

Supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón avanzado tratados con CIMAvax-EGF[®]

Survival of Patients with Advanced Lung Cancer Treated with CIMAvax-EGF[®]

Juan Ariel Oliva Diaz^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7900-5765>

Karina de Armas Moredo² <http://orcid.org/0000-0003-1171-620x>

Alfredo Enrique Arredondo Rubido³ <https://orcid.org/0000-0003-3578-1663>

¹Hospital Provincial Docente de Oncología María Curie. Camagüey, Cuba.

²Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Amalia Simoni. Camagüey, Cuba.

³Policlínico Comunitario Docente Joaquín de Agüero y Agüero. Camagüey, Cuba.

* Autor para la correspondencia: arieloncology@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La industria biotecnológica nacional ha desarrollado terapias dirigidas al receptor de factor de crecimiento epidérmico, y una de ellas, es la vacuna CIMAvax-EGF como inmunoterapia activa y que se relaciona directamente con el incremento de la supervivencia global.

Objetivo: Estimar la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón avanzado tratados con CIMAvax-EGF.

Métodos: Se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectiva en el Hospital Provincial Docente Oncológico María Curie de la provincia de Camagüey en el período comprendido entre los años de 2016 y 2018. El universo estuvo constituido por 32 pacientes que habían recibido quimioterapia con una evolución poco satisfactoria, donde se les aplicó el tratamiento con Cimavax-EGF y seguidos en la consulta de medicina oncológica. La fuente primaria de información fue la historia clínica individual de cada paciente. Los datos se procesaron a través del paquete estadístico *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versión 26,0.

Resultados: Predominaron los pacientes de 70 a 79 años, del sexo masculino, del subtipo histológico carcinoma epidermoide y los estadios clínicos IIIB y IVA. La supervivencia global y libre de progresión fue de 12,4 y 6,7 meses en ese orden. La respuesta al tratamiento de primera línea predominante fue la remisión parcial y la reacción adversa más frecuente registrada en los pacientes inmunizados fue el dolor en el sitio de la inyección.

Conclusiones: En los pacientes que tuvieron una respuesta completa a la primera línea de tratamiento, mejoró la probabilidad de supervivencia al recibir el tratamiento de mantenimiento con la vacuna CiMAVax-EGF.

Palabras clave: cáncer de pulmón; CIMAvax-EGF; supervivencia.

ABSTRACT

Introduction: The national biotechnology industry has developed therapies directed at the epidermal growth factor receptor, and one of them is the CIMAvax-EGF vaccine as an active immunotherapy that is directly related to increasing overall survival.

Objective: To estimate the survival of patients with advanced lung cancer treated with CIMAvax-EGF.

Methods: A retrospective observational cohort study was carried out at María Curie Oncological Teaching Provincial Hospital in Camagüey province from 2016 to 2018. The universe consisted of 32 patients who had received chemotherapy with unsatisfactory evolution, where they were treated with Cimavax-EGF and followed up in the oncology medicine consultation. The primary source of information was the individual medical record of each patient. The data were processed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 26.0.

Results: Patients aged 70 to 79 years, male, with the histological subtype squamous cell carcinoma and clinical stages IIIB and IVA predominated. Overall and progression-free survival was 12.4 and 6.7 months in that order. The predominant response to first-line treatment was partial remission and the most frequent adverse reaction recorded in immunized patients was pain at the injection site.

Conclusions: In patients who had complete response to the first line of treatment, the probability of survival improved when receiving maintenance treatment with CiMAVax-EGF vaccine.

Keywords: lung cancer; CIMAvax-EGF; survival.

Recibido: 20/07/2023

Aceptado: 16/01/2024

Introducción

El cáncer de pulmón ha constituido un importante problema de salud a nivel mundial por su alta incidencia, por su creciente letalidad, y por su difícil manejo.⁽¹⁾ Es uno de los tumores sólidos más comunes en todo el mundo con el 2,1 millones de nuevos casos y 1,8 millones de defunciones en el 2019.⁽²⁾ El panorama de salud en América lo ubica como la tercera neoplasia maligna más frecuente, y la primera causa de muerte relacionada con cáncer en el continente.

