Desarrollo del cáncer

Printed from https://www.cancerquest.org/es/biologia-del-cancer/desarrollo-del-cancer on 05/20/2024

CancerDevelopment.jpg

Introducción

Esencialmente, el cáncer es el resultado de la división celular irregular; las células cancerígenas se dividen cuando no deberían, su reproducción no se detiene cuando debe y no mueren cuando tienen que morir. En el peor de los casos, las células cancerígenas migran desde el área donde se desarrollaron y viajan hacia otras partes del cuerpo.

Las células cancerígenas no se parecen, ni en apariencia ni en actividad, a las células normales, pues el cáncer resulta de varias alteraciones dañinas que sufren algunos genes. Como consecuencia las células cancerígenas actúan de manera anormal. Estos cambios son manifestaciones de una o varias modificaciones al ADN (mutaciones) de las células. Ya que muchas cosas son capaces de causar una mutación, hay un número igual de grande de causas del cáncer.

El desarrollo del cáncer es un proceso con varios pasos. A la medida que las células van presentando más anormalidades, adquieren más habilidades, como la capacidad de secretar factores de crecimiento y enzimas digestivas. Como resultado, las células continúan su división y afectan a las células normales que se encuentran alrededor, lo cual puede reducir el rendimiento del órgano afectado. Se debe tomar en cuenta que las células cancerígenas también mueren, por lo cual pueden pasar varios años hasta que un tumor crezca lo suficiente para poder sentirlo. Aunque cada tipo de cáncer se desarrolla de manera única, todas las variedades de cáncer comparten algunas características generales en cuanto su formación. Se puede encontrar más información sobre los temas que se tratan en esta página puede ser encontrada en mayoría de los libros introductorios de biología; nosotros recomendamos el Campbell Biology, 11ma edición.[1]

A continuación hay una lista de los temas cubiertos en esta sección:

- La iniciación, promoción, y la progresión del cáncer
  - Etapas del desarrollo del cáncer
- Las células madre y el cáncer
  - La búsqueda por las células madre del cáncer
  - Las células madre del cáncer y el tratamiento
- Resumen

La iniciación, promoción y la progresión del cáncer

En el siglo XVIII, el físico londinense Percival Pott descubrió la relación entre el cáncer y los agentes ambientales cuando notó una alta incidencia de cáncer de escroto en deshollinadores. Él planteó como hipótesis que la exposición al carbón y al alquitrán provocaba la enfermedad. Como resultado, surgió el modelo de las dos fases del desarrollo del cáncer: el inicio y la

propagación. A partir de las observaciones de Pott, se ha descubierto una amplio variedad de químicos, fuentes de radiación, virus y bacterias que tienen alguna relación con el cáncer.2

Los primeros estudios experimentales acerca del desarrollo del cáncer se realizaron con animales; se mezclaron a varios químicos que pueden reaccionar con el ADN con compuestos no reactivos para observar el posible crecimiento de un tumor. El modelo que se empleó fue el crecimiento del cáncer de piel en ratones; los investigadores pintaron la piel de varios ratones con químicos experimentales y observaron el crecimiento de los tumores. Los resultados indicaron que la aplicación de una sustancia que reacciona con el ADN tan solo resultaba en la formación de tumor cuando los animales entraban en contacto con ciertas sustancias no reactivas. Un compuesto que reacciona con el ADN y de alguna manera cambia la estructura genética de la célula es un mutágeno. Los mutágenos que predisponen a las células a desarrollar tumores se llaman iniciadores y los compuestos no reactivos que estimulan el desarrollo de tumor son los promotores. Aproximadamente 70% de los mutágenos que se conocen impulsan el desarrollo del cáncer. 3 Un compuesto que actúa tanto como iniciador como promotor se denomina un "carcinógeno completo" por su habilidad de inducir el crecimiento de un tumor sin la necesidad de otra sustancia. 4

