

Encefalitis autoinmune por anticuerpos NMDA-R en tiempos del COVID-19.

Anti-NMDA-R autoimmune encephalitis in times of COVID-19.

Giuliana Bazalar^{1,2,a}, Johan Azañero-Haro^{1,3,b},
Tatiana Piscocoya^{1,b}, Liliana Chambi^{1,3,b},
Alonso Soto^{1,4,b}

Bazalar G, Azañero-Haro J, Piscocoya T, Chambi L, Soto A. Encefalitis autoinmune por anticuerpos NMDA-R en tiempos del COVID-19. Rev Soc Peru Med Interna. 2023;36(1): - . <https://doi.org/10.36393/spmi.v36i1.724>

RESUMEN

Mujer de 19 años que inició con cuadro respiratorio y posteriormente presentó cuadro subagudo con trastorno conductual y neurológico asociado a alucinaciones, agresividad, mutismo, crisis epilépticas, discinesias faciales y fiebre. La resonancia fue normal, el EEG registró ondas delta, los estudios de LCR y séricos fueron negativos para causas secundarias. Se inició tratamiento con aciclovir, anticonvulsivantes y, posteriormente, recibió metilprednisolona con inmunoglobulina sin respuesta satisfactoria. Se inició tratamiento con rituximab presentando una respuesta favorable. El panel en LCR fue positivo a NMDAr. Es importante reconocer tempranamente las manifestaciones neuropsiquiátricas de esta patología para un manejo oportuno teniendo un impacto positivo en el pronóstico a largo plazo.

Palabras claves: Encefalitis. Autoinmunidad. Encefalitis por anticuerpos antirreceptor N-Metil-D-Aspartato. COVID-19. (DeCS-BIREME)

ABSTRACT

A 19-year-old woman who started with respiratory symptoms and later presented subacute symptoms with behavioral and neurological disorder associated with hallucinations, aggressiveness, mutism, epileptic seizures, facial dyskinesias and fever. MRI was normal, EEG recorded delta waves, CSF and serum studies were negative for secondary causes. Treatment was initiated with acyclovir, anticonvulsants and, subsequently, she received methylprednisolone with immunoglobulin without satisfactory response. Treatment with rituximab was started, with a favorable response. The CSF panel was positive for NMDAr. It is important to recognize early the neuropsychiatric manifestations of this pathology for an opportune management having a positive impact on the long term prognosis.

Key words: Encephalitis. Autoimmunity. Encephalitis due to N-methyl-D-aspartate receptor antibodies. COVID-19.

1 Departamento de Medicina Interna, Hospital Nacional Hipólito Unánue. Lima, Perú.

2 Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Escuela de Posgrado, Lima, Perú.

3 Universidad Científica del Sur. Escuela de Posgrado, Lima, Perú.

4 Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas (INICIB), Facultad de Medicina, Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú.

a Médico residente de Medicina Interna.

b Médico internista.

Giuliana Bazalar: <https://orcid.org/0000-0002-3024-9267>

Johan Azañero-Haro: <https://orcid.org/0000-0003-3385-1891>

Tatiana Piscocoya: <https://orcid.org/0000-0002-0620-0666>

Liliana Chambi: <https://orcid.org/0000-0001-6491-3069>

Alonso Soto: <https://orcid.org/0000-0001-8648-8032>

La encefalitis autoinmune (EA) comprende un grupo de enfermedades inflamatorias inmunomediadas no infecciosas, cuya presentación clínica se caracteriza por la aparición simultánea de síntomas neuropsiquiátricos y puede estar asociada a la presencia de anticuerpos N-metil-D-aspartato-receptor (NMDA-r).¹⁻³ La EA por anticuerpos NMDA-r es uno de los subtipos autoinmunes más frecuentes y puede estar asociada a algunas enfermedades neoplásicas o a virus, siendo el virus herpes simple el más reportado.^{1,4} La identificación temprana y el tratamiento oportuno en los pacientes con EA son los pilares fundamentales, lo que determinaría su pronóstico. Se reporta que la tasa de

