

Trabajo Original

Toxicología Analítica

Caracterización químico-forense de la cocaína incautada en la Región Andina- Mérida-Venezuela: peligros asociados a la adulteración con hidroxicina.

Yasmin C Morales O¹; María L Di Bernardo N², Luis B Rojas F³, Rosa L Aparicio Z³.

1. MSc. Ciencias Médicas Fundamentales. Centro de Microscopia Electrónica. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela. Actual convenio ONA-OVD.
2. Dra. Química Analítica. Departamento de Toxicología y Farmacología. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.
3. Dr. en Química Orgánica. Instituto de Investigaciones Químicas. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes- Mérida, Venezuela.

Correspondencia de autor (es): MSc. Yasmin Coromoto Morales Ovalles y/o Dra. María Luisa-Di Bernardo Navas/. Grupo de Investigaciones en Toxicología Analítica y Estudios Farmacológicos (GITAEF). Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Departamento de Toxicología y Farmacología. Universidad de Los Andes-Mérida-Venezuela. Correo: yasminm@ula.ve / girard@ula.ve.

Resumen

La cocaína base tiene la característica de ser una sustancia extremadamente soluble, además de contar con la posibilidad de mezclarse con otros materiales. En este aspecto es que radica la posible manipulación de la droga, y su posible combinación con otros elementos, generalmente agentes terapéuticos. Esta es una de las "virtudes" de la sustancia, que ha llevado a los traficantes a invertir en investigación y creación de nuevos métodos, para poder trasladar a la cocaína de forma oculta, "disfrazada", dándole un aspecto casi imperceptible por parte de los controles policiales o de rendir la droga. La hidroxicina es un fármaco que viene en presentación farmacéutica de capsulas, tabletas, jarabes e inyectable VIM y comercializado en Venezuela bajo el nombre de Atarax®, Vistaril®, Atazine®, Rezine®, Hypam®. Indicado en patologías de tipo alérgico como rinitis, dermatitis alérgicas o urticaria, y como hipnótico o sedante en pacientes que lo requieran (por ejemplo, en el pre quirúrgico o en la cinetosis). Dentro de sus efectos secundarios destacan ansiedad, irritabilidad, ataxia, vértigo, tinnitus, fatiga, anorexia, diarrea, alopecia, hipotensión, retención urinaria, sensación de sequedad en la boca, nariz y garganta algunos de estos efectos pueden ser graves tales como dificultad para respirar, debilidad muscular y aumento de la ansiedad. Su considerable actividad depresora central puede contribuir a su acción antipruriginosa prominente. Puede potenciar otros depresores del S.N.C. Este estudio analiza por cromatografía de gases acoplada a masas 10 muestras de cocaína base incautadas en la región andina – Mérida, Venezuela, durante el primer trimestre del año 2016. Las muestras incautadas se sometieron a pruebas de orientación, confirmación, determinación de pureza y análisis cualitativo de agentes de corte. En las muestras analizadas se evidencio la presencia de ecgonina metil ester, tropococaína, benzoilecgonina, cocaína y como agentes de corte cafeína e hidroxicina. En el análisis cuantitativo se encuentra una pureza de 60-65%. La caracterización química forense es un aporte que permite conocer el perfil químico-forense y potencial toxicológico de las drogas que ingresan a nuestro país.

Palabras clave: cocaína, caracterización química-forense, cromatografía de gases, hidroxicina.

Summary**Chemical - forensic characterization of the cocaine confiscation in the Andean region - Merida, Venezuela: dangers associated with the adulteration with Hydroxyzine**

