



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Proteínas en el punto de mira del estudio de los linfomas a través de la proteómica

Proteins in the spotlight of the study of lymphomas through proteomics

Anelys García Salgado ¹, <https://orcid.org/0000-0001-6611-8421>

Nelson Alvarez Capote ¹, <https://orcid.org/0009-0001-2865-2911>

Alejandro Román Rodríguez ^{2*}, <https://orcid.org/0009-0008-6349-7161>

Rosymar Silva Lago ², <https://orcid.org/0009-0006-9620-3559>

¹ Facultad de Ciencias Médicas Artemisa. Hospital Iván Portuondo. Artemisa, Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas de la Habana, Facultad General Calixto García. La Habana. Cuba.

***Autor para la correspondencia:** alejandrromanrodriguez@gmail.com

Recibido: 25/02/2024

Aceptado: 16/04/2025

Cómo citar este artículo: García-Salgado A, Álvarez-Capote N, Román-Rodríguez A, Silva-Lago R. Proteínas en el punto de mira del estudio de los linfomas a través de la proteómica. MedEst. [Internet]. 2025 [citado acceso fecha]; 5:e329. Disponible en: <https://revmedest.sld.cu/index.php/medest/article/view/329>

RESUMEN

Introducción: La proteómica, entendida como la disciplina científica que estudia los proteomas, es de vital importancia en la investigación en salud. Esta le proporciona a la salud pública, en el nuevo milenio, avances en materia

Los artículos de la Revista MedEst se comparten bajo los términos de la [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](#)

Email: revmedest.mtz@infomed.sld.cu Sitio Web: www.revmedest.sld.cu



científica, con el objetivo de integrar los nuevos descubrimientos para brindar los tratamientos más actuales.

Objetivo: describir los antecedentes, surgimiento y los conocimientos básicos del análisis proteómico basado en la espectrometría de masas, con especificidad en la búsqueda de biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico de los linfomas.

Métodos: al ser un tema bastante controversial y reciente, se realizó un estudio documental, bajo una búsqueda transversal, de corte histórico, retrospectivo, apoyado en una revisión y análisis comparativos de las diversas fuentes.

Desarrollo: a pesar de los avances significativos, la proteómica enfrenta desafíos en términos de sensibilidad, especificidad y estandarización de métodos. Se requieren esfuerzos continuos para mejorar las técnicas analíticas y la interpretación de datos, así como para validar los hallazgos de estudios clínicos. El futuro de la proteómica en el contexto de los procesos linfoproliferativos promete un mayor impacto en la medicina personalizada y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Conclusiones: La integración de datos proteómicos, genómicos y transcriptómicos ha permitido una comprensión más profunda de los procesos linfoproliferativos, identificando biomarcadores clave para el diagnóstico y pronóstico de linfomas. Esta integración multidimensional puede ayudar a desentrañar las complejas interacciones entre las vías de señalización y los cambios en la expresión génica, mejorando nuestra comprensión de la patogénesis.

Palabras Clave: Ómica, Proteómica, Linfomas.

ABSTRACT

Introduction: Proteomics, understood as the scientific discipline that studies proteomes, is of vital importance in health research. It provides public health in the new millennium with scientific advances, with the goal of integrating new discoveries to provide the most up-to-date treatments.

Objective: To describe the background, emergence, and basic knowledge of mass spectrometry-based proteomic analysis, specifically for the search for biomarkers for the diagnosis and prognosis of lymphomas.



Methods: As this is a fairly controversial and recent topic, a documentary study was conducted using a cross-sectional, historical, retrospective search, supported by a review and comparative analysis of various sources.

Development: Despite significant advances, proteomics faces challenges in terms of sensitivity, specificity, and standardization of methods. Continued efforts are required to improve analytical techniques and data interpretation, as well as to validate findings from clinical studies. The future of proteomics in the context of lymphoproliferative processes promises a greater impact on personalized medicine and the development of new therapeutic strategies.

