

[< Atrás](#)

Advertise

[Download the whitepaper](#)

Proteomics

Proteomics and Systems Biology

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Caracterización por LC-MS/MS de SOBERANA 02, una vacuna conjugada de dominio de unión al receptor-toxoide tetánico contra el SARS-CoV-2

Olivia Martínez, Darielys Santana-Medero, Satomy Pousa, Jean Pierre Soubal, Arielis Rodríguez-Ulloa, Pablo E. Ramos-Bermúdez, Vladimir Besada, Raine Garrido, Paulo Carvalho ... [Ver todos los autores](#) ▾

Primera publicación: 18 de julio de 2025

<https://doi.org/10.1002/pmic.13978>

Olivia Martínez y Darielys Santana-Medero contribuyeron igualmente a este estudio.

Financiación : Este estudio fue financiado parcialmente por el Ministerio Federal de Educación e Investigación de Alemania (BMBF): (01DN18015).



Obtenga acceso a la versión completa de este artículo.

Vea las opciones de acceso a continuación.

Inicio de sesión institucional



Acceso a través de su institución

Inicie sesión en la biblioteca en línea de Wiley

Si ya ha obtenido acceso con su cuenta personal, por favor inicie sesión.

Iniciar sesión con CONNECT

[< Atrás](#)**Una sola cuenta para todas tus investigaciones.**

La biblioteca en línea de Wiley es parte de la red CONNECT.

Comprar acceso instantáneo

☐ Acceso en línea las 48 horas	\$16.00
---	----------------

[Detalles](#)

☐ Acceso solo en línea	\$27.00
---	----------------

[Detalles](#)

☒ Descarga de PDF y acceso en línea	\$62.00
---	----------------

[Detalles](#)[Verificar](#)**ABSTRACTO**

SOBERANA 02 es una vacuna conjugada anti-SARS-CoV-2 segura y eficaz, producida mediante la química maleimida-tiol. En esta vacuna, Cys⁵³⁸ en el dominio de unión al receptor recombinante (RBD) del SARS-CoV-2 está unido a través de un enlace *N*-tiosuccinimidopropionilo a residuos de lisina de la preparación del toxoide tetánico (TT). El análisis LC-MS/MS reveló la compleja composición proteica del TT. Las quince proteínas más abundantes representan aproximadamente el 78% de la masa proteica total. La neurotoxina tetánica desintoxicada (d-TeNT) fue la proteína más abundante (30%–56%), independientemente del método de cuantificación utilizado. El análisis LC-MS/MS de la reacción de activación de d-TeNT con BMPS (éster *N*-hidroxisuccinimida del ácido 3-maleimidopropiónico) mostró que 102 (95%) de los 107 residuos de lisina incorporaron un grupo maleimida. De ellos, solo 22 residuos de lisina (20 %) se entrecruzaron con el péptido tríptico *C-terminal del RBD* (Cys⁵³⁸ CVNF⁵⁴¹ -HHHHHH), probablemente debido a un impedimento estérico. La cromatografía de afinidad previa al análisis LC-MS/MS fue crucial para identificar los sitios de conjugación. Los péptidos lineales que llevan un residuo de lisina conjugado y los péptidos de tipo 2 con formas de enlace estabilizadas (hidrolizadas y trans cicladas) permitieron la identificación de doce y dieciocho sitios de conjugación, respectivamente. El RBD también se conjugó, pero en menor medida, con otras diez proteínas transportadoras de baja abundancia. Este

[< Atrás](#)

Conflictos de intereses

Vicente Verez-Bencomo, Yury Valdés-Balbín, Dagmar García-Rivera, Darielys Santana-Medero y Daniel G. Rivera son autores de dos solicitudes de patente relacionadas con SOBERANA 02. Olivia Martínez, Darielys Santana-Medero, Jean Pierre Soubal, Raine Garrido, Yury Valdés-Balbín, Dagmar García-Rivera y Vicente Verez-Bencomo son empleados del Instituto Finlay de Vacunas que desarrolló y fabrica la vacuna SOBERANA 02. Los demás autores no tienen ningún conflicto de intereses potencial.

