



DOI: <http://dx.doi.org/10.23857/dc.v8i2.2676>

Ciencias de la Salud
Artículo de Revisión

L Arginina como coadyuvante para el tratamiento de Restricción del crecimiento intrauterino. Artículo de revisión

L Arginine as an adjuvant for the treatment of intrauterine growth restriction. Review article

L Arginina como adjuvante para o tratamento da restrição de crescimento intrauterino. Artigo de revisão

Valeria Isabel Espín-López ^I
espnvaleria@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6079-7088>

Pablo Ernesto Pino-Falconi ^{II}
pablounach2015@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-7446-0462>

Melanie Gabriela Cobo-Torres ^{III}
melaniecobo97@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-7969-9963>

Katherine Gabriela Villavicencio-Haro ^{IV}
katvillavicen@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4952-8327>

Correspondencia: espnvaleria@gmail.com

***Recibido:** 10 de marzo del 2022 ***Aceptado:** 31 de marzo de 2022 * **Publicado:** 07 de abril de 2022

- I. Médica, Magister en Atención Primaria de salud mención Gerontología, Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador.
- II. Médico General, Hospital Básico Pelileo, Ecuador.
- III. Médica Cirujana, Médico Independiente, Ecuador.
- IV. Médica, Hospital General Ambato, Ecuador.

Resumen

La restricción del crecimiento intrauterino causa una importante morbi-mortalidad perinatal debido a que no existe un tratamiento en específico, y los profesionales de salud buscan tratar empíricamente esta patología con productos proteicos ricos en L arginina, con la posibilidad de coadyuvar con medidas de sostén que ayuden al mejoramiento de esta patología. La literatura indica que el óxido nítrico juega un papel importante en la restricción del crecimiento intrauterino, así mismo este se produce a partir del aminoácido l arginina. Entonces es importante conocer sobre los beneficios maternos neonatales de este suplemento alimenticio. Para el presente estudio nos basaremos en una revisión de tipo documental en la cual involucrara búsqueda organizada, crítica, científica, analítica sobre estudios publicados en relación a la L arginina como coadyuvante en el tratamiento de restricción de crecimiento intrauterino, además utilizaremos los descriptores en ciencias de la salud para la búsqueda más direccionada al tema, considerando que se trata de una fuente secundaria las bases de datos a investigar serán: PubMed, Elsevier, Google Scholar, Scielo, entre otros. Los resultados nos ayudaran a aclarar el panorama sobre si es beneficio o no la prescripción de estos productos.

Palabras claves: l-Arginina; Restricción del crecimiento fetal; aminoácidos

Abstract

Intrauterine growth restriction causes an important perinatal morbidity and mortality because there is no specific treatment, and health professionals seek to treat this pathology empirically with protein products rich in L arginine with the possibility of contributing with support measures that help to improve this pathology. The literature indicates that nitric oxide plays an important role in intrauterine growth restriction, as well as being produced from the amino acid l arginine. Therefore, it is important to know about the maternal and neonatal benefits of this nutritional supplement. For the present study we will rely on a documentary type review which will involve a critical, scientific and analytical organized search of published studies on L arginine as an adjuvant in the treatment of intrauterine growth restriction, in addition we will use the descriptors in health sciences for the search more directed to the topic, considering that it is a secondary source, the databases to be investigated will be: PubMed, Elsevier, Google Scholar, Scielo, among others. The results will help us to clarify the panorama on whether the prescription of these products is beneficial or not.

Key words: l-Arginine; fetal growth restriction; amino acids.

