

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA

Volumen 60 N° 1 Enero –Junio 2018

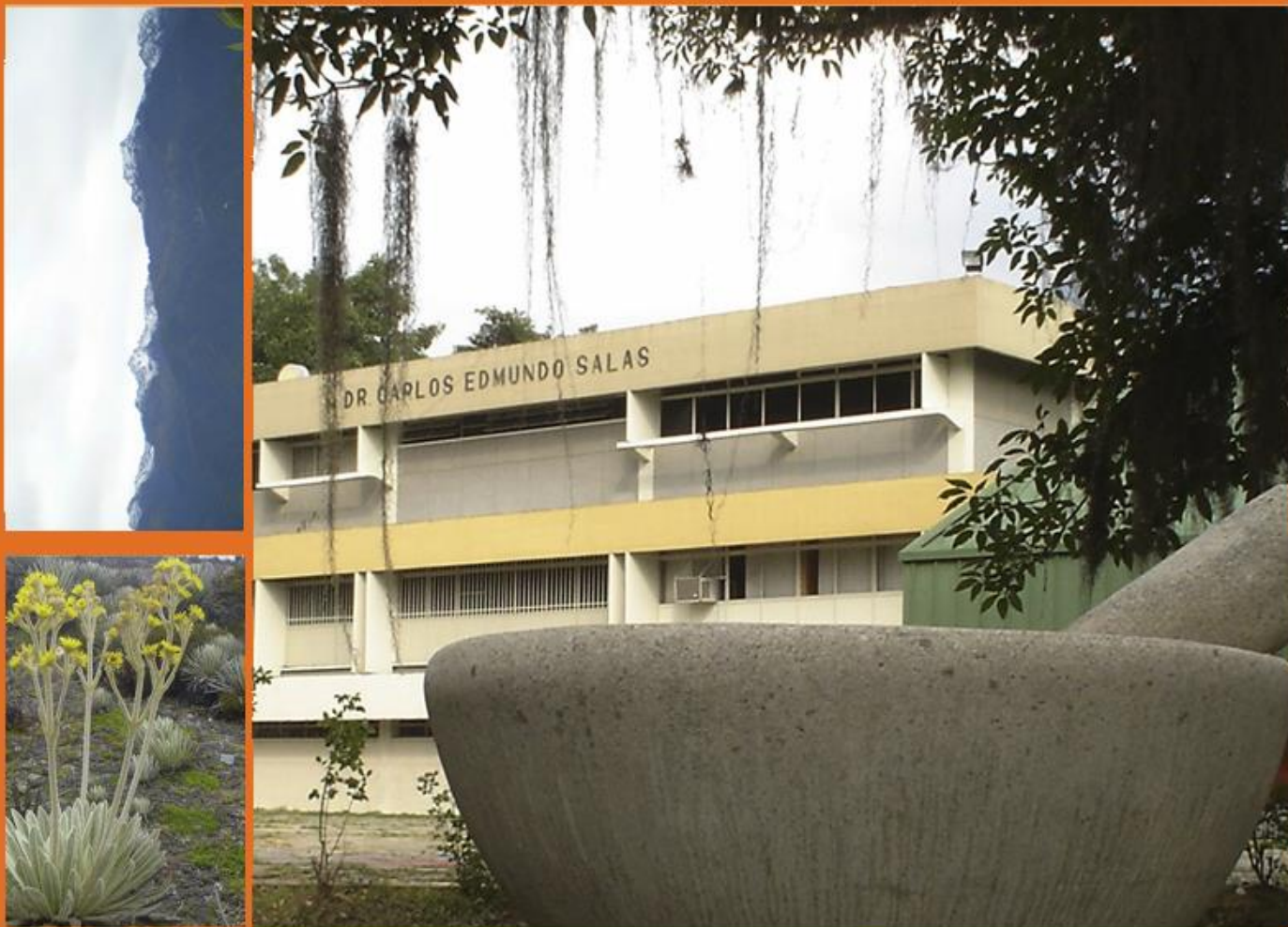
FUNDADA EN 1958

ISSN 0543-517-X

Depósito Legal pp 1958 02 ME 1003

ISSN 2244-8845 Electrónico

Depósito Legal ppi 2012 02 ME 4102



UNIVERSIDAD
DE LOS ANDES
VENEZUELA



Facultad de Farmacia y Bioanálisis

Editorial

¿Nuevos retos de la investigación farmacéutica en Venezuela?

La Investigación es clave crítica para generar evidencia y conocimiento avanzado en todos los campos de la ciencia y tecnología. Nos encontramos en un momento excitante de la investigación biomédica, se habla de Medicina Molecular, Cardiología Molecular... Sin embargo, claramente la Química continúa siendo uno de los centros de la investigación biomédica. En el campo de la farmacia, la investigación ha mostrado descubrimientos interesantes referentes a nuevos medicamentos, asociados principalmente a dos disciplinas: la Química de Productos Naturales y la Síntesis Orgánica. Los productos naturales son muy útiles por sus posibilidades directas como agentes terapéuticos, modelos para la preparación de sustancias bioactivas, y materia prima para síntesis e interés farmacológico y/o industrial. Aproximadamente un 60% de los nuevos fármacos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) entre 1981 y 2008 corresponden o están asociados a Productos Naturales. En la actualidad, Venezuela es uno de los países más rezagados de América Latina y el Caribe en materia de generación de ciencia y tecnología en esta área. Sin embargo, siendo un país mega diverso en lo que a recursos naturales se refiere se podría emprender una exploración extensiva de los Productos Naturales, de manera que bajo ese contexto se pudiera solucionar en parte y seguir llevando adelante la investigación en nuestro país. No hay que temerle al futuro, sino adaptarse a las nuevas necesidades emergentes en lugar de quejarse de ellas o ignorarlas. Estar preparado para lo que está por venir es apasionante, y depende de cada uno de nosotros.

Prof. Flor Mora
Cátedra de Medicamentos Orgánicos
Facultad de Farmacia y Bioanálisis
Universidad de Los Andes

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA

Vol. 60 N° 1. Enero - Junio 2018

ISSN 0543- 517-X Depósito Legal pp 1958 02 ME 1003
ISSN 2244-8845 Electrónico Depósito Legal ppi 2012 02
ME 4102

CONTENIDO

ARTÍCULOS ORIGINALES

Evaluación del balance del contenido vaginal para el diagnóstico de la disfunción vaginal.

Evaluation of the vaginal content balance for diagnosis of vaginal dysfunction.

Autores: Muñoz Jesús, Sánchez Kiralba, Babino Cynthia3

Actividad antimicrobiana y perfil fitoquímico de las hojas de *Connarus venezuelanus* B. var. *venezuelanus* (Connaraceae R. BR.).

Antimicrobial activity and phytochemical profile of the leaves of *Connarus venezuelanus* B. var. *venezuelanus* (Connaraceae R. BR.).

Autores: García Giovanni, Rodríguez-Castillo Gabriela, Velasco Judith, Villalobos-Osorio Darly, Ramírez-González Irama 11

Valoración del efecto de la Erdosteina en cuadros de intoxicación con Paraquat en ratas BIOU: Wistar y comparación con la N-acetil-cisteína mediante determinación de malondialdehído por Espectroscopia UV

Assessing the effect of Erdosteine Paraquat poisoning boxes in rats BIOU: Wistar and compared to N-acetylcysteine by determination of malondialdehyde by spectroscopy UV

Autores: Di Bernardo Maria; Zambrano de Dávila Thania; Morales Yasmin; Brito Sulay; Rojas de Marín Tibisay; Montero Yepsy; Osorio Andrés; Montoya Dubelia..... 18

Perfil de textura instrumental y sensorial de pastas elaboradas con *Cajanus cajan* fermentada.

Instrumental and sensory texture profile of pasta with fermented *Cajanus cajan*

Autores: Vivas Odry, Sangronis Elba..... 31

Normas Editoriales 37

Reglamento para el arbitraje 52

Índice acumulado 54

Artículo original

Evaluación del balance del contenido vaginal para el diagnóstico de la disfunción vaginal

Evaluation of the vaginal content balance for diagnosis of vaginal dysfunction.

Muñoz Jesús¹, Sánchez Kiralba^{1*}, Babino Cynthia².

¹Laboratorio de Diagnóstico e Investigaciones Microbiológicas "Prof^a Celina Araujo de Pérez". Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes, Mérida C.P. 5101, ²Laboratorio de Microbiología. Hospital Materno-Infantil "Samuel Darío Maldonado", Barinas C.P. 5201, República Bolivariana de Venezuela.

Recibido noviembre 2017 – Aceptado enero 2018

RESUMEN

Con el propósito de evaluar la eficacia del procedimiento denominado balance del contenido vaginal (BACOVA) para el diagnóstico de vaginosis bacteriana (VB) y otras alteraciones vaginales prevalentes en la mujer en edad fértil; se compararon los resultados obtenidos a través de la aplicación del estudio cito-morfológico, los criterios de Amsel y el diagnóstico microbiológico como método de referencia (MR). Se analizó la secreción vaginal proveniente de 82 mujeres entre 18 y 45 años de edad, quienes acudieron a la consulta de Ginecología y Obstetricia de dos Institutos de salud pública en la ciudad de Mérida-Venezuela. El BACOVA se practicó mediante el examen al fresco, la tinción de Gram y Giemsa en las muestras provenientes de las pacientes. El análisis e interpretación de cada método se realizó siguiendo los criterios establecidos en la literatura. La prevalencia de VB, vulvovaginitis por levaduras (VVL) y tricomoniasis se registró en 4,9 %, 17,2 % y 1,2 % respectivamente. El procedimiento BACOVA mostró una sensibilidad del 80% para el diagnóstico de VB y 82,4 % para VVL; la especificidad del método fue del 100 % para VB y 90,8 % para VVL; así mismo, un valor predictivo positivo de 100 % para VB y 70 % para VVL. El valor predictivo negativo fue de 98,7% para VB y 95,2 % en VVL. Los criterios clínicos de Amsel mostraron bajo valor predictivo para el diagnóstico de VB. BACOVA es una herramienta

confiable para el despistaje de alteraciones vaginales, independientemente de la sintomatología.

PALABRAS CLAVE

Vaginosis bacteriana (VB), vaginitis, levaduras, criterios de Amsel, BACOVA, sensibilidad, especificidad.

ABSTRACT

The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of the vaginal content balance (VACOBA) procedure for the diagnosis of bacterial vaginosis (BV) and other vaginal alterations prevalent in women during fertile age; for this reason, a comparison of the results obtained through the application of cytomorphological study, Amsel criteria and the microbiological diagnosis as a reference method were made. The vaginal discharge from 82 women between the ages of 18 and 45, who attended the Gynecology and Obstetrics department of two public health centers in Merida-Venezuela, was analyzed. The VACOBA was made through wet-mount method, Gram and Giemsa stain preparations in the samples from the patients. The analysis and interpretation of each method was made following the criteria established in the literature. The prevalence of BV, vulvo-vaginitis by yeasts (VVY) and trichomoniasis in this study was 4.9 %, 17.2% and 1.2 % respectively. The VACOBA procedure showed a

sensitivity of 80 % for the diagnosis of BV and 82.4% for VVY; the specificity of the method was 100 % for BV and 90.8 % for VVY. Likewise, a positive predictive value of 100 % for BV and 70 % for VVY. The negative predictive value was 98.7 % for BV and 95.2 % for VVY. Amsel's clinical criteria showed low predictive value for BV diagnosis. VACOBA is a reliable tool for the screening of vaginal alterations, independently of the symptomatology.

KEY WORDS

Bacterial vaginosis (BV), vaginitis, yeasts, Amsel's criteria, VACOBA, sensitivity, specificity.

INTRODUCCIÓN

La disfunción vaginal (DV) comprende un conjunto de signos y síntomas caracterizados por leucorrea, prurito, ardor, irritación, mal olor, disuria, dispareunia y/o dolor en región pélvica [1]. La causa es multifactorial, desde factores hormonales, traumáticos, inmunológicos e infecciosos. En este último grupo se incluyen los síndromes como, la vaginosis bacteriana (VB), la vaginitis microbiana inespecífica, la vulvovaginitis por levaduras (VVL) y la tricomoniasis, estos cuadros representan alrededor del 95 % de las causas de consulta ginecológica en mujeres en edad fértil, siendo la VB la responsable del 45 % de estas visitas [2,3].

En la mayoría de los casos el manejo de la DV es sintomático, fundamentado en algoritmos descritos con base a grupos uniformes de signos y síntomas comunes y la indicación de un tratamiento que abarque al mayor número de agentes causales; sin embargo, existen limitaciones en estos protocolos, fundamentados en el hecho de que alrededor del 50 % de las alteraciones genitales cursan en forma asintomática [1,3] y otro grupo de alteraciones comparten características clínicas, dificultando así el manejo adecuado de la DV.

Desde el punto de vista del laboratorio, el diagnóstico de la DV se basa en la evaluación de los morfotipos bacterianos y las células presentes en la secreción vaginal. El sistema de puntuación de Nugent fue uno de los primeros métodos descritos para el diagnóstico de la VB [4], éste permite la clasificación de la microbiota vaginal en normal, intermedia y VB, expresando en un número el balance relativo de

lactobacilos y microbiota anaeróbica. Posteriormente, el criterio de Spiegel consideró los mismos morfotipos descritos por Nugent, además de los cocos Gram positivos y fusobacterias asociados a VB; es un método dicotómico ya que eliminó la condición "intermedia" [5]. Ison y Hay (2002) [6] ampliaron el sistema de evaluación de Nugent, incluyendo dos nuevas categorías, una que destaca la dominancia de las cocáceas Gram positivas y la otra refiere ausencia de bacterias en un frotis vaginal.

Recientemente, el estudio sistematizado del balance del contenido vaginal (BACOVA), fue propuesto por la Fundación Bioquímica Argentina con el objeto de unificar los criterios de análisis microscópico del fluido vaginal. El procedimiento BACOVA integra el examen al fresco, la técnica de Gram y la coloración de Giemsa, con el fin de alcanzar un refinamiento en la determinación de subgrupos entre las condiciones vaginosis y vaginitis. La información que genera el BACOVA impacta significativamente en la toma de decisiones clínico-terapéuticas inmediatas, con repercusión en la salud sexual y reproductiva de la mujer [7].

La descripción sistemática del BACOVA se fundamenta en la valoración de los morfotipos de la microbiota vaginal, el cual determina el valor numérico de Nugent (VN); también evalúa la presencia de células guía, células epiteliales no habituales del contenido vaginal, recuento de leucocitos por campo microscópico y por célula epitelial; así mismo, detecta la presencia de morfotipos extraños, levaduras y trofozoitos de *Trichomonas vaginalis* [7,8].

El análisis de la información suministrada por BACOVA permite distinguir 5 estados vaginales básicos (EVB), a saber: EVB I o microbiota normal denotado con las siglas MN, el EVB II o microbiota normal más respuesta inflamatoria vaginal (MN+RIV), el EVB III o microbiota intermedia (MI), el EVB IV o vaginosis bacteriana (VB) y el EVB V o vaginitis microbiana inespecífica (VMI) [8].

El EVB IV y el EVB V son considerados patológicos; de igual forma, un EVB II con presencia de levaduras orientaría el diagnóstico hacia una VVL; de allí la importancia del estudio microscópico exhaustivo.

El procedimiento BACOVA no cuenta con suficientes referencias a nivel internacional, su validación y aplicación se circunscriben al ámbito geográfico argentino; donde diferentes investigadores

destacan las ventajas del uso de BACOVA en centros de atención primaria de salud (APS), con la finalidad de discriminar con un alto valor predictivo las entidades vaginosis y vaginitis [8].

En Mérida-Venezuela no existe uniformidad de criterios para evaluar la DV; la mayoría de los centros asistenciales se adhieren a los principios clínicos que refiere la literatura sobre el tema; así mismo, existe un desconocimiento general de las ventajas que ofrece el sistema de puntuación de Nugent sobre los criterios clínicos para el diagnóstico de la VB [9]; desde este punto de vista, no existen bases para el consenso sobre protocolos de diagnóstico y manejo de la DV. Con referencia al procedimiento BACOVA no se encontró información sobre la aplicación de este método en la valoración de la DV en Venezuela; en este sentido, el objetivo de este estudio se centró en evaluar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos del método BACOVA para el diagnóstico de la DV en función de los criterios clínicos de Amsel y el estudio microbiológico como método de referencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 82 mujeres en edad fértil (18-41 años; \bar{X} = 26,41); 54 de ellas sintomáticas y 28 asintomáticas; no se incluyeron mujeres con sangramiento vaginal, ni con antecedentes de uso de antibióticos 10 días previos a la obtención de la muestra; así como tampoco aquellas que manifestaron uso de duchas vaginales para el día de la consulta conforme a los criterios recomendados por el procedimiento BACOVA [7]. Todas las pacientes asistieron al control ginecológico correspondiente y manifestaron por escrito su consentimiento para formar parte de este estudio, acorde con los lineamientos establecidos para investigación en seres humanos reseñados en el Código de Bioética y Bioseguridad venezolano [10].

A cada participante se le efectuó el examen físico para registrar los datos clínico-epidemiológicos pertinentes al estudio. La muestra clínica consistió en secreción vaginal, la cual fue obtenida por el médico especialista a partir del fondo de saco de Douglas, mediante el uso de hisopos de algodón hidrófilo estéril. De acuerdo al protocolo se recolectaron 6 hisopados consecutivos, los cuales se distribuyeron según la investigación requerida. El primer hisopo se introdujo

en 1 mL de solución salina fisiológica estéril (SSF), para la búsqueda de levaduras, trofozoitos de *T. vaginalis*, células inflamatorias y descamativas del epitelio vaginal. Con el segundo y tercer hisopado se realizaron 2 extendidos para tinción de Gram y Giemsa con la finalidad de discriminar los morfotipos bacterianos y las células presentes (células guía, leucocitos, células redondas). El cuarto hisopo se utilizó para el cultivo de levaduras, el quinto se colocó en medio de transporte Stuart (Oxoid, Sparks, EE.UU.) para cultivo bacteriológico y con el sexto hisopo se impregnó una tira de papel acilit (3.8-5.4, Merck Diagnóstica, Darmstadt, Alemania) para la determinación del pH. Con la secreción remanente en el espéculo se determinó el olor a aminas utilizando KOH al 10 %.

El diagnóstico clínico de VB se realizó por medio del criterio de Amsel; es decir, la presencia de al menos tres de los siguientes aspectos: observación de células guía, pH \geq 4,5, prueba de aminas positiva o flujo vaginal homogéneo [11]. De igual modo, para discriminar clínicamente los cuadros de VVL se consideró la presencia de un flujo blanco grumoso, no fétido, pH $<$ 4,5 y/o ardor [12].

El método BACOVA incluyó el análisis morfológico del contenido vaginal en función de la relación VN y RIV, mediante la observación del examen al fresco, Gram y Giemsa, siguiendo las instrucciones descritas en la literatura [12].

El estudio microbiológico comprendió el examen microscópico (Gram) y el cultivo para valorar la relación entre microbiota habitual, transitoria y patógena; así como, el aislamiento e identificación de levaduras y bacterias; para ello se utilizaron medios enriquecidos y selectivos diferenciales, como: agar Sangre con base Columbia (HIMEDIA, Mumbai, India), Agar Mac Conkey (HIMEDIA, Mumbai, India), Agar Man Rogosa Sharpe (3M, Minnesota, EE.UU.), Agar Manitol Salado (OXOID, Sparks, EE.UU.) y Agar Sabouraud Dextrosa (OXOID, Sparks, EE.UU.) con antibiótico. La incubación se llevó a cabo a 37 °C por 24-72 horas en aerobiosis o microaerobiosis según el medio de cultivo [13].

Las colonias de interés fueron identificadas siguiendo los esquemas convencionales sugeridos por la Sociedad Americana de Microbiología [14].

Para informar VB por el método microbiológico convencional se consideró el criterio de Nugent asociado al crecimiento entre tercer y cuarto cuadrante

de *G. vaginalis* o cocáceas Gram positivas y crecimiento disminuido o ausencia de *Lactobacillus* spp.

El diagnóstico de VVL se realizó mediante la observación de blastoconidias al fresco y al Gram, así mismo, el cultivo positivo en agar Sabouraud dextrosa con antibiótico, agar sangre y/o Mann Rogosa Sharpe.

Los ensayos microbiológicos se ejecutaron en el Laboratorio de Diagnóstico e Investigaciones Microbiológicas “Prof. Celina Araujo de Pérez”, adscrito al Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes en Mérida-Venezuela.

El análisis de los datos se efectuó a través del programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versión 22 para Windows. Se determinó la sensibilidad, especificidad y valor predictivo del sistema BACOVA y los criterios clínicos para el diagnóstico de VB y VVL, comparándolo con el estudio microbiológico convencional (Gram y cultivo) como método de referencia. Se determinó el nivel de concordancia del método BACOVA y el criterio clínico mediante la prueba *kappa* de Cohen [15].

RESULTADOS

En la Tabla 1 se presentan los resultados de prevalencia de VB, VVL y tricomoniasis aplicando BACOVA, criterio de Amsel y sintomatología clínica. Al respecto, no se observaron diferencias significativas entre BACOVA y el método de referencia.

La sensibilidad, especificidad y valores predictivos del BACOVA y los criterios clínicos de Amsel para el diagnóstico de VB se presentan en la Tabla 2; adicionalmente, se presenta la validez del método para la detección de VVL.

TABLA 1
Prevalencia de vaginosis bacteriana, vulvovaginitis por levadura y tricomoniasis según metodología empleada.

DV	Metodología			
	BACOVA n (%)	Amsel n (%)	Diagnóstico Clínico* n (%)	MR n (%)
VB	4 (4,9)	20(24,4)	-	5 (6,1)
VVL	14 (17,2)	-	36 (43,9)	17 (20,7)
Tv	1 (1,2)	-	0	-

DV: disfunción vaginal, MR: método de referencia, VB: vaginosis bacteriana, VVL: vulvovaginitis por levadura, Tv: *T. vaginalis*
*Basado en características clínicas compatibles con candidiasis.

La concordancia entre BACOVA y el método de referencia para VB fue muy bueno (*kappa* = 0,91); mientras que, para VVL fue bueno (*kappa*=0,73). En contraste, el criterio clínico de Amsel presentó un índice de *kappa* pobre (0,07) para VB.

TABLA 2

Sensibilidad, especificidad y valores predictivos del BACOVA, Amsel y criterios clínicos para el diagnóstico de vaginosis bacteriana y vulvovaginitis por levadura.

Método de diagnóstico	Indicadores estadísticos			
	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
VB				
- BACOVA	80	100	100	98,7
- Amsel	37,5	77	15	91,9
VVL				
-BACOVA	82,4	90,8	70	95,2
-Diagnóstico clínico	47	56,9	22,2	80,4

S: sensibilidad, E: especificidad, VPP: valor predictivo positivo, VVN: valor predictivo negativo, VB: vaginosis bacteriana, VVL: vulvovaginitis por levaduras.

El procedimiento BACOVA permitió discriminar cinco EVB (Tabla 3), entre los cuales el EVB II (MN + RIV) se presentó con mayor frecuencia (42,7 %), seguido del EVB I (MN) 34,2 % y el EVB V (VMI) en 12,1 %.

TABLA 3

Prevalencia de los estados vaginales básicos discriminados según BACOVA.

EVB	Sigla	Prevalencia	
		n	%
I	MN	28	34,2
II	MN+RIV	35	42,7
III	MI	5	6,1
IV	VB	4	4,9
V	VMI	10	12,1
Total		82	100

EVB: estado vaginal básico, MN: microbiota normal, MN+RIV: microbiota normal más respuesta inflamatoria vaginal, MI: microbiota intermedia, VB: vaginosis bacteriana, VMI: vaginitis microbiana inespecífica, n: número.

DISCUSIÓN

La vaginosis bacteriana y la vaginitis son las causas de DV más comunes durante la etapa fértil de la mujer [2,16]; en este estudio, la prevalencia de VB fue baja (4,9%), tres casos en embarazadas sintomáticas y una no gestante asintomática, resultado que contrasta con los referidos en la literatura: 12,3 % en embarazadas [17], 15,63 % en trabajadoras sexuales [18] y entre 27 % y 32 % en la población general [19]; todos ellos utilizando los criterios de Nugent; mientras que, Bologna y col. (2011) [20] encontraron 23,14 % en trabajadoras sexuales y Touzon y col. (2014) [21] detectaron 14,4 % en embarazadas asintomáticas y 38 % en gestantes sintomáticas empleando BACOVA. Estas diferencias pueden ser atribuidas al tipo de población estudiada o al método empleado.

El procedimiento BACOVA mostró un alto valor predictivo para el diagnóstico de VB (VPP=100 %), datos que concuerdan con lo publicado por otros autores [21]. En contraste, el criterio clínico de Amsel registró un bajo VPP (15 %), tal como lo reseña la literatura [22,23]. Este trabajo confirma la validez del BACOVA para ser utilizado en el diagnóstico de VB en la atención primaria de salud de la mujer; por otro lado, se demuestra la poca utilidad del criterio de Amsel para diferenciar los casos de VB.

Por otra parte, en este estudio se detectó una alta prevalencia de VVL (17,2 %) y baja para tricomoniasis (1,2 %); estos resultados se corresponden con lo reportado por otros autores [24]. El estudio de validación del procedimiento BACOVA para el diagnóstico de VVL, demostró una elevada especificidad del método, dado por la integración de varias herramientas para verificar el hallazgo (examen al fresco, Gram y Giemsa). Tres pacientes presentaron VVL por el método de referencia, los cuales no fueron detectados por BACOVA; en efecto, podría tratarse de una colonización ya que el MR no admite la valoración del número de leucocitos por célula epitelial por campo (etapa confirmatoria y búsqueda avanzada) lo cual es definitorio para el diagnóstico de VVL [12]. La mayoría de los casos de VVL (86,7 %) se asociaron al estado vaginal II (MN+RIV), hallazgo sustentado por otros investigadores [24,25].

Utilizando el diagnóstico clínico, se observó un alto porcentaje de pacientes con VVL, de los cuales 22/36 correspondieron a vaginosis citolítica según el estudio microscópico; en consecuencia, este resultado

demuestra el bajo valor predictivo del criterio clínico para el diagnóstico de una VVL [26,27].

Con base a lo anterior, se infiere que el procedimiento BACOVA es una herramienta útil, confiable y accesible a los laboratorios de baja complejidad, que permite orientar la etiología de la DV independientemente de la sintomatología clínica que presente la paciente. Por consiguiente, se evitaría el uso de antibióticos inadecuados o multiterapias que muchas veces conlleva a recurrencias e incluso hasta el desarrollo de resistencia antimicrobiana.

El estado V (VMI), se presentó en 12,2 % de las pacientes evaluadas, esta categoría indica un desequilibrio persistente y marcado del microambiente vaginal, que responde irregularmente al tratamiento convencional; de allí la importancia de su detección ya que permite derivar los casos a un nivel especializado para la pesquisa de patógenos como *Streptococcus agalactiae* o patógenos de transmisión sexual que se han asociado a riesgo gineco-obstétrico [28,29].

La literatura señala al sistema de puntuación de Nugent como la prueba de oro para la pesquisa de VB [30]; no obstante, esta metodología no valora la RIV. Al respecto, el método BACOVA confiere un valor agregado al diagnóstico de la DV, mediante la búsqueda avanzada de leucocitos por célula epitelial por campo microscópico, a través de la coloración de Giemsa; por consiguiente, todo caso donde el VN se ubique entre 7-10 con presencia de RIV se clasificaría como una VMI [8,22].

En esta investigación, 10 muestras registraron un VN mayor de 7, de los cuales, cinco presentaron RIV, lo que descarta una VB; cuatro casos correspondieron a cuadros típicos de VB de acuerdo al procedimiento BACOVA.

Otro de los aportes del BACOVA consistió en esclarecer los casos con VN entre 4 y 6, esta ponderación puede indicar, una franca recuperación del estado normal o el avance hacia un cuadro de VB [31]. La presencia de células guía (CG) orienta hacia la progresión de una VB; la detección de CG independientemente de su número debe significar la corrección del VN, sumando dos puntos cuando éste se ubica entre 0 y 6 (corrección de Lanzafame) [31]. En el presente trabajo se presentaron dos casos con un VN de 6, uno fue reclasificado como VB en una mujer asintomática, lo cual reafirma la utilidad del estudio sistematizado del contenido vaginal en mujeres asintomáticas. La literatura señala que alrededor del 50

% de las mujeres cursan con alteraciones vaginales sin presencia de síntomas [1,30].

El informe que genera BACOVA contribuye al diagnóstico seguro de VB e igualmente permite tomar decisiones clínico-terapéuticas inmediatas; así como, conocer la etiología de la disfunción vaginal, de manera que solo se realice cultivo en los casos que lo requieran. De acuerdo a la literatura, alrededor del 20 % de las pacientes evaluadas por BACOVA requiere estudios complementarios; mientras que, el 80 % puede ser manejado puntualmente, sin recurrir a pruebas y tratamientos innecesarios [31].

La comunidad científica mundial ofrece información sobre la existencia de métodos simples, económicos y confiables para el diagnóstico de VB; no obstante, en muchos centros de APS de la mujer se siguen empleando los criterios clínicos para diagnosticar vaginosis y vaginitis; en consecuencia, son comunes las fallas terapéuticas y las complicaciones ginecológicas y obstétricas derivadas de la enfermedad.

CONCLUSIONES

El método BACOVA es un método confiable con excelentes valores predictivos para el diagnóstico de VB. El criterio clínico de Amsel presentó baja sensibilidad y VPP para la detección de VB; por lo tanto, no se recomienda para la pesquisa de este síndrome en la APS de la mujer. En el presente estudio, la prevalencia de VB fue baja (4,9 %); mientras que, otras alteraciones como VVL y tricomoniasis se presentaron de acuerdo a lo descrito en la literatura. Según el informe de BACOVA, el EVB MN+RIV fue la categoría que se presentó con mayor frecuencia, de los cuales 14/35 (40 %) correspondió a VVL utilizando el mismo método.

