



Síndrome hemofagocítico secundario a infección por virus del dengue

Hemophagocytic syndrome secondary to dengue virus infection

Jhonatan Andres Portes^{1,2*} , Karen Fiesco Sepúlveda^{1,3} , Gorety Medina Rojas^{1,3} 

¹Universidad surcolombiana. Huila, Colombia.

²Hospital "San Francisco de Asís". Huila, Colombia.

³Hospital Universitario "Hernando Moncaleano Perdomo". Huila, Colombia.

*Autor para la correspondencia: japo-8@hotmail.com

Cómo citar este artículo

Andres Portes J, Fiesco Sepúlveda K, Medina Rojas G. Síndrome hemofagocítico secundario a infección por virus del dengue. Rev haban cienc méd [Internet]. 2021 [citado]; 20(6):e4122. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4122>

Recibido: 13 de Abril del año 2021

Aprobado: 1 de Agosto del año 2021

RESUMEN

Introducción: El síndrome hemofagocítico se presenta como un cuadro clínico grave, provocado por una respuesta inadecuada del sistema inmunológico a un desencadenante infeccioso, neoplásico, reumatológico o metabólico, que origina una reacción inflamatoria no controlada; presenta una incidencia baja pero la letalidad sin el manejo adecuado es muy elevada.

Objetivo: Destacar la importancia de diagnóstico oportuno del síndrome hemofagocítico en pacientes con dengue que presentan evolución tórpida.

Presentación del caso: Paciente de 7 años de edad, con dengue grave dado por *shock*, hepatomegalia con elevación de transaminasas, con mala evolución clínica, quien cumple criterios de Síndrome hemofagocítico. Recibió manejo con inmunomoduladores con evolución satisfactoria.

Conclusiones: Es importante considerar el Síndrome hemofagocítico como causa ante enfermedades con evolución tórpida a pesar de tener un manejo médico correcto.

Palabras Claves:

Síndrome hemofagocítico, hemofagocitosis, dengue grave, diagnóstico oportuno, evolución tórpida.

ABSTRACT

Introduction: Hemophagocytic syndrome is a severe clinical picture with an uncontrolled inflammatory reaction caused by an inadequate immune system response to an infectious, neoplastic, rheumatological, or metabolic trigger. The syndrome has low incidence but high fatality when the management is not adequate.

Objective: To highlight the importance of a prompt diagnosis of hemophagocytic syndrome in patients with dengue who present a torpid evolution.

Case presentation: Seven-year-old patient with severe dengue caused by shock, hepatomegaly with elevated transaminase levels and poor clinical evolution who meets hemophagocytic syndrome criteria. The patient had satisfactory progression after receiving immunomodulatory treatment.

Conclusions: Hemophagocytic syndrome must be considered as a cause of pathologies in dengue patients with torpid evolution, even when correct medical management is made.

Keywords:

Hemophagocytic syndrome, hemophagocytosis, severe dengue, prompt diagnosis, torpid evolution.



INTRODUCCIÓN

El dengue es un problema de salud pública en las regiones tropicales y subtropicales, es la enfermedad viral transmitida por artrópodos más prevalente, con una distribución global. Colombia es un país hiperendémico para el dengue, durante 2019 se notificaron 127 553 casos, de los cuales 48,2 % correspondió a dengue sin signos de alarma, 50,7 % con signos de alarma y 1,1 % a dengue grave, La incidencia en Colombia de dengue es de 475,4 casos por cada 100 000 habitantes en riesgo.⁽¹⁾

La infección presenta un amplio espectro clínico, desde una forma asintomática o inaparente (presentación más frecuente), pasando por un cuadro febril autolimitado con mialgias intensas, cefalea y dolor retroocular, hasta los cuadros graves de fiebre hemorrágica y *shock* por dengue.⁽²⁾ La infección viral también puede causar respuestas inmunitarias anormales, caracterizadas por la generación de autoanticuerpos y la activación de linfocitos autorreactivos.^(3,4)

