



Revista CENIC Ciencias Químicas

ISSN: 1015-8553

ISSN: 2221-2442

Centro Nacional de Investigaciones Científicas

Guerra Collazo, Gabriela; Hakim Rodríguez, Dania; Cordero Hernández, Manuel Eduardo;
Cima Sotolongo, Gonzalo; Iglesias Torriente, Shesie; Fernández García, Lidia Asela
ESTUDIO DE ESTABILIDAD PRELIMINAR DE DOS CREMAS PARA EL TRATAMIENTO DEL ACNÉ
Revista CENIC Ciencias Químicas, vol. 54, 2023, pp. 044-051
Centro Nacional de Investigaciones Científicas

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181676104004>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UAEH
redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

COMUNICACIÓN CORTA

ESTUDIO DE ESTABILIDAD PRELIMINAR DE DOS CREMAS PARA EL TRATAMIENTO DEL ACNÉ

PRELIMINARY STABILITY STUDY OF TWO CREAMS FOR ACNE TREATMENT

TRABAJO PRESENTADO EN EL EVENTO CNIC PRONAT 2022



Gabriela Guerra Collazo ^{a,*} (0000-0003-3435-3763)
Dania Hakim Rodríguez ^a (0000-0001-9106-9502)
Manuel Eduardo Cordero Hernández ^a (0000-0002-1457-9717)
Gonzalo Cima Sotolongo ^a (0000-0001-8015-1674)
Shesie Iglesias Torriente ^a (0000-0002-7766-0889)
Lidia Asela Fernández García ^a (0000-0002-1043-5505)

^a Centro Nacional de Investigaciones Científicas. Biocubafarma.

* gabriela.guerra@cnic.cu

Recibido: 07 de noviembre de 2022;

Aceptado: 21 de diciembre de 2022;

RESUMEN

Entre los factores actualmente identificados en la aparición del acné se encuentra la proliferación bacteriana de *Cutibacterium acnes* debida a la seborrea y la hiperqueratosis. Los tratamientos tópicos para el acné son estrictamente necesarios y van desde antibióticos hasta ácido salicílico dependiendo siempre del tipo de acné que se desee tratar. Los mecanismos de acción principales de los productos de uso tópico para esta enfermedad van encaminados a eliminar el exceso de bacterias de la piel y reducir el proceso de enrojecimiento y la inflamación. Para el tratamiento de esta enfermedad se desarrollaron dos cremas utilizando dos concentraciones de OLEOZON® tópico como ingrediente farmacéutico activo, con polisorbato 80 como agente emulgente y otros excipientes. Se realizó un estudio de estabilidad durante seis meses, el cual mostró su comportamiento a las dos temperaturas de almacenamiento (2-8°C y 30°C) desde el punto de vista organoléptico, fisico-químico y microbiológico. Este último demostró una marcada actividad antimicrobiana y ausencia de microorganismos en las muestras durante los seis meses de estudio. Las propiedades organolépticas mostraron mejores resultados a bajas temperaturas de almacenamiento, ya que se mantuvieron uniformes en cuanto a color, olor y textura; de igual forma la evaluación fisico-química corroboró un mejor comportamiento para las cremas almacenadas a bajas temperaturas.

Palabras claves: crema, acné, estabilidad, formulación, aceite ozonizado.

ABSTRACT

Among the factors currently identified in the appearance of acne is the bacterial proliferation of *Cutibacterium acnes* due to seborrhea and hyperkeratosis. Topical acne treatments are strictly necessary and range from antibiotics to salicylic acid depending on the type of acne to be treated. The main mechanisms of action of topical products for this disease are aimed at eliminating excess bacteria from the skin and reducing the process of redness and inflammation. For the treatment of this disease, two creams were developed using two concentrations of topical OLEOZON® as active pharmaceutical ingredient, with polysorbate 80 as emulsifying agent and other excipients. A stability study was performed for six months, which showed its behavior at the two storage temperatures (2-8°C and 30°C) from the organoleptic, physicochemical and microbiological point of view, the latter showed a marked antimicrobial activity and absence of microorganisms in the samples during the six months of study. The organoleptic properties showed better results at low storage temperatures, since they remained uniform in terms of color, odor and texture; likewise, the physicochemical evaluation corroborated a better performance for the creams stored at low temperatures.

