

Anestesia Local Odontológica y su Influencia en Anomalías del Desarrollo Dental. Revisión Sistemática de la Literatura

Dental Local Anesthesia and its Influence on Dental Developmental Abnormalities. Systematic Review of the Literature

Fernando Fuentes^{*}; Pamela Curiqueo[†]; César Rivera^{***} & Ignacio Roa^{****,*****}

FUENTES, F.; CURIQUEO, P.; RIVERA, C. & ROA, I. Anestesia local odontológica y su influencia en anomalías del desarrollo dental. Revisión sistemática de la literatura. *Int. J. Odontostomat.*, 9(2):185-190, 2015.

RESUMEN: La anestesia local odontológica es un procedimiento de rutina en la práctica odontológica pediátrica que, tal como otros sucesos, podría generar anomalías en el desarrollo dental, considerando la susceptibilidad de los gérmenes dentales en desarrollo; por lo anterior consideramos necesario determinar la existencia de asociación entre anomalías del desarrollo dental y el uso de técnicas anestésicas. Para esto se diseñó un estudio descriptivo basado en búsqueda sistemática de literatura en las bases de datos: Scopus, MEDLINE, Web of Science Core Collection, ProQuest Central, Korean Journal Database y SciELO, utilizando combinación de términos MeSH: ("odontoblasts" OR "ameloblasts" OR "odontogenesis" OR "amelogenesis" OR "dentinogenesis" OR "odontodysplasia" OR "dental enamel hypoplasia" OR "dental sac" OR "dental papilla" OR "enamel organ") AND ("anesthesia" OR "local anesthesia" OR "nerve block" OR "dental anesthesia"). De un total de 96 artículos, se incluyeron para revisión 5 artículos relacionados con los objetivos de esta revisión, excluyéndose las coincidencias. La evidencia presente en la literatura es contradictoria. Existen múltiples diferencias entre los estudios analizados, las que podrían deberse a las técnicas anestésicas involucradas, tipo de anestésico, la no consideración de otros posibles agentes causales (síndromes) o la terapia odontológica. No puede ser determinado una relación entre estos dos aspectos.

PALABRAS CLAVE: anestesia dental, desarrollo dental, anomalías.

INTRODUCCIÓN

Existen diversos factores, tanto ambientales como hereditarios, que al intervenir en la odontogénesis provocan anomalías en el desarrollo dental (ADD) (Cakan *et al.*, 2013). El grado del defecto dependerá de tres condiciones: la intensidad del factor causante, la duración de la influencia del factor y el momento en el cual actúa el factor en el germen dental en desarrollo (Regezi *et al.*, 2008). Es así que se han identificado múltiples noxas ambientales responsables de ADD, entre ellas infecciones bacterianas, fluorosis, traumatismos o exposición a fármacos (Watts & Addy, 2001). Se ha descrito que la utilización de algunos fármacos en niños, como por ejemplo las tetraciclinas, producen ADD con expresiones clínicas características (Sánchez *et al.*, 2004).

En la práctica odontológica la utilización de fármacos es frecuente, siendo de uso rutinario las soluciones anestésicas de aplicación local (AL), las cuales son utilizadas principalmente mediante inyecciones submucosas, describiéndose diversas técnicas para llevar estos fármacos a regiones de la cabeza que son de interés para el cirujano dentista (Peedikayil & Vijayan, 2013). Algunas de estas técnicas, debido a la proximidad anatómica de los sitios de punción respecto al germen dentario y a la difusión de las soluciones anestésicas, adquieren particular relevancia para la práctica de la odontopediatría, siendo algunas de ellas no recomendadas para ser aplicadas en niños, debido a que las técnicas anestésicas no están adaptadas para uso pediátrico o por eventuales riesgos para

* Escuela de Odontología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Chile.

† Unidad de Histología y Embriología, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Chile.

*** Laboratorio de Espectrometría de Masas, Laboratorio Nacional de Biociencias, LNBio, CNPEM, Campinas, Brasil. Programa de Doctorado en Patología y Medicina Oral, Facultad de Odontología de Piracicaba (FOP), Universidad Estatal de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brasil.

