

DOI: 10.26820/recimundo/7.(1).enero.2023.328-335

URL: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/1957>

EDITORIAL: Saberes del Conocimiento

REVISTA: RECIMUNDO

ISSN: 2588-073X

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Artículo de revisión

CÓDIGO UNESCO: 32 Ciencias Médicas

PAGINAS: 328-335



Tratamiento con células madres en neonatos

Stem cell treatment in neonates

Tratamento de células estaminais em recém-nascidos

Alyssa Geslenny Bravo Neira¹; Alvaro Moisés Ormaza Barreto²; Leonela Katiuska Choles Ortega³; Silvia Marcela Guaigua López⁴

RECIBIDO: 10/01/2023 **ACEPTADO:** 26/02/2023 **PUBLICADO:** 30/03/2023

1. Magíster en Salud y Seguridad Ocupacional Mención en Prevención de Riesgos Laborales; Médico; Investigadora Independiente; Guayaquil, Ecuador; alygbn@gmail.com;  <https://orcid.org/0009-0003-4360-9588>
2. Médico; Investigador Independiente; Guayaquil, Ecuador; alv.ormaza@gmail.com;  <https://orcid.org/0009-0000-6724-4315>
3. Médico; Investigadora Independiente; Guayaquil, Ecuador; dracholesortega@hotmail.com;  <https://orcid.org/0000-0003-0551-3158>
4. Magíster en Salud y Seguridad Ocupacional; Médico; Investigadora Independiente; Guayaquil, Ecuador; sguagua11@gmail.com;  <https://orcid.org/0000-0002-4766-5267>

CORRESPONDENCIA

Alyssa Geslenny Bravo Neira
alygbn@gmail.com

Guayaquil, Ecuador

RESUMEN

A pesar de los avances en el cuidado del bebé prematuro, varias complicaciones graves que conducen a secuelas significativas siguen siendo un desafío clínico. Displasia broncopulmonar (DBP), complicaciones gastrointestinales y lesión neurológica aún afectan a un gran número de lactantes, lo que lleva no sólo a mortalidad y morbilidad en cuidados intensivos neonatales (UCIN), sino también a la reducción a largo plazo en la calidad de vida. La terapia con células madres ha surgido como un potencial enfoque prometedor terapéutico en el manejo de las complicaciones comunes de prematuridad. La metodología utilizada para el presente trabajo de investigación, se enmarca dentro de una revisión bibliográfica de tipo documental. La técnica para la recolección de datos está constituida por materiales electrónicos, estos últimos como Google Académico, PubMed, entre otros, apoyándose para ello en el uso de descriptores en ciencias de la salud o terminología MESH. La información aquí obtenida será revisada para su posterior análisis. Las terapias con células madres son el futuro de la medicina, sin embargo, su manejo es delicado, y por ello debe haber protocolos estandarizados para su aislamiento, manipulación, expansión in vitro y administración. Hay diferentes tipos de células madres que se extraen de la médula ósea, cordón umbilical, tejido adiposo, piel, entre otros. Las terapias para su utilización en neonatos siguen controvertidas por la falta de evidencias sólidas que avalen su uso, para la certificación de su eficacia. La gran ventaja de las terapias de células madres es su poder de regeneración, por su capacidad de dar origen a otras células, y que puedan recuperar anatómicamente y funcionalmente tejidos, órganos y sistemas, que en la actualidad conducen a enfermedades crónicas, como las que se pueden presentar en neonatos.

Palabras clave: Células, Terapias, Neonatos, Regeneración, Tejidos.

ABSTRACT

Despite advances in the care of the premature infant, several serious complications that lead to significant sequelae remain a clinical challenge. Bronchopulmonary dysplasia (BPD), gastrointestinal complications, and neurologic injury still affect large numbers of infants, leading not only to neonatal intensive care (NICU) mortality and morbidity, but also to long-term reduction in quality of life. Stem cell therapy has emerged as a potentially promising therapeutic approach in the management of common complications of prematurity. The methodology used for this research work is part of a documentary bibliographic review. The data collection technique is made up of electronic materials, the latter such as Google Scholar, PubMed, among others, relying on the use of descriptors in health sciences or MESH terminology. The information obtained here will be reviewed for further analysis. Stem cell therapies are the future of medicine; however, their management is delicate, and therefore there must be standardized protocols for their isolation, manipulation, in vitro expansion, and administration. There are different types of stem cells that are extracted from the bone marrow, umbilical cord, adipose tissue, skin, among others. The therapies for use in neonates remain controversial due to the lack of solid evidence to support their use, to certify their efficacy. The great advantage of stem cell therapies is their power of regeneration, due to their ability to give rise to other cells, and that they can anatomically and functionally recover tissues, organs and systems, which currently lead to chronic diseases, such as those that it can occur in neonates.