Keywords: cream, acne, stability, formulation, ozonized oil.

INTRODUCCIÓN

El aceite de girasol ozonizado (AGO), llamado comercialmente OLEOZON® tópico es un medicamento cubano, producido a partir de la ozonización parcial del aceite de girasol, según un procedimiento desarrollado en el Centro de Investigaciones del Ozono del CNIC (Molerio *et al.* 1996; Molerio *et al.* 2003). Como producto de la ozonización del aceite de girasol, proceso en el que tiene lugar la reacción del ozono con los triglicéridos insaturados presentes en el aceite de girasol, se forman un grupo de productos entre los que se encuentran hidroperóxidos, peróxidos, aldehídos y ozónidos, que constituyen el principio activo del aceite ozonizado (Arias & Murcia, 2016, Ledea *et al.* 2019). El OLEOZON® tópico ha desarrollado un papel protagonista como opción de tratamiento contra muchas enfermedades para las cuales se tenían pocas alternativas terapéuticas. Dentro del campo de la dermatología se ha utilizado en úlceras varicosas, como antiséptico, cicatrizante, antifúngico y en cremas cosméticas antienvjecimiento, entre otras (Martínez Sánchez, 2021).

El uso exitoso de aceites ozonizados contra bacterias, parásitos y hongos se ha reportado como terapéutica eficaz en muchas afecciones. Las terapias con los aceites vegetales ozonizados como medicina natural no tienen interacciones con otras terapias y pueden ser de gran utilidad para el tratamiento de las enfermedades de la piel (Solórzano del Río, 2011, Serio *et al.* 2017).

El acné juvenil o acné vulgar es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a la unidad pilosebácea. La producción de sebo por las glándulas sebáceas, secundaria al estímulo hormonal, condiciona un proceso obstructivo del conducto pilosebáceo por retención de sebo y células anormales, seguido por un proceso inflamatorio. Esta enfermedad generalmente es de inicio lento, de evolución prolongada, con remisiones parciales y brotes agudos (Maza-Ramos *et al.* 2018).

Entre los factores actualmente identificados en la aparición del acné se encuentra la proliferación bacteriana de *C. acnes* debida a la seborrea y la hiperqueratosis. Esta bacteria es la responsable de la cascada inflamatoria propia de la segunda fase del acné.

Acné y *Cutibacterium acnes*

La piel representa un ecosistema complejo (Oh *et al.* 2014). Una comunidad grande y diversa de microorganismos está presente en el cuerpo. Dependiendo de los nichos ecológicos, la distribución bacteriana puede variar (Byrd *et al.* 2018). Así, en un área lipídica, las Actinobacterias están más representadas, y *C. acnes* puede llegar a representar hasta el 70 % (Grice *et al.* 2011). Esta bacteria Gram-positiva anaerobia-aerotolerante es un comensal de la piel, y su nicho ecológico está representado por los folículos sebáceos (Dréno, 2017; Dréno *et al.* 2018; Rocha, 2018).

El acné es un trastorno inflamatorio primario que afecta a la unidad pilosebácea. La patogenia es multifactorial e involucra cuatro factores clave con mecanismos interrelacionados: aumento de la producción de sebo, hiperqueratinización del infundíbulo folicular, inflamación y *C. acnes* (anteriormente *Propionibacterium acnes*) (Zaenglein, 2018). El acné se caracteriza por un curso prolongado, un patrón de recurrencia o recaída, manifestado como brotes agudos o de aparición lenta, y un impacto psicológico y social que afecta la calidad de vida del individuo (O'Halloran *et al.* 2004). Estas son las características utilizadas por la Organización Mundial de la Salud para definir la cronicidad de las enfermedades, y ahora el acné se considera una "enfermedad crónica". La patogenia del acné es compleja e involucra factores

importantes como la producción de sebo, el taponamiento folicular, la genética, *C. acnes*, dieta, fumar, medicamentos para el estrés, inmunidad innata, y alteraciones en la queratinización y diferenciación folicular (Clatici *et al.* 2018).

