

REVISTA TECNICA

DE LA FACULTAD DE INGENIERIA
UNIVERSIDAD DEL ZULIA

MARACAIBO - VENEZUELA



Una Revista Internacional Arbitrada
que está indizada en las publicaciones
de referencia y comentarios:

- Science Citation Index (SCIExpanded)
- Compendex
- Chemical Abstracts
- Metal Abstracts
- World Aluminium Abstracts
- Mathematical Reviews
- Petroleum Abstracts
- Current Mathematical Publications
- MathSci (online database)
- Revenct
- Materials Information
- Periódica
- Actualidad Iberoamericana

Formation Study of the Copper(II) Complexes with Picolinic and Dipicolinic Acids in $1.0 \text{ mol.dm}^{-3} \text{ KNO}_3$ at 25°C

*Edwin Ramos, Lino Hernández, Alejandro Pérez, Waleska Madden y Vito Lubes.**

*Departamento de Química. Universidad Simón Bolívar (USB). Apartado 89000. Caracas 1080 A. Venezuela. Telf (0212) 9063984. *Autor de correspondencia: E-mail: lubesv@usb.ve*

Abstract

This research was conducted in order to study the formation of binary complexes of Cu(II) with picolinic(Hpic) and dipicolinic(H_2dipic) acids in aqueous solution in the ionic medium 1.0 M KNO_3 at 25°C . The systems were studied by electromotive force (emf (H)) measurements. The experimental results were analyzed by the least squares program LETAGROP, where the binary complexes $[\text{Cupic}]^+$ and two hydroxospecies $\text{Cu}(\text{OH})\text{pic}$ and $[\text{Cu}(\text{OH})_2\text{pic}]^-$ and Cupic_2 and $[\text{Cupic}_3]^-$ were found with the picolinic acid and with the dipicolinic acid the complex $[\text{CuHdipic}]^+$, Cudipic , $[\text{Cudipic}_2]^{2-}$ and two hydroxospecies $[\text{Cu}(\text{OH})\text{dipic}]^-$ and $[\text{Cu}(\text{OH})_2\text{dipic}]^{2-}$ were observed.

Keywords: Copper(II); solution equilibria; potentiometric studies; stability constants.

Estudios de la Formación de los Complejos de Cobre (II) con los Ácidos Picolínico y Dipicolínico en KNO_3 $1,0 \text{ mol.dm}^{-3}$ a 25°C

Resumen

En este trabajo de investigación se llevó a cabo el estudio de la formación de complejos binarios de Cu(II) con los ácidos picolínico y dipicolínico en disolución acuosa (KNO_3 $1,0 \text{ M}$, 25°C) en medio iónico de KNO_3 $1,0 \text{ M}$ a 25°C . Los sistemas se estudiaron mediante mediciones de fuerza electromotriz $fem(H)$. Los resultados experimentales fueron analizados mediante el programa de mínimos cuadrados LETAGROP, donde se obtuvo que los complejos binarios que se formaron con ácido picolínico son los complejos $[\text{Cupic}]^+$, dos hidroxoespecies $\text{Cu}(\text{OH})\text{pic}$ y $[\text{Cu}(\text{OH})_2\text{pic}]^-$ y los complejos Cupic_2 y $[\text{Cupic}_3]^-$ y con el ácido dipicolínico se obtuvieron los complejos $[\text{CuHdipic}]^+$, Cudipic , $[\text{Cudipic}_2]^{2-}$ y las hidroxoespecies $[\text{Cu}(\text{OH})\text{dipic}]^-$ y $[\text{Cu}(\text{OH})_2\text{dipic}]^{2-}$.

Palabras Clave: Cobre(II); equilibrios en solución; estudios potenciométricos; constantes de estabilidad.

Introducción

El número de personas que sufren de diabetes ha venido aumentando a nivel mundial, al igual que el número de fallecimientos de personas que sufren esta enfermedad. En la actualidad el principal método para su control es la administración de inyecciones periódicas de insulina. Pero se han venido desarrollando un conjunto de investigaciones enfocadas a obtener tratamientos alternativos, entre los que resaltan el uso de complejos

metal-picolinato y metal-dipicolinato como agentes miméticos de la insulina.

