

Oligodoncia debida a una forma leve de displasia ectodérmica hipohidrótica. Desde una visión integral: acercamiento al diagnóstico genético, impacto a nivel bio-psico-social y manejo de la restauración. A propósito de un caso clínico

Oligodondy due to mild hypohydrotic ectodermal dysplasia. From a comprehensive vision: approach to genetic diagnosis, impact at the psychosocial level and management of the restoration.
A case report

Oligodontia debida a uma forma leve de displasia ectodérmica hipohidrótica. A partir de uma visão integral: abordagem ao diagnóstico genético, impacto a nível bio-psico-social e manejo da restauração.
Sobre um caso clínico

ANA BATALLA⁽¹⁾, ÁLVARO BARBONI⁽²⁾, VICTOR RAGGIO⁽³⁾

(1) Médico Genetista Pediátrico. Uruguay.
Correo electrónico: a.batalla.alvarez@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9699-442X

(2) Odontólogo. Uruguay.
Correo electrónico: odontobarboni@gmail.com
ORCID: 0009-0003-8923-032X

(3) Prof. Agdo. Departamento de Genética,
Facultad de Medicina, Universidad de la
República. Montevideo, Uruguay.
Correo electrónico: vraggio@yahoo.com
ORCID: 0000-0001-5389-5002

RESUMEN

La displasia ectodérmica hipohidrótica (DEH) es una genodermatosis caracterizada por afectación de la piel y sus anexos. Su prevalencia se aproxima a 1/5000 recién nacidos en el mundo. Presenta heterogeneidad de locus por lo que su herencia puede ser: autosómica dominante (HAD), autosómica recesiva (HAR) y recesiva ligada al cromosoma X (RLX). Puede detectarse en etapa prenatal, pero en general el diagnóstico se realiza en la primera infancia. La DEH leve se ve en mujeres portadoras de una mutación en el gen EDA (Xq12-13.1). Su expresividad es variable, pero puede llegar a tener gran repercusión bio-psico-social. El tratamiento se define como paliativo, con el uso de cremas hidratantes, control ambiental, prótesis dentales. Un trabajo sobre gemelares diagnosticados en período prenatal y tratados con una enzima sintética intrauterino abre gran expectativa sobre la posibilidad de la terapia enzimática o génica. Presentamos el caso de una niña de 4 años con oligodoncia y afectación leve de piel que cuenta con antecedentes familiares por línea materna descritos como eczema y dermatitis atópica, en la cual se realizó estudio genético que identificó una variante probablemente patogénica en el gen EDA.

Para definir la patogenicidad de esta variante, se plantea analizar la segregación en la familia materna, junto con la profundización del análisis fenotípico en estos familiares.

Palabras clave: displasia ectodérmica, piel, dermatología, oligodoncia, odontología pediátrica, genética, herencia ligada al cromosoma X

ABSTRACT

Hypohydrotic ectodermal dysplasia (HDE) is a genodermatosis characterised by involvement of the skin and its annexes. Its prevalence is close to 1/5.000 newborns in the world. It presents heterogeneity of locus so its inheritance mechanism can be autosomal dominant (ADI), autosomal recessive (ARI) and recessive linked to the X chromosome (RLX). It can be detected at the prenatal stage, but in general the diagnosis is made in early childhood. Mild HDE is seen in women with a mutation in the EDA gene (Xq12-13.1). Its expressiveness is variable, but it can have a great bio-psycho-social impact. The treatment is defined as palliative, with the use of moisturisers, environmental control, dental prostheses. A work on twins diagnosed in the prenatal period and treated with an intrauterous synthetic enzyme opens great expectation about the possibility of enzymatic or gene therapy. We present the case of a 4-year-old girl with oligodontia and mild skin involvement who has a family history described as eczema and atopic dermatitis, in which a genetic study was carried out that identified a probably pathogenic variant in the EDA gene.

To define the pathogenicity of this variant, it is proposed to analyse the segregation in the maternal family, along with the deepening of the phenotypic analysis in these family members.