En cuanto a la incidencia en Cuba representa la tercera causa, precedida por el cáncer de piel para ambos sexos, el cáncer de próstata para los hombres y el de mama para las mujeres.⁽³⁾

Según los datos publicados en el Anuario Estadístico 2021 se reportaron 3 821 casos nuevos en el sexo masculino para una tasa ajustada a la población mundial de 37,2 por 100 000 habitantes, y 2 426 en el sexo femenino para una tasa ajustada a la población mundial de 21,6 por 100 000 habitantes.⁽⁴⁾

En la actualidad se maneja dentro de las etiologías del cáncer de pulmón las alteraciones de la superfamilia del receptor del factor de crecimiento epidérmico que se sobreexpresa en las

enfermedades malignas, que regula procesos celulares vitales y es un indicador de pronóstico negativo.^(5,6)

El factor de crecimiento epidérmico es un péptido capaz de estimular *in vitro* e *in vivo* la proliferación celular epitelial y mesenquimal a través de un receptor de la membrana, por lo cual la expresión de EGF-R es importante para la regulación del crecimiento en algunos tipos de tumores epiteliales. La sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico está implicada en el proceso de transformación maligna, y promueve la proliferación celular, la supervivencia y la migración de las células, esta sobreexpresión en el cáncer de pulmón se correlaciona con mayor progresión, mayor proliferación celular y poca diferenciación.⁽⁷⁾

Recientemente se han tenido avances en cuanto a la comprensión de la señalización celular en la génesis del tumor, por lo que se han desarrollado nuevas terapias que pueden ofrecer nuevas esperanzas. Dentro de ellas contamos con la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF[®] que está compuesta por el factor de crecimiento epidérmico humano (EGF, por sus siglas en inglés) conjugado a la proteína P64K, cuando un paciente es tratado con esta vacuna, se produce un incremento en los títulos de anticuerpos neutralizantes contra el EGF y una reducción proporcional del EGF circulante en el suero.⁽⁸⁾

Esta investigación se realizó con la finalidad de obtener los datos relacionados con la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón avanzado, por no responder a la quimioterapia previa, en los que se aplicó el CIMAvax-EGF en la Consulta de Medicina Oncológica.

Métodos

Se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectiva en el Hospital Provincial Docente Oncológico María Curie de la provincia de Camagüey, en el período comprendido entre enero de 2016 y diciembre de 2018.

La población de estudio estuvo constituida por 32 pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón avanzado de diferentes tipos histológicos tratados con CIMAvax-EGF.

En la Consulta de Medicina Oncológica se encontraban disponibles las historias clínicas con toda la información necesaria para el estudio.

Se incluyeron los pacientes mayores de 18 años con confirmación histológica del tumor después de aplicada la quimioterapia de primera línea con resultados desfavorables, se les aplicó la vacuna.

En el estudio se excluyeron los pacientes cuyas historias clínicas presentaron una información incompleta.

De las historias clínicas se tuvieron en cuenta: la edad, el sexo, las enfermedades asociadas, el tipo histológico, el estado funcional según escala del *Eastern Cooperative Group of Oncology* (ECOG por sus siglas en inglés), el estadio clínico, la respuesta al tratamiento y las reacciones adversas, todos los datos se procesaron a través del paquete estadístico *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versión 26.0.

Resultados

Se demuestran las características demográficas de los pacientes estudiados donde se estima que el promedio de edad fue de 64,91 años con una desviación estándar de 8,938 años, con predominio del grupo de edades entre 70 a 79 años, seguido del grupo de 60 a 69 años. En cuanto al sexo se observó mayor superioridad en el sexo masculino (tabla 1).

Tabla 1- Distribución de los pacientes según edad y sexo

Grupo de edad	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino		n.º	%
	n.º	%	n.º	%		
40-49 años	1	3,1	0	0,0	1	3,1
50-59 años	3	9,4	6	18,8	9	28,1
60-69 años	2	6,3	8	25,0	10	31,3
70-79 años	4	12,5	7	21,9	11	34,4
≥ 80 años	0	0,0	1	3,1	1	3,1
Total	10	31,3	22	68,8	32	100,0

$$\bar{x} = 64,91 \text{ DE: } 8,938$$

Con relación al estado funcional se refleja el predominio de los pacientes con un ECOG 2, seguido de los que presentaron un ECOG 1 y ECOG 0 (fig. 1).

