DOI: https://dx.doi.org/10.31243/mdc.uta.v5i4.1.1444.2021

Artículo de revisión

Cisteína generadora de glutation y su efecto antioxidante en pacientes con nutrición parenteral Glutathione-generating cysteine and its antioxidant effect in patients on parenteral nutrition

Stephany María Aldás Garcés*; Jennifer Paola Barrera Morales **; Erika Michelle Guevara Arroba *** *Analista de investigación Nutrición y Dietética. Universidad Técnica de Ambato. Ecuador. 0000-0002-4990-4532 ** Analista de investigación. Nutrición y Dietética. Universidad Técnica de Ambato. Ecuador. 0000-0002-3864-3912 *** Analista de investigación. Nutrición y Dietética. Universidad Técnica de Ambato. Ecuador. 0000-0002-7527-3770 eguevara9076@uta.edu.ec

Resumen.

Introducción.La cisteína es un aminoácido azufrado, su puente disulfuro es esencial para la oxidación en el hábito alimentario y debe estar presente la ingesta de aminoácidos para mantener un sistema antioxidante equilibrado. La cisteína es la precursora del glutatión considerado un compuesto de defensa en condiciones de estrés oxidativo, en donde el paciente atraviesa por una alteración de su organismo derivado de enfermedades o accidentes, con un aumento de radicales libres de oxígeno, que en función de las circunstancias puede llegar a superar al número de antioxidantes presentes en el cuerpo, originando así el estrés oxidativo. El GSH (glutatión), actúa como antioxidante manteniendo el balance redox celular y protegiendo al organismo de los posibles efectos adversos derivados del estrés oxidativo. Cuando un paciente atraviesa una situación de enfermedad y requiere nutrición por vía parenteral para complementar sus necesidades nutricionales, por lo general se registra una concentración baja de glutatión lo que es un indicativo de una patología, debido a la enfermedad misma y no por una relación directa con la nutrición vía intravenosa, que de hecho se prescribe para corregir estos niveles bajos de antioxidantes derivados de una nutrición deficiente.

Palabras clave: Aminoácido; estrés oxidativo; oxidación; proteína; vía intravenosa.

Abstract.

Cysteine is a sulfur amino acid, its disulfide bridge is essential for oxidation in dietary habits and the intake of amino acids must be present to maintain a balanced antioxidant system. Cysteine is the precursor of glutathione considered a defense compound in conditions of oxidative stress, where the patient undergoes an alteration of his body derived from diseases or accidents, with an increase in oxygen free radicals, which depending on the circumstances it can exceed the number of antioxidants present in the body, thus causing oxidative stress. GSH (glutathione) acts as an antioxidant, maintaining the cellular redox balance and protecting the body from possible adverse effects derived from oxidative stress. When a patient goes through a disease situation and requires parenteral nutrition to supplement their nutritional needs, a low glutathione concentration is generally recorded, which is indicative of a pathology, due to the disease itself and not due to a direct relationship with intravenous nutrition, which is in fact prescribed to correct these low levels of antioxidants resulting from poor nutrition.

Keywords: Amino acid; oxidative stress; oxidation; protein; intravenous route

Recibido: 27-06-2021 Revisado: 12-09-2021 Aceptado:12-09-2021

Introducción

La salud y la vida se concentran alrededor de un correcto soporte nutricional, el cual consiste directamente en la reincorporación y transformación de alimentos y líquidos necesarios que garanticen mantener las condiciones vitales del cuerpo. La nutrición parenteral es una de las maneras para dar sustento nutricional, principalmente cuando el tracto digestivo no está funcionando debido a diversos grados de disfunción gastrointestinal y se contraindica de