El análisis integral del contenido vaginal (BACOVA) es una herramienta accesible, confiable, rápida y económica que podría aplicarse de forma habitual para detectar algún tipo de DV, independientemente de la sintomatología clínica.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico, Tecnológico y de las Artes (CDCHTA-ULA) por el financiamiento parcial de este

trabajo, código FA-521-12-07-EE. De igual manera, al Hospital del Norte “Sor Juana Inés de La Cruz” y la Cruz Roja Venezolana, seccional Mérida, por la colaboración prestada durante la recolección de las muestras clínicas.

REFERENCIAS

- [1] Martínez W. Actualización sobre vaginosis bacteriana. Rev Cub Obstet Ginecol. 2013; 39(4): 427-441.
- [2] López-Torres L, Chiappe M, Cárcamo C, Garnett G, Holmes K, García P. Prevalencia de vaginosis bacteriana y factores asociados en veinte ciudades de Perú. RPMESP. 2016; 33(3): 448-454.
- [3] Hernández JA, Vázquez A, Olgún C, Hinostroza P, Gutiérrez M, De Zordo D. Prevalencia de vaginitis mixta en mujeres latinoamericanas según la percepción de los médicos. Preferencia, efectividad e inocuidad de clindamicina más ketoconazol. Ginecol Obstet Mex. 2008; 76(11): 652- 658.
- [4] Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. (1991). Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. J Clin Microbiol. 1991; 29(2): 297-301.
- [5] Spiegel CA, Amsel R, Holmes K. Diagnosis of bacterial vaginosis by direct gram stain of vaginal fluid. J Clin Microbiol. 1983; 18(1): 170-177.
- [6] Ison CA, Hay PE. Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. Sex Transm Infect. 2002; 78(6): 413-415.
- [7] Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO). Manual de Procedimientos: Balance del Contenido Vaginal. FASGO CIENCIA. 2009; 7(1): 43-51.
- [8] Di Bartolomeo S, Leonino A, Rodríguez M, Torres R. Balance del contenido vaginal en el diagnóstico diferencial de vaginosis-vaginitis. Reacción inflamatoria vaginal en embarazadas sintomática. Acta Bioquím Clín Latinoamer. 2009; 41(2): 247-258.
- [9] Vera LM, López N, Arámbula AL. Validez y reproducibilidad del sistema de puntuación de Nugent para el diagnóstico de vaginosis bacteriana en mujeres embarazadas. Rev Chil Obstet Ginecol. 2009; 74(5): 286-291.

- [10] Ministerio del Poder Popular para la Ciencia, Tecnología e Industrias Intermedias. Código de Bioética y Bioseguridad. 3era ed. Venezuela, 2008.
- [11] Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med.* 1983; 74(1): 14-22.
- [12] Manual de Procedimientos Balance del Contenido Vaginal. BACOVA 2012. PROSAR consensos [Página Web] 2012 [acceso: 5 de octubre de 2015]. Disponible en: www.fba.org.ar
- [13] Sánchez KM. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto genital. Manual práctico de bacteriología clínica. Venezuela: Venezolana C.A; 2008. pp. 139-155.
- [14] Washington CW, Allen SD, Janda WM, Koneman EW, Procop GW, Schreckenberger PC, *et al.* Diagnóstico Microbiológico. 6ta ed. Buenos Aires: Panamericana; 2008.
- [15] Pita S, Pértega S. Pruebas diagnósticas: sensibilidad y especificidad. [Página Web] 2010 [acceso: 5 de febrero 2017]. Disponible en: http://www.fisterra.com/mbe/investiga/pruebas_diagnosticas/pruebas_diagnosticas.asp
- [16] Morales A, Maritato A, de Torres RA, Ortega CR. Frecuencia de la disfunción vaginal (vaginosis/vaginitis) en mujeres en edad fértil, sintomáticas y asintomáticas. *Obstet Ginecol Latinoamer.* 2010; 57(2): 74-84.
- [17] Tolosa JE, Chaithongwongwatthana S, Daly, Maw WW, Gaitán H, Lumbiganon P, *et al.* The international infections in pregnancy study: variations in the prevalence of bacterial vaginosis and distribution of morphotypes in vaginal smears among pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195(5): 1198-1204.
- [18] Uzcátegui C, Dugarte M, Sánchez KM. Microbiota vaginal en trabajadoras sexuales que acuden al servicio de infecciones de transmisión sexual del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, IAHULA, Mérida-Venezuela. *Rev Soc Venez Microbiol.* 2013; 33 (suplemento 1): 217-220.
- [19] Pradenas M. Infecciones cérvico-vaginales y embarazo. *Rev Med Clin Condes.* 2014; 25(6): 925-935.
- [20] Bologno R, Díaz YM, Giraud MC, Fernández R, Menéndez V, Brizuela JC, *et al.* Importancia del estudio del balance del contenido vaginal (BACOVA) en el control preventivo de las trabajadoras sexuales. *Rev Argent Microbiol.* 2011; 43(4): 246-250.
- [21] Touzon MS, Losada M, Eliseht MC, Menghi C, Gatta C, Santa Cruz G, *et al.* Evaluación de la disfunción vaginal en mujeres embarazadas sintomáticas y asintomáticas mediante la utilización de los estados vaginales básicos (EVB) y su comparación con el estudio microbiológico convencional. *Rev Argent Microbiol.* 2014; 46(3): 182-187.
- [22] Ortega C, Castaño C, Copolillo R, Kwiatkowski L, Lotoczko V, Tilli, *et al.* Guía práctica integral (clínica-laboratorio) de diagnóstico de vaginosis-vaginitis en la atención primaria de la mujer en edad fértil. *Act Bioquím Clín Latinoam.* 2010; 44(3): 359-369.
- [23] Martínez W. Actualización sobre vaginosis bacteriana. *Rev Cub Obstet Ginecol.* 2013; 39(4): 427-441.
- [24] Copolillo E, Vay C, Menghi C, Eliseht MC, Gatta C, Méndez O, *et al.* Prevalencia de infecciones vaginales en embarazadas sintomáticas y asintomáticas. *Rev Enferm Trac Gen Inf.* 2007 1(1): 17-25.
- [25] Galiñanes S, Coppolillo E, Cifarelli M, Eliseht CM, Pellisa E, Losada M, *et al.* Vaginal inflammatory status in pregnant women with normal and pathogenic microbiota in lower genital tract. *ISRN Obstet Gynecol* 2011. 2011:835926. doi: 10.5402/2011/835926.
- [26] Fuenmayor A, Paz A, Fuenmayor A, Acosta N. Diagnóstico presuntivo versus diagnóstico microbiológico en mujeres con leucorrea. *Rev Soc Venezol Microbiol.* 2009; 29(1): 26-33.
- [27] Guevara A, Vásquez M. Vaginosis citolítica en pacientes con diagnóstico clínico de vulvovaginitis candidiásica. *Rev Soc Venez Microbiol.* 2016; 36(2): 46-50.
- [28] Alós JI, Domingo AA, Arribas L, Cabero L, López M, López J. Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas. Actualización 2012. Documento de consenso SEIMC/SEGO/SEN/SEQ/SEMFYC. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013; 31(3): 159-172.
- [29] Arnold M, González A, Carbonell T. Diagnóstico de vaginosis bacteriana. Aspectos clínicos y estudios microbiológicos. *Rev Med Electrón.* 2014; 36(3): 325-338.
- [30] Lillo GE, Lizama I, Medel C, Martínez T. Diagnóstico de vaginosis bacteriana en un consultorio

de planificación familiar de la Región Metropolitana.
Rev Chilena Infectol. 2010; 27(3): 199-203.

[31] Maritato A, Basso B, Belchior S, Castillo M, De Mier C, Di Bartolomeo S, *et al.* Manual de procedimientos Balance del contenido vaginal (BACOVA). Argentina: Fundación Bioquímica Argentina; 2012. p.1-27.

Artículo original

Actividad antimicrobiana y perfil fitoquímico de las hojas de *Connarus venezuelanus* B. var. *venezuelanus* (Connaraceae R. BR.).

Antimicrobial activity and phytochemical profile of the leaves of *Connarus venezuelanus* B. var. *venezuelanus* (Connaraceae R. BR.).

García Giovanni¹, Rodríguez-Castillo Gabriela², Velasco Judith³, Villalobos-Osorio Darly⁴, Ramírez-González Irama^{1*}.

¹Instituto de Investigaciones, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida, C.P. 5101, República Bolivariana de Venezuela. ²Departamento de Química, Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda, Punto Fijo, C.P. 4102, República Bolivariana de Venezuela. ³Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, ⁴Departamento de Análisis y Control, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida, C.P. 5101, República Bolivariana de Venezuela

Recibido diciembre 2017 – Aceptado febrero 2018

RESUMEN

Las hojas de *Connarus venezuelanus* B. var. *venezuelanus* fueron extraídas con hexano, diclorometano y metanol, de forma progresiva. A cada extracto se le realizó tamizaje fitoquímico con técnicas de análisis cualitativo empleadas en la determinación de metabolitos secundarios. Se comprobó la presencia de varias familias de metabolitos secundarios con interés biológico y farmacológico. El extracto metanólico mostró la mayor diversidad y abundancia de compuestos, con los siguientes compuestos mayoritarios: flavonoides, esteroides, triterpenos y quinonas. A los extractos de diclorometano y metanol se les evaluó la actividad antimicrobiana por el método de difusión en agar con discos, frente a bacterias y levaduras de referencia internacional: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 23357), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina (SARM) aislado de un paciente hospitalizado, *Candida albicans* (CDC-B385) y *C. krusei* (ATCC 6258). Solo el extracto metanólico resultó activo contra las bacterias Gram positivas, *S.*

aureus, *E. faecalis* y SARM, con valores de concentración inhibitoria mínima (CIM) de 100 mg/mL, 250 mg/mL y 150 mg/mL, respectivamente. Es la primera vez que se reporta el tamizaje fitoquímico y la actividad antimicrobiana de las hojas de esta especie.

PALABRAS CLAVE

Connarus venezuelanus, tamizaje fitoquímico, actividad antimicrobiana, *Staphylococcus aureus*.

ABSTRACT

The organic extracts of hexane, dichloromethane and methanol from the leaves of *C. venezuelanus* B. var. *venezuelanus*, were underwent a phytochemical screening. To perform it, qualitative analysis techniques were used to determine the compounds and was able to verify the presence of several families of secondary metabolites with pharmacological and

biological interest. It was determined that a greatest diversity and abundance of compounds was found in the methanolic extract, where flavonoids, steroids, triterpenes and quinones are the most common. The extracts of dichloromethane and methanol were evaluated for antimicrobial activity by the disc agar method. Only methanolic extract was active against strains of *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212) and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) of clinical origin, with minimal inhibitory concentration (MIC) of 100 µg/ml, 250 µg/ml and 150 µg /ml, respectively. This is the first time that the phytochemical screening and antimicrobial activity of *C. venezuelanus* leaves are reported.

KEY WORDS

Connarus venezuelanus, phytochemical screening, antimicrobial activity, *Staphylococcus aureus*.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente la mitad de los medicamentos son derivados u obtenidos de las plantas. El fácil acceso y el uso inapropiado de fármacos, para combatir las infecciones causadas por microorganismos patógenos, facilita la selección, persistencia y diseminación de microorganismos resistentes [1]. Esta situación ha llevado a la búsqueda de nuevos compuestos con actividad antimicrobiana y los extractos de productos naturales son una fuente de ellos. El examen sistemático en la búsqueda de compuestos bioactivos es ahora una rutina en muchos laboratorios dedicados a la investigación biomédica. Esto ha ganado importancia en los últimos años, debido al alarmante aumento de la tasa de resistencia de los microorganismos a los antibióticos [2]. Entre los microorganismos que presentan resistencia se encuentra *Staphylococcus aureus* resistente a Metilina (SARM), una bacteria que representa un problema de salud pública a nivel hospitalario, es endémico en muchas regiones, aumentando así la morbilidad, mortalidad y coste en los centros de atención sanitaria asociados a infecciones intrahospitalarias [3-6].

Connarus venezuelanus B. var *venezuelanus*, comúnmente llamado pico de loro, es un árbol de la

familia Connaraceae, ampliamente distribuido en la región de los llanos venezolanos [7]. El perfil biológico de la familia Connaraceae contempla actividades tales como: antiinflamatoria, antibacteriana, antifúngica, antiviral, antitumoral, hipertensora, espasmolítica, entre otras relacionadas con la medicina popular [8,9]. La literatura señala el uso de especies del género *Connarus* en la medicina tradicional tales como: la corteza de *C. suberosus*, una planta exclusiva de campos secos y cerrados de Brasil central, se utiliza para aliviar el dolor estomacal [10]; *C. perrotteti* var. *angustifolius* se usa en el tratamiento de infecciones genitourinarias en las mujeres, en el sangrado uterino, ovarios quísticos, enfermedades gástricas, dolores de cabeza, gripe, tos y congestión [11] y la infusión de las hojas de *C. semidecandrus* es administrada vía oral, en Tailandia, para el tratamiento de la diarrea [12]. El género *Connarus* ha sido poco estudiado desde el punto de vista químico y biológico. En tal sentido, se ha descrito un poliflavonoide altamente hidroxilado aislado de los frutos de *C. venezuelensis* [13], leucopelargonidina de las raíces de *C. monocarpus* [14], seis alcaloides de *C. paniculatus* var. *paniculatus* [15], iminoazúcares de *C. ferrugineus* [16] y la identificación y cuantificación de varios polifenoles en *C. var. angustifolius* [17]. En relación a sus actividades biológicas y farmacológicas, se mencionan: actividad antinociceptiva y antipirética del extracto metanólico de *C. semidecandrus* [18], citotoxicidad en la línea de cáncer de colon humano KM-12 del extracto de diclorometano:metanol en una proporción de 1:1 de *C. perrotteti* [19] y la capacidad de inhibir la actividad hemorrágica del veneno de *Bothrops atrox*, que se observó del extracto acuoso de *C. favosus*, sumado a su actividad antioxidante y antibacteriana [20]. En este estudio se describe el tamizaje fitoquímico y la evaluación de la actividad antimicrobiana de los extractos orgánicos de las hojas de *C. venezuelanus* recolectado en los llanos venezolanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Material vegetal

Se recolectaron las hojas de *C. venezuelanus* el 14 de mayo de 2011, en los alrededores del Hato Marisela (antiguo Hato El Frío. Latitud: 7.81169, Longitud: -

68.8976), entre las poblaciones de Mantecal y El Samán del estado Apure, Venezuela. Una muestra del material vegetal (*Voucher specimen*) fue depositada en el Herbario MERF “Luís Ruiz Terán” de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, Mérida (Venezuela), bajo el número CV-07. La identificación de la especie fue realizada por el taxónomo Dr. Pablo Meléndez, Profesor de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes.

Extracción y tamizaje fitoquímico

Las hojas fueron sometidas a secado por recirculación de aire a 40 °C, posteriormente molidas y maceradas de manera progresiva con solventes orgánicos (hexano, diclorometano y metanol). Cada uno de los extractos fue concentrado al vacío en un rotavapor y fueron evaluados, mediante ensayos fitoquímicos por triplicado, con la finalidad de determinar la presencia de los diferentes metabolitos secundarios, usando los procedimientos establecidos [21-25].

Actividad antimicrobiana

Se determinó la actividad antibacteriana y antifúngica de los extractos de diclorometano y metanol, por el método de difusión en agar con discos [26]. Los ensayos se desarrollaron contra bacterias y levaduras de referencia internacional: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 23357), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Staphylococcus aureus* resistente a Metilina (SARM N° 525) aislado de un paciente hospitalizado, *Candida albicans* (CDC-B385) y *C. krusei* (ATCC 6258). Para evaluar la actividad antifúngica se realizaron algunas modificaciones, el agar Müeller-Hinton (20 mL) fue suplementado con glucosa 2%, p/v) y azul de metileno (0,5 µg/mL) [27] y se mezcló con 1 mL del inóculo de cada levadura, el cual se había ajustado previamente a una turbidez equiparable al Patrón McFarland N° 1 3×10^8 UFC/mL) con solución salina fisiológica [28]. Los ensayos se realizaron por duplicado.

RESULTADOS

Los ensayos del tamizaje fitoquímico indicaron, que de los tres extractos orgánicos evaluados de *C.*

venezuelanus, el extracto metanólico es el que contiene una gran diversidad de metabolitos secundarios (glucósidos, flavonoides, esteroides, triterpenos, quinonas, saponinas y compuestos fenólicos); los mayoritarios fueron flavonoides, triterpenos y quinonas. El extracto de hexano mostró sólo la presencia de glucósidos cardiotónicos (Tabla 1). De la actividad biológica evaluada al extracto de diclorometano (ED) y metanol (EM), solo el EM de las hojas de *C. venezuelanus* mostró actividad antibacteriana, con inhibición del desarrollo de las bacterias Gram positivas, *S. aureus*, *E. faecalis* y SARM, con valores de concentración inhibitoria mínima (CIM) de 100 mg/mL, 250 mg/mL y 150 mg/mL, respectivamente (Tabla 2).

DISCUSIÓN

De los tres extractos obtenidos de las hojas de *C. venezuelanus*, el extracto metanólico mostró la mayor variedad de compuestos: fenoles, triterpenos, flavonoides, quinonas y taninos. Al respecto, Jiménez y col. 2001, describen la presencia de algunos de estos metabolitos, como flavonoides y quinonas en las hojas y tallos de la especie *C. lambertii*, recolectada en el amazonas venezolano [29].

En un estudio realizado en Brazil a *C. var. angustifolius* se comprobó el contenido de compuestos fenólicos [17] y a partir de extractos de los frutos de *C. venezuelensis* se aislaron flavonoides y quinonas [23]. Este es el primer reporte del tamizaje fitoquímico realizado a las hojas de *C. venezuelanus*. En relación a la evaluación de la actividad antimicrobiana de los extractos de las hojas de *C. venezuelanus*, sólo el extracto metanólico mostró actividad antibacteriana, frente a *S. aureus*, *E. faecalis* y SARM. La actividad observada frente a estos microorganismos se puede atribuir a la presencia de flavonoides, triterpenos y quinonas, compuestos a los cuales se les ha descrito actividad antibacteriana [30-35]. El hecho de que el extracto metanólico exhibió actividad antibacteriana, contrario al extracto de diclorometano que resultó inactivo, puede ser debido a la habilidad del metanol para solubilizar y mejorar la extracción de una gran variedad de metabolitos biológicamente activos. Lo observado confirma estudios previos, que reportan que el metanol se encuentra entre los mejores solventes utilizados para la extracción de sustancias

TABLA 1
Tamizaje fitoquímico de los extractos de las hojas de *Connarus venezuelanus B var. venezuelanus*

Metabolitos Secundarios	Ensayo	Hojas		
		EH	E D	EM
Alcaloides	Wagner	-	-	-
	Mayer	-	-	-
	Dragendorff	-	-	-
Cumarinas	Fluorescencia a 365nm	-	-	-
Glucósidos	NaOH (ac)	+	-	+
Glucósidos cardiotónicos	Keller – Killiani (2-desoxiazucar)	-	-	-
	Reacción de Legal (cardenólido o lactonas α,β -insaturadas)	+	-	-
Núcleo fenólico	FeCl ₃ Ext. Acuoso	-	-	+++
Flavonoides	Reacción de Shinoda	-	-	-
	Reacción de NaOH 10%	-	-	+++
	Reacción de Pew's	-	-	-
	CCF: 2-aminoetil-difenilborato	-	-	-
	Reacción de Lieberman Bouchard	-	-	+++
Esteroides y/o Triterpenoides	Reacción de Rosenthaler (Triterpenoides)	-	-	++
	Salkowski (Esteroides)	-	-	+++
	C ₆ H ₆ (conc.)	-	-	-
Antraquinonas	NH ₄ OH (conc.)	-	-	++
	Reacción de Borntrager	-	-	+++
Quinonas y/o antronas	H ₂ SO ₄ (conc.)	-	-	-
Resinas	H ₂ SO ₄ (conc.)	-	-	-
Saponinas	Altura de la espuma	-	-	-
	Bicarbonato	-	-	+++
	CCF: Komarowsky	-	-	++
Taninos	Gelatina 1%	-	-	-
	Gelatina (1%) – Sal (10%)	-	-	-
	FeCl ₃ 10%	-	-	++
	KFe(CN) ₆ 1%	-	-	-
Mucilagos	Enfriamiento a 0-5 °C	-	-	-

EM: extracto metanólico, ED: Extracto en Diclorometano, EH: Extracto Hexánico, -: Ausencia, +: Baja confiabilidad, ++: Mediana confiabilidad, +++: Alta confiabilidad.

TABLA 2
Actividad antimicrobiana de los extractos de las hojas de *Connarus venezuelanus* B var. *venezuelanus*

Microorganismos	Zona de inhibición (mm) *				CIM (mg/mL)
	ED	EM	Control Positivo		
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	NA	10*	SXT	42*	100
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	NA	9*	VA	27*	250
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	NA	NA	GM	35*	NP
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 23357	NA	NA	AZT	50*	NP
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	NA	NA	CEF	40*	NP
SARM N° 525	NA	11*	-	-	150
<i>Candida albicans</i> CDC-B385	NA	NA	FLU	32*	NP
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	NA	NA	VOR	30*	NP

*mm de halos de inhibición (discos de 6 mm de diámetro), promedio de tres ensayos. ED: extracto de diclorometano, EM: extracto metanólico, SXT: trimetoprim-sulfametoxazol® 1,25/23,75 µg, VA: vancomicina® 30 µg, GM: gentamicina® 10 µg, AZT: aztreonam® 30 µg, CEF: cefepima® 30 µg, FLU: Fluconazol® 100 µg, VOR: Vorcum® 200 mg Voriconazol 400 µg/mL, NA: no activo, NP: no probado, CIM: Concentración Inhibitoria Mínima rango 50-300 mg/mL, SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a Metilina aislado de un paciente hospitalizado.

antimicrobianas, en comparación con otros solventes tales como, agua, etanol y hexano [36].

La inhibición del desarrollo solo de las bacterias Gram positivas, permite inferir que la acción de los compuestos identificados en el extracto metanólico de las hojas de la especie en estudio están dirigidas a interrumpir la síntesis del peptidoglicano, compuesto principal de la pared celular de las bacterias Gram positivas [37].

Otras especies de la familia Connaraceae, como *Rourea santaloides* [38], *Bryoscarpus coccineus* [39] y *Cnestis ferruginea* [40], evidenciaron actividad antibacteriana, lo cual indica que esta familia es una fuente de metabolitos potenciales como antibacterianos. Estos resultados son de gran importancia debido a que, entre los microorganismos que presentan mayor resistencia se encuentra *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SARM), una bacteria que representa un problema de salud pública a nivel hospitalario, es endémico en muchas regiones aumentando así su morbilidad, mortalidad y coste en los centros de atención sanitaria asociados a infecciones intrahospitalarias [41,42]. Este es el primer reporte de actividad antibacteriana de las hojas de *C. venezuelanus*.

CONCLUSIONES

El extracto metanólico de las hojas del *C. venezuelanus* contiene glucósidos, flavonoides, esteroides, triterpenos, quinonas, saponinas y compuestos fenólicos y fue activo frente a *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* y SARM, lo cual indica que los metabolitos secundarios que lo constituyen, puros o en sinergia, son una fuente alternativa terapéutica en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram positivas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el financiamiento al Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (FONACIT), con el Proyecto N° 2012001255 y al Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico, Tecnológico y de las Artes (CDCHTA), de la Universidad de Los Andes, a través del Proyecto N° FA-496-11-08-A.

REFERENCIAS

[1] Akerele O. Conservation of Medicinal Plant. London: A Cambridge University Press Publication; 1988. pp. 18-20.

- [2] Ahmadu AA, Akpulu IN, Hassan HS, Sule MI, Pateh UU. Preliminary phytochemical and antimicrobial screening of the leaves of *Byrsocarpus coccineus* Schum & Thonn (Connaraceae). JPB. 2006; 3(2): 107-110.
- [3] Schmitz FJ, MacKenzie CR, Geisel R, Wagner S, Idel H, Verhoef J, *et al.* Enterotoxin and toxic shock syndrome toxin-1 production of methicillin resistant and methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* strains. Eur J Epidemiol. 1997; 13(6): 699-708.
- [4] Lowy FD. Antimicrobial resistance: The example of *Staphylococcus aureus*. J Clin Invest. 2003; 111(9): 1265-1273.
- [5] Morgan DJ, Murthy R, Munoz-Price LS, Barnden M, Camins BC, Johnston BL, *et al.* Reconsidering contact precautions for endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus*. Infect Control Hosp Epidemiol. 2015; 36(10): 1163-1172.
- [6] Togneri AM, Podestá LB, Pérez MP, Santiso GM. Estudio de las infecciones por *Staphylococcus aureus* en un hospital general de agudos (2002-2013). Rev Argent Microbiol. 2017; 49(1): 24-31.
- [7] Pinto P, Ruiz P. Flora de Colombia. Bogotá: Ediciones Universidad Nacional de Colombia; 1983.
- [8] Albuquerque UP, Lucena RFP. Can apparency affect the use of plants by local people in tropical forests. Interciencia. 2005; 30(8): 506-510.
- [9] Akindede AJ, Ezenwanebe KO, Anunobi ChC, Adeyemi OO. Hepatoprotective and *in vivo* antioxidant effects of *Byrsocarpus coccineus* Schum and Tonn. (Connaraceae). J Ethnopharmacol. 2010; 129 (1): 46-52.
- [10] Matthaus B, Vosmann K, Pham LQ, Aitzetmuller K. FA and tocopherol composition of vietnamese oil seeds. JAOCS. 2003; 80 (10): 1013-1020.
- [11] Coelho-Ferreira M. Medicinal knowledge and plant utilization in an Amazonian coastal community of Maruda, Pará State (Brazil). J Ethnopharmacol. 2009; 126(1): 159-175.
- [12] Srithi K, Balslev H, Wangpakapattanaongw P, Srisanga P, Trisonthi C. Medicinal plant knowledge and its erosion among the Mien (Yao) in northern Thailand. J Ethnopharmacol. 2009; 123(2): 335-342.
- [13] Marcano D, Pérez F, Ramírez I. Constituyentes químicos de *Connarus venezuelensis* B. Un estudio preliminar. Acta Cient Venez. 1984; 35(3-4): 241-243.
- [14] Aiyar SN, Jain MK, Krishnamurtti M, Seshadri TR. Chemical components of the roots of *Connarus monocarpus*. Phytochemistry. 1964; 3(2): 335-339.
- [15] Le PM, Martin MT, Hung NV, Guenard D, Sevenet T, Platzer N. NMR study of quinolizidine alkaloids: relative configurations, conformations. Magn Reson Chem. 2005; 43(4): 283-293.
- [16] Asano N, Yamauchi T, Kagamifuchi K, Shimizu N, Takahashi S, Takatsuka H, *et al.* Iminosugar-producing Thai medicinal plants. J Nat Prod. 2005; 68(8): 1238-1242.
- [17] Pires FB, Dolwitsch CB, Prá VD, Faccin H, Monego DL, de Carvalho LM, *et al.* Qualitative and quantitative analysis of the phenolic content of *Connarus var. angustifolius*, *Cecropia obtusa*, *Cecropia palmata* and *Mansoa alliacea* based on HPLC-DAD and UHPLC-ESI-MS/MS. Rev Bras Farmacogn. 2017; 27(4): 426-433.
- [18] Wantana R, Sanan S, Kritawan M, Kaesorn N, Gomol R, Takayama H. Antipyretic activity of *Connarus semidecandrus* in rats. J Sci Technol. 2004; 22(2): 191-198.
- [19] Suffredini IB, Paciencia MLB, Varella AD, Younes RN. *In vitro* cytotoxic activity of Brazilian plant extracts against human lung, colon and CNS solid cancers and leukemia. Fitoterapia. 2007; 78(3): 223-226.
- [20] Pereira da Silva T, Mourão de Moura V, Scheffer de Souza MC, Carvalho VN, Moreira KAM, Guimarães MG, *et al.* *Connarus favosus* Planch.: An inhibitor of the hemorrhagic activity of *Bothrops atrox* venom and a potential antioxidant and antibacterial agent. J Ethnopharmacol. 2016; 183: 166-175.
- [21] Domínguez X. *Métodos de Investigación Fitoquímica*. México: Limusa, S.A; 1979.
- [22] Shyamala-Gowri S, Vasantha K. Phytochemical screening and antibacterial activity of *Syzygium cumini* (L.) (Myrtaceae) leaves extracts. Int J Pharm Tech Res. 2012; 2(2): 1569-1573.
- [23] Marcano D, Hasegawa M. *Fitoquímica orgánica*. 2 da. Edición. Caracas-Venezuela: Universidad Central de Venezuela; 2002. 57-59.
- [24] Orantes S. Tamizaje fitoquímico de la especie vegetal guatemalteca *Quararibea yunckeri* Standley

- Subsp. *Izabalensis* W.S. Alverson ex Véliz (Bombacaceae) [Tesis de Licenciatura en Química]. Guatemala: Universidad de San Carlos. 2010. p. 13.
- [25] Rajesh P, Latha S, Selvamani P, Rajesh-Kannan V. Phytochemical screening and toxicity studies on the leaves of *Capparis sepiaria* Linn. (Capparidaceae). J Clin Basic Pharma. 2010; 1(1): 41-46.
- [26] Velasco J, Contreras E, Buitrago D, Velazco E. Efecto antibacteriano de *Virola sebifera* sobre *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Ciencia. 2005; 13(4): 411-415.
- [27] NCCLS: National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility testing. Fourteenth informational supplement. Wayne, Pa: NCCLS document M100-S14. 2004.
- [28] Lozina LA, Boehringer SB, Acosta O. Extrapolación en una forma posológica de valores obtenidos *in vitro* sobre actividad antifúngica del propóleo. Universidad Nacional del Noreste: Comunicaciones científicas y tecnológicas. 2005, 018: 1-4.
- [29] Jiménez G, Hasegawa M, Rodríguez M, Estrada O, Méndez J, Castillo A, *et al.* Biological screening of plants of the venezuelan amazons. J Ethnopharmacol. 2001; 77: 77-83.
- [30] Cushnie T, Lamb AJ. Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids. Int J Antimicrob Agents. 2011; 38(2): 99-107.
- [31] Rajeshkumar S, Bharath LV. Mechanism of plant-mediated synthesis of silver nanoparticles-A review on biomolecules involved, characterization and antibacterial activity. Chem Biol Interact. 2017; 273: 219-227.
- [32] Barbieri R, Coppo E, Marchese A, Daglia M, Sobarzo-Sánchez E, Nabavi SF, *et al.* Phytochemicals for human disease: An update on plant-derived compounds antibacterial activity. Microbiol Res. 2017; 196: 44-68.
- [33] Peng M, Zhao X, Biswas D. Polyphenols and tri-terpenoids from *Olea europea* L. in alleviation of enteric pathogen infections through limiting bacterial virulence and attenuating inflammation. J Funct Foods. 2017; 36: 132-143.
- [34] Saruul E, Murata T, Selenge E, Sasaki K, Yoshizaki F, Batkhui J. An antibacterial *ortho*-quinone diterpenoid and its derivatives from *Caryopteris mongolica*. Bioorg Med Chem Lett. 2015; 25(12): 2555-2558.
- [35] Swapnaja J, Yennam S, Chavali M, Poomachandra Y, Kumar G, Muthusamy K, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of diaziridinyl quinone isoxazole hybrids. Eur J Med Chem. 2016; 117: 85-98.
- [36] Parekh J, Jadeja D, Chanda S. Efficacy of aqueous and metanol extracts of some medicinal plants for potential antibacterial activity. Turkish J Biol. 2005; 29(4). 203-210.
- [37] Fica A. Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos, cocáceas Gram positivas y anaerobios. Implicancias terapéuticas. Rev Med Clin Condes. 2014; 25(3) 432-444.
- [38] Parekh J, Chanda S. *In vitro* screening of antibacterial activity of aqueous and alcoholic extracts of various Indian plant species against selected pathogens from Enterobacteriaceae. AJMR. 2007; 1(6): 092-099.
- [39] Hamid A, Aiyelaagbe O. The screening of phytoconstituents, antibacterial and antifungal activities of *Brysocarpus coccineus* Schum and Thonn. stem (Connaraceae). AEB. 2010; 4(3): 485-489.
- [40] Akharaiyi FC, Boboye B, Adeyuv C. Antibacterial, phytochemical and antioxidant properties of *Cnestis ferruginea* DC (Connaraceae) extracts. JMBFS. 2012; 2(2): 592-609.
- [41] Vindel A, Cercenado E. *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina portadores del gen *mecC*: ¿Un problema emergente? Enferm Infecc Microbiol. Clin. 2016; 34(5), 277-279.
- [42] Jordan I, Esteban, E, Bustinza A, de Carlos JV, García P, Concha JA, *et al.* Trends in nosocomial infections and multidrug-resistant microorganisms in Spanish pediatric intensive care units. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016; 34(5), 286-292.