Investigación abierta

Declaración de disponibilidad de datos

Los datos de proteómica de espectrometría de masas se han depositado en el Consorcio ProteomeXchange [45] a través del ORGULLO [46] repositorio de socios con los identificadores del conjunto de datos:

1. PXD061289 y 10.6019/PXD061289 (Composición proteica de la preparación de TT).
2. PXD061462 y 10.6019/PXD061462 (Modificaciones químicas introducidas por FA).
3. PXD061322 y 10.6019/PXD061322 (Proceso de activación de d-TeNT con BMPS).
4. PXD061396 y 10.6019/PXD061396 (Proceso de activación de d-TeNT con BMPS y cisteamina).
5. PXD061407 y 10.6019/PXD061407 (Cobertura de secuencia de SOBERANA 02).
6. PXD061312 y 10.6019/PXD061312 (Identificación de sitios de conjugación).

Información complementaria

Nombre del archivo	Descripción
pmic13978-sup-0001-ArchivoS1.docx 12,9 MB	Archivo de información complementaria 1 : pmic13978-sup-0001-FileS1.docx

[< Atrás](#)

pmic13978-sup-0002-

ArchivoS2.xlsx

4 MB

Archivo de información complementaria 2 : pmic13978-sup-0002-FileS2.xlsx

pmic13978-sup-0003-

ArchivoS3.docx

22,7 KB

Archivo de información complementaria 3 : pmic13978-sup-0003-FileS3.docx

pmic13978-sup-0004-

ArchivoS4.xlsx

96 KB

Archivo de información complementaria 4 : pmic13978-sup-0004-FileS4.xlsx

pmic13978-sup-0005-

ArchivoS5.xlsx

45 KB

Archivo de información complementaria 5 : pmic13978-sup-0005-FileS5.xlsx

pmic13978-sup-0006-

ArchivoS6.xlsx

Archivo de información complementaria 6 : pmic13978-sup-0006-FileS6.xlsx

Referencias

1 D. Kudlay y A. Svistunov , “ Vacunas contra la COVID-19: una descripción general de diferentes plataformas ”, *Bioengineering* 9 (2022): 72 , <https://doi.org/10.3390/bioengineering9020072> .

Vista

[CAS](#)[PubMed](#)[Web of Science®](#)[Google Académico](#)

2 D. Ndwandwe y CS Wiysonge , “ Vacunas contra la COVID-19 ”, *Current Opinion in Immunology* 71 (2021): 111 – 116 , <https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.07.003> .

Vista

[CAS](#)[PubMed](#)[Web of Science®](#)[Google Académico](#)

3 Y. Valdés-Balbin , D. Santana-Mederos , F. Paquet , et al., “ Aspectos moleculares relacionados con el uso del dominio de unión al receptor del SARS-CoV-2 como objetivo para vacunas preventivas ”, *ACS Central Science* 7 (2021): 757 – 767 , <https://doi.org/10.1021/acscentsci.1c00216> .

Vista

[CAS](#)[PubMed](#)[Web of Science®](#)[Google Académico](#)

4 Y. Valdés-Balbin , D. Santana-Mederos , L. Quintero , et al., “ La vacuna conjugada SARS-CoV-2 RBD-toxoide tetánico induce una fuerte inmunidad neutralizante en estudios preclínicos ”, *ACS*

[< Atrás](#)

5 T. Boggiano-Ayo , J. Palacios-Oliva , S. Lozada-Chang , et al., “ Desarrollo de un proceso único escalable para producir antígenos vacunales monómeros y dímeros RBD del SARS-CoV-2 ”, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* **11** (2023): 1287551, <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1287551> .

