



BRIX3000: ALTERNATIVA MÍNIMAMENTE INVASIVA EN LA ELIMINACIÓN DE CARIES

Geraldine María Henríquez-Ramos¹ , Midian Clara Castillo-Pedraza² ,
Jorge Homero Wilches-Visbal³ 

1. Universidad del Magdalena, Santa Marta, Colombia.
2. Universidad del Magdalena, Santa Marta, Colombia.
3. Universidad del Magdalena, Santa Marta, Colombia.

EMAIL: jhwilchev@gmail.com

RESUMEN

La caries dental es una enfermedad multifactorial considerada como un problema de salud pública a nivel mundial. Ante esta situación, la odontología ha incorporado métodos que utilizan sustancias para la remoción químico-mecánica de la dentina cariada, evitando complicaciones asociadas al uso de instrumental rotatorio convencional. El objetivo fue describir la eficacia y los beneficios del uso del Brix3000 como supresor de la caries dental.



Para ello se realizó una búsqueda de literatura científica en bases de datos como Google Scholar, PubMed, Dialnet y Scopus, considerando que al menos el 50 % de los seleccionados se hubieran publicado entre 2019 y 2023. Se seleccionaron 24 artículos que cumplieran con los criterios de inclusión para la redacción del artículo. Los resultados revelaron que el Brix3000 posee una notable capacidad bactericida, comparable a la del método rotatorio convencional. También se observó una disminución en los casos de comportamientos negativos en pacientes pediátricos y en el dolor postoperatorio en comparación con otras técnicas. Sin embargo, es necesario ampliar la investigación sobre su aplicación en pacientes adultos y su relación con la adhesión de materiales restaurativos. Se concluye que el Brix3000 se presenta como una opción eficaz para la eliminación de caries dental, especialmente en la reducción de la ansiedad y síntomas en pacientes, así como en la prevención de complicaciones derivadas del uso de instrumental rotatorio convencional. Se sugiere continuar investigando su efectividad en diferentes poblaciones.

PALABRAS CLAVE: Caries Dental; Agentes Bactericidas; Cariostáticos; Manejo del Dolor; Preparación de Cavidades.



BRIX3000: MINIMALLY INVASIVE ALTERNATIVE IN THE REMOVAL OF DENTAL CARIES DIAGNOSIS: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Dental caries is a multifactorial disease considered a global public health problem. In response to this situation, dentistry has incorporated methods that utilize substances for the chemical-mechanical removal of carious dentin, avoiding complications associated with the use of conventional rotary instruments. Aim was to describe the efficacy and benefits of using Brix3000 as a suppressor of dental caries. A search of the scientific literature was conducted in databases such as Google Scholar, PubMed, Dialnet, and Scopus, considering that at least 50% of the selected articles were published between 2019 and 2023. A total of 24 articles that met the inclusion criteria for the preparation of the article were selected. Results revealed that Brix3000 has a notable bactericidal capacity, comparable to that of the conventional rotary method. A decrease in negative behaviors in pediatric patients and postoperative pain compared to other techniques was also observed. However, further investigation into its application in adult patients and its relationship with the adhesion of restorative materials is necessary. It is concluded that Brix3000 is presented as an effective option for the elimination of dental caries, especially in reducing anxiety and symptoms in patients, as well as in preventing complications arising from the use of conventional rotary



instruments. It is suggested that research on its effectiveness in different populations continue.

KEYWORDS: Dental Caries; Bactericidal Agents; Cariostatic Agents; Pain Management; Cavity Preparation.

