

Dietas Altas en Grasas y sus Efectos Sobre el Intestino

Diets High in Fats and their Effects on the Intestine

Javiera Navarrete

NAVARRETE, J. Dietas altas en grasas y sus efectos sobre el intestino. *J. health med. sci.*, 4(1):17-21, 2018.

RESUMEN: El objetivo de esta revisión fue exponer el conocimiento actual sobre la relación existente entre dietas altas en grasa (DAG), alteraciones morfológicas de la mucosa intestinal, efectos inflamatorios y cáncer intestinal. Las DAG inicialmente producen aumento de la microbiota patógena, lo que reduce la cantidad y calidad de la secreción de los exocinocitos caliciformes, disminuyendo la efectividad de la barrera intestinal. Las bacterias y sus lipopolisacáridos (LPS) promueven la secreción de citoquinas proinflamatorias activando vías de inflamación, que a su vez afectan la integridad de las uniones intercelulares alterando la barrera intestinal. Lo anterior, permite que los LPS ingresen a la lámina propia y circulación sanguínea produciendo inflamación local y sistémica. Así mismo, las DAG generan efectos nocivos en la morfología y función de la mucosa gastrointestinal lo que podría favorecer el desarrollo de cáncer. Lo anterior, podría deberse a que el consumo de DAG es capaz de aumentar la proliferación de células de la mucosa y el número y proliferación de células madres tumorales en el intestino.

PALABRAS CLAVE: Dietas altas en grasa; Intestino; morfología; cáncer.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia del sobrepeso y obesidad han aumentado de manera progresiva, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. En Chile, la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 muestra que el 74 % de la población presenta sobrepeso y obesidad. La obesidad es el principal constituyente del síndrome metabólico, un grupo de anomalías metabólicas interrelacionadas que incluyen hiperglucemia, resistencia a insulina, dislipidemia e hipertensión con graves consecuencias para la salud pública (Aguila & Mandarin-de-Lacerda, 2003; Altunkaynak, 2005; Armitage *et al.*, 2005; Altunkaynak *et al.*, 2008). Estudios epidemiológicos realizados en la última década han establecido también una asociación entre obesidad, dietas altas en grasas (DAG) y distintos tipos de cáncer del sistema digestivo (Carroll, 1991; Jonquera-Plaza & Culebras-Fernández, 2000; Rao *et al.*, 2001; Calle & Thun, 2004; Key *et al.*, 2004; Michels, 2004; Corrêa Lima & Gomes-da-Silva, 2005). De estos, los producidos a nivel de colon y recto son los más frecuentes, en el cual las grasas saturadas son las que más influyen en la estimulación de la formación tumoral durante las fases de iniciación y promoción de la enfermedad (Corrêa Lima & Gomes-da-Silva).

Debido a lo señalado anteriormente, se han realizado múltiples investigaciones en modelos animales con el fin de estudiar los efectos producidos a nivel intestinal por el consumo de dietas con alto contenido en grasas. Así, el objetivo de esta revisión fue exponer el conocimiento actual sobre la relación existente entre DAG, alteraciones morfológicas de la mucosa intestinal, efectos inflamatorios y cáncer intestinal.

Dietas altas en grasas y sus efectos morfológicos en la mucosa intestinal. El intestino juega un rol importante en la digestión y absorción del alimento consumido, así como la eliminación de la comida no digerida, microbios y productos microbianos. La integridad funcional de la mucosa intestinal depende de la regulación coordinada de los distintos elementos que la componen, como los enterocitos, los exocinocitos caliciformes, la capa de moco que estas últimas secretan, la microbiota residente y el sistema inmune intrínseco del intestino.

