



Artículo original

Riesgo coronario en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Coronary risk in patients with type 2 diabetes mellitus

Andrés Eduardo Gallegos Cobo¹, Gustavo Moreno Martín^{2,1}

¹ Universidad Regional Autónoma de los Andes - Facultad de Ciencias Médicas – Carrera de Medicina – Ambato – Ecuador

² Universidad Técnica de Ambato – Facultad de Ciencias de la Salud – Carrera de Enfermería – Ambato – Ecuador.

Gallegos CAE, Moreno MG. Riesgo coronario en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Enferm Inv (Ambato)*. 2017; 2(3):95-99.

2477-9172 / 2550-6692 Derechos Reservados © 2017 Universidad Técnica de Ambato, Carrera de Enfermería. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons, que permite uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original es debidamente citada.

Historia:

Recibido: 07 julio 2017
Revisado: 04 agosto 2017
Aceptado: 19 septiembre 2017

Palabras Claves: Diabetes Mellitus; morbilidad; riesgo; enfermedad coronaria

Keywords: Diabetes Mellitus; morbidity; risk; coronary disease

Resumen

Introducción: La Diabetes Mellitus y las enfermedades cardiovasculares se encuentran entre las principales enfermedades crónicas no trasmisibles. Los conocimientos sobre la relación entre la Diabetes Mellitus y el riesgo cardiovascular se iniciaron en 1948 con el estudio Framingham.

Objetivo: Determinar el riesgo coronario en pacientes con DM tipo II, atendidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital IESS de Ambato.

Métodos: Estudio observacional descriptivo y retrospectivo de enero a diciembre del año 2013. La muestra consistió en 101 pacientes diabéticos hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital IESS Ambato. El análisis incluyó características antropométricas, antecedentes médicos, determinaciones analíticas y complementarias.

Resultados: Predominaron los pacientes con edad entre 75 y 89 años (n=33 32.7%). El 61.4% de la muestra estudiada presentó índice de masa corporal superior al valor normal. El 60.4% de los pacientes presentó algún grado de afectación renal. Según el método del índice tobillo-brazo casi la totalidad de los pacientes presentaron algún grado enfermedad arterial periférica (n=94 93.1%). El riesgo de enfermedad coronaria se relacionó positivamente con variables como la edad, el tiempo de evolución de la diabetes y la microalbuminuria (p=0.000).

Conclusiones: Se pudo constatar el elevado riesgo coronario de los pacientes diabéticos descompensado. La estratificación de este riesgo será muy útil a la hora de definir el abordaje del paciente en virtud de una revascularización miocárdica o del tratamiento farmacológico tradicional.

Abstract

Introduction: Diabetes Mellitus and cardiovascular diseases are among the main chronic non-transmissible diseases. Knowledge about the relationship between diabetes mellitus and cardiovascular risk began in 1948 with the Framingham study.

Objective: To determine the coronary risk in patients with type II DM, treated at the Internal Medicine service of Ambato IESS Hospital.

Methods: Observational, descriptive and retrospective study from January to December 2013. The sample consisted of 101 diabetic patients hospitalized in the Internal Medicine service of the Ambato IESS Hospital. The analysis included anthropometric characteristics, medical history, analytical and complementary determinations.

Results: Patients aged between 75 and 89 years (n=33 32.7%) predominated. 61.4% of the sample studied presented a body mass index higher than the normal value. 60.4% of the patients presented some degree of renal involvement. According to the ankle-brachial index method almost all patients presented some degree of peripheral arterial disease (n=94 93.1%). The risk of coronary heart disease was positively related to variables such as age, time of evolution of diabetes and microalbuminuria (p=0.000).

Conclusions: It was possible to verify the high coronary risk in diabetic patients. The stratification of this risk will be very useful when defining the approach of the patient by virtue of a myocardial revascularization or traditional pharmacological treatment.