**** Programa de Doctorado en Morfología, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

***** Becario CONICYT-PCHA/Doctorado Nacional/2015-201150235

los procesos del desarrollo dental (American Academy of Pediatric Dentistry, 2012-2103).

El objetivo de este artículo es determinar el riesgo que revisten para el desarrollo dental los procedimientos de AL y si existe una relación entre la aplicación de AL y la aparición de algún tipo de ADD, mediante una revisión de la literatura.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizaron búsquedas simultáneas en las bases de datos Scopus, MEDLINE, Web of Science Core Collection, ProQuest Central, Korean Journal Database y SciELO, utilizando para todas la misma estrategia de búsqueda, basada en la siguiente combinación de términos MeSH: ("odontoblasts" OR "ameloblasts" OR "odontogenesis" OR "amelogenesis" OR "dentinogenesis" OR "odontodysplasia" OR "dental enamel hypoplasia" OR "dental sac" OR "dental papilla" OR "enamel organ") AND ("anesthesia" OR "local anesthesia" OR "nerve block" OR "dental anesthesia")

OR "dentinogenesis" OR "odontodysplasia" OR "dental enamelhypoplasia" OR "dental sac" OR "dental papilla" OR "enamelorgan") AND ("anesthesia" OR "local anesthesia" OR "nerve block" OR "dental anesthesia"). Las búsquedas se realizaron con fecha 15/01 - 18/01 de 2015, no se aplicó restricción de fecha de publicación más allá de las determinadas por la propia base de datos, ni restricción de idioma (Fig. 1).

Cada base de datos arrojó respectivamente, 62, 20, 9, 2, 2 y 1 artículos, de los cuales se seleccionaron, mediante lectura de resumen, los relacionados con el objetivo de esta revisión. Se incluyeron para revisión un total de 5 artículos.

De los artículos seleccionados, se registraron datos sobre el autor, año de publicación, tipo de estudio, evaluación de ADD realizada, características de la muestra y conclusiones relevantes, datos agrupados en la Tabla I.