Se ha reportado que la morfología del intestino, particularmente la capa mucosa, puede verse alterada por diversos factores, siendo la dieta uno de los más relevantes. En el caso del consumo de DAG, una

de las primeras alteraciones que se pueden observar son cambios drásticos en la microbiota intestinal (Hildebrandt *et al.*, 2009). Kim *et al.* (2012) señalaron que esta dieta modula significativamente las poblaciones dominantes de microbiota, aumentando el phylum Firmicutes y reduciendo al phylum Bacteroidetes y Proteobacterias, también es capaz de producir un aumento significativo de enterobacterias patógenas con disminución de bifidobacterias mucoprotectoras en cultivos fecales. Los patógenos entéricos son capaces de eludir la función protectora de la capa de moco por desarrollo de motilidad, actividad mucolítica y otros factores de virulencia, causando degradación y penetración en esta capa y, subsecuentemente, unión e invasión a las células epiteliales. Por otro lado, las bifidobacterias poseen un rol protector de la mucosa intestinal, ya que reducen los niveles de lipopolisacáridos (LPS) proinflamatorios y mejoran las funciones de la barrera intestinal. (Kim & Ho, 2010). Junto con lo anterior, la grasa en la dieta puede inducir la producción de endotoxinas por la microbiota alterada potenciando aún más las condiciones para la proliferación de bacterias patógenas gram-negativas, tales como Enterobacteriaceae (Kim *et al.*, 2012).

Las DAG también pueden afectar los exocriocitos caliciformes, sin embargo, aún no está claro el mecanismo de acción por el cual se produce. Así, Beyaz *et al.* (2016) no encontraron diferencias en el número de exocriocitos caliciformes azul Alcian positivos en ratones alimentados con DAG; mientras que, Navarrete *et al.* (2015) observaron una disminución significativa del número de exocriocitos caliciformes teñidos con ácido periódico de Schiff.

No obstante lo anterior, numerosos autores han establecido una asociación directa entre la microbiota intestinal y los exocriocitos caliciformes. Estudios en roedores axénicos mostraron que la ausencia de microbiota o la presencia de un determinado tipo de cepa pueden influir significativamente en el número, tamaño y secreción de los exocriocitos caliciformes (Kandori *et al.*, 1996; McCullough *et al.*, 1998; Cinova *et al.*, 2011, Wrzosek *et al.*, 2013).

Otros estudios han mostrado que la inoculación de enterobacterias patógenas en este tipo de roedores reduce la expresión y producción de mucina y sus componentes (Muc2 y TFF3) (Bergstrom *et al.*, 2008; Kim & Ho). Según Bergstrom *et al.* la menor producción de mucinas, principalmente en el contenido de glicoproteínas, podría deberse a un agotamiento en la producción al mantener la integridad del epitelio intes-

tinal o por acción del sistema inmune, más específicamente un subconjunto de linfocitos T, quienes modularían la función de los exocriocitos caliciformes durante la infección para disminuir la secreción de Muc2, reduciendo así, una potencial fuente de nutrientes, inhibiendo con ello el crecimiento de la microbiota patógena.

Inflamación intestinal por consumo de dietas altas en grasas. Debido a la estrecha relación morfofuncional que existe entre los diversos componentes de la capa mucosa, las alteraciones señaladas anteriormente podrían conducir a una reducción en la capa protectora de moco y, propiciar con ello, el desarrollo de la inflamación. Junto con lo anterior, en el canal gastrointestinal las DAG favorecen la formación de focos inflamatorios, principalmente de células mononucleares y linfoides (Aslam *et al.*, 2010; Navarrete *et al.*), aumento de citoquinas proinflamatorias TNF- α , IL-1 β , IL-6 y actividad de mieloperoxidasa del colon (MPO) (Kim *et al.*, 2012), así como cambios complejos en la regulación de la expresión génica de procesos relacionados con inflamación y la respuesta inmune (de Wit *et al.*, 2008). Estas alteraciones se han observado también en otros órganos como riñón, hígado y páncreas (Altunkaynak; Altunkaynak *et al.*; De Wit *et al.*; Zhang *et al.*, 2008; Aslam *et al.*).

La inflamación gastrointestinal producida por las DAG y la posible acción de la microbiota patógena, pueden alterar las uniones intercelulares y afectar la barrera mucosa intestinal. Lo anterior, se basa en estudios que demuestran disminución de la expresión de las proteínas claudina-1 y ocludina y aumento de la concentración plasmática de endotoxinas como consecuencia de las DAG (Kim *et al.*, 2012) y en los efectos producidos por enterobacterias, como la Salmonella, capaces de reducir la expresión de la proteína ZO-1 y ocludina (Boyle *et al.*, 2006; Cinova *et al.*).