Artículo original

Valoración del efecto de la Erdosteina en cuadros de intoxicación con Paraquat en ratas BIOU: Wistar y comparación con la N-acetil-cisteína mediante determinación de malondialdehído por Espectroscopia UV

Assessing the effect of Erdosteine Paraquat poisoning boxes in rats BIOU: Wistar and comparison to N-acetylcysteine by determination of malondialdehyde by spectroscopy UV

Di Bernardo Maria¹; Zambrano de Dávila Thania²; Morales Yasmin³; Brito Sulay⁴; Rojas de Marín Tibusay²; Montero Yepsy⁵; Osorio Andrés⁵; Montoya Dubelia².

¹ Departamento de Toxicología y Farmacología Facultad de Farmacia y Bioanálisis, ² Postgrado de Toxicología Médica, ³ Centro de Microscopia Electrónica, Facultad de Medicina ⁴ Instituto de Educación Especial Los Ángeles, ⁵ Bioterio. Universidad de Los Andes, Mérida CP 5101, República Bolivariana de Venezuela.

Recibido febrero 2018 – Aceptado julio de 2018

RESUMEN

El herbicida Paraquat (PQ) ha sido estudiado por diferentes investigadores, en la búsqueda de tratamientos eficaces para contrarrestar sus efectos tóxicos en los seres humanos que por ingesta accidental o voluntaria hacen uso del mismo, resultando en la mayoría de los casos letales. El daño causado por el PQ se debe principalmente al estrés oxidativo que provoca la peroxidación lipídica de la membrana y a la disminución de Nicotinamida difosfato (NADP), se manifiesta con inflamación, edema y posteriormente fibrosis pulmonar. El objetivo de este estudio fue comparar si el tratamiento con Erdosteina resulta más eficaz que con N-Acetilcisteína (NAC), el cual resultaría de menor costo y fácil acceso. Se emplearon 46 ratas de ambos géneros, en edad P=51, con pesos de promedios de 80 ± 20 las cuales fueron sometidas experimentalmente a dosis de 15 y 30 mg/kg de peso de PQ vía oral. Los animales fueron clasificados en grupos según dosis de PQ y tratamiento. La cuantificación sérica de (malondialdehído) MDA se realizó mediante la técnica de espectrofotometría ultravioleta-visible, la química sanguínea por análisis bioanalíticos de rutina. Los resultados obtenidos no mostraron diferencias

estadísticamente significativas con un $p < 0,05$ entre los medicamentos probados y las dosis de PQ aplicadas. Sin embargo, la Erdosteina a dosis de PQ de 15 mg/kg de peso mostraron mejores condiciones clínicas e incluso mostraron menor porcentaje de mortalidad con más de 480 horas de vida.

PALABRAS CLAVE Antioxidante, Erdosteína, Malondialdehído, Mucolítico, N-Acetilcisteína, Paraquat, UV-visible.

ABSTRACT

The (Paraquat) PQ herbicide has been studied by different researchers, in the search for effective treatments to counteract their toxic effects in humans that by accidental or voluntary intake make use of it, resulting in the majority of lethal cases. The damage caused by the PQ is mainly due to the oxidative stress that causes the lipid peroxidation of the membrane and the decrease of NADP, manifested by inflammation, edema and subsequently pulmonary fibrosis. The aim of this study was to compare whether treatment with Erdosteine is more effective than with N-Acetylcysteine (NAC), which would result in lower cost and easier access. 46 rats of both genders were used, at age P = 51, with weights of

averages of 80 ± 20 which were experimentally subjected to doses of 15 and 30 mg / kg of PQ weight orally. The animals were classified into groups according to dose of PQ and treatment. Serum quantification of Malondialdehyde (MDA) was performed using the UV spectrophotometry technique, blood chemistry by routine bioanalytical analysis. The results obtained showed no statistically significant differences with $p < 0.05$ between the drugs tested and the doses of PQ applied. However, Erdosteine at a dose of PQ of 15 mg / kg of weight showed better clinical conditions and even showed a lower percentage of mortality with more than 480 hours of life.

KEY WORDS Antioxidant, Erdosteine, Malondialdehyde, mucolytic, N-Acetylcysteine, Paraquat, UV-visible.

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años, el herbicida Paraquat conocido como Gramoxone ha sido estudiado por diferentes investigadores, en la búsqueda de tratamientos eficaces para contrarrestar sus efectos tóxicos en los seres humanos que por ingesta accidental o voluntaria hacen uso del mismo, resultando en la mayoría de los casos letales. Medicamentos tales como: glutatión, N-acetil cisteína, selenio, colchicina, esteroides, superóxido dismutasa, propranolol, ciclofosfamida, riboflavina, niacina, clofibrato, desferin, entre otros. También se han utilizado antioxidantes como la vitamina E, C y la D que inhiben la oxidación causada por el PQ de los dobles enlaces de los fosfolípidos de las membranas. Estos tratamientos ensayados en la intoxicación por PQ con la expectativa de mejorar el pronóstico, no han mostrado evidencia clara de beneficio o daño. Se han utilizado dosis bajas de radiación con la finalidad de disminuir la fibrosis pulmonar, pero actualmente no están bien fundamentados sus resultados. Mas, sin embargo, la Erdosteina no ha sido probada, aun cuando la misma farmacológicamente presenta alta actividad mucolítica-antiinflamatoria y ha demostrado ser efectiva en disminuir la tensión superficial del moco, hecho este importante, ya que el PQ produce viscosidad del moco, favoreciendo a la fibrosis pulmonar causada, conllevando a paro respiratorio. Actualmente el Paraquat no cuenta con antídoto ni tratamientos que garanticen sobrevida aun en dosis leve-moderada [1-3].

Los bipiridilos son herbicidas sólidos, insípidos e inodoros y muy solubles en agua. Dentro de este grupo se consideran el PQ y el Diquat. En su forma líquida, se utiliza como herbicida de contacto para destruir las partes verdes de las plantas (malas hierbas) en presencia de la luz solar.

Desde el punto de vista toxicológico, la vía de absorción más importante es la digestiva, puesto que es la más frecuentemente involucrada en casos de intoxicación (accidental o suicida). La absorción por la piel intacta y la vía respiratoria es menor. Sin embargo, dada su corrosividad, el PQ puede ulcerar tanto la piel como la mucosa respiratoria, pudiéndose incrementar su absorción por estas vías. Igual sucede si la piel presenta abrasiones o heridas. Se ha informado de casos fatales de intoxicación sistémica como resultado de contaminación de heridas con esta sustancia [4,5].

La molécula de Paraquat tiene mucho parecido con un receptor de membrana a nivel alveolar. Por dicha razón, se considera que ocupa ese receptor y de allí su especificidad por ese tipo de tejido, pero en general tiene predilección por aquellos tejidos con mayor saturación de oxígeno como son los de los pulmones, el hígado y los riñones [6,7].

En el tejido pulmonar, inicialmente se produce una alveolitis intra-alveolar, producida por los radicales superóxidos y peróxidos. Este cuadro puede llevar a un edema pulmonar y a insuficiencia respiratoria. Generalmente este proceso inflamatorio lleva a la producción de profibroblastos y de leucocitos polimorfonucleares. Posteriormente hay proliferación de fibroblastos que inicia un proceso de cicatrización que constituye la fibrosis intra-alveolar e inter-alveolar. Esta fibrosis pulmonar causa severa dificultad respiratoria que es la causa principal de la muerte. En los casos en los que no hay muerte rápida, más o menos a las dos semanas ya aparecen los cambios debidos a la fibrosis pulmonar, los cuales se pueden establecer por clínica, gasometría, espectrofotometría y rayos X.

Las lesiones más graves son las pulmonares, ya que dejan como secuela la fibrosis pulmonar; generalmente los daños hepático y renal son reversibles.

El PQ a nivel pulmonar por la formación de radicales libre e hidroperóxidos al reaccionar con la pared de la membrana celular, produce destrucción de la membrana e interfiere con la función pulmonar surfactante, la cual ocluye los espacios alveolares impidiendo así su función fisiológica, lo que trae como consecuencia destrucción de los neumocitos tipo I y tipo II, alterando la tensión

superficial alveolar y conllevando la viscosidad del moco impidiendo la respiración del paciente, lo cual puede conllevar a muerte por paro respiratorio. La Erdosteina reporta tener una alta capacidad de reducir la viscosidad y elasticidad del moco, facilitando su transporte ciliar y su expectoración; con ello mejora de manera notable la ventilación. Es un derivado sintético de un aminoácido natural, la metionina en su forma N-tiolactónica. Fue desarrollado como agente mucolítico para que facilitara la fluidificación del moco y del esputo, coadyuvando con ello a mejorar la ventilación pulmonar [7-13].

La Erdosteína contiene 2 grupos sulfhidrilo bloqueados, que son liberados después de su transformación en hígado [14,15].

La Erdosteína se absorbe rápidamente después de su administración oral (estudios de radioactividad con fármaco marcador se detecta en plasma a partir de los 5 minutos de su administración oral). La concentración sérica máxima se alcanza a las 1,2 horas después de una dosis única oral. Se encuentra unida a proteínas plasmáticas en un 64,5%. Antes de ser metabolizada, la Erdosteína contiene dos grupos tiólicos bloqueados que dan cuenta de su excelente tolerabilidad gástrica comparada con la de otros compuestos de su género cuyos grupos tiólicos son activos a nivel gástrico. Una vez en la circulación, es rápidamente metabolizada en cuanto menos tres metabolitos que contienen grupos tiólicos libres, a saber: N-tiodiglicilo-homocisteína (metabolito I), N-acetilhomocisteína (metabolito II) y homocisteína (metabolito III). La vida media de eliminación es de 1,4 horas en promedio en tanto que la de los metabolitos I y II es de 1,2 y 2,7 horas respectivamente. Los estudios sobre distribución demuestran que se encuentra presente en el líquido del lavado broncoalveolar desde las 2 hasta las 8 horas después de su administración oral. Debido a que se excreta a nivel renal, hay un aumento de los sulfatos inorgánicos urinarios durante su administración. Ninguno de los tres metabolitos es excretado por la orina ni heces en cantidades detectables. Los tratamientos múltiples con Erdosteína no modifican los parámetros farmacocinéticos y no se ha observado inducción enzimática ni acumulación de la misma. Tampoco se han documentado cambios en la farmacocinética de Erdosteína o sus metabolitos relacionados con la edad, con padecimientos bronquíticos crónicos o en ancianos con depuración de

creatinina entre 25 y 40 ml/min comparados con controles sanos [14,16].

La Erdosteína ha demostrado en modelos animales causar lisis de las sialomucinas (que se encuentran incrementadas en algunas bronconeumopatías), incrementar el aclaramiento mucociliar, poseer propiedades antioxidantes inherentes a la acción de los grupos tiólicos liberados sobre los radicales libres y proteger a la alfa-1-antitripsina de la inactivación que sufre por el humo del tabaco. En el ser humano, es un agente mucolítico que ejerce su acción fluidificante en las secreciones bronquiales cuando, después del proceso de absorción, sufre una biotransformación a sus metabolitos activos. Dichos metabolitos poseen radicales sulfhidrilos (-SH) libres que son los responsables de la disociación de los puentes disulfuro intra e intermoleculares que unen entre sí las fibras de las glucoproteínas constituyentes de las secreciones bronquiales. Esto trae como consecuencia una potente acción en los parámetros reológicos de las secreciones bronquiales reduciendo la cantidad y viscosidad del moco e incrementando el transporte mucociliar, facilitando, por lo tanto, la expectoración y mejorando la ventilación pulmonar. Aumenta la concentración de IgA secretoria en el esputo de los pacientes con bronquitis crónica. Hasta el momento, no se cuenta con datos de alteraciones en las pruebas de laboratorio relacionadas con el uso de [17].

Detallados los aspectos farmacocinéticos de la Erdosteina, haremos una descripción de la NAC, la misma es un precursor de la L-cisteína, así como un dador de grupos sulfhidrilo. Este fármaco interviene en la formación de glutatión y la reducción de las especies reactivas del oxígeno. Dado su efecto mucolítico comprobado desde hace décadas, se utiliza en el tratamiento de las afecciones bronquiales agudas y crónicas. Asimismo, ha sido evaluada para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las enfermedades del intersticio pulmonar, la intoxicación por paracetamol y la enfermedad cardíaca isquémica, renal o hepática, entre otros. Se ha utilizado como complemento terapéutico en el abordaje de pacientes con bronquitis aguda y EPOC, sobre la base de los resultados de estudios en los que se demostró disminución de la tasa de exacerbaciones y mejoría de la función pulmonar. Estos efectos se atribuyeron a las acciones mucolítica y antioxidante de la NAC [18].

Ejerce rápida e intensa acción fluidificante sobre las secreciones mucosas y mucopurulentas, despolimerizando los complejos mucoproteicos y nucleicos que dan viscosidad al componente vítreo y purulento del esputo y otras secreciones. Este medicamento disminuye la viscosidad de las secreciones pulmonares y facilita su eliminación por la tos, drenaje postural o medios mecánicos [18-21].

Presentada una descripción general del herbicida interviniente y de los medicamentos a ser probados y contrastados para contrarrestar los daños que ocasiona el herbicida bupiridilo PQ, donde está claro que el mismo carece de antídoto y se ha convertido el agente agroquímico de elección para actos suicidas con altas incidencia de uso y mortalidad, este trabajo de investigación constituye un aporte al arsenal terapéutico empleado en las diferentes clasificaciones de intoxicación por PQ. Cabe destacar que la literatura revisada muestra una amplia producción de investigación con la NAC y el uso como agente mucoregulador en intoxicación por PQ, sin embargo, no existen estudios reportados con Erdosteina.

MATERIAL Y MÉTODOS

PARTE EXPERIMENTAL

Población de estudio

Se emplearon 46 ratas BIOU: Wistar de ambos géneros (20 hembras y 26 machos) con pesos de 80 ± 20 gr, en edad adulto-joven (P=51), criados y mantenidos en el Bioterio de la Universidad de Los Andes (BIOULA). Las ratas fueron sometidas experimentalmente a intoxicación con PQ a dosis seleccionadas y probadas en estudio piloto de 15 y 30 mg/kg de peso del herbicida. La dosis de 15 mg/kg se administró a las ratas hembras y la de 30 mg/kg a las ratas macho. Esta distribución se realizó por sugerencias del comité de Bioética del BIOULA, motivado a la no disponibilidad de animales con pesos en percentiles iguales y recomiendan administrar la menor dosis a las de menor peso.

Consideraciones éticas- legales

La presente investigación fue realizada acorde con la legislación internacional y protocolos de investigación y docencia que involucran animales de laboratorio. Se contó con el aval de la Comisión de Bioética de la Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela, el cual quedó registrado bajo el PROTOCOLO CEBIOULA /096.

METODOLOGÍA ANALÍTICA

Los grupos experimentales se mantuvieron en ambientes climatizados, bajo las siguientes condiciones: alojados en áreas bajo barreras de ventilación y procedimientos estandarizados, temperatura de 23 ± 2 °C, humedad relativa de 75%, con ciclos luz/oscuridad de 12 horas. Se les monitoreo niveles hematológicos y bioquímicos al inicio y final del experimento. Las concentraciones de MDA se realizaron al día seis, doce y veinte del ensayo. Las tomas de muestra de sangre se realizaron vía intracardiaca por sacrificio de 2 animales por grupo de trabajo. Adicionalmente diariamente se realizaban observaciones visuales (respiración, fragilidad capilar, daños a nivel de mucosa oral, conducción locomotora, ingesta de agua, alimento, entre otros). Semanalmente se recalculaban las dosis de los medicamentos dependiendo el peso. Se dividieron en seis grupos como se describen y muestran en la Tabla 1 con las respectivas dosis de PQ, medicamentos de soporte y de tratamiento.

Muestreo y muestras

Los protocolos de muestreo se realizaron en 2 etapas del experimento (día 6 y 20) y consistieron en sacrificar 2 animales por grupo para toma de muestras de sangre y obtención de tejido pulmonar.

Muestras de sangre

Las muestras de sangre se obtuvieron vía intracardiaca. El volumen obtenido por animal fue de aproximadamente entre 2 a 3 mL, las cuales se dividieron en 2 porciones colocadas en eppendorf con y sin anticoagulante. El anticoagulante empleado fue ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Las muestras para análisis bioanalíticos fueron trasladadas al laboratorio del Hospital San Juan de Dios y las muestras para determinar MDA después de obtener plasma se rotularon, etiquetaron y almacenaron a hasta su posterior análisis en el laboratorio del Grupo de Investigaciones en Toxicología Analítica y Estudios Farmacológicos (GITAEF) de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Departamento de Toxicología y Farmacología.

Análisis Estadístico

Los datos se procesaron en el programa Statistix for Window versión 7.0., empleando estimadores estadísticos como media, desviación estándar, coeficiente de variación, mediana, mínimos y máximos,

intervalo de confianza para un 95. Se utilizó el estadístico de prueba *t* pareada para establecer diferencias, considerando un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Tabla 1.

Condiciones de los grupos experimentales.

Grupos	Condiciones experimentales	Observaciones
Control testigo (GT) (n=02)	Trigo N°3 y agua potable Ad-Libitum	Bajo condiciones normales
Control experimental (CE) (n=6)	Trigo N°3 y agua potable Ad-Libitum	03 con dosis de 15 mg/kg de peso de PQ y 03 con dosis de 30 mg/kg de peso
Experimental A (EA) (n=10) hembras Dosis de 15 mg/kg de peso de PQ	Trigo N°3 y agua potable Ad-Libitum	Administración diaria de 100mg/kg de peso de Erdosteina VO, hidratación (0,5 mL) y Omeprazol VIP a dosis de 5mg/kg de peso
Experimental B (EB) (n=10) machos Dosis de 30 mg/kg de peso de PQ	Trigo N°3 y agua potable Ad-Libitum	Administración diaria de 100mg/kg de peso de Erdosteina VO, hidratación (0,5 mL) y Omeprazol VIP a dosis de 5mg/kg de peso
Experimental C (EC) (n=10) hembras Dosis de 15 mg/kg de peso de PQ	Trigo N°3 y agua potable Ad-Libitum	Administración diaria de 80mg/kg de peso de NAC, hidratación (0,5 mL) y Omeprazol VIP a dosis de 5mg/kg de peso
Experimental D (ED) (n=10) machos Dosis de 30 mg/kg de peso de PQ	Trigo N°3 y agua potable Ad-Libitum	Administración diaria de 80 mg/kg de peso de NAC, hidratación (0,5 mL) y Omeprazol VIP a dosis de 5mg/kg de peso

Materiales y reactivos

Todos los reactivos utilizados fueron del más alto grado analítico marca Merck y Sigma. El material de vidrio empleado fue lavado con solución al 10 % de ácido nítrico ultrapuro. El agua empleada para la preparación de estándares y patrones fue agua MilliQ 18Ω. Los medicamentos utilizados: Dostein® Suspensión, Laboratorios Carnot, una vez reconstituida la suspensión cada 5 ml equivalen a 175 mg de Erdosteina y Fluimicil ampollas de 300 mg y sobres de 200 mg de NAC, Laboratorios FPC.

METODOLOGÍA ANALÍTICA

La concentración de MDA como índice de lipoperoxidación fue determinada en plasma sanguíneo de ratas BIOU: Wistar mediante análisis por espectrofotometría ultravioleta-visible. Se procedió de la siguiente manera: Las muestras de plasma sanguíneo (0,5 ml) fueron colocada en un tubo de ensayo, junto con 1 mL de amortiguador de Tris (Tris-HCl, 0.15M, pH 7.0) e incubada a 37 °C por 30 minutos. Al término de la incubación, se agregó 1.5 mL de ácido acético (5% v/v) y 1.5 mL de ácido tiobarbitúrico (0.8% p/v). Las muestras fueron incubadas luego por 60 minutos a 90 °C. Después se enfriaron y se agregó 1 mL de KCl (2% p/v) y 3 mL de una mezcla de butanol/piridina (1:10 v/v). La mezcla así obtenida se agitó y centrifugó durante 10 minutos a 3,000 rpm en una centrífuga clínica; al término de esto, se recuperó la interfase de butanol/piridina, la cual fue leída a 532 nm en un espectrofotómetro UV (Shimadzu). La concentración de MDA (calculada a partir del coeficiente de extinción $1.54 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) fue expresada como nmol/mL.

Curva de calibración de malondialdehído

La curva de calibración del MDA se realizó empleando el método de estándar externo con 1, 1, 3,3-tetraetoxipropano (TEP). Se preparó una disolución de MDA diluyendo 20 µL de TEP en 100 mL de disolución amortiguadora de pH = 3,5. Con una posterior dilución al 1:10 se obtuvo una disolución con una concentración de 83,5 µmol/L. A partir de esta disolución patrón se prepararon las soluciones estándar de concentraciones 0,45, 0,89, 1,69, 2,54, 4,20, 8,55 y 17,5 nmol/L, preparado concomitantemente a una solución de ácido tiobarbitúrico a una concentración de 0,8%, la ecuación resultante de graficar absorbancia vs concentración permitió calcular la concentración de MDA en nmol/mL en las diferentes muestras.

Los parámetros hematológicos y bioquímicos fueron determinados mediante técnicas bioanalíticas de rutina.

RESULTADOS

Resultados de los parámetros hematológicos y bioquímicos del grupo experimental de dosis de 15 mg/kg de peso de Paraquat.

En las Tablas 2, 3, 4 y 5 se detallan los resultados hematológicos y bioquímicos obtenidos por día de muestreo y grupo de tratamiento. Los resultados de la estadística descriptiva en ambos grupos experimentales diferenciados por tratamiento (Erdosteina y NAC),

muestran que sigue la tendencia de mínima dispersión de los datos analizados, con CV inferiores en todos los casos a 16%. La analítica sanguínea permite observar una ligera tendencia de disminución de la HB, evento más marcado en el grupo que recibe NAC con diferencias significativas mostrando un $p=0,09$. Los leucocitos en ambos grupos incrementaron lo que pudiera señalar algún proceso infeccioso e inclusive inflamatorio propio este último del herbicida. En las ratas sometidas al estudio piloto de este ensayo se observó un aumento del bazo (esplenomegalia), este comportamiento bien pudiera explicar el descenso de los niveles de hemoglobina en este grupo experimental. La bioquímica sanguínea muestra presencia de uremia que aumenta de forma progresiva, tal vez debida a la deshidratación o daño a nivel renal; con aumento igual de creatinina. Los incrementos sucesivos fueron progresivos a pesar de la sueroterapia. Estos valores obtenidos nos indicaron que estábamos en presencia de un posible fallo renal agudo progresivo, sin observar diferencias significativas entre tratamientos. Los valores de las transaminasas (TGO y TGP) expresaron la misma tendencia, se presume este incremento pudiera atribuirse a un disfuncionalismo hepático. Los parámetros bioquímicos de ambos grupos no mostraron diferencias significativas con un $p=0,003$.

Tabla 2.

Estadística descriptiva simple de los parámetros hematológicos y bioquímicos a **día 6** del experimento en ratas (hembras) con 15 mg/kg de peso de Paraquat con tratamiento de NAC.

Estadístico	Hb (gdL^{-1})	Hto (%)	Leuc (mm^3)	TGO (U/L)	TGP (U/L)	Urea (mgdL^{-1})	Creat (mgdL^{-1})
X	10,5	30,3	12600	149,2	167	27	0,93
DE	$\pm 0,5$	± 1	± 725	$\pm 0,5$	$\pm 0,5$	$\pm 0,03$	$\pm 0,5$
Mediana	10,3	30,20	12586	148	166	27	0,85
SE	0,20	0,62	337,00	1,45	0,10	0,10	0,04
CV (%)	6,34	4,97	7,12	7,90	12,56	15,5	10,34
Mínimo	11,0	29	12200	148	166	25,8	0,8
Máximo	11,5	31	13450	150	168	27,10	0,9

X= media, DE= desviación estándar, CV= Coeficiente de variación, SE= error de la media, HB= hemoglobina, Hto= hematocrito, Leu= leucocitos, TGO y TGP= transaminasas, Creat= creatinina.

Tabla 3.

Estadística descriptiva simple de los parámetros hematológicos y bioquímicos a **día 6** del experimento en ratas (hembras) con 15 mg/kg de peso de Paraquat con tratamiento de Erdosteina.

Estadístico	Hb (gdL^{-1})	Hto (%)	Leuc (mm^3)	TGO (U/L)	TGP (U/L)	Urea (mgdL^{-1})	Creat (mgdL^{-1})
X	11,9	32	10333	144,2	162	24	0,93
\pm DE	$\pm 0,5$	$\pm 2,0$	± 605	$\pm 2,3$	$\pm 0,5$	$\pm 1,03$	$\pm 0,5$
Mediana	10,9	31,20	10250	144	161	20	0,85
SE	0,20	0,84	237,00	2,15	0,40	0,42	0,04
CV (%)	2,90	5,53	5,79	7,36	9,56	5,25	12,04
Mínimo	11,0	29	10000	141	148	23,8	0,8
Máximo	11,5	30	10950	147	156	25,02	0,9

X= media, DE= desviación estándar, CV= Coeficiente de variación, SE= error de la media, HB= hemoglobina, Hto= hematocrito, Leu= leucocitos, TGO y TGP= transaminasas, Creat= creatinina.

Tabla 4.

Estadística descriptiva simple de los parámetros hematológicos y bioquímicos a **día 20** del experimento en ratas (hembras) con 15 mg/kg de peso de Paraquat con tratamiento de NAC.

Estadístico	Hb (gdL^{-1})	Hto (%)	Leuc (mm^3)	TGO (U/L)	TGP (U/L)	Urea (mgdL^{-1})	Creat (mgdL^{-1})
X	10,9	30	13900	149,2	167	27	0,93
DE	$\pm 0,5$	± 0	± 925	$\pm 0,5$	$\pm 0,5$	$\pm 0,03$	$\pm 0,5$
Mediana	10,7	30,2	13980	148	166	27	0,85
SE	0,20	0,12	357,00	1,45	0,10	0,10	0,04
CV (%)	4,34	5,87	7,12	7,90	12,56	15	10,34
Mínimo	9,0	29	12200	148	166	25,8	0,8
Máximo	11,0	30	13450	150	168	27,10	0,9

X= media, DE= desviación estándar, CV= Coeficiente de variación, SE= error de la media, HB= hemoglobina, Hto= hematocrito, Leu= leucocitos, TGO y TGP= transaminasas, Creat= creatinina.

Tabla 5.

Estadística descriptiva global de los parámetros hematológicos y bioquímicos a **día 20** del experimento en ratas (hembras) con 15 mg/kg de peso de Paraquat con tratamiento de Erdosteina.

Estadístico	Hb (gdL ⁻¹)	Hto (%)	Leuc (mm ³)	TGO (U/L)	TGP (U/L)	Urea (mgdL ⁻¹)	Creat (mgdL ⁻¹)
X	11,0	30	12432	194,2	192	28	0,97
± DE	±0,5	±0,5	±605	±2,3	±0,5	±0,3	±0,5
Mediana	10,8	28	12250	190	191	26	0,95
SE	0,20	0,64	245,00	7,10	0,40	0,42	0,02
CV (%)	16	5,53	5,79	7,36	9,56	12	10,04
Mínimo	11,0	29	10000	141	188	26,8	0,89
Máximo	11,5	30	10950	147	193	28,02	0,99

X= media, DE= desviación estándar, CV= Coeficiente de variación, SE= error de la media, HB= hemoglobina, Hto= hematocrito, Leu= leucocitos, TGO y TGP= transaminasas, Creat= creatinina.