prevalencia estimada para EA es de 13,7 por cada 100 000 habitantes.²

Muchos pacientes comienzan con un cuadro prodrómico pseudoviral con cefalea o fiebre que evoluciona en los días sucesivos a síntomas neuropsiquiátricos. La instauración rápida (en menos de tres meses) de un mínimo de 4 de los siguientes 6 grupos mayores de síntomas facilitan su reconocimiento: Alteración cognitivo-conductual o síntomas psiquiátricos, trastorno del lenguaje (discurso verborreico, reducción verbal o mutismo), crisis epilépticas, movimientos anormales, discinesias, rigidez o posturas distónicas, disminución del nivel de consciencia, disfunción autonómica o hipoventilación central.³

El diagnóstico de EA es definitivo en presencia uno o más de los 6 grupos mayores de síntomas y en el dosaje de anticuerpos.³ Sin embargo, se requiere de criterios clínicos iniciales para definir el diagnóstico con los que se inicia la sospecha de EA, el cual nos debe conducir al inicio de inmunoterapia empírica oportuna para evitar secuelas neurológicas graves.^{2,4}

En el 2020, durante la pandemia del COVID-19, empezaron a reportarse los primeros casos de EA asociados a la infección del SARS-CoV-2. Inicialmente, se desconocían las manifestaciones neurológicas de esta entidad, así como también los criterios diagnósticos y su respectivo manejo.^{4,5} Posteriormente, las series de casos permitieron describir y conocer mejor esta patología, identificándose que el SARS-CoV-2 es un potente desencadenante de enfermedades innatas por una sobreproducción de citocinas inflamatorias.^{6,7} Dicha infección parece impulsar algunas manifestaciones neurológicas en la fase aguda.^{8,9} Se menciona que la encefalitis por anticuerpos anti-NMDA-R es la más frecuente asociada a la infección por SARS-CoV-2.⁷

Se presenta el caso de una mujer joven, sin antecedentes personales ni familiares de síntomas neuropsiquiátricos, por presentar cuadro psicótico agudo siendo, después un deterioro cognitivo de inicio subagudo asociados a convulsiones, en quien se confirmó el diagnóstico de EA por la presencia de anticuerpos NMDA-R y quien también había presentado síntomas respiratorios leves cuatro semanas antes del ingreso, llegándose a confirmar el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 por los hallazgos tomográficos compatibles.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de una paciente mujer de 19 años procedente de Lima, estudiante, sin antecedentes de importancia, sin alergias conocidas y no había recibido vacunas contra el COVID-19 por motivos personales. Tres semanas previas al ingreso fue contacto directo con un familiar con COVID-19, confirmado por prueba molecular, y presentó rinorrea, malestar general y dolor faríngeo que se autolimitaron a los siete días. La madre refirió que, una semana antes del ingreso, la paciente inició con episodios de tendencia al llanto, agresividad, y, agregándose posteriormente, alucinaciones audiovisuales

por lo que fue llevada de emergencia al Hospital Hermilio Valdizán, siendo catalogada como una psicosis aguda y se le inició tratamiento con risperidona, haloperidol y midazolam condicional a agitación psicomotriz. Durante su hospitalización evidenciaron una evolución clínica tórpida, al séptimo día de hospitalización presentó dos convulsiones tónico-clónicas generalizadas, por lo que fue referida al Hospital Nacional Hipólito Unanue.

Durante el traslado a la sala de emergencia, presentó otra convulsión ingresando en estado postictal, con presión arterial de 110/60 mm Hg, 120 latidos por minutos, 18 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno de 95% al aire ambiental y temperatura de 38,2 °C. Al examen, taquicárdica con ruidos cardiacos rítmicos regulares y sin soplos, el murmullo vesicular pasaba bien en ambos campos pulmonares, sin ruidos anormales. Somnolienta, pupilas isocóricas, fotorreactivas, no hemiparesia, reflejos osteotendinosos disminuidos y respuesta cutánea plantar bilateral indiferente.

