

Factores relacionados con la mortalidad en niños diagnosticados de leucemia linfoide aguda con insuficiencias orgánicas

High risk factors in pediatric patients diagnosed with acute lymphoid leukemia with organ failure

Juan Antonio Figueroa Sáez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-8995-3315>

Jessica Caridad Mamposo Valdés¹ <https://orcid.org/0000-0001-5597-5225>

Gustavo Barroso Sánchez¹ <https://orcid.org/0000-0001-9571-2729>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los pacientes pediátricos con leucemia linfoide aguda se estratifican en tres grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto. Hay condiciones predictivas de muerte en este grupo de pacientes que incluyen indicadores clínicos y de laboratorio, que en relación con estos factores desarrollan durante la enfermedad insuficiencias orgánicas.

Objetivo: Analizar los factores asociados con la mortalidad en pacientes pediátricos diagnosticados de leucemia linfoide aguda con insuficiencias orgánicas.

Métodos: Se realizó una investigación bibliográfico-documental acerca del tema. Se consultó fundamentalmente artículos de los últimos 10 años de las bases de datos de SciELO y PubMed.

Análisis y síntesis de la información: Se describe los factores de alto riesgo en pacientes pediátricos graves con insuficiencias orgánicas, desde aquellos ya establecidos en protocolos nacionales e internacionales; así como los propios que se desencadenan en los pacientes con disfunción orgánica y su relación en la evolución desfavorable del paciente.

Conclusiones: Se encontró una relación entre los factores de alto riesgo en pacientes pediátricos diagnosticados de leucemia linfocítica aguda con el desarrollo de insuficiencias orgánicas como complicaciones y muerte en estos grupos de enfermos.

Palabras clave: factores alto riesgo; insuficiencias orgánicas; leucemias agudas.

ABSTRACT

Introduction: Pediatric patients with acute lymphoid leukemia are stratified into three risk groups: low, intermediate and high. There are conditions predictive of death in this group of patients that include clinical and laboratory indicators, which in relation to these factors develop organ insufficiencies during the disease.

Objective: To relate the factors associated with mortality in pediatric patients diagnosed with acute lymphoid leukemia with organ failure.

Methods: A bibliographic-documentary research on the subject was carried out. The Scielo and PubMed databases of the last ten years were fundamentally consulted.

Analysis and synthesis of information: High-risk factors in severe pediatric patients with organ failure are described, from those already established in national and international protocols; as well as those that are triggered in patients with organic dysfunction and their relationship in the unfavorable evolution of the patient.

Conclusions: A relationship was found between high risk factors in pediatric patients diagnosed with acute lymphoid leukemia with the development of organ failure as complications and death in these groups of patients.

Keywords: high risk factors; organ failure; acute leukemia

Recibido: 18/05/2022

Aceptado: 30/11/2022

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) se define como la presencia y proliferación de células cancerígenas en la médula ósea que afectan a los precursores de la línea linfocítica. Se considera la neoplasia hematológica de mayor frecuencia en la población pediátrica.⁽¹⁾

La leucemia linfoblástica aguda representa del 75 al 80 % de las neoplasias hematológicas en este grupo de edad. La incidencia de la LLA infantil es de tres a cuatro casos por cada 100 000 en los menores de 15 años de edad. A pesar de afectar a infantes de todas las edades, la incidencia alcanza su punto máximo entre los dos y cinco años, con un ligero predominio entre los varones. Los subtipos difieren con respecto a las características biológicas, celulares y moleculares, respuesta a la terapia, el riesgo de recaída y están asociados con diferentes resultados, lo cual la convierte en una enfermedad heterogénea.⁽²⁾

El conocimiento de los factores clínicos que podrían predecir el pronóstico a corto plazo de los pacientes con cáncer que presentan una complicación crítica podría ser de utilidad para la toma de decisiones.⁽³⁾