Dentro de los metales que se han utilizado se encuentran el Vanadio [1, 2], Cinc [2, 3], Manganeseo [4], Tungsteno[5], Cromo[6] y Cobre [7]. El beneficio que trae el uso de este tipo de compuestos es su administración vía oral aumentaría la calidad de vida de los pacientes [8, 9].

Hiromu Sakurai et. al. lograron demostrar que el complejo de cobre (II)-picolinato posee una buena

actividad insulinoimimética [10]. Con la finalidad de estudiar los efectos de los complejos metalpicolinato con los metales de la primera serie de transición y desarrollar complejos que fuesen más activos que un compuesto insulinoimimético líder como el complejo oxovanadio (IV)-picolinato, VO(pa)₂, los investigadores prepararon 10 complejos metal-picolinatos, con el fin de evaluar sus actividades insulinoimiméticas in vitro e in vivo. Y los resultados de esta investigación muestran que los complejos de Cu(pa)₂ y Mn(pa)₃ exhibieron mayor actividad que sus respectivos iones metálicos y mejor actividad que VO(pa)₂. A su vez, demostraron que el complejo Cu(pa)₂ posee un mayor efecto hipoglucémico que el complejo VO(pa)₂, por lo tanto y proponen que el complejo de Cu(pa)₂ puede ser una alternativa eficaz para el tratamiento de la diabetes.

En este trabajo reportamos un estudio de la especiación en los sistemas Cu(II) - ácido picolínico (Hpic) y Cu(II) - ácido dipicolínico (H₂dipic). Las medidas potenciométricas fueron utilizadas para determinar los coeficientes estequiométricos (modelo de formación de complejo (p,q,r) para los complejos binarios) y las respectivas constantes de formación de dichos complejos contribuyen a aportar nuevos conocimientos de la especiación de estos sistemas en solución acuosa.

Parte experimental

Materiales y Métodos

El Cu(NO₃)₂·3H₂O (Merck p.a.) y los ácidos piridincarboxílicos, el ácido picolínico (Hpic) y el ácido dipicolínico (H₂dipic) (Merck 98 %), fueron empleados sin mayor purificación. Las soluciones de HNO₃ y de KOH fueron preparadas usando ampollas de 100,0 mmol.dm⁻³ Titrisol Merck. La solución de KOH fue estandarizada con biftálato de potasio empleando fenolftaleína como indicador. Las soluciones fueron preparadas usando agua triple destilada que ha sido hervida previamente a la preparación de las soluciones, para eliminar el CO₂ disuelto. Las medidas de emf(H) fueron realizadas en solución acuosa en KNO₃ 1,0 mol.dm⁻³. Nitrógeno libre de O₂ y CO₂ fue utilizado para mantener la atmósfera inerte.

Para las medidas de emf(H) se utilizaron los siguientes instrumentos y equipos: pHmetro Thermo Orion 420A+, reactor de titulación Metrohm EA 876-20, criotermostato Lauda Brikmann RM6. El reactor de titulación de 100 mL contenía entradas para el electrodo combinado Orion Ross 8102 BN, entrada para la bureta, y entrada y salida de nitrógeno, el cual fue empleado como gas inerte. La temperatura fue controlada a (25,0 ± 0,1) °C mediante circulación regular de agua termostatizada del criotermostato.

Las medidas de emf(H) fueron realizadas por medio de la celda REF//S/EV, donde, REF = electrodo de referencia = Ag/AgCl/ KCl 3,0 M; S = Solución en equilibrio y EV = es el electrodo de vidrio. A 25 °C el potencial (mV) de esta celda sigue la ecuación de Nernst: $E = E^\circ + jh + 59,16 \log h$, donde h representa la concentración en equilibrio del ion H⁺, E° es el potencial estándar y j es una constante que toma en cuenta el potencial de difusión de unión líquida [11].