Keywords: Cells, Therapies, Neonates, Regeneration, Tissues.

RESUMO

Apesar dos avanços nos cuidados do bebé prematuro, várias complicações graves que levam a sequelas significativas continuam a ser um desafio clínico. A displasia broncopulmonar (DBR), as complicações gastrointestinais e a lesão neurológica ainda afectam um grande número de bebés, levando não só à mortalidade e morbilidade nos cuidados intensivos neonatais (UCIN), mas também à redução a longo prazo da qualidade de vida. A terapia com células estaminais surgiu como uma potencial abordagem terapêutica promissora na gestão de complicações comuns da prematuridade. A metodologia utilizada para a presente investigação é uma revisão documental da literatura. A técnica de recolha de dados consiste em materiais electrónicos, estes últimos como o Google Scholar, o PubMed, entre outros, apoiando-se na utilização de descritores nas ciências da saúde ou na terminologia do MESH. A informação aqui obtida será revista para análise posterior. As terapias com células estaminais são o futuro da medicina, no entanto, a sua gestão é delicada, pelo que devem existir protocolos padronizados para o seu isolamento, manipulação, expansão in vitro e administração. Existem diferentes tipos de células estaminais extraídas da medula óssea, cordão umbilical, tecido adiposo, pele, entre outros. As terapias para utilização em recém-nascidos continuam a ser controversas devido à falta de provas sólidas que atestem a sua eficácia. A grande vantagem das terapias com células estaminais é o seu poder regenerativo, devido à sua capacidade de dar origem a outras células, e que podem anatómicamente e funcionalmente recuperar tecidos, órgãos e sistemas, que actualmente levam a doenças crónicas, tais como as que podem ocorrer em recém-nascidos.

Palavras-chave: Células, Terapias, Neonatos, Regeneração, Tecidos.

Introducción

A pesar de los avances en el cuidado del bebé prematuro, varias complicaciones graves que conducen a secuelas significativas siguen siendo un desafío clínico. Displasia broncopulmonar (DBP), complicaciones gastrointestinales y lesión neurológica aún afectan a un gran número de lactantes, lo que lleva no sólo a mortalidad y morbilidad en cuidados intensivos neonatales (UCIN), sino también a la reducción a largo plazo en la calidad de vida. La terapia con células madres ha surgido como un potencial enfoque prometedor terapéutico en el manejo de las complicaciones comunes de prematuridad. (Gheorghe & Bhandari, 2015) Las células estromales mesenquimales (MSC) son actualmente el producto de células de plomo bajo investigación para la prevención de la displasia broncopulmonar (DBP) y otras complicaciones de la prematuridad extrema. Descubiertas en 1976, las MSC se describieron por primera vez en la médula ósea como células similares a fibroblastos cruciales para la regulación de las células madre hematopoyéticas. (Thébaud, 2018)

Las células madre tienen la capacidad de dar origen a cualquier otra célula del cuerpo y reemplazar a las que se van muriendo, o liberar al entorno moléculas que contribuyen en la reparación de daños provocados por enfermedades, traumas y el mismo fenómeno de envejecimiento. Estas células madre poseen al menos dos características principales: tienen la capacidad de diferenciarse en cualquier tipo de célula especializada, si reciben el estímulo adecuado (diferenciación), al tiempo que pueden conservarse como tales y producir indefinidamente células madre (autorenovación). (Mendoza et al., 2022)

