

Cinética urinaria del antimonial pentavalente (Ulamina®) después de administración intramuscular en voluntarios

Urinary Kinetics of pentavalent antimony (Ulamina®) after intramuscular administration in volunteers

56

Laura Cristina Vásquez* ++, Nelson Vicuña-Fernández* ++, Libia Vásquez* +, Elina Rojas** ++, José Scorza D** +, Sabrina López*** +, Yaneira Petit*** ++.

*Laboratorio de Farmacología. Escuela de Medicina Extensión Valera. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes.

**Instituto Experimental "José Witremundo Torrealba"; Núcleo Universitario Rafael Rangel Universidad de Los Andes.

***Laboratorio de Espectrometría Molecular. Facultad de Ciencias. Universidad de Los Andes.

+ MSc ++ PhD

Recibido: 16/04/2012

Aceptado: 20/06/2012

Resumen

Se estudio la cinética urinaria de Ulamina después de administración intramuscular única de 5 mg.kg⁻¹ a 5 voluntarios. Las muestras fueron colectadas y cuantificadas en los intervalos 0-6, 6-12, 12-18 y 18-24 horas después del tratamiento. La determinación SbIII, SbV y SbTotal se practico mediante espectroscopia de absorción atómica. Los voluntarios fueron monitoreados clínica y paraclínicamente antes y después del tratamiento. No hubo evidencias de reacciones adversas. Se elaboraron curvas de droga acumulada en orina vs. tiempo (du vs. t). Cantidad remanente a ser excretada (ARE) vs. tiempo (gráficos de Sigma-minus), tasa de eliminación (K_{el}) = 0,056 h⁻¹, vida media ($t_{1/2}$) = 13, 68 h, tasa de excreción urinaria de procesos de primer orden (K_u) = 0.014 mg/Lxh⁻¹ y depuración renal (V) = 0, 11 L/h. Todas las muestras urinarias contenían SbIII (20,22%), en algunos casos la relación SbV/SbIII fue 50% del SbTotal biodisponible. Se excreto 20,70% de la dosis administrada.

Palabras claves: Antimonio pentavalente, Ulamina, cinética urinaria, voluntarios.

Abstract

The urinary kinetics of Ulamina was studied following intramuscular administration single dose of 5 mg.kg⁻¹ to five volunteers. The urinary samples were collected and quantificated at the intervals: 0-6, 6-12, 12-18 and 18-24 hours following treatment. Determination SbIII, SbV and SbTotal were carried out using atomic absorption spectrometer. The volunteers were monitoring before and after administration of Ulamina. Don't have evident of adverse reactions. Its make curves of accumulated drugs in urine vs. time (du vs. t). Amount remaining to be excreted (ARE) vs. time (Sigma-minus graphic), rate of elimination (K_{el}) = 0,056 h⁻¹, half-life ($t_{1/2}$) = 13, 68 h, rate of urinary excretion of first order process (K_u) = 0.014 mg/Lxh⁻¹ and renal clearance (V) = 0, 11 L/h. All urinary samples had SbIII (20, 22%), in some cases the relationship SbV/SbIII were 50% of SbTotal biodisponibility. On the doses administered it's was excreted 20, 70%.

Keys words: Antimony pentavalent, Ulamina, urinary kinetics, volunteers.

Introducción

Las leishmaniasis son enfermedades parasitarias producidas por especies del genero Leishmania, un parásito hemoflagelado que muestra predilección por los fagolisosomas del sistema fagocítico mononuclear. En orden creciente de afección sistémica y posible gravedad, la enfermedad se ha clasificado en lesiones cutáneas (LC), con cicatrización espontánea y que suelen dejar cicatrices deformantes, lesiones

mucosas (LM), lesiones cutáneas difusas (LCD), y la afección visceral que amenaza la vida del paciente, pues el parásito infiltra las células fagocíticas de los tejidos y órganos internos (LV), ninguna de las formas precedentes muestra resolución sin tratamiento¹.