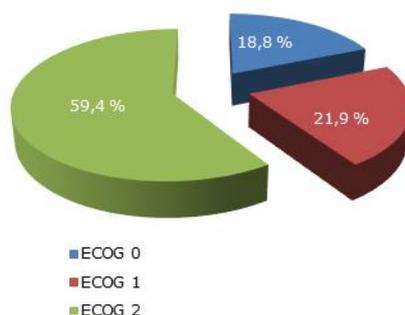


Fig. 1- Distribución de los pacientes según estado funcional (clasificación ECOG).

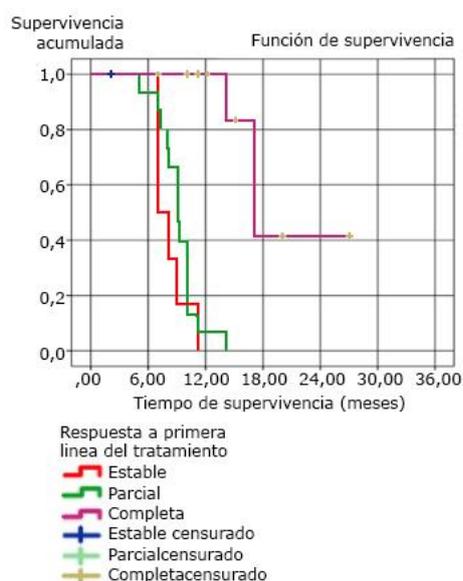
En relación con las características histopatológicas de los tumores en los pacientes estudiados, se pudo evidenciar que la histología predominante fue el carcinoma epidermoide, seguido del cáncer de pulmón de células no pequeñas; mientras que los estadios IIIB y IVA agruparon mayor por ciento de los casos (tabla 2).

Tabla 2- Distribución en los pacientes según características histopatológicas y estadio clínico

Características histopatológicas		n.º	%
Tipo histológico	Adenocarcinoma	7	21,9
	Carcinoma epidermoide	14	43,8
	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	11	34,4
Estadio clínico	IIIB	8	25,0
	IIC	2	6,3

	IVA	16	50,0
	IVB	8	18,8
	Total	32	100,0

La supervivencia acumulada a los dos años para la respuesta completa alcanzó casi la mitad de la muestra, seguida muy de cerca por la respuesta parcial, mientras los pacientes con respuesta estable y parcial fallecieron antes del año (fig. 2).



$p = 0,000$

Fig. 2- Distribución según las curvas de supervivencia y respuesta a primera línea de tratamiento.

Se muestra que la mayoría de los pacientes no sufrieron eventos adversos, entre los principales eventos adversos relacionados al uso de CIMAvax-EGF apareció el dolor en el sitio de la inyección, seguida de los escalofríos y en menor cuantía se produjeron otros eventos como temblores y cefalea (tabla 3).

Tabla 3- Pacientes según eventos adversos secundarios al uso de Cimavax-EGF

Eventos adversos	n.º	%
Temblores	2	6,3
Cefalea	2	6,3
Dolor en sitio de la inyección	6	18,8
Escalofríos	3	9,4
No eventos reportados	19	59,4
Total	32	100,0

Discusión

La edad sigue siendo el factor de riesgo más importante de la carcinogénesis, sin dudas el paso del tiempo conlleva a la acumulación de daños por radicales libres, virus, carcinógenos u

otros agentes que pueden causar mutaciones y favorecer el desarrollo de los procesos oncoproliferativos.⁽⁹⁾

En Cuba el cáncer de pulmón se mantiene como la causa más importante de muerte en ambos sexos, lo que es más frecuente en los hombres donde se ha reportado el 65 %, seguido las mujeres con un 35 %, al igual que en otros estudios.^(10,11)

En esta investigación cuando se identificaron las edades más frecuentes se encontró que la media fue de 65 años, lo que se mantiene en general acorde a otras investigaciones al respecto.^(10,12)

En la presente investigación el estado funcional reflejo predominó en los pacientes con un ECOG 2, lo cual difiere con otros estudios, como es el caso de Rodríguez y otros⁽¹³⁾ quien refleja que el 90,8 % (n = 374) de los pacientes tenía un estado funcional según el índice ECOG igual a 0 o 1 y solo el 7,5 % presentaron ECOG de 2 o más, pero nótese también, la diferencia en el tamaño muestral de ambos estudios, lo que puede explicar dicha diferencia.

