

Los científicos rusos y el inicio de la circulación extracorpórea.

Russian scientists and the beginning of extracorporeal circulation.

DIEGO FARIA MARQUES FERREIRA

Biomédico Perfusionista – Instituto do Coração/FMUSP - Brasil.

En 1922, la comunidad científica siguió de cerca las experiencias del destacado farmacólogo ruso Nikolai Kravkov en el "renacimiento" de los órganos animales y humanos. Dos años más tarde, los periódicos y revistas publicaron ampliamente las últimas investigaciones de Kravkov, presentadas durante una conferencia en Moscú. El público estaba fascinado por el hecho de que los dedos humanos muertos y secos podían "volver a la vida" e incluso hacer crecer sus uñas. Quizás la muerte del líder bolchevique Vladimir Lenin (21 de enero de 1924), quien había desencadenado una campaña nacional para su conmemoración e "inmortalización", amplió la fascinación pública por el trabajo de Kravkov. El furor sobre estas experiencias en la prensa pública fue alimentado por la repentina muerte de Kravkov a mediados de abril, pocas semanas después de su visita a Moscú.¹

Las experiencias literarias y fisiológicas con cabezas cortadas se derivan de una atmósfera particular, el medio cultural de Rusia a mediados de la década de 1920, que al mismo tiempo estaba impregnada de una muerte omnipresente y grandes esperanzas para el futuro. La década de 1914 hasta el año 1923 en Rusia fue un reinado de muerte. Desde el comienzo de la Primera Guerra Mundial en el verano de 1914, hasta mediados de la década de 1920, Rusia experimentó una catástrofe demográfica sin precedentes. Como resumen, en solo una década, murieron entre quince y veinte millones de personas de una población de 140 millones.

La muerte se convirtió en un objeto de investigación no solo para los especialistas médicos, durante la década de 1920 aparecieron decenas de libros, folletos y panfletos (por no mencionar numerosos artículos en revistas profesionales), con títulos como "vida y muerte", "Qué es la muerte", "La muerte desde el punto de vista de la ciencia moderna", "Envejecimiento y muerte", "Los problemas de la muerte y la inmortalidad", "La muerte y la resurrección". Prácticamente todos los biólogos rusos publicaron un trabajo sobre la muerte.

La muerte ocupó un lugar destacado en la investigación de bioquímicos, histólogos, fisiólogos, citólogos, morfológicos, zoólogos y anatomistas.¹ En 1924, una renombrada patóloga, Georgii Shor, incluso sugirió que se instituyera una disciplina especial sobre la muerte. Llamó a esta disciplina "tanatología" por el dios griego de la muerte, Thanatos. El origen de la circulación extracorpórea fue una unión de las tres "artes": literatura, ficción y ciencia.

En el año 1925, Aleksandr Beliaev, un escritor, publicó una "fantástica historia científica" titulada: "El cabeza del profesor Dowell". La historia se convirtió en un éxito inmediato: retrataba los dolores de una cabeza humana viviendo en un laboratorio, apoyada por máquinas especiales. En unos pocos meses, la gran idea "científica y fantástica" de la historia de Beliaev se hizo realidad. En el otoño de 1925, un joven médico, Sergei Brukhonenko, anunció en un congreso de patólogos rusos que había logrado resucitar a un perro y describió un dispositivo especial que había planeado mantener viva la cabeza del animal. Siguiendo las fórmulas simplistas de "vida que imita el arte" y "arte que imita la vida", algunos observadores argumentaron que la historia de Beliaev precipitó la investigación de Brukhonenko, mientras que otros insistieron en que esta investigación inspiró la experiencia literaria.¹

La historia de Aleksandr Beliaev (1884-1942), tiene lugar en una ciudad no identificada en los Estados Unidos. Comienza con la reunión entre el profesor Kern y una reciente graduada médica, Miss Adams, que está buscando trabajo desesperadamente. Kern le ofrece a Miss Adams una posición como su asistente. Pero tiene una condición: debe ser "tonto como un pez" y no debe hablar con nadie sobre cualquier cosa que vea o escuche en el laboratorio de Kern. La señorita Adams está confundida y, en un recorrido por el laboratorio, descubre el motivo de la insistencia de Kern en mantener el secreto.¹

