



CASO CLÍNICO

Chronic mucocutaneous candidiasis: case report

Candidiasis mucocutánea crónica: reporte de un caso

Luis Alexis Peláez Yáñez¹  , Odalys Orraca Castillo^{1,2} , Mayelín García García¹ , Alberto Lugo Hernández¹ , Michel Alberto Lorenzo Rodríguez¹ , Adrián Alejandro Vitón-Castillo^{1,3}  

¹Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital Pediátrico Provincial “Pepe Portilla”, Servicio de Inmunología. Pinar del Río, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Clínica Central “Cira García”. La Habana, Cuba.

³Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna”. Pinar del Río, Cuba.

Citar como: Peláez Yáñez LA, Orraca Castillo O, García García M, Lugo Hernández A, Lorenzo Rodríguez MA, Vitón-Castillo AA. Chronic mucocutaneous candidiasis: case report. Salud, Ciencia y Tecnología. 2024;4:.1368. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2024.1368>

Recibido: 03-03-2024

Revisado: 02-06-2024

Aceptado: 14-08-2024

Publicado: 15-08-2024

Editor: Dr. William Castillo-González 

ABSTRACT

Chronic mucocutaneous candidiasis is characterized by infections caused by *Candida* sp, usually *Candida albicans*, which may be persistent or recurrent on skin, mucous membranes and nails; generally confined on the cutaneous surface and occasionally systemic dissemination. This can be associated to endocrinopathies and autoimmunity. We report a case of chronic mucocutaneous candidiasis with liver disease secondary to treatments with fluconazole, with positive response to topical treatments of itraconazole and others, as well as immunostimulation.

Keywords: Chronic Mucocutaneous Candidiasis; *Candida Sp*; Itraconazole; Immunostimulation.

RESUMEN

La candidiasis mucocutánea crónica se caracteriza por infecciones causadas por *Candida* sp, generalmente *Candida albicans*, que pueden ser persistentes o recurrentes en piel, mucosas y uñas; generalmente confinadas en la superficie cutánea y ocasionalmente con diseminación sistémica. Puede asociarse a endocrinopatías y autoinmunidad. Se presenta un caso de candidiasis mucocutánea crónica con hepatopatía secundaria a tratamientos con fluconazol, con respuesta positiva a tratamientos tópicos de itraconazol y otros, así como a inmunoestimulación.

Palabras clave: Candidiasis Mucocutánea Crónica; *Candida Sp*; Itraconazol; Inmunoestimulación.

INTRODUCCIÓN

Los errores innatos de la inmunidad aparecen a consecuencia de afectaciones en los genes que intervienen en la codificación de proteínas, cuyo rol es importante en el adecuado funcionamiento del sistema inmune de un individuo.^(1,2,3,4,5,6)

Las afectaciones de la piel y las mucosas constituyen las manifestaciones clínicas características de la candidiasis mucocutánea crónica (CMC), un síndrome heterogéneo infrecuente que se caracteriza, fundamentalmente, por deficiencias en la respuesta inmunitaria frente a hongos, especialmente contra *Candida albicans*. El daño orgánico se establece a nivel de la piel, mucosas y uñas, aunque también otros órganos pueden ser afectados.^(1,6,7,8)

La respuesta inmune celular juega un papel fundamental en la defensa del organismo contra hongos.

La presencia de afectaciones del adecuado funcionamiento de la interleucina 12 (IL-12) y sus receptores, mutaciones en el factor transductor de señal y activador de la transcripción (STAT1), así como defectos en el eje IL-12-interferón gamma se relacionan con la inadecuada respuesta contra *Candida sp* en individuos afectados por esta inmunodeficiencia.^(1, 6,9,10,11,12,13,14,15)

REPORTE DEL CASO

Se trata de una paciente femenina, de 11 años de edad, producto de un primer embarazo, a término, nacida de parto eutócico y con adecuado peso al nacer. Recibió lactancia materna exclusiva hasta el año de edad. No existió antecedente de inmunodeficiencias en la familia, con esquema de vacunación completo con BCG, sin reacciones secundarias y caída del cordón umbilical a los seis días aproximadamente. Desde los seis meses de vida manifestó candidiasis oral y de comisuras labiales, así como cuadros de dermatitis frecuentes; a los tres años de edad comenzó con onicomicosis. Tuvo dos neumonías, a los tres y a los cinco años, respectivamente, para las cuales llevó tratamientos antibióticos por vía endovenosa.