El Síndrome hemofagocítico (SHF), también conocido como linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH), es un síndrome clínico provocado por una respuesta inadecuada del sistema inmunológico a un desencadenante; se presenta en formas primarias (genéticas) y secundarias (adquiridas) ya sea por procesos infecciosos, neoplásicos, reumatológicos o metabólicos,^(5,6) que produce una reacción inflamatoria exagerada. Esta respuesta inmune altamente activada causa una liberación exagerada o tormenta de citocinas responsable del cuadro clínico.⁽⁷⁾

En 1991, la sociedad del histiocito presentó 6 criterios diagnósticos para HLH, basadas en hallazgos clínicos, de laboratorio e histopatológicos; en 2004 estandarizó y agregó 3 criterios; es de esta manera que se puede realizar diagnóstico mediante 2 formas: la primera, identificación molecular de mutaciones a genes asociados a Síndrome hemofagocítico, o la segunda, cumplir con 5 de los 8 criterios diagnóstico con parámetros tanto clínicos como de laboratorio.^(8,9) (**Tabla 1**).

Tabla 1- Criterios clínicos diagnósticos del Síndrome hemofagocítico (protocolo HLH 2004)

El diagnóstico de HLH se puede establecer si cumple criterios 1 ó 2

1. SHF familiar o de causa genética identificada.
2. Criterios clínicos y de laboratorio (deben cumplirse 5 de 8)
 - A. Fiebre $\geq 38,5$ °C
 - B. Esplenomegalia
 - C. Citopenias
 - Hemoglobina <90 g/l (si menor de 4 semanas de vida, <120 g/l).
 - Plaquetas $< 100.000/mm^3$
 - Neutrófilos $<1000 / mm^3$
 - D. Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia
 - Triglicéridos en ayunas ≥ 3 mmol/l
 - Fibrinógeno $<1,5$ g/l
 - E. Ferritina $>500g/l$
 - F. sCD25 ≥ 2400 U/ml
 - G. Descenso o ausencia de actividad citotóxica NK
 - H. Hemofagocitosis en médula ósea, LCR o ganglios linfáticos

Fuente: Henter JI.⁽⁸⁾

Respecto al tratamiento, el objetivo general es la supresión y control de la respuesta inmune exagerada y la eliminación de células activadas e infectadas. Las diferentes modalidades de tratamiento incluyen corticoides como primer escalón, inmunosupresores, citostáticos, inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales y agentes anticitocinas. Sin tratamiento, el pronóstico de la HLH es muy malo, es por eso que, en casos graves y progresivos, se recomienda empezar a tratar en base a una fuerte sospecha clínica, aunque no cumplan estrictamente todos los criterios diagnósticos, ya que es una situación urgente de riesgo vital.^(7,8)

Presentamos el caso de un paciente masculino de 7 años de edad a quien inicialmente se le diagnosticó dengue grave y posteriormente ante la respuesta tórpida al manejo inicial, se le sospechó y diagnosticó Síndrome hemofagocítico. Dada la baja incidencia, tanto del síndrome como su presentación en este grupo de edad, el **objetivo** es destacar la importancia de tenerlo en cuenta como alternativa diagnóstica, en los casos con una evolución tórpida al manejo.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de paciente masculino de 7 años de edad, quien vive en zona urbana, sin antecedentes patológicos referidos, peso 22 kg, talla 119 cm, quien se consulta por presentar cuadro febril de 3 días de evolución de fiebre, mialgias, artralgias, decaimiento, hiporexia, con signos vitales de ingreso: tensión arterial- 100/60 mmHg frecuencia cardiaca- 112 minuto, frecuencia respiratoria- 21 respiraciones por minuto, temperatura- 38,3 °C. Al examen físico se constata: cuello sin ingurgitación, sistema cardiopulmonar sin alteración, abdomen sin megalias, sin distensión ni dolor, extremidades con lesiones petequiales, sistema neurológico sin alteración. Se realizan estudios paraclínicos donde se evidencia trombocitopenia, hiponatremia, pruebas para dengue NS1, IgM e IgG negativo.