Key words: Ectodermal dysplasia, skin, dermatology, oligodontics, paediatric dentistry, genetics, X-linked inheritance

RESUMO

A displasia ectodérmica hipo-hidrótica (DEH) é uma genodermatose caracterizada pelo envolvimento da pele e seus anexos. Sua prevalência se aproxima de 1/5000 recém-nascidos no mundo. Apresenta heterogeneidade de locus pelo que sua herança pode ser: autossômica dominante (HAD), autossômica recesiva (HAR) e recesiva ligada ao cromossomo X (RLX). Pode ser detectado na fase pré-natal, mas em geral o diagnóstico é feito na primeira infância. A DEH leve é vista em mulheres portadoras de uma mutação no gene EDA (Xq12-13.1). Sua expressividade é variável, mas pode ter grande repercussão bio-psico-social. O tratamento é definido como paliativo, com o uso de cremes hidratantes, controle ambiental, próteses dentárias. Um trabalho sobre gêmeos diagnosticados no período pré-natal e tratados com uma enzima sintética intrauterino abre grande expectativa sobre a possibilidade de terapia enzimática ou génica. Apresentamos o caso de uma menina de 4 anos com oligodontia e comprometimento leve da pele que tem antecedentes familiares por linha materna descrito como eczema e dermatite atópica, na qual foi realizado um estudo genético que identificou uma variante provavelmente patogénica no gene EDA.

Para definir a patogenicidade desta variante, propõe-se analisar a segregação na família materna, juntamente com o aprofundamento da análise fenotípica nesses familiares.

Palavras-chave: displasia ectodérmica, pele, dermatologia, oligodontia, odontologia pediátrica, genética, herança ligada ao cromossomo X

INTRODUCCIÓN

La DEH es una genodermatosis cuyo mecanismo de herencia puede ser autosómico dominante (HAD), autosómico recesivo (HAR) o recesivo ligado al cromosoma X (RLX) y tiene una prevalencia a nivel mundial de 1 en 5000-10000 recién nacidos, pero se piensa esté subestimada en su frecuencia. Afecta a todas las poblaciones humanas, presenta expresividad variable y suele detectarse en el período neonatal o en la primera infancia⁽¹⁾.

La presentación clínica típica se caracteriza por afectación de piel y sus anexos, además de poder presentar una facies particular (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas de la DEH

Cabello fino y escaso, cejas y pestañas despobladas.
Alteración en la forma y/o el número de las piezas dentales, configurando hipo u oligodoncia. Anomalías en la erupción dental.
Piel seca, fina, con áreas despigmentadas, eczemas e hiperqueratosis localizadas.
Alteración en la forma de las uñas o su ausencia.
Disminución del número de glándulas sudoríparas con su consecuencia en la termo-regulación.
Episodios reiterados de hipertermia.
Facies con: arrugas infraoculares, hiperpigmentación periorbitaria, nariz en silla de montar, hipoplasia mandibular

Fuente: elaboración propia

Las formas con HAD y HAR tienen igual presentación en ambos sexos, en las RLX el fenotipo se ve atenuado en las mujeres.

Se conocen 7 genes relacionados a la vía ectodisplasia/NF- κ B cuyas mutaciones provocan DEH:

- . el gen EDA (Xq12-13.1) que codifica el morfógeno epitelial ectodisplasia-A de la familia del factor de necrosis tumoral
- . el gen EDAR (2q13) que codifica al receptor de la ectodisplasia-A
- . el gen EDARADD (1q42.3) que codifica la proteína asociada a EDAR
- . el gen IKBKG (Xq28) causa DEH con inmunodeficiencia
- . y los genes WNT10A, NFKBIA, EDA2R⁽¹⁾.

Cluzeau et al., mencionan que más del 90% de los casos de DEH son causados por 4 genes: EDA, EDAR, EDARADD y WNT10A⁽²⁾.

En 2023, Wu y et al., identificaron la presencia de variantes en el gen EVC2, asociado a disostosis acrofacial, la cual incluye alteraciones dentarias, y EDA en un paciente con severa oligodoncia y DEH ligada al cromosoma X. Este podría ser uno de los genes modificadores que influyen en la presentación clínica odontológica de la DEH⁽³⁾.

El diagnóstico genético de DEH se establece al identificar una variante patogénica en hemisigosis en el gen EDA en un varón afectado, o al identificar variantes bialélicas en los genes EDAR, EDARADD o WNT10A en afectados de ambos sexos⁽¹⁾. Para las formas leves de DEH el diagnóstico genético se hace en una persona del sexo femenino afectada, que tiene una variante patogénica en heterocigosis en el gen EDA, o en personas de ambos sexos que tienen una variante patogénica

en heterocigosis en los genes EDAR, EDARADD o WNT10A⁽⁴⁾. En todos los casos esta condición presenta una importante repercusión en el área física, pero también en la esfera psico-social.