Se ha propuesto que la alteración en la microbiota conduce a un aumento en el contenido de LPS en el lumen. Bajo esta condición, la vía de señalización TLR4 se activa propiciando cuadros inflamatorios a nivel intestinal y alteración en las proteínas de unión estrecha afectando la permeabilidad intestinal. De esta manera, los LPS obtienen acceso a la lámina propia del intestino, favoreciendo la producción de citocinas proinflamatorias por los macrófagos activados aumentando la inflamación local (Kim *et al.*, 2012).

Considerando que el intestino es el primer órgano expuesto a los componentes de las distintas dietas, algunos investigadores han señalado que la inflamación intestinal es una respuesta temprana a las DAG y pueden inducir obesidad a través de los niveles plasmáticos elevados de LPS (Ding *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2012). Así mismo, estos tipos de dietas son capaces de producir cambios en la expresión génica relacionados con el metabolismo lipídico, el ciclo celular y la respuesta inflamatoria e inmune, así como cambios en la expresión de moléculas de señalización como IL18, FGF15, MIF, IGFBP3 y ANGPTL4, provocando efectos metabólicos en el hígado, músculo y tejido adiposo que subyacen en el desarrollo del síndrome metabólico (de Wit *et al.*).

Dietas altas en grasas y lesiones cancerosas en el canal gastrointestinal. La inflamación crónica del canal gastrointestinal por consumo de DAG por tiempos prolongados, tienen una fuerte asociación con la aparición de lesiones cancerosas. A este respecto, investigaciones han observado que el consumo de DAG tan solo por cuatro semanas es capaz de aumentar la proliferación de células de la mucosa del colon en ratón (Caderni *et al.*, 1989) y aumentar la proporción de ADN murino en pelets fecales como respuesta proliferativa del epitelio intestinal (Hildebrandt *et al.*). Con mayor tiempo de consumo, también puede incrementar la masa intestinal relativa y el índice mitótico (mayor expresión de proteína Ki-67) (Petit *et al.*, 2007).

A nivel morfológico y molecular se ha observado que esta dieta puede incrementar la longitud de las vellosidades (de Wit *et al.*; Navarrete *et al.*), número total de enterocitos por vellosidad, la expresión de Ki-67 en la mucosa del intestino delgado, así como también, propiciar alteraciones en la regulación genética con disminución de la apoptosis y aumento de proliferación celular (de Wit *et al.*).

Estos resultados confirman que las grasas de la dieta tienen un rol hiperproliferativo y tumoral en el intestino, pero el mecanismo por el cual las grasas de la dieta influyen sobre el desarrollo de cáncer aún no ha sido dilucidado completamente. La hipótesis más prevalente señala que el exceso calórico induce un estado hormonal similar a la inflamación crónica, lo que favorecería la aparición de tumores. Sin embargo, en los últimos años estudios han propuesto que un tumor a este nivel depende de sus células madre intestinales (CMI) para desarrollarse y seguir creciendo (Baker *et al.*, 2009; DeClercq *et al.* 2015; Kim *et al.*, 2016).

Se ha demostrado en ratones que las DAG aumentan el número y la proliferación de CMI Lgr5+; un tipo de célula muy proclive a acumular mutaciones iniciales y a proliferar sin la regulación de las células de Paneth, las cuales indican cuándo generar células madre o células diferenciadas. En el epitelio intestinal también se encuentran las células progenitoras, que pueden adquirir atributos de CMI estableciendo así una mayor población celular para someterse a transformación oncogénica, favoreciendo un conjunto más grande y diverso de células capaces de iniciar tumores.

El mecanismo propuesto para el desarrollo inicial de tumores en la obesidad inducida por dieta, tendría relación con la activación del receptor nuclear peroxisoma-proliferador-activado delta (PPAR-delta). Se propone que ciertos ácidos grasos son capaces de inducir la activación de este receptor mediante la activación de un subconjunto de genes blanco de la vía b-catenina en las CMI y sobretodo en las células progenitoras, para someterse a transformación oncogénica (Beyaz *et al.*).

