

Cirugía Plástica  
Ibero-Latinoamericana

Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana

ISSN: 0376-7892

ciplaslatin@gmail.com

Sociedad Española de Cirugía Plástica,  
Reparadora y Estética  
España

Olguín, F.; Rivera, R.; Brunser, O.; Olguín, R.; Gotteland, M.

Estudio de la función de barrera gástrica e intestinal y su evolución en el tiempo en pacientes quemados

Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana, vol. 33, núm. 4, octubre-diciembre, 2007, pp. 203-207

Sociedad Española de Cirugía Plástica, Reparadora y Estética  
Madrid, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=365537830001>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# Estudio de la función de barrera gástrica e intestinal y su evolución en el tiempo en pacientes quemados

## Study of gastric and intestinal barrier function and its temporal evolution in burn patients



Olguín, F.

Olguín, F.\*, Rivera, R.\*\*, Brunser, O.\*\*\*, Olguín, R.\*\*\*\*, Gotteland, M.\*\*\*\*\*

### Resumen

La función de barrera intestinal se encuentra alterada en los pacientes quemados; supone una probable fuente de traslocación bacteriana que puede tener como resultado un fallo orgánico múltiple en estos pacientes. No sabemos cuánto tarda esta función en recuperarse hasta valores normales y no conocemos cómo se encuentra la función de barrera gástrica en los pacientes quemados. El propósito de este estudio es intentar responder a estas cuestiones, observando el ritmo de normalización de la función de barrera intestinal y lo que ocurre con la permeabilidad gástrica en este tipo de pacientes.

Estudiamos un total de 15 pacientes (10 varones y 5 mujeres), grandes quemados, con un promedio de superficie corporal quemada (SCQ) de un 18% (+/- 7,4), con quemaduras de 2° y 3° grados de Converse Smith, ingresados hasta 24 horas después de producirse la quemadura, a los que se les realizó test de permeabilidad gastrointestinal a las 24 horas y los días 3, 7, 14 y 21 postquemadura; elaboramos curvas de permeabilidad gástrica e intestinal y, posteriormente, se compararon con las permeabilidades obtenidas de 18 individuos sanos control. Observamos que la excreción de sacarosa al ingreso fue de 94,6 (44,7-198,3 mg.), 5 veces mayor que la de los individuos sanos; aunque hubo disminución progresiva de estos niveles de excreción, a las 3 semanas todavía no se habían alcanzado los valores de los individuos sanos. En cuanto a la relación de lactulosa/manitol, en los pacientes quemados fue de 0,080 (0,042-0,153 %), 4,4 veces mayor que la de los individuos sanos; sólo se alcanzaron los niveles de éstos 2 semanas después de la quemadura. No se observó correlación entre la SCQ y los valores de sacarosa y lactulosa/manitol.

Existe por tanto una fuerte alteración de la permeabilidad gástrica e intestinal en pacientes quemados, que comienza a normalizarse alrededor de la segunda semana postquemadura para la permeabilidad intestinal, mientras que la permeabilidad gástrica tarda más en normalizarse, no alcanzando los valores normales durante las 3 semanas que duró este estudio.

### Abstract

Gut barrier function is impaired in burn patients, leading to increased odds of bacterial penetration and resulting in multiple organic failure. It is unknown how long does it take to the normalization of the gut barrier, nor the gastric barrier. The purpose of our study is trying to answer those questions, analyzing the rate of gastric permeability and gut barrier normalization in this kind of patients

We studied 15 burn patients, 10 males and 5 females, with medium burn total body surface of 18% (+/- 7,4), with 2nd and 3rd degree burn injuries according to the Converse Smith classification, hospitalized within the first 24 hours of injury. Gastric and intestinal permeability were measured in 24h, and days 3rd, 7th, 14th and 21st after injury and compared with 18 normal patients as controls. Sacarose excretion on admission was 94,6 (44,7-198,3 mg), 5 times higher than controls; these levels decreased within the 3 weeks of the study, but never reached the levels of the controls subjects. In contrast, the rate lactulose/manitol, 0,080 (0,042-0,153%) was 4 times higher than controls on day 1st, but reached normal levels after 2 weeks. The levels of sacarose and lactulose/manitol were not related to burn total body surface.