El tratamiento convencional emplea antimoniales pentavalentes SbV- estibogluconato sódico (Pentostam®) y antimoniato de meglumina (Glucantime®)- aunque estos

pueden tener efectos adversos graves, que disminuyen el cumplimiento del tratamiento, habitualmente reversibles a nivel muscular esquelético, renal, hepático o cardíaco, cuando se administran por vía parenteral. En un intento por disminuirlos se han propuesto pautas de tratamiento más cortas (10 días) en casos sin riesgo de diseminación mucosa^{2, 3}. Recientemente se despertó el interés en confirmar la eficacia de formulaciones genéricas de estos preparados de bajo costo, y han resultado una alternativa terapéutica en países con alta morbimortalidad por parásitos Leishmania. En Venezuela, el antimonio de meglumina comercial es costoso y tiene disponibilidad limitada debido a los montos de importación o la carencia de síntesis local. Motivado a lo anterior se ha sintetizado una formulación genérica de SbV, Ulamina, en el Laboratorio de Quimioterapia y Control del Instituto de Investigaciones José Witremundo Torrealba, adscrito a la Universidad de Los Andes^{4,5,6}, con ello ha disminuido localmente el costo global del tratamiento y se ha mantenido la respuesta y tolerabilidad clínica de las formulaciones comerciales, cuando se administra perilesionalmente⁷. Como parte de los estudios de farmacología clínica del preparado en cuestión, se propone calcular los parámetros cinéticos urinarios, bajo la premisa de que al cuantificar la excreción urinaria de una cantidad de fármaco o fracción de dosis del mismo por unidad de tiempo- velocidad de excreción- se obtendrá un parámetro fundamental en Farmacocinética. La velocidad de excreción urinaria suele expresarse como una relación masa/tiempo, y se representa gráficamente mediante las curvas de excreción urinaria, llamadas directas o distributivas, que reflejan el tránsito temporal del fármaco en el organismo. Su significación farmacocinética consiste en reflejar las cantidades excretadas a partir del plasma y como dato complementario de los parámetros de cinética plasmática, lo cual justifica su estudio detallado especialmente para el establecimiento de pautas posológicas⁸. Hoy existe la tendencia a considerar las curvas de excreción urinaria complementarias a las de niveles plasmáticos ya que en muchos casos actúan como criterios confirmativos.

Los objetivos del presente estudio fueron determinar las constantes cinéticas urinarias que caracterizan a la Ulamina y cuantificar y analizar las especies de antimonio presentes en la orina y su porcentaje de reducción, después de su administración por vía intramuscular a voluntarios sanos.

Método

Voluntarios: se incorporaron 5 voluntarios de ambos sexos sanos, con una edad promedio de 28 años (rango 18 y 34 años). Los procedimientos y posibles riesgos implícitos en la administración del fármaco fueron explicados a los participantes, siguiendo las instrucciones del Comité de Bioética del Instituto José Witremundo Torrealba NURR-ULA. Los voluntarios fueron compensados por su participación. Criterios de exclusión: alergia conocida al antimonial,

embarazo, anemia, tiempo de protrombina anormal, pruebas de funcionalismo renal, hepática, pancreática o cardíaca alterada y cualquier tratamiento farmacológico previo.

Se elaboró una historia clínica a cada participante y los siguientes procedimientos antes y después de la administración del fármaco: examen físico, peso, ECG, hematología completa, funcionalismo hepático, pancreático, renal.

Material farmacológico y dosificación: Ulamina (pentacloruro de antimonio + N-metil-glucamina) a una concentración de 0,3g/ml de antimonio pentavalente, administrada vía intramuscular a una dosis única de 5 mg.kg⁻¹ de peso de antimonio pentavalente.

Diseño Experimental: Después de aplicada la dosis correspondiente, en cada voluntario se recolectó y midió el volumen urinario en los intervalos: 0-6, 6-12, 12-18 y 18-24 horas. Se reservaron muestras de 50 ml por intervalo, previa agitación de la muestra del intervalo correspondiente. Estas se mantuvieron refrigeradas y almacenadas hasta su análisis para especiación y cuantificación.