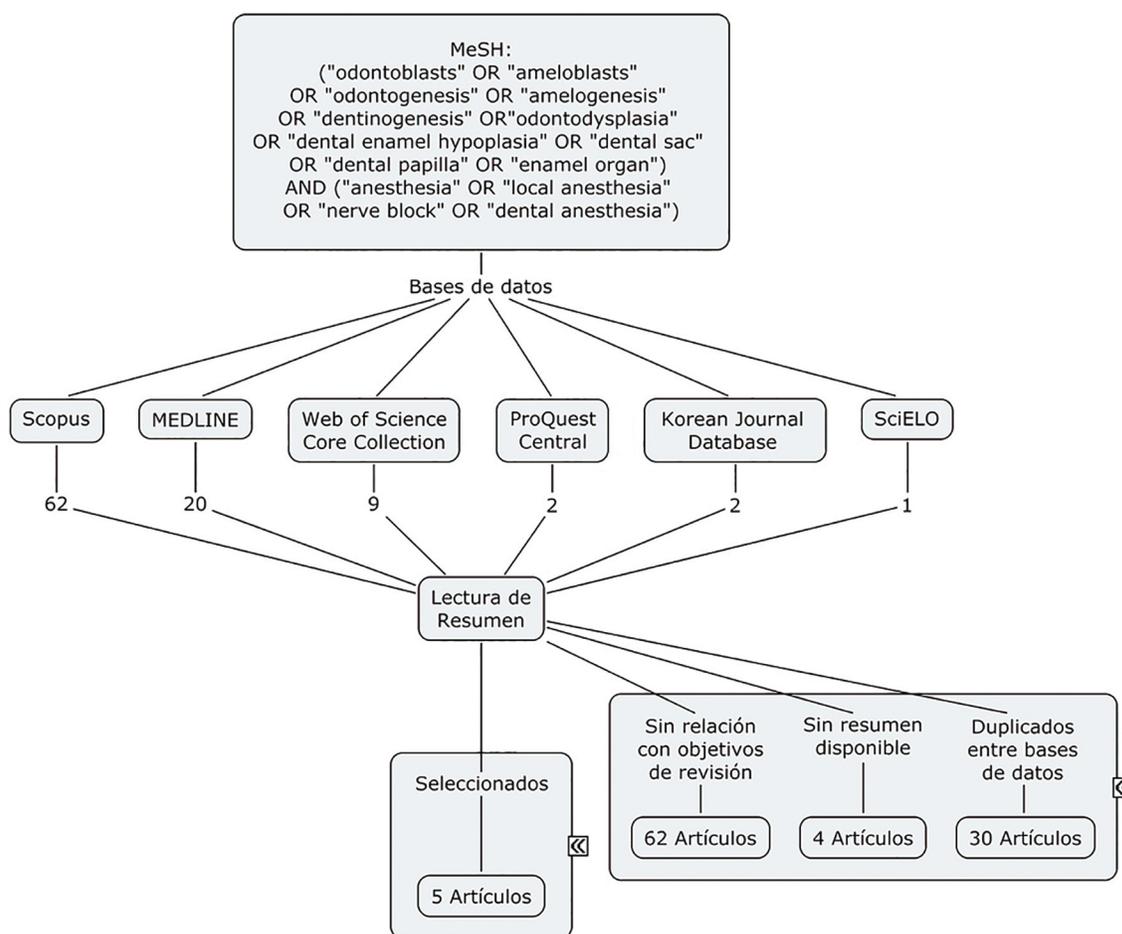


Fig. 1. Flujograma de revisión sistemática en las bases de datos.

RESULTADOS

De los artículos seleccionados mediante la metodología de búsqueda (Fig. 1), dos correspondían a estudios observacionales retrospectivos realizados en niños y tres a estudios experimentales, dos de ellos realizados en animales de experimentación y uno utilizando cultivos celulares.

La Tabla I muestra que los estudios realizados en humanos evaluaron alteraciones en el desarrollo y presencia/ausencia de dientes asociados a técnicas anestésicas. La evidencia a partir de humanos mostró que no existe asociación entre técnicas anestésicas y alteraciones en la estructura de premolares, sin embargo en lo que respecta a terceros molares, su presencia o ausencia se vio asociada a la administración de anestesia local odontológica. En la Tabla II se listan las técnicas anestésicas reportadas en los estudios seleccionados y los fármacos utilizados. De las técnicas anestésicas estudiadas, la única técnica estudiada por más de un autor es la técnica intraligamentosa.

DISCUSIÓN

El desarrollo dental resulta de complejas interacciones entre los distintos elementos tisulares orales durante la odontogénesis y tal desarrollo puede verse afectado tanto por factores genéticos como ambientales (Brook, 2009), trayendo consigo diversas alteraciones (Klein *et al.*, 2013). Uno de esos factores podría ser la aplicación de fármacos, tales como los AL, y ya que la administración de anestesia local es el acto profesional más frecuente en la práctica dental diaria, es necesario determinar los posibles efectos frente al desarrollo dental.

La investigación en el área ha tenido un foco común, respecto a estudiar principalmente las técnicas como el único factor determinante en el eventual daño para el desarrollo dental; de lo anterior han surgido resultado contradictorios y cabe entonces preguntarse el por qué de los resultados disimiles obtenidos por los distintos autores. Al realizar un análisis podemos determinar que el diseño, muestra, técnica y tipo de anestésico distintos son la causa de resultados tan disimiles.

Tabla I. Aspectos metodológicos y principales conclusiones de estudios revisados.

