

ÁCIDO TRANEXÁMICO EN LA PÉRDIDA SANGUÍNEA DE LA CIRUGÍA POR FRACTURA DE CADERA.

Jefferson Galué-Sánchez¹, Fedor Márquez-Andrade¹, Eduardo Reyna-Villasmil², Jorly Mejia-Montilla², Nadia Reyna-Villasmil², Duly Torres-Cepeda², Ismael Suarez-Torres².

¹Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

²Departamento de Investigación y Desarrollo, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

Correspondencia a: Dr. Eduardo Reyna-Villasmil. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela. Teléfono: 04162605233 e-mail: sippenbauch@gmail.com

Resumen

El objetivo de la investigación fue comparar la utilidad del ácido tranexámico en la pérdida sanguínea en cirugía por fractura de cadera. Se evaluaron características generales de los pacientes, valores de hemoglobina, hematocrito pre- y post-operatorios y pérdida hemática trans-operatoria y efectos adversos del ácido tranexámico. Se seleccionaron para la investigación 60 pacientes, los cuales fueron asignados al azar para recibir ácido tranexámico (grupo A; n =30) o no (grupo B, n = 30). No se encontraron diferencias con relación con la edad, peso e índice de masa corporal entre los pacientes de ambos grupos (p = ns). En los dos grupos la mayoría de los pacientes tratados fue del sexo femenino (p = ns). No se observaron diferencias entre los grupos en los valores promedio de hemoglobina y hematocrito pre-operatorio (p = ns). Al evaluar las concentraciones de post-operatorias se observó que los pacientes del grupo A presentaban diferencias significativas que los pacientes del grupo B (p < 0.05). Con respecto a la pérdida hemática, esta fue significativamente menor en los pacientes del grupo A al compararlo con los pacientes del grupo B (p < 0.05). No se observó ningún efecto adverso atribuible al uso del ácido tranexámico. Se concluye que el ácido tranexámico es útil para la reducción de la pérdida sanguínea en pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera.

Palabras claves: Ácido tranexámico; Fractura de cadera; Cirugía; Pérdida sanguínea.

Abstract

Tranexamic acid in blood loss of hip fracture surgery.

The objective of this research was to compare the usefulness of tranexamic acid in blood loss of hip fracture surgery. This research was done in patients who assisted to Orthopedic and Traumatology consult at Hospital Central "Dr. Urquinaona". General characteristics of patients, pre- and post-operative hemoglobin and hematocrit values, intra-operative blood loss and adverse effects of tranexamic acid were evaluated. Sixty patients were selected for research, who were randomly assigned to received tranexamic acid (group A; n = 30) or not (group B, n = 30). There were found no significant differences in age, weight and body mass index between patients of both groups (p = ns). In both groups of patients most treated patients were female (p = ns). There were found no differences between groups in mean values of pre-operative hemoglobin and hematocrit (p = ns). When post-operative concentrations were evaluated, there was found that patients of group A had significant differences with patients of group B (p < 0.05). With respect to hematic loss, this was significantly lower in patients of group A when compared with patients of group B (p < 0.05). There was not observed any adverse effect attributable to tranexamic acid use. It is concluded that tranexamic acid is useful for reduction of hematic loss in patients submitted to hip fracture surgery.

Keywords: Tranexamic acid; Hip fracture; Surgery; Blood loss.

INTRODUCCIÓN.

La cirugía por fractura de cadera está asociada con una pérdida sustancial de sangre y una alta probabilidad de transfusiones sanguíneas en el periodo peri-operatorio (Charrois et al. 2005. Park *et al.* 2013). En la cirugía de artroplastia de cadera, la pérdida sanguínea es aproximadamente de 4.0 ± 2.1 unidades. Se ha documentado que las tasas de transfusión son de 2.9 ± 2.3 unidades (Billote *et al.* 2002). La severidad de la anemia postoperatoria está relacionada con una disminución de la reducción funcional, la cual, a su vez, está relacionada en forma directa con la mortalidad a largo plazo (Park *et al.* 2013).