Autor de correspondencia:

Andrés Eduardo Gallegos Cobo. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Regional Autónoma de los Andes, Matriz Ambato kilómetro 5 y medio vía a Baños, Teléfono: +593 03 299 9000 extensión 161, Ambato, Ecuador. Email: andres.gallegos21.ag@gmail.com

Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) y las enfermedades cardiovasculares (ECV) se encuentran entre las principales enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), siendo en la actualidad un problema de salud mundial, al punto de ser considerados una pandemia con tendencia ascendente¹. La Organización Mundial de Salud (OMS) ha reportado 7.2 millones de muertes por enfermedad coronaria (EC) y 5.7 millones por accidente cerebrovascular (ACV). Por otro lado, más de 3.4 millones de sujetos mueren por complicaciones crónicas de la diabetes, perteneciendo más del 80% de estos a países en vías de desarrollo¹. En los últimos años la cardiopatía isquémica (CI) ha sido la primera causa de muerte, el ACV la segunda y la DM la octava².

Los conocimientos actuales sobre la relación entre la DM y el riesgo de sufrir ECV se iniciaron en 1948 con el estudio Framingham y sus principales hallazgos han sido posteriormente ampliados por varios estudios epidemiológicos³. Uno de éstos fue el *Paris Prospective Study*⁴, en el que el riesgo cardiovascular (RCV) en los diabéticos se relacionó especialmente con el aumento de triglicéridos plasmáticos. Sin embargo, el estudio que ha tenido mayor impacto es el de Haffner y colaboradores⁵, este se basó el panel III del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) y la *American Diabetes Association* (ADA) para equiparar la DM a la situación de prevención secundaria. Se comparó la incidencia de infarto mortal y no mortal a lo largo de siete años en 1373 pacientes no diabéticos y en 1059 diabéticos, sin discriminar en ambos grupos la existencia o no de IAM previo; donde los diabéticos sin infarto previo tenían un riesgo de sufrir un IAM similar al de los no diabéticos con IAM previo.

En el Ecuador se reportan 500 000 personas con DM acorde a estadísticas de la OMS, de estos, solo 100 000 reciben tratamiento adecuado, albergando 92 629 casos notificados en el 2010; sin embargo, el número es mucho mayor debido a que el 50% de individuos que la padecen no lo conocen⁶. En el país constituye la primera causa de mortalidad, siendo la quinta causa de defunción para el sexo masculino (5.7%) y la primera para el femenino (9.1%). Debe considerarse que en el año 2006 representó el 5.1% de muertes, incrementándose significativamente en el año 2011 hasta un 7.15%, denotando una falta de diagnóstico precoz, carencia de un seguimiento adecuado o simplemente los pacientes no cumplían las indicaciones, acrecentando su prevalencia⁷.

Por otra parte, a nivel nacional, las enfermedades cardiovasculares fueron causas significativas de mortalidad en el 2011, ubicándose en segundo lugar la enfermedad hipertensiva (EH) con 4381 fallecidos (7%), en tercera posición el ACV con 3930 6,3% y la CI como la octava causa con 2014 (3.2%)⁷.

El propósito del presente manuscrito fue determinar el riesgo coronario en pacientes con DM tipo II, atendidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital IESS de Ambato.

Materiales y métodos

Se desarrolló un estudio observacional descriptivo y retrospectivo de enero a diciembre del año 2013. El universo de estudio estuvo conformado por 135 pacientes diabéticos descompensados y hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital IESS Ambato, durante el periodo de tiempo antes señalado. Fueron incluidos pacientes diabéticos mayores de 30 años y menores a 95 años. Se excluyeron del estudio pacientes diabéticos internados por complicaciones crónicas y que fueron

derivados a otros servicios de especialidades del hospital; así como pacientes diabéticos con diagnóstico previo de enfermedad coronaria. La muestra final consistió en 101 pacientes diabéticos.