Tratamientos

El tratamiento antiacné viene dado, en primer lugar, por su nivel de gravedad. Los casos más severos deben ser tratados por el especialista, mientras que los casos más leves pueden acabar casi exclusivamente en manos del farmacéutico (Vargas, 2021).

La vía de administración tópica está indicada principalmente en los casos leves y moderados de acné. A lo largo de los años, el uso habitual de antibióticos tópicos en monoterapia ha generado resistencias, por lo que las guías europeas actuales recomiendan los retinoides en tratamiento tópico como primera opción. Los medicamentos orales tienen indicación en el acné severo, principalmente inflamatorio y muy extendido, y cuando los tratamientos previos no han funcionado (Baldwin, 2020). Cuando los tratamientos tópicos y orales no son bien tolerados, puede recurrirse a los agentes queratolíticos químicos, denominados peelings los cuales requieren de la supervisión y aplicación por parte de un equipo médico, pues tienen una acción profunda a nivel de la dermis; es el caso del ácido glicólico a altas concentraciones, el ácido pirúvico, el ácido retinoico y el ácido tricloroacético. En ocasiones se requiere de un anestésico; es el caso del fenol cuando se aplica en zonas muy extensas (Kurokawa & Nakase, 2020).

MATERIALES Y METODOS

Diseño general de estudio

Se realizó un estudio de estabilidad preliminar a dos cremas elaboradas con diferentes porcentajes (20% y 30%) de ingrediente farmacéutico activo, las cuales se almacenaron a dos temperaturas: 2-8 °C y 30 °C, durante 6 meses.

Los principales componentes de las cremas fueron: OLEOZON® como ingrediente farmacéutico activo (IFA), polisorbato 80 como emulgente y carboximetilcelulosa (CMC) para aportar viscosidad. Las concentraciones de cada componente a utilizar fueron seleccionadas de acuerdo con lo que refiere la literatura, considerando las características del IFA (Chou *et al.* 2005).

Ensayos de estabilidad

Toma de muestra y frecuencia de realización de los ensayos de estabilidad: las cremas se colocaron a dos temperaturas: 2-8 °C y en estufa a 30 °C (controlada) y las pruebas de análisis químico, propiedades organolépticas y pruebas microbiológicas a los 0,15, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 días.

RESULTADOS

Propiedades organolépticas

Durante el estudio de estabilidad de las formulaciones las propiedades organolépticas medidas fueron: color, olor y apariencia (textura).

No se apreciaron diferencias en cuanto al color en ninguna de las formulaciones manteniendo coloración blanca y brillante.

No se apreciaron cambios en cuanto al olor en las muestras almacenadas a la temperatura más baja (2-8 °C), siendo todo lo contrario en muestras almacenadas a la

temperatura de 30°C las cuales comenzaron a oler levemente a rancio a partir de los 90 días de comenzado el estudio.

La apariencia de las muestras almacenadas a 2-8 °C se mantuvo con la misma textura sin formación de grumos ni arenilla, mientras que las almacenadas a 30°C si cambiaron debido a la disminución de la viscosidad, volviéndose más fluidas con el paso de los días.