Resumo

A restrição do crescimento intrauterino causa uma importante morbi-mortalidade perinatal porque não há tratamento específico, e os profissionais de saúde procuram tratar esta patologia empiricamente com produtos protéicos ricos em L-arginina, com a possibilidade de contribuir com medidas de apoio que ajudem a melhorar esta patologia. A literatura indica que o óxido nítrico desempenha um papel importante na restrição do crescimento intra-uterino, além de ser produzido a partir do aminoácido l arginina. Portanto, é importante saber sobre os benefícios maternos e neonatais deste suplemento alimentar. Para o presente estudo nos basearemos em uma revisão do tipo documental que envolverá uma pesquisa organizada, crítica, científica e analítica de estudos publicados sobre L arginina como coadjuvante no tratamento da restrição de crescimento intra-uterino, além disso, utilizaremos os descritores em ciências da saúde para uma pesquisa mais direcionada do assunto, considerando que esta é uma fonte secundária, os bancos de dados a serem investigados serão: PubMed, Elsevier, Google Scholar, Scielo, entre outros. Os resultados nos ajudarão a esclarecer o panorama sobre se a prescrição destes produtos é ou não benéfica.

Palavras-chave: l-Arginina; restrição do crescimento fetal; aminoácidos.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define bajo peso al nacer (BPN) como los recién nacidos menores de 2.500 gramos independientemente de la edad gestacional, por lo que tienen una probabilidad 20 veces más alta de morir comparados con los bebés de mayor peso. ⁽¹⁾

La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) es una patología de causas multifactoriales que produce un aumento significativo del riesgo de morbimortalidad perinatal ⁽²⁾. Debido a la hipoxia in útero, que se puede manifestar en el periodo neonatal como síndrome de dificultad respiratoria, enterocolitis necrotizante, encefalopatía hipóxica y parálisis cerebral, entre otras; además se asocia a obesidad, diabetes, hipertensión, enfermedad vascular en la vida adulta. (programación fetal) ⁽³⁾⁽⁴⁾. Otros factores propios de la madre también llegan afectar al producto intrauterino como la desnutrición, la insuficiencia placentaria, la exposición a tóxicos y otras circunstancias que disminuyen la oxigenación fetal. ⁽⁴⁾

L Arginina como coadyuvante para el tratamiento de Restricción del crecimiento intrauterino. Artículo de revisión

La restricción de Crecimiento Fetal (RCF) es la condición por la cual un feto no expresa su potencialidad genética de crecimiento, caracterizándose por presentar un percentil de crecimiento menor a 10, sub clasificándolos en diferentes categorías según su fisiopatología y severidad. ⁽⁵⁾ Sin embargo, desde el punto de vista conceptual, esta definición incluiría a los niños constitucionalmente pequeños, así como a los verdaderamente afectados por un proceso patológico. De la totalidad de fetos creciendo en percentil <10, entre el 70 y 80% corresponde a fetos constitucionalmente pequeños ⁽⁶⁾

Se estima que cerca de 30 millones de niños nacen anualmente en el mundo con RCIU. La incidencia de RN con RCIU en los países desarrollados es de 6,9%, y en los países en vías de desarrollo es de 23,8% ⁽⁷⁾. La detección temprana de RCIU es muy importante, ya que, con el manejo perinatal adecuado, al evitar la asfixia y otras complicaciones a las cuales son susceptibles estos RN, se logran mejores resultados. Para efectuar el diagnóstico antenatal es necesario realizar mediciones ecográficas seriadas de las dimensiones fetales; al comprobar que el peso fetal es menor a dos desviaciones estándar, con respecto al peso fetal predicho por el ritmo de crecimiento que presentaba previamente. La medición seriada de la circunferencia abdominal del feto, es otro parámetro útil para el diagnóstico, con una sensibilidad de 71%, especificidad de 95%, y valor predictivo positivo de 86%. ⁽⁸⁾

Desarrollo

La restricción del crecimiento intrauterino se asocia a la hipoxia fetal crónica, a la alteración de la vasodilatación placentaria y a la reducción de la actividad del óxido nítrico sintasa endotelial ⁽⁹⁾; por lo que es necesario determinar si las variables biométricas se encuentran por debajo del décimo percentil para la edad gestacional, confirmando si se tratara de un nacimiento pequeño, bajo peso al nacer, pequeños constitucionales, fetos que hayan experimentado en algún momento de su trayectoria intrauterina algún nivel de restricción del crecimiento. Existe consenso universal en el uso de la circunferencia abdominal, peso fetal estimado (PFE), parámetros ecográficos que evalúan el crecimiento fetal. ⁽¹⁰⁾ Según el grado de desviación por debajo del p10 de peso se clasifican en RCIU precoz y tardío, usando como límite las 34 semanas. Esta clasificación permite mantener un seguimiento y tomar decisiones oportunas. ⁽¹¹⁾