El mal manejo de la termoregulación condiciona la concurrencia de las personas afectadas a diferentes lugares de esparcimiento, como reuniones familiares, eventos, áreas con gran exposición al sol o calor. Además, la apariencia física, ya sea por la hipotricosis, la afectación de la piel o el aspecto de la sonrisa puede afectar la autoestima y condicionar la interacción social, pudiendo llegar incluso a repercutir en el desarrollo social. Rebok G et al. menciona que, de acuerdo con la psicología infantil, una sonrisa saludable es un medio por el cual los niños comienzan a formar relaciones interpersonales y la autoestima^(4, 5).

El proceso de desarrollo dentario, denominado odontogénesis, es un proceso fisiológico de evolución continua, en el cual los cambios histológicos, fisiológicos y bioquímicos tienen lugar de forma simultánea y progresiva cumpliendo las siguientes etapas: iniciación, proliferación, histodiferenciación, morfodiferenciación, aposición, mineralización y erupción⁽⁵⁾. Se entiende como anodoncia a la ausencia congénita de uno o más dientes. Esta se clasifica en total o parcial. La anodoncia parcial puede involucrar uno (hipodoncia) o más dientes (oligodoncia)⁽⁵⁾.

La normoclusión refiere a la correcta relación entre la arcada dentaria superior e inferior, lo que conlleva a un crecimiento armónico de ambos maxilares y sus estructuras osteo-cartilago-mucosas, con influencia en el sistema neuromuscular vegetativo y la función respiratoria y deglutoria⁽⁶⁾. La oligodoncia es una de las tantas causas de la entidad llamada maloclusión, con importante repercusión sobre el normal desarrollo del macizo facial.

Presentamos el caso de una niña con fenotipo compatible con displasia ectodérmica hipohidrotica leve, que presenta una variante clasificada como Variante de Significado Incierto (VUS) en el gen EDA, la cual se analiza en profundidad.

El gen EDA se localiza en Xq13.1, sus regiones codificantes están distribuidas en 8 exones y codifica la ectodisplasia A, una proteína de 391 aminoácidos y 6 dominios funcionales; pertenece a la familia del Factor de Necrosis Tumoral Alfa y presenta principalmente 2 isoformas: EDA-A1 y EDA-A2. Es importante para el normal desarrollo de derivados del ectodermo (cabello, dientes, glándulas sudoríparas) y tiene alta conservación entre especies. Regula varios genes de la vía de la NF κ B a través de la unión a su receptor, una proteína de membrana codificada por el gen EDAR. El mecanismo patogénico de las mutaciones en EDA es de pérdida de función⁽⁷⁾.

Determinar la patogenicidad de esta variante es de gran importancia tanto para la paciente, a quien le permitiría arribar al diagnóstico genético, como para sus familiares, en

quienes podría determinarse el estado de portador, y realizar asesoramiento e incluso prevención.

CASO CLÍNICO

Paciente de 4 años, sexo femenino, hija de pareja sana no consanguínea. Sin patología perinatal evidente, bien controlada en salud, con buen crecimiento y desarrollo.

Derivada a consulta con Genetista desde Pediatría a los 2 años de vida por presentar lesiones hipopigmentadas en piel y falta de piezas dentarias.

En la anamnesis surge el dato de que su madre presentó eczema, y una prima por línea materna presenta dermatitis atópica severa (Figura 1).

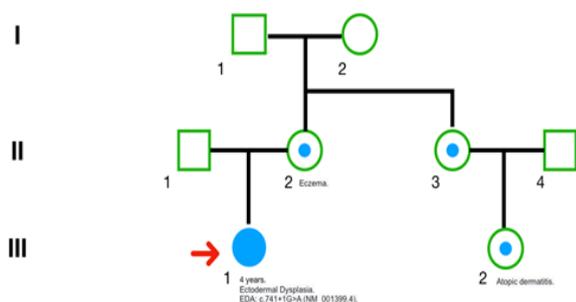


Figura 1. Genealogía donde se identifican integrantes que presentan fenotipo relacionado a la condición de la paciente (círculo azul dentro de la figura). La paciente índice está indicada por una flecha.

Fuente: Ana Batalla

Del examen físico destaca: cutis claro, finas arrugas lineales longitudinales en bulbo nasal, labios algo gruesos y evertidos, hemangioma interescapular, lesiones hipopigmentadas dispersas en piel, piel algo seca, cabello y uñas de aspecto normal, falta de piezas dentales, y las que están presentes son de forma cónica (Figura 2).



Figura 2 A.



Figura 2 B.