La transfusión de eritrocitos alogénicos ha sido asociada con el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas, sensibilización inmune, lesiones pulmonares agudas relacionadas con la transfusión, fiebre, sobrecarga hemodinámica y urticaria (Bridgens *et al.* 2007). Más aún, se ha sugerido que las transfusiones de sangre alogénica es un predictor independiente de desarrollo de infecciones postoperatorias (Callaghan *et al.* 2005). Las medidas tomadas sobre las complicaciones y efectos adversos producidos por la administración de sangres y derivados alogénicos se han traducido en un aumento en el costo de las unidades de sangre (Park *et al.* 2013).

En forma adicional, los bancos de sangre regularmente tienen limitaciones en las cantidades de unidades de sangre disponibles.

Para evitar las transfusiones de sangre alogénica en la cirugía por fracturas de cadera, varias técnicas se han desarrollado para la reducción de las pérdidas sanguíneas. Los torniquetes se han utilizado en situaciones donde es aplicable junto con la combinación de técnicas quirúrgicas meticulosas a través de abordajes avasculares y ligadura y cauterización de los vasos. Otras estrategias incluyen el uso de sangre autóloga por pre-donación, dilución normovolémica aguda o rescate de células (Sharma 2006). La evidencia sugiere que la pre-donación es difícil de organizar y las unidades de sangre recolectadas generalmente son descartadas lo que lo convierte en un método relativamente costoso. Además, el indicador más significativo sobre la probabilidad del uso de transfusiones sanguíneas es la concentración de hemoglobina pre-operatoria. Existe la posibilidad de un 69% de transfusión alogénica si los valores de hemoglobina son menores de 13 g/dl y solo una posibilidad del 13% si la hemoglobina es mayor de 15 g/dl (Callaghan et al. 2005). El rescate de células requiere de equipos especializados y un personal capacitado y existen reportes de alteraciones de la coagulación (Billote et al. 2002).

Las preparaciones farmacéuticas, como la eritropoyetina, aunque reducen la posibilidad de transfusiones postoperatorias, son muy costosas (Sharma 2006). Los antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico, son económicos y son utilizados en forma rutinaria en especialidades como la ginecología para disminuir la pérdida hemática. Este inhibe la fibrinólisis al bloquear los sitios de unión de la lisina para evitar la conversión de plasminógeno (Brueckner et al. 2003). Debido a que el ácido tranexámico entra en el espacio extravascular y se acumula en los tejidos por más de 17 horas, la base de su mecanismo de acción se piensa que es la inhibición de la fibrinólisis tisular y la posterior estabilización del coágulo (Stowell et al. 2009).

Diferentes estudios han aportado evidencia a la práctica ortopédica confirmando la utilidad del ácido tranexámico en la artroplastia de rodilla y cadera (Park et al. 2013); sin embargo, los datos en relación con su uso en otras intervenciones ortopédicas es escaso, por lo que el objetivo de la investigación fue comparar la efectividad de la utilidad o no del ácido tranexámico en la reducción de la pérdida sanguínea en pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera.

METODOLOGÍA.

La investigación prospectiva se realizó en pacientes hospitalizados en el Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Central "Dr. Urquinaona",

Maracaibo, Venezuela, en el periodo de julio del 2012 a octubre del 2013. El Comité de Investigación y Ética del Hospital aprobó el estudio y se obtuvo el consentimiento por escrito de todos los pacientes.

Se incluyeron pacientes sometidos a cirugía de cadera, de sexo masculino y de sexo femenino, mayores de 30 años. Se excluyeron pacientes con enfermedades reumatológicas, tratamiento con fármacos antiinflamatorio no esteroideo o anti-coagulantes, antecedentes de enfermedad isquémica cardíaca, embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, insuficiencia renal o hepática, hipersensibilidad reconocida al ácido tranexámico y aquellos pacientes que no desearon participar en la investigación.

Los pacientes fueron seleccionados y asignados al azar en dos grupos: en el grupo de tratamiento con ácido tranexámico (grupo A), 10 minutos antes de la incisión recibieron una dosis endovenosa de 10 mg por kilogramo, la cual se repitió tres horas después de la cirugía. Los pacientes del grupo control (grupo B) fueron sometidos a cirugía sin recibir ácido tranexámico. Los pacientes de ambos grupos recibieron tratamiento antibiótico (cefuroxima) endovenoso antes y después de la cirugía. Los pacientes que fueron operados con anestesia subaracnoidea por un único cirujano usando el abordaje anterolateral. El tipo de cirugía realizada dependió de la preferencia del cirujano, edad, nivel de actividad y demandas del paciente.

