Polo del Conocimiento



Pol. Con. (Edición núm. 100) Vol. 9, No 11 Noviembre 2024, pp. 1778-1790

ISSN: 2550 - 682X

DOI: https://doi.org/10.23857/pc.v9i11.8419

⊚ ⊕ ⊚ ⊚

Manejo y prevención del melanoma cutáneo y su relación con factores genéticos y ambientales

Management and prevention of cutaneous melanoma and its relationship with genetic and environmental factors

Gestão e prevenção do melanoma cutâneo e sua relação com fatores genéticos e ambientais

Andrés Mauricio Bastidas-Montalvo ^I andybastidas1997@gmail.com https://orcid.org/0009-0007-4066-6738

Jessica Paola Vemus-Velasco ^{II}
jessica19965vemus@gmail.com
https://orcid.org/0009-0001-5725-8884

Lisbeth Esthefany Soria-Flores III lisbeth.soria16@gmail.com https://orcid.org/0000-0003-0847-0050

Joselyn Jazmine Játiva-Sánchez ^{IV} joselynjativa@gmail.com https://orcid.org/0000-0002-4409-9044

Correspondencia: andybastidas1997@gmail.com

Ciencias de la Salud Artículo de Investigación

- * Recibido: 25 de septiembre de 2024 *Aceptado: 03 de octubre de 2024 * Publicado: 27 de noviembre de 2024
- I. Médico general, Magister en Gerencia de Instituciones de Salud, Investigador Independiente, Ibarra, Ecuador.
- II. Médico Cirujano, Investigador Independiente, Mocha, Ecuador.
- III. Médica, Investigador Independiente, Quito, Ecuador.
- IV. Médico General, Investigador Independiente, Ambato, Ecuador.

Resumen

El objetivo de este artículo es analizar de forma integral el melanoma cutáneo, enfocándose en su manejo clínico, prevención y la influencia de factores genéticos y ambientales en su desarrollo. En primer lugar, se describen las características del melanoma, sus principales tipos y su epidemiología, destacando su alta mortalidad pese a representar un bajo porcentaje de los cánceres de piel. Luego, se abordan los factores genéticos, incluyendo mutaciones específicas y síndromes hereditarios que aumentan el riesgo de melanoma, así como factores ambientales como la radiación ultravioleta y el uso de camas de bronceado. Además, se examina la interacción entre factores genéticos y ambientales, mostrando cómo la predisposición hereditaria combinada con la exposición solar incrementa la probabilidad de desarrollar melanoma.

El artículo también propone estrategias de prevención primaria y secundaria, subrayando la importancia de la educación pública, el uso de protección solar y los autoexámenes. Finalmente, se revisan los métodos de diagnóstico y los tratamientos actuales, tales como cirugía, inmunoterapia y terapias dirigidas, evaluando su efectividad en distintos estadios del melanoma. El artículo concluye que la combinación de estrategias de prevención, diagnóstico temprano y tratamiento personalizado es esencial para reducir la mortalidad asociada al melanoma y mejorar el pronóstico de los pacientes.

Palabras clave: Melanoma; Cáncer de piel; factores genéticos; factores ambientales; manejo; pronostico.

Abstract

The aim of this article is to comprehensively analyze cutaneous melanoma, focusing on its clinical management, prevention, and the influence of genetic and environmental factors on its development. First, the characteristics of melanoma, its main types, and its epidemiology are described, highlighting its high mortality despite representing a low percentage of skin cancers. Then, genetic factors are addressed, including specific mutations and hereditary syndromes that increase the risk of melanoma, as well as environmental factors such as ultraviolet radiation and the use of tanning beds. In addition, the interaction between genetic and environmental factors is examined, showing how hereditary predisposition combined with sun exposure increases the likelihood of developing melanoma.

The article also proposes primary and secondary prevention strategies, highlighting the importance of public education, the use of sun protection, and self-examinations. Finally, diagnostic methods and current treatments, such as surgery, immunotherapy, and targeted therapies, are reviewed, evaluating their effectiveness in different stages of melanoma. The article concludes that the combination of prevention strategies, early diagnosis and personalized treatment is essential to reduce mortality associated with melanoma and improve the prognosis of patients.

