Hidroxil® B1-B6-B12

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Hidroxil B_1-B_6-B_{12} comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido contiene: Tiamina hidrocloruro (vitamina B_1) 250 mg. Piridoxina hidrocloruro (vitamina B6) 250 mg. Cianocobalamina (vitamina B_{12}) 500 microgramos. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimidos recubiertos con película. Los comprimidos son de color rosa, biconvexos y elípticos. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Prevención y tratamiento de deficiencia de las vitaminas B_1, B_6 y B_{12}, debido al incremento de las necesidades, reducción del consumo o de la absorción, que podrían manifestarse como síntomas de dolor de espalda, en convalecencias o dietas insuficientes.Hidroxil B_1-B_6-B_{12} comprimidos está indicado en adultos y adolescentes mayores de 14 años. **4.2 Posología y forma de administración**: Posología Adultos y adolescentes mayores de 14 años. La dosis recomendada es de 1 comprimido al día. En general, el tratamiento no debe superar las 2 semanas de duración, aunque, se podrá prolongar más de 15 días a criterio médico. Si los síntomas persisten o no mejoran después de 7 días de tratamiento, se debe evaluar la situación clínica. *Pacientes con insuficiencia renal o hepática:* Hidroxil B_1-B_6-B_{12} está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 4.3). Forma de administración. Vía oral. Es preferible que los comprimidos se traguen enteros, con la ayuda de un poco de agua. *Población pediátrica:* Hidroxil B_1-B_6-B_{12} está contraindicado en niños menores de 14 años (ver sección 4.3). **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los principios activos, a las diversas formas de vitamina B_{12}, al cobalto o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Pacientes en tratamiento con levodopa (ver sección 4.5). Pacientes con enfermedad de Leber (atrofia hereditaria del nervio óptico) o ambliopía tabáquica, que podrían degenerar más. Debido a las dosis altas de vitaminas que contiene, Hidroxil B_1-B_6-B_{12} está contraindicado en: Pacientes con insuficiencia renal o hepática. Embarazo y lactancia. Niños menores de 14 años. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** La piridoxina hidrocloruro (vitamina B_6) no se debe tomar a dosis más altas o durante un periodo más largo que lo recomendado. La administración continuada y a dosis elevadas de piridoxina, esto es, cuando la vitamina B_6 no se toma tal como se recomienda se ha asociado con efectos adversos de tipo neurológico consistentes en neuropatía sensorial periférica o síndromes neuropáticos (ver secciones 4.8 y 4.9). No debe administrarse vitamina B_{12} en pacientes con anemia megaloblástica en los que no se haya comprobado el déficit de dicha vitamina, ya que si es debida a déficit de folato podrían corregirse parcialmente las alteraciones megaloblásticas hematológicas y enmascarar el déficit de folato. Se han producido en adultos casos de dependencia y abstinencia a la piridoxina con dosis de 200 mg al día durante 30 días aproximadamente. Se debe advertir a los pacientes del posible riesgo de fotosensibilidad a causa de la piridoxina, que se puede manifestar con síntomas en la piel como erupción, ampollas y vesículas. Se debe evitar la exposición a los rayos ultravioleta durante el uso de este medicamento. Los individuos sensibilizados por exposición profesional a tiamina que les produjo dermatitis de contacto, pueden experimentar una recaída tras la ingesta de tiamina (ver sección 4.8). Interferencias con pruebas analíticas: Este medicamento contiene piridoxina, tiamina y cianocobalamina que pueden producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas: Determinación de concentración sérica de teofilina por el método espectrofotométrico de Schack y Waxler: la tiamina a dosis altas puede interferir con los resultados. Determinación de concentraciones de ácido úrico por el método de fototungstato: la tiamina puede producir resultados falsos positivos. Determinación de urobilinógeno usando el reactivo de Ehrlich: la tiamina y la piridoxina pueden producir resultados falsos positivos. Anticuerpos frente al factor intrínseco (FI): la administración previa de cianocobalamina puede producir resultados falsos positivos en la determinación de anticuerpos frente al FI que están presentes en la sangre de aproximadamente el 50% de los pacientes con anemia perniciosa. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Interacciones descritas para la tiamina (vitamina B_1): Medicamentos bloqueantes neuromusculares: podría aumentar su efecto. 5-Fluorouracilo: inhibe el efecto de la tiamina. Interacciones descritas para la piridoxina (vitamina B6) Levodopa: no se debe usar simultáneamente con piridoxina, ya que ésta acelera el metabolismo periférico de la levodopa bloqueando sus efectos antiparkinsonianos, por lo que reduce su eficacia, a menos que la levodopa se asocie a un inhibidor de dopa-carboxilasa (carbidopa). Fenobarbital: la piridoxina puede disminuir sus concentraciones plasmáticas. Fenitoína: la piridoxina podría reducir sus concentraciones séricas. Amiodarona: posible aumento de fotosensibilidad inducida por amiodarona. Altretamina: se debe evitar su uso simultáneo con piridoxina por producirse una reducción de la respuesta a este fármaco anticancerígeno. Varios medicamentos interfieren con la piridoxina y pueden reducir los niveles de vitamina B_6, entre ellos: antirreumáticos (penicilamina), antihipertensivos (hidralazina), antituberculosos (isoniazida, cicloserina, etionamida, pirazinamida), anticonceptivos orales, inmunosupresores (como corticosteroides, ciclosporina, etc.) y alcohol. Interacciones descritas para la cianocobalamina (vitamina B_{12}). Suplementos de ácido ascórbico: pueden disminuir la absorción de vitamina B_{12}; este hecho debe tenerse en cuenta si se administran grandes dosis de ácido ascórbico dentro de la hora siguiente a la administración de la vitamina B_{12} por vía oral. La absorción de vitamina B_{12} a nivel de tracto gastrointestinal puede verse disminuida por la neomicina, la colchicina, los antiulcerosos antihistamínicos H-2, ácido aminosalicílico en tratamientos largos, omeprazol, anticonvulsivantes, metformina, preparaciones de potasio de liberación sostenida, radiaciones de cobalto, ingesta excesiva de alcohol. Cloranfenicol parenteral: puede atenuar el efecto de la vitamina B_{12}. Contraconceptivos orales: su uso puede hacer que se reduzcan las concentraciones séricas de vitamina B_{12}. Ácido fólico: elevadas dosis de ácido fólico pueden reducir las concentraciones de vitamina B_{12} en sangre y si se administran en caso de deficiencia de vitamina B_{12}, pueden enmascarar los efectos hematológicos provocados por esta deficiencia, pero exacerban sus consecuencias neurológicas. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia:** Embarazo. La cianocobalamina tiene la categoría C del embarazo de la FDA (USA). La administración de dosis elevadas de piridoxina durante el embarazo (mayores de 100 a 200 mg al día) podría tener efectos adversos en la función neuronal propioceptiva en el desarrollo del feto y puede producir un síndrome de dependencia de piridoxina en el neonato. Hidroxil B_1-B_6-B_{12} está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Lactancia: Tiamina, piridoxina y cianocobalamina se distribuyen en leche materna. Durante la lactancia no se puede descartar un riesgo para el lactante con la piridoxina. La piridoxina administrada en madres en periodo de lactancia puede producir efectos supresores de la lactación, dolor y/o aumento de las mamas. Hidroxil B_1-B_6-B_{12} está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Fertilidad: Hasta la fecha, no hay evidencias que sugieran que Hidroxil B_1-B_6-B_{12} comprimidos cause efectos adversos en la capacidad reproductiva en humanos. Mujeres en edad fértil. Las mujeres en edad fértil tienen que usar un método anticonceptivo durante el tratamiento. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de Hidroxil B_1-B_6-B_{12} sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, este medicamento puede producir somnolencia en una pequeña proporción de pacientes, los cuales deberían abstenerse de conducir y/o utilizar máquinas durante el tratamiento. **4.8 Reacciones adversas:** Se han observado los siguientes efectos adversos, que se clasifican por órganos y sistemas y por frecuencias de acuerdo con la convención MedDRA sobre frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) y muy raras (< 1/10.000).

