

Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes con cáncer de ovario

Clinical and epidemiological characterization of patients with ovarian cancer

Daniella Alejandra Villar Gacives¹

Elys María Pedraza-Rodríguez^{1*}

Victor Ernesto González-Velázquez¹

Leordany Guerra Vilches¹

Lissi Lisbet Rodríguez Rodríguez²

Luis Enrique Pérez Moreno²

¹Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara, Cuba.

²Hospital Universitario “Celestino Hernández Robau”, Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: elysmaria98@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El cáncer de ovario constituye un importante problema de salud en Cuba y el resto del mundo, constituyendo el sexto más común de los tumores malignos a nivel mundial.

Objetivo: Determinar las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con cáncer de ovario.

Métodos: Se realizó un estudio transversal en el Hospital Universitario “Celestino Hernández Robau” de Villa Clara durante el periodo comprendido desde enero 2014 hasta diciembre 2018. El universo de estudio estuvo constituido por 124 pacientes con

cáncer de ovario atendidas en el Servicio de Oncología de dicho centro. La muestra se seleccionó mediante un muestreo no probabilístico intencional.

Resultados: Se observó un predominio de las pacientes entre 41 y 50 años de edad (37,1 %); siendo la hipertensión arterial la comorbilidad más frecuente (43,7 %). Se obtuvo que el mayor número de pacientes que sobrevivieron a la enfermedad se diagnosticó en la etapa IA (21,0 %), mientras que la mayor parte de las que fallecieron se encontraban en etapa IV (14,5 %). La laparotomía exploratoria resultó la técnica quirúrgica más empleada (50,0 %) y en la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante se empleó la combinación de Carboplatino – Paclitaxel con mayor frecuencia.

Conclusiones: La mayoría de las pacientes con cáncer de ovario se encontraban en edades medias de la vida, frecuentemente de procedencia urbana. La hipertensión arterial y la úlcera gastroduodenal fueron las comorbilidades más comunes. Las etapas iniciales en el diagnóstico estuvieron relacionadas con la supervivencia, mientras que las etapas avanzadas estaban asociadas a la mortalidad.

Palabras clave: cáncer de ovario; tumores malignos; enfermedades oncológicas; mortalidad.

ABSTRACT

Introduction: Ovarian cancer is an important health problem in Cuba and the rest of the world, constituting the most common sex of malignant tumors worldwide.

Objective: To determine the clinical and epidemiological characteristics of patients with ovarian cancer.

Methods: A cross-sectional study was conducted at the “Celestino Hernández Robau” University Hospital in Villa Clara during the period from January 2014 to December 2018. The study universe consisted of 124 ovarian cancer patients treated at the Oncology Service of said center, the sample being selected through intentional non-probabilistic sampling.

Results: A predominance of patients between 41 and 50 years of age (37.1%) was observed; arterial hypertension being the most frequent comorbidity (43.7%). It was obtained that the greatest number of patients who survived the disease was diagnosed in stage IA (21.0%), while most of those who died were in stage IV (14.5%). Exploratory

laparotomy was the most widely used surgical technique (50.0%) and the combination of Carboplatin-Paclitaxel was used more frequently in neoadjuvant and adjuvant chemotherapy.

Conclusions: The majority of ovarian cancer patients were in middle ages of life, being more frequently of urban origin. Arterial hypertension and gastroduodenal ulcer were the most common comorbidities. The initial stages in the diagnosis were related to survival, while the advanced stages were associated with mortality.

Key words: ovarian cancer; malignant tumors; oncological diseases; mortality.

Recibido: 08/11/2019

Aprobado: 16/12/2019

Introducción

Los tumores malignos designan un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del cuerpo, pueden originarse a partir de cualquier tipo de célula en cualquier tejido corporal, no constituyen una enfermedad única, sino un conjunto de enfermedades que se clasifican en función del tejido y de la célula de origen.^(1,2)