Autor	Ashkenazi <i>et al.</i> (2010)	Swee <i>et al.</i> (2013)	Brannstrom <i>et al.</i> (1984)	Tagger <i>et al.</i> (1994)	Kim (2007)
Tipo de estudio	Observacional Retrospectivo	Observacional Retrospectivo	Experimental (Animales de Experimentación)	Experimental (Animales de Experimentación)	Experimental (Cultivos Celulares)
Evaluación	Alteraciones del desarrollo de premolares en relación a administración de anestesia (parámetros de Clarkson y O'Mullane).	Ausencia de desarrollo de tercer molar en relación a administración de anestesia (parámetros de evidencia radiográfica de Moorrees <i>et al.</i>). 220 niños de 7 a 12 años	Lesiones en esmalteen relación a administración de anestesia.	Evaluación de los riesgos del uso de anestesia según la distribución de Tinta China en brotes de dientes permanentes	Viabilidad celular y muerte celular inducida por fármaco anestésico
Muestra	78 niños de 4 a 12 años.	220 niños de 7 a 12 años	2 monos <i>Macaca fascicularis</i>	5 perros, de edad 3-9 meses	Odontoblast-like cell (MDPC-23 cell line)
Conclusiones	No se encontraron diferencias en la prevalencia de alteraciones del desarrollo dental entre grupo control y caso.	Se encontró asociación estadísticamente significativa entre administración de anestesia y ausencia de desarrollo de tercer molar	Se encontró hipoplasia de esmalte y/o hipomineralización en dientes permanentes relacionados al uso de anestesia.	No se observaron partículas de tinta en el brote y sus membranas, por lo que se estima que el daño mecánico a brotes de dientes permanentes debiese ser mínimo.	Se reportó acción citotóxica de bupivacaína al inducir a muerte celular significativa. Efecto citotóxico es dosis-dependiente, (dosis letal media de 1200 µM).

Tabla II. Técnica anestésica empleada y fármacos anestésicos utilizados.

Autor	Técnica anestésica estudiada	Fármaco Anestésico
Ashkenazi et al. (2010)	Anestesia local intraligamentosa (suministrada por un dispensador controlado por computador)	No reportado.
Swee et al. (2013)	Anestesia troncular al a llingula mandibular.	Autor no recogió información.
Brannstrom et al. (1984)	Anestesia local intraligamentosa	Arco Maxilar Hidrocloruro de Prilocaina + felipresina (Citaneft/Octapressin 3%).
Tagger et al. (1994)	Anestesia local intraligamentosa	Lidocaina 2% con 1:100 000 epinefrina (Octocaina con tinta china
Kim (2007)	N/A	Articaína, Bupivacaína, Levobupivacaína, Lidocaina, Mepivacaína, Prilocaina y Procaína a diferentes concentraciones.
		Arco Mandibular Hidrocloruro de Lidocaina anhídrido + epinefrina (Xylocaine/adrenaline 2%).

Es así como Brannstrom *et al.* (1984), estudiaron los efectos de la anestesia intraligamentosa y sus implicancias en el desarrollo del esmalte en modelo experimental (*Macaca fascicularis*), aplicando anestesia en dientes temporales y evaluando con posterioridad alteraciones del desarrollo dental en dientes permanentes adyacentes. La anestesia fue aplicada unilateralmente y las arcadas contralaterales se utilizaron como grupo control y se reportó una relación entre la administración de anestesia y alteraciones del desarrollo dental, al encontrarse hipoplasias de esmalte e hipomineralizaciones en los dientes permanentes que estaban en relación a los sitios de anestesia. Siguiendo con la misma técnica anestésica; Tagger *et al.* (1994) analizaron la difusión de una solución de anestesia pigmentada con tinta y aplicada en dientes temporales de perros de 3 a 9 meses para posteriormente observar la difusión de la tinta, evaluando el riesgo de daño a brotes de dientes permanentes adyacentes. Al no observar partículas de tinta en los brotes ni sus membranas, el autor estimó que el daño mecánico a los brotes, asociado a esta técnica anestésica debiese ser mínimo. Ashkenazi *et al.* (2010) estudiaron retrospectivamente la anestesia intraligamentosa cuando había sido aplicada durante procedimientos odontológicos en molares temporales de niños de 4 a 12 años de edad (n= 78), evaluando con posterioridad la aparición de alteraciones en el desarrollo dental en premolares permanentes asociados a los molares anestesiados. El autor no encontró diferencias significativas entre los grupos caso y control.