Las afectaciones dermatológicas eran recidivantes, con lesiones permanentes de piel y uñas desde los tres años de edad. Desde los seis meses de edad hasta los cuatro años aproximadamente, hizo tratamiento con fluconazol logrando mejorías transitorias, donde con las recaídas se hacía necesario volver a indicar este antimicótico de acción sistémica.

A los cuatro años de edad fue intervenida quirúrgicamente por litiasis vesicular y a los cinco años de edad se atendió en el Instituto de Gastroenterología donde se le detectaron cifras muy elevadas de transaminasas hepáticas con valores entre 600 y 700 unidades por mililitro con hepatomegalia, indicando biopsia, con resultado que descartó una hepatitis autoinmune.

A los siete años de edad se atendió en el Hospital Pediátrico del Cerro en Ciudad de la Habana por presentar lesiones micóticas severas en comisuras labiales e interior de la boca, así como en las uñas de las manos. Le fue indicado anfotericín B, donde se administraron 8 bulbos de un total de 18, pues presentó reacción adversa (cianosis).

En el año 2018, a sus 8 años de edad, inició seguimiento y tratamiento en la consulta provincial de Inmunología de Pinar del Río, donde atendiendo a sus antecedentes patológicos personales le fueron indicados estudios inmunológicos, realizándose diagnóstico e indicación de tratamiento.

Al examen físico se encontró talla de 122 cm y peso de 22 kg (entre el percentil 25 y 50), aún sin evidencia de desarrollo puberal. En la mucosa oral presentó signos inflamatorios y placas pseudomembranosas blanquecinas adherentes, así como enrojecimiento en bordes de los párpados de ambos ojos. En los dedos de ambas manos se identificó hiperqueratosis y onixis (figura 1).

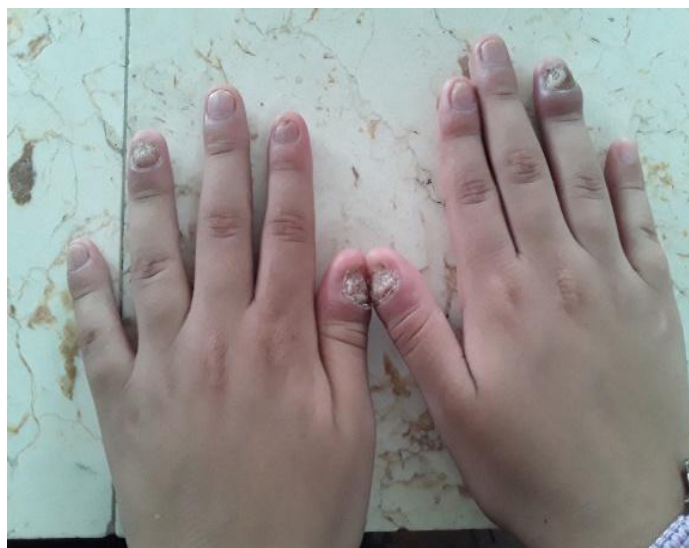


Figura 1. Las uñas de los pulgares y anulares de ambas manos están engrosadas y distróficas y con eritema en los pliegues periungueales

Se realizó raspado de piel y de uñas afectadas donde se tomaron las escamas obtenidas, las cuales se sembraron en agar-dextrosa-sabouraud; se incubaron a temperatura ambiente hasta 5 días. En ese transcurso crecieron colonias blanquecinas cremosas a las cuales se realizó un examen directo al microscopio óptico, donde se pudieron apreciar células levaduriformes gemando o no, y se les realizó coloración de Gram donde se observaron levaduras coloreadas gram positivas. A dichas colonias se les realizó prueba con suero de carnero donde aparecieron tubos germinativos, hallazgos característicos de *Candida albicans*. Se realizaron pruebas

de sensibilidad a antimicóticos para *Candida albicans* donde se reportó sensibilidad positiva a todos los antimicóticos evaluados.