Iniciación

La iniciación es el primer paso en el modelo de las dos fases del desarrollo del cáncer. Si los iniciadores no logran reaccionar con el ADN, pasan por ciertas modificaciones (las cualidades electrofílicas se realzan) por medio de ciertas enzimas metabólicas que les permiten ocasionar cambios en el ADN (mutaciones). 4 Ya que muchos iniciadores deben ser metabolizados antes de que puedan estar activos, la estructura de los iniciadores es específica para ciertos tipos de tejidos. 5 Los efectos de los iniciadores son irreversibles; una vez que una célula se somete a los efectos del iniciador, su promoción puede continuar hasta la muerta de la misma. Ya que la iniciación es el resultado de un cambio genético permanente, cualquier célula que proviene de la división de una célula mutada también cargará la mutación. 4 En los estudios del desarrollo del cáncer de piel en los ratones, se observa una relación linear entre la cantidad del iniciador y la cantidad de tumores que se pueden producir; por lo tanto cualquier exposición al iniciador aumenta el riesgo de desarrollar el cáncer, que puede crecer de manera indefinida con altos niveles de exposición. 5

Promoción

Una vez que una célula pasa por las mutaciones que provoca el iniciador, el promotor puede ejercer sus efectos. Estos compuestos promueven la propagación de la célula cancerígena, dando origen a un gran número de células nuevas que contienen la mutación que creó el iniciador. 6 Los promotores no tienen ningún efecto sin exposición previa al iniciador. 5

A diferencia de los iniciadores, los promotores no se unen al ADN o a otras macromoléculas por medio de enlaces covalentes, si no, muchos suelen adherirse a ciertos receptores que se encuentran sobre la superficie celular; como consecuencia para impulsar vías metabólicas que promueven la proliferación de las células. 4 Los promotores se pueden clasificar dentro de dos categorías generales: los promotores que interactúan con ciertos receptores celulares o los promotores que alteran la expresión genética sin la presencia de un receptor. Estas moléculas suelen tener una estructura específica que se complementa con un tipo particular de tejido en particular al entrar en contacto con los receptores de la superficie celular.

Aunque la posibilidad de que crezca un tumor depende de la cantidad del promotor que se encuentra en el cuerpo, la magnitud del efecto del mismo tiene un mínimo y un máximo. Es decir, una cantidad demasiado baja de la molécula no provocará el desarrollo de un tumor mientras que un exceso no aumentará el riesgo de desarrollar la enfermedad más allá de un nivel moderado. 5

Progresión

La aplicación repetida del promotor a la piel de ratones que han estado expuestos al iniciador produce la formación de papilomas benignos. La mayoría de estos papilomas se desintegran al tratarse, sin embargo algunos progresan y se convierten en masas cancerígenas. La frecuencia de la progresión indica que los papilomas que se hacen malignos han adquirido una mutación adicional y espontánea. 7 El término progresión, acuñado por Leslie Foulds, se refiere a la transformación de un tumor benigno a un neoplasma y a un tumor maligno. La progresión está asociada con cambios en el cariotipo de las células cancerígenas, pues todos los tumores malignos ya que virtualmente todos los tumores que avanzan son aneuploidías (tienen un número incorrecto de cromosomas). Esta alteración al cariotipo viene con un aumento en el índice de crecimiento, invasión, de metástasis y de modificaciones bioquímica y la morfológicas.5

El desarrollo del tumor

El crecimiento de un tumor que parte de una sola célula genéticamente alterada es un progreso escalonado. El proceso que se describe a continuación ilustra el desarrollo de un tumor sólido como un carcinoma o un sarcoma. Los tumores de provienen de células sanguíneas pasan por proceso parecido pero ya que estas células flotan libremente por el cuerpo, su ubicación no se limita a una sola.

Hiperplasia- La célula alterada se divide de una manera descontrolada llevando a un exceso de células en esa región del tejido. Las células aparentan ser normales, sin embargo el riesgo surge de su cantidad excesiva.

Displasia- Cambios genéticos adicionales en las células hiperplásticas llevan a un crecimiento continuo y anormal. Las células y el tejido ya no se ven normales. Las células y el tejido se desorganizan.

Carcinoma *in situ*- Cuando se presentan más cambios, las células y los tejidos adoptan una apariencia aún más anormal. Estas células se propagan sobre una región más grande hasta que las células alteradas predominen el área. Adicionalmente, estas suelen revertir su proceso de diferenciación, y se vuelven más primitivas con respecto a sus capacidades. Por ejemplo, una célula de hígado ya no produciría proteínas específicas para el hígado. Se puede decir que estás células de este tipo se desdiferenciaron. Una faceta clave de los crecimientos *in situ* es que las células permanecen en un solo lugar y no cruzan la lámina basal para invadir a otros tejidos. La mayoría de estos cánceres se pueden curar mediante la cirugía, ya que todas las células anormales están en una sola ubicación.

