

Rendimiento del sistema Bethesda en el diagnóstico citopatológico del nódulo tiroideo en un centro universitario (Hospital de Clínicas) de Uruguay, diez años de experiencia

Performance of the Bethesda SYSTEM in the cytopathological diagnosis of the thyroid nodule in a university center (Hospital de Clínicas) in Uruguay, ten years of experience

Desempenho do sistema Bethesda no diagnóstico citopatológico de nódulos tireoidianos em um centro universitário (Hospital de Clínicas) no Uruguai, dez anos de experiência

Carolina Guarneri¹, Ulises Parada¹, Lucía Fernández², Roberto Taruselli³, Luis Cazabán⁴

Resumen

Introducción: el estudio citológico por punción ecoguiada se caracteriza por ser rápido, confiable, mínimamente invasivo y rentable. Permite reducir procedimientos quirúrgicos innecesarios y clasifica apropiadamente a los pacientes con nódulos sospechosos o malignos para una intervención quirúrgica oportuna.

Objetivo: el objetivo del presente estudio es evaluar la correlación citológica–anatomopatológica del sistema Bethesda en un centro universitario (Hospital de Clínicas) de Uruguay.

Metodología: se realizó un estudio de tipo observacional, retrospectivo, descriptivo, basado en el análisis de historias clínicas de pacientes sometidos a cirugía tiroidea en el Hospital de Clínicas, en el período comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2018.

Resultados: del total inicial de 119 pacientes, 93 cumplieron los criterios de inclusión. El rango de edad de la muestra fue entre 15 y 79 años. Del total de puncionados 49,5% (46) fueron informados como benignos y 50,5% (47) como malignos.

Se calculó en forma global una sensibilidad de 96% (0,96) con IC 1,0-0,90, especificidad de 98% (0,97) con IC 1,0-0,93, un VPP de 98% y VPN de 96%.

La sensibilidad diagnóstica para la categoría IV, V y VI fue de 96%, con una especificidad de 100, 94 y 100% respectivamente.

1. Asistente Cirugía General Clínica Quirúrgica "A". Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, UDELAR.

2. Residente de Cirugía General Clínica Quirúrgica "A". Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, UDELAR.

3. Profesor Agregado Cirugía General Clínica Quirúrgica "A". Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, UDELAR.

4. Profesor Director Clínica Quirúrgica "A". Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, UDELAR.

Correspondencia: Dra. Carolina Guarneri. Correo electrónico: carolaguarneri@gmail.com

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Recibido: 12/2/2022

Aprobado: 27/4/2022

Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

Conclusiones: el sistema Bethesda aplicado a las PAAF de nódulos tiroideos potencia la certeza diagnóstica y asiste en la decisión terapéutica.

En nuestra institución contamos con una buena correlación citopatológica, similar a otros trabajos reportados en la literatura, lo que permite predecir adecuadamente el riesgo de malignidad y facilitar la toma de decisiones.

Palabras clave: Sistema Bethesda
Riesgo de malignidad
Correlación citopatológica

Key words: Bethesda system
Risk of malignancy
Cytopathological correlation

Introducción

Dentro de las lesiones de asiento tiroideo, los nódulos se definen como lesiones frecuentes en la población general, se reporta una incidencia de 60%^(1,2).

Son cinco veces más frecuentes en el sexo femenino que en el masculino⁽³⁾, poseen una prevalencia en la población adulta que oscila entre 4% y 7%. En su mayoría responden a hallazgos incidentales en estudios de imagen solicitados por otros motivos⁽⁴⁾ y menos frecuentemente se trata de nódulos palpables.

La ecografía tiroidea constituye una herramienta fundamental para la valoración de estos pacientes. Horvath y colaboradores propusieron en 2009 un sistema de evaluación de los nódulos denominado TI-RADS, que permite inferir el riesgo de malignidad⁽⁵⁾. Es en función de estos hallazgos que se establecen elementos que indican la necesidad de estudio citológico mediante la punción aspirativa con aguja fina (PAAF)⁽⁶⁾.