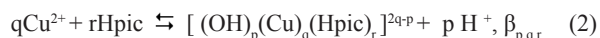
Los experimentos fueron realizados como sigue: un volumen fijo de HNO₃ (0,100 mol.dm⁻³) fue titulado con adiciones sucesivas de KOH (0,100 mol.dm⁻³) hasta la neutralidad, para calibrar el electrodo y obtener los parámetros E° y j. Para el estudio de las reacciones ácido base de los ligandos, una vez culminada la primera etapa (calibración de los electrodos) añadimos al reactor una cantidad pesada del ligando y se tituló bien sea con ácido fuerte o base fuerte para estudiar las reacciones de protonación y deprotonación del ligando. Para el estudio de los complejos de Cu(II) en la segunda etapa se añadió una cantidad pesada del ligando y alícuota de la solución stock de Cu(II). Finalmente, la titulación fue continuada con KOH (0,100 mol.dm⁻³). Las medidas se realizaron usando una concentración total de metal M_T = 2-3 mmol.dm⁻³ y empelando relaciones molares de ligando/metal R = 1, 2 y 4 en los sistemas Cu(II)-ácido picolínico y R = 1, 2 para el sistema Cu(II)-ácido dipicolínico. Debemos destacar que la solución stock de Cu(II) fue estandarizada con una solución de EDTA disódica (Merck p.a.) empleando como indicador Murexida y empleando una solución buffer de pH 10.

Para las reacciones ácido base de los ligandos consideramos el siguiente esquema general:

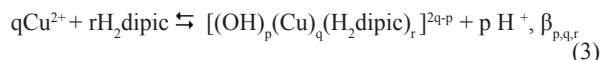


Donde H_iL representa a los ligandos, i = 1 para Hpic e i = 2 para H₂dipic.

El sistema Cu(II)-ácido picolínico fue estudiado según el esquema de reacción:



Y los complejos de Cu²⁺ - ácido dipicolínico fueron estudiados según el esquema de reacción:



Los datos potenciométricos fueron analizados usando el programa LETAGROP [12, 13] con la finalidad de minimizar la función $Z_b = (h-H)/M_T$, la cual representa el número promedio de moles de protones disociados por mol de metal, donde H es la concentración total (analítica) de H⁺, h representa la concentración en equilibrio de H⁺ y M_T representa la concentración total (analítica) de

Cu(II). Las constantes de estabilidad de los productos de hidrólisis del ion cobre(II), y las constantes de disociación de los ligandos, se mantuvieron constantes durante el análisis. El objetivo del análisis es evaluar un complejo ó complejos que den la menor suma de mínimos cuadrados $U = \sum (Z_B^{exp} - Z_B^{calc})^2$, probando diferentes combinaciones (p, q, r) para los sistemas binarios.

Los diagramas de distribución de especies fueron realizados con el programa computacional HYSS [14] considerando los valores de las constantes resumidas en las Tablas 1, 2, 3 y 4.

Resultados y Discusión

Los valores de pKa para el sistema H⁺ - Pic (Hpic, HL), fueron calculados a partir de los datos obtenidos para este sistema en KNO₃ a 25 °C.

Tabla 1

Valores de pKa obtenidos para el sistema H⁺ - ácido picolínico (KNO₃ 1,0 M a 25 °C)

Equilibrios	log β	pKa
$HL + H^+ \rightleftharpoons H_2L^+$	1,60(6)	1,60
$HL \rightleftharpoons L^- + H^+$	-5,24(6)	5,24
Dispersión (σ)	0,026	

Nota: los valores entre paréntesis representan las desviaciones estándar [3σ (log β)] en la última cifra decimal.

Aquí podemos observar que el ácido picolínico presenta dos constantes de equilibrio. El primer valor ($pK_1 = 1,60$) corresponde a la desprotonación del grupo carboxílico de la especie H₂L⁺. El segundo valor ($pK_2 = 5,24$) corresponde a la desprotonación del Nitrógeno del grupo piridínico de la especie HL. Los valores de pKa obtenidos son cercanos a los reportados en la literatura [15] ($pK_1 = 1,77$, $pK_2 = 5,24$), lo que nos permite decir que el procedimiento fue llevado a cabo de manera correcta.

