

Mortalidad precoz en pacientes con insuficiencia cardíaca egresados de un Servicio de Medicina Interna

Early Mortality in Heart Failure Patients who leave an internal medicine service.

Autores:

Jorge Castillo Miranda¹ ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2686-4304>

Antonio Belaunde Clausell¹ ORCID <http://orcid.org/0000-0002-5602-0188>

¹Hospital Militar Central “Dr. Carlos J. Finlay”. Universidad de las Ciencias Médicas de las Fuerzas Armadas Revolucionarias. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: La Insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico caracterizado por síntomas y signos típicos, causados por una anomalía cardíaca estructural o funcional que producen una reducción del gasto cardíaco o una elevación de las presiones intracardiacas en reposo o en estrés. Se entiende mortalidad precoz como aquella que ocurre ante de los tres meses de egreso hospitalario.

Objetivos: Determinar la prevalencia de mortalidad precoz en pacientes con insuficiencia cardíaca egresados del servicio de medicina interna del Hospital “Dr Carlos J. Finlay” en el periodo de enero de 2018 a marzo de 2019 e identificar los factores de riesgo que se relacionan con la mortalidad precoz en pacientes con insuficiencia cardíaca. **Método:** Estudio observacional, de tipo longitudinal. El universo estuvo conformado por 150 adultos mayores, la muestra fue de 112 pacientes. **Resultados:** Se constató prevalencia de mortalidad precoz en el 24,1 % de los pacientes. Se determinó que tener más de 70 años (OR:10,4 ;IC: 19,9-546,6; p = $<1 \times 10^{-4}$), padecer de miocardiopatía dilatada (OR: 5,65 ;IC: 2,17-14,7; p = $<1 \times 10^{-4}$), cardiopatía isquémica (OR: 2,64 ;IC: 1,05-6,64; p = 0,04) o tener un índice de charlson ≥ 4 puntos (OR: 2,58; IC: 1,04-6,41; p=0,04) constituyen factores de riesgo para la mortalidad precoz en pacientes con insuficiencia cardíaca. **Conclusiones:** Los resultados de este estudio proporcionan evidencias para apoyar el uso como predictores de mortalidad precoz en pacientes con insuficiencia cardíaca, la presencia de

edad \geq 70 años, aquellos que padecían de miocardiopatía, cardiopatía isquémica y los portadores de un Índice de Charlson \geq 4 puntos.

Palabras clave: insuficiencia cardiaca, mortalidad precoz, ingreso hospitalario.

Abstract:

Introduction: Heart failure is a clinical syndrome characterized by typical symptoms and signs, caused by a structural or functional heart abnormality that produces a reduction in cardiac output or an increase in intracardiac pressures at rest or under stress. Early mortality is understood as that which occurs before three months of hospitalization. **Objectives:** To determine the prevalence of early mortality in heart failure patients discharged from the internal medicine service of the "Dr Carlos J. Finlay" Hospital in the period January 2018 to March 2019 and to identify the risk factors related to early mortality in heart failure patients. **Methods:** Observational, longitudinal study. The universe consisted of 150 older adults, the sample was 112 patients. **Results:** Prevalence of early mortality was found in 24.1% of patients. It was determined that being over 70 years old (OR:10,4 ;CI: 19,9-546,6; $p = <1 \times 10^{-4}$), suffering from dilated cardiomyopathy (OR: 5,65 ;CI: 2,17-14,7; $p = <1 \times 10^{-4}$), ischemic cardiopathy (OR: 2,64 ;CI: 1.05-6.64 ; $P = 0.04$) or have a charlson index \geq 4 points (OR: 2.58 ; CI: 1.04-6.41 ; $P = 0.04$) are risk factors for early mortality in patients with heart failure. **Conclusions:** The results of this study provide evidence to support the use as predictors of early mortality in patients with heart failure, the presence of age \geq 70 years, those suffering from cardiomyopathy, ischemic heart disease and carriers of a Charlson Index \geq 4 points.

Keywords: heart failure, early mortality, hospital admission.

INTRODUCCIÓN

La Insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos (disnea, inflamación de tobillos y fatiga), que puede ir acompañado de signos (presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares y edema periférico) causados por una anomalía cardíaca estructural o funcional que producen una reducción del gasto cardíaco o una elevación de las presiones intracardíacas en reposo o en estrés. ⁽¹⁾

La prevalencia de la insuficiencia cardíaca depende de la definición que se use, pero se sitúa aproximadamente en el 1-2% de la población adulta en países desarrollados, y aumenta a más del 10% entre personas de 70 o más años de edad. ⁽²⁾ Entre los mayores de 65 años atendidos por disnea durante el ejercicio, 1 de cada 6 tendrá insuficiencia cardíaca no reconocida. ⁽³⁾ El riesgo de insuficiencia cardíaca a los 55 años es del 33% para los varones y el 28% para las mujeres. ⁽⁴⁾

La prevalencia general de insuficiencia cardíaca en la población adulta en países industrializados es de un 2 %. En los países latinoamericanos, por la epidemia de enfermedad coronaria en los últimos años, también se ha descrito un aumento significativo de la incidencia de disfunción cardíaca. ⁽⁵⁾

En los últimos 30 años, los avances en los tratamientos y su implementación han mejorado la supervivencia y han reducido la tasa de hospitalización y mortalidad precoz con respecto a egreso hospitalario en pacientes con insuficiencia cardíaca, aunque los resultados siguen siendo insatisfactorios. Los datos europeos más recientes demuestran que la prevalencia de mortalidad a los 12 meses de los pacientes hospitalizados y ambulatorios con insuficiencia cardíaca fue del 17 % y el 7% respectivamente. ⁽⁶⁾

En pacientes con insuficiencia cardíaca, la mayoría de las muertes se deben a causas cardiovasculares, fundamentalmente muerte súbita y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. ⁽⁷⁾

Dentro de esa perspectiva se cuestiona: ¿Cuál es la prevalencia de mortalidad precoz en pacientes con insuficiencia cardíaca egresados del servicio de medicina interna del Hospital “Dr. Carlos J. Finlay”? y ¿Cuáles son los factores

de riesgo que se relacionan con mortalidad precoz en pacientes con insuficiencia cardíaca?

