

# REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA

Volumen 60 - Nº 2 - julio – diciembre 2018

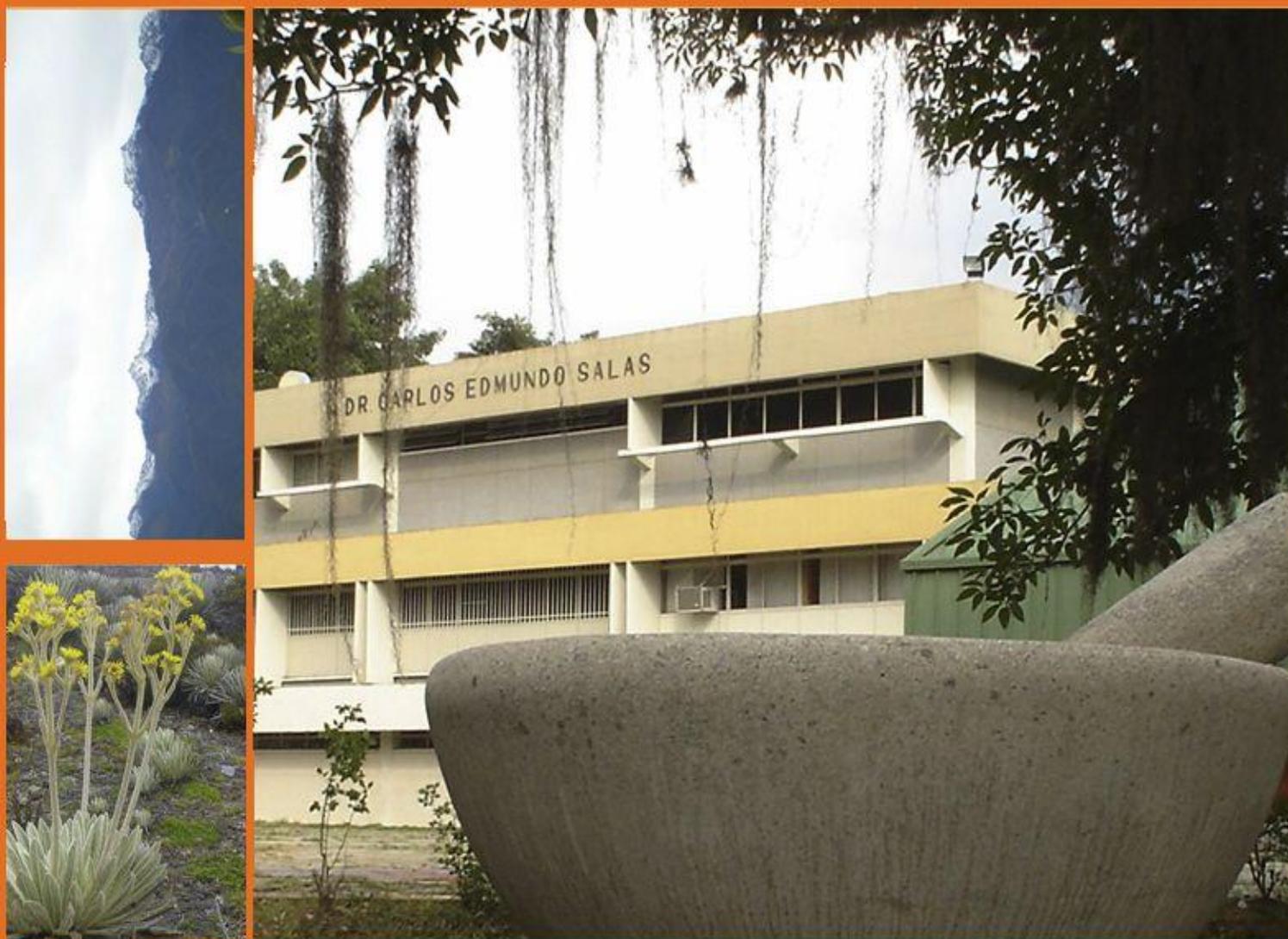
FUNDADA EN 1958

ISSN 0543-517-X

ISSN 2244-8845 Electrónico

Depósito Legal pp 1958 02 ME 1003

Depósito Legal ppi 2012 02 ME 4102



UNIVERSIDAD  
DE LOS ANDES  
VENEZUELA



Facultad de Farmacia y Bioanálisis

## EDITORIAL

### Los productos naturales como alternativa terapéutica y los retos que enfrenta la ciencia moderna

El ser humano en su constante búsqueda de sustancias para el beneficio de la salud, ha logrado reconocer diversas propiedades en los metabolitos secundarios, lo cual ha despertado el interés de los investigadores por el campo de los productos naturales con el fin de hallar nuevas alternativas terapéuticas. En este sentido se tiene que, la búsqueda de nuevas sustancias con actividad antimicrobiana es uno de los estudios más frecuentemente reportados. El término antimicrobiano se refiere a la capacidad que tiene una sustancia natural o producto químico para detener la multiplicación de los microorganismos. Desafortunadamente la lucha contra los microorganismos patógenos continúa retando al sector salud en gran parte del mundo, tanto de los países desarrollados como los que están en vías de desarrollo y la razón principal es la resistencia que presentan algunos de estos frente a los fármacos de uso común. Otra de las áreas con gran enfoque en la actualidad es la búsqueda de sustancias con actividad antioxidante. Los radicales libres son especies altamente reactivas y la acumulación de estos puede causar estrés oxidativo en las células y propiciar patologías tales como cáncer, diabetes, enfermedades hepáticas, envejecimiento prematuro, entre otras. Diversas investigaciones han determinado que los efectos nocivos de los radicales libres, pueden aminorarse por acción de los agentes antioxidantes entre los que se encuentran los polifenoles, flavonoides, carotenoides, vitaminas E y C. Otro reto para los investigadores es el estudio de agentes con actividad antitumoral. El cáncer es una enfermedad compleja que envuelve diversos cambios en la fisiología de la célula, provocando el crecimiento descontrolado de la misma. El proceso biológico por el cual las células normales son transformadas en células cancerígenas ha sido objeto de numerosas investigaciones. Una de las principales interrogantes es el origen del cáncer; conocer cual o cuales son los factores que dan inicio a la formación de las células neoplásicas, para poder formular estrategias claras y combatir propiamente dicha enfermedad, sin causar daño severo a las células normales. Es por esto que, el descubrimiento de nuevas sustancias químicas con potencial efecto farmacológico representa una alternativa de gran importancia en el área de la salud. Por esta razón, la ciencia moderna se plantea diversos retos, entre estos, la necesidad de desarrollar estrategias novedosas de tratamiento y profundizar más los estudios para conseguir moléculas nuevas que muestren mayor efectividad y sean menos tóxicas para el organismo.

Dra. Janne del Carmen Rojas Vera  
Instituto de Investigaciones  
Facultad de Farmacia y Bioanálisis  
Universidad de Los Andes

## REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA

Vol. 60 N° 2, julio - diciembre 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

Total phenolic, flavonoids content and antioxidant activity of ethanolic extracts of ecuadorian plants

**Fenoles totales, contenido de flavonoides y actividad antioxidante de los extractos etanólicos de plantas ecuatorianas**

Autores: Rondón María, Moncayo Shirley, Cornejo Xavier, Plaza Claudia.....3

Un modelo de supervivencia bivariante para eventos dependientes bajo el enfoque de funciones cópulas.

**A bivariate survival model for dependent events under the copula functions approach.**

Autores: Peña Jesús, Ramoni Josefa, Giampaolo Orlandoni ..... 13

Estudio de la composición química de los aceites esenciales de las hojas y flores de *Leonotis nepetifolia* (L.) R. Br. (Lamiaceae).

**Study of the chemical composition of the essential oils from leaves and flowers of *Leonotis nepetifolia* (L.) R. Br. (Lamiaceae).**

Autores: Araque Emmanuel, Urbina Daniela, Morillo Marielba, Rojas-Fermín Luis, Carmona Juan.....25

Revista de la Facultad de Farmacia. Seis décadas de trayectoria

Autor: Gil Otaiza Ricardo..... 31

Normas Editoriales ..... 35

Reglamento para el arbitraje ..... 50

Índice acumulado .....52

Artículo original

# Total phenolic, flavonoids content and antioxidant activity of ethanolic extracts of ecuadorian plants

## Fenoles totales, contenido de flavonoides y actividad antioxidante de los extractos etanólicos de plantas ecuatorianas

Rondón María<sup>1\*</sup>, Moncayo Shirley<sup>2</sup>, Cornejo Xavier<sup>3</sup>, Plaza Claudia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Organic Biomolecular Research Group. Faculty of Pharmacy and Bioanalysis. University of the Andes, Mérida, 5101, Venezuela.

<sup>2</sup>Laboratory of Biotechnology, Faculty of Natural Sciences, University of Guayaquil, Guayaquil, Ecuador.

<sup>3</sup>Herbarium GUAY, University of Guayaquil, Faculty of Natural Sciences, Guayaquil, Ecuador.

Recibido: julio de 2018 – Aceptado: septiembre de 2018

### RESUMEN

Diecisiete especies de plantas de la Provincia de Santa Elena de las costas de Ecuador fueron sometidas a análisis cualitativo y cuantitativo, con la finalidad de proporcionar información preliminar sobre posibles nuevas fuentes de plantas con propiedades antioxidantes que puedan contribuir a futuras investigaciones. El contenido total de fenoles y flavonoides fueron medidos a partir del extracto crudo etanólico empleando los reactivos Folin-Ciocalteu y cloruro de aluminio, respectivamente. Los valores del contenido de fenoles oscilaron en el rango entre  $21.79 \pm 0.02$  a  $19.28 \pm 0.1$  EAG/g extracto seco; mientras que el contenido de flavonoides se observó entre  $150.23 \pm 3.46$  a  $18.47 \pm 2.88$  EQ/g extracto seco; siendo *Cynophalla ecuadorica* la especie con el más alto valor de compuestos fenólicos; mientras que *Hyptis mutabilis* presentó el contenido más alto de flavonoides. La actividad antioxidante se evaluó empleando el método de DPPH (1,1-difenil-2-picryl-hidrazil). El extracto con mayor poder antioxidante fue el correspondiente a la especie *Cynophalla ecuadorica* ( $IC_{50} = 0.013 \pm 0.02$  mg/mL), seguido por *Vitex gigantea* ( $IC_{50} = 0.059 \pm 0.001$  mg/mL); *Swinglea glutinosa* ( $IC_{50} = 0.06 \pm 0.003$  mg/mL) y *Murraya paniculata* ( $IC_{50} = 0.08 \pm 0.01$  mg/mL). Hasta el momento, este es el primer reporte sobre el contenido

total de flavonoides y fenoles, así como de la actividad antioxidante de estas especies colectadas en Ecuador.

### PALABRAS CLAVE

Actividad antioxidante, flavonoides, fenoles totales, tamizaje fitoquímico, Ecuador.

### ABSTRACT

Seventeen plant species from Santa Elena province at Ecuador coast have been subjected to qualitative and quantitative phytochemical screening, in order to provide preliminary information about possible new source of plants with antioxidant capacity that might contribute to future research. Total phenolic and flavonoids content were measured on the crude ethanol extracts using Folin-Ciocalteu and aluminum chloride reagents, respectively. Values for phenolic content ranged between  $21.79 \pm 0.02$  to  $19.28 \pm 0.1$  GAE/g dry extract and for flavonoids content  $150.23 \pm 3.46$  to  $18.47 \pm 2.88$  QE/g dry extract; being *Cynophalla ecuadorica* the specie that exhibited the highest value of phenolic compounds; while *Hyptis mutabilis* showed the highest value of flavonoids. Antioxidant activity was evaluated by 1,1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl free radical (DPPH) scavenging. The most effective extract was *Cynophalla ecuadorica* ( $IC_{50} = 0.013 \pm 0.02$  mg/mL), followed by *Vitex gigantea* ( $IC_{50} =$

0.059±0.001 mg/mL); *Swinglea glutinosa* (IC<sub>50</sub>= 0.06±0.003 mg/mL) and *Murraya paniculata* (IC<sub>50</sub>= 0.08±0.01 mg/mL). To the best of our knowledge, this is the first report on the total phenolic, flavonoids content and antioxidant activity of these Ecuadorian species.

## KEY WORDS

Antioxidant activity, flavonoids, total phenols, phytochemical screening, Ecuador.

## INTRODUCTION

Polyphenolic compounds, anthocyanins, carotenoids and vitamins present in fruits, vegetables and many plants species have shown significant antioxidant properties [1,2]. This is due to a type of compounds that may play important roles in free radicals inhibition and are responsible for reducing oxidative stress produced as a consequence of reactions that undergo the lipids during normal aerobic metabolism, which generates free radicals and active oxygen species such as singlet oxygen and hydroxyl radicals causing destructive and lethal cellular effects. Antioxidant property found in phenolic compounds has advantages for human health since aids to prevent cardiovascular diseases, cancer, and neural disorders as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and atherosclerosis [3]. Several methods, *in vitro* and *in vivo*, are tested to measure antioxidant capacity of different fruit and herb extracts mediated by different mechanisms including hydrogen atom transfer (HAT), singlet electron transfer (ET) and reducing power and metal chelation [4,5,6]. In present investigation 1,1-diphenyl-2-picryl hydrazyl ( $\alpha,\alpha$ -diphenyl- $\beta$ -picryl hydrazyl), DPPH, radical scavenging assay was used. This is an ET-based method with HAT mechanism and is widely used either in preliminary screening or in evaluation of novel antioxidant compounds or natural product extracts. This activity is frequently reported as IC<sub>50</sub>, which is defined as the effective concentration of antioxidant necessary to decrease by 50% the initial DPPH concentration [3].

Considering the importance of identifying new source of components or extracts with antioxidant capacity

and to prove scientific information on some Ecuadorian plant species, our research group collected seventeen plant species belonging to different families that grow spontaneously in the dry forests of the Ecuadorian coast (Table 1). Ecuador is a megadiverse country with more than 17,000 vascular plant species [7], however most of these are still unexplored regarding its chemical and biological potential.

Moreover, some studies have revealed that one third of all Ecuadorian plants species are traditionally used by people of this country [8]. Some species studied in this investigation such as *Gustavia serrata* S.A. Mori and *Capparidastrium bonifazianum* (Cornejo & Iltis) Cornejo & Iltis have restricted distribution in coastal Ecuador, while *Cynophalla ecuadorica* (Iltis) Iltis & Cornejo and *Erythrina smithiana* Krukoff both also extends the pattern of distribution to northwestern Peru. The aim of this study is to determine the antioxidant capacity, flavonoid and phenolic contents in ethanolic extracts of selected plants. To the best of our understanding, this is the first report on the antioxidant activity of these species.

## MATERIAL AND METHODS

### Plant material.

All the specimens were collected in February 2017 from Olón (Santa Elena Province; 1°41'52" S; 80°46'46" W) in the coast from Ecuador, about 195 kilometers northwest of Guayaquil and were identified by MsC Xavier Cornejo. Voucher specimens were deposited in the Herbarium GUAY of the Faculty of Natural Science of the University of Guayaquil, Ecuador. Table 1 shows the botanical species collected.

### Chemicals.

All reagents are of analytical grade: Quercetin (Acros Organic™); ascorbic acid, gallic acid, potassium acetate, sodium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, lead acetate, sulphuric acid, ferric chloride (Fisher); Folin-Ciocalteu reagent (MP Biomedicals LLC), Aluminium chloride (BDH Chemical) and 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH 90%) was provided by Sigma-Aldrich (Steinheim, Germany). Methanol and ethanol used were supplied by Merck.

**TABLE 1:**  
Species collected from Olón (Ecuadorian coast)

Species	Vernacular name and uses	Family	Code
<i>Alternanthera</i> sp.		Amaranthaceae	s.n
<i>Xanthosoma dodsonii</i> Croat		Araceae	s.n.
<i>Liabum eggersii</i> Hieron.		Asteraceae	Rubio 1986
<i>Parthenium hysterophorus</i> L.		Asteraceae	Cornejo & Bonifaz 2154
<i>Hippobroma longiflora</i> (L.) G. Don		Campanulaceae	Cornejo & Bonifaz 5322
<i>Capparidastrum bonifazianum</i> (Cornejo & Iltis) Cornejo & Iltis	Maduro, food	Capparaceae	Cornejo & Bonifaz 1308
<i>Cynophalla ecuadorica</i> (Iltis) Iltis & Cornejo	Decoction for stimulation	Capparaceae	Cornejo 7344
<i>Dioclea virgata</i> (Rich.) Amshoff		Fabaceae	s.n.
<i>Erythrina smithiana</i> Krukoff	Pepito colorado	Fabaceae	Cornejo 654
<i>Hyptis mutabilis</i> (Rich) Briq		Lamiaceae	Cornejo & Bonifaz 5796
<i>Vitex gigantea</i> Kunth	Pechiche, food	Lamiaceae	Cornejo 1798
<i>Gustavia serrata</i> S.A. Mori	Membrillo	Lecythidaceae	Cornejo & Bonifaz 947
<i>Murraya paniculata</i> (L.) Jack	Ornamental	Rutaceae	Bonifaz & Cornejo 2538
<i>Swinglea glutinosa</i> (Blanco) Merr.	Ornamental	Rutaceae	s.n.
<i>Solanum adhaerens</i> Willd.	Cariño de suegra	Solanaceae	Cornejo & Bonifaz 1303
<i>Stachytarpheta cayennensis</i> (Rich.) Vahl		Verbenaceae	Cornejo 4161

### Extraction.

Dried and ground aerial parts (50 g) were vigorously stirred and separately with 250 mL of ethanol at room temperature for 24 hours. The mixture was filtered and concentrated under reduced pressure at 60 °C. The obtained extracts were stored in a refrigerator at -4°C until the performance of analysis.

### Phytochemical screening.

Crude extracts were phytochemically evaluated to determine the presence of alkaloids, flavonoids, phenols, saponins, terpenoids, steroids, tannins, anthraquinones according to standard methods [9]. Any change of colours or precipitate formation was indicative of positive response to these tests.