En la analítica de ingreso, el hemograma mostraba 14 000 leucocitos/mm³ (3,1% de linfocitos); 12,4 g/dl de hemoglobina, volumen corpuscular medio 87 fL, hemoglobina corpuscular media 29,4 pg y 252 000 plaquetas/mm³. Sodio 139 mmol/L, potasio 3,7 mmol/L, lactato 2,5 mmol/L, urea 33 mg/dL, creatinina 0,47 mg/dL, transaminasa glutámico oxalacética 25 U/L, transaminasa glutámico pirúvica 46 U/L, bilirrubinas totales 0,62 mg/dL, albúmina 3,98 g/dL, fosfatasa alcalina 83 U/L, gamma glutamil transpeptidasa 36 U/L y proteína C reactiva 0,36 mg/L.

Se le realizó una tomografía cerebral sin contraste que fue normal. Por otro lado, ante el antecedente de haber sido contacto de un familiar con COVID-19 y haber presentado síntomas respiratorios posteriores, y ante la posibilidad de alguna meningitis aguda vs enfermedad autoinmune, se le realizó una tomografía torácica sin contraste (Figuras 1a y 1b) evidenciándose imágenes compatibles con neumonía por COVID-19 y que comprometía el 10% del pulmón derecho y 30% del izquierdo.

Al realizársele la punción lumbar, se obtuvo el líquido cefalorraquídeo (LCR) de características de cristal de roca, con evidencia de pleocitosis a predominio de linfomononucleares (95 células, 70%), glucosa 66 mg/dl y proteínas 24 mg/dl. Test de tinta china negativo y baciloscopia de líquido cefalorraquídeo negativo. Se solicitó un panel de anticuerpos y perfil viral, ante la sospecha de encefalitis viral y autoinmune por lo que se le inicio tratamiento empírico con metilprednisolona un gramo endovenoso cada 24 horas por cinco días consecutivos y aciclovir 750 miligramos endovenoso cada 8 horas. Asimismo, tampoco se le pudo realizar la resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral ni el electroencefalograma (EEG), quedando pendientes los exámenes.

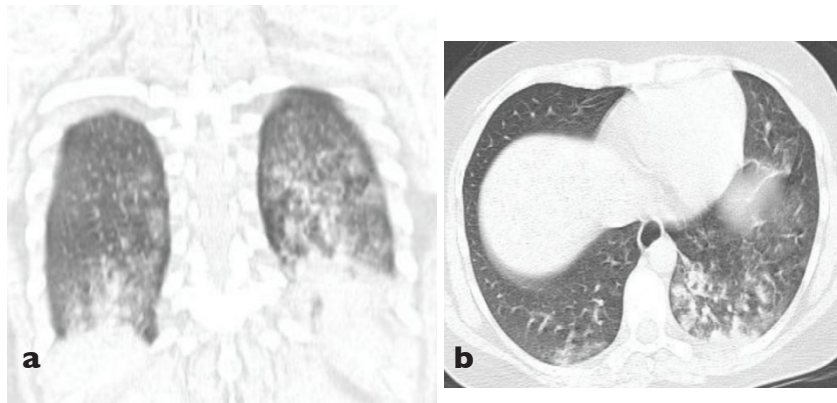
Por otro lado, dentro de los diagnósticos diferenciales de encefalitis aguda, se le había solicitado un perfil tiroideo, resultando TSH ultrasensible 12,04 mcUI/ml (valores