There is a strong correlation between gastric and gut permeability in burn patients. The intestinal permeability takes about 2 weeks to begin to normalize, and the gastric permeability improves but did not normalize during the 3 week duration of this study.

**Palabras clave** Quemaduras, complicaciones en quemados, permeabilidad gástrica.

**Código numérico** 154, 1546

**Key words** Burns, burns complications, gastric permeability.

**Numerical Code** 154, 1546

\* Cirujano Plástico. Magister en Nutrición Universidad de Chile. Hospital «Barros Luco», Santiago de Chile.

\*\* Cirujano Plástico Servicio de Quemados Hospital de Urgencia Dr. Alejandro del Río, Santiago de Chile.

\*\*\* Médico y Doctor en Fisiología, Jefe Unidad de Gastroenterología INTA (Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos) de la Universidad de Chile, Santiago de Chile.

\*\*\*\* Cirujano General. Práctica Privada.

\*\*\*\*\* Doctor en Fisiología, Unidad de Gastroenterología, INTA, Universidad de Chile.

Trabajo galardonado con el Tercer Premio del Concurso de Residentes del XVI Congreso de la FILACP celebrado en Buenos Aires, Argentina, en mayo de 2006.

## Introducción

La función de barrera gastrointestinal se altera en los pacientes quemados inmediatamente después de sufrir la quemadura, lo que culmina en un aumento de la permeabilidad intestinal (1). Están descritas dos formas distintas de disfunción de esta barrera: la primera, llamada de traslocación, es un proceso transcelular, en el que determinados antígenos, incluidos microbios, son transportados a través de los enterocitos hacia el compartimiento submucoso; la segunda, descrita como un aumento en la permeabilidad paracelular y celular del epitelio intestinal, permite un aumento transmucoso de absorción de macromoléculas hidrosolubles (2). De esta forma, el aumento de la permeabilidad intestinal conlleva una mayor posibilidad de infecciones incontroladas (3) que producen la muerte en los pacientes quemados (4). El rol que juega el fallo en la función de barrera intestinal que hemos descrito, se traduce en un aumento de la traslocación de bacterias y endotoxinas desde el lumen intestinal al torrente circulatorio, que puede terminar con el desarrollo de infección sistémica, colonización de las heridas y, lo más catastrófico aún, con un fallo orgánico múltiple (5). Algunos autores piensan que el aparato digestivo sería por tanto en su comportamiento como un gran absceso no drenado, que originaría un fallo multiorgánico (6).

De manera experimental se ha llevado a cabo en ratas quemadas lo que se conoce como “descontaminación selectiva del aparato digestivo”, usando antibióticos de efecto local sobre la flora intestinal con resultados alentadores (7). Por otro lado, también está descrito que la ingestión de prebióticos, importantes a la hora de equilibrar la flora intestinal y disminuir la colonización patógena a través de estimulación inmune estabilizando la permeabilidad gastrointestinal, no mejora la disfunción de la barrera gastrointestinal en los pacientes quemados (8). En pacientes críticos, está demostrada la colonización de la vía aérea superior y del aparato digestivo alto con flora intestinal baja (9); más aún, la respuesta inmune de los pacientes quemados se encuentra fuertemente deteriorada (10), facilitando la colonización y posterior infección sistémica.

La permeabilidad gastrointestinal es un reflejo de la alteración de la barrera gastrointestinal que puede medirse a través de marcadores urinarios de azúcares no metabolizables, como la lactulosa y el manitol, que son en general los más utilizados para evaluar la permeabilidad intestinal (11) y la sacarosa, que es la más utilizada para evaluar la permeabilidad gástrica (12).