### Total Phenolic Contents.

Total phenolic contents of each extract were determined using a Folin-Ciocalteu colorimetric method [10]. 1 mL properly diluted of each extract solution was mixed with 0.5 mL of Folin-Ciocalteu reagent. The reagent was pre-diluted, 10 times, with distilled water. After standing for 8 min at room temperature, 2 mL of (7.5% w/v) sodium carbonate solution were added. The solutions were mixed and allowed to stand for 30 min at room temperature. Then, the absorbance was measured with a spectrophotometer UV-visible Genesys 10 BIO at 765 nm. A standard calibration curve was prepared, using a gallic acid solution of (5, 10, 20, 25, 30, 40 and 50 µg/mL). Results are expressed as mg of

gallic acid equivalents (GAE)/100 g dry weight (dw) extract. Data are reported by means of at least three replications.

### Total Flavonoids Contents.

Total flavonoid content was estimated according to the method described by Zhishen [11]. 0.5 mL of properly diluted extract was mixed with 0.1 mL NaNO<sub>2</sub> (5% w/v). Additionally, 0.1 mL AlCl<sub>3</sub> (10 % w/v) was also added, 5 min later and leaved it to react for another 6 min and after reaction, 0.1 mL of potassium acetate 1 M solution was added; the mixture was completed up to 2.8 mL with distilled water. The solution was mixed carefully and the absorbance was measured with a spectrophotometer UV-visible Genesys 10 BIO at 415 nm. A calibration curve was plotted using quercetin as standard flavonoid reference (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 100 µg/mL). The results are expressed as mg of quercetin equivalents (QE)/100 g dry weight (dw) extract. Data are reported by means of at least three replication.

### DPPH radical method.

The antioxidant capacity of each extract was assessed using a method described by Lai [12]. A solution of DPPH• (6 x 10<sup>-2</sup> mM) in methanol was prepared, and 2.8 mL of this solution was mixed with 200 µL of each extract previously dissolved in methanol at concentration of 15, 30, 60, 125, 250, and 500 µg/mL (starting with a solution of 4 mg/

mL). The mixture were kept in the dark at room temperature for 30 min. The absorbance was measured on a spectrophotometer UV-visible Genesys 10 BIO at 517 nm. A solution of 2.8 mL of DPPH and 0.2 mL of methanol was used as negative control while ascorbic acid at the concentration of 176 µg/mL was used as standard antioxidant reference. Results are expressed as inhibition percentage (% IP) and are calculated following this equation [13,14]:

$$\%IP = [\text{Abs DPPH} - \text{Abs sample} / \text{Abs DPPH}] \times 100$$

The concentration required to obtain 50% of the maximum capacity of free radicals scavenging (IC<sub>50</sub>) were calculated by linear regression. Data are reported by means of at least three replications.

#### Statistical analysis.

Data was expressed by means of ± standard deviation (SD) of three replications in all tests. Data from the antioxidant activity assay was analyzed statistically by one-way variance analysis (ANOVA), followed by Tukey test using the statistical software SPSS 23.0 for Windows. P values less than 0.05 were considered statistically significant.

## RESULTS AND DISCUSSION

### Phytochemical screening

Ethanollic extracts were phytochemically evaluated through simple qualitative tests to observe the presence of secondary metabolites in the extracts. Results are shown in Table 2.

Alkaloids, tannins, flavonoids and triterpenes were the most abundant metabolites in all tested species. Particularly, *Hippobroma longiflora* (Campanulaceae); *Capparidastrum bonifaziarum*, *Cynophalla ecuadorica* (Capparaceae); *Dioclea virgata* (Fabaceae); *Gustavia serrata* (Lecythidaceae); *Hyptis mutabilis* (Lamiaceae) and *Solanum adhaerens* (Solanaceae) extracts showed abundant to moderate presence of alkaloids in all the assays carried out with Dragendorff, Mayer, Wagner and Bouchardat reagents. Although these species belonging to families that have reported the presence of alkaloids, the isolation and identification of alkaloids from these species is very limited in the scientific literature consulted and very few reports

have been found. (-)-lobeline, a type piperidine alkaloid, has been isolated from *Hippobroma longiflora*, with atherosclerosis and antihypertensive properties [15]. Additionally, other alkaloids such as tetrahydropyridine have been reported from *H. longiflora* [16]. Some species of *Gustavia* [17], *Dioclea* [18] *Erythina* [19] and *Solanum* [20] genus have shown presence of alkaloids with important biological activities.

Tannins and flavonoids were present between abundant to moderate, in most of the extracts assayed using FeCl<sub>3</sub> 5%, AcOPb 10 % solutions and NaOH 10% and Shinoda reagent, respectively, as detection methods. Previous investigations have reported the presence of this class of metabolites and its pharmacological activities. From *Dioclea* species, flavonoids have been isolated with vasodilation effect [21]. Novel flavonoids and its anti-inflammatory effects were reported from *Erythina livingstoniana* [20]. *Vitex gigantea*, known in Ecuador as “Pechiche” showed presence of polyphenols, although *Vitex* genus is known mainly by presence of iridoids, furthermore lignans and diterpenes have also been identified [22,23]. Additionally, from extracts of *M. paniculata* oxygenated flavones with antioxidant activity has been found recently [24].

Triterpenes and quinones were observed in all extracts, while saponins were poorly detected in all samples analyzed. Triterpens such as β-sistosterol, stigmasterol and spinasterol have been isolated from some species of *Alternanthera* [25], while triterpenoid lactones structurally related to oleanonic, betulinic and lantanilic acid with nematocidal properties were isolated from *Lantana camara* [26].

Quinones and anthraquinones were observed by using Borntrager reagent. *H. longiflora* and *G. serrata* exhibited abundant presence of these metabolites, while extracts of *V. gigantea*, *C. ecuadorica*, *L. eggersii* and *Althernantera sp.* showed moderate presence of these metabolites. Emodin, an anthraquinone derivative was reported of *Murraya tetramera* and other *Murraya* species [27].

**Table 2:** Phytochemical screening of ethanolic extracts of aerial parts

Botanical species	DR	MR	WR	BR	FeCl <sub>3</sub> 5%	AcOPb 10%	NaOH 10%	SR	SR*	L- BR	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Foam- I	BR*
<i>Alternanthera sp</i>	+	+	-	++	+++	++	+++	-	+++	+++	+++	-	++
<i>Xanthosoma dodsonii</i>	++	-	-	-	++	++	-	-	+++	-	-	-	-
<i>Liabum aggersii</i>	++	-	-	-	++	+++	-	-	++	-	+	-	++
<i>Parthenium hysterothorus</i>	++	-	-	-	+++	-	-	-	+++	-	+++	-	-
<i>Hippobroma longiflora</i>	++	++	++	+++	+++	++	+++	-	+++	+++	+++	-	+++
<i>Cappariadstrum bonifazianum</i>	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	-	-	++	-	-	-
<i>Cynophalla ecuadorica</i>	+++	+++	+++	++	++	+++	+	-	+	-	-	-	++
<i>Dioclea virgata</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-	+++	-	-	-
<i>Erythrina smithiana</i>	+++	-	-	-	+	-	-	-	+++	-	+++	+	-
<i>Hyptis mutabilis</i>	++	++	++	++	+++	+++	+++	-	+++	+++	+++	-	+
<i>Vitex gigantea</i>	++	-	-	-	++	++	++	++	+++	-	+++	+	++
<i>Gustavia serrata</i>	++	++	++	++	+++	++	+++	-	+++	+++	+++	-	+++
<i>Murraya paniculata</i>	++	++	-	-	+++	-	+++	-	+++	-	+++	-	-
<i>Swinglea glutinosa</i>	+++	++	++	-	-	+++	+++	+++	+++	+++	-	-	-
<i>Solanum adhaerens</i>	++	++	++	+++	-	+	-	-	+	+++	+	+	-
<i>Lantana sp</i>	-	-	-	-	+++	+++	-	-	+++	-	+++		
<i>Stachytarpheta cayennensis</i>	++	-	-	-	++	++	-	-	+++	+++	+	-	++

**Key:** (-) Absence; (+) Poor; (++) Moderate; (+++) Abundant. DR: Dragendorff reactive; MR: Mayer reactive; WR: Wagner reactive; BR: SR: Shinoda reactive; SR\* Salkowski reactive; L-BR: Lieberman-Burchard reactive; Foam-I: Foam (out sodium bicarbonate); BR\* Borntrager reactive.

### Phenols and Flavonoids contents

Phenolic contents, was expressed as gallic acid equivalents using the linear regression equation ( $y=0.0618x-0.4436$ )  $r^2=0.9984$ . All samples analyzed showed at range between  $21.79\pm 0.02$  GAE/g dry extract to  $19.28\pm 0.1$  GAE/g dry extract (Table 3), where *C. ecuadorica* revealed the highest value while *H. longiflora* showed the lowest. No significant differences in phenolic content were observed in all the extracts analyzed.

When comparing the results obtained with previous reports for these species, it was only found the analysis of phenolic content for *M. paniculata* carried out by Gautam et al., [28] which reported a

value of  $15.40\pm 0.38$  GAE for ethanolic extract while in the present study a higher value for the same species ( $20.56\pm 0.12$  GAE/g dry extract) was observed. Similarly, ethanolic extract of *S. cayennensis* reported by Onofre et al., [29], exhibited a significantly lowest range value ( $6.99\pm 0.02$  GAE/g dry extract and  $8.23\pm 0.08$  GAE/g dry extract) comparing to the reported in this investigation ( $20.04\pm 0.03$  GAE/g dry extract).

Gallic acid is a phenolic compound commonly present in plant; it shows a variety of pharmacological activities such as antioxidant, anticancer, anti-inflammatory, neuroprotective and has also been used in phytomedicine [30].

On the other hand, the amount of total flavonoids found in the extracts were determined using the regression equation standard ( $y=0.00117x+0.0483$ )

$r^2 = 0.9906$ . Results demonstrated a wide range between  $150.23 \pm 3.46$  QE/ g dry extract to  $18.47 \pm 2.88$  QE/ g dry extract, being the highest value observed in *H. mutabilis* and the lowest value in *E. smithniana*.

Furthermore, *H. longiflora* expressed the second highest value ( $148.27 \pm 0.55$  QE/ g dry extract). Moderate levels were found in *Lantana sp.*, *C. bonifaziarum* and *G. serrata* with the following values  $94.94 \pm 1.66$ ;  $91.41 \pm 6.72$  and  $91.01 \pm 2.41$  QE/ g dry extract, respectively. Results on phenolic and flavonoids content such as DPPH inhibition percentage are shown in the Table 3, Figure 1 and 2. Results observed in present investigation regarding total phenols in ethanolic extracts are in accordance to phytochemical screening described in table 2.

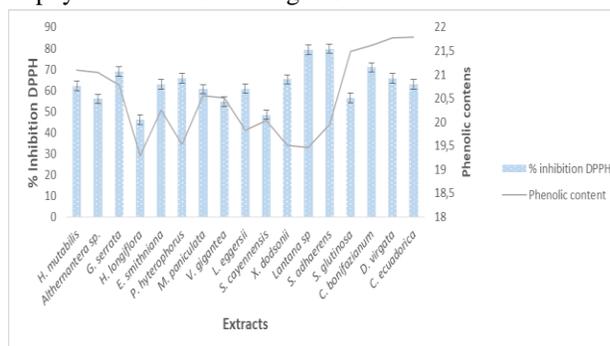


Figure 1: Phenolic content and DPPH inhibition percentage

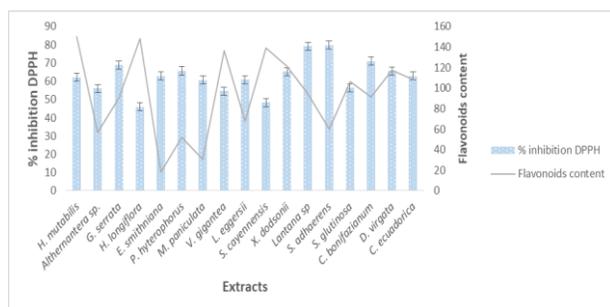


Figure 2: Flavonoids content and DPPH inhibition percentage.

### Antioxidant Activity

In this study, DPPH assay was used for the *in vitro* evaluation of ethanolic extracts and demonstrated the presence of antioxidant compounds therein. Results are shown in Figures 1, 2 and Table 3. The

inhibition values of the extracts were expressed at the concentration of 4 mg/mL. Most of the extracts showed from high to weak percentage of inhibition ( $79.77 \pm 0.055$  % to  $46.04 \pm 0.007$  %).

The highest DPPH value was observed for *Solanum adhaerens*  $79.77 \pm 0.005$  %; followed by *Lantana sp*  $79.29 \pm 0.05$  %. An analysis by Anova revealed that there is no significant difference ( $p > 0.05$ ) on percentage of inhibition between the samples and ascorbic acid ( $86.73 \pm 0.01$  %). Lowest percentage of inhibition was observed in *Stachytarpheta cayennensis* and *Hippobroma longiflora*, showing a very weak scavenging capacity  $\leq 50$  % ( $48.36 \pm 0.01$  % and  $46.04 \pm 0.007$ %, respectively) therefore it was not possible to calculate the  $IC_{50}$  values by linear regression (the minimum amount of plant extracts necessary to decrease the concentration of initial DPPH absorbance is 50%).

On the other side, *C. ecuadorica* ( $0.013 \pm 0.02$  mg/mL) showed the best antioxidant capacity even higher than the ascorbic acid used as control ( $0.039$  mg/mL) followed by *V. gigantea* ( $0.059 \pm 0.001$  mg/mL); *S. glutinosa* ( $0.06 \pm 0.003$  mg/mL) and *M. paniculata* ( $0.08 \pm 0.01$  mg/mL). No significant difference was observed between the sample assay and ascorbic acid used as control ( $p > 0.05$ ). The lowest antioxidant capacity ( $IC_{50}$   $1.90 \pm 0.03$  mg/mL) was observed for *C. bonifaziarum* and *Alternanthera sp.* ( $IC_{50}$   $1.44 \pm 0.24$  mg/mL).

Numerous investigations indicate that there are a strong relationship between the phenolic and flavonoids content and the antioxidant activity, this may be due to the redox property and metal chelation potential of these secondary metabolites [1, 2, 31,32]. In the present study, no significant correlation could be observed between the total phenolic and flavonoids content and antioxidant capacity of the plant extracts analyzed. Ethanolic extract of *C. ecuadorica* exhibited  $108.66 \pm 4.83$  QE/ g dry extract and  $21.79 \pm 0.02$  GAE/g dry extract while *H. mutabilis* showed  $150.23 \pm 3.46$  QE/ g dry extract and  $21.09 \pm 0.11$  GAE/g dry extract with a  $IC_{50}$   $0.49 \pm 0.04$  mg/mL. Furthermore, *S. adhaerens* showed  $60.03 \pm 3.88$  QE/ g dry extract and  $19.95 \pm 0.14$  GAE/g dry extract, however the  $IC_{50}$  was  $0.34 \pm 0.08$  mg/mL.

**Table 3:** Total phenolic and flavonoids content, percentage inhibition measured by the DPPH method and IC<sub>50</sub> values of examined extracts plants.

Sample	<sup>a</sup> Total phenolic	<sup>b</sup> Total flavonoids	<sup>c</sup> %I	<sup>d</sup> IC <sub>50</sub>
<i>Alternanthera sp.</i>	21.05±0.1	56.50±2.21	56.00±0.02	1.44±0.24
<i>Capparidastrium bonifazianum</i>	21.62±0.06	91.41±6.72	70.89±0.01	1.90±0.03
<i>Cynophalla ecuadorica</i>	21.79±0.02	108.66±4.83	62.93±0.01	0.013±0.002
<i>Dioclea virgata</i>	21.77±0.08	117.29±4.40	65.82±0.02	0.21±0.04
<i>Erythrina smithiana</i>	20.25±0.21	18.47±2.88	62.83±0.009	0.13±0.001
<i>Gustavia serrata</i>	20.78±0.09	91.01±2.41	68.85±0.002	0.82±0.005
<i>Hippobroma longiflora</i>	19.28±0.10	148.27±0.55	46.04±0.007	*
<i>Hyptis mutabilis</i>	21.09±0.11	150.23±3.46	62.07±0.002	0.49±0.04
<i>Lantana sp.</i>	19.46±0.23	94.94±1.66	79.29±0.05	0.19±0.004
<i>Liabum eggersii</i>	19.82±0.09	67.88±3.32	60.89±0.01	0.86±0.01
<i>Murraya paniculata</i>	20.56±0.12	30.62±3.88	60.62±0.01	0.08±0.01
<i>Parthenium hysterophorus</i>	19.52±0.01	52.19±1.10	65.73±0.0004	0.14±0.01
<i>Solanum adhaerens</i>	19.95±0.14	60.03±3.88	79.77±0.005	0.34±0.08
<i>Stachytarpheta cayennensis</i>	20.04±0.03	138.86±4.43	48.36±0.01	*
<i>Swinglea glutinosa</i>	21.49±0.01	106.31±2.77	56.43±0.01	0.06±0.003
<i>Vitex gigantea</i>	20.51±0.05	136.11±1.92	54.65±0.01	0.05±0.001
<i>Xanthosoma dodsonii</i>	19.51±0.12	121.60±2.93	65.25±0.09	0.67±0.06
Ascorbic acid			86.76±0.01	0.039±0.08

Results are the mean of three data <sup>a</sup> As gallic acid equivalent (mg/100 g dry weight); <sup>b</sup> As quercetin equivalent (mg/100 g dry weight); <sup>c</sup> Percentage of Inhibition of DPPH (at 4 mg/mL); <sup>d</sup> IC<sub>50</sub> (mg/mL) using ascorbic acid as reference; \*Not calculated.

Additionally, *Stachytarpheta cayennensis* and *Hippobroma longiflora* showed the lowest DPPH inhibition percentage (< 50%), even though phenolic levels were 138.86±4.43 and 148.27±0.55 QE/ g dry extract, respectively.

It is known that molecular antioxidant response of polyphenols compounds varies remarkably, depending on their chemical structure. The number of phenolic hydroxyl groups may play an important role in their scavenging activity [33]. Thus, the low scavenging capacity in both cases may be attributed to the presence of flavonoids whose chemical structure

possesses glycosylated or substituted hydroxyl groups, which might the antioxidant capacity of flavonoids. To date few reports on isolated and identification of flavonoids and phenolic compounds from these species has been found, this presumption has permitted to explain the results observed and is widely documented in the scientific literature [34].