referenciales 0,51-4,3 mcUI/ml), T₄ libre 1,21 ng/dl (VR 0,98-1,63) y T₃ 1,35 ng/ml (VR: < 0,91-2,18). Se le realizó el dosaje de anti TPO 198,8 IU/ml (VR: < 5,61) y anticuerpo antitiroideo antitiroglobulina 115,3 IU/ml (VR: < 115) y, a pesar de no haberse identificado un bocio fue catalogada como tiroiditis de Hashimoto. Así mismo, se descartó gestación en curso, lupus eritematoso sistémico y vasculitis. A pesar de la terapia con corticoide y por mutismo acinético, heteroagresividad intermitente, presencia de discinesias orolinguales esporádicas y crisis epilépticas sin respuesta al tratamiento con fenitoína parenteral, se inició tratamiento con inmunoglobulina humana endovenosa a dosis de 0,4 gr/kg/día durante cinco días y por inestabilidad hemodinámica, disminución del nivel de conciencia e insuficiencia respiratoria por aparente hipoventilación central requirió ventilación mecánica, e ingresó a la unidad de terapia intensiva (UTI).

Durante su permanencia en la UTI, se le realizó el EEG donde se evidenció la presencia de desorganización moderada de la actividad de base y ausencia de actividad epileptiforme (Figura 2). Así mismo, en la RMN sin contraste no se encontraron hallazgos significativos (Figuras 3a y 3b).

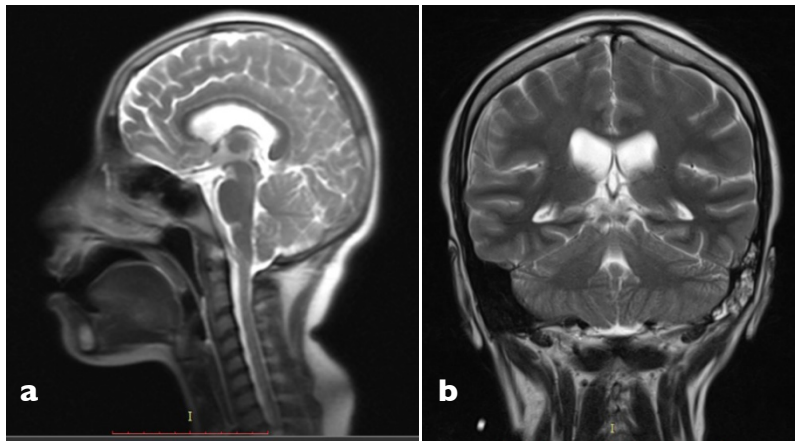
Al obtenerse los resultados del panel de encefalitis autoinmune en LCR (NMDA, CASPR2, AMPA 1, AMPA 2, GABA, LGI1) resultó positivo para NMDA (1:64) confirmándose el diagnóstico de encefalitis autoinmune seropositiva. Por no mostrar evidencia de una mejoría clínica en la paciente a las cuatro semanas del tratamiento con metilprednisolona, se decidió iniciar tratamiento de segunda línea con rituximab endovenoso 375 mg/m² semanal. Después de cinco semanas, la paciente fue dada de alta de la UTI por mejora del nivel de conciencia e inicio de la deambulación asistida y con apraxia de marcha. Por el reporte de delirio, labilidad emocional y algunos episodios



Figuras 1a y 1b. Tomografía de tórax sin contraste. Neumonía con características típicas de COVID-19 que compromete el 10% del pulmón derecho y 30% del izquierdo.



Figura 2. EEG. Actividad lenta difusa continua a predominio de regiones frontales. Ondas delta (flechas amarillas) de forma intermitente. No se observa actividad epileptiforme.



Figuras 3a y 3b. RMN cerebral. Sin hallazgos significativos.

de crisis epilépticas se optimizó el tratamiento con ácido valproico 750 mg c/8 horas, levetiracetam 3 gr/24 horas, clonazepam 0,5 mg c/24 horas y quetiapina 12,5 mg mañana y 25 mg noche. Por notable mejoría clínica, luego de haber completado la sexta dosis de rituximab, fue dada de alta médica.