Se desconoce cuánto tiempo tardan en volver a recuperarse los niveles normales de la función de

barrera intestinal en pacientes quemados (permeabilidad intestinal). Tampoco conocemos cómo se encuentra la función de barrera gástrica en pacientes quemados y, si está alterada, cuánto tiempo tarda en volver a sus niveles funcionales normales.

El propósito de este estudio es evaluar la alteración sufrida en la barrera gástrica e intestinal en pacientes quemados y observar el período de recuperación necesario hasta alcanzar los niveles normales de permeabilidad de las personas sanas.

## Material y método

El estudio experimental fue realizado en el Servicio de Quemados de la Posta Central en Santiago de Chile. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Humanos del INTA (Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos) de la Universidad de Chile y se les solicitó a todos los participantes en el estudio un consentimiento informado previo a su participación en el mismo.

Se incluyeron pacientes hospitalizados por quemaduras entre 14 y 70 años de edad, con quemaduras de 2° y 3° grados de Converse Smith, con un porcentaje de superficie corporal quemada (SCQ) de entre 5 a 40% de la superficie corporal total y que hubiesen sido hospitalizados en las primeras 24 horas postquemadura. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con quemaduras de la vía aérea, pacientes con quemaduras eléctricas o químicas, pacientes con otras patologías concomitantes o crónicas como diabetes, nefropatías, cirrosis o patologías gastrointestinales. Para evaluar la gravedad de los pacientes quemados, se calculó en todos ellos el índice de Zawacki (índice clínico y de laboratorio) (13) y se utilizó también el índice de Garcés, exclusivamente clínico, que tuvo una correlación positiva ( $r = 0,95$ ) con el índice de Zawacki.

Diseñamos un estudio de evaluación de la permeabilidad gastrointestinal para todos los pacientes del grupo de estudio que aplicamos a las 24 horas de sufrir la quemadura y a los 3, 7, 14 y 21 días del evento. La permeabilidad gastrointestinal de estos pacientes fue comparada con la de un grupo de 18 sujetos sanos, 38,9% mujeres, con edad promedio de 23,1 ± 4,3 años.

### Evaluación de la permeabilidad Gástrica e Intestinal

La permeabilidad gastrointestinal se evaluó de la forma siguiente (14). Administramos a cada paciente un volumen de 150 ml de solución con 40 gr. de sucrosa, 7,5 gr. de lactulosa y 2 gr. de manitol y recolectamos sus orinas durante 5 horas en un recipiente

plástico con 10 ml de thymol en isopropanolol mantenido a una temperatura de 4° C. Del volumen medido, se sacó posteriormente una pequeña alícuota que fue refrigerada a - 20° C hasta que se procesó. Las concentraciones de azúcares en orina se midieron mediante cromatografía de gases, mientras que una muestra conocida de sacarosa, lactulosa y manitol fue procesada en paralelo. Empleamos celobiosa y  $\alpha$ -CH<sub>3</sub>- glucosa (Sigma Chemical Co, St Louis, Mo, USA) como estándar interno. Para aumentar su volatilidad y su afinidad para la fase móvil de la columna, los azúcares fueron primero derivatizados con metoxiamina (Sigma Chemical Co, St Louis, Mo, USA) y luego con N-O-bis-trimethylsilyl-trifluoroacetamida con 1% de trimetilclorosilano (Alltech, Deerfield, IL, USA) en piridina. Las muestras derivatizadas fueron resuspendidas en hexano y 2 ml, se inyectaron en cromatógrafo de gases Varian 3600 (Varian Instruments, San Fernando, Ca, USA) equipado con una columna AT1701 (Alltech, Deerfield, IL, USA) calentada a 200° C. La variabilidad fue menor al 10%. Los resultados se expresaron como la excreción urinaria de cada azúcar en mg, y como la tasa de excreción de lactulosa/manitol en porcentaje.

### Análisis Estadístico

La comparación de variables cualitativas y cuantitativas entre los grupos al día 1 se realizó con Chi cuadrado y Mann-Whitney U test. La excreción urinaria de sacarosa, lactulosa y manitol, así como también la relación de lactulosa/manitol fueron distribuidas normalmente utilizando la transformación logarítmica para su posterior análisis estadístico. Estas variables fueron expresadas geométricamente con intervalos de confianza de un 95%.