Some highly oxygenated flavonoids have been isolated from *M. paniculata* [35], which might explain the excellent antioxidant activity observed to this species. *Vitex* genus (Lamiaceae) is frequently related to the flavonoids isolated with potent antioxidant activity and particularly in China are widely used in traditional medicine [22]. Other compounds such as lignans, diterpenoids, triterpenoids and phenolic glycosides isolated of *Vitex* genus have exhibited satisfactory antioxidant and anti-inflammatory properties [36].

On the other hand, some researchers have demonstrated a considerable antioxidant activity for *S. cayenensis* from Brazil with IC<sub>50</sub> values in the range between 38.60±5.42 to 288.44±22.12 µg/mL [29]; while *S. cayenensis*, included in this study, showed a percentage of inhibition ≤ 50%, thus, it was not possible to calculate the IC<sub>50</sub>. Similarly, hydroxyl radical scavenging activity was observed between *P. hysterothorus* from India, (75-77%) [37] and *P. hysterothorus* from Ecuador, which showed percentage of inhibition of 65.73%. These marked differences in polyphenolic content values and the ability to scavenge free radicals between species of the same genus may be due to several factors such as genetic and environmental conditions in where these species grow [38].

## CONCLUSION

In present study, seventeen plant extracts from Ecuador were tested with respect to their total phenolic and flavonoids content, and antioxidant capacity using DPPH method. This research showed that ethanolic extract of *C. ecuadorica* has excellent antioxidant activity followed by *V. gigantea*, *S. glutinosa* and *M. paniculata*, exhibiting a range of IC<sub>50</sub> between 0.013±0.02 mg/mL to 0.08±0.01 mg/mL. However, the highest flavonoids content was observed in *Hyptis mutabilis* and *Hippobroma longiflora*.

The antioxidant activity of the extracts may not be predicted based on its total phenolic content, therefore, it could be attributed to other class of compounds such as coumarins, anthraquinones, among others. Taking into account the results obtained in this research, these species could be promising source of natural antioxidants. However, more phytochemical analysis and *in vivo* studies are required to establish the safety of this species.

## REFERENCES

- [1] Chu YF, Sun J, Wu X, Liu RH. Antioxidant and antiproliferative activities of common vegetables. *J Agric Food Chem.* 2002; 50 (23): 6910–6916.
- [2] Sun J, Chu YF, Wu X, Liu RH. Antioxidant and antiproliferative activities of common fruits. *J Agric Food Chem.* 2002; 50 (25): 7449–7454.
- [3] Shahidi F, Zhong Y. Lipid oxidation and improving the oxidative stability. *Chem Soc Rev.* 2010; 39 (11): 4067–4079.
- [4] Alam MdN, Bristi NJ, Rafiqzaman Md. Review on *in vivo* and *in vitro* methods evaluation of antioxidant activity. *Saudi Pharm J.* 2012; 21 (2): 143-152.
- [5] Shahidi F, Zhong Y. Measurement antioxidant activity. *J Funct Foods.* 2015; 18, 757-781.
- [6] Brand-Williams W, Cuvelier ME, Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT Food Sci Technol.* 1995; 28 (1): 25–30.
- [7] Moraes M, Øllgaard B, Kvist LP, Borchsenius F, Balsley H. Botánica Económica de Los Andes Centrales. *Ecología en Bolivia.* 2007; 42 (1): 37-50.
- [8] de la Torre L, Cerón CE, Balslev H, Borchsenius F. A biodiversity informatics approach to ethnobotany: meta-analysis of plant use patterns in Ecuador. *Eco Soc.* 2012; 17, 15-27.
- [9] Harborne JB. *Phytochemical Methods. A Guide to Modern Techniques of Plant Analysis.* Chapman and Hall, London Ltd, 1973.
- [10] Singleton VL, Orthofer R, Lamuela-Raventó's RM, Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent. *Methods Enzymol.* 1999; 299, 152–178.
- [11] Zhishen J, Mengcheng T, Jianming W. The determination of flavonoid content in mulberry and

their scavenging effects on superoxide radicals. *Food Chem.* 1999; 64 (4): 555-559.

[12] Lai LS, Chou ST, Chao WW. Studies on the Antioxidative Activities of Hsian-tsoa (*Mesona procumbens* Hemsl) Leaf Gum. *J Agr Food Chem.* 2001; 49 (2): 963-968.

[13] Goupy PM, Hugues M, Boivin P, Amiot MJ. Antioxidant composition and activity of barley (*Hordeum vulgare*) and malt extracts and of isolated phenolic compounds. *J Sci Food Agr.* 1999; 79 (12): 1625-1634.

[14] Murillo EO, Lombo M, Tique M, Méndez MM. Potencial Antioxidante de *Bauhinia kalbreyeri* Harms (FABACEAE). *Inf Tecnol.* 2007; 18 (6): 65-74.

[15] Bai RR, Xiao XM, Xu JY. Current natural products with antihypertensive activity. *Chin N J Med.* 2015; 13 (10): 721-729.

[16] Kesting JR, Tolderlund IL, Pedersen AF, Witt M, Jaroszewski JW, Staerk D. Piperidine and Tetrahydropyridine Alkaloids from *Lobelia siphilitica* and *Hippobroma longiflora*. *J Nat Prod.* 2009; 72 (2): 312-315.

[17] a) Rondón M, García I, Cornejo X, Rojas J, Terán W. Phytochemical screening and antioxidant activity of seven medicinal plants species from Ecuador *Pharmacologyonline*, 2015; 3, 19-28; b) Rondón M, Moncayo S, Cornejo X, Santos J, Villalta D, Siguencia R, Duché J. Preliminary phytochemical screening, total phenolic content and antibacterial activity of thirteen native species from Guayas province Ecuador. *J King Saud Univ Sci.* 2017; disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.jksus.2017.03.009>.

[18] Ajayi OB, Adefioye A. Comparative study on chemical compositions, phytochemical screening and physico-chemical properties of the seeds of *Dioclea reflexa* *Ultra Chem.* 2012; 8 (2): 251-264.

[19] Merlugo L, Santos MC, San't LS, Cordeiro EWF, Batista LAC, Miotto STS, García CV, et al. Alkaloids in *Erythrina* by UPLC-ESI-MS and *In Vivo* Hypotensive Potential of Extractive Preparations *J Evid Based Complement Altern Med.* ID 959081 (2015) 12.

[20] Heretsch P, Giannis A. The Veratrum and Solanum alkaloids. *Alkaloids. Chem Biol.* 2015; 74, 201-232

[21] Lemos VS, Cortes SF, dos Santos MH, Ellena J, Moreira MEC, Doriguetto AC. Structure and vasorelaxant activity of floranol, a flavonoid isolated from the roots of *Dioclea grandiflora*. *Chem & Biodiversity.* 2006; 3, 635-645.

[22] Ping H, Da-Hong L, Cui-Cui J, Quan L, Xiao-Fei W, Zhan-Lin L, Hui-Ming H. Bioactive constituents from *Vitex negundo* var. *heterophylla* and their antioxidant and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activities. *J Funct Foods.* 2017; 35, 236-244.

[23] Bello OM, Ogbesejana AB, Osibemhe M. Iridoid glucosides from *Vitex grandifolia* displayed anti-inflammatory and Antileishmania effects and structure activity relationship. *J Appl Sci Environ Manage.* 2018; 22 (3): 373-378.

[24] Chao-hua Z, Zhen-lin L, Yan-ping L. Studies on antioxidant activities of methanol extract from *Murraya paniculata*. *Food Sci Human Well.* 2015; 4 (3): 108-114.

[25] Guo QL, Li B, Li J, Li JJ, Xia LY, Dong JX. Triterpenoid saponins of *Alternanthera philoxeroides* (Mart.) Griseb. *Yao Xue Xue Bao.* 2011; 46 (4): 428-431.

[26] Begum S, Ayub A, Shaheen B, Fayyaz S, Kazi F. Nematicidal triterpenoids from *Lantana camara*. *Chem & Biodivers.* 2015; 12, 1435-1442.

[27] Zhou Y, Lv H, Wang W, Tu P, Jiang Y. Flavonoids and anthraquinones from *Murraya tetramera* C.C. Huang (Rutaceae). *Biochem Syst. Ecol.* 2014; 57, 78-80.

[28] Gautam M, Gangwar M, Nath G, Rao Ch, Goel RK. In-vitro antibacterial activity on human pathogens and total phenolic, flavonoid contents of *Murraya paniculata* Linn. leaves. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2012; 1-4.

[29] Onofre SB, Santos ZMQ, Kagimura FY, Mattiello SP. Antioxidant activity, total phenolic and flavonoids contents in *Stachytarpheta cayennensis*, (Rich.) Vahl. (Verbenaceae). *J Med Plants Res.* 2015; 9 (17): 565-569.

[30] a) Yen G-Ch, Duh PD, Tsai HL. Antioxidant and pro-oxidant properties of ascorbic acid and gallic acid. *Food Chem.* 2002; 79 (3): 307-313; b) Sun G, Zhang S, Xie Y, Zhang Z, Zhao W. Gallic acid as a selective anticancer agent that induces apoptosis in SMMC-7721 human hepatocellular carcinoma cells. *Oncol Lett.* 2016; 11 (1): 150-158.

[31] Huda-Faujan N, Norihan A, Norrakiah AS, Babji AS. Antioxidant activity of plants methanolic extracts containing phenolic compounds. Afr J Biothechnol. 2009; 8 (3): 484-489.

[32] Rice-Evans CA, Miller NJ, Bolwell PG, Bramley PM, Pridham JB. The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids. Free Radical Res. 1995; 22(4): 375-383.

[33] Justino CG, Santosa MR, Canarioa S, Borgesa C, Florencio MH. Plasma quercetin metabolites: structure-antioxidant activity relationships. Arch Biochem Biophys. 2004; 432 (1): 109-121.

[34] Hopia AI, Heinonen M. Antioxidant activity of flavonol aglycones and their glycosides in methyl linoleate. J Am Oil Chem Soc. 1999; 76 (1): 139-144.

[35] Kinoshita T, Firman K. Highly oxygenated flavonoids from *Murraya paniculata*. Phytochem. 1996; 42 (4): 1207-1210.

[36] a) Hu P, Li DH, Hu X, Li SG, *et al.* Lignans and triterpenoids from *Vitex negundo* var. *heterophylla* and their biological evaluation. Fitoterapia. 2016; 111, 147-153.

[37] Kumar S, Mishar A, Pandey AK. Antioxidant mediated protective effect of *Parthenium hysterophorus* against oxidative damage using in vitro models BMC Complement Altern Med. 2013; 13, 120-129.

[38] Pirbaloutia AG, Firoznehada M, Crakerb L, Akbarzadeh M. Essential oil compositions, antibacterial and antioxidant activities of various populations of *Artemisia chamaemelifolia* at two phenological stages. Rev Bra Farmacog. 2013; 23 (6): 861-869.

Artículo original

## Un modelo de supervivencia bivariante para eventos dependientes bajo el enfoque de funciones cópulas.

A bivariate survival model for dependent events under the copula functions approach.

Peña G Jesús A<sup>1\*</sup>, Ramoni P Josefa<sup>2</sup>, Giampaolo Orlandoni<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Bioanálisis Clínico, Cátedra de Bioestadística, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida, 5101, República Bolivariana de Venezuela. <sup>2</sup>Facultad de Ciencias Económicas, Administrativas y Contables. <sup>3</sup>Departamento de Matemática y Estadística, Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, <sup>2,3</sup>Universidad de Santander, Bucaramanga, Santander, 4-72, Colombia.

Recibido: julio de 2018 – Aceptado: septiembre de 2018

### RESUMEN

Se propone un modelo de supervivencia bivariante para analizar los tiempos de ocurrencia de dos eventos de distinto tipo a lo largo del periodo de seguimiento de cada individuo. Este modelo está basado en el enfoque de las variables aleatorias no latentes, las funciones cópulas Arquimedianas y de la función media acumulada para eventos de distinto tipo no recurrentes. A partir de un conjunto de datos simulados referidos a la ocurrencia de dos eventos de distinto tipo para muestras de individuos de distinto tamaño y diferentes estructuras de dependencia no necesariamente lineal, se evalúa el rendimiento del modelo propuesto. Los resultados muestran que si ambos tiempos de fracaso, para cada tipo de evento, son independientes el modelo propuesto se simplifica al modelo no paramétrico de Kaplan y Meier. En caso contrario, se describe una estructura de dependencia entre ambos tiempos de fracaso cuyos pronósticos de supervivencia estimados, mediante el modelo de supervivencia bivariante con base en las funciones cópulas de la familia Arquimediana, son completamente distintos al caso anterior.

### PALABRAS CLAVE

Función de supervivencia, función acumulada media, función cópula, función cópula Arquimediana.

### ABSTRACT

A bivariate survival model is proposed to analyze the times of occurrence of two events of different types throughout the follow-up period of each individual. This model is based on the approach of non-latent random variables, the Archimedian copula functions and the cumulative average function for no recurrent events of different types. From a set of simulated data referred to the occurrence of two events of different types for samples of individuals of different sizes and different structures of dependence not necessarily linear, the performance of the proposed model is evaluated. The results show that if both failure time, for each type of event, are independent, the proposed model is simplified to the nonparametric model of Kaplan and Meier. Otherwise, a dependency structure between the two failure times is described whose estimated survival predictions, using the bivariate survival model based on the copula functions of the Archimedian, are completely different from the previous case.

### KEYWORDS

Survival function, cumulative average function, copula function, Archimedian copula function.

## INTRODUCCIÓN

En el área de la salud la variable tiempo de ocurrencia de algún evento de interés clínico ha sido analizada mediante un modelo de supervivencia univariante. El evento generalmente es de naturaleza terminal, como muerte o cualquier otra condición que reste la posibilidad de que el individuo sea observado nuevamente. El tiempo es el momento en que ocurre el evento de interés llamado tiempo de fracaso o de supervivencia. A cada individuo  $i$  con  $i = 1, 2, \dots, N$  le corresponde un periodo de seguimiento  $[0, \delta_i]$  donde  $\delta_i$  es el último instante de tiempo en que fue observado cada individuo. Sea  $T_i$  el instante de tiempo en que ocurrió el evento de interés para el  $i$ -ésimo individuo. Si  $T_i < \delta_i$  el tiempo registrado es el verdadero instante de tiempo en que ocurrió el evento, pero si  $T_i > \delta_i$  el evento de interés aún no ha ocurrido y el tiempo registrado es censurado a la derecha, debido a que el evento aún puede ocurrir. Por consiguiente, el tiempo registrado es  $T = \min\{T_i, \delta_i\}$ .

Ahora bien, al considerar la ocurrencia de dos o más eventos de distinto tipo  $k$  con  $k = 1, 2, \dots, K$  sobre un mismo individuo, el tiempo registrado para cada  $i$  es el tiempo mínimo de ocurrencia de cada evento,  $T = \min\{T_1, T_2, \dots, T_k, \delta_i\}$ , esto es, una vez observado el primer evento este censura la ocurrencia de los demás. Por ejemplo, distintas causas de muerte de cada paciente. Este tópico en la literatura estadística se conoce como riesgos en competencia [1].

Sin embargo, en el área clínica también se estudian eventos de naturaleza no terminal que pueden ser experimentados por cada individuo junto con un evento fatal, como muerte. Por ejemplo, recaída del paciente posterior a una intervención quirúrgica y el evento muerte. En este caso se puede analizar el evento que es más propenso a generar el evento fatal. Este enfoque en la literatura estadística se conoce como riesgos en semi-competencia [2]. Si el evento es recaída a partir de alguna causa en particular, él puede ser censurado por otros eventos como muerte por otra causa, recaída por otra causa, perdido en el estudio o mantenerse sano hasta finalizado el estudio. Estos eventos compiten entre sí para evitar la ocurrencia del evento principal, dando lugar a un tipo de censura conocida como censura informativa, esto es, los tiempos de fracaso y los censurados pueden ser dependientes [3].

En el área clínica pueden ser de interés eventos de naturaleza no terminal que no llevan a la ocurrencia de un evento fatal, sino que el individuo puede sobrevivir bajo la ocurrencia de algunos de estos eventos. Por ejemplo, el síndrome metabólico, el virus H1N1, lesiones cervico-vaginales, infertilidad, entre otras patologías, son eventos compuestos debido a que son producto de la combinación de otros eventos no terminales. Así, algunos eventos no terminales pueden tener la propiedad de generar otro evento. La ocurrencia de este nuevo evento puede suceder inmediata al evento anterior o por el contrario, el evento anterior puede retardar en cierta forma la ocurrencia del nuevo evento. Por ejemplo, el inicio del tratamiento clínico puede retardar la ocurrencia de alguna patología o recaída del paciente. Por consiguiente, los eventos producto de la combinación de otros eventos no terminales los hemos denominado evento compuesto. Este evento se genera a partir de la acumulación de eventos de distinto tipo a lo largo del periodo de seguimiento de cada paciente, lo que implica que, el investigador debe afrontar el problema de la dependencia entre los tiempos de fracaso de los diferentes tipos de eventos, pero no desde el punto de vista de los riesgos en competencia.

En consecuencia, el objetivo general de este artículo consiste en proponer un modelo de supervivencia para el análisis de la ocurrencia de eventos de distinto tipo experimentados durante distintos instantes de tiempo por el mismo individuo, cuyos tiempos de fracaso son dependientes. Este modelo está fundamentado en una función similar a la función acumulada media (MCF) [4], que en este caso es tratada para eventos de distinto tipo no recurrentes (FAMER $\bar{}$ ) y de las funciones cópulas de la familia Arquimediana. A partir de estas funciones se trata el problema tanto de dependencia como de independencia entre los tiempos de fracaso de distinto tipo experimentados por un mismo individuo a lo largo del tiempo. Por lo tanto, la combinación de ambas funciones genera un modelo de supervivencia muy particular cuyas probabilidades de supervivencia estimadas cambian considerablemente como función de las características de los tiempos de fracaso y en relación a que estos se consideren independientes.

La estructura de este artículo es como sigue, en la siguiente sección se muestra la descripción del modelo de supervivencia propuesto, luego se explica el modelo propuesto con base en las funciones cópulas y

finalmente la evaluación del modelo propuesto a partir de un conjunto de datos simulados obtenidos mediante la elaboración de un algoritmo a través de las librerías de R para funciones cópulas.