“La señorita Adams volvió la cabeza y, de repente, vio algo que la hizo estremecerse como una descarga eléctrica. Una cabeza humana la miraba, una cabeza sola, sin cuerpo. Estaba montado en una plataforma cuadrada hecha de vidrio y sostenida por cuatro pies largos. Desde su cuello cortado, a través de los agujeros en el vidrio, se conectaron dos tubos en tanques. Un tercer tubo más grueso salió de la garganta de la cabeza y se conectó en un cilindro grande. Los tanques y el cilindro tenían válvulas, medidores, termómetros y otros instrumentos desconocidos. La cabeza miró a la señorita Adams con cuidado y tristeza, parpadeando. No había duda, la cabeza estaba viva, separada de su cuerpo, llevaba su propia existencia separada y consciente. . . El pensamiento humano vivo brilló en sus ojos ”.¹

A pesar de la profunda conmoción, la señorita Adams cree que reconoce la cabeza. Se parece mucho a la cabeza del profesor Dowell, un destacado científico y cirujano "conocido por sus experimentos sobre el renacimiento de órganos separados de cadáveres frescos", a cuyas conferencias públicas asistió la señorita Adams durante sus estudios en la escuela de medicina. Kern confirma su impresión, la cabeza, de hecho, pertenece al profesor y colega de Kern, el profesor Dowell, quien sucumbió a "una enfermedad aún incurable". A su voluntad, Dowell había donado su cuerpo para "experimentos científicos" y había seguido sus deseos. Kern explica que los deberes de la señorita Adams en su laboratorio serán cuidar la cabeza de Dowell. Kern le muestra cómo operar la maquinaria que lleva la cabeza, pero le prohíbe severamente que toque una válvula en el cilindro grande, advirtiéndole que seguramente matará la cabeza.

Después de unas pocas semanas en el laboratorio, la señorita Adams y su cabeza hicieron una especie de comunicación simple, y su cabeza repetidamente le dice a la señorita Adams que abra la válvula en el cilindro grande. Con el tiempo, profundamente conmovida por lo que ella percibe como un sufrimiento terrible, cede a los deseos de su cabeza y abre la válvula. Como resultado, tu acción no mata tu cabeza, ¡sino que te da una voz! El cilindro contiene aire comprimido que, soplando a través de la garganta de la cabeza, le permite hablar. Ella comienza a sospechar que, en lugar de ayudar a su maestra, Kern en realidad asesinó a Dowell con una inyección letal de morfina. La señorita Adams está indignada y quiere exponer a Kern. Pero la cabeza te ruega que no hagas eso. La exposición no haría que Dowell volviera a la normalidad.

Todo lo que quiere es continuar la investigación, lo cual sería imposible si Kern estuviera expuesto.

En preparación para una actuación pública, un torbellino de rabia y odio, almacenado durante mucho tiempo, lleva a la señorita Adams al podio. Ella grita que Kern mató a Dowell y torturó la cabeza "viva" de Dowell para continuar su investigación. Kern anuncia con calma que la señorita Adams sufre de delirios, que se toman y se colocan en una institución psiquiátrica. A los pocos meses, el hijo del profesor Dowell, Arthur, que había vivido en Inglaterra, regresa a Estados Unidos. Su regreso es alertado por informes de prensa en el incidente de la explosión de la señorita Adams durante la demostración de Kern. Arthur conoce a la señorita Adams y organiza su liberación de la institución mental. Juntos convencen a las autoridades para que revisen el laboratorio de Kern. Encuentran la cabeza de Dowell en una forma terrible. Pero antes de que la cabeza finalmente expire, confirma los cargos de la policía y Kern fue arrestado. Fin de la historia.¹

La cabeza cortada pero "resucitada" por "medios científicos" había figurado prominentemente en la ciencia y la ficción durante algún tiempo. De hecho, la idea de que una cabeza cortada podría mantenerse con vida mediante el suministro de sangre se remonta al menos a principios del siglo XIX y se asocia comúnmente con el fisiólogo francés Julien Jean César Legallois.¹ Sugirió que la vitalidad de una parte del cuerpo se podría preservar a través de la circulación artificial en el año 1812, pero fracasó en sus intentos de perfundir conejos decapitados inyectando sangre arterial debido a la coagulación.³ El problema de prevenir de manera segura la coagulación sanguínea se resolvió con el descubrimiento de la heparina.