La pérdida de sangre intra-operatoria se midió por la sangre recolectada en la succión y los cambios en el peso de las compresas (húmedas comparadas con secas). No se utilizaron drenes. Las concentraciones de hemoglobina y los valores de hematocrito se obtuvieron la mañana de la cirugía y a los tres días de la intervención. La decisión de transfundir a los pacientes se basó exclusivamente en las pérdidas hemáticas o si las concentraciones de hemoglobina fueron menores de 8 g/l; también se consideró la edad del paciente, estado cardiovascular y síntomas. Los efectos adversos de los pacientes se analizaron por interrogatorio a los pacientes o por visualización directa.

Los resultados se presentan en tablas. Se utilizaron medidas absolutas y relativas. Las variables cuantitativas de los pacientes de ambos grupos se analizaron con la prueba t de Student y las variables cualitativas fueron analizadas con la prueba exacta de Fisher. Se fijó la significancia estadística en $p < 0.05$.

RESULTADOS.

Se seleccionaron para la investigación 60 pacientes, los cuales fueron asignados al azar para recibir ácido tranexámico (grupo A; $n = 30$) o no (grupo B, $n = 30$). Las características generales de ambos grupos de tratamiento se muestran en la tabla 1. No se

encontraron diferencias en relación con la edad, peso e índice de masa corporal entre los pacientes de ambos grupos ($p = ns$). En los dos grupos la mayoría de los pacientes tratados fue del sexo femenino (17 pacientes en el grupo A y 16 pacientes en el grupo B; $p = ns$). La duración de la cirugía fue de 94.1 ± 17.9 minutos en el grupo A y 98.5 ± 19.2 minutos en el grupo B ($p = ns$).

Tabla 1. Características generales.

	GRUPO A Con ácido tranexámico (n = 30)	GRUPO B Sin ácido tranexámico (n = 30)	P
Edad, Años	58.6 ± 4.8	59.2 ± 6.0	ns
Peso, Kilogramos	89.2 ± 6.9	88.5 ± 7.6	ns
Índice de masa corporal, kg/m^2	28.5 ± 2.4	28.9 ± 2.4	ns
Sexo, n (%)			
Femenino	17 (56.6)	16 (53.3)	ns
Masculino	13 (43.3)	14 (47.7)	
Duración de la cirugía, minutos	94.1 ± 17.9	98.5 ± 19.2	ns

Tabla 2. Variables pre y post-operatorias en ambos grupos de estudio.

	GRUPO A Con ácido tranexámico (n = 30)	GRUPO B Sin ácido tranexámico (n = 30)	P
Hemoglobina pre-operatoria, g/dl	11.5 ± 0.5	11.5 ± 0.6	ns
Hemoglobina post-operatoria, g/dl	9.1 ± 0.4	8.5 ± 0.5	< 0.05
Hemoglobina menor de 9 g/dl, n (%)	12 (40.0)	25 (83.3)	< 0.05
Hematocrito pre-operatorio, %	40.5 ± 0.9	40.2 ± 0.8	ns
Hematocrito post-operatorio, %	34.5 ± 1.5	26.7 ± 0.9	< 0.05
Perdida hemática, ml	323.0 ± 146.5	760.2 ± 378.0	< 0.05
Perdida hemática mayor de 500 ml, n (%)	5 (16.7)	23 (76.7)	< 0.05
Estancia hospitalaria, días	6.1 ± 1.0	5.9 ± 1.4	ns

Con respecto a las variables operatorias (tabla 2), no se observaron diferencias entre los grupos en los valores promedio de hemoglobina pre-operatoria (11.5 ± 0.5 g/dl en el grupo A y 11.5 ± 0.6 g/dl en el grupo B; $p = ns$) y hematocrito pre-operatorio ($40.5 \pm 0.9\%$ en el grupo A y $40.2 \pm 0.8\%$ en el grupo B; $p = ns$). Sin embargo, al evaluar las concentraciones de

hemoglobina post-operatoria y hematocrito post-operatorio se observó que los pacientes del grupo A (9.1 ± 0.4 g/dl y $34.5 \pm 1.5\%$) presentaban valores significativamente más altos que los pacientes del grupo B (8.5 ± 0.5 g/dl y $26.7 \pm 0.9\%$). En el grupo B, 25 pacientes (83.3%) presentaron valores de hemoglobina menor de 9 g/dl en el post-operatorio comparado con 12 pacientes (40.0%) en los pacientes del grupo A. Esta diferencia fue considerada significativa ($p < 0.05$).