Cocaine base has the characteristic of being an extremely soluble substance, also have the possibility of mixing with other materials. In this aspect it is that lays the possible manipulation of the drug, and its possible combination with other elements, generally therapeutic agents. This is one of the virtues of the substance, which has led traffickers to invest in research and development of new methods, to move cocaine hidden, "disguised", giving an almost imperceptible appearance by controls police or render the drug. Hydroxyzine is a drug that comes in pharmaceutical form of capsules, tablets, syrups and injectable VIM and marketed under the name Atarax®, Vistaril®, Atazine®, Rezine®, Hypam®. Indicated in pathologies such as allergic rhinitis, allergic dermatitis or urticaria, and as a hypnotic or sedative in patients in need (for example, in the presurgical or motion sickness). Among its side effects include anxiety, irritability, ataxia, vertigo, tinnitus, fatigue, anorexia, diarrhea, alopecia, hypotension, urinary retention, dry feeling in the mouth, nose and throat some of these effects can be severe such as difficulty breathing, muscle weakness and increased anxiety. Central depressant considerable activity can contribute to its prominent antipruritic action. You can enhance other depressor S.N.C. This study analyzed by gas chromatography coupled to mass 10 samples of cocaine base confiscation in the Andean region - Merida, Venezuela, during the first quarter of 2016. The samples were tested guidance, confirmation, purity determination and analysis quality of cutting agents. In the samples analyzed for the presence of methyl ester ecgonine, tropococaine, benzoylecgonine, cocaine and caffeine as agents and hydroxyzine court was evident. In the quantitative analysis is a purity of 60-65%. The forensic chemical characterization is a contribution that allows knowing the chemical forensic toxicological profile and potential of drugs entering our country.

Keywords: cocaine, forensic chemistry-characterization, gas chromatography, hydroxyzine.

Introducción

El abuso de drogas es una realidad creciente que afecta la salud de la población y de la que Venezuela no está ajena, aun cuando estratégicamente somos un país de tránsito. Sin embargo, es un tema que preocupa debido al incremento de las incautaciones y decomisos. Numerosas son las publicaciones que tratan acerca de los efectos nocivos de la cocaína en el organismo. La cocaína a diferencia de la mayoría de las moléculas, posee bolsillos con alta eficiencia hidrófila y lipófila, violando la regla de equilibrio hidrófilo-lipófilo, esto provoca que cruce la barrera hematoencefálica con un refuerzo muy superior que a otras sustancias químicas psicoactivas. La cocaína altera el comportamiento, provocando estimulación y excitación del sistema nervioso central (SNC) mediante la inhibición de la recaptación triple de dopamina (DOP), serotonina (SER) y noradrenalina (NA), media la funcionalidad de estos neurotransmisores (NTS) como un ligando de transportador de catecolaminas exógeno desarrollando tolerancia en dosis repetidas y adicción debido a la forma en que afecta el sistema de recompensa mesolímbico (1-4)

Investigaciones realizadas en distintos laboratorios de drogas del mundo han revelado que la cocaína que se consume presenta un alto grado de adulteración y dilución. Los adulterantes o agentes de corte son sustancias químicas que tienen alguna propiedad farmacológica que se asemeja a la droga de abuso, y que son agregados con el fin de potenciar su efecto. En algunos casos estos adulterantes pueden llegar a ser más peligrosos que la droga de abuso propiamente tal, entre los que destacan la cafeína, lidocaína, fenacetina y levamisol (5-9).

Tal es el caso de levamisol, es un polvo fino de color blanco de características similares al clorhidrato de cocaína, por lo que a simple vista no permite la diferenciación. El levamisol posee propiedades antiparasitarias, y es además un potente inmunomodulador indicado como terapia coadyuvante en pacientes con cáncer de colon inmunodeprimidos luego de una colectomía.

Cuando es administrado durante períodos prolongados, puede dar lugar a la aparición de efectos adversos de tipo hematológico (principalmente agranulocitosis, trombopenia y neutropenia). Nuestro grupo de investigaciones en estudio realizado en modelos experimentales encontraron que solo con un 20% de levamisol en la mezcla con cocaína es capaz de inducir neutropenia, y daños severos en la piel como putrefacción. Sustancias como el levamisol agregadas por quienes comercializan cocaína, pueden llegar a ser incluso más dañinas que la propia cocaína (10).