Se realizó pruebas cutáneas demoradas (intradermorreacción a candidina y tricoftina), las cuales resultaron negativas a las 24, 48 y 72 horas, lo que orientó el defecto en la respuesta celular mediada por linfocitos T a *Candida sp*, fundamentalmente.

Se realizó leucograma con diferencial que mostraron valores normales de leucocitos con cantidades de las diferentes células blancas dentro de los límites de normalidad, lámina periférica normal. Los estudios de hormonas tiroideas T3 y T4 así como de TSH arrojaron valores normales. El antígeno de superficie de la hepatitis B y anticuerpos anti C fueron negativos, así como el test de VIH por ELISA y pruebas de proteína C reactiva. Los inmunocomplejos circulantes y factor reumatoideo fueron negativos.

Se realizó dosificación de inmunoglobulinas séricas y complemento, los cuales resultaron normales:

IgG: 13,07 g/L(6,80-14,45)

IgA: 1,36 g/L(0,70-3,74)

IgM: 1,44 g/L(0,40-2,50)

C3: 1,18 g/L(0,75-1,35)

C4: 0,14 g/L(0,09-0,36)

El estudio hepático mostró cifras elevadas de TGP y TGO en el orden entre 100 y 120 unidades por mililitro; la ecografía señaló hepatomegalia difusa ligera, patrón granular fino.

Desde el inicio de su terapia se indicó tratamiento inmunomodulador con factor de transferencia y tratamiento local de las lesiones bucales con buches de itraconazol por la noche y también solución de clorhexidina al 0,2 % para enjuague bucal durante siete días al aparecer dichas lesiones. También comenzó tratamiento con Sanaquit que incluía loción de uso tópico o en su defecto loción de sulfato de cobre al 3 % para la onicomosis, logrando mejoría casi completa de todas sus lesiones hasta la fecha y con cifras completamente normales de sus transaminasas hepáticas.

A los 10 años de edad comenzó a presentar piodermitis caracterizada por cuadros de forunculosis recidivante indicándosele exudado de lesiones de piel y antibiograma detectándose la presencia de *S. aureus* con sensibilidad a cotrimoxazol. se le indicó tratamiento oral de cotrimoxazol así como la aplicación de ungüento de mupirocina en fosas nasales y zonas de pliegues como axilas y regiones inguinales logrando respuesta clínica completa.

DISCUSIÓN

La CMC es una inmunodeficiencia primaria y comprende un grupo de enfermedades con gran heterogeneidad clínica; los síntomas de esta enfermedad comienzan en la infancia en cerca del 80 % de los pacientes.^(1,16) Existe una afectación de la respuesta inmune celular mediada por células T ante *Candida albicans*, generalmente con una respuesta normal de las células B frente a los antígenos generados contra ésta. Los pacientes, por lo regular, tienen una alteración en la respuesta celular con nula proliferación del linfocito T, con afección del factor inhibidor leucocitario y de la respuesta de hipersensibilidad retardada a *Candida*, como sucedió en la paciente de este estudio, en quien se demostró intradermorreacciones negativas.^(1,2,6)

La CMC puede asociarse a otras infecciones y también a endocrinopatías como hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison, diabetes mellitus y a procesos autoinmunes como vitiligo, sarcoidosis, anemia perniciosa y anemia hemolítica autoinmune,^(1,6,17,18) además, se ha asociado a timoma en pacientes adultos.⁽¹⁾