INTRODUCCIÓN

La caries dental es una enfermedad caracterizada por la destrucción progresiva de los tejidos dentales, vinculada a una dieta alta en azúcares, que produce ácidos que deterioran los dientes. Además, factores como una mala higiene dental, la genética, y hábitos como el consumo de bebidas alcohólicas y el tabaquismo, contribuyen a la aparición y progresión de esta enfermedad ⁽¹⁾. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, la caries dental se considera el mayor

problema de salud pública mundial, con mayor prevalencia en poblaciones de bajo nivel socioeconómico⁽²⁾, afectando a aproximadamente 530 millones de personas, lo que la convierte en la enfermedad más frecuente a nivel oral^(3,4). Ante esta problemática, se han propuesto diversas estrategias de prevención, como el cepillado dental después de cada comida, el uso de hilo dental, la reducción de alimentos azucarados, y el control odontológico (cada seis meses en pacientes con bajo riesgo y trimestral o bimestralmente en aquellos con riesgo



moderado) ⁽⁵⁾. La aplicación de flúor, que consiste en la impregnación de un gel sobre la superficie de los dientes para fortalecerlos e inhibir la adhesión de ácidos, es otra medida preventiva ⁽⁶⁾. Los sellantes en fosas y fisuras también son efectivos, ya que obturan las características anatómicas de los dientes posteriores que pueden acumular placa, utilizando un material resistente a los ácidos que inhibe la proliferación bacteriana y facilita la limpieza⁽⁷⁾. Además del flúor, el xilitol, un tipo de alcohol, ha demostrado ser fundamental en la prevención de caries, ya que detiene el crecimiento y adhesión de microorganismos como *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis* y *Streptococcus salivaris*, y también parece reducir la inflamación gingival⁽⁸⁾.

Cuando ya existen lesiones por caries, el enfoque cambia de preventivo a terapéutico, siendo el más conocido la eliminación del tejido infectado mediante instrumentos rotatorios. Sin embargo, este sistema presenta dificultades durante la consulta, como el ruido y la necesidad de anestesia, que pueden generar temor y ansiedad en el paciente⁽³⁾. Además, el uso de estos dispositivos conlleva el riesgo de iatrogenias. Para minimizar estos efectos, las piezas de alta velocidad, que generan oscilaciones entre 100000 y 450000 rpm, deben estar conectadas a una fuente de agua que actúe como refrigerante, evitando el sobrecalentamiento de la dentina y la sensibilidad postoperatoria. También es crucial conocer el límite de penetración para evitar llegar a la cámara



pulpar y eliminar tejido dental sano sin un control adecuado^(9,10).

Una opción más reciente para el tratamiento de lesiones por caries es el láser, que permite eliminar el tejido cariado, especialmente en áreas de difícil acceso, sin causar dolor ni ruidos que alteren la confianza del paciente.⁽¹¹⁾ Este método favorece una eliminación selectiva de las partes infectadas, resultando en un mínimo de inflamación y promoviendo la cicatrización⁽⁶⁾. No obstante, el acceso a este tipo de tratamiento puede ser costoso y conlleva riesgos como incisiones inadecuadas, sobrecalentamiento de la dentina, y la necesidad de protección visual tanto para el paciente como para el operador.

En consecuencia, surge la necesidad de incorporar nuevos tratamientos que sean

más efectivos, asequibles, mínimamente invasivos y cómodos para el operador y el paciente, sin comprometer la salud oral. Aunque desde la década de los 70, se han realizado investigaciones sobre diversas sustancias que pueden ser utilizadas como métodos de remoción químico-mecánica de caries, buena parte no han cumplido con los estándares de seguridad y eficacia requeridos; un ejemplo es el hipoclorito de sodio al 5%, que, pese a eliminar el tejido cariado, genera irritación en otros tejidos de la cavidad oral cuando se utiliza de forma periódica⁽¹²⁾. Posteriormente, se desarrollaron nuevos productos como Caridex™ y Carisolv, pero presentaron dificultades en la aplicación debido a tiempos de trabajo prolongados y altos costos de producción y comercialización⁽¹²⁾.