En la **Figura 1**, se puede observar como efectivamente como a pH < 2 la especie H₂L⁺ se ve favorecida en solución y a medida que avanzamos hacia pH básicos comienza a predominar la especie HL en un intervalo de pH de 1,5 a 5,24 y para pH > 5,24 la especie que predomina es el ión L⁻.

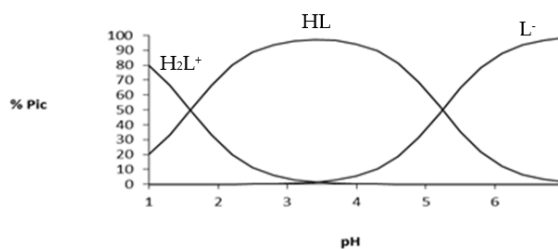


Figura 1. Especies del sistema H⁺ - ácido picolínico (KNO₃ 1,0 M a 25 °C)

Constantes de acidez sistema H⁺ - Dipic (H₂dipic, H₂L) (KNO₃ 1,0 M a 25 °C).

El tratamiento de los datos fue llevado a cabo de igual manera como se realizó para el sistema H⁺ - Pic (Hpic). En la **Tabla 2** se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 2

Valores de pKa del sistema H⁺ - ácido dipicolínico (KNO₃ 1,0 M a 25 °C)

Equilibrios	log β	pKa
$H_2L \rightleftharpoons HL^- + H^+$	-1,83(3)	1,83
$H_2L \rightleftharpoons L^{2-} + 2H^+$	-6,20(4)	4,37
Dispersión (σ)	0,030	

Nota: los valores entre paréntesis representan las desviaciones estándar [3σ (log β)] en la última cifra decimal.

En la **Tabla 2** podemos ver que el $pK_1 = 1,83$ corresponde a la pérdida del protón de uno de los grupos carboxílicos y el $pK_2 = 4,37$ corresponde a la desprotonación de la piridina.

En resumen, los valores obtenidos en trabajos realizados por otros investigadores se aprecia como los valores de los pKa en este trabajo son semejantes a los reportados en la literatura [15], por lo tanto podemos decir que el método utilizado para la determinación de estas constantes fue llevado a cabo de forma eficiente.

En la **Figura 2** se puede evidenciar lo planteado anteriormente donde en un intervalo de pH muy ácido la especie que predomina es H₂L, y en intervalo de pH entre 1,8 - 4,4 la especie dominante es HL⁻, y a medida que vamos hacia pH menos ácido la especie predominante es L²⁻ a pH > 4,4.

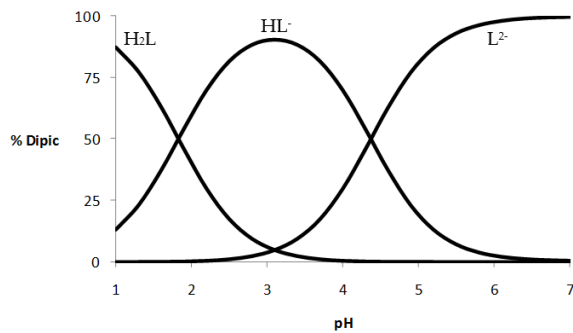


Figura 2. Distribución de las especies en el sistema H⁺ - ácido dipicolínico. En KNO₃ 1.0 M a 25 °C

Constantes de formación del sistema Cu(II) – Acido Picolínico (KNO₃ 1,0 M a 25°C).

Se analizaron los datos de *fem(H)* en un intervalo 7 < pH < 11 empleando el programa LETAGROP, el cual arrojo como resultado la formación de los complejos [Cupic]⁺, dos hidroxoespecies Cu(OH)pic y [Cu(OH)₂pic]⁻ y las especies Cupic₂ y [Cupic₃]⁻.