En las alteraciones neoplásicas del canal gastrointestinal, el tiempo de exposición a este tipo de dietas es un factor relevante. Newmark *et al.* (2001; 2009) encontraron lesiones visibles después de doce meses de administrar DAG y diferencias significativas en la aparición de lesiones hiperplásicas y tumores al continuar la alimentación hasta los dieciocho y veinticuatro meses.

Por otra parte, no todos los segmentos del tracto intestinal parecen ser igualmente susceptibles a la presencia de lípidos en la dieta. Según Aslam *et al.* no se detectaron lesiones en el estómago o intestino delgado, mientras que sí se reportaron lesiones en la mucosa y formación de pólipos en el intestino grueso luego de administrar una misma DAG.

Por último, se ha reportado que suplementar con vitamina D y/o calcio este tipo de dietas puede reducir significativamente la aparición de tumores en el canal gastrointestinal (Yang *et al.*, 2008; Newmark *et al.*). Además, la administración de probióticos pueden mejorar las lesiones tumorales ya que estos favorecen el crecimiento de bacterias comensales, como bifidobacterias y disminuyen los LPS, citoquinas plasmáticas y reducen la expresión hepática de marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo (Cani *et al.*, 2007; Cinova *et al.*).

CONCLUSIONES

Las dietas altas en grasas producen una alteración de la microbiota intestinal; estas bacterias y sus LPS promueven una serie de cambios morfofuncionales que conducen a la secreción de citoquinas proinflamatorias generando inflamación local y sistémica contribuyendo al desarrollo del síndrome metabólico.

Los ácidos grasos contenidos en las DAG, pueden promover la proliferación de células madre intestinales, susceptibles a las mutaciones y, actuar sobre las células progenitoras aumentando la población celular con riesgo de transformación oncogénica a nivel intestinal. Finalmente, comprender los mecanismos específicos por los cuales el consumo de DAG se relaciona con mayor riesgo de desarrollar cáncer gastrointestinal es vital para realizar tratamientos más efectivos.

NAVARRETE, J. Diets high in fats and their effects on the intestine. *J. health med. sci.*, 4(1):17-21, 2018.

ABSTRACT: The aim of this review was to present current knowledge about the relationship between high fat diets (HFD), morphological alterations of intestinal mucosa, inflammatory effects and intestinal cancer. The HFD initially produces an increase in the pathogenic microbiota, which reduces quantity and quality of secretion of goblet cells, decreasing the effectiveness of intestinal barrier. Bacteria and their lipopolysaccharides (LPS) stimulate the secretion of proinflammatory cytokines by activating inflammation pathways, which in turn affect the integrity of intercellular junctions by changing intestinal barrier. The above allows the LPS enter to lamina propria and blood circulation producing local and systemic inflammation. Likewise, HFD generate deleterious effects on morphology and function of gastrointestinal mucosa, which could favor the development of cancer. This could be due to the fact that consumption of HFD is capable of increasing proliferation of mucosal cells and number and proliferation of tumor stem cells in the intestine.

KEY WORDS: High-fat diet; intestine; morphology; cancer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aguila, M. B. & Mandarim-de-Lacerda, C. A. Effects of chronic high fat diets on renal function and cortical structure in rats. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 55(2):187-95, 2003.

Altunkaynak, B. Z. Effects of high fat diet induced obesity on female

rat livers (a histochemical study). *Eur. J. Gen. Med.*, 2(3):100-9, 2005.

Altunkaynak, M. E.; Ozbek, E.; Altunkaynak, B. Z.; Can, I.; Unal, D. & Unal, B. The effects of high-fat diet on the renal structure and morphometric parametric of kidneys in rats. *J. Anat.*, 212(6):845-52, 2008.

Armitage, J. A.; Lakasing, L.; Taylor, P. D.; Balachandran, A. A.; Jensen, R. I.; Dekou, V.; Ashton N.; Nyengaard J. R. & Poston, L. Developmental programming of aortic and renal structure in offspring of rats fed fat-rich diets in pregnancy. *J. Physiol.*, 565(Pt. 1):171-84, 2005.

Aslam, M. N.; Paruchuri, T.; Bhagavathula, N. & Varani, J. A mineral-rich red algae extract inhibits polyp formation and inflammation in the gastrointestinal tract of mice on a high-fat diet. *Integr. Cancer Ther.*, 9(1):93-9, 2010.