Un factor importante que contribuye al crecimiento fetal inadecuado es el flujo sanguíneo uteroplacentario y feto placentario anormal. ⁽¹²⁾ En las células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) de embarazos complicados con RCIU y en las HUVEC de embarazos normales (células normales) cultivadas en condiciones de hipoxia se reduce el transporte de l-arginina; sin embargo, se desconocen los mecanismos que conducen a esta disfunción. ⁽⁹⁾ Estudios demuestran que la síntesis de óxido nítrico es un importante regulador del flujo sanguíneo uteroplacentario. La síntesis de óxido nítrico aumenta durante el embarazo y se ha demostrado que la inhibición de la síntesis de óxido nítrico afecta al crecimiento fetal. ⁽¹²⁾

El óxido nítrico (NO) es producido a partir del aminoácido L-arginina por las sintasas de NO; estas últimas se expresan particularmente en el sincitiotrofoblasto, este epitelio transportador de la placenta humana consta de una variedad de proteínas transportadoras tanto en sus membranas plasmáticas microvellosas (orientadas hacia la madre) como basales (orientadas hacia el feto). Estos sistemas de transporte desempeñarán un papel en la entrega de nutrientes al feto, así como en el suministro de sustrato para el metabolismo del sincitiotrofoblasto. En los embarazos complicados por RCIU, se ha demostrado que la actividad de algunos de estos sistemas de transporte, aunque no todos, está alterada en comparación con la de los embarazos normales. ⁽¹³⁾ En las células endoteliales y en las células inflamatorias, se ha demostrado que la síntesis de NO depende de la L-arginina extracelular y de su transporte a través de la membrana plasmática. ⁽¹³⁾ La L-Arginina, puede desempeñar un papel fundamental en el crecimiento de la placenta (incluido el crecimiento vascular), y el flujo sanguíneo uteroplacentario. ⁽¹⁴⁾

El óxido nítrico se difunde a las células musculares lisas vasculares adyacentes y aumenta la concentración del segundo mensajero, el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), lo que provoca la relajación del músculo liso vascular. En una mujer embarazada normal, el NO desempeña un papel importante en el aumento del suministro de oxígeno y nutrientes al feto al influir en la vasodilatación de la circulación fetoplacentaria. La reducción de la disponibilidad de NO puede tener un papel importante en la fisiopatología del RCIU. ⁽¹⁵⁾

En un estudio sobre los efectos de la l-arginina en el tratamiento de la restricción del crecimiento fetal asimétrica realizado en 66 mujeres cuyos resultados fueron: en el grupo 1 estaba formado por 36 mujeres a las que sólo se les administró el tratamiento habitual; el grupo 2 estaba formado por 30 mujeres a las que se les administró l-arginina y el tratamiento habitual; y el grupo de control estaba formado por otras 30 mujeres con un embarazo normal. Antes del tratamiento, los niveles séricos

maternos medios de NO₂-/NO₃- fueron significativamente más bajos en los grupos 1 y 2 que en el grupo de control (P<0,01). Después del tratamiento, los niveles séricos maternos de NO₂-/NO₃- fueron considerablemente más altos en el grupo 2 que en el grupo 1 (P<0,01). El peso medio al nacer fue significativamente mayor en el grupo 2 que en el grupo 1 (P<0,05), pero aun así fue menor en el grupo 2 que en el grupo de control (P<0,01). La l-arginina puede utilizarse para aumentar los niveles maternos de NO₂-/NO₃- y el peso del recién nacido al nacer. ⁽¹⁶⁾