Métodos Analíticos: La concentración de antimonio total (SbTotal) y sus especies (SbV y SbIII) fue determinada mediante espectrofotometría de absorción atómica acoplado con generación de hidruros utilizando un espectrofotómetro de Absorción Atómica Varian-Techtron modelo AA-1475. Los límites de detección (tomando 3 veces la desviación estándar relativa al blanco) obtenidos, fueron de 1,02 µg l⁻¹ para SbIII y 0,58 µg l⁻¹ SbV, respectivamente. La concentración de antimonio SbTotal fue calculado mediante la suma de las concentraciones de ambas especies^{9,10}.

1. **Análisis Farmacocinético:** Se elaboraron curvas de droga acumulada en orina vs. tiempo (du vs. t). Cantidad remanente a ser excretada (ARE) vs. tiempo (gráficos de Sigma-minus), tasa de eliminación (K_{el}), vida media (t_{1/2}) h, tasa de excreción urinaria de procesos de primer orden (K_u) mg/Lxh⁻¹ y depuración renal (V)^{8,11,12,13}.

Análisis estadístico: Se obtuvieron promedios y desviación estándar. A los gráficos de tasa de excreción urinaria y de ARE se les practicó análisis de regresión lineal (SPSS versión 15.0).

Resultado

La tabla 1 muestra las concentraciones de SbIII y SbV detectados en la orina de voluntarios que recibieron Ulamina y la relación de SbIII respecto al SbV, evidenciándose amplia variación intraespecífica en la capacidad para convertir SbV en su metabolito.

El gráfico 1 muestra la droga acumulada en orina, también llamadas curvas acumulativas de droga en orina en función del tiempo, para los cinco voluntarios que recibie-

ron Ulamina por vía intramuscular, la cantidad máxima de droga excretada fue en promedio de 67,39 mg y ésta se alcanzó en un tiempo máximo de excreción de 24 horas, con un rango de 138,63 y 28,02 mg para el primer y tercer voluntario respectivamente, rango coincidente con el máximo y mínimo volumen urinario emitido. Estas curvas definen una trayectoria ascendente a medida que progresa la excreción del fármaco, hasta que, cuando ya no queda fármaco por excretar en el organismo, la curva se vuelve asintótica (paralela al eje de la abscisas, valor de Du_{∞}).

En el gráfico 2 se muestra la tasa de excreción urinaria ($\delta Du/\delta t$) en función del tiempo para el voluntario 3, empleando el valor de las pendientes obtenidas, se calculó la constante de eliminación (k_{el}) y la vida media ($t_{1/2}$) para los 5 sujetos experimentales, cuyos valores medios y desviaciones estándares fueron 0,057(0,02) y 13,68(5,07) respectivamente.

El gráfico 3 representa la transformación en curvas de cantidades remanentes y se obtienen restando del valor asintótico (es decir de dU_{∞}) los valores de dU obtenidos a cada tiempo (método denominado Sigma-menos) permiten presentar la cantidad o fracción de la dosis que falta por excretarse ($dU_{\infty} - dU$), es decir remanentes en el organismo si la administración ha sido intravascular o remanentes en el organismo y en el lugar de absorción si la administración ha sido extravasal. Estas curvas permiten con frecuencia, aunque no siempre, mayor aproximación que las distributivas o directas en lo que atañe al cálculo de constantes. Al igual que para los gráficos anteriores, a partir de la línea de regresión se obtuvo el valor de la pendiente y calculó la constante de eliminación (k_{el}) y la vida media ($t_{1/2}$) para los cinco voluntarios, cuyos valores promedios y desviaciones estándares fueron 0,06(0,03) y 14,14(8,3) respectivamente, ver tabla 2.

Es de resaltar, como lo muestran los resultados, que ambos procedimientos pueden ser empleados indistintamente para calcular estos parámetros de eliminación, cuando no se cuenta con datos plasmáticos sino solamente urinarios.