Los tumores de este tipo aún no invaden a los tejidos vecinos. Según la información disponible acerca de pacientes que padecen de esta condición, estos crecimientos tienen el potencial de hacerse invasivos por lo cual se los puede tratar como malignos.

Cáncer (Tumores malignos)- Estos tumores tienen la habilidad de invadir a tejidos cercanos y/o esparcirse (metastatizar) hacia áreas fuera del sitio de origen. Estos tumores metastáticos son los más peligrosos y forman parte de un gran porcentaje de las causas de la muerte por cáncer. Las siguientes secciones detallarán los cambios y las capacidades que permiten que las células cancerígenas produzcan tumores grandes que se metastatizan hacia otras partes del cuerpo.

No obstante, algunos tumores no progresan al punto de invadir a tejidos distantes. Dichos tumores se conocen como **benignos,** pues ya que no salen de su sitio de origen, no se consideran cancerígenos.Los tumores benignos son menos letales que los tumores malignos, pero pueden causar problemas serios en la salud. Los tumores benignos grandes pueden presionar órganos y causar problemas. En caso de que se trate de tumores cerebrales, el espacio limitado dentro del cráneo significa que un gran crecimiento en la cavidad del cerebro puede ser fatal.

Puede encontrar más información acerca de este tema en los capítulos 13 y 14 de The Biology of Cancer por Robert A. Weinberg.

Las células madre y el cáncer

¿Qué es una célula madre?

Una célula madre es un tipo especial de célula que tiene tanto la habilidad de reproducir copias exactas de sí misma (también llamada autorrenovación) y como la capacidad de transformarse (diferenciarse) en cualquier de los varios tipos especializados de células en el cuerpo. Por ejemplo, los nervios, los músculos y las células que cubren nuestro sistema digestivo provienen de células madre. En la mayoría de las partes del cuerpo, las células madre no se mantienen muy activas. En algunas partes, como en el tracto gastrointestinal, las células madre se dividen y se diferencian con frecuencia para reemplazar a aquellas células que han muerto. Las células madre también son muy importantes durante la curación de tejidos lastimados. A continuación hay un video que ilustra del proceso por el cual las células madre llevan a cabo la autorrenovación y la diferenciación. El proceso se conoce como como división celular asimétrica y se asegura de que las células madre estén disponibles cuando se necesiten. 8

Your browser does not support HTML5 embedded video.

¿Qué es una célula madre *cancerígena*?

Se presume que las células madre cancerígenas provienen de células madre normales que pasan por una serie de alguna mutaciones y dejan de funcionar apropiadamente. Si estos defectos incluyen la división celular descontrolada, la célula puede producir tumores, y por ende se convierte en una célula madre cancerígena.

La existencia de las células madre cancerígenas se predijo hace décadas, sin embargo solamente las investigaciones recientes han logrado identificar a células madres con características cancerígenas en múltiples casos de cáncer, dando paso a un gran número de investigaciones en este campo. 8 9

¿Cómo se originan las células madre cancerígenas?

En teoría, la formación de las células madre cancerígenas se puede llevar a cabo de varias maneras. Por ejemplo, una mutación podría ocurrir en una célula diferenciada (por ejemplo una célula de piel) y provocar que esta se revierta a una célula con habilidades de célula madre. Las células madre del cáncer también podrían formarse como resultado de una mutación en una célula madre normal que la convierte en cancerígena. Los laboratorios de investigación emplean las células de piel para sintetizar este tipo de célula cancerígena. 10 Un grupo de expertos utilizó un virus para activar algunas vías metabólicas con fin de modificar a ciertas células para que adquieran las características de una célula madre. Este estudio demostró que una célula

normal puede convertirse en una célula madre con al pasar por una cierta cantidad de mutaciones.