El estudio citológico por este método se caracteriza por ser rápido, confiable, mínimamente invasivo y rentable. Permite reducir procedimientos quirúrgicos innecesarios y clasifica apropiadamente a los pacientes con nódulos sospechosos o malignos para una intervención quirúrgica oportuna⁽⁷⁾.

La Reunión Multidisciplinaria de expertos en patología tiroidea celebrada en Bethesda en 2007⁽⁸⁾, permitió estandarizar la nomenclatura y sistematizar los informes de la PAAF tiroidea, se ha publicado una segunda edición en 2018.

Este sistema se basó en la creación de 6 categorías asociadas a un determinado riesgo de malignidad en cada una de ellas⁽⁹⁾.

La Asociación Americana de Tiroides (ATA) y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos recomiendan repetir la PAAF después de un resultado indeterminado⁽¹⁰⁾. La mayoría de los nódulos de esta categoría son benignos y solo un pequeño porcentaje debe researse.

Aquellos pacientes con diagnóstico de neoplasia folicular (IV), según las recomendaciones de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides, serán de resorte quirúrgico según pautas estipuladas.

Existen estudios que demuestran la concordancia citopatológica del sistema Bethesda (SB), pero des-

tañan la limitación que puede existir en función a la variabilidad del operador, ya sea en la obtención de la imagen como en el informe citológico^(11,12).

Objetivo

El objetivo del presente estudio es evaluar la correlación citológica–anatomopatológica del SB en un centro universitario (Hospital de Clínicas) de Uruguay y evaluar los resultados obtenidos en función a otros estudios nacionales e internacionales.

Metodología

Se realizó un estudio de tipo observacional, retrospectivo, descriptivo, basado en el análisis de historias clínicas de pacientes sometidos a cirugía tiroidea en el Hospital de Clínicas, en el período comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2018. Los datos fueron obtenidos del registro único electrónico de pacientes operados en el Hospital de Clínicas en dicho período.

Se establecieron criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Tiroidectomías realizadas en el Hospital de Clínicas.
- Ecografía y PAAF realizada e informada en el Hospital de Clínicas.

Criterios de exclusión:

- Historia clínica sin informe citológico.
- Historia clínica con PAAF sin guía ecográfica.
- Microcarcinomas incidentales.
- Bethesda I (por ser una muestra insatisfactoria).
- Bethesda III (por ser de naturaleza incierta).

Las variables principales relevadas fueron: sexo, edad, informe citológico, estadificación Bethesda e informe anatomopatológico postoperatorio.

Aquellos con indicación de PAAF y cuyo informe citológico los agrupaba dentro de las categorías IV, V y VI fueron sometidos a cirugía.

Los pacientes Bethesda II no requieren resolución quirúrgica habitualmente, con la excepción de lesiones de gran tamaño (nódulos mayores a 4 cm), síntomas locorregionales por compresión, hiperfunción o multinodularidad tiroidea, siendo en ese caso incluidos en el estudio.

Tabla 1. Tabla poblacional.

		N (%)	Total
Género	Femenino	81 (87,1)	93
	Masculino	12 (12,9)	
PAAF sistema Bethesda	Benigno	46 (49,5)	93
	Maligno	47 (50,5)	

La técnica quirúrgica en cada caso fue planteada ajustada a cada paciente, a cargo del cirujano y endocrinólogo tratante.

Luego de la tiroidectomía, los resultados histológicos se correlacionaron con los informes anatomopatológicos definitivos.

Análisis estadístico

Los datos recabados de la recopilación de historias clínicas aportadas por el Departamento de Registros Médicos del Hospital de Clínicas fueron almacenados y analizados con el software EpiInfo v7.

Se construyeron tablas de frecuencia por cada una de las categorías del SB y adicionalmente reagrupados en dos categorías: maligno (IV, V y VI) y benigno (II), comparándolo con la anatomía patológica definitiva agrupada en dos grupos: benigno y maligno.

Se calcularon cocientes correspondientes con sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Para esto se utilizó el programa Epidat 3.1.