## Resultados

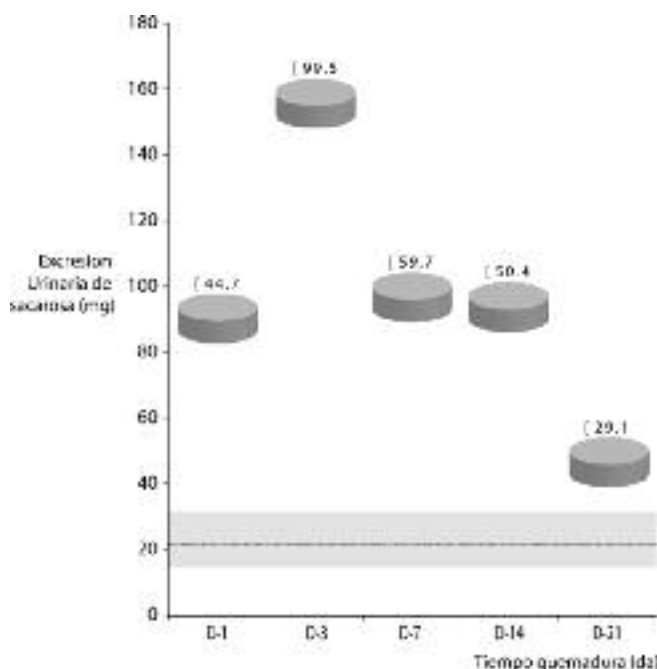
De los 20 pacientes que ingresaron al estudio, 15 completaron el seguimiento programado de 21 días, pues 5 no completaron el estudio (25% de pérdida) y uno falleció durante el desarrollo del proyecto, antes del día 21. Las características del grupo evaluado se ven en la Tabla I.

Comprobamos un importante aumento de la permeabilidad gástrica e intestinal al día 1 y también una correlación positiva entre la permeabilidad gástrica e intestinal al día 1 ( $r = 0,70$ ,  $p < 0,001$ ). También notamos una correlación negativa entre el porcentaje de SCQ, los niveles de proteína plasmática ( $r = 0,63$ ,  $p < 0,05$ ) y de albúmina ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ). Sin embargo, no se encontró correlación entre el porcentaje de SCQ y los niveles de excreción de sacarosa, lactulosa, manitol o tasa lactulosa/manitol.

**Tabla I:** Características al ingreso (24 horas) de los pacientes quemados estudiados.

	Quemados (n=15)
Sexo (M/F)	10/5
Edad (años)	41,2+13,3
Super. Corp. Quemada(%)	18,0+7,4
Indice de Zawacki	2,20+0,54
Proteinemia pl.(mg/dl)	6,58+1,28
Albuminemia (mg/dl)	3,28+0,96
Recuento de Leucocitos (/mm <sup>3</sup> )	2119+1671
Excreción de sacarosa (mg)	94,6(44,7-198,3)
Excreción de lactulosa (mg)	21,5(12,8-35,9)
Excreción de manitol (mg)	71,5 (40,4-127,7)
Tasa de lactulosa/manitol	0,080 (0,042-0,0153)

En la Figura 1 presentamos la evolución de la permeabilidad de sacarosa durante el curso del estudio en los pacientes quemados y el grupo control sano (en gris). Los pacientes quemados tenían notablemente alterada su excreción de sacarosa al día 1 (94,6 mg., IC 95% [44,7-198,3]), valores que eran 5 veces superiores a los observados en sujetos sanos (21,3 mg, IC95% [14,0-32,5]) y que alcanzaron su nivel más alto al tercer día del estudio. Esta alteración de la excreción de sacarosa disminuye rápida y significativamente durante el transcurso del estudio (Two-way Anova,  $F = 3,17$ ,  $p = 0,016$ ), pero sin lograr los niveles observados en los sujetos sanos al día 21 de seguimiento.



