



Línea de sutura de anastomosis intestinales: efecto de la presión ejercida por el volumen intraluminal durante el tránsito intestinal normal. Implicaciones clínicas

José Manuel De Abreu ¹.
Alba E. Cardozo ².

¹Jefe de la Cátedra Clínica Terapéutica y Quirúrgica B de la Escuela José María Vargas. Jefe de Servicio de Cirugía I Hospital Vargas de Caracas. Ph.D en Cirugía. Profesor Asociado de la Universidad Central de Venezuela.
josemanueldeabreu@gmail.com

²Jefe de Servicio Cirugía III Hospital Vargas de Caracas. Jefe Departamento Quirúrgico Hospital Vargas de Caracas. Profesor Titular de la Universidad Central de Venezuela

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

RESUMEN

Objetivo: Estudiar el efecto de la presión intraluminal sobre la línea de sutura en las anastomosis intestinales. Métodos: Se estudiaron 17 cerdos a quienes se les practicó resección intestinal más anastomosis. Se midió la presión intraluminal de tolerancia y presión intraluminal de dehiscencia. Se realizó el estudio histológico y microscopía electrónica de la línea de sutura. El estudio se realizó en la Unidad de Investigación Quirúrgica de la Escuela Medicina José María Vargas. Facultad de Medicina UCV. Resultados: Se encontró que si se cumple con: 1-Técnica quirúrgica adecuada en la realización de las anastomosis intestinales. 2-Ausencia de íleo metabólico o de íleo mecánico, la ingestión precoz de líquidos no produce dehiscencias de las líneas de sutura Conclusión El aumento de la presión intraluminal en la línea de sutura de anastomosis intestinales no produce dehiscencia de la misma.-La ingesta de líquidos y sólidos por vía oral en las primeras 24 horas del post operatorio no causa dehiscencia de la misma.

PALABRAS CLAVE: Resección Intestinal, Presión Intraluminal, Dehiscencia, Anastomosis

SUTURE LINE IN INTESTINAL ANASTOMOSIS: EFFECT OF INTRALUMINAL PRESSURE DURING NORMAL INTESTINAL TRANSIT. CLINICAL IMPLICATIONS

SUMMARY

The effect of intraluminal pressure on suture lines after intestinal anastomosis, was studied on 17 pigs, on which intestinal anastomosis were performed. It was found that if a correct surgical technique was used and paralytic ileum was absent, there was no increase in dehiscence of the suture lines caused by intraluminal pressures occurring during normal intestinal transit. Clinical implications are discussed in relation to early liquid ingestion after surgery.

KEY WORDS: Bowel Resection, Intraluminal Pressure, Dehiscence, Anastomosis

LÍNEA DE SUTURA DE ANASTOMOSIS INTESTINALES: EFECTO DE LA PRESIÓN EJERCIDA POR EL VOLUMEN INTRALUMINAL DURANTE EL TRÁNSITO INTESTINAL NORMAL. IMPLICACIONES CLÍNICAS

INTRODUCCIÓN.

El incremento de los costos de los servicios de salud en los últimos años, y por consecuencia, la necesidad de racionalizar el gasto en el sector, y mejorar la eficiencia de los recursos financieros, han suscitado múltiples inquietudes entre los planificadores y ejecutores de las políticas públicas ⁽¹⁾. Y obliga a buscar alternativas médicas que reduzcan la estancia hospitalaria.

En la esfera quirúrgica, una de las complicaciones más temidas por los cirujanos al realizar las