[Vista](#)[PubMed](#)[Web of Science®](#)[Google Académico](#)

6 M. Eugenia-Toledo-Romaní , L. Verdecia-Sánchez , M. Rodríguez-González , et al., “ Seguridad e inmunogenicidad de la vacuna anti-SARS CoV-2 SOBERANA-02 en esquema homólogo o heterólogo: ensayos clínicos de etiqueta abierta fase I y fase IIa ”, *Vacuna* **40** (2022): 4220 – 4230 , <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.05.082> .

[Vista](#)[CAS](#)[PubMed](#)[Web of Science®](#)[Google Académico](#)

7 D. Santana-Mederos , R. Perez-Nicado , Y. Climent , et al., “ Una vacuna candidata contra el COVID-19 compuesta por el dímero RBD del SARS-CoV-2 y las vesículas de membrana externa de Neisseria meningitidis ”, *RSC Chemical Biology* **3** (2022): 242 – 249 , <https://doi.org/10.1039/d1cb00200g> .

[Vista](#)[CAS](#)[PubMed](#)[Web of Science®](#)[Google Académico](#)

8 M. E. Toledo-Romaní, M. García-Carmenate, C. Valenzuela-Silva, et al., “Safety and Efficacy of the Two Doses Conjugated Protein-Based SOBERANA-02 COVID-19 Vaccine and of a Heterologous Three-Dose Combination with SOBERANA-Plus: A Double-Blind, Randomised, Placebo-controlled Phase 3 Clinical Trial,” *Lancet Regional Health – Americas* **18** (2023): 100423, <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100423>.

[Vista](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

9 M. E. Toledo-Romaní, C. Valenzuela-Silva, M. Montero-Díaz, et al., “Real-World Effectiveness of the Heterologous SOBERANA-02 and SOBERANA-Plus Vaccine Scheme in 2–11 Years-Old Children During the SARS-CoV-2 Omicron Wave in Cuba: A Longitudinal Case-Population study,” *Lancet Regional Health – Americas* **34** (2024): 100750, <https://doi.org/10.1016/j.lana.2024.100750>.

[Vista](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

10 M. Limonta-Fernández, G. Chinea-Santiago, A. M. Martín-Dunn, et al., “An Engineered SARS-CoV-2 Receptor-Binding Domain Produced in *Pichia pastoris* as a Candidate Vaccine Antigen,” *New Biotechnology* **72** (2022): 11–21, <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2022.08.002>.

[< Atrás](#)

11 L. H. Betancourt, L. A. Espinosa, Y. Ramos, et al., "Targeting the Hydrophilic Regions of Recombinant Proteins by MS via In-Solution Buffer-Free Trypsin Digestion," *European Journal of Mass Spectrometry* **26** (2020): 230–237, <https://doi.org/10.1177/1469066719893492>.

[CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science®](#) [Google Scholar](#)

12 L. A. Espinosa, Y. Ramos, I. Andújar, et al., "In-solution Buffer-Free Digestion Allows Full-Sequence Coverage and Complete Characterization of Post-Translational Modifications of the Receptor-Binding Domain of SARS-CoV-2 in a Single ESI–MS Spectrum," *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **413** (2021): 7559–7585, <https://doi.org/10.1007/s00216-021-03721-w>.

[CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science®](#) [Google Scholar](#)

13 H. Sang, G. Lu, Y. Liu, et al., "Conjugation Site Analysis of Antibody-Drug-Conjugates (ADCs) by Signature Ion Fingerprinting and Normalized Area Quantitation Approach Using Nano-Liquid Chromatography Coupled to High Resolution Mass Spectrometry," *Analytica Chimica Acta* **955** (2017): 67–78, <https://doi.org/10.1016/j.aca.2016.11.073>.

[CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science®](#) [Google Scholar](#)

14 P. Strop, S.-H. Liu, M. Dorywalska, et al., "Location Matters: Site of Conjugation Modulates Stability and Pharmacokinetics of Antibody Drug Conjugates," *Chemistry & Biology* **20** (2013): 161–167, <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.01.010>.

[CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science®](#) [Google Scholar](#)

15 T. K. Davis and M. E. Jennings, "Site-Specific Conjugation Quantitation of a Cysteine-Conjugated Antibody – Drug Conjugate Using Stable Isotope Labeling Peptide Mapping LC-MS/MS Analysis," *Analytical Chemistry* **94** (2022): 2772–2778, <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c04025.s001>.

[CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science®](#) [Google Scholar](#)

16 L. J. González, P. E. Encinosa Guzmán, W. Machado, et al., "Synthesis, LC-MS/MS Analysis, and Biological Evaluation of Two Vaccine Candidates Against Ticks Based on the Antigenic P0 Peptide from *R. sanguineus* Linked to the p64K Carrier Protein from *Neisseria Meningitidis*," *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **413** (2021): 5885–5900, <https://doi.org/10.1007/s00216-021-03569-0>.

[CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science®](#) [Google Scholar](#)

[< Atrás](#)

Protein," *Pathogens* **9** (2020): 513, <https://doi.org/10.3390/pathogens9060513>.

[PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

18 S. Pousa, P. E. Ramos-Bermúdez, V. Besada, et al., "On the Utility of the Extracted Ion Chromatograms for Assigning the Conjugation Sites and Side Reactions in Bioconjugates Synthesized by the Maleimide-Thiol Chemistry," *Microchemical Journal* **204** (2024): 111025, <https://doi.org/10.1016/j.microc.2024.111025>.

[CAS](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

19 P. E. Ramos-Bermúdez, S. Pousa, P. Carvalho, et al., "A Hydrolyzed N-propionylthiosuccinimide Linker is Cleaved by Metastable Fragmentation, Increasing Reliability of Conjugation Site Identification in Conjugate Vaccines," *Rapid Communications in Mass Spectrometry* **38** (2024): 9859, <https://doi.org/10.1002/rcm.9859>.

[CAS](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

20 S. Pousa, P. E. Ramos-Bermúdez, V. Besada, et al., "Characterization by LC-MS/MS Analysis of KLH Vaccine Conjugated with a Tick Antigen Peptide," *Analyst* **150** (2025): 1091–1102, <https://doi.org/10.1039/d4an01449a>.

[CAS](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

21 B. Schilling, R. H. Row, B. W. Gibson, X. Guo, and M. M. Young, "MS2Assign, Automated Assignment and Nomenclature of Tandem Mass Spectra of Chemically Crosslinked Peptides," *Journal of the American Society for Mass Spectrometry* **14** (2003): 834–850, [https://doi.org/10.1016/S1044-0305\(03\)00327-1](https://doi.org/10.1016/S1044-0305(03)00327-1).

[CAS](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

22 Z. L. Chen, J. M. Meng, Y. Cao, et al., "A High-Speed Search Engine pLink 2 with Systematic Evaluation for Proteome-Scale Identification of Cross-Linked Peptides," *Nature Communications* **10** (2019): 3404, <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11337-z>.

[PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

23 M. R. Hoopmann, A. Zelter, R. S. Johnson, et al., "Kojak: Efficient Analysis of Chemically Cross-Linked Protein Complexes," *Journal of Proteome Research* **14** (2015): 2190–2198, <https://doi.org/10.1021/jpr.5b00000>.

[←](#) [Atrás](#)[CAS](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

24 J. Rappsilber, "The Beginning of a Beautiful Friendship: Cross-Linking/Mass Spectrometry and Modelling of Proteins and Multi-Protein Complexes," *Journal of Structural Biology* **173** (2011): 530–540, <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2010.10.014>.

[CAS](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

25 S. P. Luis Javier González, H. Hojo, S. Watanabe, D. Higo, A. R. Mallon, and T. Takao, "Differentiation of Isobaric Cross-Linked Peptides Prepared via Maleimide Chemistry by MALDI-MS and MS/MS," *Rapid Communications in Mass Spectrometry* **38** (2024): 9660, <https://doi.org/10.1002/rcm.9660>.