Keywords: Melanoma; Skin cancer; genetic factors; environmental factors; management; prognosis.

Resumo

O objetivo deste artigo é analisar de forma abrangente o melanoma cutâneo, com foco na sua gestão clínica, prevenção e influência de fatores genéticos e ambientais no seu desenvolvimento. Primeiramente são descritas as características do melanoma, os seus principais tipos e a sua epidemiologia, destacando-se a sua elevada mortalidade apesar de representar uma baixa percentagem de cancros de pele. Os fatores genéticos são então abordados, incluindo mutações específicas e síndromes hereditários que aumentam o risco de melanoma, bem como fatores ambientais, como a radiação ultravioleta e o uso de solários. Além disso, é examinada a interação entre fatores genéticos e ambientais, mostrando como a predisposição hereditária combinada com a exposição solar aumenta a probabilidade de desenvolver melanoma.

O artigo propõe ainda estratégias de prevenção primária e secundária, destacando a importância da educação pública, do uso de proteção solar e do autoexame. Por fim, são revistos os métodos de diagnóstico e os tratamentos atuais, como a cirurgia, a imunoterapia e as terapêuticas dirigidas, avaliando a sua eficácia nas diferentes fases do melanoma. O artigo conclui que a combinação de estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento personalizado é essencial para reduzir a mortalidade associada ao melanoma e melhorar o prognóstico dos doentes.

Palavras-chave: Melanoma; cancro de pele; fatores genéticos; fatores ambientais; gestão; previsão.

Introducción

El melanoma cutáneo (MC) es un tipo de cáncer de piel que surge de los melanocitos, las células productoras de pigmento en la piel. Su incidencia ha experimentado un aumento drástico a nivel mundial durante las últimas cuatro décadas, alcanzando niveles epidémicos, en particular en regiones como Estados Unidos, donde la incidencia se ha triplicado según los datos de SEER. [1] Esta tendencia creciente subraya un importante problema de salud pública, ya que el melanoma se asocia a altas tasas de morbilidad y mortalidad. Cabe destacar que, si bien las tasas de mortalidad se han estabilizado, la creciente incidencia destaca la necesidad de estrategias eficaces de prevención y tratamiento. [2] El desarrollo del MC está influenciado por una compleja interacción de factores genéticos y ambientales. El melanoma familiar se ha relacionado con mutaciones genéticas específicas, como las del gen CDKN2A, que aumentan significativamente el riesgo de un individuo. [3] Además, los factores ambientales, especialmente la exposición a la radiación ultravioleta (UV), desempeñan un papel crucial en la patogénesis del melanoma. Los estudios han demostrado que las condiciones geográficas y climáticas están estrechamente asociadas con la incidencia del melanoma, lo que enfatiza la importancia de las medidas de protección solar en las estrategias de prevención.[4][5] Existen controversias con respecto a otras posibles influencias ambientales, como el papel de la contaminación del aire en el riesgo de melanoma, y los estudios recientes arrojaron resultados no concluyentes.[6] Este debate en curso resalta las complejidades involucradas en la comprensión de la naturaleza multifactorial del riesgo de melanoma y requiere más investigación tanto en predisposiciones genéticas como en exposiciones ambientales. El manejo eficaz del melanoma cutáneo requiere un enfoque multifacético que incluya detección temprana, intervención quirúrgica y avances en inmunoterapia. Las iniciativas en curso de educación pública y asesoramiento conductual tienen como objetivo reducir los factores de riesgo y mejorar las conductas protectoras contra la exposición a los rayos UV, que sigue siendo el factor de riesgo modificable más significativo. [7] A medida que la incidencia del melanoma continúa aumentando, la necesidad de estrategias integrales de prevención y manejo se vuelve cada vez más crítica para mitigar el impacto de esta malignidad agresiva.