La probabilidad de que cualquier célula pase por una serie de mutaciones que lleven al cáncer es relativamente baja. Los tipos de células que se ven afectados por la mayoría de los cánceres, las células epiteliales, tienen vidas cortas y son menos propensas a la acumulación de todas estas mutaciones. Es más probable que las células madre normales, las cuales viven mucho, vivan lo suficiente para experimentar las mutaciones necesarias, por lo cual pueden ser una buena fuente de las células madre cancerígena. 8

¿Cuál es la diferencia entre la hipótesis del origen del cáncer en base a las células madre y la teoría tradicional sobre el origen del cáncer?

La hipótesis de las células madre del cáncer sugiere que tan sólo pocas de células tienen la habilidad de volverse cancerígenas. Una segunda predicción es que la cantidad de células tumorígenas que provocan el crecimiento continuo y descontrolado que se ve en el cáncer es muy poca. Por otro lado, las visiones tradicionales sobre el origen del cáncer sostienen que cualquier célula es capaz de adquirir mutaciones que provoquen la reproducción celular descontrolada. De igual manera, se predeciría que todas las células en un tumor serían capaces de dividirse interminablemente. 9

La búsqueda por las células madre cancerígenas

¿Qué impulsó la búsqueda de las células madre del cáncer?

Hay varias razones por las cuales muchos investigadores se interesan por la hipótesis de la célula madre. Las células madre del cáncer proveen una posible explicación para el fracaso constante de los tratamientos del cáncer, para la enorme cantidad de células que provocan un crecimiento cancerígeno en organismos de modelo, y los huecos en otras teorías del desarrollo del cáncer. La identificación y el aislamiento de las células madre del cáncer ha sido un gran reto, no obstante, los investigadores han logrado identificar algunas proteínas de superficie celular (también llamadas marcadores) que se encuentran en las células cancerígenas que se asemejan a las células madre, como por ejemplo, las moléculas CD44, CD133 y ALDH1. 9

Una pequeña evidencia que favorece la existencia de las células madre cancerígenas es el hecho de que los tumores parecen estar compuestos por muchos y distintos tipos de células. La teoría tradicional sobre el desarrollo del cáncer puede explicar esto, sin embargo es muy improbable que se presente la gran cantidad de mutaciones que se necesitarían para producir esta variedad celular. Una ilustración, -si los tumores se forman a partir de una sola célula mutante, el tumor tan sólo contendría células de ese tipo, en vez de varios:

Your browser does not support HTML5 embedded video.

Si en la misma región existen varias células de distintos tipos que presentan mutaciones, el tumor que resulta tendría una mezcla de estos tipos celulares:

Your browser does not support HTML5 embedded video.

Las células madre del cáncer tienen la habilidad de producir células de muchos y distintos tipos, lo cual crea una variedad de células que se pueden encontrar en un tumor:

Your browser does not support HTML5 embedded video.

*Estadísticamente, la posibilidad de que una célula madre se vuelva cancerígena es mayor en comparación al crecimiento de un tumor que resulte de varias mutaciones en múltiples células en el misma área.*11 9

Las células madre cancerígenas y el tratamiento

¿Qué efecto tienen las células madre cancerígenas en el tratamiento del cáncer?

Los tratamientos actuales se enfocan en tratar al mismo cáncer, pues los fármacos actúan en células que se dividen activamente. La mayoría de estos fármacos estimulan la muerte (a través de la apoptosis) de las células cancerígenas. Las células madre cancerígenas traen consigo mutaciones que inducen el cáncer, pero no necesariamente se dividen con excesivamente rápido. Este estado relativamente inactivo les permite evadir los efectos del tratamiento del cáncer, lo cual explicaría la frecuencia de la reaparición del cáncer. Las células madre cancerígenas también reparan cualquier defecto en el ADN con mucha eficacia y evitan la apoptosis, lo cual complica la actividad de los fármacos actuales. Esta evasión de tratamiento podría compararse con la maleza en un jardín. Las células madre del cáncer son como las raíces de la maleza y la mayoría de la masa del tumor representaría las hojas y el tallo. Aunque deshacerse de la parte visible de la maleza parece

lograr la eliminación de la peste, las raíces subterráneas brotan al poco tiempo, producen tallos nuevos y así la maleza continúa con vida.12

¿Por qué es difícil tener a las células madre cancerígenas como enfoque del tratamiento?