Al cuarto día de enfermedad se sospecha cuadro de dengue con signos de alarma por la presencia de dolor abdominal y emesis en múltiples oportunidades, lo cual se confirma por el reporte del IgM para dengue positivo, al quinto día oligoanuria y hematemesis y como hallazgo de importancia se evidencia dolor en hipocondrio derecho, hígado a 4 cm de reborde costal derecho y esplenomegalia, hipoventilación basal derecha sin signos de dificultad respiratoria. En los estudios paraclínicos se evidencia aumento de transaminasas, enzimas cardiacas positivas, hipocomplementemia, ferritina elevada, fibrinógeno disminuido, función renal conservada, descenso severo de plaquetas, extravasación de líquidos en las pruebas de imagen. Se diagnostica como dengue grave con requerimiento de manejo en unidad de cuidado intensivo; presenta deterioro clínico progresivo llegando al *shock*, requiriendo soporte vasopresor y ventilatorio por la presencia de signos de dificultad respiratoria secundario a derrame pleural derecho, además de transfusión de plaquetas y plasma fresco congelado debido a la presencia de alteración de los tiempos de coagulación, trombocitopenia severa y la presencia de hematemesis.

El paciente persiste con evolución tórpida, con aumento de ferritina, disminución del fibrinógeno, disminución de plaquetas, dados los hallazgos clínicos y paraclínicos se sospecha de Síndrome hemofagocítico secundario, se inicia manejo médico con corticoides sistémicos durante 3 días y se solicita biopsia de medula ósea y perfil reumatológico. En el primer día de manejo inmunomodulador se evidencia mejoría clínica y paraclínicos con aumento progresivo de fibrinógeno, disminución de ferritina, disminución de transaminasas, ascenso de plaquetas, negativización de enzimas miocárdicas (**Tabla 2**), posteriormente al terminar 3 día de los corticoides sistémicos el paciente se encuentra asintomático, sin dolor abdominal, sin disnea, gasto urinario adecuado, normalización de los estudios paraclínicos, biopsia de medula ósea reportó representación de las tres líneas hematopoyéticas, perfil reumatológico anticuerpos sm, S SA (Ro), S SB (La) negativos. Finalmente se diagnosticó al paciente con dengue grave con hemofagocitosis secundaria. Fue dado de alta 10 días posterior a su ingreso sin complicaciones.

Tabla 2- Paraclínicos iniciales vs posterior de manejo inmunomodulador

Laboratorio	Al ingreso	Posterior a manejo inmunomodulador
Hemograma	Hemoglobina- 11.3 g/dl Hematocrito- 34,1 % Leucocitos- 5 820 mm ³ Plaquetas- 76 000 mm ³	Hemoglobina- 11,1 g/dl Hematocrito- 32,3 % Leucocitos- 11 800 mm ³ Plaquetas- 278 000 mm ³
Aspartato aminotransferasa (TGO)	637 U/L	73 U/L
Alanina aminotransferasa (TGP)	372 m U/L	217 U/L
LDH	1000 U/L	791 U/L
FERRITINA	> 10.000 ng/ml	2992 ng/ml
FIBRINOGENO	94 mg/dL	123 mg/dL

Imágenes

Radiografía de tórax decúbito lateral derecho con derrame pleural del 27 %.

Barrido ecográfico: hígado aumentado de tamaño con dilatación de vena cava inferior e hipocontractilidad de esta, esplenomegalia, Derrame pericárdico mínimo sin colapso de cámaras, función ventricular izquierda disminuida.

Ecocardiograma pediátrico: disfunción contráctil ventricular izquierda, insuficiencia tricuspídea fisiológica. Despegamiento pericárdico grado I.