### Modelo de supervivencia propuesto

Se propone un modelo de supervivencia para analizar tiempos de fracaso de eventos de distinto tipo no recurrentes y de naturaleza no terminal experimentados por un mismo individuo  $i$  a lo largo de su propio periodo de seguimiento  $[0, \delta_i]$ . Sea  $T_{ik}$  los distintos instantes de tiempo en que fue observado un evento de tipo  $k$  para el  $i$ -ésimo individuo. Estos eventos o subeventos, con base en la definición operacional de cada uno, pueden tener la propiedad de constituir el evento compuesto. La composición del evento compuesto puede consistir de al menos un evento de tipo  $k$  con  $k = 1, 2, \dots, K$  y su significado dependerá del objetivo, aplicación e interés por parte del investigador, así como de la definición operacional del evento compuesto.

Supongamos que cada paciente está expuesto a la ocurrencia de  $K$  eventos de distinto tipo y no existe un orden particular de su ocurrencia, a menos que la naturaleza de cada evento o del evento compuesto así lo amerite. Además, una vez que ocurre el primer evento este no se repite (no es recurrente en el tiempo) hasta que se observa la ocurrencia del segundo evento y por consiguiente el evento compuesto. De acuerdo a la forma y secuencia acumulada en que van ocurriendo los eventos, para cada individuo se va generando un “proceso histórico acumulado” (PHA) durante  $[0, \delta_i]$ , siendo  $\delta_i$  el tiempo máximo de seguimiento censurado a la derecha, en ese instante de tiempo no se observa ninguno de los eventos de interés, es simplemente el “último” registro de cada paciente. Cada PHA genera una “función de un proceso histórico acumulado” (FPHA) denotada como  $Y_{ik}^*(t)$  con rango igual a 1, debido a que cada evento de distinto tipo  $k$  será observado sólo una vez en cada individuo  $i$  en el instante de tiempo  $t$ . En cambio, si cada evento tipo  $k$  es recurrente entonces  $Y_{ik}^*(t) > 1$ .

Sea  $Y_i^*(t)$  la cantidad total de eventos de distinto tipo experimentados por el  $i$ -ésimo individuo en el instante de tiempo  $t$ , entonces

$$\sum_{k=1}^K Y_{ik}^*(t) = Y_i^*(t) \quad (1)$$

Esto implica que el número total medio de eventos de distinto tipo  $k$  experimentados por los  $N$  individuos del estudio, denotado como  $M_k^*(t)$ , es

$$M_k^*(t) = \frac{1}{N} (Y_1^*(t) + Y_2^*(t) + \dots + Y_N^*(t)) \quad (2)$$

que llamaremos “función acumulada media para eventos de distinto tipo no recurrentes” (FAMER $\bar{R}$ ).

Sea  $G$  un subconjunto de eventos de distinto tipo  $k$  observados en cada individuo  $i$ , que conforman el evento compuesto,  $G = \{1, 2, \dots, g\}$  con  $g \leq K$ .

Si  $G = 1$ , significa que de los  $K$  posibles eventos que podría experimentar el  $i$ -ésimo individuo, sólo uno constituye el evento compuesto. Esto es, basta que ocurra sólo un evento de tipo  $k$  y el evento compuesto está presente, así, el  $i$ -ésimo individuo sobrevive (no experimenta el evento compuesto) si supera cada uno de los  $K$  posibles eventos a los que está expuesto. Por ejemplo, en el área clínica existen patologías que están presentes si el paciente padece sólo uno de sus síntomas, como es el caso de las bacterias patógenas, basta que el paciente experimente sólo una de ellas y el síndrome diarreico infeccioso está presente [5].

Si  $G = 2$ , significa que de los  $K$  posibles eventos que podría experimentar el  $i$ -ésimo individuo, sólo dos constituyen el evento compuesto, así, el  $i$ -ésimo individuo sobrevive si supera al menos  $K - 1$  posibles eventos. Por ejemplo, en el área clínica existen patologías compuestas por un subconjunto de eventos, como es el caso del síndrome metabólico, el dengue, el virus de H1N1, entre otras patologías. Cabe mencionar, que los eventos considerados son de naturaleza no terminal, así el  $i$ -ésimo individuo puede experimentar al menos uno de estos eventos y aun mantenerse con vida o no censurar la ocurrencia de los demás eventos, incluso estando presente el evento compuesto.

Por lo tanto, el evento compuesto puede ocurrir de  $\binom{K}{g}$  diferentes maneras posibles, cualquiera de estas combinaciones constituye el evento compuesto. Cada subconjunto  $g$  de eventos genera una función FAMER $\bar{R}$ , denotada como  $M_g^*(t)$ . Además, en cada instante de

tiempo  $t$  para el  $i$ -ésimo individuo se tiene una cantidad media de eventos de distinto tipo para todos los  $N$  valores poblacionales de la forma  $Y_{ig}^*(t)$  con  $Y_{ig}^*(t) = \sum_{k \in G} Y_{ik}^*(t)$ . Se puede probar a partir de las ecuaciones (1) y (2) que

$$M_g^*(t) = E_i\{Y_{ig}^*(t)\} = \sum_{k \in G} M_k^*(t) \quad (3)$$

siendo un estimador de  $M_g^*(t)$  la media aritmética clásica, con  $Y_{ig}^*(t)$  la cantidad de eventos de distinto tipo experimentados por el  $i$ -ésimo individuo en el instante de tiempo  $t$  en función del evento compuesto.

Para calcular los valores de la expresión (3), se ordenan los instantes de tiempo en que ocurrió cada evento. Supongamos tenemos  $L$  de esos instantes de tiempos de fracaso,  $t_{(1)} < t_{(2)} < \dots < t_{(L)}$ , donde cada  $t_{(l)}$  con  $l = 1, 2, \dots, L$  es el instante de tiempo ordenado en que ocurrió un evento de distinto tipo  $k$ .

Sea  $Y^*(t)$  la cantidad de individuos en riesgo de experimentar un nuevo evento en cada  $t_{(l)}$ . Si  $t_{(l)}$  es censurado,  $Y^*(t) = N - 1$ ; en caso contrario,  $Y^*(t) = N$ . En cada  $t_{(l)}$  se tiene la cantidad de veces que ocurrió el evento tipo  $k$ , que es equivalente a la cantidad de individuos que experimentaron el evento tipo  $k$  en  $t_{(l)}$ , denotado como  $Y_k^*(t)$  o  $Y_g^*(t)$  dependiendo del caso. Para cada  $t_{(l)}$  se tiene el incremento medio de nuevos eventos de distinto tipo por individuo, así

$$m_k^*(t) = \frac{Y_k^*(t)}{Y^*(t)} \quad (4)$$

que con base en la ecuación (3) se tiene que  $M_k^*(t)$  se obtiene sumando los incrementos precedentes,  $m_k^*(t)$ , esto es

$$M_k^*(t) = \sum_{\{t_{(l)} < t\}} m_k^*(t_{(l)}) \quad (5)$$

lo que implica que la población de valores tiene una curva media  $K$ -variante, dada por

$$[M_1^*(t), M_2^*(t), \dots, M_K^*(t)] \quad (6)$$

En particular, las expresiones (4), (5) y (6) también se cumplen con base en el evento compuesto  $g$ , lo que implica que a partir de la expresión (3), que

$$M_g^*(t) = \sum_{k \in G} M_k^*(t) = \sum_{k \in G} \sum_{\{t_{(l)} < t\}} m_k^*(t_{(l)}) \quad (7)$$

La expresión (7), también se cumplen cuando el evento compuesto  $g$  consta de todos los  $K$  eventos que puede experimentar cada individuo, similar a la construcción de la función MCF indicada en [4].

Ahora bien, en el análisis de supervivencia clásico univariante, como se indica en [6], una forma de obtener la función de supervivencia es mediante

$$S_T(t) = P[T > t] = \exp(-\Lambda(t)) \quad (8)$$

donde  $\Lambda(t)$  es la función de riesgo acumulada, cuyo evento de interés es de naturaleza terminal. Entre las funciones  $M_k^*(t)$  y  $\Lambda(t)$  existe cierta similitud, aunque conceptualmente son diferentes. El dominio de ambas funciones es  $[0, \infty)$ ,  $\Lambda(t)$  mide el riesgo acumulado de experimentar el evento terminal como máximo en el instante de tiempo  $t$ , y  $M_k^*(t)$  es la cantidad media acumulada de eventos de distinto tipo experimentados en el instante de tiempo  $t$ . Por consiguiente, se propone que la función de supervivencia también puede ser determinada mediante

$$S_T(t) = \exp(-M_k^*(t)) \quad (9)$$

La expresión (9) coincide con el estimador no paramétrico de [7] cuando los tiempos de fracaso son independientes. Además, es un estimador no paramétrico debido a que no involucra supuestos acerca de la población de curvas acumuladas ni parámetros a ser estimados. En consecuencia, se sugieren las siguientes proposiciones:

**Proposición 1:** Sea  $g$  el conjunto de eventos de tipo  $k$  que conforman el evento compuesto,  $g$  puede contener como máximo  $K$  eventos de distinto tipo. Si  $M_g^*(t)$  es la cantidad media acumulada de eventos de distinto tipo  $k$  experimentados por el mismo individuo durante el instante de tiempo  $t$ , entonces  $M_g^*(t) \equiv \Lambda(t)$  donde  $\Lambda(t)$  es el riesgo acumulado obtenido a partir del riesgo simple  $\lambda(t)$  para el análisis de la ocurrencia de sólo un evento de naturaleza terminal.

**Proposición 2:** El evento compuesto  $g$  es producto de la combinación de otros eventos. Si tenemos una muestra aleatoria de  $N$  individuos y en cada uno se

observó el evento compuesto, entonces las funciones  $m_g^*(t)$  y  $\lambda(t)$  son equivalentes, esto es,  $m_g^*(t) \equiv \lambda(t)$ .

**Proposición 3:** Sea una muestra aleatoria de  $N$  individuos y se considera que cada uno experimentó  $K$  eventos de distinto tipo durante el periodo de seguimiento  $[0, \delta_i]$  con  $i = 1, 2, \dots, N$ , entonces la función de supervivencia conjunta  $S_{12\dots K}(t_1, t_2, \dots, t_K)$  está dada por

$$S_{12\dots K}(t_1, t_2, \dots, t_K) = \exp\left(-\sum_{k=1}^K M_k^*(t_k)\right) \quad (10)$$

de donde se obtiene que

$$S_{12\dots K}(t_1, t_2, \dots, t_K) = \prod_{k=1}^K S_k(t_k) \quad (11)$$

En relación con la expresión (9) y la Proposición 3, como se indica en [8], la función de supervivencia global es igual al producto de las funciones de supervivencia marginales, pero bajo el esquema de riesgos en competencia. Sin embargo, en este caso también se cumple dicha igualdad. La demostración de estas proposiciones se muestran en el Apéndice de este artículo.

Si los tiempos de supervivencia,  $T_{ik}$ , de los diferentes tipos de eventos son dependientes el modelo de supervivencia propuesto está basado en las funciones cópulas. Estas funciones permiten obtener un modelo de supervivencia multivariante a partir de las funciones de supervivencia marginales para cada tipo de evento.

### Modelo propuesto a partir de las funciones cópulas

Sean  $T_1, T_2, \dots, T_K$  variables aleatorias continuas definidas como  $T_k: \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ ,  $k = 1, 2, \dots, K$  sobre el espacio de probabilidad  $(\Omega, \mathcal{A}, \mathcal{P})$ . Las funciones  $F_1, F_2, \dots, F_K$  son funciones de distribución inducidas por las variables aleatorias sobre el espacio de probabilidad  $(\mathbb{R}, \mathcal{B}, \mathcal{P}_T)$ , con  $F_{T_k}: \mathbb{R} \rightarrow [0, 1]$  tal que  $F_{T_k}(t_k) = P[T_k \leq t_k]$ ,  $k = 1, 2, \dots, K$  donde  $\mathcal{B}$  son los conjuntos de Borel [9].

Supongamos que  $K = 2$ , entonces a cada par de números reales  $(t_1, t_2) \in \mathbb{R}^2$  le corresponde la terna  $(F_{T_1}(t_1), F_{T_2}(t_2), F_{12}(t_1, t_2)) \in \mathbb{R}^3$  con cada función

definida en el intervalo  $[0, 1]$ , esto es, a cada par de números reales  $(t_1, t_2)$  le corresponde un punto de la forma  $(F_{T_1}(t_1), F_{T_2}(t_2))$  en el espacio producto  $[0, 1]^2$  y a partir de este par ordenado se obtiene otro número de la forma  $F_{12}(t_1, t_2) \in [0, 1]$ . Así, podemos definir la función  $C$ , dada por

$$C: [0, 1] \times [0, 1] \rightarrow [0, 1] \quad (11)$$

$$(F_{T_1}(t_1), F_{T_2}(t_2)) \rightarrow F_{12}(t_1, t_2)$$

lo que implica que  $C(F_{T_1}(t_1), F_{T_2}(t_2)) = F_{12}(t_1, t_2)$  que es equivalente a escribir

$$C(F_{T_1}, F_{T_2}) = F(t_1, t_2) \quad (12)$$

Por ser  $F(t_1, t_2)$  función de distribución conjunta implica que la función  $C(F_{T_1}, F_{T_2})$  también lo sea, con la diferencia de que ahora sus componentes son funciones de distribución marginales univariantes. Por consiguiente, la función  $C$  como función de distribución bivalente recibe el nombre de función cópula [10].

**Definición 1:** Una función cópula es una función  $C$ ,  $C: [0, 1]^2 \rightarrow [0, 1]$  tal que

- (a) Para cada  $u, v$  en  $[0, 1]$ ,  $C(u, 0) = 0 = C(0, v)$  y  $C(u, 1) = u; C(1, v) = v$ .
- (b) Para cada  $u_1, u_2, v_1, v_2$  en  $[0, 1]$  con  $u_1 \leq u_2$  y  $v_1 \leq v_2$ , se tiene que

$$C(u_2, v_2) - C(u_2, v_1) - C(u_1, v_2) + C(u_1, v_1) \geq 0$$

En relación con la propiedad (a) indica que la función  $C$  posee una cota inferior y superior, y posee marginales distribuidas uniformemente en el intervalo  $[0, 1]$ . Con respecto a la propiedad (b) dice que la función  $C$  es 2-creciente. Por lo tanto, para cada  $(u, v) \in \text{Dom}C$  se tiene que  $0 \leq C(u, v) \leq 1$ , de ahí su interés en el estudio de las funciones de probabilidad para el caso de las variables aleatorias dependientes [10].

La importancia de las funciones cópulas se describe en el Teorema de Sklar (1959) [11]. Las funciones cópulas tienen la propiedad de conectar las funciones de distribución conjuntas a sus marginales. Además, representan una forma de estudiar medidas de dependencia de escala libre y permiten construir familias de distribuciones bivariantes a partir de marginales dadas. [12].

A través de la forma funcional de la función cópula, estas se clasifican en cópulas fundamentales, Elípticas, Arquimedianas, de valor extremo y Arquimax. La familia de cópulas fundamentales permite estudiar estructuras de dependencia casi perfecta positiva (comonotonidad), casi perfecta negativa (contramonotonidad) e independencia (cópula del producto), por lo cual sirven de referencia para las demás estructuras. En este artículo, el modelo de supervivencia bivalente propuesto está basado en la familia de cópulas Arquimedianas, debido a que estas cópulas comparten algunas de sus propiedades con la función de supervivencia y también resuelve el problema de identificabilidad del modelo tratado en [3], a partir del modelo de supervivencia no paramétrico (9) propuesto en la sección anterior.

Además, el modelo propuesto tiene la particularidad de que la ocurrencia de un evento no censura la ocurrencia de otro u otros eventos, debido a la composición del evento compuesto, esto es, todos los instantes de tiempo son observados. Sin embargo, aun estando presente el evento compuesto, este no censura la ocurrencia del resto de los eventos del conjunto  $\mathcal{g}$ , debido a que son eventos de naturaleza no terminal.

### Cópulas Arquimedianas

Las cópulas Arquimedianas son todas las funciones  $C(u, v)$  expresadas como

$$C(u, v) = \phi^{-1}(\phi(u) + \phi(v)) \quad (13)$$

La función  $\phi$  es la función generadora de la cópula Arquimediana, definida como  $\phi: [0,1] \rightarrow [0, \infty]$  con  $\phi(1) = 0$ , es continua, decreciente ( $\phi'(t) < 0$ ) y convexa ( $\phi''(t) > 0$ ) para todo  $0 < t < 1$ , con  $\phi(0) = \infty$ . Estas condiciones aseguran la existencia de la inversa  $\phi^{-1}$ . Cualquier función  $\phi$  con estas características es capaz de generar una función de distribución bivalente [13]. Las funciones cópulas con estas propiedades reciben el nombre de cópulas Arquimedianas estrictas y son las que tienen mejor ajuste con las funciones de supervivencia. Dentro de esta familia se encuentran las cópulas de Clayton, Frank, Gumbel y Joe, así como otras cópulas que se generan a partir de la combinación de estas como BB1, BB2, BB7 y BB8 [10].

### Función cópula de supervivencia bivalente propuesta

Sean  $T_1$  y  $T_2$  los tiempos de fracaso de dos eventos de distinto tipo que experimenta un mismo individuo. A su vez, suponemos que la ocurrencia de al menos uno de los eventos constituye el evento compuesto, lo que implica que la ocurrencia de uno de los eventos no censura la ocurrencia del otro evento. Por consiguiente el  $i$ -ésimo individuo sobrevive si no experimenta ambos eventos. De acuerdo a [14], la función de supervivencia bivalente está dada por

$$S_{12}(t_1, t_2) = P[T_1 > t_1, T_2 > t_2] \quad (14)$$

Sea  $C$  la función cópula definida entre las variables aleatorias  $T_1$  y  $T_2$ , entonces con base en (14) y [10] se tiene

$$S_{12}(t_1, t_2) = S_1(t_1) + S_2(t_2) - 1 + C(1 - S_1(t_1), 1 - S_2(t_2)) \quad (15)$$

Así, con base en las funciones cópulas se define la función  $C_\theta^S$  como  $C_\theta^S: [0,1]^2 \rightarrow [0,1]$  tal que,

$$C_\theta^S(u, v) = u + v - 1 + C(1 - u, 1 - v) \quad (16)$$

lo que implica que

$$S_{12}(t_1, t_2) = C_\theta^S(S_1(t_1), S_2(t_2)) \quad (17)$$

La función  $C_\theta^S$  es la cópula de supervivencia de  $T_1$  y  $T_2$ ,  $C(\cdot)$  en la expresión (16) es cualquier función cópula de la familia Arquimediana,  $S_k(t_k)$  con  $k = 1,2$  son las funciones de supervivencia marginales dadas por (9) para cada  $T_k$  con  $k = 1,2$  y  $\theta$  es el parámetro desconocido de la cópula, que indica el grado de dependencia entre ambas marginales, respectivamente.