Clasificación de órganos del sistema	**Frecuencia**
	Poco frecuentes (> 1/1.000 a < 1/100)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, Parestesias y/o alteraciones sensitivas Somnolencia
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad

Otras reacciones adversas que se han notificado con la utilización de los principios activos del medicamento, cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud son: Trastornos de la sangre y del sistema linfático: en muy raras ocasiones podría producirse trombocitopenia púrpura. Trastornos del sistema nervioso: mareo, agitación, neuropatía sensorial periférica o síndromes neuropáticos en tratamiento prolongado con vitamina B_6 y más frecuentemente con dosis elevadas; la neuropatía sensorial puede incluir parestesias y reducción de la propiocepción; los síntomas neuropáticos generalmente disminuyen tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.9); con frecuencia desconocida se podría producir un síndrome de dependencia y abstinencia de piridoxina, que es más probable cuanto mayores son las dosis y en períodos de tiempo superiores a 1 mes; ocasionalmente la piridoxina podría producir insomnio y con altas dosis afectación de la memoria. Trastornos renales y urinarios: cambios en el color de la orina. Trastornos oculares: hinchazón, irritación, enrojecimiento en los ojos. Trastornos gastrointestinales: molestias abdominales, ocasionalmente diarrea moderada, pérdida de apetito. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: fotosensibilidad, con cambios en la piel como lesiones vesiculares y ampollares, eritema, erupción o prurito; se ha sugerido que grandes dosis de piridoxina podrían inducir un defecto metabólico que afecta a la integridad de la estructura de la piel. Se ha descrito un caso de aparición de rosácea fulminans tras la ingestión diaria de suplementos de vitaminas B (piodermia facial, con nódulos confluentes, papulopústulas y seborrea en cara y cuello). Trastornos del sistema inmunológico: ocasionalmente reacción anafiláctica con, edema, urticaria, disnea, etc.; la administración repetida de vitamina B_1 puede provocar en raras ocasiones la aparición de hipersensibilidad tardía (ver sección 4.4). Si se produce una reacción alérgica debe interrumpirse el tratamiento y aplicarse tratamiento adecuado. Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es **4.9 Sobredosis:** No se han registrado efectos distintos a las posibles reacciones adversas descritas para estas vitaminas con dosis elevadas de las vitaminas B_1, B_6 y B_{12}. Así, la ingestión accidental de grandes dosis puede ocasionar molestias gastrointestinales (diarreas, náuseas, vómitos) y cefaleas. En raras ocasiones puede aparecer shock anafiláctico. La administración durante largo tiempo de dosis excesivas de piridoxina se ha asociado con el desarrollo de neuropatías periféricas graves, como neuropatías sensoriales y síndromes neuropáticos. Puede aparecer fotosensibilidad con lesiones en la piel. Pueden aparecer dolor de cabeza, somnolencia, letargo, trastornos respiratorios, incremento de las concentraciones séricas de AST (SGOT) y descenso de las concentraciones séricas de ácido fólico. *Población pediátrica:* La administración de piridoxina a algunos niños con convulsiones dependientes de piridoxina, les ha producido sedación profunda, hipotonía y dificultad respiratoria, a veces requiriendo ventilación asistida. Si aparecieran efectos adversos, debe instaurarse tratamiento sintomático adecuado. Los efectos adversos en general son reversibles cuando el tratamiento se interrumpe. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: 5.1 Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: Vitamina B_1 en combinación con vitamina B_6 y/o vitamina B_{12}. Código ATC: A11DB. La deficiencia de vitaminas puede ser resultado de dieta inadecuada, quizás debida a aumento de los requerimientos o puede ser consecuencia de enfermedades, ingesta excesiva de alcohol o medicamentos. Hidroxil es una asociación de las vitaminas B_1, B_6 y B_{12}, hidrosolubles; estas vitaminas actúan como cofactores de enzimas específicos y a dosis farmacológicas se utilizan para el tratamiento de estados carenciales y de los síntomas que se manifiestan. La tiamina se combina con adenosín trifosfato (ATP) para formar tiamina pirofosfato (TPP), forma activa, coenzima necesario para el metabolismo de los hidratos de carbono, especialmente en células nerviosas.La tiamina juega un papel importante en la descarboxilación de los alfa-ceto ácidos. La deficiencia de tiamina puede afectar, entre otros, al sistema nervioso periférico, tracto gastrointestinal y sistema cardiovascular; una manifestación de deficiencia grave es el beriberi. Los requerimientos de tiamina pueden estar incrementados en las siguientes situaciones: alcoholismo, fiebre crónica, infecciones prolongadas, hipertiroidismo, enfermedades