En la **Tabla 3** se muestra el modelo de especies y los valores de las constantes de formación obtenidos para el sistema Cu(II) – Acido Picolínico.

Tabla 3
Constantes de formación del sistema Cu(II) – Acido Picolínico (KNO₃ 1,0 M a 25°C)

Equilibrios	log β _{pqr}
$Cu^{2+} + Hpic \rightleftharpoons [Cupic]^+ + H^+$	2,8(2)
$Cu^{2+} + Hpic + H_2O \rightleftharpoons [Cu(OH)pic] + 2H^+$	-3,4(2)
$Cu^{2+} + Hpic + 2H_2O \rightleftharpoons [Cu(OH)_2pic]^- + 3H^+$	-13,7(3)
$Cu^{2+} + 2Hpic \rightleftharpoons [Cupic_2] + 2H^+$	3,7(2)
$Cu^{2+} + 3Hpic \rightleftharpoons [Cupic_3]^- + 3H^+$	0,3 máx. 0,6
Dispersión	0,092

Nota: los valores entre paréntesis representan las desviaciones estándar [3σ (log β)] en la última cifra decimal.

A partir de los datos reflejados en la **Tabla 3** fue posible elaborar los diagramas de distribución dados en las **Figura 3** a diferentes valores de pH para la relación Metal/Ligando (R = 4).

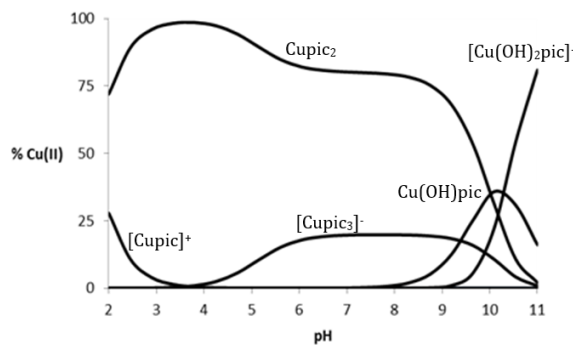


Figura 3. Diagrama de distribución del sistema Cu(II) – Acido picolínico (M₁ = 2 mM y R = 4)

En la **Figura 3** podemos observar como la especie [Cupic]⁺ desaparece a pH 3,5 mientras que la especie [Cupic₃]⁻ comienza a formarse en mayor proporción a ese pH, sin embargo la especie dominante hasta un pH cercano a 10 es Cupic₂ alcanzando un máximo a pH 3,5. Las hidroxoespecies Cu(OH)pic y [Cu(OH)₂pic]⁻ comienzan a formarse a pH 8 y 9 respectivamente, alcanzando la especie Cu(OH)pic su máximo a pH 10 y a partir de ese punto se convierte en especie dominante la especie [Cu(OH)₂pic]⁻.

Constantes de formación sistema Cu(II) – Acido Dipicolínico (KNO₃ 1,0 M a 25°C).

Los datos fueron tratados de igual manera que en el sistema H⁺-Cu(II)- ácido picolínico, se analizaron los datos de *fem(H)* en el intervalo 7 < pH < 11 empleando el programa LETAGROP [13], el cual arrojo como resultado

la formación de los complejos $[\text{CuHdipic}]^+$, Cudipic , $[\text{Cudipic}_2]^{2-}$ así como las hidroxoespecies $[\text{Cu}(\text{OH})\text{dipic}]^-$ y $[\text{Cu}(\text{OH})_2\text{dipic}]^{2-}$.

En la **Tabla 4** se muestran los resultados del modelo obtenido y los valores de las constantes de formación para el sistema H^+ - $\text{Cu}(\text{II})$ -Ácido Dipicolínico.