En el grupo A no se observó ningún efecto adverso atribuible al uso del ácido tranexámico. Tampoco se reportaron efectos adversos atribuibles a los efectos fibrinolíticos del fármaco durante la hospitalización y en las consultas del post-operatorio.

DISCUSIÓN.

Los resultados de esta investigación demuestran que el ácido tranexámico produce una disminución en la pérdida sanguínea cuando se administra en dos dosis (una antes de la intervención y otra tres horas después del inicio de la cirugía). Sin embargo, otros estudios no han reportado cambios significativos en las pérdidas sanguíneas intra-operatorias (Johansson *et al.* 2005).

La reducción significativa de la pérdida sanguínea postoperatoria (pero no intra-operatoria) se ha asociado con el uso de una sola inyección de ácido tranexámico administrados inmediatamente antes de la intervención (Benoni *et al.* 2000), o tres dosis (cada una de 10 mg/kg) administrados durante la intervención y a las 8 y 16 horas posteriores (Niskanen *et al.* 2005). En pacientes sometidos a artroplastia total de cadera, un bolo de 1000 mg de ácido tranexámico, 5 minutos antes de la intervención, se asoció con una disminución de la pérdida sanguínea en el post-operatorio (pero no durante el trans-operatorio) en las primeras 4 horas del post-operatorio (Yamasaki *et al.* 2005). No existe una respuesta definitiva en relación con la dosis y el patrón de administración del ácido tranexámico.

Sin embargo, su uso produce una reducción significativa en la pérdidas hemáticas trans- y post-operatorias (Gill *et al.* 2006) y en la necesidad de transfusiones sanguíneas (Benoni *et al.* 2000, Johansson *et al.* 2005, Niskanen *et al.* 2005, Yamasaki *et al.* 2005, Gill *et al.* 2006, Kagoma *et al.* 2009).

Park *et al.* (2013) reportaron una tasa de 46% de transfusiones alogénicas y autólogas en una serie de

pacientes sometidos a artroplastias articulares completas. Las transfusiones autólogas son una opción relativamente segura y efectiva para estos pacientes, pero la recolección y transfusión de sangre autóloga tiene el riesgo de producir síndromes compartimentales, contaminación bacteriana, reacciones sépticas y febriles no hemolíticas (Green *et al.* 2010). También la pre-donación de sangre autóloga es extremadamente ineficiente con tasa de pérdida que varían del 20% al 56% (Park *et al.* 2013). El uso de ácido tranexámico se ha asociado con una menor frecuencia de uso de transfusiones sanguíneas alogénicas y pérdidas hemáticas en pacientes sometidos a artroplastias de cadera y rodilla (Gill *et al.* 2006. Zufferey *et al.* 2006). Al evitar el uso de transfusiones sanguíneas alogénicas tiene beneficios económicos y minimiza el riesgo de infecciones relacionadas y otros efectos adversos y está asociado con una disminución de la morbilidad y una estancia hospitalaria más corta (Hynes *et al.* 2005. Weber *et al.* 2009).

El ácido tranexámico inhibe la fibrinólisis al bloquear los sitios de unión de la lisina en el plasminógeno (Cardone *et al.* 2009). El plasminógeno se une a la lisina en este sitio produciendo la destrucción del coágulo. El activador tisular del plasminógeno es la principal enzima responsable de la conversión de plasminógeno en plasmina activa. La cirugía y la estasis venosa incrementan la liberación del activador tisular de plasminógeno y activa el sistema fibrinolítico. La unión del ácido tranexámico al plasminógeno previene la ruptura de la fibrina aunque se produzca la plasmina (Hynes *et al.* 2005, Cardone *et al.* 2009). Para que el tratamiento con ácido tranexámico sea efectivo tiene que interactuar con los sitios de unión del fibrinógeno antes que la fibrina ocupe su lugar (Benoni *et al.* 2000). La respuesta fibrinolítica después de la cirugía es bifásica (Kagoma *et al.* 2009). La fase inicial del incremento de la actividad fibrinolítica dura una hora y es seguida por una disminución de la actividad, la cual aumenta de nuevo luego de 24 horas. Esto es consecuencia del incremento de la liberación del inhibidor del activador del plasminógeno.