Epidemiología

La epidemiología del melanoma cutáneo (MC) se caracteriza por un notable aumento de las tasas de incidencia en las últimas cuatro décadas, alcanzando proporciones epidémicas en varias

regiones, particularmente en los Estados Unidos. Según los datos de SEER, ha habido un aumento de tres veces en la incidencia del melanoma, mientras que las tasas de mortalidad se han mantenido estables durante este período. [1] Esta tendencia es paralela a los países desarrollados de toda Europa y Australia, lo que sugiere un problema de salud pública mundial.

Tasas de incidencia

La investigación de varios países, incluidos los Países Bajos, Alemania e Inglaterra/Gales, indica un rango de incidencia de melanoma de 14,1 a 26,1 por millón de nacidos vivos [2] La edad de diagnóstico de los cánceres de piel no melanoma (CPNM) en poblaciones con antecedentes familiares tiende a ser entre mediados de los 20 y principios de los 30, con una prevalencia más alta observada en mujeres en comparación con los hombres [2] Además, el riesgo familiar juega un papel significativo en la incidencia del melanoma; Por ejemplo, un familiar de primer grado (FDR) con un solo melanoma puede aumentar el riesgo familiar en 2,2 veces, mientras que el riesgo aumenta a 16,3 veces cuando se ha diagnosticado a varios miembros de la familia [2].

Factores genéticos

El melanoma familiar está influenciado por varios factores genéticos, y los estudios destacan la importancia de genes específicos asociados con la función de los telómeros, como TERT, DKC1 y TINF2, entre otros. Aproximadamente la mitad de las personas diagnosticadas con disqueratosis congénita, una afección que predispone al melanoma, tienen variantes patogénicas identificables en estos genes. [2]

Además, las variantes en el gen MC1R se han relacionado con un mayor riesgo de melanoma, particularmente en mujeres, lo que sugiere una predisposición genética específica de género [2]

Factores ambientales

Las influencias ambientales también contribuyen significativamente a la incidencia del melanoma. Un estudio exhaustivo indicó que los factores geográficos y climáticos se correlacionan con la incidencia de MC, lo que sugiere que la exposición a los rayos UV es un factor de riesgo crítico [3]

Cabe destacar que existe un debate en curso sobre el papel de la contaminación del aire como factor contribuyente, y estudios recientes no lograron establecer una asociación significativa entre la contaminación del aire y el riesgo de cáncer de piel en las poblaciones europeas. [4]

Fisiopatología

El melanoma cutáneo es una neoplasia maligna agresiva que surge de las células productoras de pigmento conocidas como melanocitos, que se distribuyen por todo el cuerpo, en particular en la piel, los ojos, los oídos, el tracto gastrointestinal y las membranas mucosas. [5] La enfermedad se origina predominantemente en los melanocitos de la piel y constituye la mayoría de los diagnósticos de melanoma en todo el mundo. [5] [6]

Factores genéticos

El desarrollo del melanoma está estrechamente asociado con mutaciones genéticas y síndromes hereditarios. Aproximadamente el 10% de los casos de melanoma son hereditarios, principalmente debido a mutaciones en el gen CDKN2A, que codifica proteínas supresoras de tumores que regulan el ciclo celular. [7]

Las personas portadoras de mutaciones de la línea germinal en CDKN2A tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar melanoma a lo largo de la vida, estimado entre el 28% y el 76% dependiendo de otros factores de riesgo. [1] [7]

Otros genes de alto riesgo asociados con el melanoma incluyen CDK4, TERT y POT1, mientras que el riesgo moderado se atribuye a genes como MC1R y MITF, que están involucrados en la síntesis de melanina [7].