DISCUSIÓN

La encefalitis autoinmune (EA) es una enfermedad inflamatoria que afecta al sistema nervioso central, se encuentra mediada por anticuerpos.^{1,2} Es infrecuente y su incidencia o prevalencia a nivel mundial todavía sigue siendo desconocida, posiblemente se deba al infra-diagnóstico o al subregistro de esta entidad.^{3,7} Durante la pandemia del COVID-19 se han reportado casos aislados donde se identifica la asociación de la EA con la infección por el SARS-CoV-2.^{8,10}

Las EA son clasificadas basándose en el compromiso de algunos receptores a nivel neuronal como: NMDA-r, LGII, GABbAR, CASPR2, GABAAR, MOG, GlycineR, AMPAR, IgLON5 y SPRX, siendo la encefalitis por receptor de N-metil D-aspartato (NMDAr) la más frecuente y la que está mediada por anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) contra la subunidad GluN1 del NMDAr.^{1,2} Se observa clásicamente en mujeres jóvenes y niños con patología autoinmune no asociada con neoplasias.³ El pronóstico a largo plazo de este tipo de encefalitis suele ser mejor que en los otros subtipos.

Por otro lado, la EA también suele ser clasificada basándose en los grupos de anticuerpos involucrados como: aquellos que se dirigen a los antígenos intracelulares (Grupo I: Anti-Hu, Anti-Ma/Ta, Anti-CV2, Anti-GAD) y aquellos que se dirigen a los de antígeno de superficie celular neuronal (grupo II: NMDA-r, VGCC, VGKC, GABAAR, AMPAR, GLuR3). Siendo la primera la que se asocia mayormente a enfermedades neoplásicas y las del grupo II, a infecciones virales, teniendo al virus del herpes simple como el más frecuente.¹¹

La EA por anti NMDA-r es una patología de inicio subagudo (tiempo menor a tres meses), que se caracteriza por un compromiso neuropsiquiátrico, siendo los más

frecuentes: confusión, estados catatónicos, psicosis aguda o convulsiones.^{3,13} Durante los episodios agudos es habitual que los estudios de neuroimágenes, como la tomografía axial computarizada cerebral (TAC cerebral) no muestren lesiones parenquimales y de la misma manera, en la RMN cerebral.⁷ Si bien, algunos casos reportados describen la presencia de lesiones hiperintensas en FLAIR T2 a nivel cortical o temporal, otros pacientes con encefalitis autoinmune no tendrán hallazgos de neuroimagen a pesar del gran compromiso neuropsiquiátrico, pero la prueba de anticuerpos séricos aún puede conducir en última instancia al diagnóstico de encefalitis autoinmune.¹¹

La encefalopatía de Hashimoto como causa de encefalitis aguda en pacientes con tiroiditis autoinmune es una patología infrecuente y, a pesar que no hay criterios diagnósticos mundialmente aceptados, su diagnóstico también es de exclusión. Puede cursar con manifestaciones clínicas muy parecidas a las encefalitis autoinmunes (desde confusión, disminución del estado de conciencia, déficit cognitivo, convulsiones, mioclonías, ataxia y/o déficit neurológico focal, hasta el coma); sin embargo, para el diagnóstico se debe agotar primero las posibilidades de otras patologías, no solamente aquellas que afectan al sistema nervioso central (de causas tumorales, infecciosas y autoinmunes) sino también las de causas metabólicas o paraneoplásicas.¹² Así mismo, sumado a lo anterior, es criterio fundamental al menos el paciente tenga un anticuerpo antitiroideo francamente elevado (habitualmente el anti TPO mayor a 200) y habitualmente tiene buena respuesta a la terapia con corticoides.¹³ En nuestro caso, la paciente a pesar de tener anti TPO elevado, menor a 200, y ante la presencia de autoinmunidad como causa de encefalopatía aguda, la encefalopatía de Hashimoto no era una posibilidad diagnóstica en ella.