Actualmente, las sustancias utilizadas para la remoción de caries se han desarrollado a partir de componentes naturales, siendo uno de los más destacados el Brix3000, un gel a base de papaína que promete ser eficaz en la eliminación de caries⁽¹³⁾. Sin embargo, existen pocos estudios que detallen sus características y aplicabilidad. Por tanto, el objetivo de este artículo es investigar la eficacia y los beneficios del Brix3000 como tratamiento para eliminar la caries dental.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de literatura científica a través de las bases de datos Google Scholar, PubMed, Dialnet y Scopus, entre junio y julio de 2023. Se utilizaron las palabras clave (en inglés y

español): Brix3000, caries dental, eliminación, químico y mecánica, aplicando los operadores booleanos AND/OR para establecer conexiones entre ellas. Durante el proceso de búsqueda, se incluyeron exclusivamente artículos de revisión, de investigación y reportes de caso, al menos el 50% publicados en los últimos 5 años (2019-2023). Se consideraron aquellas publicaciones que abordaran aspectos como efectividad, seguridad, confianza, manipulación y comparación con otros métodos tradicionales de eliminación de caries. La redacción se llevó a cabo entre agosto y diciembre de 2023.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Búsqueda y selección de artículos

La búsqueda de literatura científica generó un total de 69 textos publicados entre 2019 y 2023, distribuidos de la siguiente manera entre las bases de datos:

Google Scholar aportó 41 publicaciones, PubMed 14, y tanto Dialnet como Scopus 7 cada una (Figura 1).

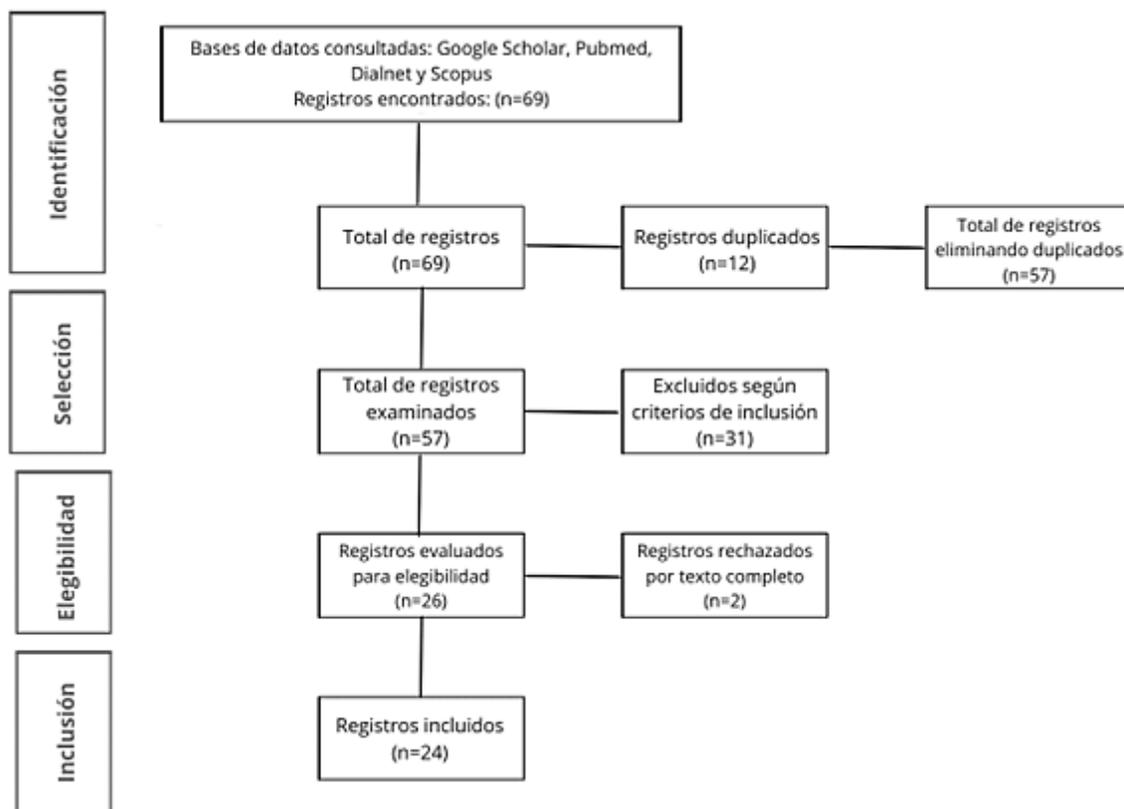


Figura 1. Flujograma de búsqueda de literatura científica. Fuente: elaboración propia.