[Google Scholar](#)

26 M. Lahnsteiner, A. Kastner, J. Mayr, et al., "Improving the Stability of Maleimide-Thiol Conjugation for Drug Targeting," *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **26** (2020): 15867, <https://doi.org/10.1002/chem.202003951>.

[CAS](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

27 S. D. Fontaine, R. Reid, L. Robinson, G. W. Ashley, and D. V. Santi, "Long-Term Stabilization of Maleimide-Thiol Conjugates," *Bioconjugate Chemistry* **26** (2015): 145–152, <https://doi.org/10.1021/bc5005262>.

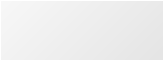
[CAS](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

28 J. Möller, M. E. Kraner, and A. Burkovski, "More Than a Toxin: Protein Inventory of *Clostridium tetani* Toxoid Vaccines," *Proteomes* **7** (2019): 15, <https://doi.org/10.3390/proteomes7020015>.

[PubMed](#) | [Google Scholar](#)

29 J. R. Wisniewski and D. Rakus, "Multi-Enzyme Digestion FASP and the 'Total Protein Approach'-Based Absolute Quantification of the *Escherichia coli* Proteome," *Journal of Proteomics* **109** (2014): 322–331, <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2014.07.012>.

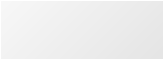
[CAS](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

[<](#) Atrás [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science®](#) [Google Scholar](#)

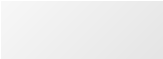
31 J. C. Silva, M. V. Gorenstein, G.-Z. Li, J. P. Vissers, and S. J. Geromanos, "Absolute Quantification of Proteins by LCMSE: A Virtue of Parallel MS Acquisition* S," *Molecular & Cellular Proteomics* 5 (2006): 144–156, <https://doi.org/10.1074/mcp.m500230-mcp200>.

 [CAS](#) [Google Scholar](#)

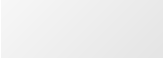
32 I. A. Doytchinova and D. R. Flower, "Vaxijen: A Server for Prediction of Protective Antigens, Tumour Antigens and Subunit Vaccines," *BMC Bioinformatics* 8 (2007): 1–7, <https://doi.org/10.1186/1471-2105-8-4>.

 [PubMed](#) [Web of Science®](#) [Google Scholar](#)

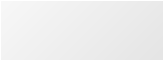
33 C. Bayart, S. Peronin, E. Jean, J. Paladino, P. Talaga, and M. L. Borgne, "The Combined Use of Analytical Tools for Exploring Tetanus Toxin and Tetanus Toxoid Structures," *Journal of Chromatography B* 1054 (2017): 80–92, <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.04.009>.

 [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science®](#) [Google Scholar](#)

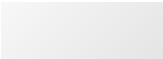
34 M. Thaysen-Andersen, S. B. Jørgensen, E. S. Wilhelmsen, J. W. Petersen, and P. Højrup, "Investigation of the Detoxification Mechanism of Formaldehyde-Treated Tetanus Toxin," *Vaccine* 25 (2007): 2213–2227, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.12.033>.

 [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science®](#) [Google Scholar](#)

35 G. L. Ellman, "A Colorimetric Method for Determining Low Concentrations of Mercaptans," *Archives of Biochemistry and Biophysics* 74 (1958): 443–450, [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(58\)90014-6](https://doi.org/10.1016/0003-9861(58)90014-6).

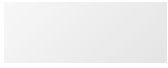
 [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science®](#) [Google Scholar](#)

36 J. R. Wisniewski and F. Z. Gaugaz, "Fast and Sensitive Total Protein and Peptide Assays for Proteomic Analysis," *Analytical Chemistry* 87 (2015): 4110–4116, <https://doi.org/10.1021/ac504689z>.