La tabla 3 presenta en porcentaje de excreción urinaria de antimonio total en voluntarios sanos que recibieron Ulamina por vía intramuscular

Gráfico 1. Cantidad máxima de antimonio excretado en orina de voluntarios sanos a quienes se les administró Ulamina IM

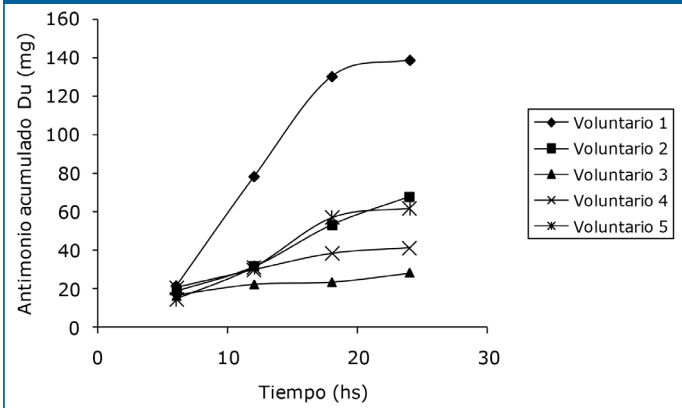


Gráfico 2. Tasa de excreción urinaria (dDu/dt) de antimonio en función del tiempo Voluntario 3

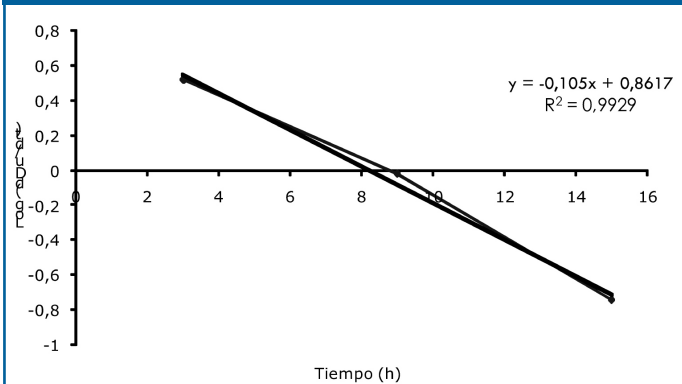


Gráfico 3. Cantidad de droga a excretarse (ARE) en función del tiempo en el voluntario 1

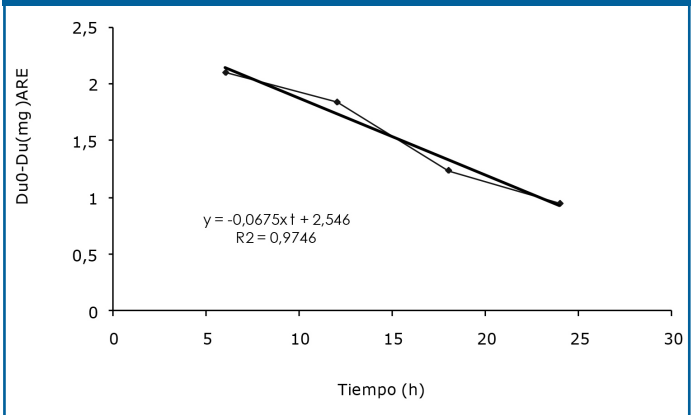


Tabla 1. Especiación urinaria de antimonio trivalente y pentavalente en voluntarios sanos que recibieron Ulamina por vía intramuscular