En las Figuras Grafica 1, 2 y 3 se muestran el comportamiento de estas variables.

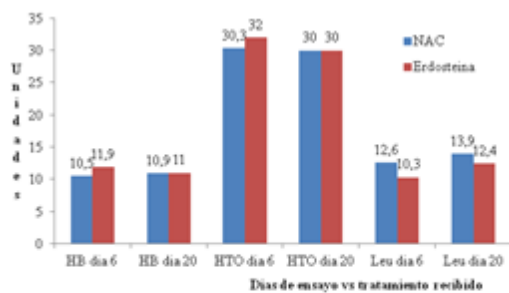


Figura 1. Comportamiento de parámetros hematológicos del grupo experimental de dosis de 15 mg/kg de peso de discriminados por días y tratamiento.

Las unidades de Hemoglobina (HB) están expresadas en gdL⁻¹, el hematocrito (HTO) en % y los leucocitos mm³, multiplicados por 10³.

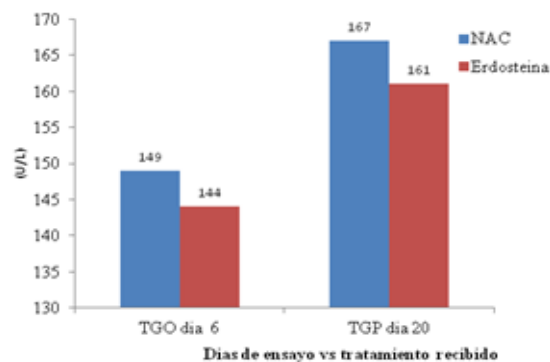


Figura 2. Comportamiento de las transaminasas del grupo experimental de dosis de 15 mg/kg de peso de discriminados por días y tratamiento.

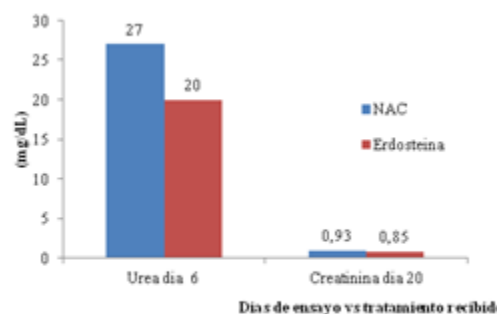


Figura 3. Comportamiento de la urea y creatinina del grupo experimental de dosis de 15 mg/kg de peso de discriminados por días y tratamiento.

Resultados de los parámetros hematológicos y bioquímicos del grupo experimental de dosis de 30 mg/kg de peso de Paraquat.

En las Tablas 6, 7, 8 y 9 se detallan los resultados hematológicos y bioquímicos obtenidos por día de muestreo y grupo de tratamiento. Para este grupo los muestreos se realizaron el día 3 y 8 del experimento por observar la gran mayoría de animales alto compromiso de sus funciones vitales y motivado a que estos términos lograron mantenerse en el experimento solo 08 animales, en condiciones muy inestables por lo que se decide su sacrificio para toma de muestras.

Los resultados de la estadística descriptiva en ambos grupos experimentales diferenciados por tratamiento (Erdosteina y NAC), muestran que sigue la tendencia de mínima dispersión de los datos analizados, con CV inferiores en todos los casos a 20,56%. La analítica sanguínea observa la misma tendencia que el grupo con dosis de 15 mg de disminución de la HB, sin diferencias significativas entre tratamientos aplicados, mostrando

un $p=0,001$. Los leucocitos, creatinina, urea y transaminasas (TGO y TGP) mostraron niveles el día 3 de $12400 \pm 725 \text{ mm}^3$, $1,73 \pm 0,5 \text{ mgdL}^{-1}$; $29 \pm 0,03 \text{ mgdL}^{-1}$; $168,2 \pm 0,5 \text{ U/L}$ y $180 \pm 0,5 \text{ U/L}$; respectivamente. Para el día 8 los niveles observaron la misma tendencia de incrementar con niveles de leucocitos, creatinina, urea y transaminasas (TGO y TGP) de $12600 \pm 525 \text{ mm}^3$, $1,83 \pm 0,5 \text{ mgdL}^{-1}$; $31 \pm 0,5 \text{ mgdL}^{-1}$; $178,5 \pm 2,4 \text{ U/L}$ y $188 \pm 0,3 \text{ U/L}$; respectivamente. Lo que indico un alto compromiso renal, hepático y un desarrollo de proceso infeccioso e inflamatorio de pronóstico reservado. Al día 10 del ensayo por normas del comité de Bioética del BIOULA se decide sacrificar a los 4 animales que quedaron, ya que los mismos mostraban claros episodios de sufrimiento.

Tabla 6.

Estadística descriptiva simple de los parámetros hematológicos y bioquímicos al día 3 del experimento en ratas (machos) con 30 mg/kg de peso de Paraquat con tratamiento de NAC.

Estadístico	Hb (gdL ⁻¹)	Hto (%)	Leuc (mm ³)	TGO (U/L)	TGP (U/L)	Urea (mgdL ⁻¹)	Creat (mgdL ⁻¹)
X	12,5	38,0	12400	<u>168,2</u>	<u>180</u>	<u>29</u>	<u>1,73</u>
± DE	±0,5	±1	±725	<u>±0,5</u>	<u>±0,5</u>	<u>±0,03</u>	<u>±0,5</u>
Mediana	12,3	36,2	12586	168	178	27	1,68
SE	0,20	0,62	337,00	1,45	0,90	0,10	0,04
CV (%)	16,54	14,5	9,12	<u>7,50</u>	<u>20,56</u>	15,4	11,34
Mínimo	11,0	31	12200	165	166	25,8	1,7
Máximo	13,0	39	13450	170	168	30,10	1,8

X= media, DE= desviación estándar, CV= Coeficiente de variación, SE= error de la media, HB= hemoglobina, Hto= hematocrito, Leu= leucocitos, TGO y TGP= transaminasas, Creat= creatinina.

Tabla 7.

Estadística descriptiva global de los parámetros hematológicos y bioquímicos a día 3 del experimento en ratas (machos) con 30 mg/kg de peso de Paraquat con tratamiento de Erdosteina.

Estadístico	Hb (gdL ⁻¹)	Hto (%)	Leuc (mm ³)	TGO (U/L)	TGP (U/L)	Urea (mgdL ⁻¹)	Creat (mgdL ⁻¹)
X	12,2	35,0	12600	<u>178,5</u>	<u>188</u>	<u>31</u>	<u>1,83</u>
± DE	±0,5	±1	±525	<u>±2,4</u>	<u>±0,3</u>	<u>±0,5</u>	<u>±0,5</u>
Mediana	12,0	36,2 0	12590	168	178	27	1,68
SE	0,20	0,62	187,00	1,45	0,90	0,10	0,04
CV (%)	10,34	14,5	5,15	<u>2,85</u>	<u>18,90</u>	12,9	12,64
Mínimo	11,0	31	12200	165	166	25,8	1,81
Máximo	13,0	39	13450	170	168	32,10	1,85

Tabla 8.

Estadística descriptiva global de los parámetros hematológicos y bioquímicos a día 8 del experimento en ratas (machos) con 30 mg/kg de peso de Paraquat con tratamiento de NAC.

Estadístico	Hb (gdL ⁻¹)	Hto (%)	Leuc (mm ³)	TGO (U/L)	TGP (U/L)	Urea (mgdL ⁻¹)	Creat (mgdL ⁻¹)
X	11,5	30,0	15400	<u>198,2</u>	<u>199</u>	<u>33</u>	<u>2</u>
± DE	±0,2	±0,5	±245	<u>±10</u>	<u>±8,0</u>	<u>2,03</u>	<u>±0,5</u>
Mediana	11,3	26,2	12586	168	198	32	1,68
SE	0,10	0,15	337,00	1,45	1,80	0,10	0,04
CV (%)	6,58	12,9	9,45	<u>4,50</u>	<u>15</u>	10,4	11,34
Mínimo	10,9	31	12200	185	196	30,8	1,7
Máximo	12,0	39	13450	214	209	34,10	2,12

X= media, DE= desviación estándar, CV= Coeficiente de variación, SE= error de la media, HB= hemoglobina, Hto= hematocrito, Leu= leucocitos, TGO y TGP= transaminasas, Creat= creatinina.

Tabla 9.

Estadística descriptiva simple de los parámetros hematológicos y bioquímicos a día 8 del experimento en ratas (machos) con 30 mg/kg de peso de Paraquat con tratamiento de Erdosteina.

Estadístico	Hb (g \cdot L $^{-1}$)	Hto (%)	Leuc (mm 3)	TGO (U/L)	TGP (U/L)	Úrea (mg \cdot L $^{-1}$)	Creat (mg \cdot L $^{-1}$)
X	11,7 \pm 0,5	33,0	16400	196,2	200 \pm	33 \pm	1,90
\pm DE		\pm 1	\pm 725	\pm 0,5	0,5	0,03	\pm 0,5
Mediana	12,3	32,2	12586	194	198	31	1,88
SE	0,40	0,69	337,00	1,62	0,90	0,50	0,02
CV (%)	20	12,9	7,65	10	10,56	19,4	11,64
Mínimo	11,0	31	16200	189	196	27,8	1,7
Máximo	13,0	39	17250	200	204	34,20	2

X= media, DE= desviación estándar, CV= Coeficiente de variación, SE= error de la media, HB= hemoglobina, Hto= hematocrito, Leu= leucocitos, TGO y TGP= transaminasas, Creat= creatinina.

En la Figura 4, 5 y 6 se muestran comportamientos de estas variables.

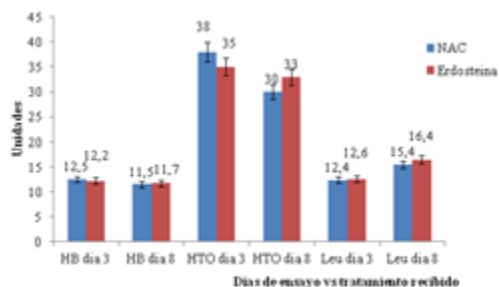


Figura 4. Comportamiento de parámetros hematológicos del grupo experimental de dosis de 30 mg/kg de peso de discriminados por días y tratamiento.

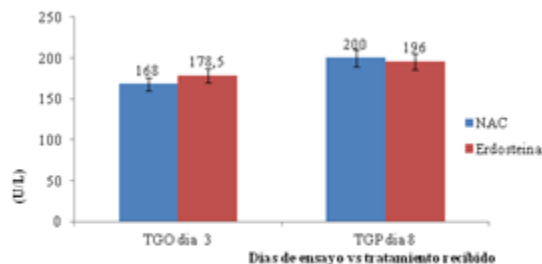


Figura 5. Comportamiento de las transaminasas del grupo experimental de dosis de 30 mg/kg de peso de discriminados por días y tratamiento.

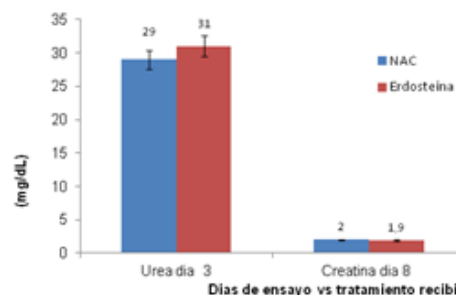


Figura 6. Comportamiento de la urea y creatinina del grupo experimental de dosis de 30 mg/kg de peso de discriminados por días y tratamiento.

Resultados del marcador del estrés oxidativo

La cuantificación sérica de malondialdehído (MDA), resulta una medida bastante real del proceso de oxidación, especialmente peroxidación lipídica. El nivel basal de MDA obtenido de los grupos ensayados fue de 0,7567 \pm 0,004 nmol/mL para las ratas machos y de 0,7975 \pm 0,001 nmol/mL para las ratas hembras.

La Tabla 10 detalla los resultados obtenidos durante el ensayo, en las tres etapas de monitoreo: intermedia (día 6 y 12) y final (día 20) en ratas hembras con dosis de 15 mg/kg de peso de Paraquat y diferenciadas por grupos experimentales según tratamiento administrado. Los resultados obtenidos de MDA por días de tratamiento y medicamento suministrado no mostraron diferencias significativas con un p= 0,001.

Tabla 10.

Niveles promedios de MDA en ratas hembras sometidas a dosis de 15 mg/kg de peso de Paraquat según tratamiento administrado.

Parámetro (nmol/mL)	Erdosteina	NAC
Basal:	0,76±0,01	0,75±0,01
MDA : día 6	1,40 ± 0,002	1,39 ± 0,05
MDA : día 12	1,32 ± 0,5	1,34 ± 0,4
MDA: día 20	0,98= 0,005	0,98 = 0,004

La Tabla 11 detalla los resultados obtenidos durante el ensayo, en las 2 etapas de monitoreo: intermedia (día 4) y final (día 8) en ratas machos con dosis de 30 mg/kg de peso de Paraquat y diferenciadas por grupos experimentales según tratamiento administrado. Los niveles de MDA al monitoreo intermedio y final no mostró diferencias significativas entre los medicamentos suministrados con un $p=0,002$. Lo que indica que ambos tratamientos aplicados resultaron igual en capacidad antioxidante.

Tabla 11.

Niveles de MDA en ratas machos sometidas a dosis de 30 mg/kg de peso de Paraquat.

Parámetro (nmol/mL)	Erdosteina	NAC
Basal	0,82±0,03	0,80±0,02
MDA : día 4	1,80 ± 0,001	1,81 ± 0,000
MDA : día 8	1,90 ± 0,000	1,89 ± 0,004

En la Figuras Gráficas 7 y 8 se muestra el comportamiento de estas variables

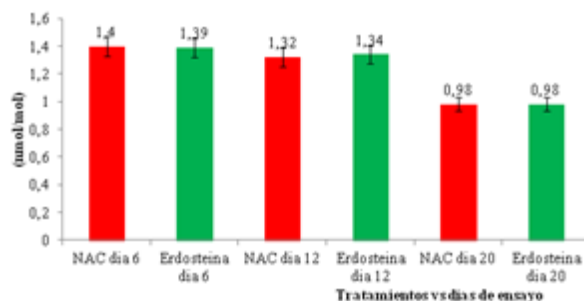


Figura 7. Niveles de malondialdehído (MDA) en ratas con 15 mg /kg de peso de paraquat discriminadas por tratamiento y días de analisis.

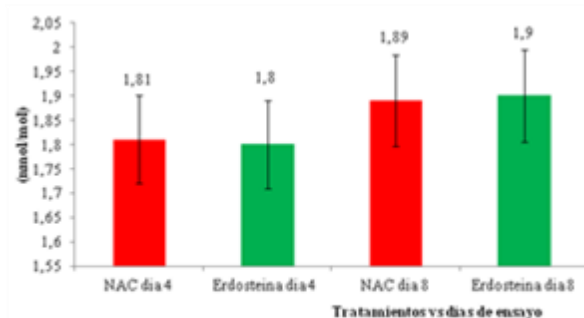


Figura 8. Niveles de malondialdehído (MDA) en ratas con 30 mg /kg de peso de paraquat discriminadas por tratamiento y días de analisis.

DISCUSIÓN

Los investigadores Kelly y Smalley [22,23], en trabajos realizados con animales experimentales intoxicados con PQ a los cuales les realizaron análisis de química y bioquímica sanguínea informaron que el herbicida ocasiono aumentos en los parámetros bioquímicos e inversión de la fórmula de la química sanguínea. Esos mismos resultados fueron observados en nuestro trabajo, alcanzando los animales niveles de TGO de 150 y de TGP 193 U/L, de urea 28,02 y de creatinina 0,99 mg/dL. Smalley, expone que los parámetros bioquímicos son herramienta útil de diagnóstico-prognóstico en intoxicaciones por Paraquat sin desestimar la clínica y otros monitoreos clínicos. Con respecto al comportamiento observado en las ratas tratadas con NAC, el mismo está en analogía con lo

reportado por otros investigadores, lo cuales indicaron que la misma presenta excelente actividad mucolítica-antioxidante en intoxicaciones diagnosticadas clínicamente leves-moderadas de PQ con una alta capacidad de inhibir el estrés oxidativo causante de la peroxidación lipídica de la membrana y a la disminución de NADP. Mas, sin embargo, a dosis moderadas-severa su capacidad de inhibir a la glutatión peroxidasa y evitar así, el daño oxidativo a los lípidos resulta ineficaz [24-31]. Nuestro trabajo de investigación evidencio que los animales con dosis moderada-severa inducidos a ambos tratamientos lograron vida por 8 días, superando lo reportado por estos autores quienes indican que a esta dosis a las 72 horas se produce la muerte [27, 29, 30].

Los resultados obtenidos para la Erdosteina demostraron que resulta un fármaco de elección en intoxicaciones leves-moderadas de PQ, la misma mostro mejor capacidad de inhibir y/o minimizar el daño pulmonar, incluso los animales mostraron mejores condiciones clínicas. Varios autores [14-17, 32-34] reportan que la Erdosteina, es un potente agente mucolítico, mejora la ventilación pulmonar y ejerce su acción fluidificante cuando sufre una biotransformación a sus metabolitos activos. Dichos metabolitos poseen radicales sulfidrilos (-SH) libres son los responsables de la disociación de los puentes disulfuro intra e intermoleculares que unen entre sí las fibras de las glucoproteínas constituyentes de las secreciones bronquiales. La Erdosteina a diferencia de la NAC posee 2 grupos SH libres y es tal vez su potencial reológico, con respecto a la NAC, y observado en nuestro trabajo, donde los animales no mostraron alto compromiso respiratorio, logrando este grupo más de 480 horas de sobrevida.

Con respecto a los resultados obtenidos con la MDA, P. Matas y cols [35] reportaron que han utilizado ratones Swiss (35-45g) a los que intoxicó con 75 mg/Kg de PQ por vía i.p. y le administro melatonina i.p. 30 min antes del PQ a distintas dosis (5, 10 ó 15 mg/Kg). Transcurridas 24 h de inducida la intoxicación, se obtuvieron muestras de hígado y pulmón de todos los animales, donde se analizaron glutatión reducido (GSH) y niveles de MDA. Los resultados mostraron que el Paraquat a las 24 h de su administración causó una depleción significativa de los niveles de GSH en los dos órganos estudiados, sin embargo, el MDA sólo aumentó de forma significativa en el hígado. En nuestro trabajo se observó igual comportamiento para la MDA en suero, este aumento fue menos pronunciado en los animales

bajo tratamiento con Erdosteina. Estepa, V y cols [36], manifestaron que debido a que el herbicida Paraquat al actuar en el metabolismo celular produce radicales libres, los cuales interaccionan con los lípidos séricos y tisulares provocando su peroxidación, esta es inestable y resulta complejo determinar la magnitud de dicha peroxidación. Sin embargo, es más accesible determinar los productos de su degradación metabólica, constituidos fundamentalmente por aldehídos de alta capacidad reactiva, siendo el más significativo el MDA. Coincidimos con lo reportado por Estepa y cols, determinar los productos de degradación es menos complejo, más exacto y constituyen un valor de diagnóstico-pronóstico de la intoxicación, permitiendo realizar abordajes terapéuticos más certeros.

Autores refieren que, dentro de la variedad de métodos analíticos desarrollados para determinar el daño oxidativo de los lípidos, el más comúnmente utilizado se basa en la reacción del malondialdehído con el ácido 2-tiobarbitúrico (TBA) para formar aductos cromógenos y fluorescentes de MDA-TBA muy estables y que se pueden cuantificar por espectrofotometría de absorción visible o por fluorimetría [37,38].

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos nos permiten concluir con un 95% de confianza lo siguiente:

1. La Erdosteina demostró igual capacidad mucolítica-antioxidante que la N-acetil-cisteína en los modelos experimentales sometidos a dosis de Paraquat de 15 y 30 mg/kg de peso. Este resultado podría usarse como dato preclínico y considerar a la Erdosteina, como alternativa de elección
2. Los Modelos experimentales bajo tratamiento con Erdosteina a dosis de Paraquat de 15 mg/kg de peso mostraron mejores condiciones clínicas e incluso mostraron menor porcentaje de mortalidad, con más de 480 horas de vida.
3. Determinar en plasma sanguíneo de las ratas los productos de degradación metabólica el daño oxidativo de los lípidos causado por PQ, fue significativo y sus resultados se correlacionaron directamente con la dosis administrada, daño causado por el herbicida y compromiso de sobrevida o mortalidad.
4. El marcador MDA es útil para establecer la magnitud de la peroxidación lipídica causada por el Paraquat, realizar esta determinación de rutina en pacientes

intoxicados por PQ permitiría comprobar el daño causado a nivel pulmonar de los productos de su degradación metabólica y servir de diagnóstico-pronóstico, e incluso al médico orientarlo en ajustar las dosis de los agentes antioxidantes y mucolítico.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Ministerio del Poder Popular Para Los Servicios Penitenciarios por el financiamiento de este proyecto (MPPSP 01-3/2016).

REFERENCIAS

- [1] Hernández Vargas M.F, Weiss S. (1977). Intoxicación por paraquat; Act. Méd. Cost.; 20: (3):233-238.
- [2] Giraldo C.; Bolívar J (2014). "Intoxicación aguda por Paraquat", Antioquia Médica –Medellín.; 30(4): 66-69.
- [3] Durán Nah J, Collí Quintal J (2011). Intoxicación aguda por plaguicidas. Salud pública Méx.; 42(1): 48 - 52
- [4] León-Verastegui, Á. (2012). Enfermedad de Parkinson por exposición ocupacional a Paraquat. Revista Medical Del IMSS.; 50(6): 665-672.
- [5] Levine R.S.; Davies J.E (1984). "Aspectos clínicos de la intoxicación aguda". Washington: Organización Panamericana de la Salud.
- [6] Morgan D (1989). Part I: Recognition and management of pesticide poisonings. Washington: U.S. Environmental Protection Agency.
- [7] Morgan D (1989). Part II: Recognition and management of herbicide poisonings. Washington: U.S. Environmental Protection Agency.
- [8] Murphy S. (1986) "Toxic effects of pesticides", in C. Klaassen, M. Amdur, J. Doull, ed., Casarett and Doull's Toxicology. New York: Macmillan Publishing Company.
- [9] Rose M.S.; Smith L.L.; Wyatt I. (1980) "Toxicology of herbicides with special reference to the bipyridiliums", Annals of Occupational Hygiene.; 23: 91-94.
- [10] Vallejo J. (1986) Paraquat. Medellín: BASF Química Colombiana.
- [11] WHO/FAO (1978). Data sheets on pesticides N°. 4, Paraquat. Geneva: WHO/FAO.
- [12] World Health Organization. (2002). WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2000-2002. WHO/PCS 01.4. Geneva-Italia.
- [13] Smith, L.L. (2012) Mecahnism of paraquat toxicity in lung and its relevance to treatment. Human Toxicology.; 6: 31-36.
- [14] Fumagalli G, Balzaritti C, Banfi P, et al (1988). Erdosteina: a new molecule with mucolytic activity. Clinical and instrumental evaluation in patients with acute and exacerbated chronic bronchopneumopathies. G Ital Mal Torace.; 42(4): 299-308.
- [15] Olivieri D, Del-Donno M, Casalini A, et al (1991). Activity of erdosteine on mucociliary transport in patients affected by chronic bronchitis. Respiration.; 58: 91-94.
- [16] Ricevuti G, Mazzone A, Uccelli E, et al (1988). Influence of erdosteine, a mucolytic agent, on amoxicillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis. Thorax: 585-590.
- [17] Haugen TS, Skjonsberg OH, KählerH, Lyberg T (1999). Production of oxidants in alveolar macrophages and blood leukocytes. Eur Respir J .;14: 1100-1105.
- [18] Klinik für Lungen- und Bronchialmedizin, Klinikum Kassel (2013). Actualizan el Uso Terapéutico de la N-Acetilcisteína y los Mecanismos de Acción Involucrados. Pneumologie.; 65(9):549-557.
- [19] Flanagan RJ, Meredith TJ (1991). Use of N-acetylcysteine in clinical toxicology. Am J Med.; 91 (3): 131-139.
- [20] Marzullo L (2005). An update of N-acetylcysteine treatment for acute acetaminophen toxicity in children. Curr Opin Pediatric.; 17(2):239-245.
- [21] Lauterburg BH, Corcoran GB, Mitchell JR (1993). Mechanism of Action of N-Acetylcysteine in the Protection Against the Hepatotoxicity of Acetaminophen in Rats In Vivo. J Clin Invest.; 71(4): 980-991.
- [22] Kelly, D.E (1978). Paraquat poisoning in the dogo Vererinary Annual.; 18: 251-254.
- [23] Smalley, H.E., Radellef, R.D (1997). Comparative toxicity of the herbicide Paraquat in laboratory and farm animals. Toxicology and applied Pharmacology.; 17: 305.
- [24] Klinik für Lungen- und Bronchialmedizin, Klinikum Kassel (2011). Actualizan el Uso Terapéutico de la N-Acetilcisteína y los Mecanismos de Acción Involucrados. Pneumologie.; 65(9):549-557.

- [25] Marzullo L (2005). An update of N-acetylcysteine treatment for acute acetaminophen toxicity in children. *Curr Opin Pediatr.*; 17(2):239-245.
- [26] Lauterburg BH, Corcoran GB, Mitchell JR (1993). Mechanism of Action of N-Acetylcysteine in the Protection Against the Hepatotoxicity of Acetaminophen in Rats In Vivo. *J Clin Invest.*; 71(4): 980-991.
- [27] Lourdes Calderón-Cabrera, María Gabriela Durán-Galetta, Ingo García, Douglas Galetta, Luis Lacruz, Raquel Naranjo, Beatriz Pérez y Elizabeth Ferreira (2008). Determinación de los efectos de la N-acetilcisteína y metionina en cerebelo de ratas intoxicadas con plomo. *Invest. Clín.*; 49 (1):24-37.
- [28] Ubier Gómez, Fanny Cuesta, Carlos Benavides, Nancy Angulo, Vladimir Llinás, Luz Marina Quiceno, Diana Padilla, Paula Castaño (2004). Impacto en la mortalidad de un tratamiento conjugado, en pacientes intoxicados no ocupacionalmente, con Paraquat en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín, entre agosto de 2002 y agosto de 2003. *IATREIA.*; 17(1): 21-30.
- [29] Calderón Cabrera, Lourdes María de (1995). Comparación de efectividad de la N-acetilcisteína y las S-carboximetilcisteína en ratas intoxicadas con paraquat. *Farm.*; 6(7):395-402.
- [30] Eliéxer Urdaneta-Carruyo, Adriana Vanessa Urdaneta Contreras, Jesús Alberto Valero Rivas, Luisa Virginia Angulo Bravo, Ysmelda Parra-Sosa, Yaneira Vargas-Cobos (2012). Estudio en intoxicación por Paraquat donde establecen si un tratamiento conjugado con N-acetilcisteína, vitamina A, C, E, propranolol, colchicina y furosemida, disminuye la mortalidad en pacientes, basados en la probabilidad de supervivencia, los niveles plasmáticos y el seguimiento clínico. *Revista Mexicana de Pediatría.*; 79 (3):18-22.
- [31] Zhang X, Banerjee A, Banks WA, Ercal N. (2009) N-Acetylcysteine amide protects against methamphetamine-induced oxidative stress and neurotoxicity in immortalized human brain endothelial cells. *BRAINRESEARCH.*; 12(7):67-95.
- [32] Francisco Cuevas-Schacht, Héctor González-Enríquez (2004). Erdosteína como agente mucorregulador. *Neumología y Cirugía de Tórax.*; 63(2):102-109.
- [33] Káram Bechara, José; Aldana Vergara, Turh; Zapata Higuera, Gerardo. (1999). Amoxicilina/erdosteína en el tratamiento de bronquitis. Estudio pediátrico controlado / Amoxicilin/erdosteine in bronchitis treatment. Controlled pediatric case. *Rev. mex. pueric. Ped.*; 6(34):245-50.
- [34] Wang Xuan (2016). Erdosteína expectorante-antioxidante, y la investigación clínica. Disponible: progreso-erdosteina-expectorante-antioxidante-y-la-investigacion-clinica-documentos-de-medicina/consultado: 12/12/2017.
- [35] P. Matas, E. Herrero, F. Soler, M.P. Míguez (2005). Estudio del efecto de diferentes dosis de melatonina sobre el estrés oxidativo producido por intoxicación aguda por Paraquat. *Revista de Toxicología.*; 22 (4): 10-15.
- [36] Estepa, V.; Ródenas, S.; Martín M.C (2001). Optimización de un método para la determinación de la peroxidación lipídica en suero humano. *Anal. Real Acad. Farm.*; 67 (4):45-52.
- [37] Fridovich I (1978). The biology of oxygen radicals. *Science.*; 201:875-80.
- [38] Draper H, Squires E, Mah H, Wu J, Agarwal S, Hadley M (1993). A comparative evaluation for thiobarbituric acid methods for the determination of malondialdehyde in biological materials. *Free Radic Biol Med.*; 15:353-363.

Artículo original

Perfil de textura instrumental y sensorial de pastas elaboradas con *Cajanus cajan* fermentada.

Instrumental and sensory texture profile of pasta with fermented *Cajanus cajan*.

Vivas Odry¹, Sangronis Elba².

¹Departamento Ciencia de los Alimentos, Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes, Mérida CP 5101, ²Departamento de Procesos Biológicos y Bioquímicos, Universidad Simón Bolívar, Caracas CP 1080, República Bolivariana de Venezuela.