En los últimos años la investigación biomédica ha avanzado en el estudio de las terapias celulares y su uso en medicina regenerativa. Estos avances buscan reparar órganos y tejidos enfermos mediante la administración de células o moléculas biológicamente activas. Se han propuesto

diferentes tipos y fuentes celulares con potencial terapéutico para tratar diversas enfermedades. Particularmente, la utilización de células madre/estromales mesenquimales (MSCs del inglés Mesenchymal stem/stromal cells) como fuente de células para terapia celular y regenerativa, ha mostrado un fuerte desarrollo en los últimos años. (Domínguez et al., 2020)

El término “regeneración” se refiere a la capacidad que tiene el organismo de tratarse y curarse a sí mismo. Los tres grandes componentes de la medicina regenerativa son las células madre, los factores de crecimiento y la matriz extracelular (conocida como andamiaje o scaffold). En todos los tejidos del cuerpo las células madre residen en lugares específicos y microambientes altamente organizados, conocidos como “nichos de células madre”, donde ellas se relacionan entre sí y con otras células del entorno. La mayor parte del tiempo las células madre del nicho se mantienen en un estado quiescente y así evitan su agotamiento prematuro e innecesario, pero cuando ocurre una señal de alarma ellas se activan, para dar origen a cualquier otra célula del cuerpo y reemplazar a las que se van muriendo, o liberar al medio moléculas que contribuyen en la reparación de daños provocados por enfermedades, traumas y el mismo fenómeno de envejecimiento. (Mejía et al., 2020)

Gracias a estudios preclínicos sabemos que las células madre migran de forma selectiva al área dañada, donde son capaces de estimular los mecanismos de reparación endógena gracias a la liberación de factores (efecto paracrino) con función antiinflamatoria, inmunomoduladora, neurotrófica, antiapoptótica y de promoción de la neurogénesis endógena. (García-Alix & Arca, 2022)

Metodología

La metodología utilizada para el presente trabajo de investigación, se enmarca dentro de una revisión bibliográfica de tipo documental, ya que nos vamos a ocupar de

temas planteados a nivel teórico como es Tratamiento con células madres en neonatos. La técnica para la recolección de datos está constituida por materiales electrónicos, estos últimos como Google Académico, PubMed, entre otros, apoyándose para ello en el uso de descriptores en ciencias de la salud o terminología MESH. La información aquí obtenida será revisada para su posterior análisis.

Resultados

Terapia celular con células madre

La terapia con células madre, también conocida como medicina regenerativa, promueve la reparación de tejidos afectados por la enfermedad, disfuncionales o lesionados mediante el uso de células madre o sus derivados. Los investigadores desarrollan células madre en un laboratorio, estas se manipulan para que se conviertan en tipos específicos de células, como células sanguíneas, nerviosas o del músculo cardíaco. Luego, se puede implantar dichas células en una persona. Por ejemplo, si la persona tiene enfermedad cardíaca, las células podrían inyectarse en el músculo cardíaco. Las células sanas trasplantadas de músculo cardíaco podrían entonces contribuir a reparar el músculo cardíaco dañado. Los investigadores ya han demostrado que las células adultas de médula ósea guiadas para convertirse en células similares a las del corazón pueden reparar el tejido cardíaco en las personas. (Mendoza et al., 2022)

Tipos de células madres

- **CM de médula ósea:** Las cuales generan células hematopoyéticas, del sistema sanguíneo y mesénquimales.
- **CM de sangre de cordón umbilical, placenta y gelatina de wharton:** Generan poblaciones heterogéneas con potencial pluripotente.
- **CM neurales:** Capaces de diferenciarse al glia y astrocitos.

- **CM Tejido adiposo:** población celular heterogénea que incluye mesenquimales y progenitoras endoteliales.
- **CM de la piel:** Generan dermis, epidermis y tejido celular subcutáneo.