Por otro lado, Camacho y otros⁽¹⁴⁾ encontraron a diferencia de este estudio, que el 85,71 % de los pacientes estudiados presentaron un ECOG-1 en el comienzo del tratamiento inmunoterapia; el resto alcanzó el dos de la escala, con mínimas restricciones en su vida diaria.

Villanueva-Bueno y otros⁽¹⁵⁾ informan acerca de la evolución clínica de los pacientes estudiados que cuando se evaluó el estado funcional según la escala ECOG, al comienzo de la terapia, ocho pacientes se encontraban totalmente activo (valoración 0 de la escala) para el 61,5 % y un 38,5 % presentaban dificultad en la actividad física intensa. Después de seis meses de evolución se encontró un deterioro del estado funcional ya que solo el 15,4 % se mantenían totalmente activos, mientras que el 23,1 % presentaban dificultad para la actividad física intensa, y el 30,8 % habían evolucionado hacia estadios de mayor dificultad funcional, y solo dos pacientes podían auto cuidarse parcialmente y dos eran completamente dependientes.

Al analizar el diagnóstico histopatológico, se evidenció que el tumor más frecuente fue el carcinoma epidermoide, mientras que los estadios IIIB y IVA agruparon el 75,0 % de los casos, lo cual concuerda, en parte, con lo observado en otros estudios.^(16,17)

La investigación realizada por Tabio y otros⁽¹⁸⁾ en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología conocido como “Supervivencia global de pacientes con carcinoma del pulmón de células no pequeñas” a diferencia de lo encontrado en este estudio, predominó el adenocarcinoma como la variedad histológica más frecuente, seguido por el carcinoma de células escamosas, a pesar de que no fue posible establecerse la variedad histológica en 282 pacientes.

Acorde a los resultados encontrados por Carballo y otros⁽¹⁹⁾ aseguraron en su estudio que la vacuna CIMAvax-EGF se posiciona como la posibilidad terapéutica de mayor supervivencia y le brinda una mejor calidad de vida a los pacientes con neoplasia malignas de pulmón en estadios avanzados.

Esta investigación encontró que los pacientes estudiados con el uso de la inmunoterapia después del uso de la quimioterapia como primera línea de tratamiento los resultados fueron desfavorables. Sin embargo, la respuesta fue muy favorable con independencia del tipo histológico, al mejorar la probabilidad de una mayor supervivencia, como fue el predominio

de 15 pacientes con una respuesta parcial, seguido con una respuesta completa de 10 casos y 7 pacientes con respuesta estable.

El tiempo de supervivencia medio fue de 20,753 meses para la respuesta completa; 9,181 meses para la respuesta parcial y de 8,268 meses para la respuesta estable; lo que demuestra que la respuesta favorable al uso del CIMAvaxEGF en pacientes portadores de cáncer de pulmón avanzado (indiferente de la histología) con pobre respuesta al uso de la poliquimioterapia.

Lo cual está acorde al estudio de Columbié y otros⁽¹⁰⁾ quienes al hacer un análisis por intención del tratamiento con CIMAvax-EGF[®], se encontró también un incremento significativo de la supervivencia global.

En otro estudio donde se comparó el uso de la vacuna CIMAvax-EGF con el anticuerpo monoclonal nimotuzumab llevado a cabo por Carballo y otros⁽¹⁹⁾ encontraron una mediana de supervivencia global de CIMAvax-EGF de 18,0 meses, superior al uso del anticuerpo monoclonal nimotuzumab, lo que fue estadísticamente significativo ($p = 0,021$).