Recibido: febrero de 2018 – Aceptado: julio de 2018

RESUMEN

La sustitución parcial del trigo con materias primas alternativas como leguminosas, representa una importante área de investigación, enfocada en la aplicación de harinas compuestas en países no productores de trigo y además representa una mejora de la calidad proteica del producto. Se evaluó el efecto de la incorporación de la harina de *Cajanus cajan* fermentado en las características de textura de pastas parcialmente sustituidas con esta leguminosa (10 %). Este porcentaje de sustitución fue establecido como el producto de mayor aceptabilidad sensorial con consumidores en una investigación previa a este estudio. Se evaluó la textura instrumental con un texturómetro TA-XT2i y se desarrolló el perfil de textura para el cual se entrenó un panel de evaluación sensorial. Los resultados demostraron la aparición de cambios significativos ($p < 0,05$) en las características de textura de las muestras evaluadas, resaltando una mayor adhesividad en la pasta control (PC), mientras que se observó una mayor dureza en la pasta que contenían *C. cajan* fermentado (PCF), considerándose estas características de textura como las más relevantes en este tipo de producto. El panel entrenado demostró un alto desempeño en el desarrollo del perfil sensorial, y los datos fueron consistentes con los resultados instrumentales obtenidos y otras investigaciones consultadas. Las diferencias en las características de textura evaluadas, no implican una desventaja para la aplicación de este tipo de sustitución, representando

una alternativa factible para la mejora nutricional de la pasta convencional.

PALABRAS CLAVE

Perfil de textura, evaluación sensorial, entrenamiento de panel, *Cajanus cajan*, pasta, harinas compuestas, leguminosas fermentadas.

ABSTRACT

Partial substitution of wheat with alternative raw materials such as legumes represents an important area of research, focused on the application of composite flours in non-wheat producing countries and also represents an improvement of the protein quality of the product. The effect of the incorporation of *Cajanus cajan* fermented flour (10 %) on the texture characteristics of pasta was evaluated. This percentage of substitution was the product with the highest sensory acceptability for consumers determined in a previous study. The instrumental texture was evaluated with a TA-XT2i texturometer and the sensory texture profile was developed for a sensory evaluation panel that was trained for this study. The results showed the appearance of significant changes ($p < 0.05$) in the texture characteristics of the evaluated samples, highlighting a higher adhesiveness in the control paste (PC), while a higher hardness value was observed in the sample with fermented *C. cajan* (PCF), considering

these characteristics of texture as the most relevant in this type of product. The trained panel demonstrated a high performance in the development of the sensory profile, obtaining data consistent with the instrumental results and other investigations. The differences in texture characteristics evaluated do not imply a disadvantage for the application of this type of substitution, representing a feasible alternative for the nutritional improvement of conventional pasta.

KEY WORDS

Texture profile, sensory evaluation, sensory panel training, *Cajanus cajan*, pasta, composite flours, fermented legumes.

INTRODUCCIÓN

Las leguminosas representan un rubro de alta calidad nutricional que muestra un creciente consumo principalmente en países en vía de desarrollo [1, 2]. Dichos granos ofrecen un aporte importante de proteínas, carbohidratos, fibra dietética, minerales, entre otros nutrientes, presentando además propiedades funcionales que permiten su aplicación en una gran variedad de productos [2, 3, 4]. Entre las leguminosas comúnmente consumidas en Venezuela, se encuentra el *Cajanus cajan*, del cual se han realizado diversas investigaciones y desarrollos de productos que lo incluyen como sustituto parcial del trigo y fuente alternativa de nutrientes en algunos alimentos como brownies [5], pastas [6] y bebidas [7]. Desde el punto de vista nutricional, la combinación de cereales y leguminosas se ha estudiado ampliamente [8], demostrando una mejora de la calidad proteica del producto de esta mezcla, ya que se complementan los aminoácidos limitantes en cada uno de estos rubros alimenticios. A pesar de las conocidas y demostradas propiedades nutricionales de las leguminosas, éstas también presentan una limitación para su consumo por la presencia de factores antinutricionales como inhibidores proteicos (inhibidores de tripsina, quimiotripsina y amilasas), taninos, lectinas y fitatos [1]. Adicionalmente se conocen a los compuestos α -galactósidos y fibra soluble como los responsables de la producción de flatulencias, debido a la generación de gases producto de la fermentación de la microbiota del colon [9]. Algunos investigadores han estudiado el

efecto de diferentes procesos como el remojo, cocción, germinación y fermentación en la disminución del contenido de α -galactósidos, indicando una significativa reducción de estos [10, 11, 12]. Dichos procesos ofrecen una ventaja para el uso de las leguminosas desde el punto de vista nutricional, sin embargo, es importante evaluar los posibles cambios en las características sensoriales que podrían generarse de la sustitución parcial como harinas compuestas de leguminosas, siendo de vital importancia las características de textura en pastas. Considerando lo antes expuesto, el objetivo de este estudio fue obtener el perfil de textura instrumental y sensorial de pastas elaboradas con *Cajanus cajan* fermentada, con el propósito de evaluar el efecto de la incorporación de esta harina en las características de textura de este alimento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Obtención de la harina de *Cajanus cajan*.

Se emplearon granos comerciales de *Cajanus cajan*, se colocaron en un fermentador (New Brunswick Scientific Co. Inc, Edison New York, EE.UU.) según la metodología señalada por Granito y col. (2002) [10]. Los granos fermentados se liofilizaron (Labconco, Labconco Corporation, EE.UU.), se molieron (Analyzer MC-II, Argentina) y tamizaron hasta alcanzar una granulometría de 250 micrones.

Elaboración de las pastas.

Las pastas son un alimento elaborado a partir de sémola de trigo *durum* y agua, en el que, durante la cocción, ocurre la gelatinización del almidón y la coagulación de las proteínas, siendo éstas responsables de los cambios estructurales del producto [13]. Se elaboraron pastas de sémola de trigo *durum* como muestra control (PC) y pastas con 90 % de sémola y 10 % de harina de *Cajanus cajan* fermentado (PCF). El porcentaje de sustitución utilizado corresponde a la fórmula que presentó mayor aceptabilidad sensorial con consumidores determinada en un estudio previo realizado por Torres y col. (2006) [14]. Para la preparación se agregó agua mineral a las harinas hasta obtener una humedad de 31,5 %, dejándose reposar durante 15 minutos y se elaboraron pastas tipo espaguetis utilizando una máquina Columbus (modelo Marchio Depositati, Italia). Se realizó un pre-secado a

temperatura ambiente (aproximadamente 16 horas, con circulación de aire forzado a temperatura ambiente) y, posteriormente, un secado en estufa de convección (Memmert, Alemania) a 50 °C durante 2 horas. Las pastas se almacenaron en bolsas plásticas con cierre hermético hasta el momento de la cocción, para la cual se pesaron 10 g de pasta y se colocaron en 250 mL de agua destilada hirviendo [13] con 1,5 g de sal (NaCl para consumo humano).

Perfil de textura instrumental.

Se empleó un texturómetro TA-XT2i (Stable Micro Systems, Inglaterra), usando una celda de fuerza de 50 kg y se realizaron 30 mediciones, con la finalidad de contar con una data equivalente al estudio sensorial. Se utilizaron cuatro espaguetis previamente cocidos, de 4 cm de largo. Las condiciones de medición fueron una fuerza de compresión de 50 % y velocidades de pre ensayo de 2 mm/s; ensayo de 1 mm/s y post ensayo 2 mm/s, empleando un plato de compresión modelo P75.

Evaluación sensorial.

Entrenamiento del panel.

Se llevaron a cabo las etapas para el entrenamiento de un panel de evaluación sensorial de alimentos según lo indicado en la norma ASTM 758 [15], y Meilgaard y col. (1999) [16]. El panel inicial estuvo constituido por 12 personas con edades comprendidas entre 25 y 45 años. La selección se realizó considerando el porcentaje de aciertos en las pruebas de identificación de gustos básicos y ordenamiento de la intensidad gustos básicos, según los requisitos de la norma ISO 3978 [17], y el análisis secuencial según la norma ISO 16820 [18] para la evaluación del desempeño individual en las pruebas triangulares.

Perfil de textura sensorial.

Se realizó una sesión de discusión con el panel, en la cual se degustaron las muestras control y sustituidas a fin de evaluar las características de textura más resaltantes del producto, generando mediante consenso los descriptores a evaluar. Durante la discusión de dichas características, se proporcionó información acerca de la definición sensorial y técnicas de medición de éstas [19]. Para la medición de estos parámetros de textura se desarrollaron escalas de referencias, empleando alimentos comerciales disponibles en el mercado.

Análisis estadístico

Se aplicó la prueba t-pareada para el perfil de textura instrumental y sensorial, comparando la pasta control con la sustituida. En el caso del perfil sensorial, la prueba t-pareada permite sustraer una fuente adicional de variación, según indica Montgomery (2005) [20], la cual en este estudio está representada por los panelistas. Considerando esto se determinó como número de réplicas adecuado de seis mediciones por panelista en todas las evaluaciones sensoriales. Los datos se analizaron con el programa Statgraphics Plus 5.1, utilizando un nivel de significancia de $\alpha = 0,05$ para ambos perfiles.

RESULTADOS

Perfil de textura instrumental.

Los resultados obtenidos del perfil de textura instrumental de pastas se presentan en la Tabla 1, indicando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en las características de adhesividad, cohesividad y elasticidad.

TABLA 1

Perfil de textura instrumental de pastas.

Parámetro	PC	PCF
Dureza (g)	3572,86 ± 1711,87 ^a	4072,65 ± 1490,95 ^a
Adhesividad (g)	-155,97 ± 124,66 ^a	-97,88 ± 55,92 ^b
Fracturabilidad (g)	6,30 ± 1,39 ^a	6,60 ± 1,00 ^a
Cohesividad	0,72 ± 0,07 ^b	0,75 ± 0,07 ^a
Gomosidad	2662,48 ± 1321,71 ^a	3165,00 ± 1220,33 ^a
Elasticidad (s)	1,97 ± 0,44 ^a	1,79 ± 0,23 ^b
Masticabilidad	4782,64 ± 2267,81 ^a	5481,85 ± 2099,36 ^a

PC: pasta control; PCF: pasta con 10 % de harina de *C. cajan* fermentado. Resultados expresados como media ± desviación estándar de 30 mediciones. Letras diferentes en la misma fila indican diferencia significativa ($p < 0,05$).

En los estudios relacionados con la búsqueda de materias primas alternativas para la pasta, se consideran las características de textura de adhesividad, firmeza [13] y resistencia a la extensibilidad [21] como los parámetros de calidad más importantes. El equipo texturómetro genera una serie de características de textura que son comunes para una amplia gama de alimentos, sin embargo, como se mencionó anteriormente para un producto como las pastas existen características de textura

específicas que son determinantes en la calidad del producto. Por otra parte, los parámetros de textura dureza, fracturabilidad, gomosidad y masticabilidad indican que estadísticamente no existen diferencias entre la muestra control y la sustituida.

Perfil de textura sensorial.

El perfil de textura es el análisis sensorial de la complejidad de las características texturales de un producto, desglosándolas en características mecánicas, geométricas y otras [22]. Para este estudio se obtuvo un panel sensorial entrenado de cinco personas, tres mujeres y dos hombres con edades comprendidas entre 25 y 40 años. A pesar de que el panel estuvo conformado por pocas personas, estos demostraron un alto rendimiento durante las pruebas de selección y entrenamiento, según los criterios establecidos en las normas ISO y ASTM específicas en esta área [15, 17, 18]. Una vez comprobado el alto grado de entrenamiento del panel, se generaron los descriptores sensoriales de textura más resaltantes de las pastas, y a partir de estos se elaboraron las escalas de referencia específicas para la medición de estos atributos. Las escalas desarrolladas y utilizadas en este estudio se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2

Escalas estándar para la medición de características de textura.

Característica de textura	Ref	Producto	Marca/Fabricante	Tamaño de la muestra
Dureza	Ei	Flan	Sonrisa/ Productos Heinz	Cubo 1,5 cm
	Es	Zanahoria fresca		Cubo 1,5 cm
Adhesividad	Ei	Margarina suave	Chiffon/ Alimentos Polar Comercial	1 cedita
	Es	Arequipe	Alpina/ Alpina	1 cedita
Masticabilidad	Ei	Suspiro (pequeño)	La Coloniera/ Galletera La Coloniera	Unidad
	Es	Caramelo blando masticable	Frutas/ Dragus Golosinas	Unidad

Ref: Referencia estándar en la escala. Ei: Extremo inferior de la escala. Es: Extremo superior de la escala.

Las escalas de referencia se generaron a partir de productos alimenticios disponibles en el mercado venezolano. Para establecer los extremos inferior y superior de las características de textura dureza, adhesividad y masticabilidad, se utilizaron alimentos que presentaban una intensidad baja o alta de cada atributo. Las características de textura evaluadas por el panel entrenado se muestran en la Tabla 3.

TABLA 3

Perfil de textura sensorial de pastas.

Característica de textura	PC	PCF
Dureza	4,51 ± 1,08 ^b	5,12 ± 1,28 ^a
Adhesividad (g)	3,12 ± 0,91 ^a	1,93 ± 0,77 ^b
Masticabilidad	4,29 ± 0,76 ^b	4,95 ± 0,90 ^a

PC: pasta control; PCF: pasta con 10 % harina de *C. cajan* fermentado. Resultados expresados como media ± desviación estándar de 30 mediciones. Letras diferentes en la misma fila indican diferencia significativa ($p < 0,05$).

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en las características de textura evaluadas en ambas muestras. La dureza y la masticabilidad en la PCF fueron mayores que en la PC. La dureza sensorial es definida como la fuerza requerida para comprimir una sustancia entre los dientes molares si es sólido [19]. En relación a la adhesividad, ésta fue mayor en la pasta control. La adhesividad desde el punto de vista sensorial es definida como la fuerza requerida para eliminar el material que se adhiere a la boca (generalmente al paladar), durante el proceso normal de ingestión de alimentos [19].

DISCUSIÓN

Los perfiles de textura instrumental y sensorial permitieron observar el efecto de la incorporación de harina de *C. cajan* fermentado en la textura de pastas. El análisis instrumental arrojó resultados de una mayor cantidad de características de textura que las generadas por el panel. Sin embargo, los descriptores generados por el panel representan las características más relevantes de este tipo de producto. Se identificaron consistencias importantes entre ambos resultados instrumental y sensorial, resaltando un mayor valor de adhesividad en la pasta con 100 % sémola (PC), siendo este dato consistente con los resultados obtenidos por otros investigadores, quienes obtuvieron mayores

valores de adhesividad en la pasta control, en relación a la pasta con 10 % de almidón resistente [13]. La adhesividad o pegajosidad en la pasta está relacionada con la cantidad de almidón y gelatinización de éste. Otra de las características de textura importantes en la calidad de la cocción de pastas, es la dureza. El perfil sensorial señala un valor mayor en la pasta sustituida, en la cual es posible que la poca proporción de harina de *C. cajan* fermentado presentara un comportamiento diferente en la capacidad de gelificación del almidón, así como en la interacción de almidones y proteínas, favoreciendo el incremento de dureza percibido. Granito y col. (2014) [23] obtuvieron resultados similares en pastas parcialmente sustituidas con harinas de leguminosas. Los autores mencionan que el aumento de la dureza en las pastas sustituidas con leguminosas se debe al incremento del contenido de proteínas. En este mismo sentido, Zhao y col. (2005) [24] mostraron resultados equivalentes, indicando un incremento en la dureza de pastas sustituidas parcialmente (5, 10, 20 y 30 %) con harinas de lentejas, arvejas y garbanzos. Estas observaciones son respaldadas por la investigación de Rosa-Sibakov y col. (2016) [25] quienes obtuvieron un incremento en la dureza y masticabilidad de pastas elaboradas con la leguminosa *Vicia faba* fermentada, en comparación a las pastas elaboradas con la misma leguminosa sin fermentar. La masticabilidad es otro parámetro de textura importante en las pastas, la cual es medida sensorialmente como la energía requerida para desintegrar un alimento semisólido de modo que esté listo para ser tragado [19], mientras que la medición instrumental relaciona la fuerza de elasticidad de la muestra [13]. Alimentos con mayor contenido de fibra demuestran una mayor masticabilidad, observándose esta característica en proporción mayor en pastas sustituidas con almidón resistente y pastas con fibra, en relación a pasta de sémola [13]. Resultados similares fueron observados por Rosa-Sibakov y col. (2016) [25], quienes obtuvieron un aumento de la masticabilidad en pasta elaboradas con habas fermentadas en relación a la pasta convencional. Es conveniente señalar que el gluten exhibe características reológicas específicas debido a un alto contenido de los aminoácidos glutamina y prolina, así como un bajo contenido de aminoácidos polares [26]. Dichas características son insustituibles, por lo tanto, la inclusión de ingredientes que presentan diferente naturaleza química, principalmente de sus proteínas y

más específicamente, de sus aminoácidos, pueden influir en conjunto con los otros componentes antes mencionados, en cambios estructurales del gluten y por ende del producto en caso de aplicación de harinas compuestas. Por esta razón la sustitución parcial de trigo por otra materia prima como leguminosas, está en el orden del 8 al 12 %, ya que proporciones mayores inducen cambios desfavorables en la calidad de cocción y atributos sensoriales de la pasta [24]. Sin embargo, las diferencias en las características de textura observadas no limitan la búsqueda y aplicación de harinas compuestas o materias primas alternativas al trigo, observándose en las crecientes investigaciones relacionadas al estudio y obtención de pastas sin gluten [25].

CONCLUSIONES

El uso de la harina de *C. cajan* fermentado generó cambios en las características de textura de la pasta en relación a la pasta elaborada con 100 % sémola de trigo *durum*. Sin embargo, los cambios señalados tanto por métodos instrumentales como sensoriales, no representan una desventaja para la aplicación de este tipo de sustitución. El porcentaje evaluado en este estudio (10 %) demuestra la factibilidad de aplicación de este tipo de harina compuesta, que adicionalmente ofrece un mejor balance de los aminoácidos en el producto, incrementando la calidad de la proteína en relación a la pasta convencional.

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación se realizó bajo el proyecto: “Desarrollo de alimentos funcionales para poblaciones vulnerables y regímenes especiales, a base de materias primas nacionales nutricionalmente mejoradas mediante el uso de la biotecnología”, llevado a cabo en la Universidad Simón Bolívar, coordinado por la Dra. Marisela Granito. Las autoras desean agradecer al Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos de la Universidad Central de Venezuela, Dra. María Soledad Tapia por facilitar el uso del texturómetro.

REFERENCIAS

- [1] Fabbri A, Crosby G. A review of the impact of

preparation and cooking on the nutritional quality of vegetable and legumes. *Int J Gastr Food Sci.* 2016; 3: 2-11.

[2] Olapade AA, Oluwole OB. Bread Making Potential of Composite Flour of Wheat-Acha (*Digitaria exilis* staph) Enriched with Cowpea (*Vigna unguiculata* L. walp) Flour. *NIFOJ.* 2013; 31(1): 6–12.

[3] Nwanekezi EC. Composite Flours for Baked Products and Possible Challenges-A Review. *NIFOJ.* 2013; 31(2): 8–17.

[4] Cheng YF, Bhat R. Functional, physicochemical and sensory properties of novel cookies produced by utilizing underutilized jering (*Pithecellobium jiringa* Jack.) legume flour. *Food Biosc.* 2016; 14(1): 54–61.

[5] Granito M, Valero Y, Zambrano R. Desarrollo de productos horneados a base de leguminosas fermentadas y cereales destinados a la merienda escolar. *Arch Latinoamer Nutr.* 2010; 60(1): 85-92.

[6] Torres A, Frías J, Granito M, Vidal-Valverde C. Germinated *Cajanus cajan* seeds as ingredients in pasta products: Chemical, biological and sensory evaluation. *Food Chem.* 2007; 101(1): 202-211.

[7] Pérez S, Granito M. Bebida achocolatada alta en proteínas con base en *Cajanus cajan* fermentado y avena. *An Venez Nutr.* 2015; 28(1):11-20.

[8] Bressani R. Factors influencing nutritive value in food grain legumes: Mucuna compared to other grain legumes. En: Food and feed from Mucuna: Current user and the way forward. Proceedings of an International Workshop 2002. Honduras; 2002. p. 164-188.

[9] Granito M, Champ M, David A, Bonnet C, Guerra M. Identification of gas-producing components in different varieties of *Phaseolus vulgaris* by in vitro fermentation. *J Sci Food Agric.* 2001; 18:1-8.

[10] Granito M, Frías J, Doblado R, Guerra M, Champ M, Vidal-Valverde C. Nutritional improvement of beans (*Phaseolus vulgaris*) by natural fermentation. *Europ Food Res and Techn.* 2002; 214: 226-231.

[11] Sangronis E, Machado CJ. Influence of germination on the nutritional quality of *Phaseolus vulgaris* and *Cajanus cajan*. *Food Sci and Technol.* 2007; 40(1): 116-120.

[12] Limón RI, Peñasa E, Torino MI, Martínez-Villaluenga C, Dueñas M, Frías J. Fermentation enhances the content of bioactive compounds in kidney bean extracts. *Food Chem.* 2015; 172(1): 343–352.

[13] Sozer N, Dalgic AC, Kaya A. Thermal,

textural and cooking properties of spaghetti enriched with resistant starch. *J Food Eng.* 2007; 81:476-484.

[14] Torres A, Frías J, Granito M, Vidal-Valverde C. Fermented Pigeon Pea (*Cajanus cajan*) Ingredients in Pasta Products. *J. Agric. Food Chem.* 2006; 54(18): 6685-6691.

[15] American Society for Testing and Materials. (ASTM:758). Guidelines for the selection and training of sensory panel members. Committee E-18. Special Technical Publication. Philadelphia; 1981.

[16] Meilgaard M, Civille G, Carr T. Sensory evaluation techniques. 3th ed. Boca Ratón: CRC Press; 1999. p 387.

[17] International Organization for Standardization (ISO: 3972). Sensory analysis. Methodology: Method of investigating sensitivity of taste. Switzerland; 1991.

[18] International Organization for Standardization (ISO 16820) Sensory Analysis- Methodology- Sequential analysis. ISO/TC 34 Food products. Subcommittee SC 12 Sensory analysis. Switzerland: 2004.

[19] Szczesniak A. Classification of textural characteristics. *J Food Sci.* 1963; 28(4): 385-389.

[20] Montgomery DC. Diseño y análisis de experimentos. 2da ed. México: Limusa Wiley; 2005. p 686.

[21] Foschia M, Peressini D, Sensidoni A, Brennan MA, Brennan CS. How combinations of dietary fibres can affect physicochemical characteristics of pasta. *Food Sci Technol.* 2015; 61(1): 41–46.

[22] Szczesniak A. Texture is a sensory property. *Food Qual Pref.* 2002; 13: 215-225.

[23] Granito M, Pérez S, Valero S. Calidad de cocción, aceptabilidad e índice glicémico de pasta larga enriquecida con leguminosas. *Rev Chil Nutr.* 2014; 41(4): 425-432.

[24] Zhao YH, Manthey FA, Chang SK, Hou H, Yuan S. Quality characteristics of spaghetti as affected by green and yellow pea, lentil, and chickpea flours. *J Food Sci.* 2005; 70(6): 371-76.

[25] Rosa-Sibakov N, Heinio RL, Cassan D, Holopainen-Mantila U, Micard V, Lantto R, Sozer N. Effect of bioprocessing and fractionation on the structural, textural and sensory properties of gluten-free faba bean pasta. *Food Sci Tech.* 2016; 67:27–36.

[26] Damodaran S, Parkin K, Fennema O. Fennema Química de los alimentos. 3ra ed. Zaragoza: Editorial Acribia S.A.; 2010. p 1154.

NORMAS EDITORIALES

La Revista de la Facultad de Farmacia (Rev Fac Farm) es una publicación editada por la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, Mérida, República Bolivariana de Venezuela. La revista es arbitrada e indizada y tiene como objetivo publicar Trabajos Originales (inéditos producto de estudios terminados), Revisiones, Reporte de Casos Clínicos, Comunicaciones y Cartas al Editor, que versen sobre las siguientes áreas del conocimiento: Etnobotánica, Química Orgánica, Química Inorgánica, Química Analítica, Química Medicinal, Fitoquímica, Ciencias de los Alimentos, Galénica, Tecnología Industrial, Análisis de Medicamentos, Física, Fisicoquímica, Estadística Aplicada a las Ciencias de la Salud, Microbiología, Parasitología, Inmunología, Hematología, Farmacología, Toxicología, Fisiología, Farmacocinética, Mercadotecnia, Historia de la Farmacia y Bioanálisis, Farmacognosia, Nutrición en Salud Pública y Biotecnología. Los manuscritos deben ser concisos, correctos en su estilo y escritos en idioma español, inglés o portugués. El Comité Editorial (CE) tiene prevista la publicación de un volumen y dos números al año, con la extensión que se estime conveniente.

ENVÍO DEL MANUSCRITO

Los autores deben enviar el archivo del manuscrito en programa "Word for Windows" a través de los siguientes correos: revfarm@ula.ve o revfarm@hotmail.com. Es necesario que el autor principal envíe una comunicación al Editor, en donde solicita la consideración del material adjunto para la publicación en alguna de las secciones de la Revista, con indicación expresa, de tratarse de un trabajo original, de no haber sido publicado excepto en forma de resumen y que sólo ha sido enviado a la Revista de la Facultad de Farmacia. Además, debe incluir la autorización, donde todos los autores aceptan con su firma, que han participado activamente en el desarrollo y ejecución de dicha investigación, y que conocen que está siendo enviado a publicación sin percibir remuneración alguna.

SISTEMA DE ARBITRAJE

Todos los trabajos serán sometidos a consideración del CE de la Revista, el cual decidirá si el trabajo debe ser enviado a arbitraje o es devuelto por no cumplir con

las normas editoriales establecidas. El arbitraje de doble ciego será realizado por al menos tres expertos en el área objeto de la comunicación. Se cuenta con la participación de especialistas, provenientes de diferentes instituciones locales, nacionales, así como internacionales. En caso de existir sugerencias por parte de los evaluadores para mejorar la calidad de los trabajos, serán devueltos a sus autores para las debidas correcciones, las cuales deben cumplirse, siendo posible apelar con la debida justificación en cada caso. Para facilitar el proceso de arbitraje, los autores deberán enviar una lista de seis posibles árbitros (Nacionales e Internacionales) con sus respectivas direcciones, y de ser posible, direcciones de correo electrónico.

NORMAS EDITORIALES

Los textos deben estar compuestos por las siguientes secciones:

Revisiones

Según los criterios establecidos por el CE, para incluir revisiones en la Revista de la Facultad de Farmacia se debe cumplir con las siguientes condiciones:

- Al menos uno de los autores debe tener un mínimo de tres trabajos sobre el tema, publicados en revistas indexadas y arbitradas y por lo menos una de esas revistas debe ser Tipo A.

- Las revisiones pueden ser solicitadas al autor (es) por el CE o propuestas por el autor (es) al CE, sobre temas seleccionados. Estructura: Resumen, palabras clave, abstract, key words, introducción, cuerpo o desarrollo, conclusión (es), referencias bibliográficas, de acuerdo a las mismas instrucciones de los trabajos originales.

Trabajos originales

Se le da prioridad a los artículos originales.

Estructura: Resumen, palabras clave, abstract, key words, introducción, material y métodos, resultados, discusión, conclusión (es), agradecimientos (precindible) y referencias bibliográficas.

Artículo original

Título centrado. Escribir sólo la primera palabra con inicial en mayúscula. Nombres científicos en *letra cursiva*. Tipo y tamaño de letra: Times New Roman en negrita, 18. No utilizar más de cuatro líneas. Finalizar con punto (.)

Type the title of this paper centred. Capitalize only the first letter of the first content word. Scientific names are set in *italics*. Font type & size: Times New Roman, Bold, 12. Do not use more than three lines. Finish with a period (.)

Apellido Nombre¹, Apellido Nombre Nombre², Apellido-Apellido Nombre², Apellido-Apellido Nombre Nombre^{3*}.

¹Nombre del departamento, instituto u otra dependencia, nombre de la facultad u otra institución, nombre de la universidad u otra organización, lugar, ciudad y código postal, país. ²Afiliación del segundo y tercer autor. ³Afiliación del cuarto autor.

Recibido: enero de 20¿? – Aceptado: febrero de 20¿?

RESUMEN

No debe exceder de 250 palabras estructurado en un párrafo único. Debe indicar (i) objetivos, (ii) materiales y métodos, (iii) resultados relevantes u observaciones originales, (iv) las conclusiones principales y/o (v) el alcance de la investigación. No debe contener referencias. La mayor parte del resumen debe escribirse en tiempo pasado, ya que los autores se están refiriendo a los resultados obtenidos. Ejemplos:

- (i) El tiempo requerido para la derivatización resultó inusualmente rápido (< 1 min);
- (ii) La señal de respuesta fue evaluada utilizando la fluorescencia del producto derivatizado;
- (iii) El rendimiento fue máximo en el intervalo de pH 9,0-10,5.

Cuando una expresión larga se utiliza varias veces en el resumen es conveniente abreviarla. Sin embargo, es recomendable omitir siglas y abreviaturas poco conocidas.

Utilizar la presente plantilla compatible con Word 1997-2003 o superior para redactar el manuscrito. La edición de cualquier manuscrito resulta más fácil siguiendo el estilo de formato de esta plantilla. Complementariamente, se incluyen los tipos de figuras, fotografías y tablas para facilitar la incorporación de cualquiera de ellas en la plantilla. En el formato descrito se incorporan los márgenes de página, ancho de las columnas, interlineado, estilos de letra, entre otros. Especial cuidado se debe conservar en la estructuración de las tablas siguiendo los ejemplos dados. Datos adicionales para redactar el manuscrito se suministran en la sección de la introducción.

PALABRAS CLAVE

Escribir de 3 a 10 palabras clave o frases cortas que ayuden a la clasificación del artículo. Separar con comas y finalizar la última con punto final. Escribir la primera palabra con inicial en mayúscula y el resto de palabras comenzarlas con minúscula, excepto nombres científicos y acrónimos.

Uso y abuso de mayúsculas. La primera palabra del nombre latino de las especies vegetales y animales se escribe en mayúscula: *Equisetum giganteum*, *Leishmania donovani* (los nombres científicos latinos deben escribirse, además, en cursiva). Se escriben también con mayúscula los nombres de los grupos taxonómicos zoológicos y botánicos superiores al género (familia, orden y clase) cuando se usan en aposición (el segundo describe al primero): el orden Equisetales agrupa el mayor número de especies de la clase Equisetopsida pertenecientes a la familia Equisetaceae; pero estos mismos términos se escriben con minúscula cuando se usan como adjetivos o como nombres comunes: la cola de caballo es un equisetal, planta sin flor; en el Jardín Botánico de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la ULA hemos tenido una buena cosecha de equisetáceas [1].