Las CM, debido a su gran potencial de proliferación y restauración de tejidos, han sido estudiadas en múltiples patologías cerebrales como el accidente cerebrovascular, encefalopatía Hipóxico-Isquémica, Autismo, Enfermedades Neurodegenerativas y Parálisis Cerebral. (Sánchez et al., 2017)

Células madre mesenquimáticas o estromales (MSC): descripción, funcionamiento, beneficios terapéuticos potenciales

Las células mesenquimales (MSC), son consideradas células troncales somáticas, ya que se originan de “nichos” de células troncales, como son la médula ósea, piel, tejido adiposo, cordón umbilical y tejidos placentarios. Estas células tienen la capacidad de adaptarse al microambiente de los órganos dañados. Su utilidad radica, tanto en el reemplazo o restauración del tejido perdido y/o en la protección o rescate de las células injuriadas. Estas células, son pluripotenciales, es decir, presentan una gran capacidad de diferenciación. Sin embargo, se debe aclarar que no son totipotenciales, ya que no poseen la capacidad de formar un individuo completo. Esta característica, sólo es propia de los blastómeros antes del estado de mórula. (Villalón et al., 2016)

Beneficios terapéuticos potenciales

- La capacidad de auto regeneración y pluripotencialidad de las MSC, la convierten en una opción interesante de estudiar, para proveer regeneración y reemplazo en encéfalo y pulmón dañado, aunque se debe considerar el riesgo oncogénico.
- El estudio de los beneficios terapéuticos de las MSC en niños prematuros, se basa en la eficacia demostrada en modelos animales, y de la variedad de

terapias asociadas a células troncales, las aplicaciones en niños con DBP son las más estudiadas.

- El rol inmunomodulador es otro de los beneficios terapéuticos de las MSC, ya que aparte de su potencial regenerativo, pueden modular la respuesta inmune innata y adquirida, además de un efecto anti apoptosis. Puede disminuir la inflamación e incrementar la reparación tisular, a través de un efecto paracrino, este último mecanismo se ha sugerido al analizar las tasas de injerto en el pulmón utilizando MSC.
- En modelos experimentales animales de DBP, la administración de MSC de médula ósea, por vía intratraqueal, intravenosa o intraperitoneal, atenuó la inflamación pulmonar, el daño vascular y mejoró el crecimiento celular alveolar. Al aplicar MSC de cordón umbilical humano, se reportó una disminución de la injuria pulmonar inducida por hiperoxia y se demostró un efecto dosis – dependiente. (Villalón et al., 2016)

Fuentes de extracción

Las principales fuentes de MSC que hoy se utilizan, son:

Médula ósea:

- Se obtiene mediante punciones en múltiples sitios bien espaciados en las crestas ilíacas y requiere anestesia.

Sangre periférica:

- Se recolecta después de estimulación con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).

Sangre de cordón umbilical:

- Las células madre de sangre de cordón umbilical se recolectan inmediatamente después del parto.
- La sangre del cordón umbilical puede obtenerse de bancos de cordón umbilical en dosis única o doble.

- Las células madre de sangre de cordón tiene la ventaja de estar disponible inmediatamente.
- La colección es fácil e inofensiva.
- Menor cantidad que las obtenidas de colección de médula ósea o sangre periférica.
- El trasplante con células madres derivadas de la sangre de cordón lleva a una incidencia y severidad reducida de rechazo.

Tejido de cordón umbilical:

- Se toma inmediatamente después del parto.
- Se realiza un corte extenso de cordón y se deposita en un medio de transporte, para la posterior purificación de células madres mesenquimáticas.
- Puede ser tan eficiente como la obtención de sangre de cordón umbilical.
- Requiere crio preservación.

Tejido adiposo:

- Se deriva del mesoderma embrionario y contiene un estroma que puede ser aislado con facilidad.
- Se puede obtener células pluripotenciales de su fracción estromal (ADAS, Adipose-Derived Adult Stem Cells).
- Pueden diferenciarse hacia linajes específicos
 - Adipogénico
 - Condrogénico
 - Osteogénico
 - Miogénico
 - Neurogénico
- La aspiración del tejido adiposo (liposucción) es bien tolerada
- Es abundante y de fácil acceso

Tejido dentario:

- Se realiza la extracción dentaria, para obtener el tejido pulpar, desde el cual se cultivan las células troncales. (Villalón et al., 2016)

Terapia de células madre mononucleares concentradas

En la médula ósea (MO) existe un grupo heterogéneo de células madre adultas pues, además de las hematopoyéticas (CMH), están las endoteliales, las mesenquimales (CMM), las de la población lateral, las progenitoras adultas multipotentes, las ovoides y también las células madre muy pequeñas similares a embrionarias. Ante esta composición tan heterogénea, las células mononucleares (CMN) derivadas de la MO pueden verse en su conjunto como un "coctel" de diferentes células madre adultas.