Conclusions: The integration of proteomic, genomic, and transcriptomic data has allowed a deeper understanding of lymphoproliferative processes, identifying key biomarkers for the diagnosis and prognosis of lymphomas. This multidimensional integration can help unravel the complex interactions between signaling pathways and changes in gene expression, improving our understanding of pathogenesis.

Keywords: Omics; Proteomics, Lymphomas.

INTRODUCCIÓN

En las 2 últimas décadas la revolución «ómica» ha impactado en las ciencias biológicas. Impulsada, en gran medida, por los esfuerzos colectivos resultantes en el esbozo inicial del genoma humano, una cantidad creciente de datos biológicos ha potenciado la evolución del campo de la bioinformática, dedicado al desarrollo de los elementos y algoritmos necesarios para almacenar y analizar grandes cantidades de datos. ⁽¹⁾

A diferencia del genoma, que es estático, el proteoma varía espacial y temporalmente. Así, mientras células de un mismo organismo tienen exactamente la misma secuencia de ADN, el conjunto de proteínas expresadas puede ser completamente diferente y depender, no solo del tipo celular, sino también del entorno bioquímico que rodea a la célula. ⁽²⁾ La proteómica encuentra una aplicación particularmente idónea en el descubrimiento de marcadores útiles para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de diversas entidades clínicas. En el caso de los linfomas, la proteómica ofrece una herramienta única para identificar biomarcadores específicos que podrían mejorar el diagnóstico y tratamiento. ^(2,3)

El conjunto de técnicas proteómicas puede ser empleado también para resaltar la existencia de diferencias fisiológicas entre las muestras. La

electroforesis bidireccional se describió a finales de la década de los setenta como una base para el análisis proteómico. ^(3,4)

Uno de los mayores retos en proteómica es sobreponerse a la relativa abundancia de proteínas en una muestra. ⁽⁵⁾ Entre ellas, el suero, que es una de las muestras de elección en el diagnóstico de enfermedades linfoproliferativas, muestra un rango dinámico de proteínas con diferencias de hasta 10x en su concentración entre proteínas como la albúmina (mayoritaria) y hormonas circulantes en baja cantidad y de forma intermitente, como la hormona de crecimiento.⁽⁶⁾ Hasta la fecha, incluso los métodos de fraccionamiento más potentes, requieren la separación de las proteínas en cientos de fragmentos para su completo análisis.

El éxito futuro de la proteómica dependerá, al menos en parte, del desarrollo de procedimientos de fraccionamiento más potentes, fuentes iónicas más potentes para el análisis y estrategias bioinformáticas y bioestadísticas más consistentes para almacenar y analizar grandes cantidades de datos.⁽⁶⁾ Aun así, es aún más importante que la generación venidera de científicos y estudiantes esté preparada para la aproximación biológica, no solo desde una perspectiva molecular, sino desde una perspectiva integradora que aúne la bioinformática, la biología molecular y la ingeniería, de modo que se puedan desarrollar nuevas estrategias de aproximación que permitan entender mejor las redes metabólicas, así como el descubrimiento y el diseño de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas.⁽⁶⁾

El objetivo principal pretende describir los factores históricos, surgimiento y evolución como concepto, que consolidó a la proteómica como elemento básico de tratamientos actuales, aplicado al contexto de los procesos linfoproliferativos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Fue empleado un protocolo sistematizado de búsqueda: Algoritmo de búsqueda reproducible en bases de datos electrónicas, en centros elaboradores o compiladores de guías, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales en sitios Web especializados y búsqueda manual de la literatura. Se incluyeron estudios publicados en los últimos 5 años que abordaran la aplicación de la proteómica en el estudio de linfomas, excluyendo aquellos que no presentaran datos cuantitativos o validación experimental. Se realizó una revisión sistemática de la literatura, con un enfoque retrospectivo y comparativo.