Uso de mayúsculas y minúsculas. Algunas siglas y algunos acrónimos se escriben enteramente en mayúscula. Las siglas son abreviaciones que utilizan las letras iniciales de las palabras a las que representan, como: ISBN, IVSS, OTI u ONG. Los acrónimos son abreviaciones formadas por la concatenación de elementos de dos o más palabras, como: teleserie. También son acrónimos las siglas que se pueden pronunciar como una palabra, como OTAN u OVNI. En cambio, los acrónimos que el uso ha convertido

en sustantivos comunes se escriben en minúsculas, como: láser y radar. Cuando los acrónimos son nombres propios y tienen más de cuatro letras, solo se escribe en mayúscula la inicial: Unicef, Unesco, entre otros. Los acrónimos y siglas no necesitan punto (es correcto ONU), excepto los plurales de acrónimos y siglas, tales como: varios autores (VV.AA.) o Estados Unidos (EE.UU.). Los símbolos o abreviaciones de carácter científico-técnico no llevan punto al final, ni deben cambiarse por mayúsculas y tampoco se pluralizan, tales como los siguientes: “kg” por kilogramo, “N” por norte (punto cardinal), “€” por euro, “Fe” por hierro (símbolo del Sistema Periódico), entre otros.

Los nombres comunes genéricos que acompañan a los nombres propios geográficos (ciudad, río, mar, océano, sierra, cordillera, cabo, golfo, estrecho, entre otros) deben escribirse con minúscula: la cordillera de los Andes. Solamente si el nombre genérico forma parte del nombre propio, se escribe con mayúscula inicial: Sierra Nevada.

Los nombres de edades y épocas históricas se escriben con mayúscula: “Los primeros fósiles claramente asignables al linaje de las equisetáceas son del Eoceno, pero el género puede extenderse hasta el Pérmico, hace más de 300 millones de años”.

Los nombres o marcas comerciales se escriben con mayúscula y sus nombres genéricos en minúscula: Un fármaco de la familia de los aminoglucósidos es amikacina, conocido inicialmente por su marca registrada Amikin, el primero es el nombre genérico o DCI y el segundo es el nombre comercial acuñado por la Compañía Bristol-Myers Squibb. Marcas registradas de bebidas, productos o equipos se identifican con inicial en mayúsculas: Frescolita: (refresco), Mennen (cosmético), Perkin (equipo de laboratorio) [2].

En caso de dudas, es práctico consultar los diccionarios de la Nueva Gramática de la Lengua Española o las Normas de la nueva edición de la Ortografía de la Lengua Española, de acceso gratuito en Internet.

ABSTRACT

Su contenido deberá ajustarse a lo planteado en el resumen. Sin embargo, esto no significa una traducción palabra por palabra, más bien la idea es lograr la transferencia de pensamientos e ideas de un idioma a otro. Los programas diseñados para traducciones automáticas no sirven para este fin. La traducción automática es un elemento de gran apoyo para las traducciones de tipo técnico, pero no se debe prescindir de la percepción humana. Si el autor no posee la suficiente experticia en el idioma inglés es importante consultar con un especialista ya que esta revista es de acceso gratuito a nivel global vía Internet.

KEY WORDS

Escribir de 3 a 10 palabras clave o frases cortas que ayuden a la clasificación del artículo. Debe ser la traducción de las escritas en español. Escribir la primera palabra con inicial en mayúscula y las subsiguientes comenzarlas con letra minúscula, considerando las excepciones. Separar con

comas y finalizar la última con punto.

INTRODUCCIÓN

La sección introductoria contendrá esencialmente aspectos generales, incluyendo finalmente los objetivos claros y concisos. El total de la introducción no debe exceder de dos páginas y media siguiendo el presente formato. Esta sección debe proporcionar suficientes antecedentes para que el lector pueda comprender sobre qué trata el tema y el estado actual del conocimiento. Debe dejar claro cuál es el problema que se estudia.

Cada conocimiento atribuido a otros autores debe acompañarse de su respectiva referencia. Los autores deben suministrar suficientes referencias sobre el tema, pero tratar en lo posible de no repetir las mismas referencias que aparecen en los artículos de revisión. La declaración de novedad del trabajo debe ir acompañada de una amplia revisión; cuando se utilizan herramientas electrónicas de búsqueda es necesario consultar diferentes plataformas, no basta con acceder a solo a una de ellas, ya que éstas suelen agrupar solamente a las editoriales de revistas que sufragan una suscripción. No necesariamente una plataforma de búsqueda de primer impacto compila las revistas de la especialidad de su trabajo.

No incorporar subtítulos en esta sección. Tampoco incorporar viñetas, numeración, lista multinivel y aumentar o disminuir sangría. La presente introducción no cumple con algunas de estas exigencias con la finalidad de facilitar la lectura.

La mayor parte de la introducción debe redactarse en tiempo presente porque en esta sección se describen los conocimientos ya divulgados y dados como conocidos. Ejemplos:

(i) La amikacina (AMK) es un antibiótico de amplio espectro sintetizado a partir de la kanamicina [Ref #].

(ii) La estructura de la AMK carece de grupos cromóforos lo cual dificulta su detección mediante espectrofotometría de absorción molecular UV/Vis [Ref #, Ref #].

(iii) En este artículo se propone un nuevo método basado en la espectrometría de absorción molecular infrarroja con transformadas de Fourier (IRTF) para la determinación directa de AMK en productos farmacéuticos [Ref #-Ref #].

El autor es libre de escribir la introducción en el orden que mejor le parezca, sin embargo siempre es conveniente seguir un mismo patrón, tal como lo sugieren algunos documentos especializados como el de Day (2005) [3].

(i) Describir brevemente el “sujeto” del “objetivo” de la investigación.

(ii) Describir concisamente la naturaleza de la investigación

(iii) Definir el problema de manera que capte la atención del lector. xponer la razón por la cual se está

realizando la investigación.

(iv) Discutir el problema, describir posibles limitaciones de la propuesta y suministrar el alcance de la investigación.

(v) Revisar las publicaciones pertinentes para establecer el vacío existente y de esa manera justificar la propuesta del autor.

(vi) Describir lo que se ha hecho con anterioridad para resolver el problema citando solo las referencias realmente relevantes o pertinentes.

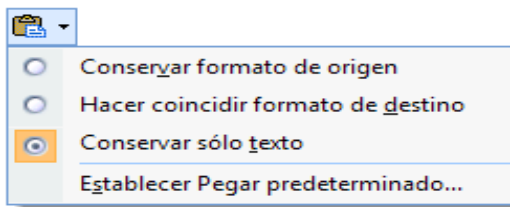
(vii) Establecer cualquier relación del trabajo propuesto con los antecedentes y como difiere de éstos.

(viii) Indicar si el trabajo propuesto está relacionado con trabajos previos de los mismos autores (con la cita correspondiente).

(ix) Por la ética que se debe conservar como investigador, es importante no ocultar la publicación (o en vía de publicación) de artículos estrechamente relacionados.

(xii) Esta sección debe finalizar estableciendo claramente lo que se propone como “innovador”, “modificación y mejoramiento de algo existente” o “aplicación” de la investigación y exponiendo brevemente la metodología a seguir para alcanzar el fin.

Formato de página. La memoria del formato de página, texto, tablas y figuras puede consultarse en la Tabla 1 para facilitar la edición de cualquier manuscrito. No obstante, esta plantilla puede usarse para descargar automáticamente cualquier manuscrito usando la opción de pegado de Microsoft Word. Luego de pegar, seleccionar la opción “conservar sólo texto” con la finalidad de no modificar el estilo de esta plantilla.



El encabezado de la primera página es diferente al de las siguientes páginas. No obstante, el cambio ocurre de manera automática a partir de la segunda página; del mismo modo, ocurre con el pie de página. Cuando suceda un salto de párrafo dejando un espacio en blanco, corregir siguiendo el procedimiento: seleccionar la línea donde ocurre el salto y cortar el espacio seleccionado. Cuando ocurre un salto de una columna a otra es necesario suprimir la justificación de corte de líneas y saltos de página “Control de líneas viudas y huérfanas:



TABLA 1

Guía para mantener constante el formato de página.

Parámetro	Variable	Descripción	
Papel	Tamaño	carta	
Columnas	Nº (Espacio entre columnas)	2 (0,7 cm)	
Margen	Superior e inferior	2,5 cm	
	Izquierdo página impar	2,4 cm	
	Derecho página impar	2,4 cm	
	Derecho página par	2,9 cm	
	Encuadernación página impar	0,5 cm	
	Encuadernación página par	0,0 cm	
Párrafo	Líneas y saltos / Paginación / Control de líneas viudas y huérfanas	Justificado	
	Sangría y espacio / General / Alineación	Justificada	
	Sangría y espacio / General / Nivel de esquema / Texto	Independiente	
	Sangría y espacio / Sangría Izq.	0 cm	
	Sangría y espacio / Sangría Der.	0 cm	
	Sangría y espacio / Especial: Primera línea / En:	0,5 cm	
	Espaciado Anterior	0 pto	
	Espaciado Posterior	0 pto	
	Espaciado Interlineado: Múltiple. En:	1,15	
	Espacio entre párrafos del mismo estilo: no agregar.	No justificado	
	Encabezado de Tablas y Figuras, texto interior y pie de página	Espaciado Anterior	0,2 línea
		Espaciado Posterior	0,2 línea
Espaciado Interlineado: exacto. En:		10 pto	
Espacio entre párrafos del mismo estilo:		No justificar	
Nº de Página	Página impar (Nº a la derecha)	Grande 1	
	Página par (Nº a la izquierda)	Grande 2	
Ancho de los bordes de las filas	Externas	1 pto	
	Separadora del encabezado	1 pto	
	Internas	½ pto	
Ancho de los bordes de las columnas	Exteriores	1 pto	
	Interiores	½ pto	

NB: El formato de esta tabla se puede copiar para crear otra de acuerdo a las particularidades de cada manuscrito. Utilizar el formato de escritura de esta nota para cualquier observación a pie de la tabla

Los lineamientos descritos en esta plantilla relacionados con el formato del encabezado y pie de página son orientativos para la edición de la versión final del manuscrito y no debe preocupar al autor. Igualmente, la mayor parte de la información suministrada en las Tablas 1 y 2 no debe preocupar al autor si éste opta por la opción de usar como modelo las tablas de la presente plantilla.

Uso de abreviaturas. Antes de introducir una abreviatura al libre albedrío es recomendable consultar las diferentes plataformas de búsqueda para utilizar la apropiada. También es recomendable consultar las reglas y convenciones sobre tipos de magnitud y unidades sugeridas por las organizaciones internacionales, tales como BIPM, IUPAC e ISO.

Lista de algunas observaciones útiles en la redacción científica relacionadas con las abreviaturas:

(i) No comenzar las oraciones con abreviaturas. Incorrecto: E. giganteum. Correcto: *Equisetum giganteum*. Incorrecto: "Fig. 1 muestra el incremento". Correcto: "Figura 1 muestra el incremento".

(ii) No comenzar las oraciones con un número. Incorrecto: "12 fue el pH idóneo". Correcto: "Doce fue el pH idóneo".

(iii) Abreviar las unidades de medida cuando están precedidas de dígitos. Correcto: "La muestra pesó 5 mg". Incorrecto: "la muestra pesó cinco (5) miligramos". Correcto: "Sucedió en el 30 % de los casos". Incorrecto: "Sucedió en el 30 por ciento de los casos". No abreviar las unidades de medida cuando se usan como sustantivos. Incorrecto: "El peso se expresó en mg". Correcto: "El peso se expresó en miligramos". Incorrecto: "Se obtuvo un % bajo". Correcto: "Se obtuvo un porcentaje bajo".

(iv) No usar los símbolos <, >, # y & para abreviar sustantivos. Incorrecto: "La fluorescencia es < en medio acuoso". Correcto: "La fluorescencia es menor en medio acuoso".

(v) Representar los números con palabras cuando se componen de un solo dígito. Incorrecto: "4 muestras". Correcto: "Cuatro muestras". Excepción: cuando al menos un número en la oración tiene dos o más dígitos. Incorrecto: "Las muestras fueron tres tabletas, ocho cápsulas y 15 ampollas". Correcto: "Las muestras fueron 3 tabletas, 8 cápsulas y 15 ampollas". Otras excepciones: cualquier número se representa con dígitos cuando están acompañados de unidades de medida (2 mL o 20 mL) y cuando se usan para expresar horas (08:00) y fechas (15/02/2013). En relación a las fechas y horas es recomendable utilizar la norma ISO 8601 debido al carácter internacional de la revista. La referida norma facilita la migración entre distintas plataformas. La fecha y la hora están organizadas desde el más hasta el menos significativo. Cada valor tiene un número fijo de dígitos que debe ser completado con ceros. Por ejemplo, para especificar la fecha 5 de marzo de 1965, escribiremos en esta notación: "1965-03-05" (aaaa-mm-dd). Este consejo es imprescindible para evitar ambigüedades. Se recomienda el sistema de 24 horas frente al de dos mitades de 12 horas. Por ejemplo, la notación "6:30:5 p.m." debería ser escrita "18:30:05" (hh:mm:ss).

Uso y abuso de letra cursiva. El autor debe utilizar letras cursivas (o itálicas) sólo para enfatizar partes importantes del texto, generalmente una palabra o frase corta. También para

escribir:

- (i) nombres científicos,
- (ii) nombres de títulos de publicaciones (libros, revistas, periódicos),
- (iii) nombres propios,
- (iv) palabras extranjeras,
- (v) palabras mal escritas a propósito,
- (vi) iniciales o abreviaturas al final de una "nota",
- (vii) locuciones latinas, entre otras. Extranjerismos.

Uso de extranjerismos o palabras cuya traducción no refleja exactamente lo mismo en español. Por ejemplo, es válido substituir:

- (i) "reportar" por divulgar o publicar.
- (ii) "rango", aunque válido, por "intervalo".
- (iii) "performance" por "desempeño", "comportamiento", entre otros, dependiendo de lo que se desea expresar en el idioma castellano (más versátil que el inglés).

Normas de nomenclatura. Se recomienda a los autores tener en cuenta las Normas Internacionales de Nomenclatura, tanto para la escritura de especies químicas, plantas, microorganismos y parásitos; como en símbolos, unidades y abreviaturas. Varios ejemplos ya fueron expuestos en esta plantilla.

Complemento sobre el uso de mayúsculas.

(i) Palabras principales en títulos de libros y artículos dentro del texto de un artículo. Ejemplo: En el libro *Química Analítica Cuantitativa* ... (ii) Palabras principales en títulos de artículos dentro del texto de un artículo. Ejemplo: La noticia trata sobre "La Actividad Antimicótica de un Quelato de Titanio", el cual ... (iii) Solamente la primera palabra en título de tablas y leyendas de figuras del mismo artículo. Ejemplos: Procesos infecciosos, Grupos etarios, Tipos de anticonceptivos. (iv) Cuando se hace referencia a secciones del mismo artículo. Ejemplo: tal como se explica en la sección Resultados. (v) Nombre de revistas, periódicos y otros relacionados. Ejemplos: Revista de la Facultad de Farmacia, El Universal, El Rincón del Vago. (vi) Sustantivos seguidos de numerales o letras. Ejemplos: Como se muestra en la Tabla 2, Capítulo 2, Optimización 2, Variables A1 y B2. (vii) Nombre de un instrumento. Ejemplo: el Espectrofotómetro IRTF. (viii) Nombre de un test. Ejemplo: Ensayo de la USP. (ix) Los términos factor, variable o efecto cuando van seguidos de un numeral. Ejemplos: ... Factor 2, ... Variables 3 y 5, ... Módulo 1. (x) Efectos o variables cuando aparecen con un signo de multiplicación. Ejemplo: la interacción Temperatura x Buffer x Concentración [4].

Complemento sobre la escritura de números. Se escriben con palabras: (i) Los que comienzan una oración. (ii) Los menores de 10 (ejemplo: los primeros dos procedimientos). (iii) Las fracciones comunes (ejemplo: un tercio de los resultados). (iv) Se escriben con números: los números 10 y mayores. (v) Los que aparecen en el Resumen y Abstract, en tablas y figuras. (vi) Los números menores a 10 que aparecen en una secuencia donde también aparecen números mayores a 9 (ejemplo: los valores de pH resultaron 7, 8 y 10). (vii) Los que preceden a una unidad de medida

(ejemplo: una dosis de 2 µg/mL). (viii) Los que representan funciones estadísticas, cantidades fraccionales o decimales, porcentajes, razones, percentiles, deciles y cuartiles (ejemplos: $F(2, 40) = 3,15$; multiplicado por 5; 7,3; 3 veces mayor (proporción); más del 7% de la muestra; una razón de 10:1; el percentil 5). (ix) Los que representan tiempo, fecha, edad, puntajes y puntos en una escala, suma exacta de dinero (ejemplos: 2 horas 40 minutos, 3 años 2 meses, a las 5:30 PM, los participantes que tuvieron 4 puntos o más en una escala de 7 puntos). Excepción: aproximación de años, meses y días (ejemplo: hace cinco años atrás). (x) Los que denotan un lugar específico en una serie numerada, partes de libros y tablas (ejemplos: Tabla 5, línea 6) [4]

Uso de guión corto. (i) Para separar palabras. Ejemplo: Es un hallazgo teórico-práctico o (ii) Para separar número de páginas, sin dejar espacio. Ejemplo: pp. 123-145.

Solicitud a los autores. Para facilitar el proceso de arbitraje, los autores deberán enviar una lista de seis posibles árbitros (nacionales e internacionales) con sus respectivas direcciones, y de ser posible, direcciones de correo electrónico. Por razones de ética, éstos no deben guardar o haber guardado relación de trabajo científico con los autores.

Numeración de secciones del manuscrito. El formato de esta revista no amerita recurrir a numeración de secciones (1.- INTRODUCCIÓN, 2.- MATERIAL Y MÉTODOS, etc.) y tampoco para separar partes de las subsecciones. En caso de ser necesario la inclusión de subsecciones, substituir por un subtítulo en negrita (sin justificar cursiva) finalizado en punto y continuar en la misma línea con la descripción del subtítulo, tal como se transcribe el presente párrafo.

Prueba de galera. El tiempo máximo para responder a la prueba de galera, será de 72 horas hábiles después de acusar recibo, y no habrá fe de erratas posterior. En caso de que el autor no responda en ese lapso, el trabajo corre el riesgo de ser publicado en el número subsiguiente, siempre y cuando se hagan las correcciones solicitadas.

Responsabilidades del autor. Los autores son responsables por el contenido de sus artículos, por la veracidad y asignación correcta de sus citas. La apropiación de ideas o frases de otros artículos, presentados como trabajo original y sin citar la fuente, constituye una forma de plagio. Tal como es conocido, cualquier información científica de artículos inéditos puede mencionarse acompañada de la respectiva cita, sin embargo, la utilización de datos o reproducción de cualquier otro material podría ameritar un permiso. En este último caso, los autores tienen la responsabilidad de obtener autorización escrita para poder usar material textual sujeto a las leyes nacionales o internacionales que protegen los derechos de autor, sobre todo cuando las fuentes establecen prohibición de reproducción total o parcial del artículo. El autor debe remitir junto con el manuscrito el permiso escrito. La autoría de figuras, gráficos, fotos, entre otros, debe ser mencionada en el título de cada figura.

Responsabilidad ética del autor. El manuscrito sometido a consideración para su publicación no debe ser sometido a evaluación simultáneamente en otra revista periódica o medio de publicación impreso o electrónico. El contenido del manuscrito, en parte o en su totalidad, tampoco debe haber sido publicado previamente en otro medio de divulgación impreso o electrónico. Después de que un manuscrito ha sido aceptado para su publicación, enviado a la imprenta y publicado en línea no debe retirarse; en caso de cometer deliberadamente esta acción, los autores incurrirían en dos delitos, por una parte, en la falta de ética y en segundo lugar, en la violación de los derechos de reproducción o copyright, que en general, son cedidos por los autores a la revista que publica su artículo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Esta sección debe dejar claro cómo se estudió el problema y suministrar suficiente evidencia para su repetición. Los autores deberán nombrar materiales y equipos, señalando marca y modelo, seguidos de ciudad y país, separados por una coma y escritos entre paréntesis. El nombre de cada país debe transcribirse en español, “Alemania” en lugar de “Germany”, “EE.UU.” en lugar de “USA”, entre otros.

Los estudios realizados en seres vivos deben indicar la descripción del material utilizado, de acuerdo con el tratado de Helsinki y siguiendo las normas de Bioética y Bioseguridad del Ministerio de Ciencia y Tecnología de cada país.

El consentimiento de los participantes o de sus representantes para utilizar los datos obtenidos en el estudio debe quedar registrado. El uso de nombres, iniciales o número de historias de los centros de salud debe evitarse en lo posible.

Una descripción breve de los procedimientos empleados para la consecución de los objetivos siempre debe suministrarse, de manera tal, que cualquier investigador competente, en cualquier parte del mundo, pueda reproducir la parte experimental. En lo posible se debe evitar transcribir datos que luego se repiten en la sección de Resultados.

Las técnicas y métodos ampliamente conocidos pueden simplemente nombrarse, seguidos de la cita bibliográfica correspondiente. Si un método fue modificado para adaptarlo o mejorarlo se debe suministrar detalles de cuáles fueron los cambios o innovaciones. En la descripción se puede incluir brevemente detalles: “la fase móvil se desgasificó durante 15 min por tratamiento ultrasónico, como se ha descrito anteriormente” [Ref #]; en lugar de indicar simplemente, “la fase móvil se desgasificó como se ha descrito anteriormente” [Ref #].

El análisis estadístico utilizado debe especificarse en el manuscrito cuando se trabaja con organismos vivos o

cuando éste se requiere para la comparación de resultados. Los métodos estadísticos conocidos deben utilizarse sin descripción alguna. El tipo de programa de computación utilizado para el procesamiento de los datos debe quedar registrado.

Esta sección debe redactarse en tiempo “pasado”, ya que en ésta se escribe lo que los autores concibieron, diseñaron y sobre todo cómo obtuvieron los resultados [3]. Ejemplos:

(i) El efecto del pH del medio sobre la derivatización de AMK fue examinado utilizando soluciones amortiguadoras de diferente naturaleza (Tabla #).

(ii) Las condiciones óptimas de derivatización de AMK con AQC, previamente seleccionadas, fueron examinadas a diferentes temperaturas (Tabla #).

(iii) La señal de respuesta se registró en términos de la intensidad de emisión de AMK-AQC bajo las condiciones experimentales seleccionadas (Tabla #).

No comenzar la descripción de material y métodos con un “gerundio” [3], como en la frase: “Manejando un cromatógrafo de columna para trabajo en fase líquida se separó AMK de sus impurezas”; mejor: “La separación de AMK de sus impurezas se realizó en un cromatógrafo...”.

En esta sección es preferible comenzar la descripción mencionando el “sujeto” y luego la “acción”, como en la frase: “la señal de respuesta del instrumento, en función del grado de derivatización, fue registrada en términos del mayor porcentaje de emisión, utilizando 250 nm como longitud de onda de excitación”, en lugar de la frase: “Para determinar la señal de respuesta el instrumento se colocó a...”; o la frase: “Utilizando 250 nm como longitud de onda de excitación la señal de respuesta...fue registrada...”; o en la frase: Habiendo colocado el instrumento en 250 nm como longitud de onda de excitación, la señal de respuesta...fue registrada...”.

Manual de estilo. Los números entre 0 y 10 se escriben en palabras y el resto en números arábigos, por ejemplo:

- (i) “Un total de cinco muestras...”
- (ii) “Un total de 20 muestras...”

Cualquier número se escribe en dígitos si va seguido de una unidad, por ejemplo:

- (i) “se añadió 20 mL...”
- (ii) “se añadió 2 g...”

No comenzar una oración con un número:

- (i) “20 mL fueron diluidos...”
- (ii) “2 g fueron tomados para el análisis de...”

Mejor algunas de las siguientes opciones:

- (i) “Veinte mililitros del reactivo AQC...”
- (ii) “Una alícuota del reactivo AQC (20 mL)...”

- (iii) “Una porción del patrón AMK (2 mg)...”

No utilizar plural para indicar una cantidad, porción o alícuota:

- (i) “Se añadió 2 grs” (incorrecto)
- (ii) “Se añadió 2 g” (correcto)
- (iii) “Se añadió 20 mls” (incorrecto)
- (iv) “Se añadió 20 mL” (correcto)
- (v) “Se añadieron tres porciones de...” (correcto).

No se usa el signo de la coma para separar el sujeto y el verbo de una oración “La amikacina, es un antibiótico”, mejor: “La amikacina es un antibiótico”; excepto cuando se introduce una observación explicativa o informativa: “La amikacina, un aminoglicósido, es utilizado en el tratamiento de” o “La hierba guinea, introducida desde África, es una planta perenne de crecimiento erecto” [5].

Subtítulos. En esta sección y las siguientes se pueden utilizar subtítulos. Éste debe escribirse en negrita, sin utilizar letra cursiva, y terminar en punto. La descripción del subtítulo debe comenzar en la misma línea del subtítulo. No utilizar números para los subtítulos, por ejemplo: 2.1.

Tablas. En esta sección se pueden incluir tablas. Las tablas deben ir numeradas en forma secuencial, utilizando números arábigos y tipo de letra “Time New Roman”, tamaño 8. Escribir centrado la palabra “tabla” totalmente en mayúscula, todo en formato negrita “**TABLA**”. Escribir el título en la siguiente línea centrado, sin utilizar formato en negrita y todo en minúscula, excepto la inicial de la primera palabra y las excepciones conocidas, terminar con punto.

La fila que corresponde al encabezado de las columnas debe llevar sombreado, trama estilo 10% y relleno sin color. Cualquiera de las tablas de esta plantilla se puede copiar para generar una nueva. En este último caso, verificar que éstas finalmente conserven las mismas dimensiones y características de párrafo, así como de tabla, descritas en la Tabla 2.

Los parámetros, nombres o descripciones de la primera columna siempre se alinean a la izquierda, incluyendo el subtítulo. También aplica para otras columnas contentivas de información similar. Los subtítulos del resto de cada columna se transcriben centrados, al igual que el contenido de cada fila de esa columna. En ocasiones una columna contiene texto descriptivo o variables cuya transcripción en columnas es mejor transcribirlas con justificación a la izquierda (ver columna 2 de la Tabla 1). Solamente se alinean a la derecha los números cuando no están acompañados de sus unidades o cualquier otra descripción (ver última columna de la Tabla 2 y comparar con la columna 3 de la Tabla 3). La alineación a la derecha de cifras se justifica para percibir mejor la coma decimal (ver Tabla 4).

TABLA 2
Resumen del tipo de letra de cada sección del manuscrito.

Sección	Tipo de formato de la plantilla con macros de Microsoft Word								
	Tipo letra	Tamaño de letra	Itálica (cursiva)	Letra negrita	Alineación del texto	Espaciado			
						Anterior	Posterior	Interlineado	En:
Encabezado de la página N° 3, línea 1	Times New Roman	8	si	no	Derecha	0	15	Sencillo	-
Encabezado de la página N° 4, línea 1		8	no	no	Derecha	0	0	Sencillo	-
Título del trabajo		18	no	si	Centrado	Auto	Auto	Sencillo	-
Título del trabajo en inglés		12	no	si	Centrado	0	10	Múltiple	1,15
Nombre de Autores		12	si	si	Centrado	Auto	Auto	Sencillo	12
Afiliación		10	si	no	Homogénea sin sangría	0	10	Múltiple	1,15
Fecha de aceptación		9	si	si	Centrado	0	10	Múltiple	1,15
Título de cada sección		12	no	si	Izquierda sin sangría	24	6	Exacto	12
Texto		10	no	no	Homogénea con sangría en línea 1	0	0	Múltiple	1,15
Referencias		10	no	no	Homogénea con sangría en línea 1	0	0	Múltiple	1,15
Tablas		8	no	no	Homogénea	0,2 línea	0,2 línea	Exacto	10

NB: El autor no debe cambiar ninguno de los formatos de la tabla. Esta tabla puede copiarse como una existente para construir una nueva de dos columnas o utilizar el formato de la Tabla 1 para construir una equivalente de una sola columna.

Los autores tienen la obligación de consultar las normas internacionales de armonización para transcribir unidades y no afectar de esa manera la uniformidad de edición de la revista. Por ejemplo, para expresar la frase: “cuatro grados centígrados” los autores pueden optar indistintamente por abreviarlo de diferentes maneras: 4°C, 4° C, o 4 °C. El Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST) de EUA ha publicado una guía con el Sistema Internacional de Unidades la cual contiene reglas y convenciones de estilo para expresar valores de magnitudes acompañados de las unidades, los símbolos de las unidades y otras directrices según el caso específico del área del conocimiento. Esta guía puede consultarse en la Web [6]. Así para el ejemplo anterior, la Guía NIST establece “conservar un espacio entre el valor numérico y el símbolo de la unidad”, por ejemplo: 4 °C. Este estilo también se aplica para otros valores acompañados de sus unidades, por ejemplo: 4 g en lugar de 4g; incluso para expresar porcentajes, por ejemplo: 4 % en lugar de 4%.

La Guía NIST establece que el tipo de letra para los símbolos de las unidades debe ser impresa en tipo romano (no itálica), pero para indicar una variable se utiliza letra itálica (Tabla 3).

Instrucciones para construir una tabla de dos columnas. Para construir una tabla que ocupe dos columnas de una página se selecciona el texto de las dos columnas correspon-

diente al espacio y lugar que desea ubicar la tabla. Se sugiere copiar la Tabla 2, incluyendo parte del texto anterior a la tabla, e igual modalidad con el espacio posterior a la tabla, esto para no alterar la justificación de los espacios antes y después de las tablas, así como la justificación de dos columnas para el texto. Finalmente, el texto copiado se sustituye por el contenido del manuscrito de los autores.