Atendiendo a patrones inmunológicos, tiempo de presentación, alteraciones asociadas, forma de herencia, y localización de las infecciones, la clasificación de CMC modificada por Kirkpatrick,¹⁷ clasifica a los pacientes en cinco subgrupos. Al subgrupo de clasificación de CMC autosómica recesiva pertenecen pacientes en los que las manifestaciones usualmente inician en la infancia, con infecciones persistentes en mucosa oral y el plato ungueal; el pronóstico es favorable si no desarrollan defectos endocrinos. Sin embargo, dada la ausencia de consanguinidad entre los padres de esta paciente, se descarta esta posibilidad. Los pertenecientes a CMC autosómica dominante presentan mayor afección que la forma autosómica recesiva, y se asocian otras infecciones,^(17,19) en el cual podría estar el caso que nos ocupa.

La CMC asociada a endocrinopatía, donde está el síndrome poliglandular autoinmunitario tipo I,⁽²⁰⁾ se distingue por hipotiroidismo y enfermedad de Addison y puede tener un inicio tardío,⁽²¹⁾ por lo que no se pudo descartar esta afección en el caso. Esta afección es el resultado de defectos en el gen regulador autoinmunitario AIRE, por lo cual en este caso se debe iniciar la búsqueda de mutaciones. Por su parte, la CMC granulomatosa difusa y la CMC de inicio tardío quedaron descartadas en esta paciente.

Dentro de los 10 grupos de la clasificación de los errores innatos de la inmunidad, este caso se corresponde con mayor posibilidad al grupo VI (defectos de la inmunidad innata e intrínseca), dado por las manifestaciones infecciosas a repetición con susceptibilidad a infecciones micóticas y estafilocócicas que ha presentado. Se descartan las enfermedades del grupo IV (enfermedades inmunes por disregulaciones) que se caracterizan

por infecciones micóticas pero la paciente no presenta manifestaciones de disregulación como son las poliendocrinopatías, típicas de estas entidades.⁽²²⁾

Entre las enfermedades del grupo VI se descartan aquellas con herencia autosómica recesiva puesto que los padres no poseen consanguinidad, con la posibilidad de un patrón de herencia autosómica dominante.⁽²²⁾ Al parecer se presenta en este caso una mutación de *novo* del gen; no se observan casos similares en su familia y a su vez, posee una hermana menor sana, lo que apoya la etiología genética que se sospecha. No obstante, su padre está bajo estudio ante tal posibilidad diagnóstica.

Dentro de las enfermedades autosómicas dominantes del grupo VI (defectos en la inmunidad innata e intrínseca), por las manifestaciones clínicas descritas, se sospecha una deficiencia de IL-17F,⁽¹⁰⁾ que se presenta con un patrón autosómico dominante⁽¹⁹⁾ y se caracteriza por foliculitis y candidiasis mucocutánea crónica,^(2,22) lo cual se corresponde con el cuadro clínico de la paciente.

La IL-17 es una citocina proinflamatoria secretada principalmente por células T activadas. Presenta varias isoformas (A-F).^(9,23) La IL-17^a es una citocina característica de las células Th17, aunque puede ser producida por otras líneas celulares como las células T $\gamma\delta$, NKT y TCD8+. Esta citocina favorece la diferenciación al patrón TH17 en la defensa frente a bacterias extracelulares y hongos, así como la migración de neutrófilos. Entre los miembros de la familia de la IL-17, la IL-17F presenta la homología más alta con la IL-17^a (60%).⁽⁹⁾ Los genes que codifican para los homodímeros IL-17^a e IL-17F de la citocina IL-17, se encuentran agrupados en el cromosoma 14A en el ratón y en el 6pR en el humano.⁽¹⁰⁾ La IL-17^a y la IL-17F pueden ser secretadas como homodímeros y heterodímeros,⁽²⁾ siendo el heterodímero IL-7A/F más potente que la IL-17A en la inducción de la expresión de quimiocinas. Esta citocina estimula varias células para la producción de mediadores inflamatorios IL-1, TNF α y otras citocinas, necesarios para el reclutamiento de neutrófilos y otros leucocitos, evento característico de la enfermedad inflamatoria.^(2,10)