anastomosis intestinales es la dehiscencia de las mismas, la cual puede alcanzar una mortalidad del 30%. ⁽²⁾ Las dehiscencias se presentan a partir del 6^º día del post operatorio inmediato, razón por lo que se indica dieta absoluta por 4-5 días ⁽³⁾; lo cual comporta una estancia hospitalaria post operatoria mayor. Si se logra determinar que el inicio precoz de una dieta líquida no influye en las dehiscencias de las anastomosis intestinales podría disminuirse la estancia hospitalaria de 7-8 días a la mitad (3-4 días) con una disminución importante de costos económicos para los sistemas de salud nacionales, adicionalmente la disminución a 3-4 días podría significar que los pacientes estarán menos expuestos a adquirir enfermedades intrahospitalarias que son de difícil manejo y de alto costos como son los procesos infecciosos. El presente trabajo se propone determinar si la ingesta precoz de líquidos por vía oral no produce aumento de la presión intraluminal sobre la línea de sutura en las anastomosis intestinales, y por lo tanto no es causa de dehiscencia de las mismas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental, prospectivo, comparativo, para valorar las fases de cicatrización temprana en anastomosis de intestino delgado de cerdos a quienes se les produjo un aumento de la presión intraluminal con solución salina al 0,9%. El presente estudio se llevó a cabo en la unidad de Investigación Quirúrgica de la Escuela de Medicina José María Vargas de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, con autorización del Comité de Ética de la Escuela de Medicina José María Vargas para la realización de los procedimientos quirúrgicos.

Protocolo:

Se utilizaron cerdos de la raza Large White, lechones de 20 kilogramos de peso (machos y hembras) tres de ellos para la determinación del Volumen Intraluminar de dehiscencia (VID) y del Volumen Intraluminar de Tolerancia (VIT). Estos tres cerdos son sacrificados al finalizar la determinación de los volúmenes. Cuatro cerdos para el grupo control y 17 cerdos para el grupo experimental. Con un total de 21 cerdos en el grupo estudio.

Determinación del volumen intraluminar de dehiscencia VID y del volumen intraluminar de tolerancia VIT: A cada uno de los tres cerdos se les realizó laparotomía media exploradora, con identificación de un segmento de asa ileal (Figura 1), a dicho segmento se le practica resección de cinco centímetros y seguidamente anastomosis termino-terminal en un solo plano con material absorbible Poliglactin 910 (Vicryl ®) 4-0 , se colocan clamps de coprostasis tanto distal como proximal a la anastomosis, a una distancia de cinco centímetros de ella , a través de una inyectadora de 10 ml con aguja número 21 se administra por punción solución salina al 0,9%, se mantiene la colocación de los clamps por un período de 10 minutos y posteriormente son retirados. En primera instancia se calcula el volumen intraluminar de dehiscencia que fue de 40 ml de solución 0,9%,(comienzo de filtración de la solución a través de la anastomosis) posteriormente se realiza, en otro segmento ileal una nueva resección y anastomosis con la misma técnica, en esta anastomosis calcularemos el volumen intraluminar de tolerancia a través de nueva punción con aguja 21, (distensión máxima sin llegar a filtrar a

través de la anastomosis) el volumen determinado fue de 30 ml de solución salina al 0,9% **VIT**

VID= 40 ml VIT= 30 ml.



Figura 1. A: Identificación de un Segmento de asa Ileal. B: Administración de solución fisiológica 0,9% a través de punción con aguja No 21 para determinación del VID. C: Administración de solución fisiológica 0,9% a través de punción con aguja No 21 para determinación del VIT.

Grupo control de 4 cerdos. Todos los grupos fueron premedicados vía intramuscular con: Ketamina 40 mg x Kg. Xilacina 4 mg x Kg. y Atropina 0,5 mg x 10 Kg. Durante el acto quirúrgico se utilizó una máquina Ohio con vaporización de enflurano Ethrane ®. Anestesia general inhalatoria vía mascara y oxígeno 4 litros, fentanyl 0,5 cc vía intramuscular y se les realizó laparotomía exploradora según las técnicas standard, y siguiendo las normas de asepsia y antisepsia correspondientes a la Unidad de Investigación Quirúrgica. Al grupo control se le practicó resección y anastomosis intestinal en asa ileal, no se aplicó el **VIT** en el acto quirúrgico y se mantuvo con dieta para alimentos sólidos e hidratación oral a tolerancia(inmediatamente a la cirugía); a las 48 horas se practicó la segunda laparotomía exploradora con la primera resección de la anastomosis, ésta fue llevada a estudio de microscopía óptica y electrónica, para determinar los cambios histológicos a nivel de la línea de sutura, se realizó la tercera laparotomía a los tres días de la segunda laparotomía, con segunda resección de la línea de anastomosis, se realiza nueva anastomosis. Llevando el biomodelo a cuarta laparotomía exploradora a los siete días de la tercera laparotomía, se reseca la línea de anastomosis, siendo esta la tercera muestra de línea de anastomosis(tres por cerdo) al finalizar la resección se sacrificó el animal con una dosis letal de cloruro de potasio (**KCL**) vía intravenosa.