Se denomina cáncer al crecimiento tisular producido por la proliferación continua de células anormales con capacidad de invasión y destrucción de otros tejidos. El cáncer, en nuestros días, se ha convertido en un serio problema de salud para todos los países del mundo debido a las altas tasas de incidencia y mortalidad, así como por los problemas que se presenta en el orden psicológico, familiar, laboral y económico para los pacientes. En los países desarrollados y en vías de desarrollo con el envejecimiento de sus poblaciones ha pasado a ser la primera causa de muerte, existiendo más de diez millones de pacientes con cáncer, representando el 22% de la mortalidad y se estima que para el 2015 (a nivel mundial) alcanzará las cifras de quince millones de pacientes y de ellos el 63% serán pacientes mayores de 60 años.⁽³⁾

Los tumores de ovario constituyen un grupo de neoplasias diversas por su histogénesis, epidemiología e historia natural. Los tumores epiteliales representan más del 90% de las neoplasias ováricas malignas, los germinales el 5 % y los procedentes del estroma gonadal cerca del 4 %.^(3,4)

Entre los tumores malignos, a nivel mundial, el cáncer de ovario es el sexto más común y constituye la séptima causa de muerte por esta causa en las mujeres, pero la segunda causa de muerte por neoplasias ginecológicas después del cáncer de cérvix uterino.⁽⁵⁾

A nivel mundial el cáncer de ovario epitelial constituye la neoplasia maligna ginecológica más letal. Anualmente se diagnostican poco menos de 225 000 nuevos casos y poco más de 140 000 mujeres mueren por esta causa en el mismo período. Su gran letalidad se debe mayoritariamente a que no existen herramientas de tamizaje ni síntomas premonitores que permitan su diagnóstico en etapa precoz. Así, lamentablemente, dos tercios de los casos se diagnostican en etapa avanzada (etapa III o IV de la clasificación FIGO), estado en el cual la sobrevida no supera el 40% a 5 años.⁽⁵⁾

En Cuba, en el 2003, se reportaron 383 casos para una tasa cruda de $8,2 \times 10^5$, que aumenta hasta 19,4 en las mayores de 60 años. En el 2005, 219 mujeres murieron por cáncer de ovario; la tasa de mortalidad aumenta cada 5 años a partir de los sesenta años de edad y declina a partir de los 80. Ocupa el octavo lugar entre los cánceres que afectan a la mujer y es la décima causa de muerte entre ellas.^(6,7)

Contribuye además a esta alta letalidad, la transitoriedad de la respuesta terapéutica que se observa en la mayoría de los casos, fenómeno que se sustenta en el alto porcentaje de recurrencias que tienen lugar a corto andar de finalizado el tratamiento (habitualmente entre 12 y 24 meses post terapia). De hecho, aunque el 70 a 80% de los casos responde adecuadamente, con remisión clínica, la mayoría también recurre en una forma de cáncer más agresiva y resistente que indefectiblemente conduce a la muerte.⁽⁷⁾

El objetivo de este estudio fue determinar las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con cáncer de ovario.

Métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo y transversal en el Hospital Universitario Celestino Hernández Robau de Villa Clara, durante el periodo comprendido desde enero 2014 hasta diciembre 2018.

El universo estuvo compuesto por 124 pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario, atendidas en el Servicio de Oncología de dicho Hospital durante el periodo de tiempo antes señalado. Se seleccionó la muestra mediante un muestreo no probabilístico intencional, la cual coincidió en número con el universo y estuvo compuesta únicamente por pacientes con edad mayor a 18 años y con historias clínicas con los datos completos para darle salida al objetivo de la presente investigación.

Se revisaron las historias clínicas correspondientes y la información extraída de ellas se plasmó en una planilla confeccionada por los autores, previa revisión de la literatura científica. Se tuvieron en cuenta las siguientes variables: edad, procedencia, enfermedades asociadas, estadio al diagnóstico, tratamiento quirúrgico, medicamentos empleados en la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante, mortalidad y supervivencia.

Los datos obtenidos fueron procesados en el software SPSS versión 2.0. Los resultados fueron expresados como frecuencias absolutas y porcentajes.

La investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la institución donde se llevó a cabo. Se cumplieron los principios éticos establecidos en las normas relacionadas al manejo de historias clínicas. Los datos personales de identificación de los pacientes no fueron publicados.