Influencias ambientales

Los factores ambientales, en particular la exposición a la radiación ultravioleta (UV), desempeñan un papel fundamental en la patogenia del melanoma. Los factores de riesgo fenotípicos para el desarrollo del melanoma incluyen piel clara, recuento elevado de nevos y presencia de nevos congénitos gigantes [5]. La radiación UV induce daño del ADN en los melanocitos, lo que conduce a mutaciones que contribuyen a la transformación maligna [1] [7]. Las medidas de protección contra la exposición a los rayos UV son cruciales para las personas con riesgo de melanoma, incluidos los exámenes regulares de la piel y la educación sobre la seguridad solar [7]

Mecanismos celulares

Los melanocitos pueden sufrir una transformación maligna en melanoma, caracterizada por la inestabilidad cromosómica y el potencial de un rápido crecimiento y metástasis [2][5] La agresividad del melanoma está relacionada con alteraciones en las vías de señalización, incluidas las vías MAPK y PI3K/Akt/mTOR, que son fundamentales para la proliferación y supervivencia celular [8]

Además, las modificaciones epigenéticas como la metilación del ADN y las modificaciones de las historias contribuyen a la desregulación de la expresión génica en las células de melanoma, lo que aumenta aún más su malignidad [8] [9]

Manejo del melanoma cutáneo

Estadificación y evaluación inicial

El manejo del melanoma cutáneo comienza con una estadificación precisa según el sistema de estadificación de la octava edición del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer (AJCC). Este sistema evalúa el tumor primario, los ganglios linfáticos regionales (LN) y las metástasis a distancia, centrándose en características clave como el grosor del tumor (Breslow) y la presencia de ulceración, que afecta significativamente el pronóstico. [5] [6] Por ejemplo, los tumores con ulceración se asocian con peores resultados para el paciente [5] Se recomienda la realización de imágenes transversales para pacientes con melanoma en estadio IIB o superior para evaluar la presencia de metástasis a distancia, aunque las pautas no exigen la realización de imágenes para pacientes asintomáticos con melanoma en estadio 0-IIA. [5]

Manejo quirúrgico

La resección quirúrgica a través de una escisión local amplia es la piedra angular del tratamiento del melanoma en estadio temprano. [5] La escisión se realiza a una profundidad que no involucra la fascia muscular, y el ancho del margen requerido depende del grosor de Breslow. [5] La estadificación quirúrgica de los ganglios linfáticos regionales mediante biopsia del ganglio linfático centinela (BGLC) es crucial para el pronóstico y la planificación del tratamiento, en particular para

los tumores con un espesor de Breslow mayor de 1 mm. [5] En casos selectos, la BGLC también puede considerarse para tumores más delgados que presentan características de alto riesgo. [5]

Técnicas de diagnóstico por imágenes

Se emplean múltiples modalidades de diagnóstico por imágenes para estadificar y evaluar la enfermedad metastásica en pacientes con melanoma. Las técnicas comunes incluyen tomografías computarizadas con contraste, tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada de cuerpo entero y resonancia magnética. [5]

Si bien se ha demostrado que la PET con 18F-FDG supera a las imágenes convencionales para la estadificación inicial y la detección de la enfermedad recurrente, demuestra una sensibilidad limitada para los depósitos metastásicos pequeños, en particular en los ganglios linfáticos centinela. [5]

Avances en inmunoterapia

Los avances recientes en inmunoterapia contra el cáncer han cambiado significativamente el panorama del tratamiento del melanoma. Los inhibidores de los puntos de control inmunitarios (ICI) dirigidos a CTLA-4, PD-1 y LAG-3 se encuentran entre los desarrollos más notables, que resultan de una mejor comprensión de la inmunología del cáncer. [5][6]

En los entornos neoadyuvantes y adyuvantes, el papel de la medicina personalizada se está expandiendo, con estudios que muestran que las vacunas de ARNm individualizadas pueden mejorar la supervivencia sin recurrencia cuando se combinan con terapias tradicionales. [5]

Seguimiento y vigilancia

El seguimiento y la vigilancia constantes son componentes esenciales del tratamiento del melanoma. Las directrices recomiendan estrategias de seguimiento personalizadas en función de la estadificación inicial y la respuesta al tratamiento. Los pacientes con antecedentes de melanoma requieren exámenes cutáneos periódicos y pueden beneficiarse de estudios de diagnóstico por imágenes según los factores de riesgo y los síntomas clínicos. [5]

Prevención del melanoma cutáneo

Resumen de las estrategias de prevención

La prevención del melanoma cutáneo implica un enfoque multifacético que incluye educación pública, asesoramiento conductual e intervenciones clínicas destinadas a reducir la exposición a factores de riesgo como la radiación ultravioleta (UV). La incidencia del melanoma cutáneo primario sigue aumentando, lo que requiere estrategias de prevención eficaces para reducir la carga general de la enfermedad [5] [10].