Grupo experimental de 17 cerdos: Se realizó laparotomía media exploradora con identificación de asa ileal, se practica resección intestinal y anastomosis intestinal termino-terminal en un solo plano con material absorbible Poliglactin 910(Vicryl ®), se colocan clamps de coprostasis tanto distal como proximal a la anastomosis a una distancia de cinco centímetros de ella, mediante punción con aguja 21 entre los dos clamps se aplica el **VIT** (10 minutos), al terminar de administrar el **VIT** se retiran los clamps y se procede a la síntesis de la pared abdominal del biomodelo. Posterior al acto quirúrgico son enviados al Bioterio de la Escuela de Medicina José María Vargas, con hidratación oral e ingesta de alimentos ad libitum. Transcurrido 48 horas, nueva laparotomía exploradora, se identifica la anastomosis ileal, se le realiza la resección de la misma enviándola para estudio histológico y electrónico (línea de sutura), se practica anastomosis con la misma técnica anteriormente descrita y con aplicación del **VIT** (10 minutos), a las 96 horas de la última cirugía, nueva laparotomía exploradora con resección de la anastomosis y estudio histológico de la misma, se procede a nueva

anastomosis intestinal con aplicación del **VIT** (10 minutos) como fue descrito, igual procedimiento se practica a los siete días de la última cirugía, en esta cuarta cirugía luego de la resección de la anastomosis se sacrifica el animal. Se comenzó el estudio en el mes de Noviembre de 2009. En primer orden determinación del **VIT** y **VID**, posteriormente se estudia al grupo control, y por último el grupo experimental, con fecha de culminación de la fase experimental en el mes de Julio de 2010. Todos los biomodelos se mantuvieron en el mismo ambiente del Bioterio de la Escuela de Medicina José María Vargas; con un área aproximada de 12 metros cuadrados, para su alimentación se le suministró agua at libitum y como alimento cerdarina ® 250 gramos promedio por animal por día, se mantuvo luz artificial blanca durante el día y en oscuridad durante la noche. Con un máximo de seis biomodelos en el Bioterio, cada uno de ellos con una estancia de 12 días mínimo en el Bioterio. Los biomodelos fueron llevados a cirugía en número de dos por día. Durante el post operatorio se administró antibioticoterapia por vía intramuscular enfloroxacina (Bactrinol ®) 1.5 cc día y como analgésico post operatorio inmediato metamizol 1 cc intramuscular. Todos los animales se enviaron al mismo ambiente de donde procedían, permaneciendo con los cerdos no intervenidos. Se administró la misma cantidad de agua at libitum y Cerdarina ®, al grupo total de animales. Las muestras tomadas de la línea de sutura de las anastomosis eran colocadas en envases de plástico con formol al 10%, y fueron procesadas por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Vargas de Caracas, los cortes histológicos fueron realizados con tinción de hematoxilina eosina y con coloración de tricrómico de Masson para visualizar las fibras de colágeno. Los cortes para microscopía electrónica se enviaron en glutaraldehido al 2% a la Unidad de Microscopía Electrónica de la Escuela José María Vargas de la Universidad Central de Venezuela, y fueron evaluados de acuerdo a los siguientes criterios: inflamación (células presentes en cantidad), edema y fibrosis. Límites de la evaluación: Desde la muscular de la mucosa, toda el espesor de la submucosa, hasta la serosa intestinal. La ausencia de cualquiera de los tres parámetros se tomó como 0 y la presencia de ellos como + positivo (+, ++, +++) a medida que en mayor cantidad es su presencia (inflamación, edema, fibrosis) mayor número de cruces.

RESULTADOS

Macroscópicos: No se encontró dehiscencia como producto de las operaciones en ninguna de las anastomosis realizadas tanto en el grupo control, como en el grupo experimental (evaluaciones a las 48, 96 horas y una semana postoperatorios). (Figura 2)



Figura 2. Indemnidad de la anastomosis intestinal en los 14 biomodelos del grupo experimental a las 96 horas y a los siete días de la cirugía.