Muestra	Sb III	SbV	Sb total	Porcentaje	Promedio	Sb III/V ⁺	
Promedio	(mg/L)		(mg/L)	(mg/L)	%		
1 (0-6)	2,87	58,37	61,24	4,68	9,5	0,04	0,10
1 (6-12)	4,23	41,19	45,43	9,31		0,10	
1 (12-18)	6,51	40,20	46,71	13,93		0,16	
1 (18-24)	4,37	38,07	42,44	10,29		0,11	
2 (0-6)	4,89	61,47	66,37	7,36	8,38	0,07	0,08
2 (6-12)	5,62	32,11	37,74	14,89		0,17	
2 (12-18)	1,72	31,31	33,03	5,20		0,05	
2 (18-24)	1,85	28,62	30,47	6,07		0,06	
3 (0-6)	2,45	45,97	48,42	5,05	21,69	0,05	0,29
3 (6-12)	5,84	13,52	19,36	30,16		0,43	
3 (12-18)	2,98	11,23	14,21	20,97		0,26	
3 (18-24)	4,17	9,47	13,63	30,59		0,44	
4 (0-6)	4,30	55,23	59,53	7,22	30,67	0,07	0,52
4 (6-12)	4,37	11,38	15,94	27,41		0,37	
4 (12-18)	4,37	8,22	12,59	34,71		0,53	
4 (18-24)	4,63	4,05	8,68	53,34		1,14	
5 (0-6)	3,26	44,44	47,70	6,83	30,90	0,07	0,51
5 (6-12)	8,23	16,68	24,91	33,03		0,49	
5 (12-18)	7,92	14,86	22,78	34,76		0,53	
5 (18-24)	8,23	8,56	16,79	49,01		0,96	

+ Relación antimonio trivalente respecto al pentavalente

Tabla 2. Datos urinarios de antimonio en voluntarios sanos que recibieron Ulamina por vía intramuscular

Intervalo	Concentración	Sb Total	Sb Acumulado	Tasa Excreción	Kel	t1/2	ARE	Ku	V	
(Hs)	(mg/l)	(Du mg)	(Du mg)	dDu/dt (mg/h)	h ⁻¹	h	Du _∞ -Du	mg/Lxh ⁻¹	L/h	
1 (0-6)	61,24	21,43	21,43	3,57		0,046	15,06	148.28	0,33	0,32
1 (6-12)	45,43	56,78	78,21	9,46				91.50		
1 (12-18)	46,71	51,94	130,15	8,65				39.56		
1 (18-24)	42,44	8,48	138,63	1,41				31.00		
2 (0-6)	66,37	18,31	18,31	3,05	0,034	20.0	120.76	0,017	0,07	
2 (6-12)	37,74	12,71	31,02	2,11				108.05		
2 (12-18)	33,03	21,96	52,98	3,66				86.99		
2 (18-24)	30,47	14,62	67,6	2,43				72.37		
3 (0-6)	48,42	16,41	16,41	3,28	0,069	10.04	23.05	0,004	0,05	
3 (6-12)	19,36	5,71	22,12	0,95				17.34		
3 (12-18)	14,21	1,13	23,25	0,18				16.21		
3 (18-24)	13,63	4,77	28,02	0,79				11.44		
4 (0-6)	59,53	20,41	20,41	3,40	0,096	7.21	25.75	0,008	0,05	
4 (6-12)	15,94	9,21	29,62	1,53				16.54		
4 (12-18)	12,59	8,49	38,11	1,41				8.05		
4 (18-24)	8,68	2,95	41,06	0,49				5.10		
5 (0-6)	47,70	14,31	14,31	2,38	0,043	16.11	66.43	0,009	0,01	
5 (6-12)	24,91	16,68	30,99	2,78				49.75		
5 (12-18)	22,78	25,74	56,73	4,29				24.01		
5 (18-24)	16,79	4,95	61,68	0,82				19.06		
Promedio						0,057	13,68		0,014	0,11
DS						0,02	5,07		0,01	0,1

Ku= constante de eliminación urinaria de primer orden

Tabla 3. Porcentaje de excreción urinaria de antimonio en voluntarios sanos que recibieron Ulamina por vía intramuscular

Voluntario	Dosis	Du Acumulado	Porcentaje	Promedio	ES	DS
	mg	mg				
1	265	138,63	52,31	20,70	8,63	19,3
2	260	67,6	26,00			
3	380	28,02	7,37			
4	375	41,06	10,94			
5	390	26,87	6,88			