Barker, N.; Ridgway, R. A.; van Es, J. H.; van de Wetering, M.; Begthel, H.; van den Born, M.; Danenberg, E.; Clarke, A. R.; Sansom, O. J. & Clevers, H. Crypt stem cells as the cells-of-origin of intestinal cancer. *Nature*, 457(7229): 608, 2009.

Bergstrom, K. S.; Guttman, J. A.; Rumi, M.; Ma, C.; Bouzari, S.; Khan, M. A.; Gibson, D. L.; Vogl, A. W. & Vallance, B. A. Modulation of intestinal goblet cell function during infection by an attaching and effacing bacterial pathogen. *Infect. Immun.*, 76(2):796-811, 2008.

Beyaz, S.; Mana, M. D.; Roper, J.; Kedrin, D.; Saadatpour, A.; Hong, S. J & Pinello, L. High fat diet enhances stemness and tumorigenicity of intestinal progenitors. *Nature*, 531(7592):53-57, 2016.

Boyle, E. C.; Brown, N. F. & Finlay, B. B. Salmonella enterica serovar Typhimurium effectors SopB, SopE, SopE2 and SipA disrupt tight junction structure and function. *Cellular microbiology*, 8(12):1946-1957, 2006.

Caderni, G.; Bianchini, F.; Dolara, P. & Kriebel, D. Proliferative activity in the colon of the mouse and its modulation by dietary starch, fat, and cellulose. *Cancer Res.*, 49(7):1655-9, 1989.

Calle, E. E. & Thun, M. J. Obesidad y cáncer. *Oncogene*, 23:6365-78, 2004.

Cani, P. D.; Amar, J.; Iglesias, M. A.; Poggi, M.; Knauf, C.; Bastelica, D.; Neyrinck, A. M.; Fava, F.; Tuohy, K. M.; Chabo, C.; Waget, A.; Delmée, E.; Cousin, B.; Sulpice, T.; Chamontin, J. F.; Ferrières, J. & Burcelin, R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 56(7):1761-72, 2007.

Carroll, K. K. Dietary fats and cancer. *Am. J. Clin. Nutr.*, 53:1064S-1067S, 1991.

Cinova, J.; De Palma, G.; Stepankova, R.; Kofronova, O.; Kverka, M.; Sanz, Y. & Tuckova, L. Role of intestinal bacteria in gliadin-induced changes in intestinal mucosa: study in germ-free rats. *PLoS One*, 6(1):e16169, 2011.

Corrêa Lima, M. P. & Gomes-da-Silva, M. H. G. Colorectal cancer: lifestyle and dietary factors. *Nutr. Hosp.*, 20:235-41, 2005.

de Wit, N. J.; Bosch-Vermeulen, H.; de Groot, P. J.; Hooiveld, G. J.; Bromhaar, M. M.; Jansen, J.; Müller, M. & van der Meer, R. The role of the small intestine in the development of dietary fat-induced obesity and insulin resistance in C57BL/6J mice. *B. M. C. Med. Genomics*, 1:14, 2008.

DeClercq, V., McMurray, D. N., & Chapkin, R. S. Obesity promotes colonic stem cell expansion during cancer initiation. *Cancer letters*, 369(2): 336-43, 2015.

Ding, S.; Chi, M. M.; Scull, B. P.; Rigby, R.; Schwerbrock, N. M.; Magness, S.; Jobin, C. & Lund, P. K. High-fat diet: bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. *PLoS One*, 5(8):e12191, 2010.