En todo el grupo de estudio las complicaciones presentadas fueron: 1- Síndrome adherencial severo a medida que se practicaba mayor número de cirugías. (Control y experimental) 2- Pérdida de peso de 1,5 a 2 Kg promedio por animal al completar el ciclo de cirugías. 3- Evisceración en un cerdo del grupo experimental (Trauma).

Microscópicos: La presencia de edema e inflamación en los cortes histológicos es predominantemente a las 48 horas de la cirugía decreciendo en forma abrupta después de 48 horas, con presencia en un 9,9 % de los animales a las 96 horas y un 14,3 % a los siete días. El proceso de fibrosis comienza a las 48 horas y está firmemente establecido a los siete días en todos los animales operados sobrevivientes (Figura 3)

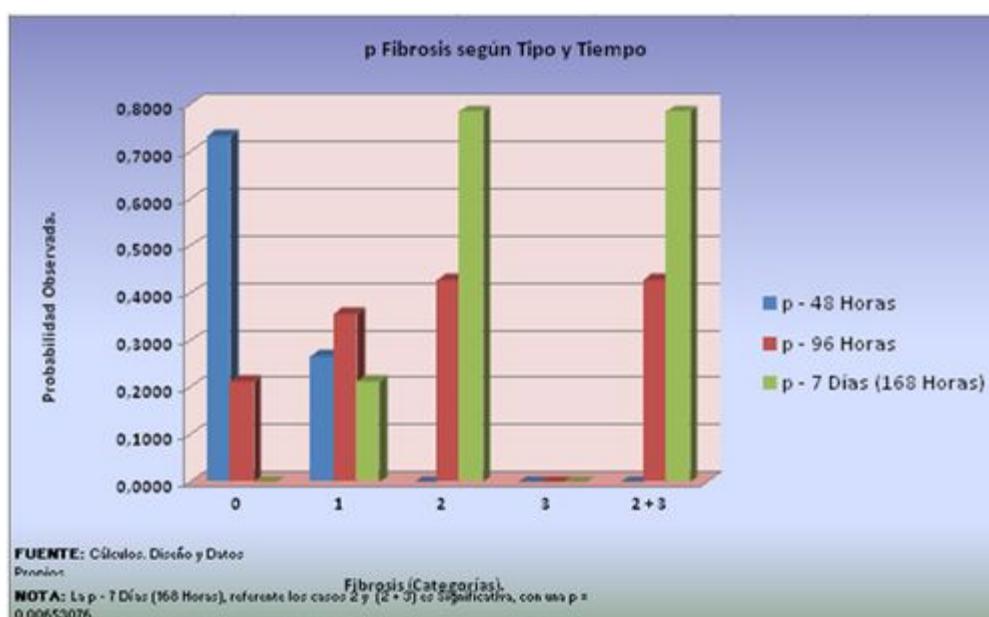


Figura 3. Probabilidad observada del factor fibrosis a las 48, 96 horas y siete días, presentando su mayor frecuencia a los siete días (barra verde).

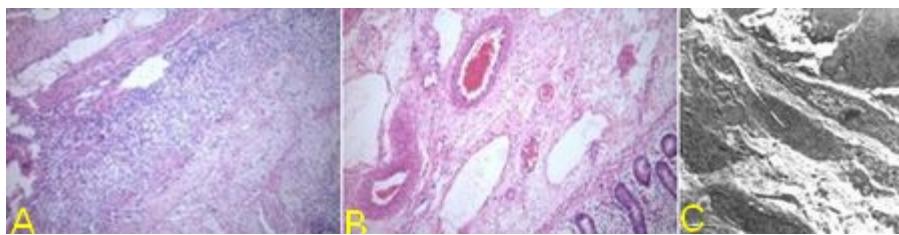


Figura 4. cortes histológicos de la línea de anastomosis intestinal, coloreada con hematoxilina eosina, con aumento x 100. A: Control 48h. B: Grupo experimental. C: Microscopía electrónica de barrido (MEB) (48h) se observan fibroblastos en poca cantidad.