Los procesos de excreción de droga por el riñón están afectados por la fisiología corporal e involucran muchas variables. Un modelo realista para cuantificar la excreción renal de droga es considerar la naturaleza cinética de los procesos de eliminación, representados a nivel de excreción renal, por la filtración glomerular, la reabsorción tubular pasiva y la excreción tubular activa. El primero y el último de estos mecanismos conducen a una pérdida de fármaco en plasma, pero el segundo representa una ganancia. En conjunto la velocidad de excreción urinaria de cualquier fármaco (dU/dt) equivale a la suma algebraica de las velocidades instantáneas de estos mecanismos a lo largo del proceso de excreción global, y se concreta en una pérdida dada de fármaco en organismo por unidad de tiempo, que se recupera en la orina y puede cuantificarse¹³. Es conocido que la principal ruta de eliminación de SbV es renal^{14,15,16,17}. Dado que el clearance o depuración renal está definido como el volumen de plasma que es aclarado de droga por unidad de tiempo a través del riñón, de forma similar podría ser definido como una fracción constante del volumen de distribución en el que está contenida la droga y que es excretada por el riñón por unidad de tiempo, y puede ser obtenida también mediante el producto de K_u (constante de eliminación urinaria de primer orden) por el volumen de distribución V_d , el valor promedio de este en los voluntarios fue de 0.11 L/h.

El mecanismo de reducción sistémica es desconocido, se ha reportado que esta conversión ocurre principalmente en el hígado y otros tejidos capaces de fijar antimonio¹⁷. No obstante, se comprobó amplia variación intraespecífica, pues en todas las muestras urinarias obtenidas a partir de los intervalos pautados de recolección, se identificó la presencia de SbIII en un rango porcentual de 8,38 en un voluntario a 30, 90 mg/L en otro, y un valor promedio de 20,22%. La literatura reporta que cerca de un 20% del antimonio plasmático está presente en la forma trivalente después de la administración de antimonial pentavalente, en el presente trabajo se corroboró este fenómeno¹⁸.

Al calcular la relación antimonio trivalente respecto al pentavalente también se encontró amplias variaciones intraespecíficas con un rango de 0,08 a 0,52, en este caso, casi la mitad del antimonio pentavalente biodisponible fue convertido en antimonio trivalente y en consecuencia así fue eliminado.

La farmacocinética de los compuestos antimoniales empleados en la práctica médica, resulta impredecible en la mayoría de los casos y ha mostrado modificar la respuesta individual a su aplicación¹⁷, de allí la importancia de realizar estudios cinéticos que permitan dar una aproximación más real a la posología óptima, con esta investigación se ha probado que los datos urinarios, de fácil recolección almacenamiento, podrían resultar en un aporte valioso para el estudio de este fenómeno. Se encontró que la constante de eliminación (k_{el}) y la vida media ($t_{1/2}$) para los 5 sujetos experimentales obtenidas a partir de los gráficos de tasa de excreción urinaria (dDu/dt) en función del tiempo fueron 0,057 (0,02) h^{-1} y 13,68 (5,07) h, y obtenidas a partir de los gráficos de ARE $k_{el} = 0,060$ (0,03) y $t_{1/2} = 14.14$ (8.3) respectivamente, confirmándose en consecuencia que a partir de la tasa de excreción urinaria y ARE se pueden calcular parámetros cinéticos de eliminación en ausencia de datos plasmáticos.

A diferencia de lo reportado tradicionalmente en la literatura, el porcentaje promedio de la dosis de Ulamina excretada a través de la orina después de 24 horas fue de 20,70¹⁸. Sugiriendo con ello que el compuesto podría acumularse después de aplicaciones continuas, requiriendo entonces una reducción de la misma.