Por otra parte, Kim (2007) estudió el efecto citotóxico de distintas soluciones anestésicas utilizadas en odontología (articaína, bupivacaína, levobupivacaína, lidocaina, mepivacaína, prilocaína y procaína) en un linaje celular odontoblast-like (MDPC-23) reportando que bupivacaína induce muerte celular de forma significativa a una concentración de 1000 μM siendo este efecto dosis-dependiente, determinando una dosis letal media de 1200 μM .

Swee *et al.* (2013) observaron la relación entre de agenesia de terceros molares mandibulares y aplicación de anestesia troncular a la llingula mandibular, en 220 niños de 7 a 12 años de edad, que entre los 2 y los 6 años habían sido sometidos a esta técnica durante procedimientos odontológicos de rutina. Las evaluaciones de desarrollo de tercer molar se realizó mediante examen radiográfico y se consideraron para el estudio niños con evidencia radiográfica de al menos un tercer molar mandibular, encontrando relación significativa entre la administración de anestesia troncular a la llingula mandibular y agenesia unilateral de tercer molar mandibular.

Con el enfoque dado en las presentes investigaciones, la acción farmacológica de la anestesia pasa a un segundo plano, haciéndose las conclusiones de los análisis dependientes de factores tan complejos de controlar como la difusión de las soluciones de AL a través de regiones y estructuras anatómicas de los sujetos de experimentación. Si a esta situación se añade el hecho de que los estudios son realizados tanto en humanos como en distintos animales de experimentación -diferenciando la anatomía entre los sujetos de estudio- los datos reportados pierden puntos de comparación.

Al analizar las técnicas anestésicas estudiadas, se debe considerar la diferencia entre la ejecución de las mismas, puesto que, tal como ocurre en la práctica clínica, los resultados respecto a la difusión de fármacos pueden presentar importantes diferencias entre dos ejecuciones de una misma técnica. Además, los diferentes resultados eventualmente podrían ser una consecuencia del sinnúmero de circunstancias que condicionan la ejecución de una técnica anestésica, como describe la literatura. La situación se complejiza aun más entre técnicas anestésicas distintas, ya que las condiciones de punción y estructuras anatómicas (definidas por la técnica y sitio de punción) provocan resultados no equivalentes (Peñarrocha *et al.*, 1999).

Variabes ajenas a la técnica son aspectos a considerar a la hora de realizar una comparación entre los estudios y un impedimento para la obtención de conclusiones sólidas. La dosis de anestésico utilizada, la terapia dental aplicada por el cirujano dentista, datos referentes a peso/talla de los sujetos de estudio o a la presencia de alteraciones sistémicas son factores que pueden alterar los resultados, sean o no considerados en los análisis respectivos.

Según estudios realizados en Norteamérica, se ha reportado que AL más utilizado en odontopediatría es la lidocaína (Kohli *et al.*, 2001), el cual, a su vez, ejerce acciones farmacológicas principalmente sobre la pulpa y periodonto (Lövsund-Johannesson *et al.*, 1986; Torabinejad *et al.*, 1993), anestésico que, junto a otros de uso odontológico, ha sido estudiado en múltiples cultivos celulares, demostrándose citotoxicidad. Es así como Werdehausen *et al.* (2009) establecen la relación positiva entre apoptosis y la aplicación de anestésicos tales como bupivacaína, lidocaína, mepivacaína y prilocaína en células de neuroblastoma. Por otra parte Harato *et al.* (2012) establecen que bupivacaína induce apoptosis en la línea celular Neuro2a por medio de síntesis de sustancias reactivas del oxígeno (ROS) y activación de p38 MAPK. A su vez ha sido observada la citotoxicidad de lidocaína (Jacobs *et al.*, 2011) y procaína (Park *et al.*, 2011) en células cartilaginosas; y de bupivacaína en células madres adiposas (Sung *et al.*, 2012).