Con base en el Teorema de Sklar [11], la función  $C_\theta^S$  une a través de la función de supervivencia conjunta sus funciones de supervivencia marginales. Además, por el Teorema de la Transformación Integral [9] se tiene que  $S_{T_k}(T_k) \sim U(0,1)$ ,  $k = 1,2$ ; así, cada componente de (17) converge a la distribución uniforme  $U(0,1)$ .

Al considerar la ocurrencia simultánea de dos eventos de distinto tipo sobre el mismo individuo, existe la posibilidad de que los instantes de tiempo en que ocurrieron estos eventos sean dependientes o independientes.

Si los tiempos de fracaso son dependientes, entonces la función de supervivencia bivalente está dada por

$$S_{12}(t_1, t_2) = C_{\theta}^S(e^{-M_1^*(t_1)}, e^{-M_2^*(t_2)}) \quad (18)$$

Si los tiempos de fracaso son independientes, la función de supervivencia bivalente de (18) se simplifica al producto de las funciones de supervivencia marginales, que es equivalente a la función cópula del producto y coincide con el modelo no paramétrico de Kaplan y Meier [7], esto es

$$S_{12}(t_1, t_2) = C_{\theta}^S(e^{-M_1^*(t_1)}, e^{-M_2^*(t_2)}) = \prod_{k=1}^2 e^{-M_k^*(t_k)} \quad (19)$$

Otra situación que podemos considerar es que el evento compuesto consta de todos los  $K = 2$  posibles eventos que experimenta cada individuo. Esto es, durante el periodo de seguimiento,  $[0, \delta_i]$ , cada individuo experimenta  $K$  fracasos. Por consiguiente, el  $i$ -ésimo individuo sobrevive si no experimenta al menos una de las componentes de  $K$ . En este caso, la función de supervivencia bivalente está dada por

$$S_{12}(t_1, t_2) = P[T_1 > t_1 \text{ ó } T_2 > t_2] \quad (20)$$

que en términos de funciones cópulas está dada por

$$S_{12}(t_1, t_2) = 1 - C_{\theta}(1 - S_1(t_1), 1 - S_2(t_2)) \quad (21)$$

La expresión (21) en [10] recibe el nombre de cópula, y para tiempos de fracaso independientes la expresión (21) se simplifica a

$$S_{12}(t_1, t_2) = 1 - \prod_{k=1}^2 (1 - S_k(t_k)) \quad (22)$$

La ecuación (22) no coincide con el estimador no paramétrico de Kaplan y Meier.

Por lo tanto, a partir de las expresiones (17) y (21) se estima la probabilidad de supervivencia como función de la estructura del evento compuesto, lo que hace que la probabilidad de supervivencia estimada sea diferente, con base en cada caso a ser analizado.

Considerar la ocurrencia de tres o más eventos donde al menos dos de los tiempos de fracaso de cada tipo de evento son dependientes, no se trata de una simple

generalización, se deben tomar en consideración algunas restricciones a partir de las funciones cópulas Arquimedianas multivariantes, que en este momento no es tema de interés.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Con el propósito de probar el modelo de supervivencia propuesto, se presenta un esquema de simulación para comparar las curvas de supervivencia cuando los tiempos de fracaso son dependientes versus tiempos de fracaso independientes.

Supongamos que cada individuo está expuesto a la ocurrencia de dos eventos, denotados como  $A$  y  $B$ , respectivamente. Primero vamos a considerar que el evento compuesto consta de al menos un evento y luego suponemos que consta de dos eventos. Así, para el primer caso la probabilidad de supervivencia está dada por la expresión (14) y para el segundo caso está dada por la expresión (20). En relación con la ocurrencia de los eventos, no existe un orden particular de ocurrencia entre ellos (a menos que la variable bajo estudio, tiempo de ocurrencia o permanencia, lo amerite, como en los casos donde se analiza el instante de tiempo en que el paciente padece alguna recaída en relación con el tiempo de intervención quirúrgica o muerte). Además, se tiene que  $Y_{iA}^* = Y_{iB}^* = 1, i = 1, 2, \dots, N$ .

Sean  $T_{iA}$  y  $T_{iB}$  los tiempos de fracaso de cada tipo de evento experimentados por el  $i$ -ésimo individuo. Las distribuciones bivariantes se generan a partir de marginales Weibull con parámetros de forma y escala  $\alpha_1 = 2, \beta_1 = 1$  y  $\alpha_2 = 2.1, \beta_2 = 1.1$ , para los tiempos de fracaso  $T_{iA}$  y  $T_{iB}$ , haciendo uso de la cópula de Frank de la familia Arquimediana.

Se simularon muestras de diferentes tamaños,  $N = \{600, 300, 100, 50, 20, 10\}$ , observando que la forma funcional de la cópula no varía en función del tamaño de la muestra. Por esta razón se muestra un ejemplo para una muestra de  $N = 600$  individuos. El periodo de seguimiento de cada individuo es aleatorio,  $[0, \delta_i]$ , con  $\delta_i$  como el último instante de tiempo en que fue observado cada individuo, pero en ese momento no se observa ninguno de los eventos  $A$  o  $B$ , esto es,  $\delta_i$  es un tiempo de fracaso censurado a la derecha, lo que implica que  $T_{ik} \leq \delta_i$ . Para este caso particular, se consideró que

la distribución de probabilidad de  $\delta_i$  es exponencial de parámetro 1 ( $\theta = 1$ ), que es independiente del resto de los instantes de tiempo registrados para cada individuo.

En cada instante de tiempo  $t_{(i)}$  donde se observa la ocurrencia de al menos uno de los eventos, se puede tener una cierta cantidad de individuos cuyos tiempos de fracaso son censurados. La suma de esta cantidad de individuos es igual a  $N$ , tal como se indica en [4].

En cuanto al grado de asociación entre los tiempos de fracaso, se consideraron desde independencia hasta un alto grado de dependencia para cada tamaño de  $N$ , cuyos valores son 0.00, 0.20, 0.60 y 0.85, obtenidos mediante el coeficiente de correlación tau de Kendall para funciones cópulas [10].

Cuando las variables aleatorias  $T_{iA}$  y  $T_{iB}$  son independientes, la función de supervivencia bivalente para estimar la probabilidad de superar ambos eventos, está dada por la ecuación (19) y la probabilidad de superar al menos uno de los eventos está dada por la ecuación (22). De lo contrario, usamos las ecuaciones (18) y (21), dependiendo del caso. En la sección siguiente se presentan los resultados, mediante la aplicación de estos modelos para estimar la probabilidad de supervivencia bivalente. Se elaboró para ello un algoritmo desarrollado con el software libre R [15] para funciones cópulas, mediante las librerías Copula y VineCopula [16], que puede ser solicitado vía e-mail.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La siguiente matriz de gráficos muestra las diferentes estructuras de dependencia que se pueden describir entre los tiempos de fracaso de los eventos  $A$  y  $B$ .

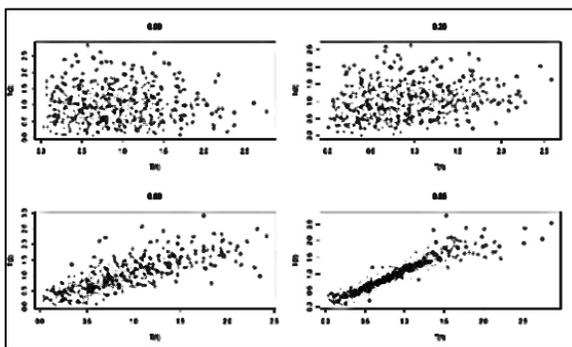


Fig. 1. Estructuras de Dependencia con tendencia positiva

El diagrama de dispersión ubicado en la parte superior izquierda, es una estructura con tiempos de ocurrencia de los eventos  $A$  y  $B$  independientes. Los demás casos son estructuras de dependencia con tendencia positiva que oscilan entre 0.20, 0.60 y 0.85. Esto significa que a medida que ocurre un evento, la ocurrencia del siguiente evento es casi inmediata. Sin embargo, la estructura de dependencia que se describa entre los tiempos de fracaso de ambos eventos también puede mostrar una tendencia negativa (0.00, -0.20, -0.60, -0.85), como se muestra en la figura 2.

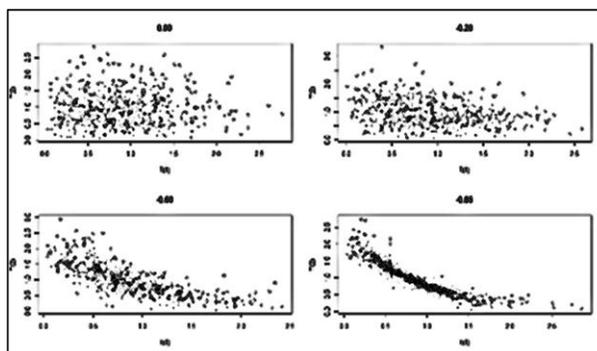


Fig. 2. Estructuras de Dependencia con tendencia negativa.

En este caso, la ocurrencia de un evento tiene la propiedad de retardar en cierta forma la ocurrencia del siguiente evento, dado que el grado de asociación entre los tiempos de fracaso sea menor a -0.60, aproximadamente. Por ejemplo, desde el punto de vista clínico, el inicio de un tratamiento médico en un instante de tiempo “temprano” puede retardar la ocurrencia de otro evento diferente como la reparación de alguna patología, pero el inicio “tardío” del tratamiento puede tener como consecuencia la reparación “temprana” del siguiente evento.

En vista de los diferentes grados de dependencia entre los tiempos de fracaso de los diferentes tipos de eventos, se tienen las siguientes curvas de supervivencia generadas a partir de los modelos de supervivencia propuestos (Figura 3), con base en los grados y estructuras de dependencia mostradas en la Figura 1. En particular se comparan dos estimadores, para dos diferentes composiciones del evento compuesto. Cuando los tiempos de fracaso son independientes, el modelo propuesto 1 (curva azul) se simplifica al producto de las funciones de supervivencia marginales (cópula del producto) que coincide con el modelo de Kaplan y Meir (curva gris). En caso contrario, a medida que el grado de dependencia entre los tiempos de fracaso

de ambos eventos, se incrementa, la separación entre las curvas (azul y gris) es proporcional.

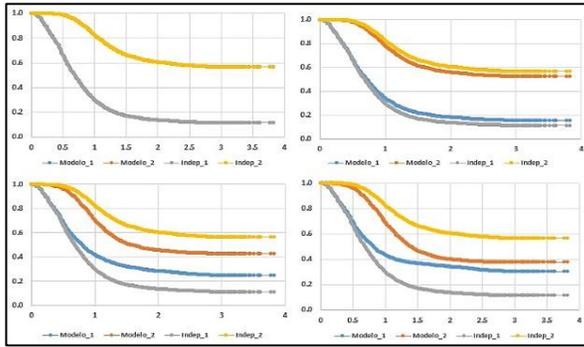


Fig. 3. Funciones de supervivencia estimadas mediante los modelos propuestos para tiempos de fracaso dependientes con tendencia positiva versus tiempos de fracaso independientes.

A partir de la Figura 3, las curvas de supervivencia identificadas de color amarillo (tiempos de fracaso independientes) y color ladrillo (tiempos de fracaso dependientes), estiman la probabilidad de supervivencia bajo la ocurrencia de al menos uno de los eventos  $A$  o  $B$  (ecuaciones 20, 21 y 22), respectivamente. La curva de color amarillo, en todos los casos se muestra por encima de resto de los modelos de supervivencia, indicando un mejor pronóstico de supervivencia a partir de ella. Sin embargo, esta probabilidad de supervivencia puede ser sobreestimada al no tomar en consideración el verdadero grado de dependencia que exista entre los tiempos de fracaso de cada tipo de evento. Si las estructuras de dependencia entre los tiempos de fracaso de los diferentes tipos de eventos tienen tendencia negativa (Figura 2) entonces las curvas de supervivencia estimadas a partir de los modelos bivariantes propuestos, están dados por (Figura 4):

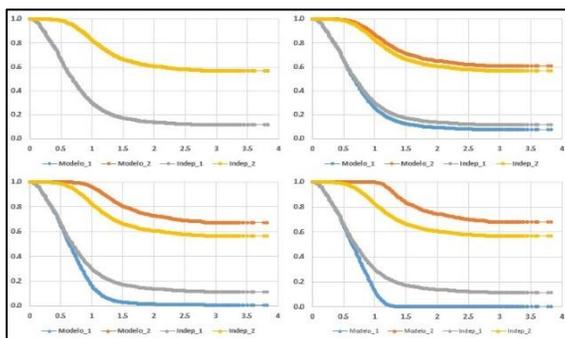


Fig. 4. Funciones de supervivencia estimadas mediante los modelos propuestos para tiempos de fracaso dependientes con tendencia negativa versus tiempos de fracaso independientes.

Si la relación de dependencia entre los tiempos de fracaso es negativa, la forma de las curvas de

supervivencia estimada cambia completamente, como se muestra en la Figura 4.

A menor grado de dependencia la separación entre las curvas de supervivencia es proporcional, pero en sentido contrario a lo mostrado en la Figura 3. La probabilidad de sobrevivir a la ocurrencia de al menos un evento (curva color azul) es menor que si los tiempos de fracaso fueran independientes (curva color gris). A pesar de que la curva de color gris muestra un mejor pronóstico de supervivencia esta es una probabilidad de supervivencia sobrestimada.

En relación con la ocurrencia de ambos eventos, la probabilidad de supervivencia es mayor (curva color ladrillo) que la probabilidad de supervivencia en relación con la ocurrencia de al menos uno de los eventos dado que los tiempos de fracaso son independientes (curva color amarillo). En este caso, la curva color amarillo es una subestimación de la verdadera probabilidad de supervivencia.

En cuanto a la estimación de los parámetros de la cópula Frank para cada uno de los casos considerados, se usó el método de máxima verosimilitud, obteniendo los siguientes pares de estimaciones:  $(\tau, \theta) = \{(0.0; 0.0), (0.2; 1.7), (0.6; 7.7), (0.85; 24.2)\}$  y  $(-\tau, \theta) = \{(0.0; 0.0), (-0.2; -1.7), (-0.6; -7.7), (-0.85; -24.2)\}$ .

Tratar la ocurrencia simultánea de dos o más eventos sobre un mismo individuo, en diferentes instantes de tiempo no es algo novedoso. Sin embargo, se pueden considerar algunas aristas que marcan la diferencia en relación con la metodología clásica. El método estadístico para tratar el problema de la ocurrencia de dos eventos sobre un mismo individuo es a través del método de riesgos en competencia mediante  $T = \min(T_1, T_2, \dots, T_k)$  o aplicando el método de combinación de riesgos propuesto por [17], que consiste en una generalización del estimador cópula gráfico [18] para más de dos riesgos en competencia. El estimador cópula gráfico resuelve el problema de identificabilidad y estima las distribuciones marginales para cada riesgo asumiendo una estructura de dependencia conocida usando una cópula específica para la distribución conjunta de los modos de fracaso [19]. Sin embargo, considerar  $T = \min(T_1, T_2, \dots, T_k)$  no siempre es el método más eficiente. Existen situaciones como las

mostradas en este artículo, vía simulación, donde es necesario conocer los diferentes instantes de tiempo donde ocurrió cada evento de distinto tipo debido a que ellos pueden ser dependientes y además, constituir lo que hemos denominado evento compuesto.

Si  $T_1$  y  $T_2$  son independientes y  $T = \min(T_1, T_2)$  el método de riesgos en competencia proporciona el mejor pronóstico de supervivencia en relación con la probabilidad de supervivencia global. Sin embargo, algunos investigadores consideran que el supuesto de independencia entre los  $T_{ik}$  de distinto tipo de eventos debe ser cuidadosamente considerado debido a que podemos estimar probabilidades de supervivencia sesgadas si la dependencia es ignorada. Al respecto, en [8] establece que al considerar la ocurrencia de distintos tipos de eventos durante el periodo de seguimiento de cada paciente, se observa una historia parcial del evento, lo que implica que independencia entre tiempos de fracaso de diferentes tipos de eventos rara vez puede ser asumida. Ahora bien, si la dependencia es ignorada el método de riesgos en competencia podría mostrar mejor pronóstico de supervivencia pero puede ser sesgada y por consiguiente se hace necesario plantear un modelo de supervivencia bivalente para tratar el problema de la dependencia entre los tiempos de fracaso de eventos de distinto tipo.

La probabilidad de supervivencia estimada varía de acuerdo a las características propias de los tiempos de fracaso de los diferentes tipos de eventos. Si se estudian distintas causas de muerte por paciente, el método de riesgos en competencia es el más apropiado. En cambio, si no se trata de causas de muerte sino de diferentes tipos de eventos no terminales que pudieran por ejemplo causar alguna patología en particular, el método propuesto puede ser una buena opción, aunque en todos los casos no proporcione el mejor pronóstico de supervivencia, en relación a un método clásico, debido a que lo importante es que el modelo usado capte la verdadera relación de dependencia que existe entre los diferentes tiempos de fracaso.

Por lo tanto, si los tiempos de fracaso realmente son dependientes pero los tratamos como si no lo fueran, la probabilidad de supervivencia puede ser subestimada o sobrestimada, dependiendo del caso. De lo contrario, la probabilidad de superar la ocurrencia de ambos eventos sigue estando dada por el estimador no paramétrico de

Kaplan y Meier. Este estimador es pionero en el análisis de supervivencia y actualmente aún continúa siendo uno de los de mayor uso en el campo de la bioestadística y otras áreas de la medicina donde se aplica la estadística como herramienta del análisis de datos clínicos.