La recogida de datos en relación con las variables incluyó edad, sexo, prevalencia de DM, índice de masa corporal (IMC), estratificación con proteinuria, presencia de insuficiencia renal, hemoglobina glicosilada, perfil de lípidos; así como el riesgo según Framingham⁸ y el score UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*)⁹.

Un cuestionario basado en la recopilación de datos fue creado para registrar aspectos sociodemográficos, resultados de exámenes complementarios, antecedentes de salud y factores de riesgo cardiovascular; obtenidos a través de entrevistas con los pacientes. Todas las entrevistas se efectuaron en un lugar apropiado, en un espacio bien iluminado y privado, de acuerdo con procedimientos estándar.

El software SPSS versión 20.0 para Windows se utilizó para procesamiento de datos. Se utilizaron datos descriptivos con resultados expresados en tablas de distribución de frecuencias; así como la prueba de Pearson para analizar las discrepancias entre las distribuciones observadas.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los pacientes siguiendo las explicaciones de los objetivos e importancia de la participación. Se garantizó la confidencialidad, al igual que la opción de abandono del estudio sin repercusión para la atención médica posterior.

Resultados

La DM tipo 2 descompensada se presentó con mayor frecuencia en pacientes entre 75 y 89 años (32.7%), seguido por los pacientes entre 60 a 74 años (31.7%) y por último los pacientes entre 45 y 59 años (28.7%).

El 61.4% de la muestra estudiada presentó IMC por encima del valor normal. El 42.6% de los pacientes presentó algún grado de sobrepeso, mientras el 18.8% se encontraron obesos.

Tabla 1. Distribución de pacientes diabéticos según valores de proteinuria.

Clasificación de la proteinuria	n	%
Normoalbuminuria	40	39.6
Microalbuminuria	49	48.5
Macroalbuminuria	12	11.9
Total	101	100

Fuente: Registros estadísticos del Hospital IESS Ambato. Normoalbuminuria: <30mg/dl. Microalbuminuria: ≥30mg/dl ≤299mg/dl. Macroalbuminuria: ≥300mg/dl.

El 39.6% de los pacientes presentaron albuminuria dentro de parámetros normales. De forma general el 60.4% de los pacientes presentó algún grado de afectación renal (microalbuminuria/macroalbuminuria).

Acorde a la depuración de creatinina (tabla 2), calculada mediante la fórmula de *Cockcroft-Gault*, un 69.3% de los pacientes presentó algún grado de insuficiencia renal. Este valor es bastante cercano al obtenido según microalbuminuria.

Tabla 2. Distribución de pacientes diabéticos según depuración de creatinina.

Depuración de creatinina	n	%
Normal	31	30.7
IR leve	31	30.7
IR moderada	28	27.7
IR severa	11	10.9
Total	101	100

Fuente: Registros estadísticos del Hospital IESS Ambato.
Normal: Hombre 80-125ml/min. Mujer 75-115ml/min. IR leve: Hombre 50-80ml/min. Mujer 50-75ml/min. IR moderada: 25-50ml/min. IR severa: <25ml/min.

Tabla 3. Distribución de pacientes diabéticos según grado de enfermedad arterial periférica, según índice tobillo-brazo.

Índice tobillo-brazo	n	%
>1.2	3	2.9
Normal (1.1-1.2)	4	3.9
Grado I (0.9-1.1)	54	53.5
Grado IIa (0.6-0.9)	31	30.7
Grado IIb (0.4-0.6)	8	7.9
Grado III (0.2-0.4)	1	1.0
Total	101	100

Fuente: Registros estadísticos del Hospital IESS Ambato.

Según el método del índice tobillo-brazo el 93.1% de los pacientes presentaron algún grado enfermedad arterial periférica, mientras que más de la mitad de la muestra presentó un índice que se corresponde con una enfermedad grado I (53.5%).