Hildebrandt, M. A.; Hoffmann, C.; Sherrill-Mix, S. A.; Keilbaugh, S. A.; Hamady, M.; Chen, Y. Y.; Knight, R.; Ahima, R. S.; Bushman, F. & Wu, G. D. High-fat diet determines the composition of the

- murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology*, 137(5):1716-24, 2009.
- Jonquera-Plaza, F. & Culebras-Fernández, J. M. Alimentación y cáncer colorrectal. *Nutr. Hosp.*, 15:3-12, 2000.
- Kandori, H.; Hirayama, K.; Takeda, M. & Doi, K. Histochemical, lectin-histochemical and morphometrical characteristics of intestinal goblet cells of germfree and conventional mice. *Exp. Anim.*, 45(2):155-60, 1996.
- Key, T. J.; Schatzin, A. & Willet, W. C. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public. Health Nutr.*; 7:187-200, 2004.
- Kim, K. A.; Gu, W.; Lee, I. A.; Joh, E. H. & Kim, D. H. High fat diet-induced gut microbiota exacerbates inflammation and obesity in mice via the TLR4 signaling pathway. *PLoS One*, 7(10):e47713, 2012.
- Kim, E., Davidson, L. A., Zoh, R. S., Hensel, M. E., Salinas, M. L., Patil, B. S., & Weeks, B. R. Rapidly cycling Lgr5+ stem cells are exquisitely sensitive to extrinsic dietary factors that modulate colon cancer risk. *Cell death & disease*, 7(11): e2460, 2016.
- Kim, Y. S. & Ho, S. B. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 12(5):319-30, 2010.
- McCullough, J. S.; Ratcliffe, B.; Mandir, N.; Carr, K. E. & Goodlad, R. A. Dietary fibre and intestinal microflora: effects on intestinal morphometry and crypt branching. *Gut*, 42(6):799-806, 1998.
- Michels, K. The role of nutrition in cancer development and prevention. *Int. J. Cancer*, 114:163-5, 2004.
- Navarrete, J., Vásquez, B., & del Sol, M. Morphoquantitative analysis of the ileum of C57BL/6 mice (*Mus musculus*) fed with a high-fat diet. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 8(11):146-9, 2015.
- Newmark, H. L.; Yang, K.; Lipkin, M.; Kopelovich, L.; Liu, Y.; Fan, K. & Shinozaki, H. A Western-style diet induces benign and malignant neoplasms in the colon of normal C57Bl/6 mice. *Carcinogenesis*, 22(11):1871-5, 2001.
- Newmark, H. L.; Yang, K.; Kurihara, N.; Fan, K.; Augenlicht, L. H. & Lipkin, M. Western-style diet-induced colonic tumors and their modulation by calcium and vitamin D in C57Bl/6 mice: a preclinical model for human sporadic colon cancer. *Carcinogenesis*, 30(1):88-92, 2009.
- Petit, V.; Arnould, L.; Martin, P.; Monnot, M. C.; Pineau, T.; Besnard, P. & Niot, I. Chronic high-fat diet affects intestinal fat absorption and postprandial triglyceride levels in the mouse. *J. Lipid Res.*, 48(2):278-87, 2007.
- Rao, C. V.; Hirose, Y.; Indranie, C. & Reddy, B. S. Modulation of experimental colon tumorigenesis by types and amounts of dietary fatty acids. *Cancer Res.*, 61:1927-33, 2001.
- Wrzosek, L.; Miquel, S.; Noordine, M. L.; Bouet, S.; Joncquel Chevalier-Curt, M.; Robert, V.; Philippe, C.; Bridonneau, C.; Cherbuy, C.; Robbe-Masselot, C.; Langella, P. & Thomas, M. Bacteroides thetaiotaomicron and Faecalibacterium prausnitzii influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *B. M. C. Biol.*, 11:61, 2013.
- Yang, K.; Kurihara, N.; Fan, K.; Newmark, H.; Rigas, B.; Bancroft, L.; Comer, G.; Livote, E.; Lesser, M.; Edelman, W.; Velcich, A.; Lipkin, M. & Augenlicht, L. Dietary induction of colonic tumors in a mouse model of sporadic colon cancer. *Cancer Res.*, 68(19):7803-10, 2008.
- Zhang, X.; Cui, Y.; Fang, L. & Li, F. Chronic high-fat diets induce oxidative injuries and fibrogenesis of pancreatic cells in rats. *Pancreas*, 37(3):e31-8, 2008.

Dirección para correspondencia:
Javiera Navarrete
Universidad Autónoma de Chile
Temuco
CHILE

Email: javiera.navarrete2@cloud.uautonoma.cl

Recibido : 16-10-2017

Aceptado: 21-11-2017