No está del todo claro el motivo por el que los productores de cocaína agregan el levamisol como adulterante. Algunos autores han propuesto que podría potenciar los efectos euforizantes de la cocaína debido a su acción sobre el sistema dopaminérgico. Diversos estudios postulan que el rol del levamisol se relaciona con la inhibición de la

recaptación de dopamina, lo que potenciaría el efecto estimulante. Por último hay estudios que apuntan al Aminorex, metabolito del levamisol, que actúa como un agonista indirecto de la serotonina. Más allá del efecto, el levamisol posee características físicas similares a la cocaína, tiene un bajo costo y fácil acceso, por lo que se intuye su uso como adulterante (11,12).

El agente de corte encontrado actualmente en la cocaína que ingresa a nuestro país, fármaco conocido como hidroxicina, ha sido reportado por otros investigadores (13) que analizaron 65 muestras de clorhidrato de cocaína producidas e incautadas en Colombia y encontraron mediante el análisis cualitativo por CG-EM alcaloides tales como: tropacocaína, norcocaína, cis-cinnamoilcocaína, trans-cinnamoilcocaína, benzoilecgonina, así como de los adulterantes cafeína, fenacetina, levamisol e hidroxicina, todos ellos a nivel de trazas. Adicionalmente en el análisis cuantitativo de las muestras se encontraron que la pureza de cocaína más baja fue del 63.82% y la más alta del 95.83%. El 84% de las muestras tenían una pureza en el rango de 71 a 90%, y tan solo el 11% de éstas presentaron una pureza superior al 90%. Evidenciaron el uso de productos comerciales como aceite combustible para motor (ACPM), gasolina y queroseno en el proceso de obtención del clorhidrato de cocaína. Mediante el uso de estándares lograron la identificación preliminar de los siguientes solventes en la población: metanol, etanol, acetona, isopropanol, éter etílico, 1-propanol, metil-etil-cetona, 2-butanol, isobutanol, dicloroetano, tetracloruro de carbono, ciclohexano, metil-isobutil-cetona, n-pentanol, tolueno, acetato de isobutilo, acetato de n-butilo, diacetona alcohol, xileno y acetato de n-amilo. Lo anterior alerta aún más sobre el grado de toxicidad al que se ven expuestos los consumidores habituales de cocaína, dada la presencia en ella de residuos de sustancias altamente nocivas (p.e. metanol altamente tóxico, compuestos organoclorados y aromáticos que suelen ser cancerígenos).

Investigación realizada por Garzón informa que recientemente, recogió 373 muestras de cocaína en 13 ciudades con alta población universitaria en Colombia, encontró que para hacer rendir la droga y menguar o potencializar sus efectos, sus productores están adulterando su composición química con otras sustancias. En el 77% de estas muestras se encontró cafeína, un estimulante del sistema nervioso central; en el 53% fenacetina, un analgésico, y en el 22% levamisol, un fármaco que fue retirado hace más de 10 años de los mercados de EE.UU. y Canadá debido al riesgo de efectos secundarios graves en humanos y que hoy es utilizado por los veterinarios para desparasitar el ganado. Otros de los compuestos encontrados fueron la aminopirina (analgésico que alivia dolores musculares), la lidocaína (anestésico), el diltiazem (medicamento contra la hipertensión) y la hidroxicina (fármaco para reducir las náuseas y disminuir la ansiedad). Textualmente refiere William Garzón jefe del Área Química del CTI " Se desconoce qué consecuencias extras puede estar trayendo esa combinación entre la pasta de coca y estos fármacos

para la salud de quien la consume", quien además hizo un llamado a la comunidad científica para investigar los efectos (14).

Según el Instituto de Toxicología y Ciencias Forenses (INTCF) de España, encargado de centralizar los análisis de todas las sustancias incautadas por las Fuerzas de Seguridad del Estado, "desde el año 2004 la adulteración de las muestras recibidas de cocaína ha evolucionado hacia una peor calidad". Los datos del laboratorio demuestran que, si en 2004 sólo el 30% de las muestras analizadas contenía algún tipo de sustancia adulterante, en 2009 (último año contabilizado), se elevó hasta el 82% de las muestras estudiadas. "A pesar de no tener datos concretos desde 2009 hasta la fecha actual, podemos afirmar que la gran mayoría de la cocaína que se analiza presenta algún tipo de adulteración de al menos una, si no más sustancias.