En cuanto al análisis del riesgo de EC con el IMC, el coeficiente de correlación de Pearson fue de -0.086, siendo una correlación negativa débil ($p=0.395$ e IC 95%). El coeficiente de correlación de Pearson entre el riesgo de EC y la TAS fue de 0.058, siendo una correlación positiva débil ($p=0.565$ e IC 95%). Al comparar el riesgo de EC en función al colesterol no HDL, el coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.043 siendo de igual forma una correlación positiva débil ($p=0.667$ e IC 95%) (tabla 4).

El riesgo de enfermedad coronaria presentado por los pacientes se relacionó positivamente con factores tales como la edad, el tiempo de evolución de la DM y la microalbuminuria. Por otro lado, hubo una correlación negativa media con la depuración de creatinina, índice de péptido de C y colesterol HDL (en todos los casos $p=0.000$) (tabla 5).

Discusión

Se encontró una prevalencia de DM tipo 2 descompensada mayormente a partir de los 60 años de edad. Precisamente es esta la edad, a partir de la cual se incrementa el riesgo coronario, asociado también a una mayor comorbilidad no solo cardiovascular, resultados que coinciden con los alcanzados por otros estudios similares¹⁰⁻¹¹. El avance de la epidemia de obesidad, diabetes y la ECV no se detiene a nivel mundial y los resultados alcanzados no excluyen de esta problemática a la población estudiada¹². Si bien la cantidad de pacientes sobrepeso no difiere considerablemente de los reportes disponibles, la prevalencia de obesidad ha sido discretamente menor si se compara con estudios de prevalencia de diabetes.

Tabla 4. Relación del riesgo de enfermedad coronaria (según UKPDS) frente a IMC, TAS y colesterol no HDL.

		Enfermedad coronaria	IMC	TAS	Colesterol no-HDL
Enfermedad coronaria	Correlación de Pearson	1	-0.086	0.058	0.043
	Significación		0.395	0.565	0.667
	Suma de cuadrados y productos cruzados	53.029.842	-773.862	2.358.106	5.608.825
	Covarianza	530.298	-7.739	23.581	56.088
	N	101	101	101	101

Fuente: Registros estadísticos del Hospital IESS Ambato.
UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study. IMC: Índice de masa corporal. TAS: Tensión arterial sistólica. HDL: High-density lipoprotein.

Tabla 5. Asociación entre los factores de riesgo coronarios con el riesgo coronario según el UKPDS.

		Edad	TAS	ICC	Tiempo de evolución de la DM*	Microalbuminuria	Depuración de creatinina	Índice tobillo brazo
Enfermedad coronaria	Correlación de Pearson	0.668	-0.095	-0.035	0.521	0.359	-0.36	-0.108
	Significación	0.000	0.344	0.727	0.000	0.000	0.000	0.281
	Suma de cuadrados y productos cruzados	19721.9	-2683.5	-4.664	144166.2	125271.3	-348.855	-76.953
	Covarianza							
	N	101	101	101	101	101	101	101
		HbA1c	Índice de péptido C	Glucosa	Colesterol	cHDL	cLDL	TG
Enfermedad coronaria	Correlación de Pearson	0.128	-0.357	0.023	-0.030	-0.345	0.021	0.146
	Significación	0.204	0.000	0.819	0.765	0.000	0.834	0.145
	Suma de cuadrados y productos cruzados	227.06	-412.56	4247.31	-4.301,80	-9910.6	-2515.76	44033.55
	Covarianza	2.271	-4.126	42.473	-43.018	-99.106	-25.158	440.335
	N	101	101	101	101	101	101	101

Fuente: Registros estadísticos del Hospital IESS Ambato.
TAS: Tensión arterial sistólica. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. HbA1c: Hemoglobina glicosilada. cHDL: Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. cLDL: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. TG: Triglicéridos.