Educación pública

La educación pública desempeña un papel fundamental en la prevención del melanoma. Las campañas de información destinadas a crear conciencia sobre los peligros de la exposición excesiva al sol y la importancia de las medidas de protección solar son vitales. Esto incluye educar a las personas sobre los comportamientos adecuados de protección solar, como buscar sombra, usar ropa protectora y aplicar protector solar con regularidad. [11] [12] Además, las iniciativas de salud pública enfatizan la importancia de reconocer los signos tempranos del melanoma y buscar asesoramiento médico oportuno [13]

Asesoramiento conductual

El asesoramiento conductual ha demostrado una eficacia moderada para mejorar los comportamientos de protección solar tanto en niños como en adultos. Los ensayos controlados aleatorizados indican que las intervenciones de asesoramiento estructurado pueden conducir a un mayor uso de protector solar y ropa protectora, que son esenciales para minimizar la exposición a los rayos UV [11] [12]. Sin embargo, si bien estas intervenciones mejoran los comportamientos de protección solar declarados por los propios pacientes, existe evidencia inconsistente sobre su impacto directo en la reducción de la incidencia de quemaduras solares o la prevención de cánceres de piel, incluido el melanoma [12].

Intervenciones clínicas y detección

Las prácticas clínicas incluyen exámenes regulares de la piel por parte de profesionales de la salud para identificar lesiones sospechosas de manera temprana. La implementación de la lista de

verificación de 7 puntos o ABCDE para evaluar las lesiones cutáneas pigmentadas mejora los esfuerzos de detección temprana [12].

Se alienta a los profesionales de la salud a realizar controles minuciosos de la piel durante los exámenes de rutina y derivar a los pacientes con fuertes indicios de melanoma para una biopsia en lugar de realizar el procedimiento en entornos de atención primaria [13].

Prevención secundaria

Las estrategias de prevención secundaria se centran en la detección temprana y el tratamiento del melanoma para mejorar los resultados. Los esfuerzos de vigilancia mejorada han demostrado una correlación con una mayor incidencia de diagnóstico y tasas de mortalidad reducidas. Los estudios sugieren que, si bien la prevención secundaria mejorada ha sido rentable a lo largo del tiempo, la relación directa entre una mayor vigilancia del melanoma y una mortalidad reducida sigue siendo difícil de determinar debido a la complejidad de los estudios epidemiológicos [13] [10].

Relación entre factores genéticos y ambientales

La relación entre los factores genéticos y ambientales juega un papel crucial en el desarrollo y el tratamiento del melanoma cutáneo (SKCM). Las predisposiciones genéticas, en particular aquellas asociadas con el melanoma familiar, están influenciadas por una interacción compleja de múltiples alelos de bajo riesgo y factores ambientales, lo que hace que sea difícil predecir la presencia de mutaciones específicas en poblaciones en riesgo [14].

Factores genéticos

Se han identificado varios genes que contribuyen al riesgo de melanoma, incluidos EVER1 y EVER2, que presentan un patrón de herencia autosómico recesivo [2]. Los avances en las tecnologías de pruebas genéticas han permitido la detección simultánea de múltiples genes, aunque las pruebas suelen recomendarse para personas con factores de riesgo específicos o antecedentes familiares de melanoma u otros tipos de cáncer [15][16]. En particular, una historia personal de melanoma o nevos displásicos es un fuerte indicador para evaluar el riesgo familiar, ya que aproximadamente el 30% de las personas de familias con melanoma hereditario padecen múltiples melanomas primarios, en contraste con solo el 4% de los casos esporádicos [2][4].

