.1102
11. Perol M, Chouaid C, Perol D, Barlési F, Gervais R, Westeel V, *et al.* Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:3516-24. DOI: 10.1200 / JCO.2011.39.9782
12. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, *et al.* Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2542-50. DOI: 10.1056 / NEJMoa061884
13. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, *et al.* Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:121-8. DOI: 10.1016 / S1470-2045 (09) 70364-X
14. Gómez RC, de Castro CJ, González BM. Factores etiológicos del cáncer de pulmón: fumador activo, fumador pasivo, carcinógenos medioambientales y factores genéticos. *Med Clin*. 2007;128(10):390-6. DOI: 10.1157/13099973.
15. De Vita HS. *Cancer: Principles and practice of oncology*. 6th ed. Boston: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2010.
16. Jackman DM, Yeap BY, Sequist LV, Lindeman N, Holmes AJ, Joshi VA, *et al.* Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with

gefitinib or erlotinib. Clin Cancer Res. 2006;12:3908-14. DOI: 10.1158 / 1078-0432.CCR-06-0462

17. Riely GJ, Pao W, Pham D, Li AR, Rizvi N, Venkatraman ES, *et al.* Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib. Clin Cancer Res. 2006;12:839-44. DOI: 10.1158 / 1078-0432.CCR-05-1846

18. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isoobe H, *et al.* Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med. 2010;362(25):2380-8. DOI: 10.1056/NEJMoa0909530

19. Sánchez-Ríos CP, Rumbo-Nava U, Báez-Saldaña R, Rivera-Rosales RM, Luna-Rivero C, Téllez-Navarrete NA, *et al.* Perfil mutacional de EGFR en adenocarcinoma pulmonar en pacientes fumadores y no fumadores. Neumol Cir Torax. 2018;77(2):137-44. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S0028-37462018000200137&lng=pt&tlng=es

20. Shi Y, Au JS-K, Thongprasert S, Srinivasan S, Tsai C-M, Khoa MT, *et al.* A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). J Thorac Oncol. 2014;9(2):154-62. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000033

21. Arrieta O, Cardona AF, Martín C, Mas-López L, Corrales-Rodríguez L, Bramuglia G, *et al.* Updated Frequency of EGFR and KRAS Mutations in NonSmall-Cell Lung Cancer in Latin America: The Latin-American Consortium for the Investigation of Lung Cancer (CLICaP). J Thorac Oncol. 2015;10(5):838-43. DOI: 10.1097 / JTO.0000000000000481

22. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, *et al.* Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. Arch Pathol Lab Med. 2013;137(6):828-60. DOI: 10.5858 / arpa.2012-0720-OA

23. Gómez XE, Soto A, Gómez MA. Survival and prognostic factors in non-small cell lung cancer patients with mutation of the EGFR gene treated with tyrosine kinase inhibitors in a peruvian hospital. *Am J Cancer Res.* 2019;9(5):1009-16.
24. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, *et al.* Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:239-246. DOI: 10.1016 / S1470-2045 (11)70393-X.
25. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, *et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361:947-57. DOI: 10.1056/NEJMoa0810699
26. Zhou C, Wu Y-L, Chen G. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, openlabel, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011;12:735-742. DOI: 10.1016 / S1470-2045 (11) 70184-X
27. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, *et al.* Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327-34. DOI:10.1200/JCO.2012.44.2806
28. Yi-Long Wu, Caicun Zhou, Cheng-Ping Hu, Jifeng Feng, Shun Lu, Yunchao Huang, *et al.* Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:213-22. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70604-1
29. Yang Z, Hackshaw A, Feng Q, Fu X, Zhang Y, Mao C, *et al.* Comparison of gefitinib, erlotinib and afatinib in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer.* 2017;140(12):2805-19. DOI:10.1002/ijc.30691
30. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, *et al.* Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113-25. DOI:10.1056/NEJMoa1713137
31. Aguiar F, Fernández G, Queiroga H, Machado JC, Luís C, Moura Souto C, *et al.* Overall Survival Analysis and Characterization of an EGFR Mutated Non-Small Cell

- Lung Cancer (NSCLC) Population. Arch Bronconeumol. 2018;54(1):10-7. DOI:10.1016/j.arbres.2017.07.012
32. Araujo LH, Lammers PE, Matthews-Smith V, Eisenberg R, Gonzalez A, Schwartz AG, *et al.* Somatic Mutation Spectrum of NSCLC in African Americans. J Thorac Oncol. 2015;10(10): 1430-36. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000650
33. Brzozowska M, Wierzba W, Szafraniec-Buryło S, Czech M, Majkut G, Połowinczak-Przybyłek J, *et al.* Overall survival of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer treated with erlotinib, gefitinib or afatinib under drug programmes in Poland-real-world data. Arch Med Sci. 2021;17(6):1618-27. DOI:10.5114/aoms.2018.80362
34. Wang S, Yan B, Zhang Y, Xu J, Qiao R, Dong Y, *et al.* Different characteristics and survival in non-small cell lung cancer patients with primary and acquired EGFR T790M mutation. Int J Cancer. 2019;144:2880-86. DOI: 10.1002/ijc.32015
35. Huang CY, Chen BH, Chou WC, Yang CT, Chang JW. Factors associated with the prognosis and long-term survival of patients with metastatic lung adenocarcinoma: a retrospective analysis. J Thorac Dis. 2018;10(4):2070-8. DOI:10.21037/jtd.2018.03.143
36. Park K, Tan Eng-Huat, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, *et al.* Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomized controlled trial. Lancet Oncol. 2016;17(5):577-89. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30033-X
37. Akamatsu H, Toi Y, Hayashi H, Fujimoto D, Tachihara M, Furuya N, *et al.* Efficacy of Osimertinib Plus Bevacizumab vs Osimertinib in Patients With EGFR T790M-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor West Japan Oncology Group 8715L Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2021;7(3):386-94. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.6758
38. Martínez Torres WR, Pérez Zincer F, Torres Alarcón CG. Supervivencia de pacientes con adenocarcinoma pulmonar y mutación en el receptor del factor de crecimiento epidérmico. Rev Sanid Milit Mex. 2018;72(2):118-24.