forma absoluta la nutrición enteral o esta no cubre totalmente las necesidades requeridas¹. Básicamente se conoce como nutrición parenteral al aprovisionamiento de nutrientes por difusión vía intravenosa, con el objetivo de cubrir las exigencias metabólicas del cuerpo, cuando este no puede hacerlo de manera convencional o ser administradas completamente por vía enteral. Se prescribe principalmente para tratar, corregir o prevenir problemas de mala nutrición en pacientes cuya asimilación oral o enteral no es posible². En el régimen alimentario de los mamíferos es indispensable incluir aminoácidos de azufre, estos desempeñan un papel fundamental en el sistema metabólico e inmunológico, sobre todo en la oxidación proteínas, conservar un estado equilibrado homeostático redox en el organismo está sujeto directamente al equilibrio del sistema antioxidante³, la cisteína es uno de los aminoácidos azufrados más representativos, contiene azufre reducido y a causa de sus características bioquímicas ocupa una posición central en el metabolismo, es el metabolito precursor del glutatión considerado como un compuesto de defensa especialmente en condiciones de estrés oxidativo ya que actúa como antioxidante manteniendo el balance redox celular⁴

En momentos de estrés oxidativo se recomienda combatir esta condición de manera rápida, el glutatión es cuantitativamente el más importante, tiene una enorme actividad antioxidante y propiedades termoreguladoras, hoy en día el avance y progreso de la tecnológica en conjunto con la medicina, han permitido hacer de la nutrición parenteral un instrumento terapéutico de uso habitual, en situaciones críticas y en terapias de larga duración^{5,6,7,8,9}.

Metodología

La investigación se realizó en la Universidad Técnica de Ambato haciendo uso de las plataformas virtuales, durante el periodo de Mayo-Julio del 2021, pues se trata de una investigación de revisión bibliográfica. Se recopilo información referente al efecto antioxidante del glutatión en pacientes de nutrición parenteral, de trabajos publicados en revistas científicas de las bases de datos como PubMed, Scielo, Dialnet, Elsevier, Redaly, Medigraphic, Google Académico. Del total de revisiones encontradas, se delimitaron 25 del número de artículos de revisión con información de interés en el tema. Las revisiones correspondieron a artículos

originales y artículos de revisión que contribuyeron al análisis del estudio y sus respectivas conclusiones. La información se localizó, identificó y accedió en aquellos documentos que contenían y mantenían concordancia con el tema tratado concerniente a la investigación y se considera a la fuente de información utilizada en esta pesquisa como secundaria, puesto a que implica investigación organizada, elaborada, producto de análisis, extracción o reorganización relacionados a documentos primarios originales.

Discusión

El glutatión (GSH), es un tiol de bajo peso molecular de gran profusión en la célula y suele estar presente en concentraciones milimolares, es un tripéptido de glutamato, cisteína y glicina y está involucrado en muchas reacciones tales como la glutatión de proteínas, la neutralización de superóxidos y la desintoxicación de metabolitos por conjugación, debido a sus características y su alta presencia en la células lo convierten en un antioxidante eliminador abundante que favorecen a la homeostasis redox celular. 11.

Se puede encontrar al glutatión fusionado a una proteína (figura 1) o de manera independiente; su forma libre puede ser una molécula reducida (tiol) u oxidada (disulfuro) conocido como glutatión reducido (figura 2) y glutatión oxidado (figura 3) respectivamente, en el interior de la célula la forma reducida es la más numerosa y la parte activa de la molécula, está representada por el grupo tiol (-SH) del residuo de cisteína ¹².

Figura 1. Glutatión unido a proteína

Figura 2. Glutatión reducido, su grupo activo es el grupo SH del residuo de Cisteína

Figura 3. Glutatión oxidado, formado por dos moléculas de GSH unidas por un enlace disulfuro

Se ha estudiado que la aportación intravenosa de GSH es relevante en pacientes tratados sobre todo aquellos en condición crítica, que empiecen a experimentar estrés oxidativo. En relación a la cantidad se considera al glutatión el más importante y esencial antioxidante endógeno, especialmente para la detoxificación de peróxidos lipídicos⁵. Se denomina estrés oxidativo al proceso que ocurre en el cuerpo cuando produce un incontrolable número de radicales libres de oxígeno y los niveles de defensa antioxidante son bajos, lo que llega a alterar funciones celulares además de dañar lípidos, proteínas, hidratos de carbono y ácidos nucleicos, es común que esta condición se presente durante una enfermedad crítica; los seres humanos cuentan con un sistema de defensa endógeno encargado de resguardar a los tejidos contra la lesión inducida por el estrés oxidativo entre estos antioxidantes se encuentra el glutatión^{5,13,14}.