Tras la eliminación de registros duplicados y aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión establecidos, se obtuvieron 26 textos que fueron evaluados para determinar su elegibilidad. De estos, se descartaron 2 por no estar redactados en inglés o español. Así, de los registros finales, se incluyeron 24 para el análisis y la redacción del presente manuscrito, de los cuales 17 corresponden a artículos de investigación, 5 a revisiones de literatura y 2 a reportes de caso.

Propiedades y ventajas del Brix3000

La caries dental representa es una de las enfermedades multifactoriales más prevalentes en la población. El tratamiento convencional de esta

patología puede suponer un desafío durante las consultas, debido a las desventajas asociadas con los instrumentos rotatorios, como la emisión de ruidos molestos y el riesgo de eliminar tejido dental innecesario.^(13,14) Ante esta situación, se han propuesto alternativas terapéuticas como son los agentes químico-mecánicos destinados a la eliminación de caries dental. Dentro de este grupo, destaca el Brix3000, un gel introducido en el mercado en 2012, formulado a base de una enzima proteolítica y papaína.⁽¹⁵⁾

Entre los beneficios más significativos de este nuevo material, destaca, en primer lugar, la preservación del tejido dental no infectado;⁽¹⁵⁾ esto se logra mediante la diferenciación de las capas de dentina que se forman durante el proceso cariogénico:



una capa externa, que es la que se ve afectada directamente por las bacterias, y una segunda capa que tiene la capacidad de remineralizarse.⁽¹³⁾ A partir de este punto, la acción de la enzima papaína crea un pH ideal en la cavidad, permitiendo la eliminación selectiva de las fibras de colágeno presentes en el tejido cariado, sin perjudicar la dentina reparativa⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Otro punto a favor del uso de este gel es su capacidad antibacteriana y antifúngica, ya que se han obtenido resultados satisfactorios en el recuento bacteriano total para el control de la enfermedad tras la intervención.^(18,19) Inamdar y otros,⁽²⁰⁾ evaluaron la eficacia de la excavación de caries utilizando los agentes quimiomecánicos Brix3000, Carie Care y Smart, obteniendo medidas de UFC de

156,93x10⁴, 139,97x10⁴ y 135,80x10⁴ respectivamente. Concluyeron que la mayor reducción bacteriana se logró utilizando Brix3000. En otra investigación, Ismail y Haidar,⁽²¹⁾ comprobaron que el Brix3000 logró una disminución bacteriana significativa con la misma efectividad del método convencional con instrumental rotatorio pero con mayor tiempo de trabajo, siendo de 37 minutos para el Brix3000 y de 23 minutos en promedio para el método rotatorio convencional. En consecuencia, estos resultados reflejan la efectividad de este material en el control de la caries dental, manteniendo un margen de seguridad durante el proceso y permitiendo actuar en áreas específicas de afectación.



Satisfacción del paciente

Por otro lado, el uso de este agente quimiomecánico también produce resultados positivos durante y después de la intervención. De hecho, en pacientes pediátricos, la implementación de este sistema incrementó los casos de comportamientos levemente positivos y redujo los de comportamientos levemente negativos.⁽²²⁾ De manera similar, en una escala de medición de sintomatología de 0 a 3 (siendo 0 asintomático y 3 dolor severo), referida por los pacientes tras 30 días de la remoción de caries y la posterior restauración, se constató que, para el grado 0, el Brix3000 alcanzó un porcentaje del 88,70%, en comparación con un 58,10% para el instrumental rotatorio, lo que indica que Brix3000 logró disminuir los casos de

sintomatología postoperatoria.⁽¹⁷⁾ Sin embargo, esta afirmación no coincide con el estudio de Ismail y Haidar⁽²¹⁾ en el que se demostró que al finalizar el tratamiento no se evidenció diferencia en la acogida o sintomatología entre el uso de Brix3000 y la técnica rotatoria convencional. Lo anterior podría atribuirse a la profundidad de la caries tratada o a las experiencias previas de los pacientes que participaron en estos estudios.