39. Arrieta O, Cardona AF, Bramuglia GF, Gallo A, Campos-Parra AD, Serrano S, *et al.* Genotyping Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Latin America. *J Thorac Oncol.* 2011;6(11):1955-59. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31822f655f
40. Kaidi L, Yang M, Liang N, Li S. Determining EGFR-TKI sensitivity of G719X and other uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: Perplexity and solution. *Oncol Rep.* 2017;37:1347-58. DOI: 10.3892/or.2017.5409
41. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, *et al.* Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;382(1):41-50. DOI: 10.1056/NEJMoa1913662
42. Lin YT, Chen JS, Liao WY, Ho CC, Hsu CL, Yang CY, *et al.* Clinical outcomes and secondary epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation among first-line gefitinib, erlotinib and afatinib-treated non-small cell lung cancer patients with activating EGFR mutations. *Int J Cancer.* 2019;144:2887-96. DOI: 10.1002/ijc.32025
43. Paz-Ares L, Tan E.-H, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, *et al.* Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol.* 2017;28:270-7. DOI:10.1093/annonc/mdw611
44. Zhao Dan, Chen X, Qin N, Su D, Zhou L, Zhang Q, *et al.* The prognostic role of EGFR-TKIs for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Sci Rep.* 2017;7:40374. DOI: 10.1038/srep40374
45. Lee JY, Lim SH, Kim JM, Kim S, Jung HA. Won Jin ChangIs there any predictor for clinical outcome in EGFR mutant NSCLC patients treated with EGFR TKIs? *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;73:1063-70. DOI:10.1007/s00280-014-2442-8
46. Kate S, Chougule A, Joshi A, Noronha V, Patil V, Dusane R, *et al.* Outcome of uncommon EGFR mutation positive newly diagnosed advanced non-small cell lung cancer patients: a single center retrospective analysis. *Lung Cancer (Auckl).* 2019;10:1-10. DOI:10.2147/LCTT.S181406
47. Nagano T, Tachihara M, Nishimura Y. Mechanism of Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors and a Potential Treatment Strategy. *Cells.* 2018;7:212. DOI:10.3390/cells7110212

48. Uchibori K, Inase N, Nishio M, Fujita N, Katayama R. Identification of mutation accumulation as resistance mechanism emerging in first-line osimertinib treatment. *J Thoracic Oncol.* 2018;13(7):915-925. DOI:10.1016/j.jtho.2018.04.005
49. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Lonati V, Barni S. Relationship between skin rash and outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with anti-EGFR tyrosine kinase inhibitors: a literature-based meta-analysis of 24 trials. *Lung Cancer.* 2012;78(16):8-15. DOI: 10.1016/j.lungcan.2012.06.009

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Haslen Hassiul Cáceres Lavernia.

Curación de datos: Haslen Hassiul Cáceres Lavernia, Leslie Magdiel Varona Rodríguez.

Análisis formal: Haslen Hassiul Cáceres Lavernia, Magdiel Varona Rodríguez, Elia Neninger Vinageras.

Investigación: Haslen Hassiul Cáceres Lavernia, Leslie Magdiel Varona Rodríguez, Elia Neninger Vinageras, Denenke Basanta-Bergolla, Dayanis Duvergel-Calderín, Concepción del Castillo- Carrillo, Alexander Ortega Carballosa, Mahily Paz Díaz de Villega, Boris Luis Torres-Cuevas.

Metodología: Haslen Hassiul Cáceres Lavernia, Magdiel Varona Rodríguez.

Administración de proyecto: Haslen Hassiul Cáceres Lavernia.

Supervisión: Haslen Hassiul Cáceres Lavernia, Leslie Magdiel Varona Rodríguez.

Validación: Haslen Hassiul Cáceres Lavernia, Leslie Magdiel Varona Rodríguez, Elia Neninger Vinageras.

Visualización: Haslen Hassiul Cáceres Lavernia.

Redacción - borrador original: Haslen Hassiul Cáceres Lavernia, Leslie Magdiel Varona Rodríguez, Elia Neninger Vinageras.

Redacción - revisión y edición: Haslen Hassiul Cáceres Lavernia.