Factores ambientales

La exposición al sol sigue siendo el factor de riesgo ambiental más importante para desarrollar todos los tipos de cáncer de piel, incluido el melanoma. Los patrones de exposición al sol pueden variar, y los fenotipos de alto riesgo a menudo presentan piel clara, ojos de color claro y poca capacidad para broncearse [2]. Además, cada vez hay más pruebas del impacto de la contaminación del aire en la incidencia del melanoma, lo que sugiere que los contaminantes ambientales, como las partículas y los óxidos de nitrógeno, también pueden contribuir al riesgo de cáncer de piel [4].

Interacción entre factores genéticos y ambientales

La interacción entre las predisposiciones genéticas y las exposiciones ambientales es fundamental para comprender el riesgo de melanoma. Por ejemplo, las personas con mutaciones genéticas heredadas pueden presentar rasgos clínicos como recuentos atípicos de nevos o características dermatoscópicas distintivas que podrían ayudar a los médicos a identificar a las personas con mayor riesgo de melanoma [14] [15]. Además, el riesgo asociado con los antecedentes familiares no depende únicamente del número de personas afectadas, sino también de la edad del diagnóstico y la presencia de múltiples melanomas dentro de las familias, lo que indica que tanto los factores genéticos como los ambientales interactúan de manera multifacética para influir en el riesgo de melanoma [2].

Referencias

- 1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.
- 2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021;71(1):7-33.
- 3. Foulkes WD, Brunet JS, Kowalski LP, Narod SA, Franco EL. Family history of cancer is a risk factor for squamous cell carcinoma of the head and neck in Brazil: a case-control study. Int J Cancer. 1995;63(6):769-73.
- 4. Begg CB, Berwick M. A note on the estimation of relative risks of rare genetic susceptibility markers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1997;6(2):99-103.

- 5. Duffy DL, Lee KJ, Jagirdar K, Pfluger D, Stark M, McCarthy SW, et al. High naevus count and early-life ambient UV exposure are associated with BRAF-mutant melanoma. Melanoma Res. 2019;29(3):265-71.
- 6. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. Oncologist. 2011;16(1):5-24.
- 7. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of pembrolizumab in advanced melanoma. J Clin Oncol. 2015;33(17):1894-1902.
- 8. Laubichler MD, Renn J. Extended synthesis in evolutionary biology. In: Pigliucci M, Muller G, editors. Evolution: the extended synthesis. Cambridge (MA): MIT Press; 2010. p. 133-53.
- 9. Oliveria SA, Saraiya M, Geller AC, Heneghan MK, Jorgensen C. Sun exposure and risk of melanoma. Arch Dermatol. 2006;142(5):558-63.
- 10. World Health Organization. World cancer report 2020. Lyon: IARC Press; 2020.
- 11. Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. Lancet. 2014;383(9919):816-27.
- 12. Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The growing burden of invasive melanoma: projections of incidence rates and numbers of new cases in six susceptible populations through 2031. J Invest Dermatol. 2016;136(6):1161-71.
- 13. Armstrong BK, Kricker A. How much melanoma is caused by sun exposure? Melanoma Res. 1993;3(6):395-401.
- 14. Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW, Polsky D. ABCDE—an evolving concept in the early detection of melanoma. Arch Dermatol. 2005;141(8):1032-4.
- 15. Australian Institute of Health and Welfare. Skin cancer in Australia. Canberra: AIHW; 2016.
- 16. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(6):472-92.
- 17. Linos E, Katz KA, Colditz GA, Skinner AC. Tangible costs of skin cancer screening. Arch Dermatol. 2009;145(9):1013-6.

- 18. Johnson DB, Sosman JA. Update on the targeted therapy of advanced melanoma. Hematol Oncol Clin North Am. 2014;28(3):415-37.
- 19. American Cancer Society. Melanoma skin cancer: early detection, diagnosis, and staging. Atlanta: American Cancer Society; 2021. Available from: https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/detection-diagnosis-staging.html
- 20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN guidelines for patients: melanoma.

 2021. Available from: https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/melanoma-patient.pdf

© 2024 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).