Asimismo, el Brix3000 se ha comparado con otras técnicas distintas a la rotatoria convencional. De Souza y otros⁽¹⁹⁾ demostraron que no hay diferencias significativas en las molestias entre el uso de Brix3000 y la técnica ART (Tratamiento Restaurativo Atraumático), caracterizada por la eliminación de dentina infectada mediante el uso



exclusivo de instrumental manual, seguido de una restauración con ionómero de vidrio tipo II. Estos resultados son consistentes con otros estudios, como los de Kumar y *otros*⁽²³⁾ quienes concluyeron que no existían diferencias significativas en la sensación de dolor al utilizar Brix3000 en comparación con el método ART, aunque con este último se percibieron leves incomodidades. Ante esto, se podría argumentar que la técnica ART podría causar más molestias, ya que durante la excavación de la caries no se emplea una sustancia que ablande o facilite la eliminación del tejido cariado, lo que implica un mayor esfuerzo con el instrumental manual, el cual puede resultar muy agresivo y generar incomodidad en el paciente. En contraste, el uso de Brix3000 permite que este

proceso requiera una cantidad mínima de fuerza aplicada sobre la dentina contaminada para su remoción mecánica, evitando así que el paciente experimente la sensación de excavación, lo que lo convierte en la opción preferida para aquellos que desean minimizar cualquier tipo de incomodidad.

Bioseguridad

Igualmente, se destaca que el uso de este gel evita la producción de aerosoles, lo que puede generar salpicaduras, reflejos nauseosos y diseminación de bacterias, garantizando así un entorno más limpio en el consultorio.⁽²⁴⁾ De este modo, se puede ofrecer al paciente una experiencia tranquila durante la consulta y una recuperación satisfactoria, sin el temor a complicaciones adyacentes. No obstante,



aunque el Brix3000 se utiliza para la remoción atraumática de caries, actualmente no existe un parámetro oficial que indique de manera precisa su uso, como por ejemplo en qué tipos de cavidades podría aplicarse. Además, es necesario profundizar en el abordaje del Brix3000 en pacientes adultos, dado que la mayoría de los reportes se centran en casos pediátricos, donde se busca controlar o garantizar una buena conducta durante la atención odontológica, algo que es más difícil de lograr en esta población. Asimismo, sería útil investigar si los componentes de este gel podrían afectar la adhesión de los materiales restaurativos utilizados en la fase de rehabilitación posterior a la remoción de la caries.

CONCLUSIÓN

En la búsqueda de maximizar el confort del paciente y del operador, y ante la creciente demanda de tratamientos mínimamente invasivos, el Brix3000 emerge como un material de referencia para la eliminación de caries dental. Su uso es particularmente valioso en situaciones donde se busca mitigar la ansiedad y la sintomatología asociada durante y después de la consulta. Asimismo, resulta especialmente eficaz en cavidades donde el empleo de instrumental rotatorio convencional conlleva un alto riesgo de eliminar tejido dental sano, provocar comunicación dentinopulpar o complicar la rehabilitación debido a la extensión de la



lesión. Adicionalmente, el Brix3000 contribuye a regular el proceso de la caries dental al reducir la carga bacteriana responsable de esta patología, consolidándose así como una alternativa efectiva en el manejo de la caries dental.

Agradecimientos

A la Universidad del Magdalena por el tiempo prestado. AMDG.