En el desarrollo de la máquina artificial de corazón-pulmón para el bypass cardiopulmonar, el profesor Sergei Sergeevich Brukhonenko (1890-1960), abordó un problema de circulación artificial en 1923 mientras estudiaba el medicamento suramin (Bayer 205, Germanin, Nagonal), en el Instituto Estatal de Química y Farmacología de Moscú. Al descubrir que esta droga era capaz de producir una "hemofilia artificial", comenzó a usarla como anticoagulante en transfusiones de sangre.⁴

Casi inmediatamente después de graduarse de la Escuela de Medicina de la Universidad de Moscú en la primavera de 1914, Brukhonenko fue reclutado en el ejército y se desempeñó como médico en un regimiento de infantería, lo

que le permitió experimentar de primera mano la horrenda máquina de matar de la Primera Guerra Mundial. Según sus memorias, fue durante su trabajo en el hospital cuando se le ocurrió la idea de usar una cabeza cortada para investigar las fiebres altas que acompañan al tífus. También parece bastante probable que el director del hospital, uno de los pioneros en el desarrollo de técnicas de "resurrección", Fedor Andreev, alentó activamente el interés de Brukhonenko en experimentos con cabezas separadas. En 1922, Brukhonenko abandonó la práctica médica y se convirtió en investigador a tiempo completo en el recientemente establecido Instituto Químico-Farmacéutico.¹

El 18 de septiembre de 1925, el joven médico demostró en el Segundo Congreso de Patólogos Rusos en Moscú una máquina especial, el inventor lo llamó un autojector. Lo había construido para mantener vivas, cabezas de animales cortadas. El dispositivo incluía dos bombas eléctricas, que proporcionaban la sangre cortada de un perro con sangre citrada a través de un sistema de tubo de goma. La cabeza se mantuvo viva durante una hora y cuarenta minutos y exhibió varios reflejos.¹

En 1926, en colaboración con Sergei Chechulin, diseñaron un dispositivo para la "circulación artificial" de animales de sangre caliente. El aparato consistía en dos bombas diafragmáticas, operadas mecánicamente con un sistema de válvulas. Los pulmones extirpados de un animal donante se inflaron rítmicamente y funcionaron como un oxigenador. Una bomba suministró sangre venosa al oxigenador y la otra bombeó sangre a la circulación sistémica del animal. El donante y la sangre animal experimental se trataron con suramina.¹ En su experimento realizado el 1 de noviembre de 1926, el perro fue mantenido vivo durante dos horas por circulación artificial. La función de bombeo del corazón se interrumpió por oclusión de la vena cava inferior y superior y la vena ácigos, y se reemplazó por el autojector. Durante el paro cardíaco, fue posible abrir las cámaras vacías del corazón y, por primera vez en la historia de la cirugía, el cirujano tuvo la oportunidad de manipular las válvulas en un corazón abierto, sin función y bajo visión directa.³

A fines de mayo de 1928, en el Congreso de fisiólogos soviéticos celebrado en Moscú, Brukhonenko presentó cinco informes sobre su investigación. Tres de ellos abordaron temas de importancia crucial para sus experimentos: coagulación y

estabilización de la sangre. El cuarto, complementado por una demostración, describió el uso de su eyector para establecer un sistema de circulación de sangre artificial en un perro. Y este último, presentado en conjunto con Sergei Chechulin, detalló varios experimentos de cabeza de perro mantenidos vivos por el eyector. La noticia de que la cabeza sobrevivió después de haber sido aislada del resto del cuerpo causó una ola de ansiedad entre los laicos en Europa.

El 22 de mayo de 1927, el periódico (Komsomol Truth) publicó un artículo de su corresponsal con un título sensacional: "Cabeza separada del cuerpo, vivir". La cobertura de la prensa, diarios y revistas semanales destacó sus informes como uno de los mayores logros científicos presentados. Varias revistas colocaron la imagen de la cabeza cortada del perro pegada al dispositivo de Brukhonenko en sus cubiertas. Las publicaciones académicas fueron tan entusiastas como la prensa popular.¹

El 13 de octubre de 1928, un seminario pro-soviético, editado por Henry Barbusse, dedicó una página completa a uno de los artículos de Brukhonenko, con fotografías de la cabeza de un perro pegada al detector automático.