Las causas más frecuentes para considerar el traslado de los pacientes pediátricos con LLA hacia la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) son el choque séptico, la insuficiencia respiratoria y la cardiovascular, aunque la causa de la admisión, la naturaleza, el número de los órganos en falla, el inmunofenotipo, la cantidad de veces que ha requerido ingreso en la UCIP, la enfermedad en recaída y el protocolo de tratamiento recibido antes del ingreso en la UCIP pueden afectar la evolución de estos enfermos.⁽⁴⁾

La literatura informa que la disfunción de órganos debe tratarse de forma temprana. Un grupo multidisciplinario de médicos debe formar parte del manejo terapéutico de estos pacientes antes, durante y después del ingreso en la UCIP, por lo que siempre se sugiere el conocimiento de los factores de alto riesgo.^(3,5,6)

Aún no existe consenso sobre los criterios que se adoptan para admitir en la terapia intensiva a este grupo de pacientes. Además se refiere poco uso de los factores de alto riesgo descritos en la LLA para estimar pronóstico y evolución por profesionales que laboran con pacientes pediátricos graves diagnosticados con esta malignidad en las UCIP, solo se basan en el número y gravedad de los órganos en falla, lo que les posibilita un mejor entendimiento de los determinantes de los resultados clínicos al enfrentarse a complicaciones como las insuficiencias orgánicas.^(7,8)

Si bien una actitud de pesimismo prevalece cuando los niños con enfermedades oncohematológicas son admitidos en este servicio especializado para el cumplimiento del abordaje del cuidado intensivo en ellos, debe entenderse que se realiza para

alcanzar una mejoría notable en las tasas de supervivencia con el enfoque en los factores de alto riesgo de la enfermedad; esto conlleva en parte a una mayor agresividad en el tratamiento quimioterapéutico que a su vez condiciona un aumento sustancial en morbilidad derivada de la inmuno y mielosupresión además de la cardio y nefrotoxicidad de estos medicamentos.⁽⁹⁾

A través de los años estos niños se han considerado como malos candidatos para el cuidado intensivo por su mal pronóstico, por lo que su admisión a las UCIP implica grandes dificultades éticas y operacionales. No obstante el progreso en el tratamiento del cáncer en la infancia ha sido paralelo en el avance en las terapias intensivas en el soporte crítico ante complicaciones como la disfunción multiorgánica.^(4,9)

Se ha descrito que la supervivencia global de la enfermedad a los 5 años ha aumentado de un 40 % en la década de los setenta hasta un 95 % en estos últimos años, en la actualidad el beneficio de las terapias ofrecidas en la UCIP para este tipo de pacientes siguen siendo controversiales; es así que uno de cada tres o cuatro niños con cáncer es admitido a la UCIP al menos una vez durante el curso de su enfermedad, que representa “a nivel general” menos del 10 % de todas las admisiones en este servicio especializado.^(4,9,10)

Estudios internacionales realizados en Institutos Nacionales de Cancerología en Bogotá, informaron que la estratificación de los pacientes en bajo o alto riesgo, en un inicio se hacía en base a la edad, el sexo y el conteo leucocitario. Luego, la inmunohistoquímica, la biología molecular y la citogenética marcaron un gran avance para definir el pronóstico. De esta forma, la clasificación de los pacientes de acuerdo con sus características permite brindar terapias dirigidas, según el pronóstico de cada uno, para mejorar su efectividad, disminuir la toxicidad y predecir el riesgo de muerte en este grupo de enfermos pediátricos.⁽¹¹⁾

Este artículo tuvo como objetivo analizar los factores asociados con la mortalidad en pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda con insuficiencias orgánicas.

Métodos

Se realizó una revisión extensa de la literatura acerca del tema, de los últimos 10 años. Se consultaron las bases SciELO y PubMed.

Se empleó los descriptores Medical Subject Headings (MeSH siglas del inglés) y Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS). Se utilizaron las palabras clave: factores alto riesgo; insuficiencias orgánicas; leucemias agudas.