REFERENCIAS

1. Romero MA. Azúcar y caries dental. *Rev Odontol Pediátrica*. 2019 [acceso: 14/10/2024];18(1):4–11. Disponible en: <https://op.spo.com.pe/index.php/odontologiapediatrica/article/view/19>
2. Petersen PE, Lennon MA. Effective use of fluorides for the prevention of dental caries in the 21st century: the WHO approach. *Community Dent*

Oral Epidemiol. 2004;32(5):319–21.

Doi: 10.1111/j.1600-

0528.2004.00175.x

3. Arrieta Vergara K, Díaz Cárdenas S, Verbel Bohórquez J, Hawasly Pastrana N. Factores asociados a sintomatología clínica de miedo y ansiedad en pacientes atendidos en Odontología. *Rev Clínica Med Fam*. 2013 [acceso: 14/10/2024];6(1):17–

24. Disponible en:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-

[695X2013000100004&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2013000100004&lng=en&nrm=iso&tlng=en)

4. Organización Mundial de la Salud (OMS). Manual de aplicación de la OMS. 2021 [acceso: 14/10/2024]. p. 80. Disponible en:

<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/340445/9789240016415-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

5. Moulis E, Chabadel O, Goldsmith MC, Canal P. Prevención de caries y ortodoncia. *EMC - Pediatría*. 2008;43(2):1–9. Doi: 10.1016/S1245-1789(08)70226-9

6. Duque de Estrada J, Iliana Hidalgo-Gato Fuentes², José Alberto Pérez Quiñonez². Técnicas actuales utilizadas en el tratamiento de la caries dental. *Rev Cubana Estomatol.* 2016 [acceso: 14/10/2024];43(2):1–5.

Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072006000200009

7. Gil M, Sáenz M, Hernández D, González E. Los Sellantes de Fosas y Fisuras: Una alternativa de tratamiento “Preventivo o Terapéutico” Revisión de la literatura. *Acta Odontológica Venez.* 2002 [acceso: 14/10/2024];40(2):193–200.

Disponible en:

https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652002000200017&lng=es&nrm=iso&tlng=es

8. Ernesto A. Panesso Suescún, María Clara Calle Arroyave, Edwin J. Meneses Gómez. Salud bucal y xilitol: usos y posibilidades en caries y enfermedad periodontal en

poblaciones “PEPE”. *Univ y Salud.* 2012 [acceso: 14/10/2024];14(2): 205–

15. Disponible en:

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-71072012000200010&lng=en&nrm=iso

9. Fronza LK, Schmitz M, Porn JL, Garcia EJ, Bussadori SK, Hilgenberg SP. Remoción química-mecánica del tejido cariado em dientes permanentes: reporte de caso clínico. *Rev Estomatológica Hered.* 2017;27(2):111. Doi:

10.20453/reh.v27i2.3141

10. Plasencio-Castro RB. Remoción química de caries en pacientes de sectores rurales [Internet].

Universidad de Guayaquil; 2022 [acceso: 14/10/2024]. Disponible en:

<https://repositorio.ug.edu.ec/items/bae7d0ff-51c0-47b2-856a-fb52afc23575>

11. Cuellar YR, Vázquez LW, Chicaiza NMB. Aplicaciones del láser de diodo en la práctica odontológica. *Rev Cuba Investig Biomédicas.* 2023 [acceso: 14/10/2024];42(2):e2927.

Disponible en:



<https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/2927>

12. Cao-Fernández O. Remoción químico-mecánica de caries. *Salud Mil.* 2015 [acceso: 14/10/2024];34(1):58–71. Disponible en: <http://revistasaludmilitar.uy/ojs/index.php/Rsm/article/view/195>

13. Alkhouli MM, Al Nesser SF, Bshara NG, AlMidani AN, Comisi JC. Comparing the efficacies of two chemo-mechanical caries removal agents (2.25% sodium hypochlorite gel and brix 3000), in caries removal and patient cooperation: A randomized controlled clinical trial. *J Dent.* 2020;93:103280. Doi:10.1016/j.jdent.2020.103280