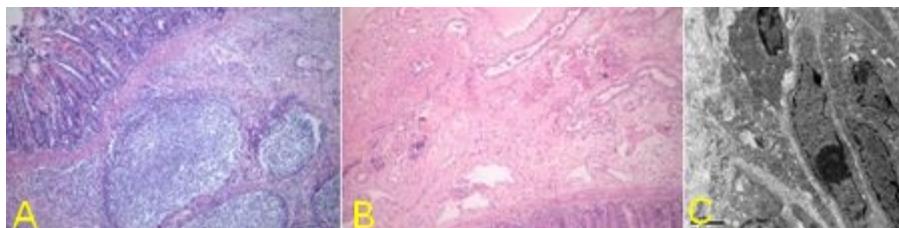


Figura 5. cortes histológicos a las 96h. A: control B: grupo experimental. C: MEB 96h, se observa aumento en el número de fibroblastos. Hematoxilina-eosina 100x

DISCUSIÓN

La fuerza mecánica de la pared intestinal intacta depende principalmente del tejido conectivo fibroso localizado en la submucosa ⁽⁴⁾ y constituido en su mayoría de colágena es el único plano capaz de soportar las suturas, de aquí su enorme importancia quirúrgica. El proceso de curación de una anastomosis, significa que entre ambos bordes se entrelacen puentes de tejido fibroso. Con el tiempo la colágena contenida en él se convertirá en factor determinante de la resistencia anastomótica ⁽⁴⁾. Durante los primeros 3 a 4 días que siguen a una anastomosis intestinal y durante la llamada fase inflamatoria, la integridad de ella depende totalmente de la sutura y del sello de fibrina que evita cualquier tipo de fuga por la línea de sutura. Suturas defectuosas pueden ser una causa rara de dehiscencia anastomótica. Eligiendo una sutura que mantenga su fuerza ténsil y la realización de parte del cirujano de una técnica

quirúrgica adecuada pueden eliminar ese problema. La fuerza tensional inicial de la anastomosis y su pérdida a través del tiempo es similar en el esófago, duodeno y colon excepto el intestino delgado cuya pérdida es menor (5), esto implica que pueden existir diferencias en la calidad del tejido conectivo con la que se reparan las distintas regiones intestinales, especialmente cuando se compara la curación entre el íleon y el colon donde se han observado diferencias en el tiempo de cicatrización, la secuencia y magnitud de los cambios bioquímicos (6,7). Así por ejemplo se ha observado que la colágena contenida en la línea anastomótica se deposita en forma más temprana en el colon que en el intestino delgado. Cabe mencionar que el plano mucoso a todo nivel del tracto gastrointestinal es reparado por migración e hiperplasia de las células epiteliales para cubrir el defecto. Esta acción de las células epiteliales cubriendo el tejido de granulación y formando una barrera biológica para el contenido intestinal posiblemente inhibe la inflamación y el crecimiento excesivo de tejido conectivo que podría obstruir la anastomosis (8,9). La curación de las anastomosis se realiza generalmente por primera intención pero, su mucosa puede cicatrizar por segunda intención. Todo cirujano conoce que el tiempo más crítico de la integridad de una anastomosis es durante los primeros días del postoperatorio debido a una pérdida de cohesión en el borde del intestino anastomosado (10), esa pérdida se ha sugerido es producido por un aumento de la actividad colagenolítica en el borde adyacente a la anastomosis en el orden del 25% en el tercer día del postoperatorio (4). En estos estudios, la cantidad de colágena fue determinada por la concentración de hidroxiprolina. Es necesario explicar, que la concentración de hidroxiprolina no necesariamente representa la cantidad real de colágena ya que está influenciada por cambios en las proteínas o acumuladas como parte del proceso inflamatorio normal (4,11). Por lo tanto la pérdida temprana de la integridad del borde intestinal anastomótico debe ser estudiada más profundamente ya que los estudios actuales no correlacionan la cantidad de colágena o los cambios de la solubilidad con dicha pérdida y debe prestarse mucho más atención a los cambios estructurales a la que son sometidas las fibras de colágena durante el proceso, algo que no se puede revelar con los métodos de laboratorio actuales. Un importante fenómeno que altera la cicatrización está relacionado directamente con los neutrófilos que se acumulan de manera temprana en los bordes de la herida, (9) por lo cual se sugiere que la presencia de radicales libres de oxígeno o proteinasas mediadas por los neutrófilos causan degradación de las fibras de colágena, disminuyendo la fuerza tisular de la unión. Se considera entonces, que cuando ocurren complicaciones en la anastomosis como la dehiscencia, estas son causadas por infección local o por trauma que son los factores que aumentarían la cantidad de neutrófilos alrededor de la anastomosis y causarían la degradación excesiva de colágena (12). Por el contrario, los inhibidores de las proteinasas y los liberadores de radicales libres de oxígeno tienen un efecto benéfico en mantener la fuerza de cohesión sobre los bordes de la herida en forma temprana.