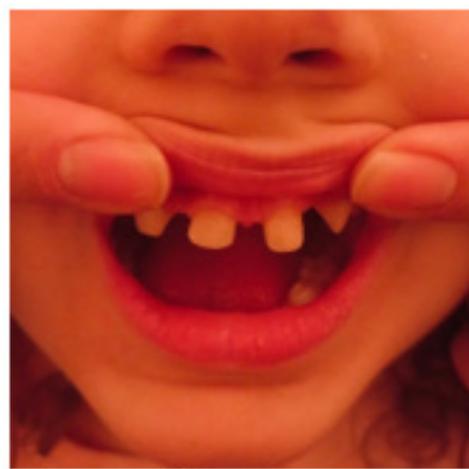


Figura 2 C.

Figura 2. A.: Lesiones hipopigmentadas en miembros inferiores. B. Piezas dentales de forma cónica y ausencia de piezas. C. Cambio en la sonrisa desde la primera etapa del proceso de restauración odontológica.

Fuente: Imágenes obtenidas por Ana Batalla (2.A y 2.B), y aportada por padres (2.C).

Se solicita paraclínica para evaluar extensión lesional y para comenzar a investigar la etiología, con los siguientes resultados: resonancia magnética de cráneo y ecografía de abdomen y aparato urinario: normal. La radiografía odontológica evidencia que faltan piezas dentarias, no existen yemas de las mismas. Cariotipo constitucional en sangre venosa: 46, XX.

Dado que se trata de un fenotipo heterogéneo y del que se podían plantear algunos diagnósticos diferenciales ante la presentación leve de la enfermedad (fundamentalmente con formas genéticas de oligodoncia o dentinogénesis imperfecta) se recurrió a la secuenciación de exoma mediante secuenciación masiva de *reads* cortos, lo que permite analizar todos los genes potencialmente implicados en el fenotipo: se detectaron 2 variantes en el gen *EDA*(NM_001399.4): c.739C>G;p. (Gln247Glu) y c.741+1G>A, ambas en heterocigosis y formando parte de un mismo haplotipo (en cis). En nuestra paciente el gen *EVC2* no fue analizado.

Dado el hallazgo, y con el planteo diagnóstico de displasia ectodérmica hipohidrotica leve, se sugirió solicitar la búsqueda de la variante con afectación de splicing que presenta la paciente, en su madre, su tía y su prima por línea materna, con el fin de analizar la segregación de las variantes en la familia. No contamos aún con estos estudios.

A su vez se la contacta con un equipo interdisciplinario de

odontostomatología de una Universidad privada, donde se inicia la primera etapa del tratamiento protésico, al cual la paciente presenta excelente adaptación.

DISCUSIÓN

La displasia ectodérmica hipohidrotica es una condición donde se ve afectada la piel y algunos o todos sus anexos.

La edad del diagnóstico es generalmente al nacimiento o en la primera infancia, pero, en las formas leves puede incluso pasar de ser percibida o confundirse con otras enfermedades, conduciendo a diagnósticos retrospectivos. Tal parece ser el caso de esta familia, en su madre con un planteo de eczema, o en su prima por línea materna con dermatitis atópica.

Nuestra paciente presenta dos variantes, formando un alelo compuesto (en *cis*), en el gen *EDA*:

- una variante de cambio de sentido (*missense*): (NM_00139.4: c.739C>G; p. (Gln247Glu) en la cual se produce la sustitución de un aminoácido polar sin carga (glutamina) por uno ácido, esto es, con carga negativa (ácido glutámico) en el exón 5 del gen, clasificada como de significado incierto y para la cual los predictores in-silico no prevén afectación de la proteína.

- y una variante en una región canónica de *splicing*, (NM_001399.4: c.741+1G>A), que por la posición del cambio predice una alteración del proceso de *splicing* sin predicción de alteración del marco de lectura; sin embargo, si afecta a una región crítica para la proteína codificada, impactando en menos del 10% del tamaño de la misma. Predictores in-silico la clasifican como probablemente patogénica⁽⁸⁾, dado que probablemente provoca un cambio estructural y funcional en la Ectodisplasia A, por lo que se asume que resulta en pérdida de la función del gen, siendo este un mecanismo conocido para las afecciones asociadas al gen *EDA*⁽⁹⁾. Sin embargo, esto no se ha confirmado a nivel experimental.

Estas variantes no están descritas en las bases de datos de variantes a nivel poblacional (gnomAD, 1000Genomes), por lo que su frecuencia poblacional sería extremadamente baja, lo que concuerda con variantes causantes de enfermedades de baja frecuencia.