En algunos casos especialmente cuando el cuerpo ha sufrido una agresión, herida o alguna cirugía los niveles de antioxidantes disminuyen rápidamente y podría persistir así durante semanas lo que pone en riesgo la salud y la vida del paciente, cuanto más severo es el trauma y el síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica mayor es el consumo de los antioxidantes, esta condición amerita una pronta y oportuna intervención para abatir los probables efectos derivados del bajo conteo de antioxidantes en el sistema, se destina entonces la nutrición parenteral para cubrir estas necesidades, sobre todo en pacientes cuya condición de salud no es óptima para la nutrición enteral^{15,13}. Como se menciona con anterioridad el glutatión tiene importantes funciones antioxidante y uno de los precursores de este es la cisteína que a su vez cuenta como provisores que pueden suministrarse por vía parenteral o intravenosa a la 5-oxoprolina, la oxotiazolidina carboxilato o la Nacetil cisteína, que se proporciona con el objetivo de acrecentar los niveles de concentración de glutatión en el cuerpo para beneficiar la detoxificación, con particular énfasis en momentos de estrés oxidativo¹⁶. Las especies reactivas del oxígeno esta considerados como agentes oxidantes altamente perjudiciales de carácter endógeno, se asocia como los promotores de más de cien patologías diferentes, entre ellas ciertos

tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares, desórdenes neurovegetativos, por nombrar algunos, esto se debe al daño oxidativo que ocasionan¹⁷. El sistema antioxidante resguarda órganos y tejidos de las consecuencias de los radicales libres de oxígeno, está constituido por un grupo de sustancias entre las cuales se destaca al glutatión, el cual básicamente impide que otras moléculas se unan con las especies reactivas del oxígeno¹⁸.

Durante la detoxificación el glutatión (GSH), reacciona de forma directa con las especies reactivas de oxígeno, estas moléculas son capaces de provocar daños importantes en órganos y tejidos, el GSH juega el papel de cofactor enzimático de antioxidantes como la glutatión peroxidasa, de hecho está implicado en dos tipos de reacciones: la primera lo realiza al interactuar con radicales como hidroxilo, óxido nítrico v radical superóxido, es decir una reacción no enzimática; la segunda sucede cuando el GSH cede un electrón con el fin de reducir peróxidos en la reacción catalizada del glutatión peroxidasa, en cualquiera de los dos casos expuestos se deriva glutatión oxidado, entonces se cataliza la reducción de glutatión oxidado a través del glutatión reductasa convirtiéndose en glutatión reducido que puede ser usado por el glutatión peroxidasa para la reducción de lipoperóxidos y peróxidos (especies reactivas del oxígeno). Por las características propias de este antioxidante es posible conservar el potencial redox celular al mantener en estado reducido a los grupos sulfidrilos de las proteínas, además de regular la señalización celular de la muerte programada (apoptosis) 19,6,20.

El glutatión es un tripéptido soluble en agua y esta molécula única forma parte de actividades esenciales del homeostasis celular, teniendo un rol central en la defensa contra el daño oxidativo, está presente en todos los órganos sobre todo en el hígado donde se concentra en mayor cantidad¹².

Estudios epidemiológicos indican que los hábitos alimenticios de una dieta basada en antioxidantes impiden el estrés oxidativo, lo cual puede prevenir la incidencia de enfermedades como el alzhéimer o patología ocular, esta afirmación se ha acrecentado debido a varios estudios que prueban que la nutrición

juega un papel importante en la prevención de la progresión de enfermedades²¹.

En niños con una nutrición deficiente se evidenció un descenso significativo en el GSH y la velocidad de síntesis, además de, una baja concentración de cisteína extra e intra celular, es decir, existe una aportación menor de cisteína a partir del metabolismo proteico debido a la generación de radicales libres de oxígeno y la capacidad antioxidante propias de la mala nutrición²². En concordancia con estas aseveraciones están los ensayos experimentales en los que se negó aminoácidos sulfurados en una dieta, dando como resultado una baja velocidad de síntesis de GSH y se reportó una disminución en el recambio desde los teiidos²³.