Cabe señalar que a partir del modelo de supervivencia propuesto se pueden tratar problemas de interés práctico en relación a la supervivencia de los pacientes mediante el análisis de eventos de naturaleza no terminal. Puede ser de interés práctico para un Ginecólogo estudiar los instantes de tiempo en que ocurren las diferentes lesiones cervico-vaginales en una misma paciente, que pueden traer como consecuencia a lo largo del tiempo, el desarrollo del cáncer de cuello uterino (visto como evento compuesto). El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es una patología que también podemos considerar como un evento compuesto, debido a que se requiere hacer un seguimiento a cada paciente acerca de la evolución de los biomarcadores relacionados con esta patología, como son, los instantes de tiempo para cada paciente en que la carga viral plasmática sea mayor a 100000 copias o que la población linfocitaria sea menor de 200 células/mm<sup>3</sup> [20]. El modelo propuesto permite medir la probabilidad de supervivencia a partir de la ocurrencia de a lo sumo ambos eventos de naturaleza no terminal, lo que constituye la estructura y ocurrencia del evento compuesto. Así, estos y otros casos clínicos pueden ser tratados en un siguiente trabajo de investigación donde se muestre la aplicación del modelo de supervivencia propuesto.

## CONCLUSIONES

En el artículo se mostró que la probabilidad de supervivencia puede ser determinada a partir del conteo de eventos sobre un mismo individuo, analizados como variables aleatorias no latentes. De acuerdo al objetivo, aplicación e interés por parte del investigador los eventos pueden ser agrupados de tal manera que se defina un nuevo evento que hemos denominado evento compuesto.

El evento compuesto puede ser de interés particular en el área de la salud, debido a que muchas de las patologías estudiadas hasta hoy día son producto de una combinación de otras patologías. Esta situación puede generar que los distintos tipos de eventos que conforman

el evento compuesto, que por tener características similares entre sí, los instantes de tiempo en que ocurra cada evento sean dependientes, así como también, por el hecho de que comparten un elemento en común, el paciente o individuo bajo estudio.

Puede suceder que sobre un mismo individuo actúan varios eventos de distinto tipo y sin embargo, sus tiempos de fracaso sean independientes. Si ese es el caso, la probabilidad de supervivencia se determina mediante un modelo clásico del análisis de supervivencia, como el estimador no paramétrico de Kaplan y Meier, a partir del producto de las funciones de supervivencia marginales, que es equivalente a la función cópula del producto. Si se determina que los tiempos de fracaso son dependientes, la probabilidad de supervivencia se estima a través de una función cópula, cuya elección depende en parte de la forma funcional de la estructura de dependencia entre los tiempos de fracaso, y de la función acumulada media para eventos de distinto tipo no recurrentes (FAMER). Por consiguiente, una ventaja del modelo propuesto es que puede ser usado para cualquier caso ( $T_{ik}$  independientes o dependientes) debido a que, si los  $T_{ik}$  realmente son independientes, el modelo propuesto se simplifica al estimador no paramétrico de Kaplan y Meier (1958).

Ahora bien, si los tiempos de fracaso de los distintos tipos de eventos son dependientes y estos son tratados como independientes, la probabilidad de supervivencia estimada es sesgada y las decisiones tomadas a partir de estos resultados serán erróneas e ineficientes. Por lo tanto, dependiendo del área de aplicación de esta metodología estadística propuesta, el hecho de tener un mejor pronóstico de supervivencia podrá resultar a favor o en contra de cada una de las unidades bajo observación.

## APÉNDICE

### Demostración de Proposición 1

Sea  $Y_g^*(t)$  la cantidad de eventos de distinto tipo que conforman el evento compuesto experimentados por el mismo individuo en el instante de tiempo  $t$  y  $Y^*(t)$  el número total de individuos en el instante  $t$  en riesgo de experimentar un nuevo evento. La variable aleatoria  $Y^*(t)$  está sujeta a que los instantes de tiempo  $t$  sean o no censurados, esto es, si  $t$  es censurado,  $Y^*(t) = N -$

1, en caso contrario,  $Y^*(t) = N$ , así algunos individuos tienen chance de ser observados varias veces. Para que cada individuo  $i, i = 1, 2, \dots, N$  experimente el evento compuesto, requiere ser observado en diferentes instantes de tiempo a lo largo de su periodo de seguimiento  $[0, \delta_i]$ , donde  $\delta_i$  es el último instante de tiempo en que fue observado el  $i$ -ésimo individuo, pero en ese momento no ocurre ninguno de los eventos de interés. Así, la proporción de individuos que completan el evento compuesto en el instante de tiempo  $t$  está dada por,  $m_k^*(t) = Y_k^*(t)/Y^*(t)$ , lo que implica que la proporción de los que no experimentan este evento, esto es, los que sobreviven al instante de tiempo  $t$ , está dada por,  $1 - m_k^*(t)$ . Si los tiempos de fracaso en que ocurren los diferentes tipos de eventos son independientes, entonces la probabilidad de supervivencia está dada por el estimador no paramétrico de Kaplan y Meier (1958), esto es,  $S_{KM}(t) = \prod_{t_{(l)} < t} [1 - m_k^*(t)]$ . Por otro lado se tiene que,  $M_k^*(t) = \sum_{t_{(l)} < t} m_k^*(t)$ , es el número acumulado medio de eventos de tipo  $k$  en  $t$ , lo que implica que  $-\ln[S_{KM}(t)] \cong M_k^*(t)$ , que a su vez podemos escribir como  $-\ln[S_T(t)] \cong M_k^*(t)$ , de donde se tiene que  $S_T(t) = \exp(-M_k^*(t))$ . En relación con el evento compuesto, podemos concluir que  $S_T(t) = \exp(-M_g^*(t)) = \exp(-\sum_{t_{(l)} < t} M_k^*(t))$ . Por lo tanto, calcular  $S_T(t) = \exp(-\Lambda(t))$  con base en la definición de función de supervivencia, es equivalente a calcular  $S_T(t) = \exp(-M_g^*(t))$ , de donde se tiene que,  $M_g^*(t) \approx \Lambda(t)$ .

### Demostración de Proposición 2:

A partir de la Proposición 1,  $S_T(t) = e^{-\Lambda(t)} \equiv e^{-M_g^*(t)}$ . Además, por definición de función de riesgo (con base en la ocurrencia de sólo un evento), se tiene que  $\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = -\frac{\partial}{\partial t} \ln S(t) = -\frac{\partial}{\partial t} (-M_g^*(t)) = m_g^*(t)$ .

### Demostración de Proposición 3:

Con base en la Proposición 1,  $S_{12\dots K}(t_1, t_2, \dots, t_K) = \exp(-\sum_{k=1}^K M_k(t)) = \exp(-M_1^*(t)) \exp(-M_2^*(t)) \dots \exp(-M_K^*(t)) = S_1(t_1) S_2(t_2) \dots S_K(t_K) = \prod_{k=1}^K S_k(t_k)$

Esta igualdad siempre se cumple para la función de supervivencia global, que es igual al producto de las funciones de supervivencia marginales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Crowder, M. Classical Competing Risks. New York: Chapman & Hall/CRC; 2001.
- [2] Fine J, Jiang H, Chappell R. On semi-competing risk data. *Biometrika* 2001. 88(4): 907-919.
- [3] Wang A, Chandra K, Xu R, Sun J. The identifiability of dependent competing risks models induced by bivariate frailty models. *Scandinavian Journal of Statistics: Theory and Applications* 2015. 42:427-437.
- [4] Nelson W. Recurrent events data analysis for product repairs, disease recurrences, and other applications. New York: Asa Siam; 2002.
- [5] Velazco J, González F, Díaz T, Peña J, Araque M. Profiles of enteropathogens in asymptomatic children from indigenous communities of Mérida, Venezuela. *Journal Infection Dev Ctries* 2011. 5(4):278-285.
- [6] Lee E, Wang J. Statistical methods for survival data analysis. New Jersey: Wiley-Interscience; 2003.
- [7] Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association* 1958. 53:457-481.
- [8] Boracchi P, Orenti A. Survival functions in the presence of several events and competing risk: Estimation and interpretation beyond Kaplan-Meier. *International Journal of Statistics in Medical Research*, 2015. 4:121-139.
- [9] Resnick S. A Probability Path. New York: Springer-Verlag; 1999.
- [10] Nelsen R. An Introduction to Copulas. New York: Springer; 2006.
- [11] Schweizer B, Sklar D. Statistical metric spaces. *Pacific J. Math* 1960. 10:131-134.
- [12] Rodríguez J, Úbeda M. A new class of bivariate copulas. *Statistics & Probability* 2004. 66: 315-325.
- [13] Trivedi P, Zimmer D. Copula Modelling: An introduction for practitioners. *Journal American Statistical Association* 2005. 1:1-111.
- [14] Eland R, Johnson N. Survival models and data analysis. New York: Wiley-Interscience; 1999.
- [15] R Core Team. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria, 2016. URL <https://www.R-project.org/>.
- [16] Kojadinovic I, Yan J. Modeling Multivariate Distributions with Continuous Margins Using the copula R Package. *Journal of Statistical Software*, 2010. 34(9): 1-20.
- [17] Lo S, Wilke R. A copula model for dependent competing risks. *Journal of the Royal Statistical Society*, 2010. 59(2), 359-376.
- [18] Zheng M y Klein J. Estimates of marginal survival for dependent competing risk base on an assumed copula. *Biometrika*, 1995. 82: 12-38.
- [19] Paz M, Yáñez S, Lopera C. Estudio comparativo del efecto de la dependencia en modelos de riesgos competitivos con tres modos de falla vía estimadores basados en cópulas. *Ingeniería y Competitividad*, 2014. 16(1), 169-183.
- [20] Timaure R. Método unificado para el estudio de la sensibilidad a los datos faltantes y las desviaciones en los supuestos de la distribución en modelos de efectos mixtos. Tesis de Doctorado en Estadística, Mérida-Venezuela: Instituto de Estadística Aplicada y Computación. Universidad de Los Andes, 2017.

Artículo original

## Estudio de la composición química de los aceites esenciales de las hojas y flores de *Leonotis nepetifolia* (L.) R. Br. (Lamiaceae).

Study of the chemical composition of the essential oils from leaves and flowers of *Leonotis nepetifolia* (L.) R. Br. (Lamiaceae).

Araque Emmanuel<sup>1</sup>, Urbina Daniela<sup>1</sup>, Morillo Marielba<sup>1\*</sup>, Rojas-Fermín Luis<sup>1</sup>, Carmona Juan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones, <sup>2</sup>Departamento de Farmacognosia y Medicamentos Orgánicos. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes, Mérida C.P. 5101, República Bolivariana de Venezuela.

Recibido: Julio de 2018 – Aceptado: septiembre de 2018

### RESUMEN

*Leonotis nepetifolia* (L.) R. Br., es una especie perteneciente a la familia Lamiaceae. Los aceites esenciales de las hojas y flores frescas, fueron aislados por hidrodestilación empleando la trampa de Clewenger con un rendimiento de 0,01 y 0,012 % respectivamente. Su composición química fue determinada por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM). Los componentes mayoritarios en el aceite de las hojas fueron germacreno-D (36,2 %),  $\beta$ -cariofileno (13,8 %) y  $\alpha$ -humuleno (9,9 %), mientras que, germacreno-A (16,9 %), germacreno-D (13,7 %) y  $\beta$ -elemeno (13,7 %) son los componentes mayoritarios en las flores. Este sería el primer reporte de la composición del aceite esencial de las flores de esta especie.

### PALABRAS CLAVE

Lamiaceae, *Leonotis nepetifolia*, aceite esencial, germacreno-D.

### ABSTRACT

*Leonotis nepetifolia* (L.) R. Br., is a species of the Lamiaceae family. The essential oils of fresh leaves and flowers were isolated by hydrodistillation, using a Clewenger trap, yielding 0.01 and 0.012 %,

respectively. Its chemical composition was determined by GC-MS. The major constituents on the leaves were germacrene-D (36.2 %),  $\beta$ -caryophyllene (13.8 %) and  $\alpha$ -humulene (9.9 %) while germacrene-A (16.9 %) germacrene-D (13.7 %) and  $\beta$ -elemene (13.7 %) were observed as main components on the flowers. This would be the first report on the essential oil composition of the flowers.

### KEY WORDS

Lamiaceae, *Leonotis nepetifolia*, essential oil, germacrene-D.

### INTRODUCCIÓN

La familia Lamiaceae incluye 236 géneros y 7173 especies [1], muchos de los cuales son arbustos, raras veces árboles o bejucos. Además, están distribuidos en varios países alrededor del mundo [2].

En Venezuela la Familia Lamiaceae está integrada por 21 géneros y 80 especies que se distribuyen en todo el país, entre 20 y 3600 m.s.n.m. Sus usos tienen gran importancia económica mundial, ya que básicamente en todos los continentes y culturas el hombre ha utilizado numerosas especies de esta familia, bien como medicinas, condimentos o más extraordinariamente como alimento, también han sido usadas en numerosos casos como plantas ornamentales, muy apreciadas por sus flores y su aroma, tienen interés en diversas industrias como:

perfumería, licorería, confitería, productos cosméticos y detergentes [3,4].

Inicialmente, se describieron 41 especies para el género *Leonotis* (Pers.) R. Br., aunque algunos autores consideran que sólo hay 15 especies en este género. Sin embargo, estudios más recientes, redujeron ese número a 10 especies genuinamente africanas, con algunas pocas variedades [5].

Naidoo y col. (2010) [6] refieren que el género *Leonotis* (Pers.) R. Br. comprende alrededor de 10 especies, y ha sido colocado dentro de la subfamilia Lamioideae de las Lamiaceae. Los miembros del género varían en hábito de hierbas altas a pequeños árboles.

En este género destacan las siguientes especies: *Leonotis leonorus*, *Leonotis nepetifolia*, *Leonotis dysophylla*, *Leonotis dubia*, *Leonotis ocyimifolia* var *raineriana*, *Leonotis leonotis*, *Leonotis leonotis* var *hirtiflora*. Probablemente la especie de este género más usada en medicina popular en África, India, Caribe, América del Sur es *L. nepetifolia*, a esta especie se atribuye una variedad de efectos farmacológicos, que despiertan el interés para determinar su perfil fitoquímico [7].

Velázquez (1997) [3] describió el género de la siguiente manera: Hierbas de hasta 2 m, erectas, frecuentemente no ramificadas, ligeramente aromáticas. Así mismo, señaló que están ampliamente distribuidas en Anzoátegui, Aragua, Barinas, Bolívar, Carabobo, Cojedes, Delta Amacuro, Distrito Federal, Falcón, Lara, Mérida, Miranda, Portuguesa, Sucre, Táchira, Trujillo, Yaracuy y Zulia. Se encuentra en lugares abiertos, sombreados, alterados o inundados, bosque seco y bosques de galería, entre 5 y 1500 m.s.n.m.

Entre los estudios realizados sobre el género, el primer reporte, sobre aislamiento de compuestos químicos, ocurrió en 1962 a partir de la especie *L. leonorus* (L.) R. Br. A partir de estos descubrimientos los estudios avanzaron sobre las otras especies pertenecientes al género [7].

*Leonotis nepetifolia* (L.) R. Br., es nativa de África tropical y sur de la India, es una planta herbácea silvestre perteneciente a la familia Lamiaceae, generalmente crece en parches a lo largo de terrenos baldíos, en la carretera o terrenos estériles durante la temporada de lluvias [8]. Debido a la forma de la hoja esta planta es conocida como cola de león, molinillo o mastranto; en África del Sur y las Indias occidentales se conoce como klip dagga, oreja de León, navidad y candelabro [8,9]; en Brasil, es conocida como "bastón de San Francisco" [10].

*L. nepetifolia*, en el estado Mérida se ha empleado como: antiséptica, tónico, febrífuga y diurética [11], estimulante, sudorífica, antiespasmódica, relajante de los músculos lisos; béquica, antiasmática, febrífuga, estomáquica, antiulcerosa, antiinflamatoria del tracto urinario, antigotosa, antirreumática, contra golpes, tiene acción antimicrobiana sobre el *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus* [12].

Trivedi y col., (2011) [8] afirmaron que las raíces de la planta han sido utilizadas para el asma, bronquitis, fiebre y condiciones venenosas. En la India las semillas se utilizan en quemaduras, mientras que en Trinidad y Tobago las hojas se han utilizado en casos de diabetes, asma y tos.

Estudios demuestran que *L. nepetifolia*, reporta la presencia de varios compuestos de la serie del labdano [13]; quercetina, cumarinas [14]; glicósidos feniletanoides; iridoideos glucosidos [15]; y otros compuestos diterpenoides [7]. Li y col (2012) [16], determinaron la presencia de 10 nuevos bis-espirolabdano diterpenoides, junto con 8 nuevos labdanos diterpenoides, además de dos flavonoides ya conocidos (apigenina y cirsiol).

En el aceite de las semillas se determinaron ácidos grasos: oleico (43,2 %), labalénico (18,4 %), palmítico (15,0 %), linoleico (13,4 %), y esteárico (5,7 %) [17]; En el aceite fijo del espécimen silvestre identificaron 16 compuestos, donde linoleato de metilo (46,98 %) fue el compuesto mayoritario [18].

En cuanto a la composición del aceite esencial de *L. nepetifolia*, Thoppil y José (1995) [19], reportaron en la especie, recolectada al sur de la India: acetato de eugenol, piperitona, piperitinona, metil isoeugenol, acetato de citronelilo, óxido de piperitona y eugenol como componentes mayoritarios.

En la planta obtenida de África (Rwanda) Muhayimana y col. (1998) [20], identificaron como componentes mayoritarios, germacreno D (41,2 %),  $\beta$ -cariofileno (10,3 %) y selineno (6,8 %).

Oyedeyi y col. (1999) [21] en Nigeria, obtuvieron como componentes mayoritarios  $\beta$ -cariofileno (20,6 %),  $\alpha$ -humuleno (12,1 %), germacreno-D (8,6 %), oxido de cariofileno (7,5 %),  $\beta$ -elemeno (4,0 %) y  $\beta$ -copaeno (3,4 %).

Rojas y col. (2007) [22], estudiaron el aceite esencial de las hojas de *L. nepetifolia*, recolectada en Mérida, Venezuela y lograron identificar como compuestos mayoritarios el germacreno-D (40,7 %),  $\beta$ -cariofileno (16,0 %) y  $\alpha$ -humuleno (10,9 %) compuestos pertenecen a la serie sesquiterpenica y representó 67,6 % del total del aceite.