En los pacientes con infección por SARS-CoV-2 se han descrito que alrededor del 30-80% de los casos (dependiendo de la gravedad) tienen manifestaciones neurológicas.¹⁰ La infección por COVID-19 parece impulsar algunas manifestaciones neurológicas en la fase aguda y a largo plazo de la enfermedad se han reportado trastornos neurológicos centrales y periféricos.^{8,10,14} Por



otro lado, también se han descrito casos de enfermedades autoinmunes desencadenadas por el COVID-19, entre ellos varios casos de encefalitis por anticuerpos contra NMDA-R.^{7,9,15}

Las EA pueden deberse a fenómenos de inmunorreactividad cruzada. La exposición del sistema inmune a un epítipo que mimetiza un antígeno presente en el sistema nervioso daría lugar a la aparición de anticuerpos antineuronales.^{10,16}

En diversas publicaciones se considera que existe un posible mecanismo patológico basado en el mimetismo molecular que puede contribuir al desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos asociados con COVID-19.^{6,10,14} Las similitudes estructurales entre las subunidades GluN1 (sinónimo NR1) y GluN2a (sinónimo NR2a) del receptor de ácido N-metil-D-aspartico (NMDAR) con la proteína no estructural 8 (NSP 8) y 9 (NSP 9) del SARS-CoV-2, respectivamente, pueden inducir reactividad cruzada inmunomediada al NMDAR.¹⁷

Se han reportado manifestaciones neuropsiquiátricas y convulsiones en asociación con la infección por SARS-CoV-2, dichos pacientes presentan síntomas entre el tercer día de presentación de la infección hasta tres semanas después.^{8,17} Hasta la fecha se consideran criterios diagnósticos a exámenes de laboratorio e imágenes que no siempre están presentes en toda la población afectada, existiendo manifestaciones heterogéneas y que aún están en estudio por las diferentes formas en las que estos se pueden manifestar.

Si bien, las EA suelen tener respuesta satisfactoria al tratamiento de primera línea^{2,3}, podemos identificar que en nuestra paciente con encefalitis autoinmune anti-NMDAR también se usó inmunoglobulina sin buena respuesta y, finalmente, con rituximab como alternativa terapéutica frente al fracaso terapéutico con los tratamientos de primera línea, teniendo buena respuesta terapéutica.

En conclusión, se reporta la experiencia satisfactoria con rituximab en el manejo de una paciente con encefalitis autoinmune anti-NMDAR y coinfección por SARS-CoV2. Es importante tener un alto índice de sospecha ante las manifestaciones clínicas de esta entidad para poder realizar un manejo oportuno y tener un mejor pronóstico neurológico. Por otro lado, sigue siendo necesario que se realicen estudios de seguimiento de estos pacientes y pueda establecerse guías de práctica clínica en el manejo de esta patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
2. Abboud H, Probasco JC, Irani S, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(7):757-68. doi: 10.1136/jnnp-2020-325300.
3. Guasp M, Dalmau J. Encephalitis associated with antibodies against the NMDA receptor. *Med Clin (Barc)*. 2018;151(2):71-9. doi: 10.1016/j.medcli.2017.10.015.