La pérdida de calidad para ahorrar costes y así poder mantener los precios afecta incluso a los productos que se utilizan para cortarla o adulterarla. El uso de glucosa y manitol líquido para aumentar el peso de los cargamentos era conocido desde hace tiempo. Pero lo inquietante es que los informes forenses constatan la presencia cada vez más frecuente de sustancias altamente nocivas para la salud, como el levamisol, un medicamento veterinario antihelmíntico (para parásitos intestinales) que incrementa la acción dopaminérgica (estimulante) de la cocaína al tiempo que mejora la apariencia simulando una pureza mayor de la que en realidad tiene. Sus efectos en la salud pueden ser dramáticos. Como se ha comprobado, puede generar casos graves de neutropenia (es decir, la disminución de la concentración de neutrófilos, un tipo de glóbulo blanco en sangre, lo que conlleva un deterioro del sistema inmunológico) y lesiones en la piel asociadas a la inflamación de los vasos sanguíneos, entre otras afecciones. Pero el levamisol no es la sustancia más extraña utilizada por los narcotraficantes para mejorar sus márgenes. Junto a la procaína, lidocaína y cafeína, todas ellas sustancias que alteran el sistema nervioso y tradicionalmente presentes en la *farlopa* como elementos de corte, también se ha acreditado en los últimos meses la presencia de fenacetina (analgésico), tetracaína (anestésico local), hidroxicina (antihistamínico) y diltiazem (para afecciones cardíacas). Incluso se ha encontrado MDPV (metilendioxipirovalerona), una sustancia de efecto estimulante perteneciente a un grupo de moléculas, las catinonas, de efecto presumiblemente similar al de las anfetaminas (15).

La hidroxicina es un fármaco comercializado como Atarax®, Vistaril®, Atazine®, Rezine®, Hypam® que pertenece al grupo de las difenilpiperazinas empleado generalmente como antihistamínico indicado en rinitis, dermatitis alérgicas o urticaria, y como hipnótico o sedante en pacientes que lo requieran (por ejemplo, en el prequirúrgico o en la cinetosis). La hidroxicina se puede administrar de forma oral como clorhidrato o mediante una inyección intramuscular. Cuando se ingiere por vía oral, es absorbida rápidamente en el tracto gastrointestinal, siendo su efecto notable a partir de los 30

minutos. Se difunde a través del cuerpo, pero su concentración es mayor en la piel que en el plasma sanguíneo. Se metaboliza en el hígado, y el principal metabolito (45%) es la [cetirizina](#), obtenido a partir de la oxidación a ácido carboxílico de su grupo alcohol. La vida media de eliminación de este medicamento es de 14 horas en adultos, pero puede ser de 5 horas en niños pequeños o de hasta 30 horas en gente de más edad. La hidroxicina se excreta mayoritariamente con la orina, así como sus metabolitos.

Los efectos secundarios de la hidroxicina se relacionan con depresión del SNC con efectos de estimulación paradójica, con actividad anticolinérgica, esta última responsable de la somnolencia y sequedad bucal. En ocasiones pueden aparecer temblores musculares y/o convulsiones. En casos excepcionales, hay disminución de la potencia sexual (16, 17)

Realizar periódicamente las caracterizaciones y perfiles químicos forenses de las drogas ilícitas que ingresan y se incautan representa una herramienta útil y adecuada para detectar vínculos entre diferentes decomisos de droga. Existen diferentes metodologías analíticas para ello, siendo la cromatografía de gases la más empleada a nivel internacional, dado que permite una buena resolución en la separación de impurezas, junto con una adecuada sensibilidad y reproducibilidad. En el perfil es necesario la determinación de la sustancia principal, al igual que de las impurezas, adulterantes y diluyentes, con lo cual es posible observar vínculos, y apoyar la investigación forense (18-22).