Considerando que la evidencia disponible para establecer una relación entre anestesia odontológica y ADD es contradictoria, ellas podrían deberse también a aspectos tan básicos de la farmacología como la presencia de una relación dosis-dependiente, lo cual ha sido omitido en la mayoría de las investigaciones previas. Así también, considerando que las ventanas

de tiempo de desarrollo dental en los niños es limitada y diferentes entre los dientes de la dentición permanente, es que la edad de los niños, los dientes estudiados y la etapa del desarrollo dental (que no es informada) en el cual fueron sometidos los gérmenes a las técnicas anestésicas en estudio tienen una especial relevancia. Queda pendiente evaluar el potencial citotóxico de los fármacos anestésicos en los ejidos dentarios en desarrollo y las dosis críticas para los eventuales daños, más aún considerando lo rutinario de los procedimientos de anestesia odontológica.

CONCLUSIÓN

La evidencia presente en la literatura no es concluyente. Existen diferencias entre estudios observacionales, Consideramos que no es posible determinar que la AL cause ADD o no. Se requieren investigaciones posteriores para responder la pregunta de investigación.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer a Andrea Beroiza y Camila Cisterna (UTALCA) por su colaboración. Una versión preliminar de este trabajo tutoriado por CR fue presentado en el Primer Simposio de Morfofisiología Aplicada a la Odontología, Universidad Austral de Chile (Valdivia, Noviembre de 2013); obteniendo el primer lugar en su categoría de competencia. CR es beneficiario del programa de Becas Chile (CONICYT).

FUENTES, F.; CURIQUEO, P.; RIVERA, C. & ROA, I. Dental local anesthesia and its influence on dental developmental abnormalities. Systematic review of the literature. *Int. J. Odontostomat.*, 9(2):185-190, 2015.

ABSTRACT: The dental local anesthesia is a routine procedure in pediatric dental practice that, as other events could generate abnormalities in dental development, considering the susceptibility of developing tooth germs. From the foregoing it necessary to determine the existence of association between disorders of tooth development and use of anesthetic techniques. A descriptive study based on systematic literature review in databases: Scopus, MEDLINE, Web of Science Core Collection, ProQuest Central, Korean Journal Database and SciELO data was designed, using the following combination of MeSH terms ("odontoblasts" OR "ameloblasts" OR "odontogenesis" OR "amelogenesis" OR "dentinogenesis" OR "odontodysplasia" OR "dental enamel

hypoplasia" OR "dental sac" OR "dental papilla" OR "enamel organ") AND ("anesthesia" OR "local anesthesia" OR "nerve block" OR "dental anesthesia"). A total of 96 articles, were included for review a total of 5 articles related to the objectives of this review, excluding the matches. The present evidence in the literature is contradictory. There are many differences between the studies analyzed, which could be due to the anesthetic techniques involved, type of anesthetic, other possible causative agents (syndromes) or dental treatment are not included. It can not be determined a relationship between these two aspects.