Se conoce que las células madre existentes en la MO pueden ser movilizadas a la sangre periférica por diferentes factores estimuladores. En general, cuando estas células se extraen en su conjunto como componentes de las CMN se ha aplicado el marcador CD34+ como referencia de las CMH obtenidas; pero habitualmente no se inmunofenotipan las otras células madre presentes. (Hernández-Ramírez & Forrellat-Barrios, 2013)

Potencial restaurativo cerebral de las CM en pacientes con parálisis cerebral (PC)

Aunque el mecanismo exacto de las CM para la reparación de tejido cerebral aún está siendo estudiado, se considera que estas influyen la reparación por medio de efectos paracrinos y tróficos como aumento de la sinaptogénesis, estimulación de mecanismos endógenos de reparación, estimulación de angiogénesis, neovascularización, migración celular y estimulación de la proliferación de células madre endógenas, en un menor impacto estas tienen capacidad de proliferación, diferenciación e integración de las CM al tejido cerebral, lo que nos da

como resultado el reemplazo de neuronas y glía y así obtenemos remielinización, con posterior aumento de la plasticidad neuronal y mejoría en la función motora.

Estudio doble ciego, aleatorizado, placebo control reportado en 2013 por Chen, Guojun et al, realizado en 105 niños con un seguimiento de 3 a 6 meses, en el cual se evaluó el potencial terapéutico de las células madre derivadas de SCU con eritropoyetina (rhEPO) y rehabilitación, obtuvo como resultado que la infusión de SCU alogénicas potenciada con rhEPO obtenía una respuesta superior que los otros grupos de placebo, en cuanto a la función motora y cognitiva en los niños con PC, la respuesta en pacientes menores de 36 meses fue mejor, reportaron algunos efectos adversos los cuales se relacionaron con el uso de ciclosporina. La falencia de grupo con solo trasplante no permite concluir si la mejoría en la funcionalidad fue debida a las CM o al uso de las células potenciada con rhEPO.

En 2014 un estudio realizado por Geeta Shroff, et al, reporta la evaluación de la eficacia de la terapia con CM embrionarias humanas (hESC), en 101 pacientes < 18 años con PC, en 4 fases en las cuales se utilizaron diferentes dosis y se realizaron por vía subcutáneas, intravascular e intratecal; además de la administración de gotas oftálmicas, orales y óticas en niños con depresiones neurosensoriales. Este estudio reporta la mejoría significativa ($p < 0.05$) en todos los niveles de GMFCS así: 42 pacientes iniciaron con un score de V, score IV: #21, III: #15, II: #12 Y I: #1; de los cuales finalizaron así: score V y IV: 0 pacientes, III: 12, II: 50 Y I: 29) además el SPECT demostró mejoría en la perfusión después de recibir terapia de hESC. En los niños con déficit auditivo hubo mejoría de la audición de cerca. Se reportaron efectos adversos no severos solo en las primeras fases del tratamiento. (Sánchez et al., 2017)

Terapia con células madres en encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal

El empleo de células madre es un campo cada vez más explorado para tratar todo tipo de enfermedades, entre ellas la EHI. Esta terapia podría facilitar la reparación y la regeneración del tejido cerebral dañado tras la agresión hipóxico-isquémica, a través de su interacción con células del sistema inmunitario localizadas en órganos alejados del cerebro tales como el bazo, alterando de esta forma la respuesta inmune/inflamatoria. Así mismo, la recuperación funcional obtenida tras su administración puede deberse en parte a una interacción entre las células trasplantadas y el tejido cerebral, con la consiguiente producción de factores de crecimiento, cuyo efecto final se refleja en un aumento de la proliferación celular y de la neurogénesis.