Análisis y síntesis de la información

Los niños reportados de críticos son tratados de manera más conveniente y tienen mejor pronóstico cuando son ingresados al servicio de la UCIP. Desde hace varios años se reconoció la necesidad de cuidados intensivos en los niños con enfermedades malignas, para garantizar una atención integral, disminuir la morbimortalidad y así aumentar la sobrevida global de la enfermedad. Debido a la gravedad de los pacientes ingresados en este servicio, se ha considerado introducir diversos avances tecnológicos para una mejor atención del paciente. Como resultado, se tiene un cuidado más completo que garantiza un mejor servicio y mayor capacidad para aumentar esta sobrevida. Este hecho lleva a la necesidad de caracterizar la gravedad de la enfermedad desde el ingreso del paciente, a través de la evaluación de factores de riesgo que nos oriente hacia un pronóstico y riesgo de muerte.^(12,13)

En términos generales, los factores de alto riesgo integran aspectos clínicos que presentan los pacientes al momento de la primera evaluación, dentro de estos se describen las características de las células leucémicas. En los primeros destaca la edad de presentación: los niños mayores de 10 años o menores de 1 año se clasifican como de alto riesgo factor de gran importancia que se relaciona con la aparición de insuficiencias orgánicas y la mortalidad.

Estudios realizados en Cuba demuestran una sobrevida mayor en los pacientes menores de 10 años, estos resultados concuerdan con la literatura internacional en la que se expresa que los pacientes entre 1-9 años de edad continúan con mejor pronóstico que los menores de un año y mayores de 10 años. Así lo describe un estudio realizado en pacientes pediátricos diagnosticados de LLA en disfunción orgánica en el Instituto de Hematología e Inmunología de Cuba.^(10,12,13)

Por otro lado, en los pacientes mayores de 10 años, aun cuando la supervivencia también ha mejorado es inferior a la del grupo de 1-9 años de edad con grandes variaciones entre los países.⁽¹⁰⁾ Otras investigaciones afirman que la presencia de

visceromegalia es desfavorable, desde el punto de vista clínico y de pronóstico.⁽¹⁴⁾ En relación con el tamaño promedio del hígado, se describe un valor promedio significativo en pacientes que fallecieron comparados con los que sobrevivieron. Un hecho similar también se observa en relación con el tamaño promedio del bazo.

La respuesta al tratamiento es otro de los factores y presenta un valor pronóstico relevante. Se explica que aquellos pacientes con mala respuesta a la prednisona al día ocho del tratamiento tienen un mayor riesgo de muerte.

En distintas series de estudios relacionadas con la respuesta al tratamiento, la mortalidad (sí se tiene en cuenta la estratificación de riesgo alto y bajo) fue de 57,5 % en el grupo con alto riesgo y del 33,3 % en el grupo con riesgo estándar.^(4,10) En la literatura internacional, pacientes catalogados como de bajo riesgo logran una supervivencia por encima de 90 % y los de grupos de alto riesgo, sobre todo los de muy alto riesgo (particularmente el grupo de adolescentes), aún continúan con tasas de supervivencia bajas alrededor de 60 %, razón por la cual los estudios actuales se enfocan en mejorar los tratamientos para este grupo de pacientes.^(4,10,13,14)

El recuento de leucocitos al diagnóstico es uno de los factores de pronóstico cardinal. Tanto el Grupo Cooperativo de Cáncer Pediátrico, (CCG, del inglés *Children's Cancer Group*) como el Grupo de Oncología Pediátrica (POG, del inglés *Pediatric Oncology Group*) concuerdan que un recuento de leucocitos totales en sangre periférica al diagnóstico por debajo de 50 000/ μ L constituye un factor de pronóstico favorable. Expertos opinan que el recuento de leucocitos por debajo de 10 000 se corresponde con una mejor sobrevida.