Resumiendo se puede decir que la disminución de la fuerza en una anastomosis es característica de los pacientes traumatizados durante los primeros días que siguen a la operación, que es donde se observan la mayor parte de las complicaciones anastomóticas. A partir del tercero y cuarto día del postoperatorio se observa un notable aumento en la síntesis de colágena que rodea a la anastomosis (12,13,14) ganando esta rápidamente fuerza mientras que las suturas pierden la capacidad de mantener juntos los bordes de la pared intestinal. Siendo estas

innecesarias 1 o 2 semanas después del procedimiento. Así, los hilos modernos sintéticos absorbibles pueden ser usados con toda seguridad. Aunque todavía existen muchos estudios contradictorios, es útil seguir pensando que la integridad de una anastomosis depende del estrecho balance que existe entre la síntesis y la lisis de las fibras de colágena. (15). Este equilibrio está influenciado por una gran cantidad de factores. (16). En relación a esta serie de factores es donde se aprecia la parte mítica de la cirugía en el manejo post operatorio de un paciente con anastomosis intestinal, con estancia hospitalaria de 5 a 7 días, siendo las primeras 48 horas de dieta absoluta por vía oral; a las 72-96 horas dieta líquida, si esta es tolerada se indica dieta blanda al 5to día y luego dieta completa, siendo egresado posteriormente el paciente.

En la realización de este estudio hemos sometido a la línea de sutura de la anastomosis a una mayor presión de lo normal, al distender dicha línea con solución fisiológica, creando de esta forma una situación no habitual en el proceso de cicatrización de la anastomosis, observamos que con dicho aumento de presión intraluminal en los hallazgos macroscópicos no se presentó dehiscencia de anastomosis; en los hallazgos microscópicos se determinó que en el grupo experimental el proceso de cicatrización(inflamación, edema, neovascularización) está presente en forma significativa a las 48 horas de la cirugía, a las 96 horas se observa una fibrosis en un 78,6%, siendo significativo esta a los siete días; las complicaciones presentes en el grupo experimental no son inherentes a las anastomosis(adherencias, dilatación gástrica), debido a estos hallazgos tanto macroscópicos como microscópicos consideramos que es un hecho factible que la ingesta precoz de líquidos en las 24-48 horas del post operatorio no produce dehiscencia de la línea de sutura de las anastomosis intestinales.

Conclusiones y recomendaciones

- 1.-El aumento de la presión intraluminal en la línea de sutura de anastomosis intestinales no produce dehiscencia de la misma.
- 2.-La ingesta de líquidos y sólidos por vía oral en las primeras 24 horas del post operatorio no causa dehiscencia de la misma.
- 3.-Al iniciar la vía oral en las primeras 24 horas del post operatorio, se puede acortar el periodo de estancia hospitalaria de tres a cuatro días.
- 4.-Al disminuir el periodo de estancia hospitalaria disminuirían los costos en salud.
- 5.-Dos factores se han de cumplir para el inicio precoz de ingesta de líquidos por vía oral: 1- Técnica quirúrgica adecuada en la realización de las anastomosis intestinales.
- 2-Ausencia de íleo metabólico o de íleo mecánico.

REFERENCIAS

- 1-De Abreu JM. Análisis de costos en la apendicectomía en el Hospital Vargas de Caracas

[Tesis]. Caracas. Venezuela. Universidad Católica Andrés Bello. 2005.