Índice de peróxidos (IP) e índice de acidez (IA)

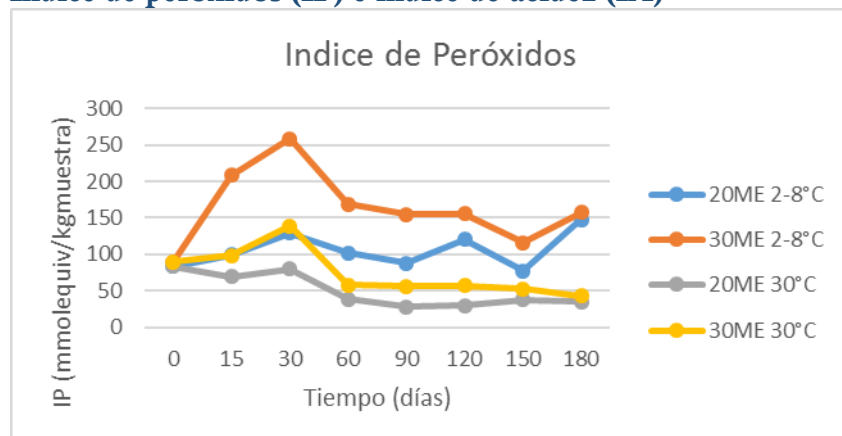


Fig. 1. IP de las cremas con 20 y 30 % de IFA, almacenadas a 2-8 y 30 °C, durante 6 meses.

En la Figura 1 se muestran los IP obtenidos, donde prevalece una mayor estabilidad en las muestras almacenadas de 2-8 °C, no siendo así en las almacenadas a 30 °C. Eran de esperarse estos resultados durante el almacenamiento del producto, dadas las características de su IFA, además de la influencia que tiene la temperatura como catalizadora de las reacciones, en este caso reacciones de oxidación. Según los resultados de la Figura 2, hubo un aumento de la acidez en las muestras durante el tiempo, lo que puede estar dado por la formación de ácidos libres en pequeñas cantidades, proceso catalizado por la influencia de la temperatura, con los mayores IA a la mayor temperatura de almacenamiento (30 °C).

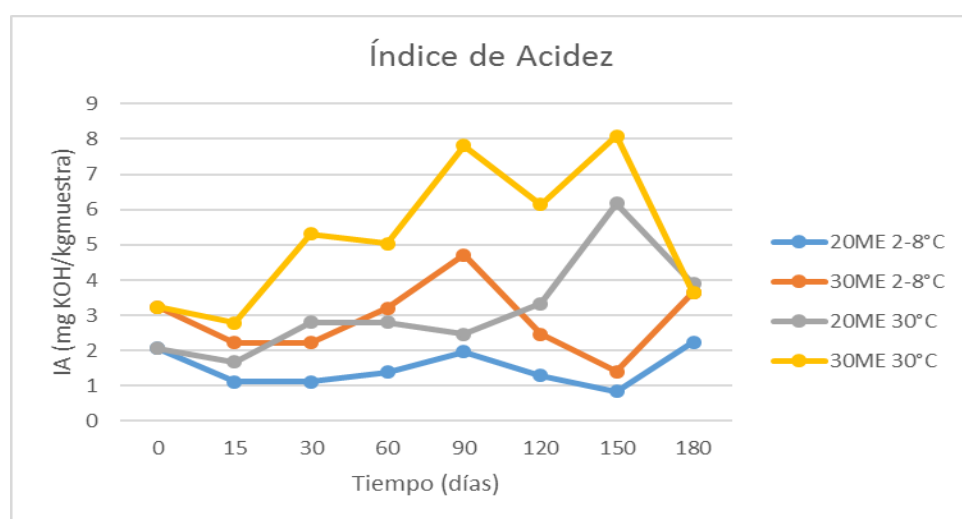


Fig. 2. IA de las cremas con 20 y 30 % de IFA, almacenadas a 2-8 y 30 °C, durante 6 meses

Análisis microbiológico

El análisis del límite microbiano (UFC) mostró ausencia en el conteo total de mesófilos aerobios y en el conteo de hongos y levaduras en todas las muestras a ambas temperaturas durante todo el tiempo de estudio.