Secundariamente se realizó un análisis que permitió medir la capacidad de la PAAF en predecir malignidad ante punciones de alta sospecha (categorías V y VI) y diagnósticas (categoría VI) frente a pacientes con punción de benignidad (categoría II). Se calculó para cada caso sensibilidad y especificidad diagnóstica con sus respectivos intervalos de confianza.

Se contó con la aprobación y acceso a las historias clínicas de los pacientes por intermedio del Comité de Bioética del Hospital de Clínicas Juan Manuel Quintela. No se recabaron datos identificatorios, garantizando secreto y confidencialidad de los datos, así como la privacidad del sujeto.

Resultados

Del total inicial de 119 pacientes, 93 cumplieron los criterios de inclusión.

Para realizar el análisis se dividió el SB en dos categorías: benigno y maligno, según su probabilidad de malignidad. La categoría benigna correspondiendo a la clasificación II del SB con un riesgo de malignidad de 0%-3% y la categoría maligna la cual incluye Bethesda IV, V y VI; con un riesgo de malignidad de 15%-30% de 60%-65% y de 97%-99% respectivamente.

Tabla 2. Correlación citológica-histológica

		Anatomía patológica		Total, n (%)
		Benigno	Maligno	
Sistema Bethesda	I	2 (100%)	0 (-)	2 (2%)
	II	44 (96%)	2 (4%)	46 (47%)
	III	2 (100%)	0 (-)	2 (2%)
	IV	0 (-)	12 (100%)	12 (12%)
	V	1 (6%)	16 (94%)	17 (18%)
	VI	0 (-)	18 (100%)	18 (19%)
Total		49	48	97 (100%)
		Anatomía patológica		Frecuencia
		Maligno	Benigno	
PAAF	Maligno	46	1	47
	Benigno	2	44	46
Total		48	45	93

Tabla 3. Citología versus informe anatomopatológico. Cálculo de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

		IC 95%
Prevalencia	0,52	
Sensibilidad	0,96	0,90-1,01
Especificidad	0,98	0,93-1,02
VPP	0,98	0,94-1,02
VPN	0,96	0,90-1,02
LR +	43,12	6,2-299,80
LR -	0,04	0,01-0,17

Del total de pacientes incluidos en el estudio, 87,1% (81) fueron de sexo femenino y 12,9% (12) de sexo masculino. El rango de edad de la muestra fue entre 15 y 79 años, con una media de 46,6. Del total de puncionados 49,5% (46) fueron informados como benignos y 50,5% (47) como malignos (tabla 1).

En lo que respecta a la clasificación de Bethesda y su correlación anatomopatológica, el 47% (46) fueron Bethesda II, 12% (12) fueron Bethesda IV, 18% (17) V y 19% (18) VI. Se destacaron dos falsos negativos en la categoría para Bethesda II y un falso positivo para la categoría Bethesda V. No hubo falsos positivos en la categoría VI (tabla 2).

Se calculó en forma global una sensibilidad de 96% (0,96), especificidad del 98% (0,98) un VPP de 98% y VPN de 96%. La prevalencia fue de 52%.

La razón de verosimilitud calculada para el test positivo (LR+) fue de 48 y para el test negativo (LR-) de 0,04 (tabla 3).

Para evaluar la sensibilidad y especificidad diagnóstica de la PAAF en predecir malignidad se comparó cada categoría con alto riesgo de malignidad o confirmación de la misma versus Bethesda II (Bethesda IV, V y V vs II). La sensibilidad diagnóstica calculada para la categoría IV fue de 96% (0,96) con un IC 1,01-0,89 y la especificidad del 100% (1,0) con IC 1,23-1,67; en la categoría V la sensibilidad fue del 96% (0,96) con IC 0,99-0,91 y la especificidad del 94% (0,94) con un IC 1,09-0,78. Por último, en el caso de la categoría VI, la sensibilidad fue del 96% (0,96) con IC 1,01-0,89 y especificidad del 100% (1,0) con IC 1,15-0,85.