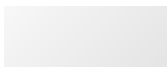
 [CAS](#) [PubMed](#) [Web of Science®](#) [Google Scholar](#)

[< Atrás](#)

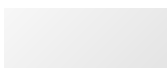
Cellular Proteomics **13** (2014): 2513–2526, <https://doi.org/10.1074/mcp.m113.031591>.

 | [CAS](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#) |

38 J. Zhang, L. Xin, B. Shan, et al., “PEAKS DB: De Novo Sequencing Assisted Database Search for Sensitive and Accurate Peptide Identification,” *Molecular & Cellular Proteomics* **11** (2012): M111.010587, <https://doi.org/10.1074/mcp.m111.010587>.

 | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#) |

39 L. Käll, J. D. Canterbury, J. Weston, W. S. Noble, and M. J. Maccoss, “Semi-Supervised Learning for Peptide Identification from Shotgun Proteomics Datasets,” *Nature Methods* **4** (2007): 923–925, <https://doi.org/10.1038/nmeth1113>.

 | [CAS](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#) |

40 L. Nouchikian, D. Fernandez-Martinez, P.-Y. Renard, et al., “Do Not Waste Time – Ensure Success in Your Cross-Linking Mass Spectrometry Experiments Before You Begin,” *Analytical Chemistry* **96** (2024): 2506–2513, <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.3c04682>.

 | [CAS](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#) |

41 S. H. Giese, L. Fischer, and J. Rappsilber, “A Study Into the Collision-induced Dissociation (CID) Behavior of Cross-linked Peptides,” *Molecular & Cellular Proteomics* **15** (2016): 1094–1104, <https://doi.org/10.1074/mcp.M115.049296>.

 | [CAS](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#) |

42 F. Zappacosta and R. S. Annan, “N-Terminal Isotope Tagging Strategy for Quantitative Proteomics: Results-Driven Analysis of Protein Abundance Changes,” *Analytical Chemistry* **76** (2004): 6618–6627, <https://doi.org/10.1021/ac049169b>.

 | [CAS](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#) |

43 C. H. Ihling, L. Piersimoni, M. Kipping, and A. Sinz, “Cross-linking/Mass Spectrometry Combined with Ion Mobility on a timsTOF Pro Instrument for Structural Proteomics,” *Analytical Chemistry* **93** (2021): 11442–11450, <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c01317.s001>.

[< Atrás](#)

44 S. Pfammatter, E. Bonneil, F. P. Mcmanus, and P. Thibault, "Gas-Phase Enrichment of Multiply Charged Peptide Ions by Differential Ion Mobility Extend the Comprehensiveness of SUMO Proteome Analyses," *Journal of the American Society for Mass Spectrometry* **29** (2018): 1111–1124, <https://doi.org/10.1007/s13361-018-1917-y>.

[CAS](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

45 E. W. Deutsch, N. Bandeira, Y. Perez-Riverol, et al., "El Consorcio ProteomeXchange a los 10 años: actualización de 2023", *Nucleic Acids Research* **51** (2023): D1539 – D1548, <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1040>.

[PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Académico](#)

46 Y. Perez-Riverol, C. Bandla, DJ Kundu, et al., "La base de datos PRIDE a los 20 años: actualización de 2025", *Nucleic Acids Research* **53** (2025): D543 – D553, <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1011>.

[PubMed](#) | [Google Académico](#)

[Descargar PDF](#)

ACERCA DE LA BIBLIOTECA EN LÍNEA DE WILEY

[política de privacidad](#)[Condiciones de uso](#)[Acerca de las cookies](#)[Administrar cookies](#)[Accesibilidad](#)[Declaración de diversidad, inclusión y equidad y políticas de publicación de Wiley Research](#)

AYUDA Y SOPORTE

[Contáctenos](#)[Capacitación y soporte](#)[DMCA y denuncia de piratería](#)[Mapa del sitio](#)

OPORTUNIDADES

[< Atrás](#)**CONÉCTATE CON WILEY**

La red Wiley

Sala de prensa de Wiley

Copyright © 1999-2025 John Wiley & Sons, Inc. o empresas relacionadas. Todos los derechos reservados, incluidos los derechos de minería de textos y datos, y el entrenamiento de tecnologías de inteligencia artificial o similares.

WILEY