Materiales y Métodos

Muestras de cocaína base

Se definió un grupo conformado por 10 muestras de cocaína base, incautadas en Mérida-Venezuela en el primer trimestre del año 2016, las muestras fueron obtenidas en diferentes decomisos. Cada una provenía de una incautación de panelas de aproximadamente 1.0 kg de peso bruto con un tamaño promedio 20 x 15 x 3 cm. Normalmente esta presentación de panelas es el modus operandi para abastecer el mercado internacional. Se observaron impresos en las muestras diferentes troqueles, no objeto de este estudio.

Metodología Experimental

Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM)

Preparación de muestras: la determinación cualitativa de las impurezas alcaloidales y adulterantes, se obtuvo preparando soluciones de 10 mg de muestra en 2 mL de hexano, cada una de las cuales se analizó en modo splitless, en condiciones isotermas desde 60

hasta 350 °C por un tiempo de 30 minutos, el tiempo de elución de la cocaína fue a los 8 minutos.

Análisis por CG-Masas: para el análisis se utilizó un cromatógrafo de gases Agilent HP 6890 acoplado a un detector selectivo de masas HP 5973 con automuestreador. El detector selectivo de masas se operó en el modo de ionización electrónica, con un potencial de ionización de 70 eV. Se empleó helio como gas de arrastre, con una columna DB5 (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm). Programa de temperatura del horno: fue lineal hasta 350 °C, durante 30 minutos. Modo de inyección: splitless. Volumen de inyección: 1 µL. Temperatura del puerto de inyección: 250°C. Rango de masas: 20-400.

Resultados y discusión

Los resultados obtenidos por perfil cromatográfico en las muestras de cocaína base analizadas evidenciaron la presencia de alcaloides propios de la droga tales como ecgonina metil ester, tropococaína, benzoilecgonina, cocaína y como agentes de corte cafeína e hidroxicina (Figura I). El porcentaje de pureza se encontró entre 60-65 ± 5%. No se realizó determinación de diluyentes. En la Tabla I se muestran los tiempos de retención y % de área para cada sustancia caracterizada, el Cromatógrafo hizo uso de la base de datos de la librería interna Wiley para identificación.

Discusión

Los efectos de la cocaína y la hidroxicina son conocidos, una es una droga estimulante y el otro un fármaco antihistamínico depresor del SNC. Usar mezclas de sustancias químicas que tienen efectos disímiles sobre el SNC, actúan causando un desequilibrio debido a la competencia por los receptores (bloquea o detiene respuestas) generando efectos antagónicos, es decir logran su potencia compitiendo con ligandos endógenos o substratos en sitios de unión estructuralmente definidos en los receptores individualmente, lo que pudiera traducirse en una mayor adicción a la droga, debido a que se estimula el centro de refuerzo-recompensa. Este comportamiento ha sido evidenciado con el uso de mezcla de alcohol- cocaína, el cual tiene un efecto sinérgico, es decir sus efectos no se suman sino se multiplican y los riesgos de sobredosis aumentan y pueden ser impredecibles e incontrolables entre los consumidores.

Conclusiones

La combinación de sustancias estimulantes-depresoras generan mayores estados de ansiedad y consecuentemente mayor adicción. Estas mezclas muy probablemente pueden conducir a sobredosis predisponiendo al consumidor a exacerbar los daños

multiorgánico propios de la droga. Realizar las caracterizaciones químicas de las drogas, específicamente de la cocaína por su vulnerabilidad de ser adulterada es de sumo interés. Los perfiles químicos forenses constituyen una herramienta útil, ya que permiten alertar a los cuerpos de seguridad y salud para establecer controles sobre dichos fármacos y a su vez informar a los sistemas nacionales de tratamiento con el objetivo de abordar a los consumidores y aplicar terapias ajustadas.

Los mismos deben constituirse en una práctica de rutina tanto en los países productores como los países de tránsito de drogas.