**Fig. 1.** Excreción urinaria de sacarosa (mg.) del grupo quemado (□) frente al grupo control sano en gris. Se aprecia que al día 21 no se alcanzan los niveles del grupo sano.



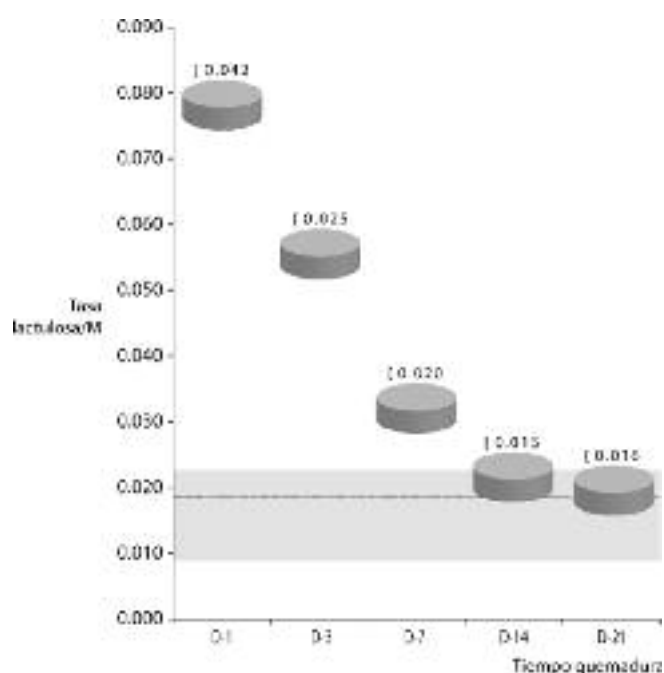


Fig. 2. Relación de lactulosa/manitol (%) de los pacientes quemados (■) frente al grupo sano en gris. Se observa que alrededor del día 14 se alcanzan los niveles de los pacientes sanos, lo que es claro al día 21.

La Figura 2 muestra la tasa de lactulosa/manitol como un reflejo de la permeabilidad intestinal los días 1, 3, 7, 14 y 21 después de la quemadura, comparada con la de los sujetos sanos (en gris). De forma similar a como sucede con la excreción de sacarosa, la tasa lactulosa/manitol estaba notablemente alterada el día 1 después de la quemadura, lo que hace que sea 4,4 veces mayor que la observada para el grupo control sano: 0,080% (rango 0,042-0,153%) para los pacientes quemados versus 0,017% (rango 0,0009-0,022) para el grupo de sujetos sanos. Esta alteración de permeabilidad fue disminuyendo progresivamente a lo largo del estudio (Two way Anova,  $F=10,55$ ;  $p<0,000001$ ) hasta lograr, a partir del día 14, los niveles observados en los sujetos sanos. El importante aumento de la tasa lactulosa/manitol producido el día 1 por la quemadura, se debe al aumento de la excreción de lactulosa, paralelo a la disminución de la excreción de manitol. Los niveles de lactulosa y manitol se fueron normalizando a lo largo del estudio.

## Discusión

Nuestros resultados muestran que la permeabilidad intestinal aumenta notablemente (4,4 veces) después de la quemadura, confirmando las observaciones de otros autores (1,15). Además y por primera vez para nuestro conocimiento, no sólo la permeabilidad intestinal se encuentra alterada, sino que también la permeabilidad gástrica, lo que se refleja en los altos niveles de excreción de sacarosa (5 veces mayores en los

pacientes quemados que en el grupo control sano), observados el día 1 después de la quemadura. Esto nos lleva a pensar que esta alta excreción de sacarosa puede no ser debida a una alteración de la mucosa gástrica, sino a una disminución del vaciamiento gástrico en estos sujetos. Como está descrito, la permeabilidad intestinal se evalúa mediante dos marcadores, lactulosa y manitol y se expresa como una relación entre ellos; mientras tanto la permeabilidad gástrica se evalúa mediante la excreción urinaria de un simple marcador (sacarosa), lo que lo hace más sensible a variables como el vaciamiento gástrico (16,17). Existen estudios en animales quemados (16) y en pacientes quemados (17) que muestran que el vaciamiento gástrico no se encuentra alterado; sugerimos por tanto, que la excreción de sacarosa observada en nuestro estudio se relaciona directamente con alteraciones de la barrera gástrica.