El objetivo del presente trabajo fue determinar los componentes volátiles de los aceites esenciales de hojas y flores de *L. nepetifolia* recolectada en el estado Mérida, Venezuela. Y de esta forma hacer una comparación con la composición de las hojas reportado por Rojas y col. [22] y contribuir con la composición del aceite esencial de las flores de esta especie.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Recolección del material vegetal

Se recolectó el material vegetal en el sector Salado Alto, vía Jají, municipio Campo Elías estado Mérida, se tomó una muestra para ser depositada en el herbario MERF, “Dr. Luis Ruiz Terán” de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis (Voucher N° 01 de fecha 23-11-15).

La identificación botánica fue realizada por el Ing. Juan Carmona (Departamento de Farmacognosia y Medicamentos Orgánicos, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, ULA).

### Obtención del aceite esencial de *Leonotis nepetifolia*

Para la extracción y separación del aceite esencial, se recolectó 1500 g de la planta (980 g de hojas y 520 g de flores) se licuaron por separado, el aceite esencial de cada uno se extrajo por hidroddestilación utilizando una trampa de Clevenger. Los aceites esenciales de hojas y flores, se retomaron utilizando una pipeta Pasteur, y se colocaron en tubos limpios y secos, se adicionó a cada uno una pequeña cantidad de sulfato de sodio anhidro ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) para eliminar el agua, como el rendimiento de los aceites no fue alto se retomó cada uno con n-heptano.

Los aceites esenciales se analizaron por cromatografía de gases acoplada a un espectrómetro de masas Hewlett Packard 5973 a 70 e.V., provisto de un inyector automático, utilizando una columna capilar HP-5MS (30 m, 0,25 mm, 0,25  $\mu\text{m}$ ). Para el análisis cromatográfico, se tomó una muestra de 1,0  $\mu\text{L}$ , del aceite esencial en n-heptano, con reparto de 1:1, utilizando helio como gas portador, a un flujo de 1 mL/min. Las condiciones utilizadas fueron las siguientes: temperatura inicial 60 °C, temperatura final 260 °C; gradiente de temperatura 4 °C/min; tiempo

total de análisis 50 min; temperatura del inyector 250 °C; temperatura de la interface 280 °C.

La identificación de los componentes se realizó mediante comparación computarizada de los espectros obtenidos con la Librería Wiley y NIST (6ta Edición). Además, se comprobó que los índices de Kovats (IK) calculados para los componentes de los aceites coinciden con los reportados en la literatura [23]. Se utilizó una mezcla de n-alcanos ( $\text{C}_{11}\text{-C}_{14}$ ) marca Alltech.

## RESULTADOS

### Composición química de los aceites esenciales de las hojas y flores de *Leonotis nepetifolia* (L.) R. Br.

Los aceites esenciales fueron obtenidos a partir de las hojas y flores frescas de *L. nepetifolia* (L.) R. Br., con un rendimiento de 0,01 y 0,012 % respectivamente, su composición química fue determinada por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM), logrando identificar 26 compuestos en las hojas (96,7 % del total de la mezcla) y 22 compuestos en las flores (92,1 % del total de la mezcla) (Tabla 1). Donde los componentes mayoritarios identificados fueron germacreno-D (36,2 %),  $\beta$ -cariofileno (13,8 %) y  $\alpha$ -humuleno (9,9 %) en las hojas y germacreno-A (16,9 %) germacreno-D (13,7 %) y  $\beta$ -elemeno (13,7 %) en las flores.

## DISCUSIÓN

Este estudio guarda similitud con los resultados presentados por Muhaminana y col (1998) [20] quienes obtuvieron germacreno D (41,2 %) y  $\beta$ -cariofileno (10,3 %) en la especie proveniente de África; Así como los resultados publicados por Rojas y col (2007)[22] quienes reportaron germacreno-D (40,7 %) y  $\beta$ -cariofileno (16,0 %) y  $\alpha$ -humuleno (10,9 %), como componentes mayoritarios.

Con el aporte de Rojas y col [22], existe similitud en cuanto al área geográfica de recolección de la planta, sin embargo, existe divergencia en cuanto al número de componentes identificados en las hojas, ya que en el presente trabajo se identificaron 26 compuestos en las hojas.

Además, en nuestro estudio se determinó en las flores 22 compuestos volátiles, siendo los mayoritarios

germacreno-A (16,9 %) germacreno-D (13,7 %) y  $\beta$ -elemeno (13,7 %) (Tabla 1).

Por otra parte, nuestra investigación difiere de la realizada por Thoppil y Jose (1995) [19] y Oyedeji y col. (1999) [21], quienes reportaron componentes mayoritarios diferentes a los identificados en este estudio, lo que indica que serían variedades diferentes.

Es posible que las diferencias en los resultados, se deban al área geográfica de recolección y los factores ambientales que difieren con esta investigación, aunque, existen factores que afectan el rendimiento y

la composición química del aceite esencial, principalmente la diversidad genética, pueden afectar la producción de metabolitos secundarios que actúan como una interfaz química entre las plantas y el ambiente, los estímulos ambientales pueden redirigir la ruta de biosíntesis cambiando la composición química, producción y actividad biológica de los aceites esenciales en las plantas, tales como interacción planta-microorganismo, planta-insecto o planta-planta [24].

**TABLA 1**

Componentes volátiles presentes en los aceites esenciales de las hojas y flores de *Leonotis nepetifolia*.

Pico	Compuesto	TR (min)	Hojas Área %	Flores Área %	IK cal
1	2-Butanodiol	3,25	-	1,2	812
2	$\alpha$ -Copaeno	18,69	1,5	-	1377
3	$\beta$ -Bourboneno	18,98	0,5	-	1385
4	$\beta$ -Elemeno	19,21	5,3	13,7	1392
5	$\beta$ -Cariofileno	20,11	13,8	4,1	1422
6	$\alpha$ -Humuleno	21,15	9,9	5,1	1459
7	$\gamma$ -Muuroleno	21,79	-	1,0	1480
8	$\alpha$ -amorfenol	21,87	1,5	-	1483
9	Germacreno-D	22,06	36,2	13,7	1489
10	$\beta$ -Selineno	22,15	0,5	1,3	1492
11	Biciclogermacreno	22,43	4,0	2,6	1501
12	$\alpha$ -Muuroleno	22,54	0,6	-	1505
13	Germacreno A	22,73	5,50	16,9	1511
14	Butilato hidroxitolueno	22,86	-	1,3	1515
15	$\gamma$ -Cadineno	22,99	2,4	1,1	1519
16	$\delta$ -Cadineno	23,20	3,2	4,2	1526
17	Elemol	23,95	0,3	-	1549
18	Germacreno D- 4-ol	24,74	0,6	-	1572
19	Espatuleno	24,80	0,2	-	1574
20	Oxido de cariofileno	24,98	1,0	1,1	1579
21	Viridiflorol	25,22	0,2	-	1586
22	Globulol	25,57	0,9	-	1594
23	Humuleno epóxido II	25,73	0,5	-	1601
24	Cubenol-1-epi	26,23	0,3	-	1622
25	Epi- $\alpha$ -muurolol	26,56	2,8	-	1636
26	T-Muurolol	26,62	-	3,2	1638
27	$\alpha$ -Cadinol	26,97	1,4	6,7	1652
28	Mintsulfuro	29,23	0,2	-	1739
29	Ácido hexadecanoico	34,80	1,1	6,0	1972
30	Heneicosano	37,96	-	0,9	2098
31	Fitol	38,29	2,3	2,2	2110
32	Ácido oleico	38,82	-	0,9	2130
33	Docosano	40,17	-	1,3	2179
34	Tricosano	42,30	-	2,0	2254
35	Pentacosano	46,28	-	1,6	2477
Total identificado			96,7	92,1	

TR: Tiempo de retención; IK cal: Índice de Kovats calculado

El germacreno-D componente mayoritario tanto en hojas y flores de *L. nepetifolia*, juega un papel importante como precursor de muchos otros sesquiterpenos, se producen típicamente en un

determinado número de plantas lo cual contribuye en sus propiedades antimicrobianas e insecticidas [25,26].

También, el germacreno D (componente mayoritario) da origen, por oxidación a una serie de

compuestos de tipo lactónico que producen reacciones citotóxicas o alérgicas en la piel [22].

Cabe destacar que a los compuestos sesquiterpénicos como el germacreno D,  $\beta$ -cariofileno,  $\alpha$ -humuleno,  $\beta$ -elemeno se les atribuye actividad antimicrobiana [27,28,29].

## CONCLUSIONES

En el aceite esencial de las hojas de *L. nepetifolia* se logró identificar 26 componentes volátiles, siendo los mayoritarios: germacreno-D (36,2 %),  $\beta$ -cariofileno (13,8 %) y  $\alpha$ -humuleno (9,9 %). En las flores se identificaron 22 compuestos volátiles, siendo los mayoritarios germacreno-A (16,9 %) germacreno-D (13,7 %) y  $\beta$ -elemeno (13,7 %). Este sería el primer reporte de composición del aceite esencial en flores de esta especie.

## AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Rosa Aparicio, del Instituto de Investigaciones, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, ULA, por la ayuda prestada en el procesamiento de las muestras.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Harley RM, Atkins S, Budantsev AL, Cantino PD, Conn BJ, Grayer R, Harley MM, *et al.* In Labiatae. The families and genera of vascular plants VII. Flowering plants dicotyledons: lamiales (except acanthaceae including Avicenniaceae), Kubitzki K, Kadereit JW (eds.). Springer, Berlin; 2004. p. 167-275.

[2] Martínez GM, Fragoso MI, García DR, Montiel O. Géneros de Lamiaceae de México, diversidad y endemismo, Rev Mex Biodivers. 2013; 84(1): 30-86.

[3] Velázquez D. Clave para los géneros de Lamiaceae en Venezuela, Acta Bot Venez. 1997; 20(1): 1-42.

[4] Izco J, Barrero E, Brugués M, Costa M, Devesa J, Fernández F, Gallardo T, Llimona X, Salvo E, Talavera S, Valdes B. (2004). Botánica. 2da ed. Madrid: Editorial McGraw-Hill. Interamericana; 2004. p. 920.

[5] Cruz VB, Manrique L, Dias H, Realino de Paula J, Paulino N. *Leonotis nepetifolia* (L.) R. Br. (cordão-de-frade): biología e uso tradicional. Rev. Pesq. Inov. Farm. 2011; 3(1): 15-28.

[6] Naidoo D, Maharaja V, Crouch N, Ngwanec A. Nuevos diterpenoides de tipo labdano de las hojas de *Leonotis leonurus*. Biochem Syst Ecol. 2010; 39: 216-219

[7] Piozzi F, Bruno M, Rosselli S, Maggio A. Structure and Biological Activity of the Furan-

diterpenoids from the Genera *Leonotis* and *Leonorus*. Heterocycles. 2007; 74: 31-52.

[8]. Trivedi A, Sethiya NK, Mishra SH. Preliminary pharmacognostic and phytochemical analysis of "Granthika" (*Leonotis nepetaefolia*): An ayurvedic herb. Indian J Tradit Know, 2011; 10(4): 682-8.

[9] Schnee L, Leal F, Benítez C. El manual de plantas comunes de Venezuela de Ludwig Schnee. Ediciones de la Facultad de Agronomía UCV. Colección Botánica; 2010. P. 490-491.

[10] Oliveira AP, Guimarães AL, Pacheco AG, Araújo CS, Oliveira RG, Lavor EM, Almeida JR. Estudio fitoquímico, atividade antimicrobiana e citotóxica de espécies de *Leonotis nepetifolia* L. R. (Br). Química Nova. 2016; 39(1): 32-37.

[11] Velázquez D, De Arrijoja E, Tillett S. Usos populares de Lamiaceae en Venezuela. Acta Bot Venez. 1995; 18(1-2):5-20.

[12] Rigobello A, Carvalho F, Yugoshi L, Lopes R, Paz K, Friedrichi C, Sala M. Hepatotoxicidade De Plantas Mediciniais. XXIII. Ação Da Infusão de *Leonotis nepetaefolia* R. Br. no rato. Investigaçao. 2010; 5(1-6).

[13] White JD, Manchand PS. Structure of nepetaefolin, a prefuranoid diterpene. J. Am. Chem. Soc. 1970; 92(18): 5527-5528.

[14] Purushothaman KK, Vasanth S, Connolly JD, Labbé C. 4, 6, 7-Trimethoxy-5-methylchromen-2-one, a new coumarin from *Leonotis nepetaefolia*. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1976; 23: 2594-2595.

[15] Takeda T, Narukawa Y, Hada N. Studies on the constituents of *Leonotis nepetifolia*. Chem. Pharm. Bull. 1999; 47(2): 284-286.

[16] Li J, Fronczek FR, Ferreira D, Burandt C, Setola V, Roth BL, Zjawlony JK. Bis-spirolabdane diterpenoids from *Leonotis nepetaefolia*. J Nat Prod. 2012; 75 (4), 728-734.

[17] Marrero D, Morales-Rico C, González CL, Canavaciolo VL. Ácidos grasos constituyentes del aceite de las semillas de *Leonotis nepetaefolia* L. Revista CENIC. Ciencias Químicas. 2015; 46: 34-37. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181642434005>

[18] Oliveira AP, Guimarães AL, Da Cruz-Araujo CE, Casanova IC, Pepporine N, Guedes JR. GC-MS analysis of esterified fatty acids obtained from leaves of wild and cultivated specimens of *Leonotis nepetifolia*. J Med Plant Res. 2015; 9(16): 525-530.

[19] Thoppil JE, Jose J. Chromosome architecture and major essential oil constituents in *Leonotis nepetifolia* (L.) Ait. f. from South India. Acta Pharm. 1995; 45(1): 25-28.

[20] Muhayimana A, Chalchat JC, Garry RP. Chemical composition of essential oils of some medicinal

plants from Rwanda. J. Essent. Oil Res. 1998; 10(3): 251-259.

[21] Oyedeji AO, Ekundayo O, König WA. Constituents of the Essential Oil from the Leaves of *Leonotis nepetaefolia* (L.) Ait. f. J. Essent. Oil Res. 1999; 11(6): 716-718.

[22] Rojas L, de Rojas YC, Arzola JC, Usubillaga A. Componentes volátiles de las hojas de *Leonotis nepetifolia* (L.) R. Br., que crece en el Estado Mérida, Venezuela. Ciencia. 2007; 15(3): 357-360.

[23] Adams R. Identification of essential oils components by gas chromatography/ mass spectroscopy. 4th ed. Illinois. USA: Allured Publishing Corporation. Carol Stream; 2007. p. 1-469.

[24] Teles S, Pereira JA, Santos CHB, Menezes RV, Malheiro R, Lucchese AM, Silveira F. Geographical origin and drying methodology may affect the essential oil of *Lippia alba* (Mill) N.E. Brown, Industrial Crops and Products. 2012; 37: 247-252.

[25] Bruzual VYH, Guzmán WH, Crescente O, Lanza JG. Aceite esencial de *Wedelia calycina* (Asteraceae): composición química, actividad antibacteriana y antifúngica. Saber. 2015; 27(1): 87-93

[26] Utpala P, Asish GR, Saji KV, George JK, Leela NK, Mathew PA. Diversity study of leaf volatile oil constituent of Piper species based on GC/MS and spatial distribution. J. Spices Aromat. Crops. 2014; 23(1): 10-16.

[27] Hernández LD, Rodríguez MJ, García D, Pino AJ. Actividad antidermatofítica in vitro de aceites esenciales. Rev Cubana Plant Med. 2003; 8(2): 0-0.

[28] García AR, Leyva MA, Martínez JR, Stashenko EE. Determinación de la composición química y actividad antioxidante in vitro del aceite esencial de *Piper auritum* Kunth (Piperaceae) difundida en la costa colombiana. Scientia et Técnica. 2007; XIII (033): 439-442.

[29] Nanasombat S, Lohasupthawee P. Antibacterial activity of crude ethanolic extracts and essential oils of spices against Salmonellae and other enterobacteria. Sci Tech J. 2005;5(3): 527-538.

Artículo edición especial LX aniversario

## Revista de la Facultad de Farmacia. Seis décadas de trayectoria

Gil Otaiza Ricardo \*

Departamento de Farmacognosia y Medicamentos Orgánicos. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes, Mérida, 5101, Venezuela.

### INTRODUCCIÓN

La vida académica trae consigo serias exigencias a sus cultores, algunas de las cuales llegan a convertirse muchas veces en verdaderas torturas. El tránsito dentro de las universidades como personal docente y de investigación busca hacernos pertinentes con las instituciones y con el país, y dentro de esa pertinencia está la generación de conocimiento que se traduce en publicaciones. Publicar en el contexto de la ciencia no es cualquier cosa, ya que se erige en la episteme, lo que deberá ser entendido como un impacto real que se patentice necesariamente en avance en un área específica del saber.

Los artículos científicos destinados a revistas arbitradas e indexadas cumplirán así una serie de parámetros, que buscan hacer inteligibles a los pares los progresos, avances y hallazgos producto de largos procesos de investigación. Ahora bien, todo esto se dice con rapidez y facilidad, pero en la realidad constituye para el académico elevadas cimas que conllevan estrés, largas jornadas de trabajo, antecelas a editores y a mecenas, estudio, reflexión, y un largo etcétera que afecta su privacidad, su entorno familiar y hasta su propia salud.

Independientemente del área del conocimiento que se aborde, el artículo científico estará caracterizado por un lenguaje diáfano, claro y preciso, que comunique sin artilugios, pero con elegancia, lo que desea mostrar. No obstante, la experiencia dice que cada “parcela” del conocimiento tiene formas que les son intrínsecas, lo que se manifiesta en estilos variopintos que intentan armonizar el lenguaje científico con las “maneras” muy propias de cada arista de esa realidad. Sin ir muy lejos, no es lo mismo leer un artículo científico de las ciencias sociales que uno de las ciencias naturales, porque si bien los dos cumplen (o deberían cumplir) con lo establecido por una metódica rígida (impuesta por la revista que lo publica con base en el método científico), el lenguaje, la estructura y las formas de expresión son necesariamente distintas, lo que les

otorga “fisonomía” propia.