Resultados

La distribución de pacientes según grupos de edades (fig. 1) mostró predominio de las pacientes entre 41 y 50 años (37,1 %). En los grupos de edades extremas la frecuencia resultó mucho menor, de 21 a 30 años solo se reportaron cinco pacientes (4,0 %). La mayor parte de las pacientes provinieron de área urbana (58,1 %) y menor cantidad de área rural (41,9 %). En la distribución por grupos de edades predominó la procedencia

urbana en las pacientes más jóvenes mientras que en las adultas mayores, se encontró discreto predominio de áreas rurales.

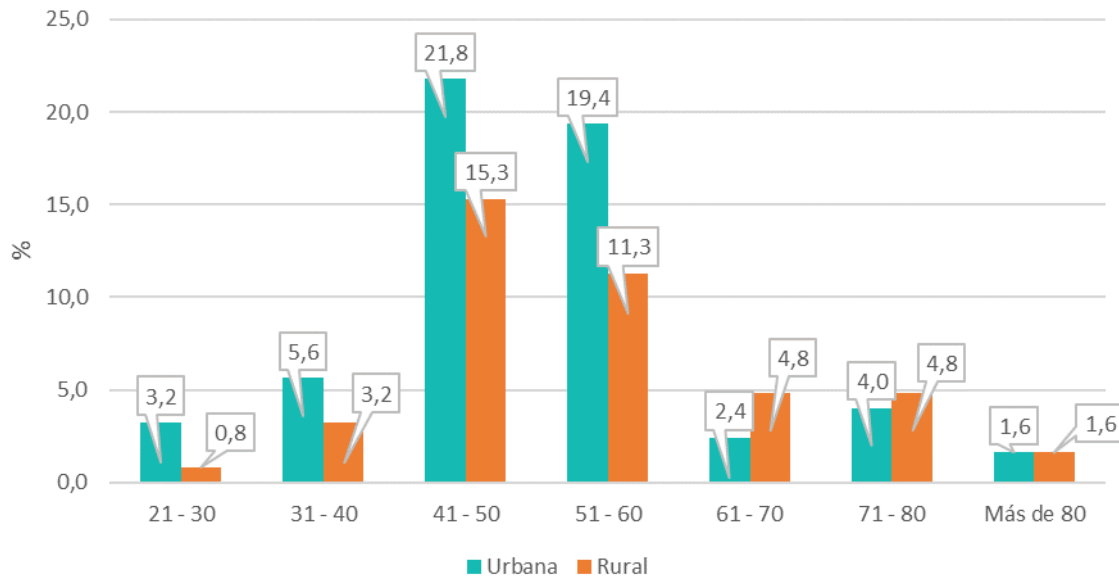


Fig. 1. Pacientes según grupos de edades y procedencia

En la tabla 1 se observa que la hipertensión arterial resultó la enfermedad asociada más frecuente en la población estudiada (43,7 %) seguido de la úlcera gastroduodenal (24,2 %) y el asma bronquial (11,3 %). Resulta llamativo que siete pacientes presentaban cáncer en otras localizaciones, siendo el NIC (neoplasia intracervical) y cáncer de mama los más frecuentes (1,6 %).

Tabla 1. Pacientes según enfermedades asociadas

Enfermedades asociadas	No.	%
Hipertensión arterial	53	42,7
Úlcera gastroduodenal	30	24,2
Asma bronquial	14	11,3
Diabetes <i>mellitus</i>	10	8,1
EPOC	2	1,6
Otras neoplasias	7	5,6

NIC	2	1,6
Mama	2	1,6
Colon	1	0,8
Tiroides	1	0,8
Endometrio	1	0,8

Se puede constatar en la tabla 2 que el mayor número de pacientes que se encontraban vivas al obtener los datos para esta investigación, se diagnosticaron en la etapa IA (21,0 %) mientras que la mayor parte de las que fallecieron se diagnosticaron en la etapa IV (14,5 %).

Tabla 2. Pacientes según estadio al diagnóstico, mortalidad y supervivencia en el período de estudio

Estadio al diagnóstico	Viva		Fallecida		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
IA	26	21,0	1	0,8	27	21,8
IB	8	6,5	0	0,0	8	6,5
IC	5	4,0	0	0,0	5	4,0
IIA	11	8,9	1	0,8	12	9,7
IIB	7	5,6	1	0,8	8	6,5
IIC	6	4,8	0	0,0	6	4,8
IIIA	6	4,8	0	0,0	6	4,8
IIIB	8	6,5	2	1,6	10	8,1
IIIC	5	4,0	11	8,9	16	12,9
IV	8	6,5	18 ^a	14,5	26	21,0
Total	90	72,6	34	27,4	124	100

En la tabla 3 se aprecia como 77,4 % de las pacientes con cáncer de ovario se sometió a tratamiento quirúrgico, siendo la laparotomía exploratoria la técnica quirúrgica más empleada (50,0 %), seguida de la ooforectomía (9,7 %).