La pérdida de función de STAT1 es otra enfermedad autosómica dominante dentro de este grupo que pudiera presentar la paciente que se discute.^(12,13,14,19) Se caracteriza además de la susceptibilidad a infecciones por hongos, bacterias, virus y autoinmunidad, por enteropatías y manifestaciones endocrinas como diabetes mellitus y tiroiditis,^(2,11,24) que no han estado presentes en la paciente hasta este momento, por lo que pudiera descartarse.

La conducta terapéutica hacia los pacientes con candidiasis mucocutánea crónica se basa en el tratamiento de las enfermedades infecciosas secundarias al déficit inmunológico y de las endocrinopatías y complicaciones asociadas.⁽⁸⁾ Con el tratamiento con factor de transferencia o extracto dializable de leucocitos,⁽⁸⁾ se ha reportado mejoría clínica de los pacientes con esta afección,⁽¹⁾ al igual que se aplicó con buena respuesta en este caso.

La paciente está actualmente con mejoría clínica evidente, a cuatro años de iniciado el tratamiento inmunomodulador y antimicótico, y sin efectos secundarios, donde los valores de las transaminasas hepáticas se mantienen en rangos de normalidad.

CONCLUSIONES

Actualmente se tiene mayor reconocimiento de los trastornos monogénicos asociados con una susceptibilidad incrementada a infecciones fúngicas. Los descubrimientos hasta ahora realizados indican dónde se ubica el conocimiento acerca de los errores innatos de la inmunidad y orientan en la ruta del análisis de los trastornos inmunitarios por inmunodeficiencias primarias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chávez MC, Marcelo JL, Gómez Y, González A, Pérez T. Candidiasis mucocutánea crónica. A propósito de un caso. *Revista cubana de hematología, inmunología y hemoterapia*. 2017;36(suplemento):1-6.
2. Flores C, Bonifaz A. Aspectos inmunológicos de la candidosis mucocutánea crónica. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica* [Internet]. 2020;18(4):296-305. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2020/dcm204l.pdf>.
3. Shafer S, Yao Y, Comrie W, Cook S, Zhang Y, Yesil G. Two patients with chronic mucocutaneous candidiasis caused by TRAF3IP2 deficiency. *Rev J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(1):256-61.
4. Marujo F, Pelham SJ, Freixo J, Cordeiro AI, Martins C, Casanova JL. A Novel TRAF3IP2 Mutation Causing Chronic Mucocutaneous Candidiasis. *Rev J ClinImmunol*. 2021;41(6):1376-9.
5. Frede N, Rojas-Restrepo J, Caballero Garcia de Oteyza A, Buchta M, Hübscher K, Gámez-Díaz L. Genetic Analysis of a Cohort of 275 Patients with Hyper-IgE Syndromes and/or Chronic Mucocutaneous Candidiasis. *Rev J ClinImmunol*. 2021;41(8):1804-38.