14. Núñez D, García L. Bioquímica de la caries dental. *Rev Habanera Ciencias Médicas.* 2002 [acceso: 14/10/2024];9(2):156–66. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S17519X2010000200004&script=sci_arttext&tlng=en

15. Zelada G, Urbina J, Gajardo M. Efecto de la remoción de caries con agentes químico-mecánicos sobre la fuerza de unión microtensil de diferentes sistemas adhesivos. *Scoping Review* [Internet]. Universidad Andrés Bello. Universidad Andrés Bello; 2020 [acceso: 14/10/2024]. Disponible en: <https://repositorio.unab.cl/items/e0173975-68d7-4cde-8456-f40161a881ed>

16. Mancini L, Pisaneschi A, Mancini V, Ginoble M, Quinzi V, Marchetti E, et al. BRIX3000® Papain Gel for Cavity Treatment in the Adult Patient. *Case Rep Dent.* 2021;2021:1–6. Doi: 10.1155/2021/6624825

17. Varea-Torresi F, Freire-Acosta M. Estudio comparativo entre el uso de brix-3000 y la técnica convencional rotatoria contra la caries. *Horiz Sanit.* 2019 [acceso: 14/10/2024];18(3):365–71. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457868591013>

18. Mahdi M, Ismail M, Haidar A, Al Haidar MJ. Evaluation of the Efficacy of Caries Removal Using Papain Gel

(Brix 3000) and Smart Preparation Bur(in vivo Comparative Study). *J Pharm Sci Res.* 2019 [acceso: 14/10/2024];11(2):444–9. Disponible en:

<https://www.jpsr.pharmainfo.in/Documents/Volumes/vol11issue02/jpsr11021933.pdf>

19. De Souza TF, Martins ML, Tavares-Silva CM, Fonseca-Gonçalves A, Maia LC. Treatment time, pain experience and acceptability of the technique for caries removal in primary teeth using the ART approach with or without Brix3000TM papain gel: a preliminary randomised controlled clinical trial. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2022;23(5):777–85. Doi: 10.1007/s40368-021-00669-4

20. Inamdar M, Chole D, Bakle S, Gandhi N, Hatte N, Rao M. Comparative evaluation of BRIX3000, CARIE CARE, and SMART BURS in caries excavation: An in vivo study. *J Conserv Dent.* 2020;23(2):163–8. Doi: 10.4103/JCD.JCD_269_20

21. Ismail MM, Haidar AH. Impact of Brix 3000 and conventional restorative treatment on pain reaction during caries removal among group of children in Baghdad city. *J Baghdad Coll Dent.* 2019;31(2):7–13. Doi: 10.26477/jbcd.v31i2.2617

22. Vila-Sierra L, Candelario-Guette SS. Ansiedad, miedo y comportamiento en odontopediatría utilizando Brix 3000 y método rotatorio para remoción de caries. *Duazary.* 2019;16(2):383–94. Doi: 10.21676/2389783X.3160

23. Kumar M, Peddi R, Kiran N, Reddy VR, Chowdhary N, Gupta N. Evaluation of Caries Removal Efficacy Using BRIX 3000 and Atraumatic Restorative Treatment in Primary Molars: A Clinical Comparative Study. *J Contemp Dent Pract.* 2022 [acceso: 14/10/2024];23(4):419–24. Disponible en:

<https://www.thejcdp.com/doi/10.5005/jp-journals-10024-3286>

24. Bratu DC, Nikolajevic-Stoican N, Popa G, Pop SI, Dragoş B, Luca MM.



ACTA BIOCLINICA

Artículo de Revisión

Henríquez-Ramos y Col.

Volumen 15, N° 29. Enero/Junio 2025

Depósito Legal: PPI201102ME3815

ISSN: 2244-8136

A Bibliometric Analysis (2010–2020)
of the Dental Scientific Literature on
Chemo-Mechanical Methods of Caries
Removal Using Carisolv and
BRIX3000. Medicina (Lithu).
2022;58(6):788-803. Doi:
10.3390/medicina58060788