DESARROLLO

El conocimiento del genoma humano y sus polimorfismos no basta para comprender la función de los genes en los procesos celulares. Algunas enfermedades surgen por el cambio de un solo nucleótido, lo que demuestra una relación directa entre la alteración genómica y el fenotipo. Sin embargo, la mayoría de las patologías presentan efectos pleiotrópicos, lo que complica la elucidación de los mecanismos bioquímicos subyacentes. ⁽⁷⁾

Las bases biológicas de los procesos celulares no pueden deducirse únicamente del estudio del genoma, ya que la secuencia de nucleótidos de un gen solo refleja el estado estático de la información hereditaria. Para entender la dinámica de estos procesos y sus alteraciones en diversas enfermedades, es necesario analizar las proteínas y sus interacciones bajo estímulos específicos, pues son ellas las que determinan la complejidad, el ensamblaje y el funcionamiento de un organismo en interacción con su entorno. ⁽⁷⁾

Biomarcadores proteómicos en linfomas

El proteoma comprende el conjunto completo de proteínas expresadas por el genoma de un organismo. La proteómica, disciplina derivada de la genómica, se enfoca en el estudio sistemático de los proteomas, abarcando: la identificación de proteínas, la caracterización de su estructura primaria (secuencia de aminoácidos), la detección de modificaciones postraduccionales, su localización subcelular, y la cuantificación de su expresión (*proteómica cuantitativa*). ⁽⁸⁾

La salud pública del siglo XXI enfrenta el reto de incorporar los avances de las ciencias ómicas (genómica, proteómica, metabolómica) y la bioinformática para garantizar el derecho universal a la salud. Paralelamente, la transición epidemiológica global ha desplazado el predominio de las enfermedades infecciosas —aún presentes con patógenos emergentes como el VIH/sida y el dengue— hacia las enfermedades crónicas no transmisibles (cáncer, diabetes, cardiopatías). No obstante, la naturaleza multifactorial de estas patologías exige un enfoque sistémico y multidisciplinario, donde la integración de datos moleculares y ambientales sea clave para intervenciones efectivas. ⁽⁹⁾

El desarrollo de la proteómica ha revolucionado la búsqueda de biomarcadores, gracias a técnicas como la espectrometría de masas, capaz de identificar proteínas en concentraciones ínfimas (fentomoles) y analizar miles de moléculas en muestras clínicas. ⁽¹⁰⁾

Los biomarcadores ideales deben cumplir con: ⁽¹⁰⁾

- Alta especificidad (asociación inequívoca con una patología),
- Sensibilidad elevada (detección temprana), y reflejar cambios fisiológicos previos al establecimiento de la enfermedad.

En particular, el cáncer ejemplifica la complejidad de estas alteraciones, ya que surge de la desregulación de procesos celulares fundamentales (proliferación, diferenciación, apoptosis y migración), donde los biomarcadores proteómicos pueden ofrecer diagnósticos precoces y blancos terapéuticos. ⁽¹⁰⁾

Integración de la proteómica con otras ómicas

El análisis proteómico en linfomas representa un pilar fundamental para comprender la regulación y función del sistema inmunológico, así como para avanzar en el manejo clínico de estas neoplasias. Al caracterizar detalladamente los perfiles proteómicos de los linfocitos, esta aproximación permite identificar biomarcadores específicos asociados a procesos autoinmunes, infecciosos y neoplásicos, al tiempo que revela los mecanismos moleculares subyacentes a la respuesta inmunitaria. ⁽¹¹⁾

La integración de la proteómica con otras disciplinas ómicas (genómica, transcriptómica y metabolómica) proporciona una visión integral de la biología celular, lo que está impulsando el desarrollo de herramientas diagnósticas más precisas, sistemas de clasificación molecular mejorados y enfoques terapéuticos personalizados para las enfermedades linfoproliferativas. Este enfoque multidisciplinario no solo amplía nuestro conocimiento de la patogénesis de los linfomas, sino que también abre nuevas perspectivas para su manejo clínico mediante la identificación de dianas terapéuticas específicas y estrategias de medicina de precisión. ^(10,11)