Es importante mantener las defensas antioxidantes para inactivar las especies reactivas de oxígeno y/o radicales libres y de esta manera proteger contra los daños oxidativos a los tejidos y órganos²4, se ha comprobado que una buena nutrición es la clave para mantener las defensas antioxidantes equilibradas, sin embargo, cuando los pacientes presentan dificultades en la ingestión de alimentos por las vías naturales a causa de una situación clínica particular, enfermedad o circunstancias secundarias el soporte nutricional parenteral es la única alternativa terapéutica²5.

Generalmente en situaciones en donde el paciente atraviesa por una alteración de su organismo derivado de cierta enfermedad o accidente, se evidencia un aumento de radicales libres de oxígeno, que en función de las circunstancias puede llegar a superar al número de antioxidantes presentes en el cuerpo, originando así al denominando estrés oxidativo, condición que puede generar o agravar el estado de salud y que debe ser tratado a tiempo. El cuerpo humano cuenta con un sistema antioxidante que lo resguarda de las especies reactivas del oxígeno, a las que se les acreditan enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y algunos tipos de cáncer; en este sistema se destaca a la molécula glutatión, considerada como parte central de la defensa contra el daño oxidativo, este tripéptido tiene una alta capacidad de neutralizar radicales de oxígeno. Una correcta nutrición que incluya en su dieta el consumo de alimentos que contengan antioxidantes ha resultado ser efectiva en el control de enfermedades relacionas al estrés oxidativo, sin embargo, existen casos en donde el individuo no puede asimilar los nutrientes necesarios por vía digestiva o enteral, especialmente en estados de salud deteriorados, por lo que se administra los nutrientes a través de vía intravenosa o parenteral en la calidad y cantidad necesaria para cada persona, en este tipo de pacientes en estado crítico se ha registrado un descenso considerable en la velocidad de síntesis de GSH, que no se relaciona con la nutrición vía intravenosa sino más bien al estado de salud en sí, se llegó a esta conjetura debido a las afirmaciones analizadas en donde los sujetos de control se encontraban en mala

nutrición, de hecho cabe recalcar que uno de los objetivos de la nutrición parenteral es cubrir las necesidades de asimilación de GSH en pacientes enfermos.

Conclusiones

Un sistema antioxidante equilibrado es esencial para mantener un estado de salud óptimo, aún más cuando el cuerpo se encuentra en un proceso de recuperación después de un evento traumático (enfermedad, cirugía, etc.). En casos críticos o cuando la nutrición enteral no es conveniente o no cumple con los requerimientos necesarios para el paciente, se indica como tratamiento la nutrición parenteral, sin embargo, esta podría representar un riesgo si no se prescribe y administra por personal capacitado.

El conteo de antioxidantes en el cuerpo puede descender debido a diferentes causas, esto puede generar un gran problema y acrecentarse si se empieza a generar radicales libres de oxígeno, pues se presenta el denominado estrés oxidativo, y este afecta a órganos y tejidos debido al daño oxidativo que puede ocasionar, a esta condición se le acreditan varias enfermedades entre ellas ciertos tipos de cáncer, si los niveles de antioxidante son bajos es un indicativo de alguna patología y debe corregirse de manera oportuna.

El glutatión es considerado una molécula central del sistema, se encuentra en grandes cantidades en los órganos (especialmente en el hígado), forma parte esencial de la detoxificación, mantiene el potencial óxido-reductivo en la célula y su alta capacidad para eliminar las especies reactivas del oxígeno lo ponen en un papel importante en la defensa contra el daño oxidativo y por lo tanto dentro del ámbito de la salud. Si se registra una concentración baja de glutatión podría utilizarse como indicador de riesgo de alguna enfermedad, en pacientes con tratamiento de nutrición parenteral es común encontrar esta condición, debido a que los que requieren de este procedimiento no han podido cubrir sus necesidades nutricionales por vía convencional o parenteral por lo general por alguna enfermedad o situación de mala nutrición y no por una relación directa con la nutrición vía intravenosa.