Otro de los factores relacionados con el riesgo de muerte y la mortalidad es el recuento de plaquetas, en la que la gran mayoría de los pacientes desarrollan trombocitopenia grave, con menos de 50 000 plaquetas/ mm^3 . El total de plaquetas por debajo de 30 000/ mm^3 se considera como una situación desfavorable y condiciona un factor predisponente en las hemorragias del sistema nervioso central complicación poco frecuente pero sí presente en un grupo reducido de los pacientes. Otras investigaciones informan que el recuento de plaquetas por encima de 100 000/ mm^3 se asocia con una mejor sobrevida.^(4,10,13,14)

También se describen en este grupo de factores los estudios de inmunofenotipo por citometría de flujo, los estudios de citogenética y de biología molecular, que nos brindan

un diagnóstico certero de la enfermedad, clasificación, pronóstico de complicaciones, riesgo muerte, seguimiento y tratamiento personalizado.^(14,15)

El diagnóstico diferencial de la LLA se establece con base en las propiedades de tinción citoquímica (negativas a mieloperoxidasas, sudán negro B, alfa-naftil acetato esterasa) y al inmunofenotipo de las células leucémicas. Hasta hace algunos años, el Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) clasificaba a la LLA sobre la base de la morfología de las células leucémicas (subtipo L1, L2 y L3); sin embargo, la clasificación actual se basa en el inmunofenotipo. La LLA pre-B se caracteriza “principalmente” por la expresión de inmunoglobulinas citoplasmáticas (cIg) y marcadores como CD 79a, CD19, HLA-DR y CD 10; la LLA cél-B por expresión de inmunoglobulinas de superficie (sIg) y cadenas pesadas; finalmente, la LLA cél-T se caracteriza por la expresión de CD 3 citoplasmático, CD7, CD5 o CD2 estas últimas muy relacionadas con el desarrollo de insuficiencias orgánicas y mal pronóstico en su evolución. Además, existe un subgrupo de LLA denominada pre-B transicional que se caracteriza por la expresión citoplasmática de cadenas pesadas en las inmunoglobulinas y una débil expresión de estas cadenas en superficie, sin presencia de cadenas ligeras. Un pequeño grupo (< 5 %) de casos de LLA son de linaje ambiguo, es decir, expresan marcadores linfoides y mieloides (bifenotípica) o presentan dos poblaciones celulares, siendo las de muy mal pronósticos y con mayor número de complicaciones las del linaje T variable comprendida en todos los protocolos de LLA como alto riesgo de muerte.⁽¹⁵⁾

En cuanto a su genética, la LLA es una enfermedad compleja y heterogénea. Las aneuploidías (hiperdiploidía alta > 50 cromosomas e hipodiploidía < 44 cromosomas) y las translocaciones cromosómicas son las alteraciones genéticas comúnmente encontradas en este padecimiento. En leucemias pediátricas de linaje de células B, las translocaciones t (12; 21) (*TEL-AML / ETV6-RUNX1*), t (1; 19) (*E2A-PBX1 / TCF3-PBX1*) y t (9; 22) (*BCR-ABL*) y las fusiones que involucran al gen *MLL* (principalmente *MLL-AF4*) son las anomalías genéticas mejor caracterizadas y de mayor frecuencia. En promedio, *ETV6-RUNX1* se ha reportado en el 25 % (rango de 3-45 %) de los casos, seguido por *TCF3-PBX1* (13 %), *BCR-ABL* (3-5 %) y *MLL-AF4* (6.0 %). Estudios de citogenética y biología molecular vinculan la t (4,11) y la t (9,22) como muy mal pronóstico y un alto riesgo de muerte.⁽¹⁵⁾