Tabla 4
Constantes de formación del sistema $\text{Cu}(\text{II})$ - Acido Dipicolínico en KNO_3 1,0 M 25 °C

Equilibrios	$\log \beta$
$\text{Cu}^{2+} + \text{H}_2\text{dipic} \rightleftharpoons [\text{CuHdipic}]^+ + \text{H}^+$	7,1 máx. 7,5
$\text{Cu}^{2+} + \text{H}_2\text{dipic} \rightleftharpoons [\text{Cudipic}]^+ + 2\text{H}^+$	4,8(2)
$\text{Cu}^{2+} + \text{H}_2\text{dipic} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons [\text{Cu}(\text{OH})\text{dipic}]^- + 3\text{H}^+$	-1,9(1)
$\text{Cu}^{2+} + \text{H}_2\text{dipic} + 2\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons [\text{Cu}(\text{OH})_2\text{dipic}]^{2-} + 4\text{H}^+$	-11,6(2)
$\text{Cu}^{2+} + 2\text{H}_2\text{dipic} \rightleftharpoons [\text{Cu dipic}_2]^{2-} + 4\text{H}^+$	5,5(3)
Dispersión	0,099

Nota: los valores entre paréntesis representan las desviaciones estándar [3σ ($\log \beta$)] en la última cifra decimal.

En la **Figura 4** se observa el diagrama de distribución del sistema $\text{Cu}(\text{II})$ - Acido Dipicolínico para una concentración analítica de metal $M_T = 2$ mM y una relación molar ligando / metal $R = 2$.

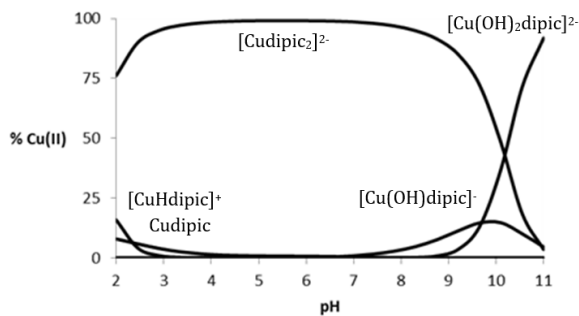


Figura 4. Diagrama de distribución del sistema $\text{Cu}(\text{II})$ - Acido Dipicolínico $M_T = 2$ mM y $R = 2$

En la **Figura 4** podemos observar con claridad como al aumentar la relación de la concentración del Ligando se ve favorecida la formación del complejo $[\text{Cudipic}_2]^{2-}$ llegando a ser casi de un 100% en un intervalo de pH entre 2 y 10, y las hidroxoespecies se forman pero en menor proporción a valores de pH superiores a 10.

Conclusiones

Se logró determinar de forma eficiente las constantes de formación de los complejos de los sistemas H^+ - $\text{Cu}(\text{II})$ - ácido picolínico y H^+ - $\text{Cu}(\text{II})$ - ácido dipicolínico. Fueron detectadas las especies: $[\text{Cupic}]^+$, $\text{Cu}(\text{OH})\text{pic}$, $[\text{Cu}(\text{OH})_2\text{pic}]^-$ y los complejos Cupic_2 y $[\text{Cupic}_3]^-$ en el sistema H^+ - $\text{Cu}(\text{II})$ - ácido picolínico y en el caso del sistema H^+ - $\text{Cu}(\text{II})$ - ácido dipicolínico están presentes los complejos $[\text{CuHdipic}]^+$, Cudipic , $[\text{Cudipic}_2]^{2-}$, $[\text{Cu}(\text{OH})\text{dipic}]^-$ y $[\text{Cu}(\text{OH})_2\text{dipic}]^{2-}$. Efectivamente, estos diagramas permiten observar el efecto que tiene el pH en la formación de los complejos en solución.

Agradecimientos

Agradecemos al Decanato de Investigación y Desarrollo de la Universidad Simón Bolívar por el apoyo financiero.

Referencias

- [1] Shechter Y, Karlsh S. J. D.: "Insulin-like stimulation of glucose oxidation in rat adipocytes by vanadyl (IV) ions". Nature No. 284 (1980) 556-558.