Consideraciones finales. Aspectos a tomar en cuenta en cualquier sección de material y métodos [7].

(i) Sujetos y proceso de selección:

- Método de reclutamiento
- Criterios de entrada (inclusión/exclusión)
- Aprobación del comité de ética
- Consentimiento informado

(ii) Protocolo:

- Describir los procedimientos mayores
- Usar un orden lógico (temporal)
- Detallar los métodos nuevos o poco comunes
- Describir aspectos relevantes a los resultados

(iii) Métodos:

- Nombrar métodos de laboratorio usuales
- Detallar métodos nuevos o no publicados
- Incluir la fuente de los reactivos
- Confrontar con resultados para complementar

(iv) Análisis de datos:

- Métodos estadísticos (descriptivos, analíticos)
- Nombrar medidores de variabilidad (SD o DE, RSD o DER, entre otros)
- Definir niveles aceptados de significancia (p)
- Establecer intervalos de aceptación de resultados.

TABLA 3

Guía para transcribir variables, cantidades y símbolos según el Sistema Internacional de Unidades.

Descripción	Variable_ = *	Valor_ Símbolo*
Tiempo (segundos)	$t =$	3 s
Temperatura (centígrados)	$T =$	20 °C
Radio (centímetros)	$r =$	20 cm
Nº de onda (centímetros)	$1/\lambda =$	250 cm^{-1}
Volumen (mililitros)	$Vol =$	10 mL
Fracción de masa de B	$w_B =$	10 %
Fracción de volumen de B	$\phi_B =$	10 %

* NB: “_” significa que se debe dejar un espacio entre la variable y signo de igualdad, así como dejar un espacio entre el valor o número y el símbolo de la unidad. Los valores o cantidades se deben alinear a la izquierda en cada columna, al igual que cualquier descripción en la primera columna de la izquierda, excepto cuando están acompañados de las respectivas unidades (columna 3 de la Tabla 3).

RESULTADOS

Esta sección debe dar respuesta a cuáles fueron los resultados o hallazgos. Presentar los resultados de una manera inteligible, precisa y sin repetir la data experimental.

Dependiendo de la naturaleza de la investigación, esta parte del manuscrito puede redactarse conjuntamente con la sección de “discusión” para evitar repeticiones innecesarias.

El tiempo verbal de esta sección debe ser el pretérito, ya que en ella se describen los hallazgos o lo que se encontró. Se debe enfatizar sólo las observaciones importantes. De ser posible, utilizando recursos tales como: tablas y figuras (fotografías, microfotografías, diagramas, esquemas, dibujos, entre otros). Ejemplos:

(i) “La proporción idónea entre el agente AQC y el analito AMK resultó 5 a 1 en todos los valores de pH estudiados en medio alcalino (Tabla #)”.

(ii) “El rendimiento máximo ocurrió en el intervalo 8,0-9,5; no se observó reacción especialmente en el medio ácido (< 6,2)”.

(iii) “Ovallynov demostró que una solución amortiguadora contentiva de borato favorece más el rendimiento de la reacción que una solución amortiguadora de fosfato” [Ref #].

(iv) “En la Tabla # se puede ver que la temperatura no influyó sobre la derivatización de AMK con AQC”.

(v) “En la Fig. # se puede percibir que un calentamiento en-

tre 25 °C y 55 °C no afectó el rendimiento de derivatización”.

En la sección de “Resultados” no se debe incluir (repetir) material y métodos y tampoco se debe discutir los resultados; aunque es permisible redactar simultáneamente una sola sección como “Resultados y Discusión”, lo cual en ocasiones evita la repetición de los resultados en la sección de discusión, tal como se mencionó inicialmente.

Figuras. Las figuras deben construirse en escala de grises: blanco y negro (Fig. 1) o a color (Fig. 2 y 3). Éstas se guardan en formato preferiblemente Tiff (aunque los formatos JPEG y Raw son aceptables) con resolución de impresión mínima de 300 dpi (sigla anglosajón de pixeles o puntos por pulgada, o ppp en castellano). Cuando el tamaño del archivo de la figura sea mayor a 1 Mb utilizar algún programa para reducir espacio de archivo sin perder calidad de la imagen, por ejemplo: “Light Image Resizer”. El título se transcribe al pie de la figura con letra tipo “Times New Roman”, tamaño 8 sin justificar negrita o cursiva. La alineación del texto debe ser homogénea y comenzar con la abreviatura de figura en negrita seguido de la numeración arábiga, tal como se muestra en la Fig. 1.

La autoría de figuras, gráficos, fotos, entre otros, debe ser mencionada en el título de cada figura, excepto las propias.

Las figuras deben ser numeradas consecutivamente según el orden en que han sido citados en el texto. Las Figuras deben tener el tamaño final para su publicación de acuerdo a la presente plantilla. Las letras, números y símbolos en las figuras deben ser legibles y consistentes a lo largo del manuscrito. Cuando se utilicen símbolos, flechas, números o letras para identificar partes de las ilustraciones, explicar cada uno claramente en la leyenda de la figura.

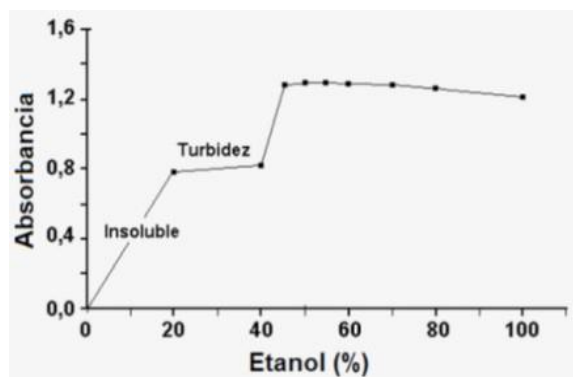


Fig. 1. Ejemplo de una figura producto de un resultado experimental presentada en escala de grises para la revista impresa. El fondo gris de la gráfica puede omitirse.

La Fig. 2 muestra la misma Fig. 1, pero procesada a color; hoy en día son preferibles gracias al auge que ha tenido la difusión del conocimiento vía electrónica en comparación con la impresa.

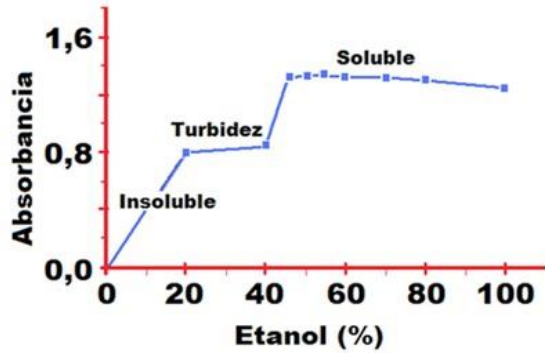


Fig. 2. Ejemplo de una figura producto de un resultado experimental presentada a color, con escalas y descripción totalmente legibles.

Si una figura ha sido publicada previamente, citar la fuente original y registrar que se ha obtenido la autorización por escrito del propietario del copyright para reproducir la figura. Este permiso es necesario independientemente del autor o la editorial, excepto para los documentos de dominio público. La Fig. 3 muestra otra forma de presentar una figura a color.

Fotografías. Las fotos deben editarse en escala de grises o a color. Las fotografías se guardan en formato preferiblemente Tiff con resolución de impresión mínima de 300 ppp (dpi, por sus siglas en inglés). Cuando el tamaño del archivo de la figura sea mayor a 1 Mb utilizar algún programa para reducir espacio de archivo sin perder calidad de la imagen, por ejemplo: “Light Image Resizer”. La magnificación de las microfotografías debe indicarse en la leyenda. La descripción de la fotografía debe colocarse en la parte inferior de la misma, tal como se muestra para la Fig. 4. Fotografías de personas fácilmente identificables deben estar acompañadas por un permiso escrito para su utilización pública.

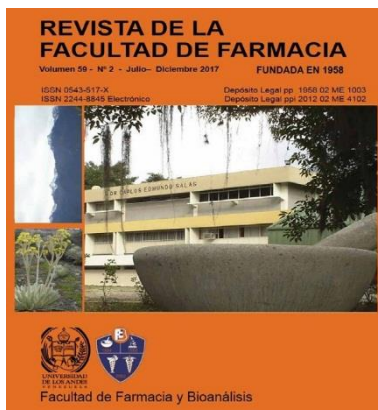


Fig. 3. Ejemplo de una figura a color para la revista digitalizada [Repositorio Institucional de la Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. URL: <http://www.saber.ula.ve/handle/123456789/4861>].

Consideraciones a tomar en cuenta en la sección de resultados [7].

- Los datos se presentan sin interpretarlos, excepto cuando se incluye simultáneamente la sección de discusión.
- Una figura incluye todo tipo de material: morfología, algoritmos, histogramas, gráficas, fotografías, entre otros. Un gráfico expresa mejor la tendencia de los datos o permite resaltar una diferencia.
- La tabla tiene la ventaja de mostrar mejor los valores numéricos exactos con sus posibles interrelaciones. Por lo tanto, la tabla se utiliza cuando la presentación de los datos así lo amerita. Su función consiste en presentar de forma ordenada y concisa la información que de otra manera sería más difícil de expresar. Sus funciones son: (i) expresar valores numéricos con precisión detallada, (ii) precisar diferencias significativas entre estadígrafos y (iii) resumir informaciones numéricas extensas y/o compararlas.



Fig. 4. Ejemplo de una fotografía a color, guardada en formato Tiff (resolución de impresión 300 ppp).

Unidades de medida. Tanto en el texto, como en las tablas, incluir sólo los dígitos significativos (Tabla 4). Para mayor información consultar el catálogo de NIST para el uso del Sistema Internacional de Unidades (abreviado simplemente como SI): [8] y Estadística y Quimiometría para Química Analítica de Miller & Miller (2002) [9].

Las medidas de longitud, altura, peso y volumen se expresarán en unidades métricas (metro, kilogramo, litro) o sus múltiplos decimales. La temperatura debe estar en grados Celsius. La presión sanguínea debe ser en milímetros de mercurio. Las concentraciones de fármaco pueden ser reportados en SI o en unidades de masa y si amerita una alternativa ésta debe colocarse dentro de paréntesis.

Abreviaturas y símbolos. Utilizar sólo abreviaturas estándar, el uso de abreviaturas no convencionales puede ser confuso para los lectores. Evitar las abreviaturas en el título del manuscrito. Una palabra repetida varias veces en el manuscrito, se deletrea sólo la primera vez acompañada de su abreviatura entre paréntesis y luego se utiliza solo la abreviatura en el resto del manuscrito; a menos que la abreviatura sea una unidad de medida estándar. No utilizar una mezcla de ambas (abreviado y sin abreviar) a lo largo del manuscrito.

Tablas. No construir tablas para suministrar solamente unos pocos datos. No construir tablas que solo ameritan una

fila o columna. La inclusión de los datos en tablas en lugar de texto debe tener por objetivo reducir la longitud del texto y facilitar la interpretación de los resultados. Numerar las tablas consecutivamente en el orden de su primera citación en el texto y asignar un título breve para cada uno.

En las tablas está permitido usar líneas horizontales y verticales en el interior. Suministrar a cada columna de la tabla un encabezamiento corto y/o abreviado. Los autores deben colocar materia explicativa breve a pie de página, no en el encabezado. Explicar todas las abreviaturas no estándares en las notas al pie de página (Tabla 4).

TABLA 4

Ejemplo de cómo se transcriben datos conservando solamente cifras significativas dependiendo de la precisión de los resultados.

Concentración de Mg ²⁺ (µg mL ⁻¹)			DE*	Rpdo** (%)
Muestra (M) (endógeno)	Patrón (P) (adicionado)	M + P (hallado)		
M-1 0,61 (± 0,04)	1,00	1,64	0,03	103,0
	2,00	2,62	0,01	100,5
	3,00	3,68	0,02	102,3
M-2 0,6 (± 0,4)	1,0	1,6	0,3	103,0
	2,0	2,6	0,1	100,5
	3,0	3,7	0,2	102,3

* Para M-1, la desviación estándar (DE) ocurrió en las centésimas, por tanto, el resultado (M+P) no debe contener más de dos decimales. Para M-2, la desviación estándar (DE) ocurrió en las décimas, por tanto, el resultado (M+P) no debe contener más de un decimal. ** Recuperado.

DISCUSIÓN

Debe estar escrita en una forma concisa que facilite la comprensión y asimilación de los resultados. Es necesario hacer énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio y relacionar los resultados obtenidos con los divulgados en otras investigaciones. La mayoría de las veces resulta más conveniente redactar conjuntamente la sección de resultados con la sección de discusión para evitar repeticiones innecesarias. Básicamente la discusión debe dar respuesta a la pregunta ¿Qué significan los resultados? y debe exponer las relaciones que existen entre ellos.

Por lo general, durante la discusión es necesario hacer referencia a otros autores con el objetivo de comparar resultados. En estos casos se debe utilizar el tiempo “presente” para citar trabajos de otros autores y tiempo “pasado” para exponer los resultados actuales [3]. Ejemplos:

(i) “El pH idóneo en la derivatización de aminoácidos con AQC es 8,8 [Ref #]; sin embargo, el valor eficaz en la derivatización de AMK con AQC se obtuvo a pH 10,0”.

(ii) “La AMK mostró mayor rendimiento en la derivatización con AQC a pH 10,0 (± 0,5), mientras los aminoácidos presentan el mayor porcentaje de derivatización con un valor de pH 8,8 (± 0,5)” [Ref #].

(iii) “El fármaco AMK no requirió calentamiento

para obtener el mayor rendimiento en la derivatización, sin embargo, en la derivatización de aminoácidos se requiere calentamiento” [Ref #].

Cuando en la discusión es necesario atribuir un hecho a otro autor se escribe en tiempo pasado y el hecho como tal se escribe en tiempo presente, por ejemplo:

“Ferdinov demostró que la derivatización de AMK con AQC se puede realizar a temperatura ambiente” [Ref #].

Otra excepción a la regla es cuando se describe o presenta un resultado, por ejemplo:

“En la Tabla # se puede ver que la derivatización de AMK con AQC no se produjo en presencia de tampón fosfato, independientemente del valor de pH utilizado”.

En la discusión se utiliza el tiempo presente para mostrar o describir resultados de cálculos y análisis estadístico, seguido de la inferencia en tiempo pasado; por ejemplo:

“El tiempo de derivatización de AMK con AQC es significativamente menor que el obtenido en la derivatización de AMK con OPA [Ref #], lo cual se consideró como una ventaja adicional del método propuesto”.

En ocasiones en la discusión es necesario presentar hechos conocidos como tales y deben escribirse en tiempo “presente”; por ejemplo:

(i) “La derivatización de aminoácidos con AQC sucedió con valores de pH entre 7 y 10, lo cual corrobora una vez más que la derivatización de especies químicas con grupos amino (primarios y secundarios) ocurre en medio alcalino”.

(ii) Se encontró Sb(III) en las muestras analizadas. Estos resultados indican que Sb(V) penetra la célula y luego es reducido a Sb(III).

Otra excepción es que los resultados de los cálculos y análisis estadísticos (discusión) deben expresarse en presente, aun cuando el enunciado relacionado con los objetos a que aquellos se refieren esté en pasado; por ejemplo, “El rendimiento de la derivatización de AMK con AQC es significativamente mayor en medio alcalino que el correspondiente al obtenido en medio ácido, lo cual indica que los grupos aminos de AMK influyeron positivamente en la reacción de derivatización”.

De acuerdo a Day (2005) [3] la “voz activa” debe comenzar a incorporarse en la sección de Discusión de los artículos científicos con la finalidad de no utilizar el mayor número de palabras que requiere la “voz pasiva”, así por ejemplo, es correcto decir: “S. cerevisiae produjo etanol”, en vez de “El etanol fue producido por S. cerevisiae”.

Es común que los autores traten de explicar “algo” comenzando la oración con la “acción”, lo cual se puede evitar convirtiendo el sustantivo en verbo; por ejemplo:

(i) “La determinación de la concentración del analito se llevó a cabo mediante”; puede cambiarse por: “La concentración del analito se determinó.

(ii) “Se llevó a cabo el análisis de las muestras”; puede cambiarse por: “Las muestras se analizaron”.

(iii) “La derivatización de AMK se consiguió utilizando”; puede cambiarse por: “El fármaco AMK se derivatizó”.

Evitar realizar una discusión extensa de trabajos previamente publicados así como la introducción innecesaria de citas. presente, aun cuando el enunciado relacionado con los objetos a que aquellos se refieren esté en pasado; por ejemplo, “El rendimiento de la derivatización de AMK con AQC es significativamente mayor en medio alcalino que el correspondiente al obtenido en medio ácido, lo cual indica que los grupos aminos de AMK influyeron positivamente en la reacción de derivatización”.

De acuerdo a Day (2005) [3] la “voz activa” debe comenzar a incorporarse en la sección de Discusión de los artículos científicos con la finalidad de no utilizar el mayor número de palabras que requiere la “voz pasiva”, así por ejemplo, es correcto decir: “*S. cerevisiae* produjo etanol”, en vez de “El etanol fue producido por *S. cerevisiae*”.

Es común que los autores traten de explicar “algo” comenzando la oración con la “acción”, lo cual se puede evitar convirtiendo el sustantivo en verbo; por ejemplo:

(i) “La determinación de la concentración del analito se llevó a cabo mediante”; puede cambiarse por: “La concentración del analito se determinó”.

(ii) “Se llevó a cabo el análisis de las muestras”; puede cambiarse por: “Las muestras se analizaron”.

(iii) “La derivatización de AMK se consiguió utilizando”; puede cambiarse por: “El fármaco AMK se derivatizó”.

Evitar realizar una discusión extensa de trabajos previamente publicados así como la introducción innecesaria de citas.

CONCLUSIONES

Deberán corresponder a las expectativas dilucidadas en la introducción. Evitar hacer un resumen de los resultados. Las conclusiones pueden constar de una evaluación crítica del método o aporte propuesto. No enumerar las conclusiones.

AGRADECIMIENTOS

Los autores podrán expresar de manera breve, palabras de agradecimiento a instituciones y/o a personas que contribuyeron al logro del trabajo. Es importante no omitir el número o código del proyecto. Alternativamente, esta sección se puede prescindir.

REFERENCIAS

En relación a las referencias bibliográficas utilizadas en la redacción de esta plantilla, es importante mencionar que gran parte de los fundamentos para establecer tiempos verbales de cada sección se utilizó el texto “Cómo escribir y publicar trabajos científicos” de Day (2005) [3], manual de estilo ava-

lado por la OPS.

Referencias citadas en el texto. Todas las citas hechas en el texto deben ser incluidas en las referencias bibliográficas. Para citarlas en el texto, simplemente colocar el número de la referencia encerrado entre corchetes, respetando el orden de aparición y siguiendo una numeración sistemática. Por ejemplo, un autor: “Nishimoto (año) [Ref #]”; dos autores: Villagrán & Harris (2009) [Ref #]; y más de dos autores: Velasco y col. (2010) [Ref #].

Observe que dos referencias consecutivas se separan con coma y no con guión, por ejemplo: [2,3]. Nótese bien, si un árbitro encuentra referencias repetidas con diferente número en la lista de referencias, lo más seguro es que éste comience a sospechar sobre la calidad del manuscrito y lo termine rechazando.

Referencias bibliográficas. Deben ser escritas numeradas, destacando el número, entre corchetes, fuera del interlineado, por orden de aparición de la cita en el texto, siguiendo las normas internacionales de Vancouver: apellidos (utilizando mayúsculas sólo al comienzo del mismo) e iniciales del nombre (unidas y sin puntos), seguido de coma para separar a cada autor; finalizar el último nombre del autor con punto para separarlo del título. Citar todos los autores, excepto si son siete o más, en cuyo caso se debe añadir la expresión et al., finalizada en punto. Continuar con el título completo del trabajo usando solamente mayúsculas al inicio y en los nombres propios, finalizando con punto y seguido para colocar el título abreviado de la revista (sin puntos al finalizar cada abreviatura, excepto al final), seguido del año de publicación, posteriormente colocará punto y coma seguido del volumen y el número (este último entre paréntesis), sin dejar espacio entre volumen y número, finalmente después del paréntesis se colocan dos puntos continuando con las páginas de inicio y final separadas por un guión corto y finalizando con punto.

No se aceptarán como referencias:

- (i) observaciones no publicadas,
- (ii) comunicaciones personales y
- (iii) trabajos enviados a publicación sin carta de aceptación

Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con:

(i) Catálogo de revistas y libros de la Biblioteca Nacional de Medicina Estadounidense, abreviado como NLM, por sus siglas en inglés: [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>].

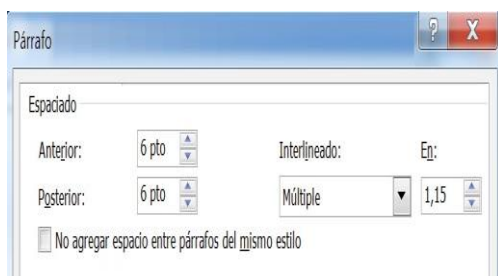
(ii) Índice Médico (Index Medicus): [<http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>].

(iii) Índice de búsqueda CAS (CASSI), una Organización de la Sociedad de Química Americana: [<http://www.cas.org/content/references/corejournals#>].

La exactitud de la transcripción de las referencias es responsabilidad de los autores. La recomendación es transcribir-

las exactamente siguiendo la guía para los autores. Algunos evaluadores comienzan la revisión de un artículo juzgando el cuidado con el que se transcribieron las referencias y lo consideran argumento válido para tomar la decisión de continuar la revisión o rechazar el manuscrito.

Transcripción de las referencias. Transcribir las referencias de acuerdo a los ejemplos que se muestran en esta plantilla, pero justificar una separación entre referencias de 6 “pto”, anterior y posterior:



Referencias de publicaciones periódicas. Autor(es). Título del artículo. Abreviatura internacional de la revista. Año; Volumen (Número): página inicial-página final del artículo.

Ejemplo general:

[1] Villagrán A, Harris PR. Algunas claves para escribir correctamente un artículo científico. Rev Chil Pediatr. 2009; 80(1): 70-78.

Ejemplo cuando el título incluye nombres científicos:

[2] Rojas L, Usabillaga A, Cegarra J, Borregales E. Composición química y actividad antimicrobiana del aceite esencial de *Lepechinia schiedeani* (Schlecht) Vatke. Rev Fac Farm. 2004; 46(1): 27-30.

Ejemplo cuando los autores son más de seis, la revista carece de volumen y el nombre de la revista es un acrónimo:

[3] Luna JR, Ramírez L, Linares M, Molina JC, Ovalles JF, Peña J, et al. Un estudio de contaminación del suelo con plomo en los márgenes del Río Albarregas (Mérida, Venezuela) usando diente de león (*Taraxacum officinale*) como bioindicador. RETEL. 2013; 39 (junio-octubre): 34-47.

Ejemplo cuando el nombre de la revista no se abrevia y el artículo es una revisión:

Primer caso. La palabra “revisión” es incluida como parte del título:

[4] Mandal BK, Suzuki KT. Arsenic round the world: a review. Talanta. 2002; 58(1): 201-235.

Segundo caso. La palabra “revisión” no es incluida como parte del título:

[5] Santos HM, Capelo JL. Trends in ultrasonic-based equipment for analytical sample treatment. Review. Talanta.

2007; 73(5): 795-802.

Tercer caso. La palabra “revisión” no es incluida como parte del título y el artículo está escrito en español:

[6] Aranguren J, Contreras RR. Química bioorganometálica en perspectiva. Revisión. Rev Fac Farm. 2010; 52(2): 22-33.

Ejemplo cuando la revista periódica carece de autor ya que la autoría la asume una organización:

[7] World Health Organization (WHO). Mobilizing political will to contain antimicrobial resistance. Bull World Health Organ. 2011; 89(3): 168-169.

Ejemplo cuando el idioma del título del artículo es diferente del español e inglés (conservar el idioma original):

[8] Frézard F. Lipossomas: propriedades físico-químicas e farmacológicas, aplicações na quimioterapia à base de antimônio. Quím Nova. 2005; 28(3): 511-518.

Ejemplo cuando uno de los autores posee dos apellidos y dos nombres o cuando uno de los autores usa el apellido de su estado civil:

[9] Petit de Peña Y, Vicuña-Fernández N, Briceño-Páez LC, Guillen-Cañizares JC, Vásquez L, Scorza-Dagert JV. Estudio farmacocinético comparativo de dos antimoniales pentavalentes empleados en la leishmaniasis cutánea en Venezuela. Rev Fac Farm. 2013; 55(1): 18-25.

Otras modalidades de referencias no presentes en esta sección deben seguir las Normas de Vancouver pero respetando las directrices mencionadas anteriormente.

Referencias de libros. Autor(es). Título del libro. La edición siempre se escribe en números arábigos y abreviatura: “ed.” Ciudad: Editorial; Año. Página inicial-final consultada (prescindible cuando se consultan páginas y secciones diferentes del mismo libro). La primera edición no se acostumbra a colocar en las referencias.

Ejemplo general con un solo autor y cuando se consultan varias secciones del mismo texto:

[10] Day RA. Cómo escribir y publicar trabajos científicos. 3ra ed. Washington: Publicación Científica y Técnica de la Organización Panamericana de la Salud; 2005.

Ejemplo cuando la obra está compuesta por más de un volumen y se conoce la página consultada:

[11] Calderón del Campo M, Rojas-Vázquez FA. Toxicología veterinaria. Vol. 3. 2da ed. Mérida: McGraw-Hill Interamericana; 2013. p. 39.

Ejemplo de artículo en libro o capítulo de libro y se conoce el número de páginas consultadas:

[12] Miller JN, Miller JC. Estadística y quimiometría para química analítica. 4ta ed. Madrid: Editorial Prentice Hall; 2002. pp. 83-90.

Memorias en Congresos. Autor(es). Título seguido de la palabra Resumen entre paréntesis. Escribir: “Memorias del” seguido del “Nombre del Congreso”, Año. Ciudad, País. Página. Ejemplo general:

[13] Goyo-Rivas J, Palacios-Prü EL. Síndrome de Chediak-Higashi: Observación de partículas virales asociadas a la fase acelerada (Resumen). Memorias del I Congreso Atlántico de Microscopía Electrónica, 1992. Mérida, Venezuela. p. 202.

Tesis. Apellido e inicial del nombre del autor. Título de la tesis entre corchetes: [Tesis licenciatura/especialidad/diplomado/maestría/doctoral]. Institución, Lugar de publicación: Editorial; Año. Ejemplo general:

[14] Delgado N. Implicaciones ecofisiológicas de la introducción de *Bacillus thuringiensis* var *israelensis* como controlador biológico de *Anopheles aquasalis* (orden Diptera, familia Culicidae) [Tesis doctoral]. Facultad de Ciencias. Universidad Central de Venezuela, Caracas: Servicio de Publicaciones de la Universidad Central de Venezuela; 1996.

Revista en formato electrónico. Autor(es) del artículo. Título del artículo. Nombre de la revista abreviada seguido de la observación “[revista en Internet]” año [acceso: día mes año]; volumen seguido del (número) sin dejar espacio: [Nº de extensión/páginas/pantallas]. Disponible en: “dirección electrónica”, sin colocar punto al final de la dirección electrónica. Ejemplo general:

[15] Francés I, Barandiarán M, Marcellán T, Moreno L. Estimulación psicocognoscitiva en las demencias. *An Sist Sanit Navar* [revista en Internet] 2003 [acceso: 19 de octubre de 2005]; 26(3): [24 páginas]. Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol26/n3/revis2a.html>

Cuando exista duda en la transcripción de otros tipos de referencias se puede consultar: “Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas” disponible en: [<http://www.icmje.org/>], pero respetando las directrices mencionadas anteriormente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Marin-Candón JA. Reglas de Ortografía [Página Web] 2006 [acceso: 19 de febrero de 2014]. Disponible en: <http://www.reglasdeortografia.com/index.php>

[2] La Real Academia Española [Página Web] 2014 [acceso: 09 de febrero de 2014]. Disponible en: <http://www.rae.es/dpd/srv/search?id=BapzSnotjD6n0vZiTp>

[3] Day RA. Cómo escribir y publicar trabajos científicos. 3ra ed. Washington: Publicación Científica y Técnica de la Organización Panamericana de la Salud; 2005.

[4] Cornejo M. PSYKHE. Publicación de la Escuela de Psicología de la Facultad de Ciencias Sociales de la Pontificia Universidad Católica de Chile. [Página Web] 1992 [acceso:

09 de noviembre de 2013]. Disponible en: <http://www.scielo.cl/revistas/psykhe/einstruc.htm>

[5] Marti-Mut JA. Manual de Redacción Científica. [Página Web] 1998-2013 [acceso: 10 de noviembre de 2013]. Disponible en: <http://edicionesdigitales.info/Manual/Manual/Welcome.html>

[6] The NIST Reference on Constants, Units, and Uncertainty. [Página Web] 1998-2007 [acceso: 12 de noviembre de 2013]. Disponible en: <http://physics.nist.gov/cuu/Reference/contents.html>

[7] Villagrán A, Harris PR. Algunas claves para escribir correctamente un artículo científico. *Rev Chil Pediatr*. 2009; 80(1): 70-78.

[8] The National Institute of Standards and Technology (NIST). Agency of the U.S. Department of Commerce. [Página Web] 2010 [acceso: 10 de octubre de 2013]. Disponible en: <http://www.nist.gov/pml/pubs/sp811/index.cfm>

[9] Miller JN, Miller JC. Estadística y Quimiometría para Química Analítica. 4ta ed. Madrid: Pearson Prentice Hall; 2000.

APÉNDICE

Es recomendable consultar descriptores en base de datos en ciencias de la salud, ciencia en general y tecnología, según la naturaleza de la investigación.

MEDLINE con acceso gratuito de resúmenes a través del portal PubMed [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>].

El **MeSH** agrupa los términos o descriptores que se asignan a cada artículo para conocer los temas de los que trata. A través de estos términos se puede localizar referencias con mayor precisión. La traducción del MeSH, realizada por el **BIREME**, ha dado lugar al **DeCS** (descriptores en ciencias de la salud) [<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>].