Otra de las condiciones que puede presentar el paciente es que durante la gravedad presente criterios para el uso de la ventilación mecánica invasiva. En un estudio multicéntrico de 1004 pacientes con tumores sólidos y neoplasias hematológicas cerca del 90 % de los casos presentaron un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) debido a infección que desarrollaron los pacientes. Los organismos oportunistas representaron más de un tercio de todos los casos. La aspergilosis pulmonar y la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* fueron los principales responsables del SDRA primario, mientras la candidemia fue la más frecuente en originar el SDRA secundario. Los investigadores concluyeron que como motivo de la gravedad del SDRA, la causa de la falla respiratoria o el trasplante alogénico de médula ósea, practicado este último como tercera o cuarta línea de tratamiento en la LLA, con el cual la mortalidad decreció significativamente con el tiempo. Estos estudios pusieron de manifiesto la importancia de una óptima clasificación de los pacientes que requieren admisión en la UCI, así como el tratamiento en la UCIP de los pacientes con SDRA y LLA.^(5,16)

Otro de los factores asociados al riesgo de muerte en pacientes con insuficiencias orgánicas es la evaluación del estado nutricional que demostró que aproximadamente el 13,6 % de los pacientes con el diagnóstico de LLA presentaron algún grado de desnutrición durante la evaluación inicial, siendo la mortalidad en este grupo del 63,1 % en comparación al 38,3 % de los eutróficos.⁽¹⁷⁾

En países como India, se reporta una alta frecuencia de efectos tóxicos de la quimioterapia, asociada en cierta medida con la desnutrición, que también se ha identificado como factor pronóstico de relevante importancia. Estos resultados difieren de investigaciones realizadas en el Instituto de Hematología e Inmunología de Cuba donde la mayoría de los pacientes presenta una valoración nutricional adecuada pero sí en los fallecidos existió afectación de esta nutrición.^(13,14)

El número de ingreso en UCIP en las que sea necesario técnicas invasivas de monitorización, o el paciente se encuentre expuesto a infecciones asociadas a los cuidados sanitarios por microorganismos más agresivos y multiresistentes a terapia antimicrobianas, afecta la capacidad de respuesta del organismo, para una recuperación completa, y que predispone al paciente a un mayor riesgo de muerte.⁽¹⁷⁾

Otro de los factores que se relacionan con el alto riesgo de muerte es el estado de la enfermedad, en la que se observó que a medida que el paciente presente más recaída, aumenta el riesgo de mortalidad, y disminuye la sobrevida global a la enfermedad.^(17,18) Es de vital importancia enfatizar en la relevancia clínica de implementar el conocimiento de los factores de alto riesgo, no solo lo que se describen vinculados a la enfermedad si no también aquellos relacionados con las insuficiencias orgánicas para reducir la mortalidad hospitalaria de los pacientes pediátricos con LLA a través de los sistema alerta en los que se identifique de forma oportuna las alteraciones fisiológicas en etapas iniciales de las insuficiencias orgánicas, que es el momento exacto en los que un apoyo vital completo en la UCIP tiene un impacto positivo en los resultados clínico finales del paciente.

Referencias bibliográficas

1. Castro-Arechaga S, Ronceros-Salas L, Vega-Centeno S, Moreno M, Soto A. Sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2018;35(3):416-24. DOI: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.353.2947>
2. Espinoza Díaz CI, Villacrés Peñafiel L, Caicedo Peñafiel G, Herrera Herrera M, Mayorga Gutiérrez E, Cáceres Paredes A, et al. Leucemia linfoblástica aguda y complicaciones neurológicas en niños y adolescentes Arch Venezolanos Farmacol Terap. 2019;38(6): Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55964142016>.
3. Rigaud JP, Large A, Meunier-Beillard N, Gélinotte S, Declercq P-L, Ecartot F, et al. What are the ethical aspects surrounding intensive care unit admission in patients with cancer? Ann Transl Med. 2017;5(Suppl 4):S42. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm.2017.12.01>
4. Figueroa-Saez JA, Rodríguez-Prieto LD, Mamposo-Valdez JC. Disfunción Orgánica en pacientes pediátricos diagnosticados de leucemia linfocítica aguda en el Instituto de Hematología e Inmunología: Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2021 [acceso 29/04/2022];37(3):3-4. Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1418>