Figura I. Cromatograma General del análisis

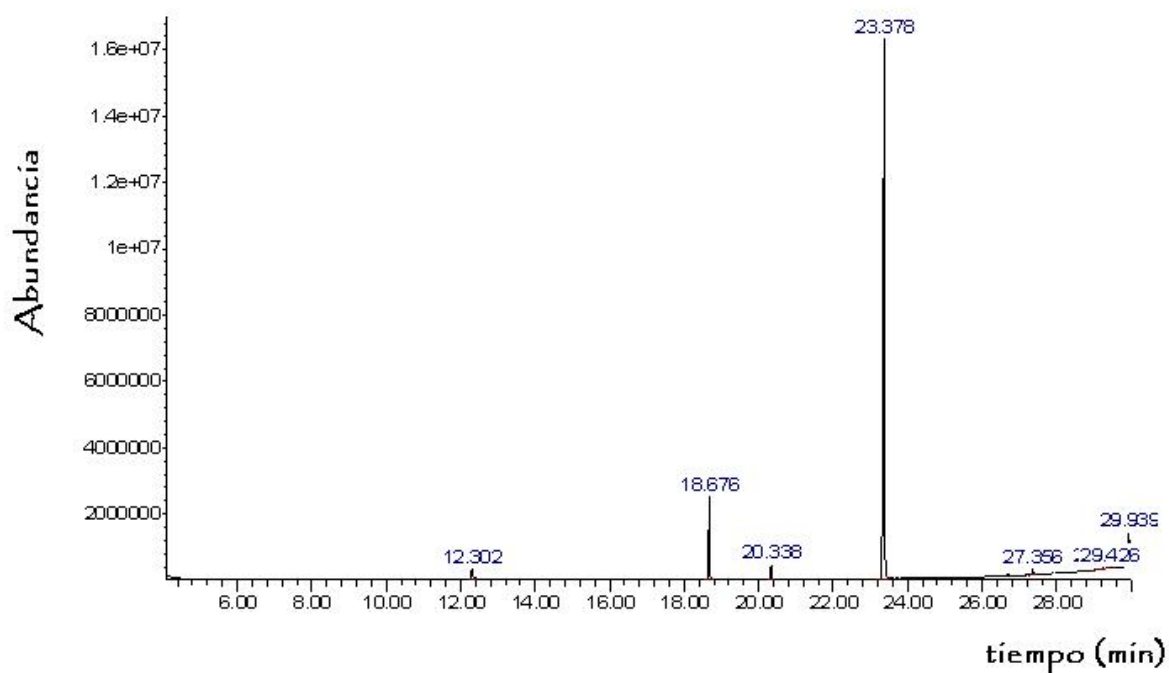


Tabla I. Sustancias caracterizadas y sus respectivos tiempos de retención y % de áreas.

Sustancia	Tiempo Retención (min)	% Area
Metil ester Ecgonina	12.301	1.46
Cafeína	18.674	9.37
Tropococaína	20.338	1.74
Cocaína	23.377	85.62
Benzoato de Ecgonina	27.357	0.88
Hidroxicina	29.940	0.53