Embase corresponde al repertorio *Excerpta Medica* y destaca en la información sobre áreas de la carrera de Farmacia. El tesoro de Embase es **EMTREE**, el cual incorpora los términos MeSH y también términos **CAS** (Chemical Abstract Service). El acceso a Embase es privado y se gestiona a través de Elsevier [<http://www.embase.com/>].

Las bases de datos bibliográficas **ICYT**, **ISOC** e **IME** contienen la producción científica publicada en España desde los años 70. Recogen fundamentalmente artículos de revistas científicas y de forma selectiva actas de congresos, series, compilaciones, informes y monografías. El Índice Médico Español (**IME**) [<http://www.iedcyt.csic.es/>] es la principal base de datos en Ciencias de la Salud en español en cuanto al volumen de referencias. La base de datos tiene dos tipos de acceso, gratuito [<http://bddoc.csic.es:8080/>] y privado (es el que incluye los descriptores).

Herramientas electrónicas óptimas en la investigación biomédica, ciencia en general y tecnología, preferentemente en idioma anglosajón.

(i) **Scirus** es aclamada en Google como la herramienta de investigación científica más completa en la web [<http://www.scirus.com/>].

(ii) **Web of Science** abarca una gama amplia de revistas, de ayuda, tanto en la búsqueda de palabras clave como del análisis de citas.

(iii) **Scopus** es una base de datos bibliográfica de resúmenes y citas de artículos de revistas científicas de acceso por suscripción.

(iv) **ScienceDirect** es una de las principales bases de datos que ofrecen artículos a texto completo de revistas científicas y capítulos de libros. La plataforma ofrece sofisticadas funciones de búsqueda y recuperación de datos que permite al usuario consultar libremente resúmenes y las palabras clave usuales de búsqueda de artículos científicos. Google Scholar es un buscador especializado en contenido científico que puede ayudar en la recuperación de información, pero con cierta discreción [<http://scholar.google.es/>].

DeepDyve es un buscador electrónico con acceso gratis a la primera página y acceso al resto de páginas bajo la modalidad de alquiler por tiempo limitado para visualización en navegadores web, en lugar de la conexión de compra y descarga convencional. Cada artículo puede visualizarse en la web de manera gratuita durante al menos cinco minutos [<http://www.deepdyve.com/>].

Elsevier es la mayor editorial de libros de medicina y literatura científica del mundo, con más de 60 recursos electrónicos de búsqueda [<http://www.elsevier.com/electronic-products>] y más de 20 bases de datos bibliográficas [<http://www.elsevier.com/bibliographic-databases>].

Springer Publishing Company es una compañía editorial en el campo de la medicina [<http://www.springerpub.com/pages/Contact-Us#.UHyRPDcXx-0>], independiente de la otra compañía que comparte el mismo nombre: Springer Science and Business Media [<http://link.springer.com/>] la cual involucra múltiples disciplinas.

Scholarly open-access publishers contiene una gama amplia de editores de revistas de libre acceso, por algunos criticadas como de fraudulentas, ya que el costo de publicación lo cancela el autor y no el que consulta; no obstante, muchas de las revistas se encuentran registradas en los principales índices del mundo [<http://scholarlyoa.com/publishers/>].

PublishersGlobal es un directorio web que muestra los perfiles de decenas de miles de proveedores de servicios editoriales de todo el mundo [<http://www.publishersglobal.com/directory/>].

Para conocer más recursos de búsqueda a nivel global se puede consultar la selección que aparece en el enlace:

[http://ics.jccm.es/uploads/media/Recursos_para_la_búsqueda_bibliografica_01.pdf].

Reglamento

REGLAMENTO PARA EL ARBITRAJE

CAPÍTULO 1

Disposiciones Fundamentales

Artículo 1. El presente REGLAMENTO tiene por objeto normar los principios rectores del Arbitraje de los Trabajos de Investigación, enviados por autores al Editor para su aceptación en la Revista de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Los Andes.

Artículo 2. La recepción de un Trabajo de Investigación por parte del Editor, no implica por fuerza su aceptación para ser publicado en cualquiera de volúmenes de la Revista de la Facultad que se editen en un año. Además, no se recibirán trabajos para arbitraje que no estén acompañados de un oficio dirigido al Editor de la Revista, firmado por el autor (o responsable de una publicación en caso de ser colectiva).

Artículo 3. El Editor podrá recibir trabajos de investigación para su Arbitraje de cualquier autor de algunas de las Facultades de la Universidad de Los Andes, en primera instancia. En segundo lugar, de cualquier autor adscrito a cualquier universidad pública o privada del país. En tercer lugar, de autores de universidades extranjeras con preeminencia de América Latina.

Artículo 4. El Editor se reserva el Derecho de Admisión de los trabajos con base en lo establecido en el presente REGLAMENTO, y en las Instrucciones para los Autores, publicada en cada volumen editado de la Revista de la Facultad de Farmacia.

Artículo 5. El Editor no recibirá para su consideración de arbitraje trabajos divulgativos en cualquiera de las áreas de competencia de la Revista de la Facultad de Farmacia.

Artículo 6. El Editor aceptará para su arbitraje trabajos de investigación documental con aportes sustanciales al conocimiento científico de cualquiera de las áreas de competencia de la Revista de la Facultad de Farmacia, y que se ajusten a lo estipulado en las Instrucciones para los autores.

CAPÍTULO 2

De los Árbitros y de su Competencia

Artículo 7. El número de miembros del Comité de Arbitraje estará supeditado a las áreas de competencia de la Revista de la Facultad de Farmacia. En todo caso, algunos miembros del Comité podrán fungir como representantes hasta de tres áreas del conocimiento, de acuerdo con su formación y experiencia científica, y será potestad del Editor su designación.

Artículo 8. Los miembros del Comité de Arbitraje podrán ser miembros del personal docente y de investigación de la Universidad de Los Andes, o de cualquier otra universidad pública o privada de la República de reconocida actividad científica y académica, con estudios de cuarto nivel.

Artículo 9. Podrán ser miembros del Comité de Arbitraje reconocidos investigadores de universidades extranjeras, cuyas instituciones mantengan convenios de cooperación y de intercambio con la Universidad de Los Andes.

Artículo 10. Podrán ser miembros del Comité de Arbitraje de la Revista de la Facultad de Farmacia investigadores sin estudios de cuarto nivel, siempre que hayan sido reconocidos por su actividad de investigación dentro o fuera de la institución a la que estén adscritos.

Artículo 11. El Editor seleccionará con base en lo expuesto en los Artículos: 7, 8 y 9 del presente REGLAMENTO, a los investigadores que conformarán el Comité de Arbitraje de la Revista de la Facultad de Farmacia por un periodo no mayor de dos años consecutivos, pudiendo solicitar a motu proprio su reinserción dentro del Comité a algunos de los miembros salientes o por iniciativa de éstos.

Artículo 12. Son funciones de los árbitros, las siguientes:

a. Evaluar los trabajos de investigación de sus áreas de competencia. b. Enviar al Editor una respuesta por

escrito del trabajo considerado, en un plazo no mayor de 30 días, contados a partir de la recepción del texto. c. Aprobar o improbar los trabajos recibidos, con base a argumentos científicos proclives a ser revisados. d. No establecer con los autores de los trabajos ninguna comunicación referida al texto que evalúa, que conlleve interferencias y subjetividades en el proceso. e. Aplicar en la evaluación argumentos científicos objetivos que permita al Editor a posterior iniciar un proceso de retroalimentación positiva con los autores, a los fines de la excelencia y transparencia del trabajo científico, y de la proyección de la Revista de la Facultad de Farmacia. f. Aplicar en la evaluación los parámetros especificados en la Guía para los Árbitros.

Artículo 13. Los árbitros tienen derecho a recibir a cambio de su trabajo de evaluación, una constancia expedida por el Editor, a los fines de su inclusión en procesos de reconocimiento de los méritos académicos y científicos de los miembros del personal docente y de investigación de las universidades representadas en el Comité de Arbitraje.

CAPÍTULO 3

Disposiciones Finales Artículo

Artículo 14. El Editor podrá sustituir en cualquier momento a algún miembro del Comité de Arbitraje, cuando éste no haya cumplido con lo dispuesto en el presente REGLAMENTO. El Editor procederá de inmediato a sustituir al miembro excluido con base a lo dispuesto en los Artículos: 7,8 y 9 del presente REGLAMENTO, y a notificar de inmediato su remoción al saliente.

Artículo 15. Los autores tendrán derecho a solicitar reconsideración de la evaluación de su trabajo de investigación cuando haya resultado improbadado por un miembro del Comité de Arbitraje. A tales efectos, el Editor enviará el trabajo en cuestión a ser evaluado a otro árbitro. En caso de resultar positiva la segunda evaluación, el Editor se reservará el derecho de publicar o no el trabajo sin más opiniones de expertos, con base a la disponibilidad de espacio en la Revista en el volumen que juzgue conveniente, y así se lo hará saber al autor.

Artículo 16. Con base en lo dispuesto en el Artículo anterior, las decisiones de los árbitros son inapelables y de obligatorio acatamiento por parte del autor.

Artículo 17. Los miembros del Comité de Arbitraje no percibirán remuneración económica alguna por su trabajo.

Artículo 18. Los trabajos de investigación recibirán respuesta escrita a partir de los 60 días hábiles de su recepción.

Artículo 19. Si el informe de arbitraje es positivo para un trabajo en primera instancia, el Editor se compromete a incluirlo en el volumen inmediatamente próximo de la Revista de la Facultad de Farmacia.

Artículo 20. El Editor se arroga la potestad de realizar observaciones de forma a los trabajos recibidos antes de ser enviados a arbitraje, de tal manera que el autor se compromete a acatarlas sin desmedro de la trascendencia o alcance científico del trabajo.

Artículo 21. El autor se hace responsable de cualquier errata de forma y de fondo que esté incluida en el original enviado al Editor; y éste no se compromete a dar Fe de Errata en tales circunstancias.

Artículo 22. El Editor se compromete a dar Fe de Errata en aquellas circunstancias en que por inadvertencia o fallas técnicas se haya incurrido en un error no incluido en el original (papel y electrónico) enviado para su consideración por el autor. Tal procedimiento se patentizará en el volumen inmediatamente siguiente a la emisión del error, siempre y cuando el autor se lo haga saber al Editor por escrito tres meses antes de la edición del siguiente volumen de la Revista de la Facultad de Farmacia.

Artículo 23. El Editor no se compromete a expedir constancias de trabajos recibidos sin que haya finalizado el proceso de arbitraje y se cuente con un informe escrito y firmado por el árbitro.

Artículo 24. Lo establecido en el presente REGLAMENTO será difundido en la Revista de la Facultad de Farmacia, de tal forma, que tanto autores como árbitros se solidaricen con lo aquí expuesto.

Índice acumulado

Volumen 54 (1) Año 2012

Buitrago Diolimar, Morales Antonio, Rojas Luis, Meléndez Pablo.

Estudio de los Componentes Volátiles de *Wedelia calycina* Rich. (Asteraceae).

Jiménez Dilma, Araque María, Rojas Luis, Cordero Atilio, Briceño Benito.

Componentes volátiles y actividad antibacteriana del vástago de *Myrcia splendens* (Sw.) DC.

Vielma Rosa Alba, Sánchez Kiralba, Márquez Elil, Rial Leandra .

Estudio preliminar del uso de la harina de lombriz de tierra (*Eisenia fetida*) como fuente nutricional para el cultivo de microorganismos.

Rojas Luis B., Cordero de Rojas Yndra, Carmona Arzola Juan, Usubillaga Alfredo.

Componentes volátiles de *Plectranthus coleoides* Benth. (Lamiaceae).

Carrillo-Rosario Teolinda, Moreno Glenda, Márquez Jairo.

Análisis de inmunoblot de antígenos de *Leishmania infantum* y *Leishmania donovani* en sueros de pacientes con leishmaniasis visceral de Venezuela.

Volumen 54 (2) Año 2012

Florez Luis, Paez Nohely, Valeri Lenin, Albarrán Benibelks .

Seroprevalencia de anticuerpos IgM e IgG antiToxoplasma gondii en pacientes con el Virus de Inmunodeficiencia Humana.

Rosales-Oballos Yolima, Raybaudi-Massilia Rosa, Mosqueda-Melgar Jonathan, Tapia de Daza María S, Tomé-Boschian, Elisabetta.

Propiedades mecánicas, de barrera y antimicrobianas de películas de quitosano y películas de alginato de sodio con aceites esenciales y nisina.

Quintero Patricia, Meccia Gina, Rojas Luis, Usubillaga Alfredo, Carmona Juan, De Lima Wilberto.

Análisis químico del aceite esencial de las hojas de *Triumfetta semitriloba* Jacq. (Tiliaceae) colectada en Mérida, Venezuela.

Guevara Armando, Araque María, Sierra Carmen.

Mecanismos de resistencia antimicrobiana en *Pseudomonas aeruginosa*. Impermeabilidad de membrana y bombas de eflujo.

Volumen 55 (1) Año 2013

González-Ramírez Carolina, Gil-Gómez Florimar, Contreras Sandra, Guillén Maryoli, Blanco de García María Alejandra, Díaz José Javier.

Propuesta de una técnica de cuantificación estandarizada (Katz-G.G.G.) de *Blastocystis* sp., y su correlación con el conteo en examen directo y la clínica del paciente.

Luigi Teresita, Rojas Legna, Valbuena Oscar.

Detección rápida de Salmonella en leche cruda y pasteurizada mediante Inmunoseparación magnética-reacción en cadena de la polimerasa.

Petit de Peña Yaneira, Vicuña-Fernández Nelson, Briceño-Páez Luisa Carolina, Guillen Cañizares Juan Carlos, Vásquez Laura.

Estudio farmacocinético comparativo de dos antimonioales pentavalentes empleados en la leishmaniasis cutánea en Venezuela.

Armas Kaylin, Rojas Janne, Peña José.

Características botánicas, distribución geográfica y propiedades biológicas de varias especies del género *Tageetes* L. (Asteraceae).

Volumen 55 (2)
Año 2013

Aparicio Rosa, Villasmil Thayded, Peña Alexis, Julio Rojas, Usubillaga Alfredo.

Estudio fitoquímico de las hojas de *Espeletia semiglobulata* Cuatrec.

Corredor-Aranguren Ada, Chidiak-Tawil Soley, Jarpa-Remaggi Patricio, Urdaneta-Paredes Leonidas, Sánchez-Contreras Nuvia, Aparicio Zambrano Rosa, Usubillaga Alfredo.

Determinación del nivel de nicotina en el chimó venezolano.

Rojas Ylmar, Sasso Jaime, Saavedra Iván, Calderón Laura, León Andrés, Quiñones Luis.

Validación de un método UPLC con espectrometría de masas en tándem para la cuantificación de niveles plasmáticos de rosuvastatina.

Brunetto María del Rosario, Delgado Yelitza, Quiroz Cristhian, Orozco Wendy, Ayala Carlos, Gallignani Máximo.

Desarrollo de un sistema en flujo multijeringa para la extracción en fase sólida en línea para determinar cocaína y benzoilecgonina en orina.

Nuñez Richard, Rojas Janne, Lucena María, Roa Ana, Meléndez Pablo.

Evaluación de la actividad antibacteriana y efecto citotóxico de extractos obtenidos de la especie *Vismia guianensis* (Aubl.) Pers. (Hypericaceae).

Volumen 56 (1)
Año 2014

Ovalles José Fernando, Velasco Judith, Rojas Janne, Ramírez-González Irama, Vielma Rosa Alba, Contreras Libia Yaritza, Lozano Ricardo, Meléndez Pablo, Piña Enzo, Peña Jesús.

Guía para autores para escribir un artículo científico.

Hernández-Bastidas Vanessa, Mora-Vivas Flor, Rojas-Fermín Luis, Meléndez Pablo.

Análisis del aceite esencial de las hojas de *Guarea guidonia* (L.) Sleumer (Meliaceae).

Santiago-Dugarte Carolina, Abad-Reyes Andrés, Bahsas Alí, Chacón-Morales Pablo.

Síntesis de derivados nitrogenados de la podofilotoxina.

Petit de Peña Yaneira, Guillén Juan Carlos, Vicuña-Fernández Nelson, Briceño Luisa Carolina, Carrero Pablo, Peñaloza Hermes.

Determinación del contenido de cadmio en muestras de tabaco de cigarrillos comercializados en Venezuela.

Pérez-Colmenares Alida, Vivas-Guerrero Karla, Rojas-Fermín Luis, Usubillaga Alfredo, Chataing Bernardo.

Estudio fitoquímico y determinación de la actividad antibacteriana de las hojas de *Lepechinia bullata* (Kunth) Epling.

Volumen 56 (2)
Año 2014

Ramírez-González Irama, Villalobos-Osorio Darly, Rojas-Fermín Luis, Mendoza Francisco, Rodríguez-Castillo Clorybeth, Carmona Juan.

Composición del aceite esencial de las flores de *Oyeda verbesinoides* D.C.

Menolasina Sabino.

Más acerca del comportamiento electroquímico de la dopamina con el pH del medio electrolítico.

Reyes Marisela, Barazarte Andris, Fonseca Yuraima, Fontal Bernardo, Usubillaga Alfredo, Suárez Trino, Bellandi Fernando, Vielma Joel.

Catalytic hydrogenation of kaurenoic and grandiflorenic acids methyl esters with RuCl₂(DMSO)₄ in homogeneous and biphasic media.

Villasmil Thayded, Peña Alexis, Aparicio Rosa, Usubillaga Alfredo.

Ésteres glicosídicos de algunos derivados del ácido ent-kaur-16-eno-19-oico.

Volumen 57 (1)
Año 2015

Peña Alexis, Usubillaga Alfredo, Alarcón Libia, Velasco Judith, Aparicio Rosa.

Obtención de derivados azufrados del ácido kaurénico y de otros kaurenos substituidos en la posición C-15 y su actividad antibacteriana.

Rivas Nieto Rebeca, Martínez Yris, Materán Jesús, Ortiz Reynaldo.

Estudio *in situ* por espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier de la oxidación electroquímica del acetaminofén en medio acuoso.

Obregón-Díaz Ysbelia, Rojas-Fermín Luis, Usubillaga Alfredo, Pouységu Laurent, Quideau Stéphane.

Study of the chemical composition of the essential oil from the hybrid Asteraceae *Carramboa tachirensis* (Aristeg.) Cuatrec.

Pinto Ana Andreina, Amaro-Luis Juan Manuel.
Secondary metabolites from *Chaptalia meridensis*.

Volumen 57 (2)
Año 2015

Gina Meccia, Patricia Vit, Luis B. Rojas, Juan Carmona, Bertha Santiago, Alfredo Usubillaga.

Composición química del aceite esencial de hojas frescas de *Annona muricata* L., de Mérida, Venezuela.

Peña G Jesús A, Rosales Yolima, Giampaolo Orlan-doni.

Estudio del crecimiento bacteriano. Enfoque de análisis de datos de medidas repetidas.

Guillén-Guillén Ana M, Brunetto Rosario, León-Leal Andrés, Gallignani Máximo, Lobatón-Álvarez Robert, Colón-Useche Sarín, Calderón-González Laura.

Validación de un método analítico por cromatografía

líquida de alta resolución en fase reversa para la cuantificación de hidrocortizol y clorhidrato de propranolol en formas farmacéuticas sólidas.

Gutiérrez Carlos, Rivera Yezabel, Gómez Rubén, Bastidas Vanessa, Izaguirre César.

Extracción y caracterización de grasa y almidón de la almendra de mango variedad Alphonso (*Mangifera indica* L.).

Volumen 58 (1)
Año 2016

Rojas Janne, Velasco Judith, Buitrago Alexis, Mender Tamara, Rojas John.

Evaluación de la actividad antimicrobiana de plantas medicinales seleccionadas del Jardín Botánico del Orinoco, municipio Heres, Estado Bolívar.

González-Ramírez Carolina, Martínez Asdrúbal, Assouad Manuel, Álvarez Janeth, Gil-Gómez Florimar, Castro-Vera Trino, Pérez-De Pablos Carlos, Dávila Ciro.

Fasciolosis y parásitos gastrointestinales en becerros de la Estación Experimental “El Joque” Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Mogollón José Ángel, Rondón María Eugenia, Morales Antonio, Contreras Billmary Zuleyma.

Estudio fitoquímico y actividad antioxidante de los extractos de las partes aéreas de *Euphorbia laurifolia* Juss. ex Lam.

Colón-Useche Sarín, Guillén Ana, Peña Jesús, Lobatón Robert, León Andrés, Calderón Laura.

Comparación de los perfiles de disolución de cápsulas de cefadroxilo comercializadas en Venezuela.

Volumen 58 (2)
Año 2016

Morillo Marielba, Visbal Tomas, Vielma Rosa Alba, Peña Liz, González Isbelia, Medina Ana Luisa.

Composición química y perfil mineral de materias primas de origen animal y vegetal utilizadas en la formulación de dietas para la alimentación de alevines de *Colossoma macropomum*.

Bracho-Niño Ismer, Rojas-Fermín Luis, Usubillaga Alfredo, Carmona Juan, Carrero José, Hernández Johanna, Deffieux Denis, Pouységu Laurent, Quideau Stéphane.

Estudio fitoquímico de la resina de *Protium carana* March (Burseraceae), derivados semisintéticos de los triterpenos α/β -amirinas, determinación de su actividad antioxidante y actividad antibacteriana.

Visbal Tomas, Morillo Marielba, Rial Leandra, Altuve Daisy, Betancourt Carlos, Medina Ana.

Uso de chachafruto (*Erythrina edulis*) y soya (*Glycine max*) como sustituto de la harina de pescado en la formulación de dietas para alevines de coporo (*Prochilodus mariae*).

Rosales-Oballos Yolima, Raybaudi-Massilia Rosa, Medina Ana L., Mosqueda-Melgar Jonathan, Tomé-Boschian, Elisabetta.

Evaluación sensorial de lonjas de jamón cocido y pechuga de pavo, recubiertas con películas antimicrobianas de alginato de sodio.

Rios Nurby, Villalobos Darly, Rojas-Fermin Luis, Aparicio Rosa, Usubillaga Alfredo, Mitaine-Offer Anne-Claire, Lacaille-Dubois Marie-Aleth, Denis Deffieux, Peixoto Philippe, Laurent Pouységu, Stéphane Quideau.

In vivo anti-inflammatory activity of grandiflorenic acid and kaurenic acid isolated from *Coespeletia moritziana* and *Espeletia semiglobulata*.

Buitrago Diolimar, Morales Antonio, Rojas-Fermín Luis, Aparicio Rosa, Meléndez Pablo.

Composición química del aceite esencial de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC de los Andes Venezolanos.

**Volumen 59 (1)
Año 2017**

Rojas-Fermin Luis, Rojas-Vera Janne, Cordero De Rojas Yndra, Handan Mager, Carmona Juan.

Composición química del aceite esencial de las hojas de *Artemisia absinthium* L. colectada en Tovar-Edo. Mérida, Venezuela.

Ortiz Reynaldo, Nava Lismar, Martínez Yris, Weinhold Elkis, Paredes Andreina.

Determinación voltamétrica de citrato de sildenafil en formulaciones farmacéuticas.

Rios Nurby, Villalobos Darly, Rojas-Fermin Luis, Aparicio Rosa, Usubillaga Alfredo, Mitaine-Offer Anne-Claire, Lacaille-Dubois Marie-Aleth, Denis Deffieux,

Peixoto Philippe, Laurent Pouységu, Stéphane Quideau. In vivo anti-inflammatory activity of grandiflorenic acid and kaurenic acid isolated from *Coespeletia moritziana* and *Espeletia semiglobulata*.

Buitrago Diolimar, Morales Antonio, Rojas-Fermín Luis, Aparicio Rosa, Meléndez Pablo.

Composición química del aceite esencial de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC de los Andes Venezolanos.

**Volumen 59 (2)
Año 2017**

Cordero de Rojas Yndra, Lucena de Ustáriz María Eugenia, Araujo Liliana, Usubillaga Alfredo, Rojas-Fermin Luis, Moujir Laila

Actividad antibacteriana de diterpenos del kaurano aislados de *Coespeletia moritziana* (Sch. Bip. ex Wedd.) Cuatrec.

Hernández Bastidas Vanessa, Mora Vivas Flor D, Nicola Malafrente, Nunziatina De Tommasi

Actividad anti-inflamatoria del extracto alcohólico de *Astronium graveolens* Jacq.

Pérez-Colmenares Alida, Rojas-Fermin Luis, Usubillaga Alfredo

Constituyentes volátiles de las hojas de *Lepechinia bullata* (Kunth) Epling de los Andes venezolanos.

Villalobos-Osorio Darly, Rios Nurby, Ramírez-González Irama³, Meléndez Pablo

Actividad antiinflamatoria *in vivo* de extractos de hojas, tallos y frutos de *Ficus maitin* Pittier.



CDCHT



El Consejo de Desarrollo, Científico, Humanístico y Tecnológico es el organismo encargado de promover, financiar y difundir la actividad investigativa en los campos científicos, humanísticos, sociales y tecnológicos.

Objetivos Generales:

El CDCHT, de la Universidad de Los Andes, desarrolla políticas centradas en tres grandes objetivos:

- Apoyar al investigador y su generación de relevo.
- Vincular la investigación con las necesidades del país.
- Fomentar la investigación en todas las unidades académicas de la ULA, relacionadas con la docencia y con la investigación.

Objetivos Específicos:

- Proponer políticas de investigación y desarrollo científico, humanístico y tecnológico para la Universidad. Presentarlas al Consejo Universitario para su consideración y aprobación.
- Auspiciar y organizar eventos para la promoción y la evaluación de la investigación.
- Proponer la creación de premios, menciones y certificaciones que sirvan de estímulo para el desarrollo de los investigadores.
- Estimular la producción científica.

Funciones:

- Proponer, evaluar e informar a las Comisiones sobre los diferentes programas o solicitudes.
- Difundir las políticas de investigación.
- Elaborar el plan de desarrollo

Estructura:

- Directorio: Vicerrector Académico, Coordinador del CDCHT.
- Comisión Humanística y Científica.
- Comisiones Asesoras: Publicaciones, Talleres y Mantenimiento, Seminarios en el Exterior, Comité de Bioética.
- Nueve subcomisiones técnicas asesoras.

Programas:

- Proyectos.
- Seminarios.
- Publicaciones.
- Talleres y Mantenimiento.
- Apoyo a Unidades de Trabajo.
- Equipamiento Conjunto.
- Promoción y Difusión.
- Apoyo Directo a Grupos (ADG).
- Programa Estímulo al Investigador (PEI).
- PPI-Emeritus.
- Premio Estímulo Talleres y Mantenimiento.
- Proyectos Institucionales Cooperativos.
- Aporte Red Satelital.
- Gerencia.

www.ula.ve/cdcht E-mail: cdcht@ula.ve

Telf: 0274-2402785/2402686 Alejandro Gutiérrez

Coordinador General

AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS

Decano

José Rafael Luna

Director de la Escuela de Bioanálisis

Carla Molina

Director de la Escuela de Farmacia

Carlos Yáñez

Director del Instituto de Investigaciones

Luis B. Rojas

Director de la Oficina de Relaciones Interinstitucionales

Julio Rojas

Director de Proyectos

Alexis Buitrago

Esta publicación está indizada en REVEN- CYT, Sistema de Publicaciones Scielo, Periódica (UNAM - México), IMBIOMED, Base de datos LILACS producida por BIREME y LIVECS, y Latindex México.

Incluida en el Registro de Publicaciones Científicas y Tecnológicas del FONACIT.

ISSN 0543- 517-X Depósito Legal pp 1958 02 ME 1003

ISSN 2244-8845 Electrónico Depósito Legal ppi 2012 02 ME 4102

La Revista de la Facultad de Farmacia se exime de compromisos con la opinión y enfoques vertidos por los autores de los materiales publicados en ella. Queda prohibida, sin la autorización del Comité Editorial, la reproducción total o parcial de los trabajos incluidos en este volumen, por cualquier medio

COMITÉ EDITORIAL EDITORA

Judith Velasco Carrillo
Dpto. de Microbiología y Parasitología.

EDITORES HONORARIOS

Alfredo Usubillaga
Instituto de Investigaciones
Ricardo Gil Otaiza
Dpto. de Farmacognosia y Medicamentos orgánicos
Beatriz Nieves Blanco
Dpto. de Microbiología y Parasitología

CUERPO EDITORIAL

Libia Yaritza Contreras
Dpto. de Análisis y Control
Ricardo Lozano
Dpto. de Bioanálisis Clínico
Pablo Meléndez
Herbario MERF
José Fernando Ovalles
Dpto. de Análisis y Control
Jesús Peña
Dpto. de Bioanálisis Clínico
Enzo Piña
Dpto. de Farmacia Galénica
Irama Ramírez
Instituto de Investigaciones
Janne Rojas
Instituto de Investigaciones
Rosa Alba Vielma
Dpto. de Ciencias de los Alimentos

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA Prolongación Av. Humberto Tejera, Sector Campo de Oro, detrás del IAHULA, Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Edificio Carlos Edmundo Salas, 1 er piso. ULA. Mérida – República Bolivariana de Venezuela. Código Postal 5101
Teléfono: +58-274-2403561 Fax: +58-274-2403568

Dirección electrónica:

revfarm@ula.ve y revfarm@gmail.com

Dirección de Canje (Postal Address)

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA **Universidad de Los Andes** **Facultad de Farmacia y Bioanálisis** **Biblioteca "Ismael Valero"**

Prolongación Av. Humberto Tejera, Sector Campo de Oro, detrás del IAHULA, Edificio Carlos Edmundo Salas.
Mérida

- República Bolivariana de Venezuela.

Código Postal 5101

Teléfono: +58 274 2403476 Fax: +58 274 2403475

Diagramación:

Fondo de Publicaciones del
Laboratorio de Investigaciones Semióticas y Literarias
(LISYL) ULA-NURR, Trujillo.
e mail: lisyula@gmail.com



Esta revista ha sido financiada por el
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico Tecnológico y de las Artes
(CDCHTA)