Con los datos disponibles sobre las variantes consideramos que la mutación que provoca un cambio en el *splicing* es la causante de la enfermedad en este caso (**Figura 3**), si bien no se puede descartar absolutamente un efecto combinado con la otra variante sobre la función protéica⁽¹⁰⁾.

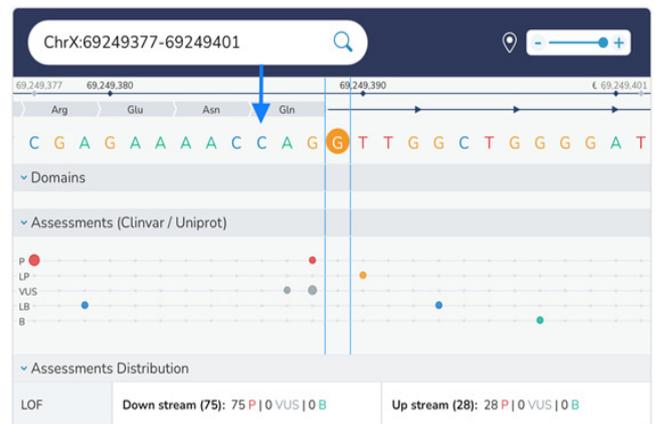


Figura 3. Detalle de la región de la secuencia del gen donde se marca con círculo naranja la ubicación de la variante que afecta el *splicing*, y con flecha azul la ubicación de la mutación *missense*. El sector inferior de la figura muestra las clasificaciones previas en relación a la patogenidad (basadas en Richard et al, 2015) que han recibido variantes en la región. No se encuentran valoraciones para las posiciones de las variantes encontradas en nuestra paciente. Las posiciones que la flanquean han sido clasificadas como probablemente patogénicas o patogénicas, especialmente: 741+2

Fuente: Modificada a partir de: <https://franklin.genoox.com/clinical-db/variant/snp/chrX-69249389-G-A?app=assessment-tools>

En cuanto a la transmisión de esta condición, si su madre presenta la misma mutación entonces el diagnóstico para ella sería de DEH leve y no de eczema. Lo mismo pasaría con su prima por línea materna que de presentar esta misma variante, el diagnóstico sería DHE leve y no de dermatitis atópica. De confirmarse esta hipótesis, el riesgo para la descendencia de nuestra paciente al ser una patología ligada al cromosoma X sería: 50% de hijos varones afectados por DEH, y 50 % de hijas mujeres afectadas por DEH leve. El diagnóstico diferencial a tener en cuenta en este caso son las formas de oligodoncia aislada, en cuyo caso la única manifestación sería la ausencia de 6 o más piezas dentarias sin tomar en cuenta los terceros molares⁽¹¹⁾. Las complicaciones más comunes en la DEH se dan en la termorregulación, para las que se indican las medidas de cuidado, y en el aparato masticatorio involucrando el desarrollo facial. Pero no hay que desestimar el impacto psico-social que conlleva, relacionado con el grado de afectación física. La adecuada hidratación de la piel es esencial, junto con el cuidado apropiado de uñas y cabello, y eventualmente el uso de artículos estéticos. Al momento, nuestra paciente se encuentra en tratamiento de rehabilitación odontológica, con muy buena aceptación del mismo. Se está intentando una restauración gradual de las piezas dentarias faltantes, acompañando el normal desarrollo del macizo facial, lo que se manifiesta en una mayor expresión de la sonrisa, y mejor interacción con los pares e integración social. Se espera que la instauración temprana del tratamiento sea favorable tanto en el desarrollo maxilofacial, como a nivel psico-social. Un artículo publicado por el Schneider en 2018 habla sobre el resultado del uso de una proteína recombinante a nivel intrauterino en fetos biamnióticos bicoriales con diagnóstico prenatal de DHE, los cuales no presentaron