En enero de 1929, uno de los artículos de Brukhonenko apareció en una popular revista alemana. El mes siguiente, los informes sobre su trabajo se publicaron en revistas populares de todo el mundo. En diciembre de 1928, recibió una indignada carta de Konrad Mass, un escritor y alcalde alemán de una pequeña ciudad (Schwerin), quien condenó su investigación como abominable y diabólica. A mediados de marzo de 1929, el New York Times publicó una carta escrita por el destacado dramaturgo irlandés y el ardiente anti-viviseccionista, George Bernard Shaw. La carta fue escrita para responder a un corresponsal anónimo, que había pedido la opinión de Shaw sobre los experimentos de Brukhonenko. Shaw consideró estas experiencias "terriblemente interesantes". Sin quererlo, Shaw enfrentó una situación no muy diferente a la descrita en la novela de Beliaev. Con su ingenio característico, Shaw estudió detenidamente las maravillosas posibilidades que el trabajo de Brukhonenko parecía ofrecer: "Estoy muy tentado de cortarme la cabeza para poder seguir dictando obras de teatro y libros, sin importar ninguna enfermedad, sin tener que vestirme" desnudarse, comer o hacer cualquier cosa solo para producir obras maestras del arte dramático y la literatura".¹

Entre 1920 y 1930, el cirujano ruso Nikolai Terebinski realizó

experimentos con una derivación cardiopulmonar exitosa en animales. Desafortunadamente, el aislamiento de la sociedad soviética impidió que Terebinski y otros científicos presentaran sus hallazgos a una audiencia internacional.⁴ Se ha descrito en detalle y se ha considerado como un "dispositivo absolutamente nuevo y nunca antes utilizado que reproduce mecánicamente las funciones básicas de un organismo".¹

En experimentos realizados entre 1929 y 1937, se crearon varios defectos de las válvulas cardíacas bajo visión directa, en la mayoría de estas operaciones la función de bombeo del corazón se suspendió durante hasta 5 minutos. Cada vez que se excedía este límite de tiempo, el suministro de sangre al corazón se restauraba durante unos minutos, reabriendo la vena cava superior para restaurar la contractilidad, un procedimiento que inevitablemente involucraba sangrado severo.⁵ En experimentos realizados, se realizaron 298 operaciones cardíacas: 216 implicaron abrir el corazón y crear estenosis o insuficiencia de la válvula auriculoventricular por diversos medios bajo control directo. La mortalidad operatoria por la formación de defectos en la válvula tricúspide y la válvula mitral fue de 34% y 52%, respectivamente.⁴

En 1931, Brukhonenko realizó experimentos con hipotermia profunda utilizando el eyector. Los perros se enfriaron a 3°C con el consiguiente paro cardíaco, después del recalentamiento, se produjo el restablecimiento de la función cardíaca normal y se logró la supervivencia de los perros. Brukhonenko solicitó una patente para su "dispositivo para circulación artificial" en Rusia el 29 de noviembre de 1928, y el 15 de diciembre de 1934 se emitió la patente. En 1929, el dispositivo fue patentado en Alemania e Inglaterra y en 1930 en Francia.³

En 1939, doce de los trece animales experimentales fueron resucitados utilizando la máquina artificial de corazón-pulmón después de diez minutos de paro circulatorio. Todos los perros se han recuperado completamente sin ningún daño neurológico. Terebinski y Brukhonenko estaban ansiosos por aplicar la máquina clínicamente a los humanos. Para 1941, la máquina era lo suficientemente segura y confiable para la aplicación clínica. Sin embargo, la Segunda Guerra Mundial interrumpió su trabajo.³ En la última oración de su monografía, Terebinski escribe: "Los métodos que he descrito no son completos ni perfectos y requieren un desarrollo y una mejora adicionales para hacer que el enfoque del corazón sea menos

peligroso para que luego pueda realizar estas operaciones en defectos cardíacos humanos".⁴

En 1960, Probert y Melrose concluyeron su artículo sobre la máquina de Brukhonenko de la siguiente manera: "El trabajo de Brukhonenko demostró las dificultades de la perfusión total y contribuyó en gran medida a resolverlos. Su técnica para excluir el corazón del animal de la circulación era burda, pero se reconoció como un método para lograr un paro cardíaco planificado. Sus escritos fueron claros y precisos en su insistencia profética de que este trabajo inicial era aplicable a las necesidades clínicas del hombre".³