4. Dahshan, A., Abdellatef, A.A. Autoimmune encephalitis as a complication of COVID-19 infection: a case report. *Egypt J Intern Med*. 2022;34, 32. doi: 10.1186/s43162-022-00119-7.
5. Zamani R, Pouremamali R, Rezaei N. Central neuroinflammation in COVID-19: a systematic review of 182 cases with encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis, and necrotizing encephalopathies. *Rev Neurosci*. 2021;33(4):397-412. doi: 10.1515/revneuro-2021-0082.
6. Valencia Sanchez C, Theel E, Binnicker M, Toledano M, McKeon A. Autoimmune Encephalitis After SARS-CoV-2 Infection: Case Frequency, Findings, and Outcomes. *Neurology*. 2021;97(23):e2262-8. doi: 10.1212/WNL.00000000000012931.
7. Sanchez-Larsen A, Rojas-Bartolomé L, Fernández-Valiente M, Sopena D. Encefalitis anti-NMDA-R post-COVID-19: descripción de un caso y propuesta de su mecanismo fisiopatológico. *Neurología*. 2022. doi: 10.1016/j.nrl.2022.08.002.
8. Stoian A, Stoian M, Bajko Z, Maier S, Andone S, Cioflinc RA, et al. Autoimmune Encephalitis in COVID-19 Infection: Our Experience and Systematic Review of the Literature. *Biomedicines*. 2022;10(4):774. doi: 10.3390/biomedicines10040774.
9. Payas AO, Jeffree MS, Ohn MH, Tan HJ, Ibrahim A, Chia YK, et al. Immune-mediated neurological syndrome in SARS-CoV-2 infection: a review of literature on autoimmune encephalitis in COVID-19. *Neurol Sci*. 2022;43(3):1533-47. doi: 10.1007/s10072-021-05785-z.
10. Ariño, H., Heartshorne, R., Michael, B.D. et al. Neuroimmune disorders in COVID-19. *J Neurol*. 2022;269, 2827-39. doi: 10.1007/s00415-022-11050-w
11. Kelley BP, Patel SC, Marin HL, Corrigan JJ, Mitsias PD, Griffith B. Autoimmune encephalitis: Pathophysiology and imaging review of an overlooked diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(6):1070-8. doi: 10.3174/ajnr.A5086.
12. Zamora-Elson M, Labarta-Monzón L, Mallor Bonet T, Villacampa-Clavér V, Avellanas Chavala M, Seron-Arbeloa C. Encefalitis de Hashimoto, a propósito de un caso. *Med Intensiva*. 2014;38(8):522-6. doi: 10.1016/j.medin.2013.03.011
13. Villa-Tobón F, Soto-Osorio M, Jiménez-Villegas J, Giraldo Tapias L. Encefalopatía asociada a enfermedad tiroidea autoinmune: reporte de caso y revisión de la literatura. *Acta Neurol Colomb*. 2022; 38(2): 85-90. doi: 10.22379/24224022409.
14. Ferrarese C, Silani V, Priori A, Galimberti S, Agostoni E, Monaco S, et al. An Italian multicenter retrospective-prospective observational study on neurological manifestations of COVID-19 (NeuroCovid). *Neurol Sci*. 2020;41(6):1355-59. doi: 10.1007/s10072-020-04450-1.
15. Vasilevska V, Guest PC, Schlaaff K, Incesoy EI, Prüss H, Steiner J. Potential cross-links of inflammation with schizophreniform and affective symptoms: A review and outlook on autoimmune encephalitis and COVID-19. *Front Psychiatry*. 2021; 12:729868. doi: 10.3389/fpsy.2021.729868.
16. Burr T, Barton C, Doll E, Lakhota A, Sweeney M. N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Associated With COVID-19 Infection in a Toddler. *Pediatr Neurol*. 2021;114:75-6. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.10.002.
17. Vasilevska V, Guest PC, Bernstein HG, Schroeter ML, Geis C, Steiner J. Molecular mimicry of NMDA receptors may contribute to neuropsychiatric symptoms in severe COVID-19 cases. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):245. doi: 10.1186/s12974-021-02293-x.

CORRESPONDENCIA: Giuliana Bazalar
gulybazalar@gmail.com

Fecha de recepción: 22-11-2022.

Fecha de aceptación: 18-01-2023.

Fuentes de financiamiento: El presente trabajo ha sido autofinanciado.

Conflicto de interés: Los autores declaramos ausencia de cualquier relación comercial y de financiamiento que pueda originar un posible conflicto de interés.

Contribución de autoría: GB, JAH, TP, LCh, AS han participado en la concepción y diseño del artículo, recolección y obtención de los datos, redacción y revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final.