Tabla 3. Pacientes según tratamiento quirúrgico

Tratamiento quirúrgico	No.	%
No	28	22,6
Sí	96	77,4
Tipo de tratamiento quirúrgico		
Laparotomía exploratoria	62	50,0
Oforectomía	12	9,7
Histerectomía+ Doble anesectomía+ Omentectomía	10	8,1
Histerectomía+ Doble anesectomía+ Omentectomía+ Apendicectomía	9	7,3
Citorreductora	3	2,4

Se observa en la tabla 4 que en la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante se empleó la combinación de Carboplatino y Paclitaxel, con mayor frecuencia que el resto de los medicamentos. La combinación de Carboplatino y Ciclofosfamida resultó más empleada en la terapia adyuvante que en la neoadyuvante.

Tabla 4. Pacientes según medicamentos empleados en la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante

Medicamentos	Neoadyuvante		Adyuvante	
	No.	%	No.	%
Ninguno	87	70,2	38	30,6
Carboplatino-Paclitaxel	24	19,4	49	39,5
Carboplatino-Ciclofosfamida	1	0,8	15	12,1
Cisplatino-Paclitaxel	7	5,6		
Paclitaxel	1	0,8		
Cisplatino-Etopóxido	1	0,8		
Cisplatino-Adriamicina-Etopóxido	1	0,8		
Cisplatino-Docetaxel	1	0,8	1	0,8
Cisplatino-Paclitaxel	1	0,8		
Carboplatino-Adriamicina-5-Fluoracilo			1	0,8
Cisplatino-Etopóxido-Bleomicina			1	0,8
Dacarbacina-Ifosfamida			1	0,8
Cisplatino-Vimblastina			1	0,8
Tamoxifeno			1	0,8

Discusión

El predominio del cáncer de ovario en mujeres entre 41 y 60 años encontrado en la presente investigación coincide con la mayoría de los autores consultados. Clavijo Rodríguez *et al*⁽⁸⁾ informan, en su trabajo sobre aspectos clínicos y epidemiológicos de los tumores anexiales, que el mayor número de casos con estas lesiones corresponde al grupo de edades entre 35 a 59 años con 46 pacientes para un 49,9 %, seguido por el grupo de 18 a 34 años, con un total de 31 casos (33,6 %). Estos autores señalan que los aspectos clínicos y epidemiológicos de las masas anexiales resultan ser de gran importancia por la relevancia que tienen para orientar su diagnóstico, determinar la conducta, así como también para precisar su posible evolución.

Según Anderson *et al*,⁽⁹⁾ la edad de las pacientes puede dar una idea sobre la naturaleza de las enfermedades del ovario: en la adolescencia son más frecuentes las lesiones benignas, lo cual coincide con los resultados ya descritos. Arab *et al*⁽¹⁰⁾ plantean que los tumores de los ovarios, tanto benignos como malignos, se presentan con más frecuencia en el rango de 17 a 80 años, con un promedio de edad alrededor de los 40.

En relación con la procedencia, las diferencias existentes entre las poblaciones urbana y rural en la mayoría de los países de América Latina, resultan prácticamente inexistentes en Cuba por los cambios sociales realizados. Se conoce que el estilo de vida difiere entre las poblaciones urbana y rural, con tendencia a mayor número de hijos en la última. Parece existir una relación inversa entre el número de partos y el carcinoma ovárico; las nulíparas son las más expuestas, y la frecuencia de la neoplasia disminuye con el aumento del número de gestaciones.⁽²⁾

Otro aspecto que podría influir en el resultado obtenido es la mayor necesidad subjetiva de salud en las mujeres de áreas urbanas en relación a las rurales, lo cual se debe al nivel de información e interrelación social mayor que tienen las primeras.^(11,12)

La hipertensión arterial constituyó la enfermedad asociada más frecuente en la población estudiada, y se debe a que es la enfermedad crónica de mayor prevalencia en Cuba. No se ha demostrado una relación directa entre la hipertensión arterial y el cáncer de ovario, pero si puede influir de manera general en el estado físico de la paciente y por ende en el resultado del tratamiento aplicado, tanto quirúrgico como quimioterapéutico.