Un reporte de prevalencia de obesidad en la provincia de Andalucía España daba cuenta de un 37.0% de obesos en su población (26.6% en toda España), mientras la prevalencia en Estados Unidos ronda el 35.7% de los norteamericanos¹³. La menor prevalencia de obesidad observada en la población estudiada (18.8%) podría estar asociada a factores constitucionales, como el hábito externo característico de la población de la sierra del Ecuador.

Los mecanismos por los cuales la microalbuminuria se asocia a las ECV fatales o no fatales, aún son poco comprendidos. Sin embargo se ha sugerido que la microalbuminuria es un marcador de disfunción endotelial generalizada, que podría predisponer a aumentar la penetración en la pared arterial de las partículas de lipoproteínas aterogénicas¹⁴. La población de diabéticos descompensados estudiada arrojó un 60.4% de afectación renal en virtud de la proteinuria, por lo cual su riesgo coronario es elevado en función de una mortalidad cardiovascular temprana¹⁵. Por otro lado, el daño renal según depuración de creatinina fue considerable, lo cual, junto a la presencia de proteinuria apuntaron a un mal control metabólico de forma sostenida en estos pacientes. En consecuencia, es de esperar mayor incidencia de eventos coronarios, hospitalización y mortalidad¹⁶. No obstante, diversos trabajos previos en poblaciones sin daño renal han demostrado una pobre discriminación en la población general por sobrestimación del riesgo; mientras que los estudios realizados según la escala de Framingham han infraestimado el riesgo, de manera que, al día de hoy no se cuenta con una ecuación lo suficientemente precisa para estimar el RCV ya sea en la población general como con daño renal¹⁷.

Entre las múltiples pruebas diagnósticas para valorar la presencia y severidad de la enfermedad arterial periférica, el índice tobillo-brazo es el método no invasivo que presenta mejor rendimiento diagnóstico. Esta utilidad ocurre debido a que se trata de una prueba incruenta, que se realiza a la cabecera del paciente y su sensibilidad supera el 90%¹⁸. En el presente trabajo, más del 90% de los pacientes presentaron indicios de enfermedad arterial periférica según el índice tobillo-brazo. Cuando la causa de esta afectación arterial es la diabetes, como el caso que ocupa, se incrementa de forma significativa el RCV, así como afectación cerebrovascular concomitante¹⁹.

El riesgo de EC según el score UKPDS mostró débiles asociaciones con la TAS y el colesterol no-HDL, resultados similares a los reportados en el seguimiento pos-ensayo del estudio "ADVANCE"²⁰. El riesgo de ECV determinado por el UKPDS mostró asociación significativa con variables como la edad, el tiempo de evolución de la DM y la microalbuminuria.