Discusión

De las fortalezas del SB destaca el aporte de criterios estrictos para su interpretación, lo cual unifica los informes y disminuye sesgos. En contrapartida, la limitación que presenta continúa siendo el estudio de los nódulos foliculares (Bethesda III y IV), generando discrepancia en la toma de decisión terapéutica adecuada (tratamiento quirúrgico o vigilancia)

Si analizamos los resultados obtenidos debemos ante todo destacar el número de casos incluidos, que apenas supera el centenar, hecho que se contrapone con la incidencia de la patología tiroidea en general. Motiva esta cifra los flujos en la gestión asistencial de los pacientes que arriban al centro. Tanto es así que más de la mitad de los pacientes asistidos en nuestro centro proceden de otros periféricos, siendo ingresados para resolución quirúrgica aportando la valoración preoperatoria imagenológica y citológica de su lugar de procedencia. Con el fin de analizar la experiencia propia, es que se excluyeron todos los pacientes que no han sido completamente estudiados en el Hospital de Clínicas.

El presente análisis muestra la existencia de una fuerte correlación cito-patológica del SB en general. Si pensamos en el último como prueba de *screening* que permite indicar el tratamiento quirúrgico, destacamos en nuestro trabajo una sensibilidad del 96% con un VPP de 98% y un VPN de 96%. Datos similares a los reportados en otros trabajos internacionales como el de Mora-Guzmán y colaboradores⁽¹³⁾, que declaran un VPP de 93,5%, un VPN del 99,5% y sensibilidad del 98,9%.

En contrapartida, Murillo y colaboradores⁽¹⁴⁾ reportan en su trabajo valores inferiores (VPP 74%, VPN 80%) con sensibilidad y especificidad del 91% y 51% respectivamente. De la misma manera Rodríguez G y colaboradores en un trabajo nacional desarrollado en otro centro universitario declaran una sensibilidad y especificidad diagnóstica algo menor. Esto refleja la variabilidad en el rendimiento de la PAAF según la experiencia del técnico actuante.

Del análisis detallado por categoría destacamos la sensibilidad y especificidad calculadas que oscilan en-

tre 94% y 100% hecho que denota la precisión diagnóstica de la PAAF en nuestro medio, siendo esto fundamental a la hora de tomar una decisión terapéutica acorde. Creemos que el estar en un centro universitario implica la constante formación destacando que tanto los ecografistas como los citólogos actuantes han sido los mismos en la última década, perfeccionando su técnica con el paso del tiempo.

Por último, como mencionamos anteriormente, la citología tiene sus limitaciones. Y es ahí donde los retos diagnósticos protagonizan la visión a futuro. A modo de ejemplo, en 2017 la OMS introduce una nueva entidad a la clasificación, aceptada y revisada por la ATA (American Thyroid Association) en 2018: la neoplasia folicular no invasiva con características nucleares de tipo papilar (NIFTP), anteriormente conocida como variante folicular encapsulada del cáncer papilar de tiroides. Entidad de diagnóstico histológico cuya citología muchas veces la clasifica como variante folicular de neoplasia papilar de tiroides (FVPTC), con implicancias terapéuticas y pronósticas diferentes⁽¹⁵⁾.

Dentro del arsenal diagnóstico en discusión para estos casos (categoría III y IV), la literatura propone que la expresión de la ciclina D1 y BRAF podría ayudar en la orientación clínica en las muestras citológicas tomadas en este grupo de pacientes⁽¹⁶⁾.

Recientemente se han publicado artículos que proponen la implementación de paneles que incluyen la galactina-3 (Gal-3), HBME1 y CK19, en combinación con CD56, para diferenciar en el estudio citológico la patología maligna de la benigna⁽¹⁷⁾. Conjuntamente se han integrado como herramienta diagnóstica distintos paneles genéticos que analizan la expresión de ciertos marcadores mediante el estudio del mARN, como es el caso de Afirma (Veracyte, South San Francisco, Ca, USA)⁽¹⁸⁾.

El correcto manejo de los recursos diagnósticos y su apropiada implementación sumado al abordaje de estos pacientes en el contexto de una unidad multidisciplinaria aumenta las tasas de éxito en el tratamiento de esta patología.