No es lo mismo leer un artículo científico del área humanística que de las ciencias “duras”, porque en ambos tendrán que estar contenidas maneras propias que hagan de cada una de ellas experiencias autárquicas y reveladoras de sus mundos; es decir, su cosmovisión.

El artículo científico entendido así se erige en vaso comunicante de contextos ambivalentes de densas tramas, que tiene como fin último desvelar una “realidad” precisa en el ahora, pero que pudiera no serlo en el futuro. Quien escribe un artículo científico sabe muy bien que lo expuesto en esas páginas es una alícuota de la realidad, pero no es en sí la realidad. En todo caso, busca desvelarla o responder a ella. Si bien va dirigido a un número reducido de lectores (pares académicos), es expresión de un proceso que no termina allí, sino que busca replicarse en el tiempo y en el espacio hasta hacerse una red de infinitas posibilidades científicas y sociales.

El texto científico queda como referente en el mañana de nuestro afán por arrancarle al presente las respuestas a nuestras inquietudes existenciales. Si bien, como ya lo expresara líneas arriba, puede que su vida sea muy corta, esto no deberá implicar un fracaso, o el habernos perdido sin remedio en los oscuros laberintos de los procesos epistémicos, sino la expresión inacabada de sutiles tramas, que solo alcanzarán la completitud en la medida en que otros se acerquen a ellas con la firme decisión de continuar los procesos y de generar nuevas sinapsis. Así funciona la ciencia y su método, y nadie tiene la última palabra. Sin más, *ad infinitum*

### LA CIENCIA COMO RAZÓN

En su afán por alejar el impacto de la Iglesia (que hizo de la suyas durante muchos siglos de ceguera epistémica), en todo lo concerniente a la “materia humana”, la ciencia se hizo dogmática también. “Todo

dentro de la ciencia, nada fuera de ella”, suele ser quizá la frase mejor articulada que describe el grado de cientificismo en el que hemos caído los hijos de la postmodernidad. En el medio de todo esto estamos nosotros, los ciudadanos del mundo, quienes nos vemos vapuleados a cada instante por los resultados de una actividad científica (y de la seudociencia ni se diga), que busca con denodado afán dar respuesta a todo. Y de esto se valen por supuesto las grandes empresas y corporaciones, para insertarse con fuerza en este gigantesco motor civilizatorio que mueve nuestra historia, y así meterse en los bolsillos los millones de dólares o de euros que todo este “bagaje científico” genera en casi todo el orbe.

Quienes hemos trajinado los caminos de la ciencia (*el método*) a lo largo de nuestras carreras académicas, sabemos de sobra que no todo tiene (ni debe tener) respuesta desde la ciencia; o por lo menos eso aspiramos. Caer en los extremos desde la ciencia como mera noción de la vida (un paradigma, ni más ni menos) trae consigo un desiderátum, que despoja a la existencia de todos sus encantos y de esos claroscuros inherentes a nuestros pasos por la Tierra.

El cientificismo propio de nuestros días (que tiene sus raíces desde el nacimiento de la denominada *Razón Ilustrada*), nos cosifica, nos “mecaniza” hasta el punto de hacer de nosotros seres que solo respondemos a los dictámenes de lo genético (animales, a secas), abstrayéndonos de todo aquello que ha hecho de lo humano opuestos tan admirables como la pasión y la razón, la creación y la deconstrucción, la verdad y la mentira, el erotismo y la animalidad, lo telúrico y lo espiritual, lo abstracto y lo real, entre muchos otros portentos.

La ciencia deberá ocupar en nuestras vidas un lugar desde donde sus “designios” no caigan en contradicción con todo aquello que nos *hominiza* como nos plantea Edgar Morin, padre del Pensamiento Complejo. Es más, deberá contribuir con tal aspiración civilizatoria. Los productos de la ciencia, de la mano con la tecnología (tecnociencia), deberán estar al servicio del ser humano, y no convertirlo en su esclavo. La tecnociencia tendrá que seguir siendo un medio, por sí misma, y no un fin como muchos pretenden hoy con inusitado éxito.

De no percatarnos de esta exigencia, que se hará clave en las próximas décadas, entraremos en un “lugar” sin retorno, en el que pasaremos de ser el

centro de toda actividad (desarrollo antropocéntrico; medio natural y planeta), a meros engranajes de procesos robotizados.

La escritura y la publicación de textos científicos deberán tomar en cuenta estas consideraciones, porque solo así estaremos frente a una actividad que busque referentes epistémicos desde el método, así como su impacto en la vida sobre el planeta. La responsabilidad ética frente a lo investigado y lo publicado tendrán que ser pivotes de un nuevo edificio de la ciencia, que no haga de las personas meros engranajes de procesos, que no las vulnere en su intimidad, que no las erija en Conejillos de Indias para dar respuesta a lo meramente crematístico de parte de las grandes empresas, que han hecho que una actividad fundante para la humanidad, como es la investigación científica, haya perdido su norte y se enfile hacia derroteros insospechados.

En este punto de la discusión se hace primordial la necesidad de enrumbar a la actividad científica hacia nuevos horizontes, que busquen la elevación de la calidad de vida de las personas, que nos haga copartícipes (tanto a los autores como a los editores) de esa gran tarea que se tiene por delante en el presente siglo: devolverle a la Ciencia su rostro más humano.

## LA REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA

Los miembros del personal docente y de investigación de la Universidad de Los Andes contamos con extraordinarias herramientas para poner el conocimiento desvelado desde el método científico, al servicio del país y de la humanidad. Grande es el espectro de revistas que tiene nuestra institución, así como también el legado de quienes nos antecedieron y entregaron pebeteros que hoy continúan ardiendo gracias al esfuerzo de muchos.

Emprender y poner en marcha proyectos académicos resulta algo complejo entre nosotros, pero lo es más su prosecución y permanencia en el tiempo. Cuando aquellos osados profesores de la entonces Facultad de Farmacia de nuestra Universidad, decidieron en 1958 dar inicio a una revista científica que diera cauce a las inquietudes investigativas de los miembros de aquella vetusta institución, no sospecharon jamás que 60 años después esa realización de primer orden (qué duda cabe), no solo seguiría en pie, sino que se consolidaría como un órgano serio, de

peso científico, con una trayectoria que hoy es reconocida dentro y fuera de su ámbito natural.

Como bien lo expresé en el 2008, cuando la *Revista de la Facultad de Farmacia* cumplió sus 50 años (1), fue en la gestión del Rector de Rectores, Dr. Pedro Rincón Gutiérrez, cuando un grupo de profesores, constituidos en Comité Directivo (a la sazón, Comité Editorial), echaron andar este importante órgano de difusión científica (sin duda, entre los pioneros de nuestra Alma Máter), que muy pronto halló fieles adeptos y colaboradores, cuestión que se mantiene en nuestros días. Pareciera una perogrullada lo acá expresado, pero no lo es, ya que otras revistas contemporáneas con la nuestra no alcanzaron la mayoría de edad, y mucho menos la senectud, por miles de circunstancias que no viene al caso analizar, pero que nos dan una idea de cómo un proyecto de esta magnitud, que requiere un ingente esfuerzo en su prosecución, no se consolida si antes no se logra profundizar sus raíces entre quienes son sus directos beneficiarios (los investigadores), y que lo reconozcan como fundante de su carrera académica y de su vida institucional. En otras palabras: sin un sentido de pertenencia solidificado en el tiempo y en el espacio la *Revista* hoy no estuviese celebrando sus 60 años con una vitalidad envidiable.

La *Revista de la Facultad de Farmacia* de hoy sigue siendo fiel a los preceptos establecidos en las líneas editoriales trazadas desde entonces, que su autor (desconocido para nosotros, aunque se asuma que corresponda al pensamiento de los miembros del Comité Directivo en pleno) tituló: *Ofrenda y Superación*, ya que como medio de divulgación científica le ha entregado a la ciudad de Mérida (a la que le rindió tributo en su cuarto centenario) lo mejor del talento del personal académico de nuestra institución, hoy denominada Facultad de Farmacia y Bioanálisis, de otras dependencias de la Universidad de Los Andes y de distintos centros científicos del país y del extranjero, que han plasmado en estas páginas a lo largo del tiempo sus avances de investigación, así como también los resultados de proyectos concluidos.

En cuanto a la *superación*, no deja de ser significativo que la revista naciera en la *Era Gutenberg*, es decir, apegada al estupendo soporte de papel (que más la acercaba a un libro que a una revista por su extensión y formato) y que hoy, empujada por la inmensa crisis que afecta al país en todos los órdenes

de su acontecer, ha dado su paso a la edición digital. De entrada pareciera una involución, sobre todo para los amantes del papel que siempre echaremos de menos el poder olerla, subrayarla y manipularla a nuestro antojo, pero en la realidad implica un salto cualitativo importante, ya que mediante la tecnología digital la revista traspasa en cuestión de segundos las fronteras locales y nacionales, y se difunde por la vía del portal [www.saber.ula.ve](http://www.saber.ula.ve) a todo el ámbito planetario, cuestión que antes era restringida y quedaba supeditada a los complicados mecanismos burocráticos del canje tradicional.

## ¿HACIA DÓNDE VA LA REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA?

La interrogante es retadora, porque nadie en su sano juicio en los tiempos que se viven podría plantearse metas a mediano y (menos) a largo plazo, pero no deja de tener un sentido en el aniversario número 60 de un medio de divulgación científico que ha pasado por tantas vicisitudes como el nuestro. De entrada, cualquiera podría responder con un “no se sabe”, pero a la *Revista de la Facultad de Farmacia* le corresponderá reinventarse en la misma proporción en la que los tiempos venideros pongan a prueba su solidez y su perennidad. Nadie hace 30 años apostaba por la desaparición del formato en papel, y hoy es sencillamente parte de su historia.

Quienes hemos sido sus editores (o encargados como comité) desde su fundación hasta nuestros días (Hernán Hernández R., Gustavo Ramírez Corredor y Antonio Rojas, Ismal Valero, Fernando Pérez Barré, Alfredo Carabot de Porras, Antonio Van Grieken Molina, Enrique Fábrega, Santiago López-Palacios, José Reinoso Fuller, Douglas Narváez, David Díaz Miranda, Ricardo Gil Otaiza, Laura Calderón González, Beatriz Nieves Blanco, Judith Velazco, Nurby Ríos y Janne Rojas Vera) apostamos en cada período o época que nos correspondió desarrollar, por su permanencia y consolidación en el tiempo. Amén de su proyección dentro y fuera de sus fronteras naturales, así como su indexación y periodicidad.

Sin duda, unas épocas han sido más difíciles que otras, pero en todas ha privado el sentido de la responsabilidad ante la historia, y prueba de esto es el ingente número de volúmenes editados hasta hoy, su elevada calidad y su pertinencia científica. Todos

hemos apostado por una *Revista* que sea fiel al desiderátum de sus fundadores: estar en correspondencia con la ciudad que le da cobijo, pero también con una mirada universal, que vaya más allá de nuestras competencias y capacidades y que la estimule a alcanzar más y mejores metas.

La *Revista de la Facultad de Farmacia* seguirá siendo lo que los investigadores y editores quieran que sea: un órgano de difusión científica del más alto nivel, que traspase sus fronteras naturales y que se erija en punto de referencia de las Ciencias Farmacéuticas, del Bioanálisis, y de la Ciencia en su más amplio espectro de posibilidades epistémicas.

Que así sea.

## REFERENCIA

---

- 1). Gil Otaiza, Ricardo. *Historia, evolución y desarrollo de la Revista de la Facultad de Farmacia*. Rev Fac Farm. 2008; 50 (1).

Breve reseña:

\*Dr. Ricardo Gil Otaiza. Padre y esposo. Profesor Titular (J) de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la ULA. Editor Honorario de la *Revista de la Facultad de Farmacia*. Autor de decenas de artículos científicos y escritor con una obra que sobrepasa los 30 libros. Columnista del diario El Universal de Caracas. Ex decano electo 2002-2005. Presidente de la Academia de Mérida en dos períodos consecutivos (2016-2017; 2018-2019).

## 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 Nombre<sup>1</sup>, Apellido Nombre Nombre<sup>2</sup>, Apellido-Apellido Nombre<sup>2</sup>, Apellido-Apellido Nombre Nombre<sup>3\*</sup>.***

*<sup>1</sup>Nombre 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. <sup>2</sup>Afiliación del segundo y tercer autor. <sup>3</sup>Afiliación 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.

TABLA 1

Guía para mantener constante el formato de página.

(iv) Exponer la razón por la cual se está realizando la investigación.

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

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

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

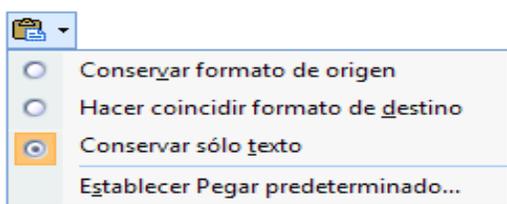
(viii) Establecer cualquier relación del trabajo propuesto con los antecedentes y como difiere de éstos.

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

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

(xi) 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:

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 $\text{cm}^{-1}$
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.

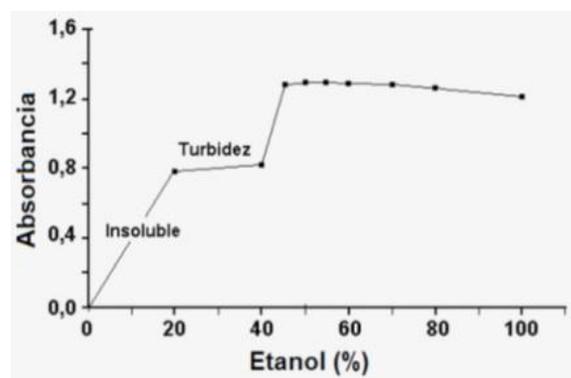


Fig. 1. Ejemplo de una figura producto de un resultado experimental presentada en escala de grises para la revista impresa. El fondo gris de la gráfica puede omitirse.

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.

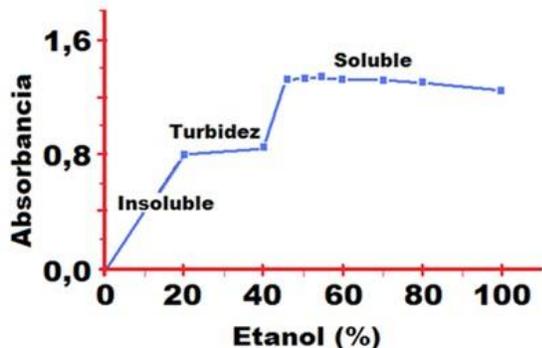


Fig. 2. Ejemplo de una figura producto de un resultado experimental presentada a color, con escalas y descripción totalmente legibles.

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.

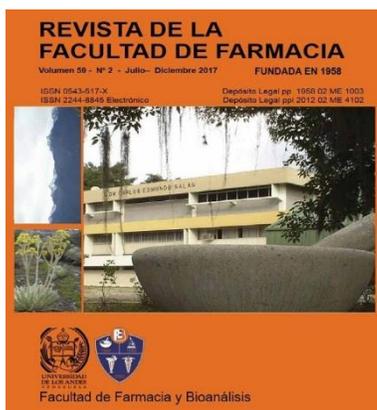


Fig. 3. Ejemplo de una figura a color para la revista digitalizada [Repositorio Institucional de la Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. URL: <http://www.saber.ula.ve/handle/123456789/4861>].

- 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 <sup>2+</sup> (µg mL <sup>-1</sup> )			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/>].

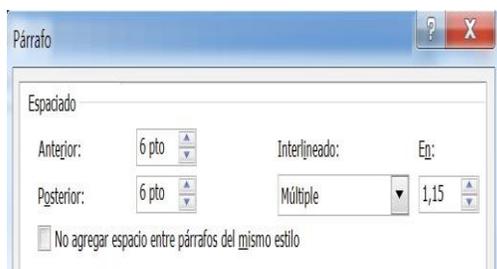
(ii) Índice Médico (Index Medicus): [<http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>].

(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, Usubillaga A, Cegarra J, Borregales E. Composición química y actividad antimicótica del aceite esencial de *Lepechinia schiedeana* (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. Liposomas: propiedades 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](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 reinscripción dentro del Comité a algunos de los miembros salientes o por iniciativa de éstos.

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

- Evaluar los trabajos de investigación de sus áreas de competencia.
- 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 (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, Usubi-llaga 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 *Pseudo-monas 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 antimoniales 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 *Tages 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, Galligani Máximo.**

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

**Núñez 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 guianensis* (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, Peñalosa 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 *Oyedaea verbessinoides* 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 RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub> 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 Orlandoni.**

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 hidroclorotiazida 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 Thamara, 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  $\alpha/\beta$ -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.

**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-Fermin 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 Malafronte, 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 Irama<sup>3</sup>, Meléndez Pablo**

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

**Volumen 60 (1)**  
**Año 2018**

**Muñoz Jesús, Sánchez Kiralba, Babino Cynthia**

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

**García Giovanni, Rodríguez-Castillo Gabriela, Velasco Judith, Villalobos-Osorio Darly, Ramírez-González Irama**

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

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

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

**Vivas Odry, Sangronis Elba**

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



# 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](http://www.ula.ve/cdcht) E-mail: [cdcht@ula.ve](mailto:cdcht@ula.ve)

Telf: 0274-2402785/2402686 Alejandro Gutiérrez

Coordinador General

**AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE  
FARMACIA Y BIOANÁLISIS**

**DECANA (E)**

Ángela Lugo

**Director de la Escuela de Farmacia**

Robert Lobaton

**Director de la Escuela de Bioanálisis**

Ana Carolina Ramírez

**Director del Instituto de Investigaciones**

Luis B. Rojas

**Director de la Oficina de Relaciones Interinsti-  
tucionales**

José Nelson Aranguren

Esta publicación está indizada en REVENCYT, 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**

Janne Del Carmen Rojas Vera  
Instituto de Investigaciones de la Facultad de Farmacia

**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**

Alexis Buitrago  
Dpto. de Análisis y Control

María Eugenia Rondón  
Dpto. de Farmacognosia y Medicamentos Orgánicos

Gina Meccia  
Instituto de Investigaciones

Julio Rojas  
Dpto. de Toxicología y Parasitología

**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@hotmail.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 240347



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