En otro estudio realizado el año 2004 en mujeres embarazadas con restricción del crecimiento intrauterino diagnosticada por ecografía (biometría < 10^o percentil para la edad de gestación): 78 pacientes fueron tratadas con L-arginina 3 g diarios por vía oral durante 20 días; y 30 pacientes, no tratadas, actuaron como grupo de control. La estimación ecográfica del peso fetal al inicio y al final del tratamiento mostró que el peso de los recién nacidos: en el grupo tratado el valor medio fue de 2823 g (SE 85 g) y en el grupo no tratado el valor medio fue de 2495 g (SE 147 g). Hubo una diferencia significativa (p = 0,027), lo que demuestra un efecto positivo del tratamiento sobre el peso de los recién nacidos. En el grupo tratado, el porcentaje de recién nacidos con retraso en el crecimiento fue del 29%, mientras que en el grupo no tratado fue del 73%. Se ha encontrado una diferencia significativa (p < 0,01) entre ambos grupos de recién nacidos. ⁽¹⁷⁾

En un ensayo doble ciego controlado aleatorizado para determinar si la suplementación oral con l-arginina de las pacientes grávidas que padecen un grave retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), mejoraría el peso al nacer y/o disminuiría la morbilidad neonatal. Para lo cual se incluyeron 44 pacientes: tras la aleatorización a doble ciego, las pacientes recibieron 14 g/día de l-arginina o un placebo. Sus resultados fueron los dos grupos de pacientes (RCIU con l-arginina frente a RCIU con placebo) fueron similares en el momento de la aleatorización. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto al peso al nacer (1042 ± 476 vs. 1068 ± 452 g). En el momento del parto, las características maternas y neonatales fueron similares en los dos grupos, por lo que se puede decir que la l-arginina no es un tratamiento eficaz para la restricción del crecimiento vascular grave. ⁽¹⁸⁾

Metodología

Para la presente investigación se utilizaron computadoras con conexión a red inalámbrica, con el objetivo de recolectar material bibliográfico científico relacionado con el tema: L arginina como tratamiento coadyuvante en la restricción del crecimiento intrauterino, para el mismo las fuentes

consultadas fueron: revistas, páginas web (Medline Plus, Biblioteca Virtual de la Salud, Scielo, Pubmed, entre otros), libros. Toda la revisión bibliográfica documental seleccionada nos ayudara a verificar si existe o no un beneficio de este aminoácido en gestantes con esta patología.

Resultados

Si bien es cierto existen estudios realizados para comprobar el beneficio de la L arginina en esta patología, sin embargo, no existen suficiente evidencia para poder prescribirla. Por otro lado, se han propuesto múltiples aproximaciones en búsqueda de un tratamiento óptimo que permita, de manera eficaz, atender esta problemática. Entre las propuestas médicas más investigadas están los donadores de óxido nítrico, inhibidores de la 5-fosfodiesterasa, anticoagulantes, estatinas y suplementos vitamínicos, entre otros. Los diferentes estudios no han mostrado conclusiones determinantes que permitan recomendar la opción de tratamiento médico farmacológico en este escenario; sin embargo, algunas investigaciones parecerían ser alentadoras.

El constante conocimiento que permanece en desarrollo de las bases fisiopatológicas de la restricción del crecimiento fetal ha permitido identificar diferentes estrategias de prevención y tratamiento de la enfermedad iniciada. La posibilidad de tratamiento médico es referida por muchos estudios como una alternativa que permite ganar días o semanas de maduración con el fin de disminuir el riesgo de la prematurez y mejorar la capacidad de oxigenación placento-fetal y, secundariamente, aumentar la velocidad de ganancia de peso, con el fin de que ello repercuta en menos casos de morbilidad y mortalidad materna y perinatal. ⁽¹⁹⁾

Finalmente se concluye que el manejo del RCIU está basado en el diagnóstico oportuno de la entidad, reconocimiento de la noxa e intervención médica apropiada, además dependerá de la edad gestacional en la que se encuentre para tomar la decisión:

- ❖ Embarazos a término >37semanas: se indica la finalización del embarazo.
- ❖ Embarazos pretérmino de 34 – 37 semanas la decisión de desembarazar depende de la evaluación de los riesgos, si los métodos de vigilancia fetal son normales debe continuarse el embarazo hasta la semana 37, si se observa algún parámetro comprometido: perfil biofísico <6/10 a expensas de alteraciones en PNS y/o oligohidramnios<2cm, y doppler con flujo diastólico ausente o reverso en la arteria umbilical más alteraciones en el ductus venoso, se desembarazará inmediatamente.