KEY WORDS: dental anesthesia, dental development, abnormalities.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on Use of Local Anesthesia for Pediatric Dental Patients. *American Academy of Pediatric Dentistry*, 34(6):183-9, 2012-2013.
- Ashkenazi, M.; Blumer, S. & Eli, I. Effect of computerized delivery intraligamental injection in primary molars on their corresponding permanent tooth buds. *Int. J. Paediatr. Dent.*, 20(4):270-5, 2010.
- Brook, A. H. Multilevel complex interactions between genetic, epigenetic and environmental factors in the aetiology of anomalies of dental development. *Arch. Oral Biol.*, 54(Suppl.1):S3-17, 2009.
- Brannstrom, M.; Lindskog, S. & Nordenvall, K. J. Enamel hypoplasia in permanent teeth induced by periodontal ligament anesthesia of primary teeth. *J. Am. Dent. Assoc.*, 109(5):735-6, 1984.
- Cakan, D. G.; Ulkur, F. & Taner, T. The genetic basis of dental anomalies and its relation to orthodontics. *Eur. J. Dent.*, 7(Suppl. 1):S143-7, 2013.
- Jacobs, T. F.; Vansintjan, P. S.; Roels, N.; Herregods, S. S.; Verbruggen, G.; Herregods, L. L. & Almqvist, K. L. The effect of Lidocaine on the viability of cultivated mature human cartilage cells: an in vitro study. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.*, 19(7):1206-13, 2011.
- Harato, M.; Huang, L.; Kondo, F.; Tsunekawa, K.; Feng, G. G.; Fan, J. H.; Ishikawa, N.; Fujiwara, Y. & Okada, S. Bupivacaine-induced apoptosis independently of WDR35 expression in mouse neuroblastoma Neuro2a cells. *BMC Neurosci.*, 13:149, 2012.
- Kim, H. J. Cytotoxicity of bupivacaine in odontoblasts. *Int. J. Oral Biol.*, 32(2):45-9, 2007.
- Klein, O. D.; Oberoi, S.; Huyseune, A.; Hovorakova, M.; Peterka, M. & Peterkova, R. Developmental disorders of the dentition: an update. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.*, 163C(4):318-32, 2013.
- Kohli, K.; Ngan, P.; Crout, R. & Linscott, C. C. A survey of local and topical anesthesia use by pediatric dentists in the United States. *Pediatr. Dent.*, 23(3):265-9, 2001.
- Lövsund-Johannesson, E.; Koch, G. & Ugne, I. Periodontal ligament anaesthesia--effect on root cementum in homo. *Swed. Dent. J.*, 10(4):145-50, 1986.
- Park, J.; Sutradhar, B. C.; Hong, G.; Choi, S. H. & Kim, G. Comparison of the cytotoxic effects of bupivacaine, lidocaine, and mepivacaine in equine articular chondrocytes. *Vet. Anaesth. Analg.*, 38(2):127-33, 2011.
- Peedikayil, F. C. & Vijayan, A. An update on local anesthesia for pediatric dental patients. *Anesth. Essays Res.*, 7(1):4-9, 2013.
- Peñarrocha, M.; Martínez, J. M. & Sanchís, J. M. (Eds.). *Anestesia Local en Odontología*. Valencia, Colección Odontológica, 1999.
- Regezi, J. A.; Sciubba, J. J. & Jordan, R. C. K. *Oral Pathology: Clinical-Pathologic Correlations*. 5th ed. St. Louis, Saunders Elsevier, 2008.
- Sánchez, A. R.; Rogers, R. S. 3rd. & Sheridan, P. J. Tetracycline and other tetracycline-derivative staining of the teeth and oral cavity. *Int. J. Dermatol.*, 43(10):709-15, 2004.
- Sung, S. H.; Lee, J. G.; Yu, S. B.; Chang, H. K. & Ryu, S. J. The effects of lidocaine and procaine on microRNA expression of adipocyte-derived adult stem cells. *Korean J. Anesthesiol.*, 62(6):552-7, 2012.
- Swee, J.; Silvestri, A. R. Jr.; Finkelman, M. D.; Rich, A. P.; Alexander, S. A. & Loo, C. Y. Inferior alveolar nerve block and third-molar agenesis: a retrospective clinical study. *J. Am. Dent. Assoc.*, 144(4):389-95, 2013.
- Tagger, E.; Tagger, M.; Sarnat, H. & Mass, E. Periodontal ligament injection in the dog primary dentition: spread of local anaesthetic solution. *Int. J. Paediatr. Dent.*, 4(3):159-66, 1994.
- Torabinejad, M.; Peters, D. L.; Peckham, N.; Rentchler, L. R. & Richardson, J. Electron microscopic changes in human pulps after intraligamental injection. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 76(2):219-24, 1993.
- Watts, A. & Addy, M. Tooth discoloration and staining: a review of the literature. *Br. Dent. J.*, 190(6):309-16, 2001.
- Werdehausen, R.; Fazeli, S.; Braun, S.; Hermanns, H.; Essmann, F.; Hollmann, M. W.; Bauer, I. & Stevens, M. F. Apoptosis induction by different local anaesthetics in a neuroblastoma cell line. *Br. J. Anaesth.*, 103(5):711-8, 2009.

Dirección para Correspondencia:
Dr. Ignacio Roa Henríquez
Unidad de Histología y Embriología
Departamento de Ciencias Básicas Biomedicas
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad de Talca
Av. Lircay s/n, Talca
CHILE

Email. iroa@utalca.cl

Recibido : 28-01-2015
Aceptado: 16-04-2015