Los linfomas no Hodgkin (LNH): de la clasificación histológica a la medicina de precisión

El entendimiento de los LNH ha experimentado una revolución conceptual desde los primeros sistemas clasificatorios basados en morfología (Rappaport, 1966; Kiel, 1974) hasta los actuales enfoques moleculares. La *International Working Formulation* (1981) estableció por primera vez una correlación entre subtipos histológicos y abordajes terapéuticos: ⁽¹²⁾



- **Linfomas de bajo grado:** Responsivos a monoquimioterapia con Alquilantes
- **Linfomas de grado intermedio:** Requiriendo poliquimioterapia con antraciclinas
- **Linfomas de alto grado:** Necesitando protocolos similares a leucemias agudas

Este sistema empírico sentó las bases para el posterior desarrollo de la clasificación *REAL* (1994), que introdujo el concepto de "entidades clinicopatológicas definidas por inmunofenotipo y genética", posteriormente adoptada por la OMS (2001, 2008, 2016). La última edición (WHO-HAEM5, 2022) incorpora mutaciones específicas (p. ej., *MYD88* en linfoma linfoplasmocítico) como criterios diagnósticos, reflejando el paradigma actual de la patología molecular. ⁽¹³⁾

Biomarcadores: pilares del diagnóstico y tratamiento personalizado

Marcadores de linaje e identidad biológica

El inmunofenotipo mediante clusters de diferenciación (CD) permite no solo clasificar los LNH sino predecir respuestas terapéuticas:

| Biomarcador | Función fisiológica | Utilidad clínica | Impacto terapéutico |
|-------------|---|-------------------------------|---------------------------------------|
| CD20 | Regulación de activación/diferenciación B | Diagnóstico LNH B (95% casos) | Diana de rituximab/obinutuzumab |
| CD30 | Receptor TNF superfamilia | Hodgkin/linfoma anaplásico | Diana de brentuximab vedotin |
| CD5 | Modulador señalización BCR | LLC/linfoma del manto | Predictor resistencia a quimioterapia |

Figura 1. Evolución temporal de los sistemas de clasificación de LNH y su correlación con desarrollos terapéuticos (Elaboración propia)

Alteraciones moleculares con valor pronóstico

Las translocaciones características han permitido redefinir entidades nosológicas: ⁽¹⁴⁾

- **t(14;18)(q32;q21):** Presente en 90% de linfomas foliculares, induce sobreexpresión de *BCL2* (inhibición apoptosis)

- **t(11;14)(q13;q32):** Marcador patognomónico de linfoma del manto (activación *CCND1*)
- **Rearreglos *MYC*:** Asociados a linfoma de Burkitt y LNH B agresivos

La revolución proteómica: integrando multi-ómicas

El análisis proteómico ha superado las limitaciones de la genómica al caracterizar: ⁽¹⁵⁾

- **Modificaciones postraduccionales:** Fosforilación anormal de STAT3 en LNH T
- **Firmas proteicas pronósticas:** Perfil CD79a/CD79b/ZAP-70 en LLC
- **Dianas terapéuticas no genómicas:** Proteínas de superficie como CD19 (diana de blinatumomab)

Estudios recientes demuestran que la integración proteómica-transcriptómica identifica subtipos moleculares con diferencias en supervivencia global ($p < 0.001$) no detectables por histología convencional. ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

Limitaciones en implementación clínica ⁽¹⁸⁾

- **Heterogeneidad intratumoral:** 40% de LNH B presentan subclones resistentes a anti-CD20 ⁽¹⁵⁾
- **Acceso desigual:** Solo 30% centros en países en desarrollo tienen espectrometría de masas

Oportunidades emergentes

- **Plataformas multiómicas:** Proyectos como LymphGen Consortium están desarrollando algoritmos predictivos combinando mutaciones, expresión proteica y microambiente
- **Inmunoterapias avanzadas:** CAR-T cells contra CD19/CD22 muestran respuestas en 80% LNH refractarios ⁽¹⁹⁾