Una pregunta a debatir es si la permeabilidad gástrica se correlacionaría con el porcentaje de SCQ (18,19); para nosotros nunca se correlacionaron la excreción de sacarosa, ni la relación de lactulosa/manitol con el porcentaje de SCQ al primer día después de la quemadura. El fallo de la barrera gastrointestinal que ocurre después de la injuria térmica, probablemente resulta de la vasoconstricción esplácnica y de la isquemia intestinal (20) producidas por la liberación masiva de hormonas catabólicas como son el cortisol y glucagón y de la activación del sistema renina-angiotensina (21). Este fenómeno debe ser asociado con un aumento de la apoptosis que ocurre en el epitelio intestinal que ha sido recientemente descrito en cobayas con quemaduras (22), o con las alteraciones del desarrollo del citoesqueleto limitante (tight junctions) (23). Para la barrera gástrica también se ha descrito en un estudio en ratas, que la relación causal entre isquemia de mucosa gástrica y desarrollo de erosiones estaría sugerido por la presencia de shunts A-V hasta las primeras 5 horas después de la quemadura y que, en este mismo período, el importante aumento en la difusión reversa de  $H^+$  y la fuga de proteínas hacia el lumen gástrico, estarían también implicados en los cambios de permeabilidad y en la formación de estas erosiones (24). En suma, nuestros resultados muestran que la permeabilidad intestinal se recupera antes que la permeabilidad gástrica, no dejando claro porqué la normalización de las alteraciones gastrointestinales es más rápidas en el intestino que en el estómago.

Queremos destacar, aunque no sea la intención de este estudio, la semejanza entre el índice pronóstico de Garcés y el índice de Zawacki, pero con la ventaja para nosotros de ser el primero más simple, ya que sólo utiliza parámetros clínicos y no de laboratorio; su

uso en Latinoamérica es amplio, pero lamentablemente sólo encontramos publicaciones locales, no indexadas, que lo respalden (25, 26).

## Conclusiones

La permeabilidad intestinal y gástrica están muy aumentadas inmediatamente después de producirse una quemadura. La permeabilidad intestinal retorna a los niveles basales dos semanas después de la quemadura, mientras que la permeabilidad gástrica se recupera más lentamente.

## Agradecimientos

Este estudio contó con el patrocinio del Departamento de Investigación y Desarrollo de la Universidad de Chile. Queremos agradecer, además, al personal del Servicio de Quemados del Hospital de Urgencia Asistencia Pública de Chile, por su desinteresada colaboración.

## Dirección del autor

Dr. Fernando Olguín.  
Los Hidalgos 0150, Departamento 22.Providencia,  
Santiago de Chile. Chile  
e-mail: drfernandoolguin@hotmail.com