del tracto hepático-biliar, diarrea persistente, etc. La piridoxina y otros dos compuestos relacionados, piridoxal y piridoxamina, son conocidos como Vitamina B_6. Estos compuestos están interrelacionados metabólicamente y funcionalmente; en el hígado se transforman principalmente en piridoxal fosfato, forma activa, y en menor proporción se produce conversión a piridoxamina fosfato, también activa; piridoxina hidrocloruro es el preparado más usado clínicamente. Piridoxal fosfato actúa como coenzima en el metabolismo de las proteínas, carbohidratos y grasas. Entre las transformaciones metabólicas de proteínas y aminoácidos se incluyen transaminación, descarboxilación, desulfurización, síntesis y racemización; piridoxal fosfato interviene en el metabolismo de triptófano a niacina y en la conversión de metionina a cisteína; el número de reacciones en que interviene es amplísimo, piridoxal fosfato también tiene un papel como cofactor para la glucógeno fosforilasa y está implicado en el metabolismo de aminas cerebrales (serotonina, norepinefrina, dopamina), ácidos grasos poliinsaturados y fosfolípidos; también parece ser un modulador de las acciones de las hormonas esteroideas. Los síntomas clásicos de la deficiencia de vitamina B_6 son lesiones en piel y mucosas (por ejemplo, estomatitis angular o glositis). La cianocobalamina es una forma de vitamina B_{12} (cobalamina), término genérico que engloba varios compuestos llamados cobalaminas que contienen cobalto como átomo central en un grupo tetrapirrol macrocíclico (anillo corrina) unido a dimetil bencidimidazolil nucleótido. El cobalto puede estar unido a varios grupos, como ciano, desoxiadenosil, metilo o hidroxilo, formando cianocobalamina, desoxiadenosilcobalamina, metilcobalamina o hidroxocobalamina, respectivamente. En el organismo la vitamina B_{12} se encuentra principalmente como metilcobalamina (mecobalamina) y como adenosilcobalamina (cobamamida), que actúan como coenzimas. La vitamina B_{12} es necesaria para el crecimiento y la replicación celular, el metabolismo de algunos aminoácidos, para que la

Almirall

hematopoyesis se lleve a cabo normalmente, la síntesis de mielina y la integridad del sistema nervioso. Las causas de deficiencia de vitamina B_{12} son variadas e incluyen, entre otras, inadecuada ingesta y secreción inadecuada del factor intrínseco y da lugar al desarrollo de anemias megaloblásticas, desmielinización y otros daños neurológicos. La principal causa de deficiencia clínicamente observable de vitamina B_{12} es la anemia perniciosa. Los efectos hematológicos de la deficiencia de vitamina B_{12} incluyen palidez cutánea asociada con el inicio gradual de los síntomas comunes de anemia. Las complicaciones neurológicas son comunes en individuos con deficiencia clínicamente observable de vitamina B_{12} e incluyen molestias sensoriales en las extremidades. La vitamina B_{12} actúa como coenzima para una reacción crítica de transferencia de metil que convierte la homocisteína en metionina y para una reacción separada que convierte la L-metil malonil-CoA en succinil CoA. Un suplemento adecuado de vitamina B_{12} es esencial para la formación sanguínea y función neurológica normal. Hidroxil B_1-B_6-B_{12} es una asociación de vitaminas del complejo B que ha demostrado ser útil como refuerzo del tratamiento antiinflamatorio del dolor de espalda. En varios estudios aleatorizados que han evaluado el efecto de la asociación del complejo vitamínico B_1, B_6 y B_{12} por vía oral junto con diclofenaco (AINE) en más de 1.300 pacientes con lumbalgia, se ha demostrado que la asociación de este complejo vitamínico potencia el efecto del AINE, disminuyendo la intensidad del dolor y acelerando la recuperación, lo cual permite disminuir la dosis y la duración del tratamiento con el AINE en estos pacientes. En estos estudios se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de la combinación de diclofenaco y complejo vitamínico B en la reducción del dolor, así como una tendencia a favor de la combinación en el ámbito afectivo. Asimismo, el número de pacientes que pudieron terminar el tratamiento antes de la finalización del estudio por alivio de los síntomas fue significativamente mayor en los pacientes tratados con la combinación de AINE y vitamina B que en los pacientes que tomaron el AINE solo. **5.2 Propiedades farmacocinéticas:** Las vitaminas B_1, B_6 y B_{12} se absorben bien en el tracto gastrointestinal, se distribuyen ampliamente en los tejidos, se excretan principalmente en la orina y pasan a la leche materna. Tiamina La tiamina en pequeñas cantidades se absorbe bien mediante un mecanismo de transporte activo en el tracto gastrointestinal; el alcohol inhibe su absorción. La absorción se produce tras la fosforilación en las células epiteliales y es máxima en el duodeno. La tiamina se distribuye en casi todos los tejidos, alcanzándose las