DISCUSIÓN

La fiebre del dengue es la enfermedad arboviral más prevalente en humanos, transmitida por mosquitos *Aedes*, tiene un amplio espectro de presentaciones clínicas.⁽¹⁰⁾ Según las directrices de la OMS desde 2009 el dengue se clasifica como dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma y dengue severo.⁽¹¹⁾

El caso en discusión inició como un cuadro febril agudo sin signos de alarma, con mialgias, artralgias, petequias, leucopenia y trombocitopenia; se sospechó inicialmente dengue dado el área endémica, la presentación clínica y el reporte del hemograma, aunque las pruebas iniciales de NS1, IgM e IgG para dengue resultaron negativas. El paciente evolucionó de manera tórpida, presentó signos de alarma, dados

por dolor abdominal con hepatomegalia, acumulación de líquidos (derrame pleural, derrame pericárdico) por lo cual ante la alta sospecha clínica se decidió repetir al siguiente día el IgM para dengue con resultado positivo, por lo cual se establece el diagnóstico de dengue con signos de alarma, pero por la presencia de dificultad respiratoria debido a extravasación grave de plasma y choque se cataloga finalmente como dengue grave. Harapan, *et al.*,⁽¹²⁾ describen los factores de riesgo para progresión de la enfermedad dentro de los cuales nuestro paciente presentaba: género masculino, el grupo etario de 6 a 10 años de edad, leucopenia, elevación de TGO y TGP, derrame pleural, dolor abdominal, hepatoesplenomegalia e hipotensión, otros descritos por este autor son alta carga viral temprana, sangrado abundante espontáneo y alteración del estado de conciencia.

La HLH es una afección hiperinflamatoria que se caracteriza por la activación de los macrófagos con fagocitosis de las células sanguíneas en la médula ósea y una tormenta de citocinas, que conduce a la disfunción orgánica y la muerte,⁽¹³⁾ es una enfermedad con importantes dificultades terapéuticas y diagnósticas, no figura en las guías de la Organización Mundial de la Salud sobre el dengue ni en la clasificación de la enfermedad ni en las complicaciones;⁽¹³⁾ sin embargo, durante las últimas dos décadas, la HLH se ha documentado con más frecuencia como una complicación del dengue que hace que esta entidad sea cada vez más importante de reconocer.⁽¹⁴⁾

Inicialmente en nuestro paciente se sospechó por la evolución tórpida, fiebre prolongada, la trombocitopenia abrupta junto con el nivel elevado de ferritina sérica que sugería una enfermedad muy activa con mayor riesgo de hiperinflamación y alteraciones de la coagulación. El diagnóstico se basa en criterios descritos por las guías HLH-2004.⁽⁸⁾ Al final, el paciente cumplió con 5 de los 8 criterios clínicos y de laboratorio: fiebre, citopenia, hipofibrinogenemia, aumento de la ferritina y esplenomegalia, por lo que fue diagnosticado como un caso de HLH secundario. Por lo tanto, es importante que cuando exista fiebre prolongada, se deba descartar inicialmente una infección bacteriana secundaria y posteriormente sospechar la HLH asociada.

Este diagnóstico se realizó a los 3 días de ingreso al Hospital; se inició manejo con corticoide intravenoso con adecuada evolución clínica, resolución de la fiebre y la mejora de los parámetros sanguíneos. Un reciente metaanálisis donde se reportaron 122 casos de dengue asociado a HLH encontró que la duración entre el ingreso del paciente hasta el diagnóstico es de casi 5 días, y hubo dos casos en que fallecieron entre los 8-11 días de ingreso al hospital donde finalmente se realizó el diagnóstico de HLH por autopsia,⁽¹⁴⁾ por tanto, el reconocimiento y el diagnóstico precoz de la HLH asociada al dengue y la intervención rápida podrían haber contribuido al resultado favorable de nuestro paciente.

La visualización de la hemofagocitosis en la médula ósea se considera uno de los posibles criterios diagnósticos de HLH; sin embargo, esta morfología también puede ocurrir en pacientes con sepsis grave y falla multiorgánica, lo que hace que no sea una prueba de confirmación estándar de oro.⁽¹⁵⁾ En nuestro paciente, la biopsia de médula ósea fue normal reportando las tres líneas hematopoyéticas, incluso se ha identificado que este resultado puede ser falso negativo en un primer examen,⁽³⁾ por tanto no se debe excluir el diagnóstico y se debe tener en cuenta los otros criterios.