## Bibliografía

1. Deitch EA.: "Intestinal permeability is increased in burn patients shortly after injury". *Surgery* 1990; 107:411.
2. Fink MP.: "Effect of critical illness on microbial translocation and gastrointestinal mucosa permeability". *Semin respir infect*, 1994; 9 (4): 256.
3. Ziegler TR, Smith JR, O Dwyer ST, Demling RH, Wilmore DW.: "Increased intestinal permeability associated with infection in burns patients". *Arch Surg* 1988; 123: 1313.
4. Pruitt BA, Mc Manus AT, Kim SH, Goodwin CW.: "Burn wound infections: current status". *World J Surg* 1998, 22:135.
5. Deitch E.: "The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in development of systemic infection and multiple organ failure". *Arch Surg* 1990, 125:403.
6. Marshall JC, Christou NV, Meakins JL. "The gastrointestinal tract: The undrained bases of multiple organ failure". *Ann Surg* 1993, 218:111.
7. Yao YM, Lu LR, Yu Y, Liang HP, Chen JS, Shi ZG, Zhou BT, Sheng ZY.: "Influence of selective decontamination of the digestive tract on cell-mediated immune function and bacteria/endotoxin translocation in thermally injured rats". *J Trauma* 1997, 42: 1073.
8. F Olguín, M Araya, S Hirsch, O.Brunser, VAyala, RRivera, MGotteland.: "Prebiotic ingestion does not improve gastrointestinal barrier function in burn patients". *Burns* 2005, 31(4):482.
9. Marshall JC.: "Gastrointestinal flora and its alterations in critical illness". *Curr Opin Clin Nutr Care*. 1999, 2, 405.
10. Moran K, Munster A.: "Alterations of host defense mechanism in burned patients". *Surg Clin North Am*. 1987, 67:47.
11. Hollander D.: "The intestinal permeability barrier". *Scand J Gastroenterol*. 1992; 27:271.
12. Meeding JB, Sutherland LR, Byles NI, Wallace JL.: "Sucrose a novel permeability marker for gastrointestinal disease". *Gastroenterology* 1993, 104: 1619.
13. Zawacki BE, Azen S, Imbus S, Chang YT.: "Multifactorial probit analysis of mortality in burned patients". *Ann Surg* 1979;189:1.
14. Gotteland M, Araya M, Pizarro F, Olivares M.: "Effect of acute cooer exposure on gastrointestinal permeability in healthy volunteers". *Dig Dis Sci* 2001; 46:1909.
15. Epstein MD, Tchervenkov JL, Alexander JW, Jonson RJ, Vester JW.: "Increased gut permeability following burn trauma". *Arch Surg* 1991,126:198.
16. Alican I, Coskun T, Yegen C, Aktan AO, Yalin R, Tegen BC.: "The effect of termal injury on gastric emptying in rats". *Burns* 1995, 21:171.
17. Hu OY, Ho ST, Wang JJ, Ho W, Wang HJ, Lin CY.: "Evaluation of gastric emptying in severe burn injured patients". *Crit Care Med* 1993: 527.
18. Ryan CM, Yarmush ML, Burke JF, Tompkins RG.: "Increased gut permeability early after burns correlates with extent of burn injury". *Crit Care Med* 1992, 20:1508.
19. Fleming RY, Zeigler ST, Walton MA, Herndon DN, Heggers JP.: "Influence of burn size on the incidence of contamination of burn wounds by fecal organism". *J Burn Care Rehabil* 1991,12:510.
20. Jones WG, Minei JP, Barber AE, Fahey TD, Shires GT.: "Splachnic vasoconstriction and bacterial translocation after termal injury". *Am J Physiol* 1991, 261:1190.
21. Murton SA, Tan ST, Prickett TC, Frampton C, Donald RA.: "Hormones responses to stress in patients with major burns". *Br J Plast Surg* 1998,51: 388.
22. Wolf SE, Ikeda H, Martin S, Debroy MA, Rajaraman S, Herndon DN, Thompson JC.: "Cutaneus burn increased apoptosis in gut epithelium of mice". *J Am Coll Surg* 1999, 188:10.
23. Ezzell RM, Carter EA, Yarmush ML, Tompkins RG.: "Termal injury induced changes in the rat intestine brush border citoeskeleton". *Surgery* 1993, 114:591.
24. Kitajima M, Wolfe RR, Trelstad RL, Allsop JR, Burke JF.: "Gastric mucosal lesions after burn injury: relationship to H+ back-diffusion and the microcirculation". *J Tauma*, 1978;18(9):644.
25. Garcés M et al.: "Bases clínicas y epidemiológicas para un pronóstico del enfermo quemado". *Cuad Med Soc* 1975; 1: 9.
26. Garcés M.: "Índices de gravedad en el quemado". *Cuad Chil Cir* 1990; 34: 334.