mayores concentraciones en hígado, corazón y riñón, donde se convierte en ésteres difosfato y trifosfato. Los fosfatos de tiamina pueden ser hidrolizados por fosfatasas y la tiamina puede sufrir numerosas transformaciones. La tiamina no se almacena en cantidades apreciables. Su excreción se produce principalmente a través de la orina, en dosis fisiológicas poco o nada inalterada; las cantidades en exceso de las necesidades diarias se excretan no transformadas y como metabolitos. Piridoxina La vitamina B_6 de la dieta es absorbida por las células de la mucosa intestinal a través de la fosforilación unida a la difusión pasiva, principalmente en el yeyuno e íleo. Se absorbe fácilmente salvo en los síndromes de malabsorción. Un gran porcentaje de la vitamina B_6 del cuerpo se encuentra en la enzima fosforilasa, que convierte el glucógeno a glucosa-1-fosfato. El piridoxal fosfato (PLP) está presente en el plasma como complejo albúmina – PLP y en los eritrocitos está en combinación con la hemoglobina. La vitamina B_6 cruza la placenta y se distribuye en la leche materna. La excreción de vitamina B_6 es renal, casi totalmente como metabolitos. A dosis muy altas de piridoxina gran parte de la dosis se excreta en la orina sin ningún tipo de transformación; probablemente también se excreta en cierta medida en las heces. Cianocobalamina La vitamina B_{12} requiere del factor intrínseco, una glucoproteína segregada por la mucosa gástrica, para su absorción de forma activa en el tracto gastrointestinal. La absorción está afectada en pacientes con ausencia de factor intrínseco, con síndrome de malabsorción o con anomalías intestinales. También se produce absorción por difusión pasiva en pequeña proporción. La vitamina B_{12} se une extensivamente a proteínas específicas del plasma llamadas transcobalaminas; la transcobalamina II parece involucrada en el transporte rápido de cobalaminas a los tejidos. La vitamina B_{12} se almacena en el hígado. La vitamina B_{12} difunde a la placenta y se distribuye en la leche materna. La vitamina B_{12} se excreta en la bilis y sufre una extensa circulación enterohepática. Entre un 50% y un 98% de una dosis intramuscular o subcutánea (entre 100 y 1000 microgramos) de cianocobalamina es excretada inalterada en la orina,la mayor parte durante las primeras 8 horas tras la inyección, pero se considera que es solo una pequeña fracción de la reducción de las reservas del organismo procedentes de la dieta. Los excesos sobre las cantidades diarias se excretan ampliamente inalteradas en orina. Dosis mayores de 100 microgramos de vitamina B_{12} no producirán mayor retención de la vitamina, aunque las reservas pueden ser repuestas con más rapidez. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad:** Con la vitamina B_6, se han observado casos de ataxia en perros y ratas tras la administración repetida de dosis diarias elevadas. Estudios en animales con vitamina B_{12} han revelado efectos adversos en el feto (efectos teratogénicos u otros). Los ensayos de toxicidad efectuados en diversas especies animales, han mostrado que los efectos tóxicos de las vitaminas del grupo B se manifiestan a dosis muy superiores a las dosis empleadas. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** Copovidona, Carboximetilalmidón de sodio (de patata), Estearil fumarato de sodio, Almidón modificado (de maíz), Ácido cítrico, Citrato trisódico, Dióxido de silicio, Hipromelosa, Dióxido de titanio (E-171), Cera natural, Glicerol, Triglicéridos de cadena media y Ácido carmínico (E-120). **6.2 Incompatibilidades:** No procede. **6.3 Periodo de validez:** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar por debajo de 25 ºC. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Blíster de PVC/PVDC y aluminio. Envase con 15 y 30 comprimidos recubiertos con película. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Almirall, S.A. General Mitre, 151, 08022 – Barcelona (España)**. 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 79062. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Primera autorización: 23/09/2014. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 12/2015. **11. PRESENTACIONES Y PVP:** Hidroxil B_1-B_6-B_{12} envase de 30 comprimidos: 12,49€. Sin receta médica. Producto no reembolsado por el S.N.S.

Bibliografía: 1 Ficha técnica.
2 Kuhlwein A. y col. Reduced diclofenac administration by B vitamins: results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral sindromes. Klin Wochenschr. 1990 Jan 19; 68(2):107-15.
3 Bruggemann G, Koehler CO, Koch EM. [Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study]. Klin Wochenschr. 1990;68(2):116-20.
4 Schwieger G, Karl H, Schönhaber E. Relapse prevention of painful vertebral syndromes in follow-up treatment with a combination of vitamins B1, B6, and B12. Ann N Y Acad Sci.1990;585(1):540-2.

Fecha de elaboración del material: Febrero 2016.