signos de la patología al nacer y permanecieron sin estar afectados al cumplir 22 meses de vida⁽¹²⁾, lo que puede ser una alternativa de tratamiento al futuro. En conclusión, analizamos el caso de una paciente en quien planteamos una forma leve de DEH, por una mutación en el gen *EDA* (ligado al cromosoma X). Esta es una condición poco frecuente, con fenotipo variable, pero que puede tener un importante impacto en la calidad de vida y el desarrollo físico y psico-social. En el caso de esta paciente la variante hallada nos permite sospechar el diagnóstico, pero requerimos del análisis de otros integrantes de la familia para tener mayor certeza y así poder realizar un correcto asesoramiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Wright JT, Grange DK, Fete M. Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. 2003 Apr 28 (Updated 2022 Oct 27). In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1112/>
2. Cluzeau C, Hadj-Rabia S, Jambou M, Mansour S, Guigue P, Masmoudi S, Bal E, Chassaing N, Vincent MC, Viot G, Clauss F, Manière MC, Toupenay S, Le Merrer M, Lyonnet S, Cormier-Daire V, Amiel J, Faivre L, de Prost Y, Munnich A, Bonnefont JP, Bodemer C, Smahi A. Only four genes (*EDA1*, *EDAR*, *EDARADD*, and *WNT10A*) account for 90% of hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia cases. *Hum Mutat.* 2011 Jan;32(1):70-2. doi: 10.1002/humu.21384. PMID: 20979233.
3. Wu Y, Sun J, Zhang C, Ma S, Liu Y, Wu X, Gao Q. The oligodontia phenotype in a X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia patient with a novel *EVC2* variant. *Heliyon.* 2023 Dec 6;10(1):e23056. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e23056. PMID: 38163170; PMCID: PMC10756976.
4. Rebok G, Riley A, Forrest C, Starfield B, Green B, Robertson J. Elementado school-aged children's report of their HealthKit: a cognitive interviewing study. *Qualitas Life Res.* 2001;10(1):59-70.
5. Abanto J1, Imparato JCP2, Guedes-Pinto AC3, Bönecker M4. Anomalías dentarias de impacto estético en odontopediatría: características y tratamiento. *Rev Estomatol Herediana.* 2012;22(3):171-8.
6. Herrera D, Belmonte S, Herrera E. Alteraciones del desarrollo maxilofacial. Prevención de la maloclusión. *Archivo. argent. pediatr.* 2006;104(1):75-79.
7. Noriega-Juárez Miguel A., García-Delgado Constanza, Villaseñor-Domínguez América, Mena-Cedillos Carlos A., Toledo-Bahena Mirna, Valencia-Herrera Adriana et al. Displasia ectodérmica hipohidrotica ligada al cromosoma X de novo por variante recurrente en un paciente mexicano. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* (revista en la Internet). 2020;77(4):212-217. (citado 2024 Mayo20) Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665_11462020000400212&lng=es. Epub 29-Sep 2020. <https://doi.org/10.24875/bmhim.19000209>.
8. Christos Kopanos, Vasilis Tsiolkas, Alexandros Kouris, Charles E Chapple, Monica Albarca Aguilera, Richard Meyer, Andreas Massouras. VarSome: the human genomic variant search engine. *Bioinformatics.* 2019;35(11):1978-1980. <https://varsome.com/variant/hg38/EDA%3Ac.741%2B1G%3EA?annotation-mode=germline>.
9. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25741868; PMCID: PMC4544753.
10. Genoox. (s.f.). Franklin: Plataforma de interpretación genética. <https://www.genoox.com/franklin>.
11. Letra A, Chiquet B, Hansen-Kiss E, et al. Nonsyndromic Tooth Agenesis Overview. 2021 Jul 22. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572295/>
12. Wahlbuhl M, Kowalczyk-Quintas C, Vigolo M, Kirby N, Tannert C, Rompel O, Rascher W, Beckmann MW, Schneider P. Prenatal Correction of X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. *N Engl J Med.* 2018 Apr 26;378(17):1604-1610. doi: 10.1056/NEJMoa1714322. PMID: 29694819.

Notas de los autores: Este trabajo se presentó en octubre del corriente, en el XIX Congreso Latinoamericano de Genética a desarrollarse en Guadalajara México, mediante la modalidad de comunicación libre.

Contamos con carta de autorización de publicación de los autores, y consentimiento firmado del tutor del paciente del caso clínico.

Nota del editor: El editor responsable por la publicación de este trabajo es Leda Roche.

Nota de disponibilidad de datos: El conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio se encuentran disponibles solicitándolos al mail del autor: a.batalla.alvarez@gmail.com.

Nota de contribución autorial: Dra. Ana Batalla. Concepción y diseño del trabajo. Recolección de los datos, análisis e interpretación de los mismos. Elaboración del borrador y escritura del mismo. Dr. Alvaro Barboni. Concepción y diseño del trabajo. Recolección de los datos, análisis e interpretación de los mismos. Elaboración del borrador y escritura del mismo. Dr. Víctor Raggio. Concepción y diseño del trabajo. Análisis de los datos e interpretación de los mismos. Supervisión del trabajo.