Referencias

- 1.- Vásquez L. Terapéutica antileishmania: revisando el pasado, el presente y el futuro. *Gac. Med Caracas* 2009;117(2):93-110.
- 2.- del Rosal Rabes T, Baquero-Artigao F, Gacia M. Leishmaniasis cutánea. *Rev. Pediatr. Aten. Primaria* 2010; 12(46): 1-8
- 3.- Gómez M, Chávez N, Delgado G. Evaluación in vitro e in vivo del efecto del aceite esencial de *Elettaria cardamomum* sobre parásitos de *Leishmania (Viannia) panamensis*. *Biomédica* 2011; 31(sup.3):23-205.
- 4.- Scorza D J, Morales C, Petit de Peña Y, Vasquez L, Rojas E, Scorza JV. Síntesis de un complejo antimonial pentavalente (Ulamina) y su aplicación experimental para el tratamiento de leishmaniasis cutánea localizada en Venezuela. *Bol Dir. Malar. & San. Amb.* 2006; Vol. XLVI(1): 5965
- 5.- Vásquez L, Scorza D J, Scorza J, Vicuña_Fernandez N, Petit Y, López S, Bendezú H, Rojas E, Vásquez L Pérez B. Pharmacokinetic of experimental pentavalent antimony after intramuscular administration in adult volunteers. *Current Therapeutic Research* 2006; 67(3):193-203.
- 6.- Arrivillaga J, Rodríguez J Oviedo M. Evaluación preliminar en un modelo animal de la terapia con larvas de *Lucilia sericata* para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea. *Biomédica* 2008; 28:305-10.
- 7.- Vásquez L, Scorza JV, Vicuña-Fernández N, Petit Y, López S, Rojas E, Morales C, Bendezú H, Miranda L. Comparación de tolerabilidad y físico-química entre lotes de antimonial comercial y no comercializado (Glucantime® vs. Ulamina) en el tratamiento de leishmaniasis cutánea. *MedULA* 2005; 11:1-4.
- 8.- Martín A y Plá J. Curvas de excreción urinaria. En: *Biofarmacia y Farmacocinética*. Volumen: Farmacocinética. Editorial Síntesis. Barcelona. 2001;pp: 251-272.
- 9.- Petit de Peña Y, Vielma O, Burguera J, Burguera M, Rondón C, Carrero P. On line determination of antimony three (III) and antimony five (V) in liver tissue and whole blood by flow - injection hydride generation - atomic absorption spectrometry. *Talanta* 2001; 55: 743- 754.
- 10.- Petit de Peña Y, Vicuña-Fernández N, López S, Vásquez L, Scorza JV, Carrero P, Rondón C. Antimonial speciation in human blood samples from patients treated with Ulamine. A novel experimental drug for leishmaniasis. *Metal Ions in Biology and Medicine*, 2004; 8: 560-563.
- 11.- Wagner J. *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics*. Drugs Intelligence Publications ING. Hamilton. 1975.
- 12.- Rowland M. *Clinical Pharmacokinetic: Concepts and Applications*, Philadelphia: Lea & Febiger, 1980.
- 13.- Shargel L. Yu A. *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetic*. Third edition. Prentice – Hall International Editions. Charter Twelve. Drug Clearance. 1993. pp. 265-292.
- 14.- Rees P. Renal clearance of pentavalent antimony sodium stibogluconate. *Lancet*, 1980; 2:226-229.
- 15.- Chulay L, Fleckenstein L & Smith D. Pharmacokinetics of antimony during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate and meglumine antimoniate. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* 1988;82:69-72.
- 16.- Belloli C, Ceci L, Carlis S, Tassi P, Montesissa C, De Natale G, Marcotrigiano P, & Ormas P. Disposition of antimony and aminosidine in dog after administration separately and together: implications for the therapy of leishmaniasis. *Res. Vet. Sci.* 1994; 58(2): 123- 127.
- 17.- Tracy W & Webster L. *Drugs used in the chemotherapy of protozoal infection*. En: *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. Tenth Edition. International Edition McGraw Hill, 2001;pp 1097-1120.
- 18.- Phillips M, Stanley S. Capítulo 40. Quimioterapia de infecciones por protozoos. Amebosis, giardiasis, tricomonosis, tripanosomosis, Leishmaniasis y otras infecciones por protozoos. En: *Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Undécima edición McGraw-Hill. 2006; pp 1049-1071.

Esta Revista se publica bajo el auspicio del
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico,
 UCV

Aumenta la visibilidad de tus investigaciones
 Ingresa a saber.ucv.ve