La hipertensión arterial es uno de los grandes retos de la medicina moderna, por su extraordinaria prevalencia, y probablemente sea el problema de salud pública más importante en países desarrollados y subdesarrollados, puede afirmarse, que casi uno de cada cuatro ciudadanos de nuestro entorno presenta cifras elevadas de presión arterial.^(13,14,15)

Durante los últimos años se ha observado un incremento en los casos documentados de cáncer sincrónico atribuyéndose esto a la mayor esperanza de vida de la población, a una mejora en los métodos diagnósticos o incluso al avance de los tratamientos que impiden la diseminación de una primera neoplasia. De cualquier modo, el cáncer sincrónico supone un hallazgo inusual en la ginecología oncológica, de modo que representa no más de 6 % de los casos.^(16,17)

La asociación más frecuente en las series publicadas está formada por neoplasias de ovario y endometrio. Los cánceres de cuello, vagina y vulva, donde la presencia del virus del papiloma humano desempeña un papel importante, arrojan otro posible ejemplo de cáncer sincrónico a pesar de que en muchos de estos casos la detección es tardía, siendo prácticamente imposible diferenciarlos como tumores "independientes".^(16,17)

Se ha postulado la teoría de la ovulación incesante tratando de explicar el cáncer de ovario, así como el efecto que los niveles estrogénicos elevados podrían desempeñar sobre el endometrio y con ello una eventual sincronía entre ambos tumores. Recientemente se han retomado estudios en esta línea, sin poder arrojar aún resultados concluyentes en cuanto a sincronía.⁽¹⁶⁾

El enfoque cambia radicalmente con el tumor de trompa. Las neoplasias tubáricas suelen corresponder a diagnósticos histológicos posoperatorios en el seno de cirugías ginecológicas varias, especialmente en aquellas realizadas bajo sospecha de un proceso maligno. Su sospecha clínica es difícil y debido a la escasa bibliografía publicada al respecto, no se ha conseguido establecer una relación ni con otras neoplasias acompañantes ni tampoco con algún factor de riesgo identificable, salvo la predisposición genética hallada en casos de mutaciones BRCA o MSH (síndrome de Lynch), esto último más discutido.⁽¹⁸⁾

Se concluye que la mayoría de las pacientes con cáncer de ovario se encontraban en edades medias de la vida, siendo más frecuentemente de procedencia urbana. La

hipertensión arterial y la úlcera gastroduodenal fueron las comorbilidades más comunes. Las etapas iniciales en el diagnóstico estuvieron relacionadas con la supervivencia, mientras que las etapas avanzadas se vieron asociadas a la mortalidad. La laparotomía exploratoria resultó la técnica quirúrgica más empleada y en la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante se empleó la combinación de Carboplatino y Paclitaxel con mayor frecuencia.

Referencias bibliográficas

1. Sullcahuaman Allende Yasser C, Loarte Villarreal Miluska, Torres Loarte Mariela. Cáncer ginecológico hereditario en la era de la medicina genómica. Rev Peru Ginecol. Obstet. 2018 Jul [citado 25/02/2019]; 64(3):461-8. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322018000300021&lng=es
2. Pérez Echemendia M. Ginecología oncológica pelviana. 1 ed. La Habana: ECIMED; 2012. [citado 25/02/2019]. Disponible en: <https://especialidades.sld.cu/oncologia/recursos-de-informacion/libros-de-autores-cubanos/>
3. Zsiros E, Duttagupta P, Dangaj D, Li H, Frank R, Garrabrant T, et al. The Ovarian Cancer Chemokine Landscape Is Conducive to Homing of Vaccine-Primed and CD3/CD28-Costimulated T Cells Prepared for Adoptive Therapy. Clin Cancer Res. 2015 [citado 25/02/2019];21(12):2840-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25712684>
4. Zou J, Yin F, Wang Q, Zhang W, Li L. Analysis of microarray-identified genes and microRNAs associated with drug resistance in ovarian cancer. Int J Clin Exp Pathol. 2015 [citado 25/02/2019];8(6):6847-58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26261572>
5. Zou D, Wang D, Li R, Tang Y, Yuan L, Long X, et al. MiR-197 induces Taxol resistance in human ovarian cancer cells by regulating NLK. Tumour Biol. 2015 Abr 2 [citado 25/02/2019]. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/25833695>