Los médicos se enfrentan a varios inconvenientes al administrar tratamientos para el cáncer; estas mismas complicaciones se observan cuando a las células madre cancerígenas se les purifica en el laboratorio y se les trata con medicamentos anti-cáncer. Ya que las células madre comparten bastantes semejanzas con sus variantes cancerígenas, la destrucción aislada de las células madre del cáncer es difícil de lograr, pues aún sin ser cancerígenas, las células madre pueden sufrir lesiones. Adicionalmente, la resistencia a los fármacos presenta un gran obstáculo para el tratamiento tanto del cáncer como de las células madre cancerígenas. Las células madre suelen tener altos niveles de ciertas bombas celulares (por ejemplo la proteína de resistencia múltiple) que pueden expulsar a los fármacos de cáncer fuera de la célula, eliminando su efectividad. Las células madre también son más difíciles de matar porque tienen la habilidad de bloquear las señales celulares, como aquellas que provienen de las medicinas quimioterapéuticas que provocan la muerte (apoptosis) celular. Un exceso de proteínas antiapoptóticas ocasiona que las células madre eviten los efectos de tratamientos del cáncer. 12

¿Se pueden eliminar las células madre cancerígenas con el tratamiento?
Las células madre cancerígenas pueden ser un gran inconveniente para los tratamientos del cáncer, por lo cual los investigadores procuran encontrar maneras para deshacerse de ellas. El napabucasin es un medicamento para el cáncer que se encuentra bajo desarrollo y parece lograr enfocarse en la pluripotencia celular. Según dos estudios distintos, un tratamiento que combina el napabucasin con la quimioterapia puede bloquear la transcripción del gen STAT3 en las células madre del cáncer.13 El napabucasin logró matar a células madre del área colorrectal, bloquear su renovación, y matar a células cancerígenas.14 El napabucasin podría provocar varios efectos secundarios severos en los humanos, tal como se ha demostrado que puede causar la desintegración del hueso en ratones.15

También se podría combinar a dos fármacos no letales con fin de matar a las células madre del cáncer. Una colaboración internacional que se enfoca en este asunto reveló que la combinación de un antibiótico (doxiciclina) con la vitamina C lograba la destrucción aislada de las células madre cancerígenas en el cáncer de seno.16

Aprenda más sobre la resistencia múltiple y la resistencia a fármacos.
Aprenda más sobre la muerte de las células cancerígenas (apoptosis).

Resumen

Introducción

- Todas nuestras células tienen estructuras similares y comparten una gran mayoría de sus funciones
- El cáncer se puede clasificar en cinco categorías según su célula de origen:
  - Carcinoma - células epiteliales
  - Sarcoma - tejido muscular, óseo, del cartílago, graso o conectivo
  - Leucemia - células sanguíneas o sus precursores
  - Linfoma - células derivadas de la médula ósea; el cáncer afecta al sistema linfático
  - Mieloma - ciertas células sanguíneas; linfocitos B (células B)

Etapas de la progresión del tumor

- Típicamente, la progresión de los tumores sigue ciertos pasos:
  - Hiperplasia - Las células se dividen en exceso pero aparentan normales
  - Displasia - el tumor y sus células aparentan normales
  - Carcinoma *in situ* - las células alteradas predominan en el tumor y producen un crecimiento grande; no ha salido de su sitio de origen
  - Cáncer maligno - el tumor ha comenzado a invadir a tejidos cercanos y distantes
- Los tumores benignos permanecen en su ubicación original y no invaden a otros tejidos.

Iniciadores y promotores

- La iniciación es el primer paso del modelo de dos fases del desarrollo del cáncer
- Los iniciadores ocasionan cambios irreversibles (mutaciones) en el ADN, aumentando así el riesgo de desarrollar el cáncer
- La promoción es el segundo paso del modelo de dos fases
- Once a cell has been mutated by an initiator, it is susceptible to the effects of promoters.
- Al pasar por los efectos mutantes del iniciador, una célula se expone a los efectos de los promotores
- Los promotores aumentan la proliferación celular. Existen dos tipos de promotores:

- Específicos - interactúan con los receptores que se encuentran sobre o dentro de ciertas células
- No específicos - alteran la expresión de un gen sin la presencia de un receptor