En cuanto a la actividad antimicrobiana (Tabla 1) se evidenció que ambos productos presentan una marcada actividad antimicrobiana mantenida durante el tiempo de estudio (180 días), aunque se puede apreciar una pequeña diferencia en cuanto a la actividad asociada a la temperatura de almacenamiento, mostrándose valores de la concentración mínima inhibitoria (CMI) menores en las muestras almacenadas 2-8 °C.

Tabla. 1. Actividad antimicrobiana

Crema	días	<i>Escherichia coli</i> CMI (mg/mL)		<i>Staphylococcus aureus</i> CMI (mg/mL)		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CMI (mg/mL)	
		2-8 °C	30 °C	2-8 °C	30 °C	2-8 °C	30 °C
20 %	0	8,9	8,9	4,45	4,45	8,9	8,9
	15	8,9	8,9	4,45	4,45	8,9	8,9
	30	8,9	8,9	4,45	4,45	8,9	8,9
	60	17,8	17,8	8,9	8,9	8,9	17,8
	90	17,8	17,8	8,9	8,9	8,9	17,8
	120	8,9	17,8	8,9	17,8	8,9	17,8
	150	17,8	17,8	8,9	17,8	8,9	17,8
	180	8,9	17,8	8,9	17,8	8,9	17,8
30 %	0	8,9	8,9	4,45	4,45	4,45	4,45
	15	8,9	8,9	4,45	4,45	4,45	4,45
	30	8,9	8,9	4,45	4,45	4,45	4,45
	60	8,9	17,8	8,9	8,9	8,9	17,8
	90	8,9	17,8	8,9	8,9	8,9	17,8
	120	8,9	17,8	8,9	17,8	8,9	17,8
	150	17,8	17,8	8,9	17,8	17,8	17,8
	180		17,8		8,9		17,8

Como se mencionó anteriormente *C. acnes* es un bacilo Gram positivo que por lo general tiende a ser más sensible a los compuestos antibacterianos que las bacterias Gram negativas (Aisyah *et al.* 2021). Según Pelczar & Chan, (1988) las diferentes respuestas de los dos grupos de bacterias a los antimicrobianos se deben principalmente a las diferencias en la sensibilidad de las mismas ante estos. La estructura de la pared celular de las bacterias Gram positivas es más simple, lo que hace más fácil para los compuestos antibacterianos entrar en la célula e interactuar con sus blancos dianas. (Aisyah *et al.* 2021).

La actividad germicida de los aceites vegetales ozonizados se les atribuye fundamentalmente, a las especies peroxídicas triglicéridicas: α -hidroxi-hidroperóxidos, perácidos, α -aciloxi-hidroperóxidos y ozónidos (Ledea *et al.* 2005). Tanto las afectaciones a complejos enzimáticos esenciales para las células, como el daño a la

membrana celular debido a la oxidación por los peróxidos, están entre las causas principales de la muerte bacteriana (Curtiellas *et al.* 2008).

En el caso de los aceites ozonizados, la actividad del IFA puede deberse a un efecto tóxico y no a la interrupción de un proceso metabólico, como es generalmente el caso de los antibióticos convencionales, pero dada la naturaleza de sus principales compuestos es de esperar que ocurran daños en las biomoléculas más sensibles al ataque oxidante, como son los lípidos insaturados y las proteínas que presentan grupos sulfhidrilos.

La marcada acción del IFA sobre el *Staphylococcus aureus* que es una bacteria Gram positiva (Curtiellas *et al.* 2005) permite esperar resultados similares frente al *C. acnes* ya que son bacterias con características morfológicas similares.