Referencias bibliográficas

- Vaquerizo C, (2017). Nutrición parenteral en el paciente crítico: indicaciones y controversias. NUTRICION CLINICA EN MEDICINA, Vol. XI, (1), 26–41. Recuperado el día 22 de junio de 2021, de: https://doi.org/10.7400/NCM.2017.11.1.5048
- Muñoz, P. G., López, L. G., Costa, C. M., Villares, J. M. M., Pedrón, C., & Maristany, C. P. P. (2007). Documento de consenso SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. Nutr Hosp., 10. 22, (6),710-19. Recuperado el 22 de junio de 2021, de:

https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v22n6/original9.pdf

- 3. Bin, P., Huang, R., Zhou, X., (2017). Oxidation Resistance of the Sulfur Amino Acids: Methionine and Cysteine. BioMed Research International, 1–6. Recuperado el 25 de junio de 2021, de: https://doi.org/10.1155/2017/9584932
- 4. Droux M. (2004)."Sulfur assimilation and the role of sulfur in plant metabolism: a survey". Photosynth Res. 79 (3): 331-348. Recuperado el 25 de junio de 2021, de : DOI: 10.1023/B:PRES.0000017196.95499.11
- Abilés, J., Moreno-Torres, R., Moratalla, G., Castaño, J., Abúd, R.P., Mudarra, A., Machado, M.J., Planells, E., (2008). Efectos de la suplementación con glutamina sobre el sistema antioxidante y la peroxidación lipídica en pacientes críticos con nutrición parenteral. Nutr Hosp. 23(4):332-339. Recuperado el 27 de junio de 2021, de: https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v23n4/original3.pdf
- 6. Díaz-Hung, M.-L., Lezcano, B., (2015). El sistema antioxidante del glutatión en la etiopatología de la disfunción nigro-estriatal 34(2):168-186, recuperado el 27 junio de 2021, de: http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v34n2/ibi07215.pdf
- 7. Druyan, M.E., Compher, C., Boullata, J.I., Braunschweig, C.L., George, D.E., Simpser, E., Worthington, P.A., (2012). American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors, Clinical Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients: Applying the GRADE System to Development of A.S.P.E.N. Clinical Guidelines. JPEN J Parenter Enteral Nutr 36, 77–80. Recuperado el 27 de junio de 2021, de: https://doi.org/10.1177/0148607111420157
- Font-Noguera, I., Cercós-Lletí, A.-C., Llopis-Salvia, P., (2001). QUALITY IMPROVEMENT IN PARENTERAL NUTRITION CARE. Clinical Nutrition 20, 83–91. Recuperado el 27 de junio de 2021, de: https://doi.org/10.1054/clnu.2000.0361
- López A., Carlos Fernando A., Zelmira Lazarova, Rómulo Bañuelos V., Sergio Hugo Sánchez R. (2012). Antioxidantes, un paradigma en el tratamiento de enfermedades. REVISTA ANACEM. Vol. 6, N°1. Recuperado de: https://www.researchgate.net/profile/Argelia-Lopez-
 - Luna/publication/264233113_Antioxidantes_un_p aradigma_en_el_tratamiento_de_enfermedades/lin ks/53d53f600cf228d363ea0852/Antioxidantes-un-paradigma-en-el-tratamiento-de-enfermedades.pdf
- 10. Bachhawat, A.K., Yadav, S., (2018). The glutathione cycle: Glutathione metabolism beyond the γ-glutamyl cycle: GLUTATHIONE METABOLISM BEYOND THE γ-GLUTAMYL CYCLE. IUBMB Life 70, 585–592. Recuperado el 29 de junio de 2021, de: https://doi.org/10.1002/iub.1756