❖ Embarazo preterminos < 34 semanas se valorará pruebas de bienestar fetal si no hay compromiso se realiza maduración fetal con corticoides, manejo nutricional y pruebas de bienestar fetal hasta 37 semanas, si no se presentan alteraciones en las mismas, en caso contrario se procederá a desembarazar de inmediato. ⁽²⁰⁾

Conclusión

En la evidencia científica sobre los efectos de la L arginina en la restricción del crecimiento intrauterino, presentan resultados con cierta relevancia clínica y pronóstica, sin embargo, por su pobre metodología el grado de recomendación es bajo, existen pocos estudios clínicos randomizados que evalúen el efecto de esta proteína en la RCIU. En el ensayo doble ciego controlado aleatorizado indica que no es beneficioso este suplemento en esta patología del embarazo, por lo se puede finalizar que no se recomienda el uso de L arginina para mejorar el resultado perinatal, es fundamental continuar con investigaciones enfocadas en estudios randomizados con mejor diseño metodológico que amplíe el panorama y reduzca cifras de error; que muestre resultados clínicamente relevantes para así tener un grado de recomendación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias

1. Gómez, Fernando Arango, and Julián Grajales Rojas. "Restricción del crecimiento intrauterino." *Obstet Gynecol.* [Internet] 1998 [Revisado 03/03/2022] 1-14: pag 5. Disponible en:
https://www.academia.edu/36552833/Restricci%C3%B3n_del_crecimiento_intrauterino?from=cover_page
2. Pimiento Infante, Laura Marcela, and Mónica Andrea Beltrán Avendaño. "Restricción del crecimiento intrauterino: una aproximación al diagnóstico, seguimiento y manejo." *Revista chilena de obstetricia y ginecología* 80.6 [Internet] 2015 [Revisado 03/03/2022] 493-502. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-75262015000600010&script=sci_arttext&tlng=en

3. Yepes, Hernán Arturo Cortés. "Restricción del crecimiento intrauterino." *Memorias Curso de Actualización en Ginecología y Obstetricia*. [Internet] 2008 [Revisado 03/03/2022] 213-213. https://revistas.udea.edu.co/index.php/ginecologia_y_obstetricia/article/download/17730/15254/
4. Molina Giraldo, Saulo, et al. "Orígenes fetales de la patología del adulto: la restricción del crecimiento intrauterino como factor de riesgo." *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. [Internet] 2014[Revisado 03/03/2022] 79.6 546-553. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-75262014000600014&script=sci_arttext&tlng=n
5. Sepúlveda, S. Eduardo, et al. "Restricción de crecimiento intrauterino." *Revista Médica Clínica Las Condes* 25.6 [Internet] 2014[Revisado 03/03/2022]: 958-963. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864014706443>
6. Donoso, Bernardita, and Enrique Oyarzún. "Restricción del crecimiento intrauterino." *Medwave*. [Internet] 2012 [Revisado 03/03/2022] 12.06 Disponible: <https://www.medwave.cl/link.cgi/medwave/puestadia/practica/5433?ver=sindisenos?ver=sindisenos>
7. Bolzán A, Guimarey L, Norry M. Factores de riesgo de retardo de crecimiento y prematuridad en dos municipios de Buenos Aires, Argentina. *Rev Chil Pediatr*. 2000;71(3):25-8
8. Torales, Gladys M. Godoy, and Mabel Zacur de Jiménez. "Restricción de crecimiento intrauterino: causas, características clínicas, y evaluación de factores asociados a policitemia sintomática." *Pediatría (Asunción): Organó Oficial de la Sociedad Paraguaya de Pediatría*. [Internet] 2008 [Revisado 03/03/2022]: 77-87. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4800253>
9. Casanello, P., et al. "Reduced l-arginine transport and nitric oxide synthesis in human umbilical vein endothelial cells from intrauterine growth restriction pregnancies is not further altered by hypoxia." *Placenta*. [Online]2009 [Revisited 3/3/2022] 30.7 (625-633) Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0143400409001301>
10. Valenti, Eduardo A., et al. "RCIU (Restricción del Crecimiento intrauterino)." *Actualización de Consenso de Obstetricia FASGO*. [Internet] 2017 [Revisado 03/03/2022]. Disponible en: http://videoconferencias.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Actualizacion_consenso_RCIU_FASGO_2017.pdf