La vida media de la eliminación del ácido tranexámico administrado por vía endovenosa es de dos horas y tiene un volumen de distribución de 8 a 12 litros (Cardone *et al.* 2009). Una vez que el plasminógeno se une a la superficie de la fibrina, el ácido tranexámico no es efectivo (Eriksson 1991). El ácido tranexámico tiene poco efecto cuando se administra al final de la cirugía y en las tres horas siguientes, la reducción en la pérdida sanguínea después de la administración no fue significativo (Benoni *et al.* 2000, Cardone *et al.* 2009). El ácido tranexámico inhibe la lisis del coágulo en

forma más efectiva cuando se administra antes de la formación de este (Stief 2008).

También se ha demostrado que el ácido tranexámico reduce la pérdida sanguínea asociada a cirugía de bypass cardiopulmonar en 30% - 40% (Cardone *et al.* 2009). En cirugías cardíacas, su uso se ha asociado con una disminución de las pérdidas hemáticas perioperatorias y transfusiones alogénicas (Dietrich *et al.* 2008). La mayoría de los estudios utilizaron 10 mg/kg inmediatamente antes de la cirugía y continuaron a razón de 1 mg/kg por 10 - 12 horas. El ácido tranexámico administrado antes y durante la cirugía de bypass coronario se ha asociado con una disminución más efectiva en la pérdidas hemáticas y las transfusiones alogénicas (Stief 2008).

Los resultados de este estudio demuestran que el esquema utilizado para la administración de ácido tranexámico en pacientes sometidos a cirugía de cadera disminuye las reducciones postoperatorias de hemoglobina y hematocrito comparado con una cohorte similar de pacientes en los cuales el fármaco no fue utilizado. Las concentraciones de hemoglobina y los valores de hematocrito se midieron al tercer día del postoperatorio como parte de la evaluación postoperatoria para el monitoreo de todos los pacientes. La evaluación de los datos de estudios previos (Benoni *et al.* 2000) demostró que las concentraciones de hemoglobina se mantienen en valores constantes en este momento y las mediciones más tempranas posiblemente puedan estar afectadas por la restauración peri-operatoria de líquidos.

El uso de ácido tranexámico incrementa el riesgo de eventos tromboembólicos (especialmente trombosis venosa profunda). Sin embargo, en la presente investigación, no se observó ningún caso, lo cual es consistente con otros hallazgos reportados en diferentes estudios (Zufferey *et al.* 2006, Weber *et al.* 2009). Algunos autores han propuesto que el uso de ácido tranexámico no está asociado con eventos tromboembólicos, debido a que los efectos de este son más pronunciados en heridas operatorias que en la sangre venosa periférica (Weber *et al.* 2009). Esto es debido a que la generación del activador del plasminógeno tisular (activando la vía fibrinolítica) ocurre en la herida (Hynes *et al.* 2005. Cardone *et al.* 2009). Además, el ácido tranexámico actúa como un estabilizador del coágulo y no como un promotor de este.

CONCLUSIÓN.

Se concluye que el ácido tranexámico es útil para la reducción de la pérdida sanguínea en pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera.

REFERENCIAS.