- Rashdan, N.A., Shrestha, B., Pattillo, C.B., 2020.
 S-glutathionylation, friend or foe in cardiovascular health and disease. Redox Biology 37, 101693.
 Recuperado el 29 de junio de 2021, de: https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101693
- Vulcano, L.A.D., Soraci, A.L., Tapia, M.O., 2013. Homeostasis del glutatión. Acta Bioquím Clín Latinoam. 47 (3), 529-539 Recuperado el 30 de junio de 2021 de: https://www.redalyc.org/pdf/535/53529349007.pdf
- 13. Canul-Medina, G., (Octubre-Diciembre 2009). Glutamina en nutrición clínica. 17, (4), 161-169. Recuperado el 30 de junio de 2021, de: https://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2009/er094e.pdf
- Elejalde Guerra, J.I., 2001. Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes. An. Med. Interna (Madrid). 18, (6), 326-335. Recuperado el 30 de junio de 2021 de: https://doi.org/10.4321/S0212-71992001000600010
- Aldana, M.S.C., Hernández, M.M., (enero-marzo, 2009). Actualidades en nutrición parenteral. 14, (1), 27-36. Recuperado el 30 de junio de 2021, de https://www.redalyc.org/pdf/473/47311460006.pdf
- Sarrasague, M.M., Barrado, D.A., Zubillaga, M., Hager, A., Paoli, T.D., Boccio, J., (enero-marzo, 2006). Conceptos actuales del metabolismo del glutatión. 40, (1), 45-54. Recuperado el 2 de julio de 2021, de: https://www.redalyc.org/pdf/535/53540108.pdf.
- 17. Cabrera, L.T.C., (2000). ALGUNOS ASPECTOS SOBRE EL ESTRÉS OXIDATIVO, 6. 14(1):55-60. Recuperado el 6 de julio de 2021, de: http://revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/471/403
- 18. Venero Gutierrez, Justo R.. (2002). Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. Rev Cub Med Mil. Vol.31, (2), 126-133. Recuperado el 6 de julio de 2021, de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-6557200200020009&lng=es&nrm=iso. ISSN 0138-6557.
- 19. Cisneros Prego, Elio. (1995). La glutation reductasa y su importancia biomédica. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas, 14(1) Recuperado en 06 de julio de 2021, de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03001995000100003&lng=es&tlng=es
- 20. Martínez-Sámano, J., Torres-Durán, P.V., Juárez-Oropeza, M.A., (2011). EL GLUTATION Y SU ASOCIACIÓN CON LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS, LA ESQUIZOFRENIA, EL ENVEJECIMIENTO Y LA ISQUEMIA CEREBRAL 12.

- 21. Lara, H.H., Alanís-Garza, E.J., Puente, M.F.E., Mureyko, L.L., (2015). Nutrición que previene el estrés oxidativo causante del Alzheimer. Prevención del Alzheimer. Gaceta Médica de México. 151, 245-51. Recuperado el 6 de julio de 2021, de:
 - https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2015/gm152m.pdf
- 22. Reid, M., Badaloo, A., Forrester, T., Morlese, J.F., Frazer, M., Heird, W.C., Jahoor, F., (2000). In vivo rates of erythrocyte glutathione synthesis in children with severe protein-energy malnutrition. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism 278, E405–E412. Recuperado el 7 de julio de 2021, de: https://doi.org/10.1152/ajpendo.2000.278.3.E405
- 23. Lyons, J., Rauh-Pfeiffer, A., Yu, Y.M., Lu, X.-M., Zurakowski, D., Tompkins, R.G., Ajami, A.M., Young, V.R., Castillo, L., (2000). Blood glutathione synthesis rates in healthy adults receiving a sulfur amino acid-free diet. Proceedings of the National Academy of Sciences 97, (10), 5071–5076. Recuperado el 7 de julio de 2021, de: https://doi.org/10.1073/pnas.090083297
- Barbosa, K.B.F., Bressan, J., Zulet, M.A., Martínez, J.A., 2008. Influencia de la dieta sobre marcadores plasmáticos de estrés oxidativo en humanos. Anales Sis San Navarra. 31 (3): 259-280. Recuperado el 7 de julio de 2021, de: https://doi.org/10.4321/S1137-66272008000500006
- 25. Bermúdez, C., Sanabria, Á., Vega, V., (2013). Soporte nutricional del paciente adulto Resultados de la reunión de consenso de la Asociación Colombiana de Nutrición Clínica. 28, 101-116. Recuperado el 10 de julio de 2021, de: http://www.scielo.org.co/pdf/rcci/v28n2/v28n2a3. pdf