Data librería interna CG-EM Wiley275.L

Referencias Bibliográficas

1. Yu RCT, Lee TC, Wang TC, Li JH. Genetic toxicity of cocaine. *Carcinogenesis*. 1999;20(7): 1193-9.
2. Spiehler VR, Reed D. Brain concentrations of cocaine and benzoylecgonine in fatal cases. *J Forensic Sci*. 1985; 30(4): 1003-11.
3. Bear M, Connor B, Paradiso M. Neurociencia: La exploración del cerebro. Editorial wolters kluwer 3 edición. Barcelona España 2008 ISBN edición española: 978-84-96921-0902. Cap.6.
4. Silvia Helena Cardoso, Renato M. E. Sabbatini, André Luis Malavazzi. The Effects of Cocaine in the Brain *Brain diseases*. 2010: (2).
5. Janzen KE, Walter L, Fernando AR. Comparison analysis of illicit cocaine samples. *J Forensic Sci*. 1992; 37(2): 436-45.
6. Moore JM, Casale JF. In-depth chromatographic analyses of illicit cocaine and its precursor, coca leaves. *J Chromatogr A*. 1994 Jul. 15; 674(1-2): 165-205.
7. Duffau B., Rojas S., Espinoza M, Jofré S, Muñoz L. Estudio de la composición química de incautaciones de cocaína en Chile mediante HPTLC, GC/FID y FTIR. *RETEL. Rev Toxicol [en línea]*. 2014; 42: 64-76.
8. Shannon M. Clinical toxicity of cocaine adulterants. *Ann Emerg Med*. 1988; 17(11):1243-7.
9. Magalhães EJ, Nascentes CC, Pereira LS a, Guedes MLO, Lordeiro R a, Auler LML a, et al. Evaluation of the composition of street cocaine seized in two regions of Brazil. *SSci Justice*. 2013 Dec. 20; 53(4): 425-32.
10. Di Bernardo ML, Morales Y, Rosa de Jesús, Mileyna Gudiño AO. Efectos tóxicos de la mezcla cocaína-levamisol en modelos farmacológicos. *RETEL. Rev Toxicol en línea*. 201; 36: 1-25.
11. Chang A, Osterloh J, Thomas J. Levamisole: a dangerous new cocaine adulterant. *Clin Pharmacol Ther*. 2010; 88(3): 408-11.
12. Buchanan JA, Oyer RJ, Patel NR, Jacquet GA, Bornikova L, Thienelt C, et al. A Confirmed Case of Agranulocytosis after Use of Cocaine Contaminated with Levamisole. *J Med Toxicol*. 2010; 6(2): 160-4
13. Garzon M, William F; Parada A, Fabián and Florian R, Néstor M. Análisis forense de muestras de cocaína producidas en Colombia: i. perfil cromatográfico de muestras de clorhidrato de cocaína. *Vitae [online]*. 2009, vol.16, n.2, pp. 228-236. ISSN 0121-4004
14. Disponible: <http://www.elespectador.com/noticias/actualidad/vivir/formula-rendir-cocaina-articulo>. Consultado: Febrero 14/2016.

- 15.** Disponible: <https://www.administraciondejusticia.gob.es/.../04>. Consultado: Febrero 10/2016
- 16.** Simons FE, Simons KJ, Frith EM (1984). «The pharmacokinetics and antihistaminic of the H1 receptor antagonist hydroxyzine». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* .73 (1 Pt 1): 69-75.
- 17.** Velez LI, Feng S-Y. Anticholinergics. In: Marx JA, Hockberger RS, Walls RM, et al., eds. *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2013:chap 150.
- 18.** Klemenc S. In common batch searching of illicit heroin samples - evaluation of data by chemometrics methods. *Forensic Sci Int*. 2001;115 (1): 43-52.
- 19.** Locicero S, Esseiva P, Hayoz P, Dujourdy L, Besacier F, Margot P. Cocaine profiling for strategic intelligence, a cross-border project between France and Switzerland. Part II. Validation of the statistical methodology for the profiling of cocaine. *Forensic Sci Int*. 2008; 177 (2): 199-206.
- 20.** Esseiva P, Dujourdy L, Anglada F, Taroni F, Margot P. A methodology for illicit heroin seizures comparison in a drug intelligence perspective using large databases. *Forensic Sci Int*. 2003;132 (2):139-152.
- 21.** Esseiva P, Anglada F, Dujourdy L, Taroni F, Margot P, Pasquier ED, et al. Chemical profiling and classification of illicit heroin by principal component analysis, calculation of inter simple correlation and artificial neural networks. *Talanta*. 2005; 67 (2): 360-367.
- 22.** Chiarotti M, Fucci N. Comparative analysis of heroin and cocaine seizures. *J Chromatogr B*. 1999; 733 (1-2): 127-136.

Recibido: 28/03/16

Aceptado: 29/03/16