6. Sopik V, Iqbal J, Rosen B, Narod SA. Why have ovarian cancer mortality rates declined? Part II. Case-fatality. *Gynecol Oncol.* 2015 Sep [citado 25/02/2019];138(3):750-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26080288>
7. Sopik V, Iqbal J, Rosen B, Narod SA. Why have ovarian cancer mortality rates declined? Part I. Incidence. *Gynecol Oncol.* 2015 Sep [citado 25/02/2019];138(3):741-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26080287>
8. Clavijo Rodríguez Tania, Lugones Botell Miguel, Guevara Alfayate Lourdes, Berlán León Natasha. Aspectos clínicos y epidemiológicos de los tumores anexiales. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2012 Jun [citado 25/02/2019];38(2):221-8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2012000200009&lng=es
9. Anderson RA, Mitchell RT, Kelsey TW, Spears N, Telfer EE, Wallace WH. Cancer treatment and gonadal function: experimental and established strategies for fertility preservation in children and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Jul [citado 25/02/2019];3(7):556-67;38(2):221-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25873571>
10. Arab M, Noghabaei G. Comparison of Age- Standard Incidence Rate Trends of Gynecologic and Breast Cancer in Iran and Other Countries. *Iran J Public Health.* 2014 Oct [citado 25/02/2019];43(10):1372-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4441890/>
11. Blein S, Bardel C, Danjean V, McGuffog L, Healey S, Barrowdale D, et al. An original phylogenetic approach identified mitochondrial haplogroup T1a1 as inversely associated with breast cancer risk in BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res.* 2015 [citado 25/02/2019];17:61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25925750>
12. Lynce F, Smith KL, Stein J, DeMarco T, Wang Y, Wang H, et al. Deleterious BRCA1/2 mutations in an urban population of Black women. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Ago [citado 25/02/2019];153(1):201-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26250392>

13. Torun D. Approach to cases with resistant hypertension. Anadolu kardiyoloji dergisi: AKD = the Anatolian journal of cardiology. 2014 Feb 11 [citado 25/02/2019]. Disponible en:

https://www.researchgate.net/publication/260378599_Approach_to_cases_with_resistant_hypertension

14. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DM, Krieger JE, Pereira AC, Barreto-Filho JA, et al. Resistant hypertension optimal treatment trial: a randomized controlled trial. Clinical cardiology. 2014 Ene [citado 25/02/2019];37(1):1-6. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24338935>

15. Hendriksen MA, Hoogenveen RT, Hoekstra J, Geleijnse JM, Boshuizen HC, van Raaij JM. Potential effect of salt reduction in processed foods on health. The American journal of clinical nutrition. 2014 Mar [citado 25/02/2019];99(3):446-53. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24335058>

16. Boisen MM, Andersen CL, Sreekumar S, Stern AM, Oesterreich S. Treating gynecologic malignancies with selective estrogen receptor downregulators (SERDs): promise and challenges. Mol Cell Endocrinol. 2015 Ago [citado 25/02/2019];1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26276546>

17. Stasenko M, Plegue M, Sciallis AP, McLean K. Clinical response to antiestrogen therapy in platinum-resistant ovarian cancer patients and the role of tumor estrogen receptor expression status. Int J Gynecol Cancer. 2015 Feb [citado 25/02/2019];25(2):222-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25500503>

18. Chornokur G, Lin HY, Tyrer JP, Lawrenson K, Dennis J, Amankwah EK, et al. Common Genetic Variation In Cellular Transport Genes and Epithelial Ovarian Cancer (EOC) Risk. PLoS One. 2015 [citado 25/02/2019];10(6):e0128106. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26091520>

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

AUTORÍA

Todos los autores participaron en igual medida en la realización del estudio.



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