CONCLUSIONES

Las muestras deben ser almacenadas en refrigeración para un mantenimiento prolongado de sus características físico-químicas y organolépticas iniciales en el tiempo. El análisis microbiológico resultó muy positivo con una alta actividad antimicrobiana de las muestras. Se decidió seleccionar la crema con 20% de IFA como formulación final manteniendo bajas temperaturas de almacenamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Aisyah, Y., Yunita, D., & Amanda, A. (2021, February). Antimicrobial activity of patchouli (*Pogostemon cablin* Benth) citronella (*Cymbopogon nardus*), and nutmeg (*Myristica fragrans*) essential oil and their mixtures against pathogenic and food spoilage microbes. In IOP Conference Series: Earth and Environmental Science (Vol. 667, No. 1, p. 012020). IOP Publishing.
- Allen JC, Hamilton RJ. 2000. Rancidity in foods. Blackie Academic and profesional, London, UK.
- Arias J., Murcia F., (2016), Valoración microbiológica de un aceite ozonizado ® antibacterial y reparador mediante prueba de eficacia antimicrobiana. Vol. 50, No. 4, Revista Cubana de Farmacia.
- Baldwin H. Oral antibiotic Treatment Options for acne vulgaris. J Clin Aesthet Dermatol. 2020; 13(9): 26-32.
- Bocci V. Ozone: a new medical drug. 1ª ed., ed. Springer, 2005.
- Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. Nat Rev Microbiol. 2018;16(3):143–55.
- Chou DK, Krishnamurthy R, Randolph TW, Carpenter JF, Manning MC (June 2005). "Effects of Tween 20 and Tween 80 on the stability of Albutropin during agitation". J Pharm Sci. 94 (6): 1368–81
- Clatici, VG., Satolli, F., Tatu, AL., Voicu, C., Draganita, AMV., Lotti, T. (2018) Butterfly Effect – the Concept and the Implications in Dermatology, Acne, and Rosacea. MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine 2018; 13(2): 89-94.
- Curtiellas, V., Ledea, O., Rodríguez, S., Ancheta, O., Echevarría, M., Sánchez, E., & Fernández, I. (2008). El OLEOZON® sobre la viabilidad, la permeabilidad celular y la ultraestructura de *Staphylococcus aureus*. Revista CENIC Ciencias Biológicas, Vol. 36, No. Especial, 2005.
- Curtiellas, V., Gómez, M., Ledea, O., Fernández, I. & Sánchez, E (2008). Actividad antimicrobiana del OLEOZON® sobre *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Revista CENIC Ciencias Biológicas, 39(2), 128-131.

- Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(Suppl 2):5–14.
- Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(Suppl 5):8–12.
- EDTA Número CAS: 60-00-4 [Internet]. INCI Beauty. 2022. Disponible en: <https://incibeauty.com/es/ingredients/4101-edta>
- Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(4):244–53.
- Gooch JW. Cellulose Gum. En: *Encyclopedic Dictionary of Polymers*. New York, NY: Springer New York; 2011. p. 129–129
- Kurokawa I, Nakase K. Recent advances in understanding and managing acne (version 1; peer review: 2 approve d), 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7391011/>
- Ledea O., Martínez E., Garcés F., Alaiz M., Díaz M., Dobarganes C., Molerio J., Hernández C., Rosado A. y Correa T. Aplicación de métodos cromatográficos en el estudio de la composición química del aceite de girasol ozonizado “OLEOZON[®]”. *Revista CENIC Ciencias Químicas*, 36, 2005.
- Ledea-Lozano, O. E., Fernández-García, L. A., Gil-Ibarra, D., Tena, N., Garcés Mancheño, R., Martínez-Force, E., & Salas, J. J. (2019). Characterization of different ozonized sunflower oils I. Chemical changes during ozonization. *Grasas y Aceites* 70 (4).
- Martínez-Sánchez, G. (2021). Scientific rational for the medical application of ozonized oils, an up-date. *Ozone Therapy Global Journal*, 11(1), 239-272.
- Maza-Ramos G., Liquidano-Pérez E., Saéz-de-Ocariz M., Luz Orozco-Covarrubias L. Acné juvenil, tratamiento por el pediatra. ¿Cuándo enviar al especialista? *Acta Pediatr Mex*. 2018 septiembre-octubre;39(5):307-313.
- Molerio J. y col., Aceite de girasol ozonizado para uso terapéutico, Patente Nacional CU 22749, 1996.
- Molerio J., Menéndez S., Ledea O.E., Díaz M., Díaz W., Fernández L. A., y Lezcano I., Procedimiento para la obtención de aceites y grasas vegetales ozonizados y aplicación de estos productos con fines farmacéuticos y cosmetológicos, Patente PCT WO 03/085072 A1, 2003.
- O'Halloran J, Miller GC, Britt H. Defining chronic conditions for primary care with ICPC-2. *Fam Pract*. 2004;21:381-386.
- Oh J, Byrd AL, Deming C, Conlan S, NISC Comparative Sequencing Program, Kong HH, et al. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature*. 2014;514(7520):59–64.
- Pelczar, M. J., & Chan, E. C. S. (1988). *Dasar-dasar mikrobiologi* Jilid 2. Penerbit UI, Jakarta.
- Rocha MA, Bagatin E. Skin barrier and microbiome in acne. *Arch Dermatol Res*. 2018;310(3):181-5
- Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. Londres: Pharmaceutical Press;2009.
- Serio, F., Pizzolante, G., Cozzolino, G., D'Alba, M., Bagordo, F., De Giorgi, M., De Donno, A. (2017). A new formulation based on ozonated sunflower seed oil: in vitro antibacterial and safety evaluation. *Ozone: Science & Engineering*, 39(3), 139-147.

- Smith NL, Wilson AL, Gandhi J, Vatsia S, Khan SA. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Med Gas Res.* 2017;7(3):212-219. Available from <https://doi.org/10.4103/2045-9912.215752>.
- Sodium Metabisulfite [Internet]. Incibeauty.com. [citado el 22 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://incibeauty.com/es/ingredients/10509-sodium-metabisulfite>
- Solórzano del Río, (2011): El Ozono y la vida. Revisado abril 2011. Disponible en: <http://www.Wanado.Ozono.mx>.
- Vargas Argote RC. Tratamientos para el acné según su patogénesis y diagnóstico. *Revista Innovación Estética.* 2021; 2(2): 18-42. Disponible en: <https://innovacionestetica.indecsar.org/revista/index.php/innest/article/view/19>
- Viebahn-Hänsler R, Fernández OSL, Fahmy Z. Ozone in medicine: the low-dose ozone concept—guidelines and treatment strategies. *J internat ozone associat.* 2012;34(6):408-424. Available from <https://doi.org/10.1080/01919512.2012.717847>
- Zaenglein, AL. (2018). Acne Vulgaris. *The New England Journal of Medicine.* N ENGL J MED379;14 NEJM.ORG October 4, 2018
- Zeng J; Lu J. Mechanisms of action involved in ozonotherapy in skin diseases. *Int. Immunopharmacol.* 2018;56:235-241.

CONTRIBUCCION AUTORAL

Gabriela Guerra Collazo: Conceptualización, investigación, metodología, análisis formal e interpretación de los resultados, redacción del borrador original, redacción (revisión y edición).

Dania Hakim Rodríguez: Conceptualización, investigación, metodología, validación.

Manuel Eduardo Cordero Hernández: Conceptualización, investigación, metodología, validación.

Shesie Iglesias Torriente: Conceptualización, investigación, metodología, validación.

Eliet Veliz-Lorenzo: Conceptualización, investigación, metodología, validación.

Lidia Asela Fernández García: Conceptualización, investigación, metodología, análisis formal e interpretación de los resultados, revisión crítica de la versión final y su aprobación, redacción del borrador original, redacción (revisión y edición).

Gonzalo Cima Sotolongo: Conceptualización, investigación, metodología, validación.

Este artículo no presenta conflicto de intereses