2-Nance FC. Obstrucción por estrangulación intestinal. En: Hardy JD.editor. Problemas Quirúrgicos graves. 2da.ed. España. Salvat Editores, S.A; 1985.p. 509-521.

3.-Dirección Hospital Vargas de Caracas. Departamento de Epidemiología y Estadística 2007.

4.-Cunningham MF, O'Connell PR. S100A4 expression is increased in stricture fibroblasts from patients with fibrostenosing Crohn's disease and promotes intestinal fibroblast migration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010 Aug; 299(2):G457-66

5.-Burke JP, Watson RW, Muslow JJ; Docherty NG; Coffey JC, O'Connell PR. Endoglin negatively regulates transforming growth factor beta1-induced profibrotic responses in intestinal fibroblasts. *Br. J Surg.* 2010 Jun; 97 (6): 892-901.

6.- Deprest J, Klosterhalfen B, Schreurs A, Verguts J, De Ridder D, Claerhout F. Clinicopathological study of patients requiring reintervention after sacrocolpopexy with xenogenic acellular collagen grafts. *J Urol* 2010 Jun; 183(6):2249-55.

7.- Ashley RA, Roth CC, Palmer BW, Kibar Y, Routh JC, Fung KM, Frimberger D, Lin HK, Kropp BP. Regional variations in small intestinal submucosa evoke differences in inflammation with subsequent impact on tissue regeneration in the rat bladder augmentation model. *BJU Int* 2010 May; 105(10):1462-8. Epub 2009 Oct 26.

8- Rigby RJ, Hunt MR, Scull BP, Simmons JG, Speck KE, Helmrath MA, Lund PK. A new animal model of postsurgical bowel inflammation and fibrosis: the effect of commensal microflora. *Gut*. 2009 Aug; 58(8):1104-12. Epub 2009 Apr 26.

9.-Fichtner-Feigl S, Young CA, Kitani A, Geissler DEK, Schlitt HJ, Strober W. IL-13 signaling via IL-13R alpha2 induces major downstream fibrogenic factors mediating fibrosis in chronic TNBS colitis. *Gastroenterology*; 135(6):2003-13, 2013.e1-7.

10.-Hammond TM, Chin-Aleong J, Navsaria H, Williams NS. Human in vivo cellular response to a cross-linked acellular collagen implant. *Br. J. Surg* 2008 Apr;95(4):438-46.

11.-Hoeppner J, Wassmuth B, Marjanovic G, Timme S, Hopt UT, Keck T. Anastomotic sealing by extracellular matrices (ECM) improves healing of colonic anastomoses in the critical early phase. *J. Gastrointest Surg* 2010 Jun; 14(6):977-86.

12.- Hoeppner J, Crnogorac V, Marjanovic G, Juttner E, Keck T, Weiser HF, Hopt UT. Small intestinal submucosa for reinforcement of colonic anastomosis. *Int J Colorectal Dis.* 2009 May;24(5):543-50.

13. - van der Ham AC, Kort WJ, Weijma IM, van den Ingh HF, Jeekel H. Healing of ischemic colonic anastomosis: fibrin sealant does not improve wound healing. *Dis. Colon Rectum* 1992 Sep; 35(9):884-91.

14. - Wang P, Wang J, Zhang W, Li Y, Li J. Effect of the combination of fibrin glue and growth hormone on intestinal anastomoses in a pig model of traumatic shock associated with peritonitis. *World J Surg.* 2009 Mar; 33(3):567-76.

15.- Kaya Y, Coskun T, Ayhan S, Kara E, Sakaya A, Var A. The effect of tadalafil on anastomotic healing in ischemic small intestine in rats. *Surg Today*. 2010 Jun; 40(6):555-60

16. - Shao H, Wang JH, Pollak MR, Wells A. α -Actinin-4 Is Essential for Maintaining the Spreading, Motility and Contractility of Fibroblasts. *Plos One* 2010 Nov 11; 5(11):e13921

Vitae Academia Biomédica Digital | Facultad de Medicina-Universidad Central de Venezuela
Octubre-Diciembre 2012 N° 52 DOI:10.70024 / ISSN 1317-987X