11. Pérez, Yanet Limas, et al. "Indicadores antropométricos complementarios para la detección temprana de la restricción del crecimiento intrauterino." *Medicentro*. [Internet] 2018 [Revisado 03/03/2022]: 238-247. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicentro/cmc-2018/cmc183f.pdf>
12. Vosatka, Robert J., Paul M. Hassoun, and Karen B. Harvey-Wilkes. "Dietary L-arginine prevents fetal growth restriction in rats." *American journal of obstetrics and gynecology* [Online]1998 [Revisited 3/3/2022]178.2 (242-246). Available in: <file:///C:/Users/HP/Downloads/1-s2.0-S0002937898800070-main.pdf>
13. Ayuk, PT-Y., et al. "L-arginine transport by the microvillous plasma membrane of the syncytiotrophoblast from human placenta in relation to nitric oxide production: effects of gestation, preeclampsia, and intrauterine growth restriction." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Online]2002 [Revisited 3/3/2022]; 747-751. Available in: <https://academic.oup.com/jcem/article/87/2/747/2847232?login=true>
14. Chen, Juncao, et al. "Effect of L-arginine and sildenafil citrate on intrauterine growth restriction fetuses: a meta-analysis." *BMC pregnancy and childbirth*. [Online]2016 [Revisited 3/3/2022] 16.1 (1-7) Available in: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12884-016-1009-6>
15. Lassala, Arantzazu, et al. "Parenteral administration of L-arginine prevents fetal growth restriction in undernourished ewes." *The Journal of nutrition* [Online]2010 [Revisited 3/3/2022]140.7 (1242-1248). Available in: <https://academic.oup.com/jn/article/140/7/1242/4688954?login=true>
16. Xiao, X. M., and L. P. Li. "L-Arginine treatment for asymmetric fetal growth restriction." *International Journal of Gynecology & Obstetrics* [Online]2005 [Revisited 3/3/2022] 88.1: (15-18). Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020729204003996>
17. Sieroszewski, P., J. Suzin, and A. Karowicz-Bilińska. "Ultrasound evaluation of intrauterine growth restriction therapy by a nitric oxide donor (L-arginine)." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. [Online]2004 [Revisited 3/3/2022] 15.6 (363-366). Available in: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767050410001725280>
18. Winer, Norbert, et al. "L-Arginine treatment for severe vascular fetal intrauterine growth restriction: a randomized double-blind controlled trial." *Clinical Nutrition*. [Online]2009

L Arginina como coadyuvante para el tratamiento de Restricción del crecimiento intrauterino. Artículo de revisión

[Revisited 3/3/2022] 28.3(243-248). Available in:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0261561409000715>

19. Buitrago-Leal, Marcela, et al. "Tratamiento farmacológico en la restricción del crecimiento fetal: revisión de la bibliografía." *Ginecol Obstet Mex.* [Internet]2022 [Revisado 3/4/2022] 241-260. Disponible en: <https://ginecologiayobstetricia.org.mx/articulo/tratamiento-farmacologico-en-la-restriccion-del-crecimiento-fetal-revision-de-la-bibliografia>
20. Caballero Centeno, Rodrigo Benito. Factores asociados y manejo de la restricción del crecimiento intrauterino en el servicio de ARO II del HEODRA en el período de enero 2008 a julio 2012. [Internet] 2013 [Revisado 3/4/2022] pág. 31. Disponible en: <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/bitstream/123456789/6025/1/223086.pdf>