Esta supresión hematopoyética ocurre debido al efecto inhibitorio de las citocinas proinflamatorias como las interleucinas (IL-6 e IL-8), el factor de necrosis tumoral (TNF) y el interferón (IFN). La generación de autoanticuerpos y mimetismo molecular entre plaquetas/células endoteliales y antígenos del dengue también son responsables de las citopenias.⁽¹⁶⁾

La hemofagocitosis es una presentación poco frecuente de la fiebre del dengue, pero potencialmente mortal, hasta mayo de 2017 el mayor número de artículos y casos se han reportados en la región de Asia sudoriental, seguidos de la región del Pacífico occidental y América. No hubo estudios y casos reportados en la región africana.⁽¹⁴⁾ En Colombia, solo se ha reportado un artículo con 3 casos del año 2000.⁽⁴⁾

En niños, hay 2 estudios amplios sobre el dengue y HLH; uno en la India que informó que de 212 niños ingresados por dengue, 23 se diagnosticaron con HLH⁽¹⁷⁾ y otro, en Puerto Rico, donde se identificó que la etiología más frecuente asociada con HLH era dengue (n=22; 84,6 %).⁽¹⁸⁾ Estos informes, apoyan que la HLH debe considerarse en pacientes con dengue que se deterioran rápidamente con fiebre persistente, citopenia y niveles marcadamente elevados de ferritina y enzimas hepáticas.

Es importante llegar a un diagnóstico precoz ya que la morbilidad y mortalidad aumentan exponencialmente con un retraso en el diagnóstico y un tratamiento específico, Giang, *et al.*,⁽¹⁴⁾ reportan una letalidad de 14,6 % y Kan, *et al.*,⁽¹⁹⁾ de aproximadamente 40 %, además un promedio de duración desde el inicio de los síntomas hasta la muerte de 7 días y dentro de los factores de riesgo asociados con la mortalidad, hallaron niveles elevados de AST, ALT, LDH, ferritina y creatinina, trombocitopenia, hepatomegalia, compromiso grave de órganos, sangrado severo, fuga severa, edad avanzada y puntajes elevados en score de APACHE II, SAPS II, y SOFA.⁽¹⁹⁾