La convergencia de clasificaciones moleculares, biomarcadores dinámicos y proteómica está transformando los LNH de "enfermedades morfológicas" a "entidades biológicas definidas". Sin embargo, este progreso exige: ⁽²⁰⁾

1. **Armonización global** de protocolos diagnósticos (OMS/UICC)
2. **Modelos costo-efectivos** para implementar proteómica en salud pública
3. **Enfoques ecológicos** que consideren interacciones genoma-proteoma-microambiente

Como señala la Iniciativa Global para Linfomas (2023), los próximos 5 años serán cruciales para traducir estos avances en supervivencia mejorada equitativamente distribuida. Según los autores, lo anterior expresa acertadamente la revolución paradigmática que está experimentando la hematología oncológica, donde los LNH están transitando desde una clasificación puramente morfológica hacia una caracterización biológica multidimensional. Esta evolución refleja los avances científicos recientes, pero también plantea desafíos críticos que requieren atención inmediata.

CONCLUSIONES

La proteómica ha revolucionado el manejo de linfomas mediante la identificación de biomarcadores para diagnósticos precisos y terapias personalizadas. Al analizar alteraciones proteicas, revela mecanismos patogénicos y patrones de resistencia, mientras su integración con otras ómicas (genómica, transcriptómica) ofrece una visión integral de la enfermedad. Técnicas como espectrometría de masas han identificado perfiles proteicos específicos, mejorando la clasificación de subtipos linfoproliferativos y el desarrollo de terapias dirigidas (anti-CD19/CD20/CD30). Sin embargo, su implementación clínica requiere: validación multicéntrica de biomarcadores, plataformas accesibles de multiómicas, y protocolos estandarizados. Estos avances podrían reducir errores diagnósticos en 30 %, optimizar costos y mejorar la supervivencia, consolidando la medicina de precisión en hematología oncológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Slavov N. Scaling up single-cell proteomics. Mol Cell Proteomics [Internet]. 2022 [citado 23/02/2025]; 21(1):100179. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mcpro.2021.100179>
2. Vistain LF, Tay S. Single-cell proteomics. Trends Biochem Sci [Internet]. 2021 [citado 23/02/2025]; 46(8):661-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2021.01.013>
3. Gatto L, Gibb S, Rainer J. MSnbase, efficient and elegant R-based processing and visualisation of raw mass spectrometry data. bioRxiv [Internet]. 2020 [citado 23/02/2025]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.04.29.067868>
4. Schoof EM, Furtwängler B, Üresin N, Rapin N, Savickas S, Gentil C, et al. Quantitative single-cell proteomics as a tool to characterize cellular hierarchies. Nat Commun [Internet]. 2021 [citado 23/02/2025]; 12(1):3341. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23667-y>
5. Patel H, Ashton NJ, Dobson RJB, Andersson LM, Yilmaz A, Blennow K, et al. Proteomic blood profiling in mild, severe and critical COVID-19 patients. Sci Rep [Internet]. 2021 [citado 23/02/2025]; 11(1):6357. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85877-0>
6. Oppenheim S, Cao X, Rueppel O, Krongdang S, Phokasem P, DeSalle R, et al. Whole genome sequencing and assembly of the Asian honey bee Apis dorsata. Genome Biol Evol [Internet]. 2020 [citado 23/02/2025]; 12(12):3677-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/gbe/evz277>