6. Egri N, Esteve-Solé A, Deyà-Martínez À, Ortiz de Landazuri I, Vlaga A, García AP. Primary immunodeficiency and chronic mucocutaneous candidiasis: pathophysiological, diagnostic, and therapeutic approaches. *Rev Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021;49(1):118-27.
7. García P, Aquino L, Vega DC, Ortega F, Arenas R. Candidiasis mucocutánea crónica en un paciente con síndrome poliendocrino autoinmunitario tipo 1. *Med Interna Mex*. 2022;38(6):1274,1278.
8. Santa Elena AM, Pantoja A, Cisneros N, Addine B de la C, Parada ME. Diagnóstico y evolución de un caso de candidiasis mucocutánea crónica. Available from: <http://www.cibamanz2020.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2020/paper/view/114/81>
9. Venturi P, González A, Carolina AM, Marín C, Angiolini SC, Sotomayor CE. Estudio del perfil th17 en pacientes pediátricos con candidiasis mucocutánea crónica de la provincia de Mendoza. *Arch Alerg e Inmunol Clínica [Internet]*. 2022;53:145,156. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Claudia-Sotomayor-5/publication/378139417_Th17_profile_in_chronic_mucocutaneous_candidiasis_pediatic_patients_in_Mendoza_province/links/65c8e6cb1e1ec12eff81acac/Th17-profile-in-chronic-mucocutaneous-candidiasis-pediat
10. Chimenez R, Tropeano A, Chirico V, Ceravolo G, Salpietro C, Cuppari C. IL-17 serum level in patients with chronic mucocutaneous candidiasis disease. *Rev Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(27):77-9.
11. Jobim M, Puel A, Ewald G, Gil BC, Migaud M, Fagundes IS, et al. Nova mutação no gene STAT1 associada com candidíase mucocutânea crônica. *Arq Asmas Alerg e Imunol*. 2020;4(3):354-9.
12. Blanco Lobo P, Lei WT, Pelham SJ, Guisado Hernández P, Villaoslada I, de Felipe B. Biallelic TRAF3IP2 variants causing chronic mucocutaneous candidiasis in a child harboring a STAT1 variant. *Rev Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(8):1804-12.
13. Carey B, Lambourne J, Porter S, Hodgson T. Chronic mucocutaneous candidiasis due to gain-of-function mutation in STAT1. *Rev Oral Dis*. 2019;25(3):684-92.
14. Baghad B, Benhsaien I, El Fatoiki FZ, Migaud M, Puel A, Chiheb S. [Chronic mucocutaneous candidiasis with STAT1 gain-of-function mutation associated with herpes virus and mycobacterial infections]. / Candidosecutanéomuqueusechronique avec mutation gain-de-fonction du gène STAT1 associée à des infections herpétiques et à mycobactérie. *Ann Dermatol Venereol*. 2020;147(1):41-5.
15. Vasconcelos D de M, Bertolini DL, Ferreira MD. Chronic mucocutaneous candidiasis associated with paracoccidioidomycosis in a patient with mannose receptor deficiency: First case reported in the literature. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021;54:e0008.
16. Frías MG, Rodríguez AC, Torres OU, Acosta G, Martínez E. Epidemiological data of candidiasis in a tertiary hospital in the State of Mexico. *Dermatol Rev Mex*. 2020;64(2):109-14.
17. Ramírez BG, Sáez de Ocaris M del M. Aspectos diagnósticos, fisiopatológicos y clínicos de la candidiasis mucocutánea crónica. Revisión de la literatura [Internet]. 2011. Available from: <http://repositorio.pediatrica.gob.mx:8180/handle/20.500.12103/1175>
18. García M, Pérez HF, Rojas CM, León X, Llausás E, García C. Chronic mucocutaneous candidiasis associated with autoimmunity and ectodermal dysplasia. A case report. *Rev Alerg Mex*. 2021;68(2):144-9.
19. Ostadi V, Sherkat R, Migaud M, Modaresadeghi SM, Casanova JL, Puel A. Functional analysis of two STAT1 gain-of-function mutations in two Iranian families with autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *Rev Med Mycol*. 2021; 59(2): 180-8.
20. Fierabracci A, Arena A, Toto F, Gallo N, Puel A, Migaud M. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APECED) in the Indian population: case report and review of a series of 45 patients. *Rev J Endocrinol Invest*. 2021;44(4):661-77.
21. Candelo PA, Arias DA, Victoria J. Candidiasis mucocutánea generalizada en una paciente con síndrome poliglandular tipo 1. A propósito de un caso. *Rev Argentina Dermatología [Internet]*. 2019;100. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2019000300101

22. Tangye SG, Al W, Aziz H, Charlotte B, Rundles C, Luis J. Human Inborn Errors of Immunity : 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee Internet. Journal of Clinical Immunology. Springer US; 2022. 1473-1507 p. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>.