Es por ello que en 2018 se crea la Unidad de Cirugía Endócrina integrada por citólogos, patólogos, imagenólogos, endocrinólogos y cirujanos con el fin de continuar perfeccionando no solo las técnicas diagnósticas sino también, en consecuencia, el resultado terapéutico de estos pacientes.

Conclusiones

El SB aplicado a las PAAF de nódulos tiroideos potencia la certeza diagnóstica y asiste en la decisión terapéutica.

En nuestra institución contamos con una buena correlación citopatológica, similar a otros trabajos repor-

tados en la literatura, lo que permite predecir adecuadamente el riesgo de malignidad y facilitar la toma de decisiones.

Summary

Introduction: the ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy (FNAB) study is characterized by being fast, reliable, minimally invasive, and cost-effective. It reduces unnecessary surgical procedures and appropriately classifies patients with suspicious or malignant nodules for timely surgical intervention.

Objective: the objective of this study is to evaluate the cytological-pathological correlation of the Bethesda System in a university center (Hospital de Clínicas) in Uruguay.

Methodology: an observational, retrospective, descriptive study was carried out, based on the analysis of medical records of patients undergoing thyroid surgery at the Hospital de Clínicas, in the period between January 2008 and December 2018.

Results: of the initial total of 119 patients, 93 met the inclusion criteria. The age range of the sample was between 15 and 79 years. Of the total of punctured, 49.5% (46) were reported as benign and 50.5% (47) as malignant.

A sensitivity of 96% (0.96) with CI 1.0-0.90, specificity of 98% (0.97) with CI 1.0-0.93, a PPV of 98% and NPV of 96%.

The diagnostic sensitivity for categories IV, V and VI was 96% with a specificity of 100, 94 and 100% respectively.

Conclusions: the Bethesda system applied to FNA of thyroid nodules enhances diagnostic certainty and assists in the therapeutic decision.

In our institution we have a good cytopathological correlation, similar to other works reported in the literature. This makes it possible to adequately predict the risk of malignancy and facilitate decision-making.

Resumo

Introdução: o estudo citológico por punção guiada por ultrassom caracteriza-se por ser rápido, confiável, minimamente invasivo e de baixo custo. Permite reduzir procedimentos cirúrgicos desnecessários e classificar adequadamente pacientes com nódulos suspeitos ou malignos para intervenção cirúrgica oportuna.

Objetivo: avaliar a correlação citológico-patológica do Sistema Bethesda em um centro universitário (Hospital de Clínicas) no Uruguai.

Metodologia: foi realizado um estudo observacional, retrospectivo, descritivo, baseado na análise de prontuários de pacientes submetidos à cirurgia de tireoide no Hospital de Clínicas, no período janeiro de 2008-dezembro de 2018.

Resultados: do total inicial de 119 pacientes, 93 preencheram os critérios de inclusão. A faixa etária da amostra foi entre 15 e 79 anos. Do total de punções, 49,5% (46) foram relatadas como benignas e 50,5% (47) como malignas.

No geral, uma sensibilidade de 96% (0,96) com IC 1,0-0,90, uma especificidade de 98% (0,97) com IC 1,0-0,93, um VPP de 98% e VPN de 96%.

A sensibilidade diagnóstica para as categorias IV, V e VI foi de 96% com especificidade de 100, 94 e 100%, respectivamente.

Conclusões: o sistema Bethesda aplicado à PAAF de nódulos tireoidianos aumenta a certeza diagnóstica e auxilia na decisão terapêutica.

Em nossa instituição temos uma boa correlação citopatológica, semelhante a outros trabalhos relatados na literatura. Isso permite prever adequadamente o risco de malignidade e facilitar a tomada de decisão.