Se puede afirmar que la inmunoterapia al poderse administrar por un tiempo prolongado en el tratamiento oncológico puede aumentar la probabilidad de aparición de eventos recurrentes.⁽²⁰⁾

Esta investigación informó eventos adversos en solo 13 pacientes, todos de poca intensidad, y más del 59 % estuvieron libres de estos efectos, a diferencia de los encontrados por Carballo y otros,⁽¹⁹⁾ reportaron dentro de los eventos más frecuentes: dolor en el sitio de la inyección en el 77,4 % de los casos estudiados, y fiebre y cefalea con 32,3 y 32,0 % respectivamente.

Sin embargo, este estudio coincidió con Columbié y otros,⁽¹⁰⁾ donde solo se registraron eventos adversos en menos del 25 % de los pacientes vacunados.

Es importante tener en cuenta el perfil de toxicidad de las inmunoterapias en especial en los pacientes oncológicos en estadios avanzados de su enfermedad, no obstante, ellas no han alterado el perfil de seguridad y eficacia en los estudios clínicos controlados en práctica médica.

Se concluye en esta investigación que se encontró una elevada supervivencia global libre de progresión, después del uso de la vacuna CIMAvax-EGF, con una respuesta muy positiva al tratamiento, independiente del tipo histológico, lo que mejoró la probabilidad de supervivencia con eventos adversos de ligera intensidad y el más frecuente fue el dolor en el sitio de la inyección.

Referencias bibliográficas

1. Bradley SH, Kennedy MPT, Neal RD. Recognising Lung Cancer in Primary Care. *AdvTher.* 2019 [acceso 08/07/2023];36(1):9-30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30499068/>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 [acceso 08/07/2023];69(1):7-34. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/journal/15424863>

3. Abreu Ruíz G, Bermejo Bencomo W, Romero Pérez T, Monzón Fernández AN. Programa Integral para el Control del Cáncer en Cuba. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2020.
4. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2021. La Habana: MINSAP. 2022 [acceso 08/07/2023]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/>
5. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol* 2019 [acceso 08/07/2023];32(1):147-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30171197/>
6. Palanca Ballester C. Identificación de GRHL2 como biomarcador epigenético en la resistencia a terapias anti-EGFR en el cáncer de pulmón no microcítico. [Tesis]; Universidad de Valencia. España. 2023. Disponible en: <https://roderic.uv.es/handle/10550/86028>
7. Oliu-Bosch SB, Acosta-Brooks SC, Romero-García I, Bosch-Nuñez, AI. Asociación plaquetas-factor de crecimiento epidérmico en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas tratados con quimioterapia. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*. 2022 [acceso 08/07/2023];26(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-31942022000300018&script=sci_arttext
8. Ortiz Carrodegua RA, Monteagudo GL, Alemán SA, Abreu Ruiz G, Fernández Torres N, Álvarez-Guerra Gonzáles L. Methodology to prepare a comprehensive treatment guideline for lung cancer in Villa Clara. *Medicentro Electrónica*. 2022 [acceso 08/07/2023];26(2):364-85. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432022000200364&lng=es
9. Saavedra Hernández D, García Verdecia B, González Morera A, Lorenzo Luaces Álvarez P, Lage Dávila A. Marcadores de inmunosenescencia y su relación con el cáncer de pulmón. *Anales de la ACC*. 2021 [acceso 08/07/2023];11(1):9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-01062021000100027&lng=es&tlng=es
10. Columbié Regüíferos JC, Rosales Calas M, Torres Puentes S, Veranes García M, Quintero Salcedo S. Uso de la vacuna CIMAvax-EGF® como práctica médica habitual. *MEDISAN*. 2019 [acceso 08/07/2023];23(2):219-31. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192019000200219&lng=es.
11. Quispe Rodríguez GH. Cáncer de pulmón: características clínico epidemiológicas y sociodemográficas en el hospital Antonio Lorena del Cusco, 2015-2021. [Tesis]; Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco. Perú. 2022 [acceso 08/07/2023]. Disponible en: <http://repositorio.unsaac.edu.pe/handle/20.500.12918/6703>
12. Prado RA, Ortiz-Barboza A. Comportamiento epidemiológico del cáncer de pulmón en Costa Rica: incidencia y mortalidad. *Horizonte Sanitario*. 2023 [acceso 08/07/2023];22(2):279-87. Disponible en: <https://revistahorizonte.ujat.mx/index.php/horizonte/article/view/5207>
13. Rodríguez Abreu D. Resultados en el manejo del cáncer de pulmón avanzado en el Hospital Insular de Las Palmas de Gran Canaria entre los años 2009-2015. [Tesis]. Palmas de Canarias, España: Universidad de Palmas de Canarias. España. 2021 [acceso 08/07/2023]. Disponible en: https://accedacris.ulpgc.es/bitstream/10553/106586/1/Resultados_manejo_cancer.pdf