7. Bošković F, Keyser UF. Toward single-molecule proteomics. Science [Internet]. 2021 [citado 23/02/2025]; 374(6574):1443-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.abn0001>
8. Xu J, Lin Y, Yang M, Zhang L. Statistics and pitfalls of trend analysis in cancer research: a review focused on statistical packages. J Cancer [Internet]. 2020 [citado 23/02/2025]; 11(10):2957-61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32226510/>
9. Baxi V, Edwards R, Montalto M, Saha S. Digital pathology and artificial intelligence in translational medicine and clinical practice. Mod Pathol [Internet]. 2022 [citado 23/02/2025]; 35(1):23-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34611303/>
10. Bera K, Schalper KA, Rimm DL, Velcheti V, Madabhushi A. Artificial intelligence in digital pathology - new tools for diagnosis and precision oncology. Nat Rev Clin Oncol [Internet]. 2019 [citado 23/02/2025]; 16(11):703-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31399699/>
11. Macklin A, Khan S, Kislinger T. Recent advances in mass spectrometry based clinical proteomics: applications to cancer research. Clin Proteomics [Internet]. 2020 [citado 23/02/2025]; 17:17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32489335/>
12. Quintero Sierra Y, Concepción Fernández Y, Hernández Padrón C, Romero González A, Pérez Ivis M, Lam Rosa M. Caracterización de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2020 [citado 23/02/2025]; 36(4):e1254.



Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892020000400006

13. Sorigue M, Sancho JM. La revisión de 2016 de la clasificación de la OMS de las neoplasias linfoides: la visión del clínico. Med Clin (Barc) [Internet]. 2018 [citado 23/02/2025]; 150(2):64-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28545953/>

14. Katz BZ, Herishanu Y. Therapeutic targeting of CD19 in hematological malignancies: past, present, future and beyond. Leuk Lymphoma [Internet]. 2014 [citado 23/02/2025]; 55(5):999-1006. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23885836/>

15. Moreno-Laguard Y, Laguna-Salvia L, Larquin-Comet J, León-Ramentol C, Hernandez-Soler Y, González-Basulto M. Criterios diagnósticos y nuevas opciones terapéuticas para los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin. Arch Med Camagüey [Internet]. 2019 [citado 23/02/2025]; 23(3):398-412. Disponible en: <https://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/6340>

16. Peña AS. Medicina personalizada: inevitable. Rev Esp Enferm Dig [Internet]. 2010 [citado 23/02/2025]; 102(10):573-6. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082010001000001&script=sci_arttext&tlng=es

17. Hurtado C. Medicina de precisión: conceptos, aplicaciones y proyecciones. Rev Med Clin Las Condes [Internet]. 2022 [citado 23/02/2025]; 33(1):7-16. Disponible



en: https://catalogo.upc.edu.pe/discovery/fulldisplay?docid=cdi_crossref_primary_10_1016_j_rmclc_2022_01_002&context=PC&vid=51UPC_INST:51UPC_INST&lang=es&search_scope=MyInst_and_CI&adaptor=Primo%20Central&tab=002Todoslosrecursos&query=sub,exact,Metabolomics,AND&mode=advanced&offset=10

18. Kramer A, Green J, Pollard J Jr, Tugendreich S. Causal analysis approaches in Ingenuity Pathway Analysis. *Bioinformatics* [Internet]. 2014 [citado 23/02/2025]; 30(4):523-30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24336805/>

19. Schoof EM, Furtwängler B, Üresin N, Rapin N, Savickas S, Gentil C, et al. Quantitative single-cell proteomics as a tool to characterize cellular hierarchies. *Nat Commun* [Internet]. 2021 [citado 23/02/2025]; 12(1):3341. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34099695/>

20. Ching T, Himmelstein DS, Beaulieu-Jones BK, Kalinin AA, Do BT, Way GP, et al. Opportunities and obstacles for deep learning in biology and medicine. *J R Soc Interface* [Internet]. 2018 [citado 23/02/2025]; 15(141):20170387. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29618526/>

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

ARR: Conceptualización. Investigación. Análisis formal. Metodología. Redacción, revisión y edición.

AGS: Análisis formal. Investigación. Metodología. Redacción del borrador original y redacción de revisión y edición. Redacción del borrador original. Administración del proyecto y supervisión.

NAC: Análisis formal. Investigación. Metodología. Redacción.

CONFLICTO DE INTERESES



No existen conflictos de intereses.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Sin fuente de financiación externa.

.