23. Verda S, Mirza D, Mallory L, MD Z, Steven R. Inmunidad al error innato de la vía inmunitaria Th17 asociada con la candidiasis mucocutánea crónica: una revisión sistemática. Rev Medicam en dermatología. 2023;22:1197-203.

24. Chebli de Abreu, Nathalia Duarte S, Hyllo MJ, Neto A. Caso para el diagnóstico. Placas eritematosas y descamativas diseminadas: candidiasis mucocutánea crónica. Sci Direct [Internet]. 2023;98:691-4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0365059623001101?via%3Dihub>

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Los autores declaran que han obtenido permiso para usar las imágenes diagnósticas incluidas en este artículo.

FINANCIACIÓN

No existe financiación para el presente trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Luis Alexis Peláez Yáñez, Odalys Orraca Castillo, Mayelín García García, Alberto Lugo Hernández, Michel Alberto Lorenzo Rodríguez, Adrián Alejandro Vitón-Castillo.

Curación de datos: Luis Alexis Peláez Yáñez, Odalys Orraca Castillo, Mayelín García García, Alberto Lugo Hernández, Michel Alberto Lorenzo Rodríguez, Adrián Alejandro Vitón-Castillo.

Análisis formal: Luis Alexis Peláez Yáñez, Odalys Orraca Castillo, Mayelín García García, Alberto Lugo Hernández, Michel Alberto Lorenzo Rodríguez, Adrián Alejandro Vitón-Castillo.

Investigación: Luis Alexis Peláez Yáñez, Odalys Orraca Castillo, Mayelín García García, Alberto Lugo Hernández, Michel Alberto Lorenzo Rodríguez, Adrián Alejandro Vitón-Castillo.

Metodología: Luis Alexis Peláez Yáñez, Odalys Orraca Castillo, Mayelín García García, Alberto Lugo Hernández, Michel Alberto Lorenzo Rodríguez, Adrián Alejandro Vitón-Castillo.

Administración del proyecto: Luis Alexis Peláez Yáñez, Odalys Orraca Castillo, Mayelín García García, Alberto Lugo Hernández, Michel Alberto Lorenzo Rodríguez, Adrián Alejandro Vitón-Castillo.

Recursos: Luis Alexis Peláez Yáñez, Odalys Orraca Castillo, Mayelín García García, Alberto Lugo Hernández, Michel Alberto Lorenzo Rodríguez, Adrián Alejandro Vitón-Castillo.

Software: Luis Alexis Peláez Yáñez, Odalys Orraca Castillo, Mayelín García García, Alberto Lugo Hernández, Michel Alberto Lorenzo Rodríguez, Adrián Alejandro Vitón-Castillo.

Supervisión: Luis Alexis Peláez Yáñez, Odalys Orraca Castillo, Mayelín García García, Alberto Lugo Hernández, Michel Alberto Lorenzo Rodríguez, Adrián Alejandro Vitón-Castillo.

Validación: Luis Alexis Peláez Yáñez, Odalys Orraca Castillo, Mayelín García García, Alberto Lugo Hernández, Michel Alberto Lorenzo Rodríguez, Adrián Alejandro Vitón-Castillo.

Visualización: Luis Alexis Peláez Yáñez, Odalys Orraca Castillo, Mayelín García García, Alberto Lugo Hernández, Michel Alberto Lorenzo Rodríguez, Adrián Alejandro Vitón-Castillo.

Redacción - borrador original: Luis Alexis Peláez Yáñez, Odalys Orraca Castillo, Mayelín García García, Alberto Lugo Hernández, Michel Alberto Lorenzo Rodríguez, Adrián Alejandro Vitón-Castillo.

Redacción - revisión y edición: Luis Alexis Peláez Yáñez, Odalys Orraca Castillo, Mayelín García García, Alberto Lugo Hernández, Michel Alberto Lorenzo Rodríguez, Adrián Alejandro Vitón-Castillo.