14. Camacho Sosa K, Martí Coruña MC, Ferreira Moreno VG, García Soto J, Lemus Alonso L. Efficacy of computed tomography in the follow-up to lung cancer treated with Cuban immunotherapy. *Rev Med Electrón.* 2022 [acceso 08/07/2023];44(2):278-87. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242022000200278&lng=es.
15. Villanueva-Bueno C, Collado-Borrell R, Revuelta-Herrero JL, Fernández-Román AB, Casado-Abad G, Escudero-Vilaplana V. Implantación de una metodología para evaluar patient-reported outcomes en pacientes con cáncer de pulmón: protocolo del estudio PeOpLe (Patient-reported Outcomes in Lung cancer). *Farm Hosp.* 2022 [acceso 08/07/2023];46(4):265-69. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432022000400010&lng=es.
16. Viada González C, Lorenzo Monteagudo G, Ramos Suzarte M, Álvarez Cardona M, Frías Blanco A, Neninger Vinagera E, *et al.* Evaluación de la calidad de vida de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con la vacuna CIMAvaxEGF®. *Vaccimonitor.* 2021 [acceso 08/07/2023];30(2):69-80. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2021000200069&lng=es
17. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekkuse SF, *et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2021 [acceso 08/07/2023]. Disponible en: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018
18. Tabio Lage A, Collado Otero JC, Gómez Trueba G, Ropero Toirac RD. Supervivencia global de pacientes con carcinoma del pulmón de células no pequeñas. *Rev Cub Oncol.* 2021 [acceso 08/07/2023];19(2):25. Disponible en: <http://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/96>
19. Carballo Torres D, Menínger Vinageras E, Soriano García JL. Supervivencia en pacientes con cáncer pulmonar no microcítico avanzado en mantenimiento con CIMAvax-EGF o Nimotuzumab. *Rev Cuban de Oncol.* 2021 [acceso 08/07/2023];19(1):1-23. Disponible en: <http://www.revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/download/112/55>
20. Saumell Nápoles Y, Sánchez Valdés L, Suárez Pérez Y, Batista Romagoza M. Nueva metodología para la vigilancia de la seguridad durante el desarrollo prerregistro de productos inmunoterapéuticos. *Revista Cuban Farmacia.* 2020 [acceso 08/07/2023];53(2):1-21. Disponible en: <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/viewFile/406/312>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Juan Ariel Oliva Díaz, Karina de Armas Moredo, Alfredo Enrique Arredondo Rubido.

Curación de datos: Juan Ariel Oliva Díaz, Karina de Armas Moredo, Alfredo Enrique Arredondo Rubido.

Análisis formal: Juan Ariel Oliva Díaz, Karina de Armas Moredo.

Investigación: Juan Ariel Oliva Díaz, Karina de Armas Moredo, Alfredo Enrique Arredondo Rubido.

Metodología: Juan Ariel Oliva Díaz.

Administración del proyecto: Juan Ariel Oliva Díaz.

Software: Juan Ariel Oliva Díaz, Karina de Armas Moredo, Alfredo Enrique Arredondo Rubido.

Validación: Juan Ariel Oliva Díaz.

Visualización: Juan Ariel Oliva Díaz.

Redacción del borrador original: Juan Ariel Oliva Díaz, Karina de Armas Moredo, Alfredo Enrique Arredondo Rubido.

Redacción, revisión y edición: Juan Ariel Oliva Díaz, Karina de Armas Moredo, Alfredo Enrique Arredondo Rubido.