Estudios recientes han descrito que la administración de células madre mesenquimales junto a 24 h de hipotermia en ratas P7 ha obtenido mejores resultados que cada terapia de forma individual, incrementando, además, la ventana terapéutica para su administración hasta 2 días después del evento hipóxico-isquémico. A su vez, las células madre pueden modularla respuesta inmunitaria mediante su interacción con células localizadas en órganos alejados del cerebro tales como el bazo, cuya movilización ha demostrado capacidad de exacerbar la respuesta inflamatoria y el daño HI en el cerebro inmaduro, pudiendo incrementar de esta forma la neuroprotección. (Cánovas-Ahedo & Alonso-Alconada, 2019)

Conclusión

Las terapias con células madres son el futuro de la medicina, sin embargo, su manejo es delicado, y por ello debe haber protocolos estandarizados para su aislamiento, manipulación, expansión *in vitro* y administración. Hay diferentes tipos de células madres que se extraen de la médula ósea, cordón umbilical, tejido adiposo, piel, entre otros. Las terapias para su utilización en neonatos siguen

controvertidas por la falta de evidencias sólidas que avalen su uso, para la certificación de su eficacia. La gran ventaja de las terapias de células madres es su poder de regeneración, por su capacidad de dar origen a otras células, y que puedan recuperar anatómica y funcionalmente tejidos, órganos y sistemas, que en la actualidad conducen a enfermedades crónicas, como las que se puede presentar en neonatos. Han tenido mucho éxito en trasplantes de médula ósea, así como ensayos clínicos en parálisis cerebrales, encefalopatías, trastornos osteoarticulares, trastornos cardiacos, trastornos hepáticos, trastornos pulmonares, trastornos del tracto digestivo, y muchas otras patologías, sin embargo, faltan muchos estudios para su aplicación, una de sus grandes desventajas es su alto costo, por todo el instrumental que implica y su almacenamiento.

Bibliografía

- Cánovas-Ahedo, M., & Alonso-Alconada, D. (2019). Terapia combinada frente a la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. In *Anales de Pediatría*, 91(1). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.04.007>
- Domínguez, L. M., Fiore, E. J., & Mazzolini, G. D. (2020). Células madre/estromales mesenquimales. Su potencial terapéutico en medicina. *MEDICINA*, 80(6), 696–702.
- García-Alix, A., & Arca, G. (2022). Las células madre en el horizonte del tratamiento del infarto arterial cerebral del neonato. In *Anales de Pediatría*, 97(6), 373–374. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.06.004>
- Gheorghe, C. P., & Bhandari, V. (2015). Stem cell therapy in neonatal diseases. *The Indian Journal of Pediatrics*, 82, 637–641. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s12098-015-1739-x>
- Hernández-Ramírez, P., & Forrellat-Barrios, M. (2013). Ventajas de la terapia celular con células mononucleares derivadas de la médula ósea, aplicadas en su conjunto. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 29(4).
- Mejía, C. A. I., Bonilla, J. H., & Aranzazu, J. E. (2020). Aplicaciones clínicas de las células madre y de productos de células madre. *BIOTECNOLOGÍA Y SUS APLICACIONES EN EL SECTOR SALUD*, 216.

Mendoza, G. M. R., Mendoza, V. V. R., Macias, J. M. M., & Figueroa, R. M. V. (2022). Tratamiento con células madre en neonatos. *RECIMUNDO*, 6(2), 566–575. [https://doi.org/10.26820/recimundo/6.\(2\).abr.2022.566-575](https://doi.org/10.26820/recimundo/6.(2).abr.2022.566-575)

Sánchez, Á. M., Portillo, L. M. Á., & Espinoza, E. (2017). Células madre: una nueva alternativa en el manejo de la parálisis cerebral. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 18(5), 75–87.

Thébaud, B. (2018). Stem cell-based therapies in neonatology: a new hope. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 103(6), 583–588. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-314451>

Villalón, H., Peñaloza, G., & Tuma, D. (2016). Terapia regenerativa en neonatología. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(4), 529–539. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.07.012>

CITAR ESTE ARTICULO:

Bravo Neira, A. G., Ormaza Barreto, A. M., Choles Ortega, L. K., & Guai-gua López, S. M. (2023). Tratamiento con células madres en neonatos. *RECIMUNDO*, 7(1), 328-335. [https://doi.org/10.26820/recimundo/7.\(1\).enero.2023.328-335](https://doi.org/10.26820/recimundo/7.(1).enero.2023.328-335)



CREATIVE COMMONS RECONOCIMIENTO-NOCOMERCIAL-COMPARTIRIGUAL 4.0.