Los científicos soviéticos creían que todo era posible con la influencia humana sobre la naturaleza. Esta cosmovisión tuvo una influencia crucial en Vladimir Petrovich Demikhov, y probablemente contribuyó al origen de su idea de crear el primer corazón artificial total del mundo.⁵ En ese momento, el grupo de Nikiforovsky estaba trabajando en el sistema nervioso central de los mamíferos, incluyendo hasta ahora experimentos secretos en organismos revitalizantes.⁶

En sus experimentos sobre perfusión artificial en animales, Brukhonenko dejó de inflar los pulmones del animal experimental y excluyó su corazón de la circulación por medios mecánicos. En tres de estos experimentos, cuando detuvo la infusión y reanudó la inflación pulmonar, pudo restablecer un latido del corazón temporalmente efectivo. También señaló que el enfriamiento de la sangre en el circuito extracorpóreo redujo la temperatura del animal perfundido y para revertirlo, se rodearon algunos tubos de la máquina con agua tibia. En un artículo enviado para publicación el 11 de octubre de 1928, usó estas palabras: "Este método adecuadamente perfeccionado sería útil en medicina clínica, especialmente en casos en los que sería esencial reemplazar el trabajo del corazón humano que falla durante un tiempo. Sin profundizar más en esta pregunta, podemos afirmar, como resultado del presente trabajo, que, en principio, la circulación artificial es aplicable al hombre no solo clínicamente, sino también a ciertas operaciones del corazón". Su resumen concluye: "Resolver el problema de la circulación artificial abre la puerta a las operaciones en el corazón, por ejemplo, en sus válvulas".⁷

Los primeros experimentos de Brukhonenko apuntaron a examinar la posibilidad de mantener viva la cabeza de un

perro cortado, investigar ciertos mecanismos fisiológicos, inicialmente la regulación de la temperatura corporal. Su informe de 1925 que indica que esto era realmente posible fue mal recibido por la comunidad científica y completamente ignorado por el público en general. En el siguiente paso, después de perfeccionar su técnica, comenzó a explorar innumerables nuevas posibilidades que esta técnica abrió. Reacciones a diversas preparaciones introducidas en la sangre y los efectos de "muerte y resurrección" en el cerebro. Fueron exactamente estas nuevas posibilidades las que entusiasmaron tanto a la comunidad científica y despertaron un gran interés en su trabajo.¹

La comunidad científica soviética, al igual que la sociedad soviética en general, parecía absolutamente imperturbable. El público soviético estaba emocionado en vez de consternado por las cabezas de perros cortadas por los dispositivos "revolucionarios", que los miraban desde las portadas de revistas populares. Ninguno de las docenas de artículos dedicados a los experimentos de Brukhonenko, publicados en la prensa popular y académica de 1926 a 1929, mencionaron sus posibles implicaciones éticas. Se puede sugerir que la "década de la muerte" insensibilizó al público soviético ante las cuestiones éticas de la experimentación biomédica animal.

En el ojo público, "la ciencia que conquista la muerte", como los experimentos de Brukhonenko, fue etiquetada en la prensa popular, fue indiscutiblemente moral. Optar contra esta ciencia en algún punto ético parecía impensable. De hecho, los comentaristas soviéticos rechazaron los intentos de criticar la investigación con cabezas separadas por "razones morales". En la primavera de 1929, por ejemplo, Evening Moscow exhibió un pequeño folleto titulado "Perros y humanos". El folleto citaba una carta recibida por el Comisariado Popular de la Ilustración (la agencia estatal encargada de la ciencia y la educación) y la Sociedad de Frankfurt para la Protección de los Animales, de Von Artus, quien expresó su indignación por el trato inhumano de los perros en la investigación de Brukhonenko: "Los experimentos del Dr. Brukhonenko son obras del diablo y los que realizan tales experimentos son los sirvientes del infierno". Feuilleton sugirió sarcásticamente que: "El Sr. Von Artus está tan preocupado por el destino del perro sin cabeza, que debe ofrecer su propia cabeza para experimentos de tejido cerebral, si por supuesto, realmente

cree que este tejido útil está realmente presente bajo su cráneo".¹

A finales de 1937, Demikhov —de 21 años de edad—, construyó de forma independiente un "corazón mecánico" en el laboratorio de Nikiforovsky y lo probó en un perro a principios de 1938. La muerte del perro se confirmó (a través de ligadura de la arteria coronaria). Doce minutos más tarde, el dispositivo de reemplazo del corazón fue encendido y puesto en marcha por un motor eléctrico. Dentro de los dieciséis minutos con el dispositivo encendido, el perro comenzó a mostrar signos de vida.⁶