- [2] Yoshikawa Y, Ueda E, Kawabe K, Miyake H, Takino T, Sakurai H, Kojima Y: "Development of new insulinomimetic zinc(II) picolinate complexes with a $Zn(N_2O_2)$ coordination mode: structure characterization, in vitro, and in vivo studies". *J Biol Inorg Chem*, Vol. 7 (2002) 68-73.
- [3] Petit L., Owell K.: "Stability constants database", IUPAC and Academic Software, Londres, 1999.
- [4] Fonteles M. C., Almedia M. Q.: "Antihyperglycemic effects of 3-O-methyl-D-chiro-inositol and D-chiro-inositol associated with manganese in streptozotocin diabetic rats". *J. Horm. Metab. Res* Vol. 32 (2000) 129-132.
- [5] Munoz M. C., Barbera A., Dominguez J. Fernandez-Alvarez J., Gomis R., Guinovart J.: "Effects of tungstate, a new potential oral antidiabetic agent, in Zucker diabetic fatty rats". *J. Diabetes* (2001) 50-131.
- [6] Anderson R. A., Cheng N., Bryden N. A., Polansky M. M., Cheng N., Chi J., Feng J.: "Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes". *Diabetes*, Vol. 46 (1997) 1786-1791.
- [7] Sorenson J. R.: "Copper complexes offer a physiological approach to treatment of chronic diseases". *J. Prog. Med. Chem*, Vol. 26 (1989) 437-568.
- [8] Ahmad S., Isab A.A., Ali S., Al-Arfaj A.R.: "Perspectives in bioinorganic chemistry of some metal based therapeutic agents". *Polyhedron*, Vol. 25 (2006) 1633-1645.
- [9] Thompson K. H., McNeill J. H., Orvig C.: "Vanadium Compounds as Insulin Mimics, *Chem. Rev.*, 99 (1999) 2561-2572.
- [10] Naoko Yasumatsu N., Yoshikawa Y., Adachi Y., Sakurai H.: "Antidiabetic copper(II)-picolinate: Impact of the first transition metal in the metallopicolinate complexes", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 15 (2007) 4917-4922.
- [11] Biedermann G., Sillén L. G.: "The hydrolysis of metal ions. IV. Liquid-junction potentials and constancy of activity factors in $NaClO_4-HClO_4$ ionic medium", *Ark. Kemi*, Vol. 5 (1953) 425-440.
- [12] Brito F, Araujo M. L., Lubes V, D'Ascoli A., Mederos A., Gili P, Domínguez S., Chinea E., Hernández-Molina R., Armas M. T., Baran, E.: "Emf(H) data analysis of weak metallic complexes using reduced formation functions", *J. Coord. Chem*, Vol. 58(6) (2005) 501-512.
- [13] Sillén L. G., Warnqvist B.: "High-speed computers as a supplement to graphical methods. VI. A strategy for two-level Letagrop adjustment of common and "group" parameters. features that avoid divergence", *Ark. Kemi*, Vol. 31 (1969) 315-339.
- [14] Alderighi L., Gans P, Ienco A., Peters D., Sabatini A., Vacca A.: "Hyperquad simulation and speciation (HySS): a utility program for the investigation of equilibria involving soluble and partially soluble species". *Coord. Chem. Rev*, Vol. 184 (1999) 311-318.
- [15] Veliz L., Martínez J. D., Araujo M. L., Brito F, Lubes G., Rodríguez M., Lubes V.: "Estudio de la hidrólisis del ion Niquel(II) y de la formación de los complejos de Niquel(II) con los ácidos picolínico y dipicolínico en $NaCl$ $1,0 \text{ mol.dm}^{-3}$ a $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ". *Avances Quím*, Vol. 6(1) (2011) 3-8.

Recibido el 18 de Julio de 2016

En forma revisada el 25 de Septiembre de 2017



UNIVERSIDAD
DEL ZULIA

REVISTA TECNICA

DE LA FACULTAD DE INGENIERIA
UNIVERSIDAD DEL ZULIA

Vol. 40. N°3, Diciembre 2017 _____

*Esta revista fue editada en formato digital y publicada en Diciembre de 2017, por el **Fondo Editorial Serbiluz**, Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela*

www.luz.edu.ve
www.serbi.luz.edu.ve
produccioncientifica.luz.edu.ve