5. Martos Benítez FD. Escala predictiva de muerte para pacientes oncológicos en estado crítico [Tesis para optar por el grado de Doctor en Ciencias Biomédicas]. Cuba: Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; 2018.
6. Martos-Benítez FD, Soto-García A, Gutiérrez-Noyola A. Clinical characteristics and outcomes of cancer patients requiring intensive care unit admission: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018;144(4):717-23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2581-0>
7. Lambert V, Matthews A, Mac Donell R, Fitzsimons J. Paediatric early warning systems for detecting and responding to clinical deterioration in children: a systematic review. *BMJ Open.* 2017;7(3):e014497. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014497>
8. Ñamendys-Silva SA, García-Guillén FJ, Herrera-Gómez A. Opening the doors of the intensive care unit to patients with hematologic malignancies. *Clin Oncol.* 2014;32(11):1169-70. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.1401>
9. Soeteman M, Kappen TH, van Engelen M, Kilsdonk E, Koomen E, Nieuwenhuis EES, et al. Identifying the critically ill paediatric oncology patient: a study protocol for a prospective observational cohort study for validation of a modified Bedside Paediatric Early Warning System score in hospitalized paediatric oncology patients. *BMJ Open.* 2021;11(5):e046360. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046360>
10. Machín García SA, Leblanch Fernández CC, García Caraballoso MB, Escalona Vives Y, Álvarez Molina I, Plá Del Toro MJ, et al. Caracterización de las leucemias en niños en Cuba (2006-2015). *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2020 [acceso 30/05/2021];36(1). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/11036>.
11. Martínez Pérez K, Marsiglia Armelia H, Ramos Clason E, Tirado Pérez IS. Caracterización de los pacientes hematooncológicos atendidos en una unidad de cuidados intensivos pediátrica. Cartagena, Colombia 2014-2016. *Acta Colomb Cuid Intensivo.* 2018;18(4):212-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acci.2018.06.008>
12. Pearson GA, Ward-Platt M, Harnden A, Kelly D. Why children die: avoidable factors associated with child deaths. *Arch Dis Child.* 2011;96(10):927-31. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.2009.177071>
13. Figueroa-Saez JA, Rodríguez-Prieto LD, Mamposo-Valdés J, Forrellat-Barrios M. Escala pediátrica de disfunción multiorgánica secuencial: validación en pacientes

pediátricos graves con leucemia linfocítica aguda. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2022 [acceso 29/04/2022];38(2) Disponible en:

<http://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1543>

14. Rogers PC. Importance of nutrition in Pediatric oncology. Indian J Cancer. 2015;52(2):176-8. DOI: <https://doi.org/10.4103/0019-509X.175830>

15. Jiménez-Morales S, Hidalgo-Miranda A, Ramírez-Bello J. Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. Bol Med Hosp Infant Mex. 2017;74(1):13-26. DOI: <https://doi.org/dx.doi.org/10.1016/j.bmhmx.2016.07.007>

16. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, Perez P, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. Intensive Care Med. 2014;40:1106-14.

17. Jiménez de Samudio A, Samudio M, Caniza MA. Factores de riesgo asociados a la sobrevida en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. Pediatr (Asunción). 2016;43(1):18-26. DOI: <https://dx.doi.org/10.18004/ped.2016>.

18. Ramos-Peñafiel C, Martínez-Murillo C, Castellanos-Sinco H. Impacto de la insuficiencia renal al momento del diagnóstico en pacientes adultos con leucemia linfocítica aguda: experiencia en una institución de la Ciudad de México. Rev Hematol Mex. 2011;12(1):7-10.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Concepción y diseño del trabajo, obtención, análisis o interpretación de la información, redacción y corrección del manuscrito en su versión final: Juan Antonio Figueroa Sáez.

Concepción y diseño del trabajo, el análisis e interpretación de la información, la redacción y la corrección del manuscrito. Aprobó la versión final presentada: Jessica Caridad Mamposo Valdés.

Participó en el diseño del trabajo, el análisis e interpretación de la información. Aprobó la versión final presentada: Gustavo Barroso Sánchez.