Su monografía "Experimental Vital Organ Transplantation", describe más detalles sobre sus experimentos de 1938. El dispositivo fue construido para el tamaño del corazón nativo y consistía en dos bombas diafragmáticas adyacentes, que realizan funciones de ambos ventrículos cardíacos. Cánulas venosas conectadas a la zona auricular y cánulas aórticas y arterias pulmonares principales: "Dado el hecho de que en condiciones nativas el corazón representa esencialmente una bomba de fuerza viva que circula sangre por todo el cuerpo, se nos ocurrió una idea para reemplazar el corazón por un dispositivo mecánico".⁶

Aunque Demikhov nunca abandonó realmente el trabajo en su corazón artificial y continuó refinándolo en Moscú, los detalles de su trabajo siguen siendo desconocidos. En ese momento, Demikhov vio el corazón artificial como un medio para realizar un trasplante de corazón. El libro de Demikhov escrito en 1960 es una rareza bibliográfica.⁶

Las reacciones a experimentos reales y literarios con cabezas cortadas parecen indicar que los científicos, los funcionarios estatales y el público en la década de 1920 de Rusia creían firmemente en la bondad de la ciencia. Aparentemente suscribieron la opinión de que la ciencia misma estaba libre de valores. Era una sociedad particular que daba a la ciencia y sus aplicaciones un valor moral y emitía un juicio ético sobre esfuerzos científicos concretos: en una sociedad inmoral, la ciencia sería inmoral, mientras que en una sociedad moral la ciencia se volvería "automáticamente" moral. La noción de ciencia sin valor explica por qué los bolcheviques no tuvieron reparos en importar ciencia y tecnología capitalistas en particular, en su propia tierra socialista y encajan bien con

la observación de Lenin: "Absorber todo lo que es valioso en la ciencia europea y estadounidense es nuestra primera y principal tarea".¹

El desarrollo del bypass cardiopulmonar, que permite la cirugía a corazón abierto, es uno de los avances más importantes en medicina en el siglo XX. Este concepto fue sugerido y explorado en animales durante el siglo XIX, pero muchos descubrimientos científicos y técnicos fueron necesarios antes de poder alcanzar su uso clínico.⁸

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kremontsov N. Off with your heads: isolated organs in early Soviet science and fiction. *Stud Hist Philos Sci Part C Stud Hist Philos Biol Biomed Sci.* 2009;40(2):87–100.
2. Lim MW. The history of extracorporeal oxygenators. *Anaesthesia.* 2006;61(10):984–95.
3. Konstantinov IE, Alexi-Meskishvili V V. Sergei S. Brukhonenko: The development of the first heart-lung machine for total body perfusion. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(3):962–6.
4. Alexi-Meskishvili V V, Potapov E V, Beyer EAK, Hetzer R. Nikolai Terebinski: A pioneer of the open valve operation. *Ann Thorac Surg.* 1998;66(4):1440–3.
5. Glyantsev SP, Tchantchaleishvili V, Bockeria LA. Demikhov's "Mechanical Heart." *ASAIO J* [Internet]. 2016;62(1):106–9. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landi ngpage&an=00002480-201601000-00019>
6. Glyantsev SP, Tchantchaleishvili V, Bockeria LA. Demikhov's "Mechanical Heart." *ASAIO J.* 2016;62(1):106–9.
7. Probert WR MD. An Early Russian Heart-Lung Machine. *BMJ.* 1960;1:1047–8.
8. Hessel EA. History of cardiopulmonary bypass (CPB). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* [Internet]. 2015;29(2):99–111. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpa.2015.04.006>

Fecha de recepción: 5/12/2019

Fecha de aceptación: 18/01/2020