Bibliografia

- Burman KD, Wartofsky L. Clinical practice. Thyroid nodules. *N Engl J Med* 2015; 373(24):2347-56.
- Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest* 2009; 39(8):699-706.
- Perri F, Giordano A, Pisconti S, Ionna F, Chiofalo MG, Longo F, et al. Thyroid cancer management: from a suspicious nodule to targeted therapy. *Anticancer Drugs* 2018; 29(6):483-90.
- Triantafyllou E, Papadakis G, Kanouta F, Kalaitzidou S, Drosou A, Saper A, et al. Thyroid ultrasonographic characteristics and Bethesda results after FNAB. *J BUON* 2018; 23(7):139-43.
- Fernández Sánchez J. Clasificación TI-RADS de los nódulos tiroideos en base a una escala de puntuación modificada con respecto a los criterios ecográficos de malignidad. *Rev Argentina Radiol* 2014; 78(3):138-48.
- Eszlinger M, Lau L, Ghaznavi S, Symonds C, Chandarana SP, Khalil M, et al. Molecular profiling of thyroid nodule fine-needle aspiration cytology. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13(7):415-24.
- Rodríguez González H, Pava Marín R, Castaño Herrera LF, Valencia García LV, Pava Ripoll AE. Evaluación de la precisión diagnóstica de la punción aspiración con aguja fina en pacientes con nódulo tiroideo. *Biosalud* 2017; 16(1):11-8.
- Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2017; 27(11):1341-6.
- Syed Z. Ali. Thyroid cytopathology: Bethesda and beyond. *Acta Cytol* 2011; 55(1):4-12.
- Gunes P, Canberk S, Onenerk M, Erkan M, Gursan N, Kilinc E, et al. A different perspective on evaluating the malignancy rate of the non-diagnostic category of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a single institute experience and review of the literature. *PLoS One* 2016; 11(9):1-10.
- Cibas ES, Baloch ZW, Fellegara G, Livolsi VA, Raab SS,

- Rosai J, et al. A prospective assessment defining the limitations of thyroid nodule pathologic evaluation. *Ann Intern Med* 2013; 159(5):325-32.
12. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol* 2012; 56(4):333-9.
 13. Granel-Villacha L, Fortea-Sanchis C, Laguna-Sastre JM, Escrig-Sos J. Performance of the Bethesda system in the cytopathological diagnosis of the thyroid nodule. *Cir Esp (Engl Ed)* 2018; 96(6):599-600.
 14. Murillo M, Palta A, Patiño G. Prueba diagnóstica entre la citología, biopsia por congelación e histopatología en el diagnóstico del nódulo tiroideo en pacientes atendidos en Solca desde el año 2009-2017. *Rev Oncol Ecu* 2020; 30(3):204-14. doi: <https://doi.org/10.14201/orl.25005>.
 15. Kholová I, Haaga E, Ludvik J, Kalfert D, Ludvikova M. Non-invasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like nuclear features (niftp): tumour entity with a short history. A review on challenges in our microscopes, molecular and ultrasonographic profile. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(2):250.
 16. Rodríguez-González M, González-Velasco C, Gómez-Muñoz MA, Sayagués-Manzano JM, Ludeña-de-la-Cruz MD. Cómo mejorar la precisión de los diagnósticos I y III del Sistema Bethesda. *Revista ORL* 2021; 12(4):303-12. doi: 10.14201/orl.25005.
 17. Asa SL. The role of immunohistochemical markers in the diagnosis of follicular-patterned lesions of the thyroid. *Endocr Pathol* 2005; 16(4):295-309.
 18. Baca SC, Wong KS, Strickland KC, Heller HT, Kim MI, Barletta JA, et al. Qualifiers of atypia in the cytologic diagnosis of thyroid nodules are associated with different Affirma gene expression classifier results and clinical outcomes. *Cancer Cytopathol* 2017; 125(5):313-22.

Contribución de autores

Cada autor ha contribuido en las distintas etapas de elaboración del artículo: concepción, diseño, ejecución, análisis, redacción, revisión. Todos los autores conocen, participan y están de acuerdo con el contenido del manuscrito.

Carolina Guarneri, ORCID 0000-0001-7680-6164

Ulises Parada, ORCID 0000-0002-5451-1426

Lucía Fernández, ORCID 0000-0002-3051-7073

Roberto Taruselli, ORCID 0000-0002-1370-0132

Luis Cazabán, ORCID 0000-0001-7251-8077