Conclusiones

Finalizando se pudo constatar el elevado riesgo coronario de los pacientes diabéticos descompensado, admitidos en el Hospital IESS Ambato. La estratificación de este riesgo será muy útil a la hora de definir el abordaje del paciente en virtud de una revascularización miocárdica o del tratamiento farmacológico tradicional. Los resultados alcanzados apuntaron a la necesidad de un manejo integral de estos pacientes, de manera que se detenga la progresión de la diabetes en virtud de la complejidad que esta añade a la lesión coronaria. Las acciones de prevención primaria y secundaria pueden ser determinantes para el éxito de cualquier vertiente terapéutica, sobre la base de la disminución del riesgo coronario.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. OMS. Las 10 causas principales de defunción. Organización Mundial de la Salud; Actualización 2004.
2. OMS. ¿Cuál es la enfermedad que causa más muertes en el mundo? Organización Mundial de la Salud; Actualización 2008.
3. Ho K, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *JACC*. 1993 October; 22(4).
4. Fontbonne A, Eschwège E. Insulin and cardiovascular disease. *Paris Prospective Study. Diabetes Care*. 1991 Jun; 6(14). p. 461-9.
5. Haffner S, Alexander C, Landsman P, Teutsch S. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defi ned metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003; 52. p. 1210-14
6. OMS. Diabetes. Centro de prensa. Organización Mundial de la Salud; Septiembre 2012.
7. INEC. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. [en línea]. 2011 [citado 1 de septiembre de 2013]. Disponible en: www.inec.gob.ec
8. Vicente I, Lahoz C, Taboada M, García Á, San Martín MÁ, Terol I, et al. Prevalencia de un índice tobillo-brazo patológico según el riesgo cardiovascular calculado mediante la función de Framingham. *Medicina Clínica [en línea]*. 1 de mayo de 2005;124(17):641-4. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775305718467>
9. Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS Outcomes Model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study. *UKPDS 82. Diabetología [en línea]*. 1 de septiembre de 2013;56(9):1925-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2940-y>
10. Powers A. Diabetes Mellitus (Epidemiología). In Jameson JL. *Endocrinología - Harrison*. Madrid: McGraw-Hill / Interamericana de España; 2007. p. 285.
11. Gil E, Zorrilla B, Ortiz H, Martínez M, Donoso E, Nogales P, et al. Prevalencia de diabetes mellitus y factores de riesgo cardiovascular en la población adulta de la Comunidad de Madrid: estudio PREDIMERC. *Gaceta Sanitaria [en línea]*. 1 de mayo de 2010 [citado 28 de junio de 2017];24(3):233-40. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213911110000580>
12. Masiá R, Sala J, Rohlfis I, Piulats R, Manresa JM, Marrugat J. Prevalencia de diabetes mellitus en la provincia de Girona, España: el estudio REGICOR. *Revista Española de Cardiología [en línea]*. 1 de enero de 2004;57(3):261-4. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893204770992>
13. Valdés S, García-Torres F, Maldonado-Araque C, Goday A, Calle-Pascual A, Sorriquer F, et al. Prevalence of obesity, diabetes and other cardiovascular risk factors in Andalucía (southern Spain). Comparison with national prevalence data. The DI@ bet. es study. *Revista Española de Cardiología (English Edition) [en línea]*. 2014 [citado 28 de junio de 2017];67(6):442-448. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1885585713003770>
14. Parving H-H, Persson F, Rossing P. Microalbuminuria: A parameter that has changed diabetes care. *Diabetes Research and Clinical Practice [en línea]*. Enero de 2015 [citado 18 de junio de 2017];107(1):1-8. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822714004744>
15. ADA. Consensus Development Conference on the Diagnosis of Coronary Heart Disease in People with Diabetes. *Diabetes Care*. 1998;(21). p. 1551-55.
16. Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, Abe S, Sone H, Yokote K, et al. Japan Diabetes Complications Study Group. Risk of cardiovascular diseases is increased even with mild diabetic retinopathy. The Japan Diabetes Complications Study. 2013; 111(120). p. 574-82.
17. Cedeño Mora S, Goicoechea M, Torres E, Verdalles Ú, Pérez de José A, Verde E, et al. Predicción del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrología [en línea]*. 1 de mayo de 2017 [citado 19 de junio de 2017];37(3):293-300. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211699516301540>
18. Guindo J, Martínez-Ruiz MD, Gusi G, Puntí J, Bermúdez P, Martínez-Rubio A. Métodos diagnósticos de la enfermedad arterial periférica. Importancia del índice tobillo-brazo como técnica de criba. *Rev Esp Cardiol [en línea]*. 3 de diciembre de 2009 [citado 28 de junio de 2017];09(Supl.D):11-7. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/metodos-diagnosticos-enfermedad-arterial-periferica/articulo/13145827/>
19. Hirsch A, Criqui M, Jacobson D, Regensteiner J, Creager M, Olin J, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001; 286(12):1317-24.
20. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hiraakawa Y, et al. Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine [en línea]*. 9 de octubre de 2014 [citado 28 de junio de 2017];371(15):1392-406. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1407963>