- Benoni G, Lethagen S, Nilsson P *et al.* 2000. Tranexamic acid, given at the end of the operation, does not reduce postoperative blood loss in hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand.* 71: 250-254.
- Billote DB, Glisson SN, Green D *et al.* 2002. A prospective, randomized study of preoperative autologous donation for hip replacement surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 84-A: 1299-1304.
- Bridgens JP, Evans CR, Dobson PM *et al.* 2007. Intraoperative red blood-cell salvage in revision hip surgery. A case-matched study. *J Bone Joint Surg Am.* 89: 270-275.
- Brueckner S, Reinke U, Roth-Isigkeit A *et al.* 2003. Comparison of general and spinal anesthesia and their influence on hemostatic markers in patients undergoing total hip arthroplasty. *J Clin Anesth.* 15: 433-440.
- Callaghan JJ, O'Rourke MR, Liu SS. 2005. Blood management: issues and options. *J Arthroplasty.* 20:51-54.
- Cardone D, Klein AA. 2009. Perioperative blood conservation. *Eur J Anaesthesiol.* 26: 722-729.
- Charrois O, Kahwaji A, Gagnaire AL *et al.* 2005. Variables influencing bleeding during total hip arthroplasty. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 91: 132-136.
- Dietrich W, Spannagl M, Boehm J *et al.* 2008. Tranexamic acid and aprotinin in primary cardiac operations: an analysis of 220 cardiac surgical patients treated with tranexamic acid or aprotinin. *Anesth Analg.* 107: 1469-1478.
- Eriksson BI, Hultman E, Martinell S *et al.* Regional fibrinolysis following total hip replacement. *Thromb Res.* 62: 441-447.
- Gill JB, Rosenstein A. 2006. The use of antifibrinolytic agents in total hip arthroplasty: a meta-analysis. *J Arthroplasty.* 21: 869-873.
- Green WS, Toy P, Bozic KJ. 2010. Cost minimization analysis of preoperative erythropoietin vs autologous and allogeneic blood donation in total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 25: 93-96.
- Hynes MC, Calder P, Rosenfeld P, *et al.* 2005. The use of tranexamic acid to reduce blood loss during total hip arthroplasty: an observational study. *Ann R Coll Surg Engl.* 87: 99-101.
- Johansson T, Pettersson LG, Lisander B. 2005. Tranexamic acid in total hip arthroplasty saves blood and money: a randomized, double-blind study in 100 patients. *Acta Orthop.* 76: 314-319.
- Kagoma YK, Crowther MA, Douketis J *et al.* 2009. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: a systematic review of randomized trials. *Thromb Res.* 123: 687-696.
- Niskanen RO, Korkala OL. 2005. Tranexamic acid reduces blood loss in cemented hip arthroplasty: a randomized, double-blind study of 39 patients with osteoarthritis. *Acta Orthop.* 76: 829-832.
- Park JH, Rasouli MR, Mortazavi SM *et al.* 2013. Predictors of perioperative blood loss in total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 95: 1777-1783.
- Sharma S. 2006. Upper gastrointestinal bleeding after hip and knee arthroplasty. *Orthopedics.* 29: 255-257.
- Stief TW. 2008. In vitro simulation of thrombolysis inhibition. *Clin Appl Thromb Hemost.* 14: 234-237.
- Stowell CP, Jones SC, Enny C *et al.* 2009. An open-label, randomized, parallel-group study of perioperative epoetin alfa versus standard of care for blood conservation in major elective spinal surgery: safety analysis. *Spine (Phila Pa 1976).* 34: 2479-2485.
- Weber WP, Zwahlen M, Reck S *et al.* 2009. The association of preoperative anemia and perioperative allogeneic blood transfusion with the risk of surgical site infection. *Transfusion.* 49: 1964-1970
- Yamasaki S, Masuhara K, Fuji T. 2005. Tranexamic acid reduces postoperative blood loss in cementless total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 87: 766-770.
- Zufferey P, Merquiol F, Laporte S *et al.* 2006. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? *Anesthesiology.* 105: 1034-1046.

Recibido: 22 jul 2015

Aceptado: 15 sep 2015

MedULA en Internet

Usted puede acceder y descargar todos los contenidos de la revista **MedULA**, a texto completo con figuras a todo color, desde algunas de las siguientes páginas de la Web, entre otras: www.saber.ula.ve/medula; www.latindex.org; www.periodica.org; www.doaj.org; www.freemedicaljournals.com; www.fj4d.com; <http://dialnet.unirioja.es/servlet/extrev?codigo=7642>; www.portalesmedicos.com; <http://web5.infotrac.galegroup.com>; www.ebsco.com; www.monografias.com; www.imbiomed.com; www.indexcopernicus.com