Carcinógenos

- Cualquier sustancia que cause el cáncer es un carcinógeno
- The process of cancer development is called carcinogenesis.
- El proceso del desarrollo del cáncer se conoce como carcinogénesis
- Ciertos químicos carcinogénicos están asociados con un riesgo elevado de desarrollar algunos cánceres como resultado de la exposición crónica
- Uno de los carcinógenos más potentes en humanos es el benzopireno, un compuesto que se encuentra en el humo del cigarrillo

Virus y bacterias

- Ciertos tipos de virus y bacteria también se han asociado con la iniciación y la promoción del crecimiento de un tumor
- Algunos virus pueden causar el cáncer al afectar a la división celular de manera directa mientras que otros estimulan el cáncer al provocar inflamación crónica o reducciones en la actividad del sistema inmune

Inflamación crónica

- La inflamación crónica es un factor importante del desarrollo de tumores
- La inflamación puede provocar alteraciones en el comportamiento de las células y estimular el crecimiento de los vasos sanguíneos y la remodelación de los tejidos.
- La cantidad de marcadores de la inflamación está correlacionada con empeoramientos en los pacientes del cáncer

- 1Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V., & Reece, J. B. (2017). Campbell Biology (11th ed.). Pearson.
- 2Weinberg, RA. "Finding the Anti-Oncogene." Scientific American (1988). 259(3): 44-51. [PUBMED]
- 3Ruddon RW. Cancer Biology. Oxford University Press: New York, 1995.
- 4 a b c d Troll W, Wiesner R. The role of oxygen radicals as a possible mechanism of tumor promotion. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1985;25:509-28. [PUBMED]
- 5 a b c d e Pitot, H.C., Goldsworthy, T., Moran, S. The natural history of carcinogenesis: Implications of experimental carcinogenesis in the genesis of human cancer. Journal of Supramolecular Structure and Cellular Biochemistry; Volume 17, Issue 2 , Pages 133 146. Published Online: 19 Feb 2004.
- 6Yamagiwa K, Ichikawa K. Experimental Study of the Pathogenesis ofCarcinoma. J Cancer Res 3:1-29 (1918). [http://caonline.amcancersoc.org/cgi/content/abstract/27/3/174]
- 7Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. Molecular Biology of the Cell; Fourth Edition. 23. Cancer. Garland Science; NY. 2002.
- 8 a b c Mackenzie IC. "Cancer Stem Cells" Annals of Oncology. 2008 Jul;19 Suppl 5:v40-3. [PUBMED]
- 9 a b c d Boman BM, Wicha MS. "Cancer Stem Cells: A Step Toward the Cure" Journal of Clinical Oncology. 2008 Jun 10;26(17):2795-9. [PUBMED]
- 10Stadtfeld M, Nagaya M, Utikal J, Weir G, Hochedlinger K. "Induced Pluripotent Stem Cells Generated Without Viral Integration." Science. 2008 Sep 25. [PUBMED]
- 11Lee CJ, Dosch J, Simeone DM. "Pancreatic Cancer Stem Cells." Journal of Clinical Oncology (2008); 26(17):2806-12 [PUBMED]
- 12 a b Pan CX, Zhu W, Cheng L. "Implications of cancer stem cells in the treatment of cancer." Future Oncology. 2006 Dec;2(6):723-31. [PUBMED]
- 13Powers, Virginia. "Napabucasin Clinically Active in Both Pancreatic and Colon Cancer." OncLive (2017). [ONCLIVE]
- 14BH O'Neil, et al. "LBA-003 Phase 1b/II study of cancer stemness inhibitor napabucasin in combination with FOLFIRI +/– bevacizumab (bev) in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts)." Annals of Oncology (2017). [ANN ONCOL]
- 15Huang, X., Jin, A., Wang, X., Gao, X., Xu, H., Chung, M., et al (2021). Napabucasin Induces Mouse Bone Loss by Impairing Bone Formation via STAT3. *Frontiers In Cell And Developmental Biology*, *9*, 648866. http://doi.org/10.3389/fcell.2021.648866 (Original work published diciembre de 2021) [PUBMED]
- 16De Francesco, E. (2017). Vitamin C and Doxycycline: A synthetic lethal combination therapy targeting metabolic flexibility in cancer stem cells (CSCs). *Oncotarget*, *8*(40), 67269-67286. http://doi.org/10.18632/oncotarget.18428 (Original work published septiembre de 2017) [PUBMED]