CONCLUSIONES

El diagnóstico eficiente y preciso del dengue es de primordial importancia para la atención clínica (es decir, la detección temprana de casos graves, la confirmación de casos y el diagnóstico diferencial con otras enfermedades infecciosas); El número de pacientes con Síndrome hemofagocítico asociado al dengue ha aumentado rápidamente durante las últimas dos décadas, a menudo, la gran barrera para un resultado exitoso es el retraso en el diagnóstico, que es difícil debido a la rareza de este síndrome, la presentación clínica variable y la falta de especificidad de los hallazgos clínicos y de laboratorio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional de Salud. Semana epidemiológica 52 (22 al 28 de diciembre de 2019) [Internet]. Colombia: Boletín Epidemiológico Semanal; 2019 [Citado 13/02/2021]. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscadoreventos/BoletinEpidemiologico/2019_Boletin_epidemiologico_semana_52.pdf
2. Rosenberg ML, Echavarría GL, Ludueña AV, Estrada G, Molina MM, Rosenberg L. Hemofagocitosis secundaria a dengue. MEDICINA (Buenos Aires) [Internet]. 2018 [Citado 13/02/2021];78(1):37-40. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802018000100008
3. Morel Z, Ramírez A. Respuesta autoinmune en niños con dengue. Reporte de casos. Reumatología Clínica [Internet]. 2014;10(4):257-9. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.reuma.2013.07.005>
4. Rueda E, Méndez A, González G. Síndrome hemofagocítico asociado con dengue hemorrágico. Biomédica [Internet]. 2002;22(2):160. Disponible en: <http://doi.org/10.7705/biomedica.v22i2.1155>
5. Koshy M, Mishra AK, Agrawal B, Kurup AR, Hansdak SG. Dengue fever complicated by hemophagocytosis. Oxford Medical Case Reports [Internet]. 2016;2016(6):121-4. Disponible en: <http://doi.org/10.1093/omcr/omw043>
6. Al Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease [Internet]. 2018;13(1):27-49. Disponible en: <http://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043625>
7. Astigarraga I, González Granado LI, Allende LM, Alsina L. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. Anales de Pediatría [Internet]. 2018;89(2):124.e1-124.e8. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.05.003>
8. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatric Blood Cancer [Internet]. 2007;48(2):124-31. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/pbc.21039>
9. Dávila Duponta D, López IR de la P. Síndrome hemofagocítico. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Revista de la Facultad de Medicina [Internet]. 2019;62(2):15-21. Disponible en: <http://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2019.62.2.04>
10. Hein N, Bergara GH, Moura NBV, Cardoso DM, Hirose M, Ferronato AE, et al. Dengue fever as a cause of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Autopsy and Case Reports [Internet]. 2015;5(3):33-6. Disponible en: <http://doi.org/10.4322/acr.2015.016>
11. Hadinegoro SRS. The revised WHO dengue case classification: does the system need to be modified?. Paediatrics and International Child Health [Internet]. 2012;32(Sup1):33-8. Disponible en: <http://doi.org/10.1179/2046904712Z.00000000052>
12. Harapan H, Michie A, Sasmono RT, Imrie A. Dengue: A Minireview. Viruses [Internet]. 2020;12(8):[Aprox. 2 p]. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/v12080829>
13. Brisse E, Wouters CH, Andrei G, Matthys P. How viruses contribute to the Pathogenesis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Frontiers in Immunology [Internet]. 2017;8:1102. Disponible en: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01102>
14. Giang HTN, Banno K, Minh LHN, Trinh LT, Loc LT, Eltobgy A, et al. Dengue hemophagocytic syndrome: A systematic review and meta-analysis on epidemiology, clinical signs, outcomes, and risk factors. Reviews in Medical Virology [Internet]. 2018;28(6):1-11. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/rmv.2005>
15. Rosado FGN, Kim AS. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. American Journal of Clinical Pathology [Internet]. 2013;139(6):713-27. Disponible en: <http://doi.org/10.1309/AJCP4ZDKJ4ICOUAT>
16. Wan Jamaludin WF, Periyasamy P, Wan Mat WR, Abdul Wahid SF. Dengue infection associated hemophagocytic syndrome: Therapeutic interventions and outcome. Journal of Clinical Virology [Internet]. 2015;69:91-5. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.06.004>
17. Raju S, Kalyanaraman S, Swaminathan K, Nisha A, Praisid S. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Syndrome in Dengue Hemorrhagic Fever. The Indian Journal of Pediatrics [Internet]. 2014;81(12):1381-3. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s12098-014-1425-4>
18. Ellis EM, Sharp TM, Pérez Padilla J, González L, Poole Smith BK, Lebo E, et al. Incidence and Risk Factors for Developing Dengue-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Puerto Rico, 2008 - 2013. PLOS Neglected Tropical Diseases [Internet]. 2016;10(8):e0004939. Disponible en: <http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004939>
19. Kan FK, Tan CC, Von Bahr Greenwood T, Khalid KE, Supramaniam P, Hed Myrberg I, et al. Dengue Infection Complicated by Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Experiences From 180 Patients With Severe Dengue. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2020;70(11):2247-55. Disponible en: <http://doi.org/10.1093/cid/ciz499>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de autoría

Jhonatan Andres Portes Ortiz: Conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, supervisión, redacción del borrador original, visualización, redacción, revisión y edición.

Gorety Medina Rojas: Conceptualización, análisis formal, redacción del borrador original, redacción, revisión y edición.

Karen Y. Fiesco Sepúlveda: Conceptualización, análisis formal, visualización, redacción del borrador original, redacción, revisión y edición.

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final.