Como objetivos de este trabajo, se plantearon, determinar la prevalencia de mortalidad precoz en pacientes con insuficiencia cardíaca egresados del servicio de medicina interna del Hospital "Dr. Carlos J. Finlay" e identificar los factores de riesgo que se relacionan con mortalidad precoz en pacientes con insuficiencia cardíaca.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, de tipo longitudinal, desarrollado en el servicio de medicina interna del Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay", en el periodo de enero de 2018 a marzo de 2019. El universo estuvo conformado por 150 adultos mayores, de los cuales se tomó una muestra de 112 pacientes, siendo seguido cada paciente por un período de tres meses luego de haber sido dado de alta hospitalaria.

Se estableció como criterios de inclusión: causa de ingreso por insuficiencia cardíaca y aceptación a participar en el estudio. Como criterio de exclusión: paciente con enfermedad en estadio terminal.

Se realizó un muestreo aleatorio simple. Para calcular el tamaño de la muestra, se utilizó la herramienta propuesta por *Feedback Networks*.⁽⁸⁾ Con un nivel de confianza de 1,96; error muestral deseado de 5 %; proporción de individuos que poseen en la población la característica de estudio de 0,5 y la proporción de individuos que no poseen esa característica 0,5 se obtuvo una muestra representativa con nivel de confianza de 95 %.

La prevalencia de mortalidad precoz, se estimó a partir de los pacientes con insuficiencia cardíaca que habían fallecido antes de los tres meses de haber sido dados de alta hospitalaria en el periodo desde enero de 2018 a marzo de 2019 y como divisor, el total de pacientes con insuficiencia cardíaca en igual periodo.

Además, se estimó la prevalencia de insuficiencia cardíaca para las variables: edad, sexo, comorbilidades, causa de descompensación, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, índice de charlson (se toma como positivo ≥ 4 puntos), y estadía hospitalaria.

Para identificar la presencia de factores de riesgo, se realizó inicialmente un análisis bivariado mediante la prueba de independencia X^2 . Se calculó el OR para el análisis multivariado, con el uso de la regresión logística múltiple con respuesta dicotómica (variable vivo o muerto).

Los análisis se realizaron con el uso de la versión 23 de IBM SPSS Statistics.

Los pacientes estuvieron de acuerdo en participar mediante la firma de consentimiento informado. Se respetó el principio a la confidencialidad de la información de la base de datos revisada y las historias clínicas. Fue aprobada la investigación por el Consejo Científico de la institución.

RESULTADOS

La edad promedio fue de 70 años, analizándose pacientes desde los 19 a los 95 años, los pacientes con más de 60 años representaron el 74,7 %. Predominó el sexo femenino (56,25 %). Las comorbilidades más frecuentes fueron: hipertensión arterial (66 %), cardiopatía isquémica (48%), diabetes mellitus tipo 2 (36%), miocardiopatía dilatada (27%) e hiperuricemia (26%). La causa más frecuente de descompensación de la insuficiencia cardiaca fue la infección respiratoria baja con un 43,9% seguida de la emergencia hipertensiva (10,9 %) y el incumplimiento del tratamiento (7,6 %).

De todos los casos estudiados, 77 presentaron una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida, lo que representa el 68,8% de los casos, siendo la FEVI promedio de 49,4%. Aplicando Índice de Charlson el 69,6 % de la muestra estudiada presenta un grado de comorbilidad alta.

La estadía hospitalaria promedio fue de 14 días. El 52,7 % de los pacientes estudiados presentaron una estadía hospitalaria prolongada.

La estimación de la prevalencia de mortalidad precoz fue de 24,1 % (IC: 17-32,1), con un intervalo de confianza del 95 % (tabla 1).

Tabla 1- Prevalencia de mortalidad precoz en la muestra estudiada.

| Mortalidad Precoz | n | Prevalencia (%) | Intervalo de confianza (95 %) | |
|----------------------|-----|--------------------|-------------------------------|-----------------|
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| Presente | 27 | 24,1 | 17 | 32,1 |
| Ausente | 85 | 75,9 | 67,9 | 83 |
| Total | 112 | 100 | - | |

Se determinó asociación estadísticamente significativa, entre mortalidad precoz y las siguientes variables: edad >70 años (89 %), cardiopatía isquémica (31 %), miocardiopatías (47 %) e Índice de Charlson ≥ 4 (37 %).

La tabla 2 refleja el comportamiento de las variables estudiadas según mortalidad precoz. El OR más alto fue para la edad >70 años (10,4; IC: 19,9-546,6), seguidos de miocardiopatía (5,65; IC: 2,17-14,7), cardiopatía isquémica (2,64; IC: 1,05-6,64) e Índice de Charlson ≥ 4 (2,58; IC: 1,04-6,41).

Tabla 2- Comportamiento de las variables estudiadas según mortalidad precoz.

| Variables | Total de casos | Mortalidad precoz | % | Odds Ratio | Int. Conf. (95%) | (p) |
|------------------------------------|----------------|-------------------|----|------------|------------------|---------------------|
| Edad > 70 | 19 | 17 | 89 | 10,4 | 19,9-546,6 | $<1 \times 10^{-4}$ |
| Sexo masculino | 49 | 15 | 31 | 2,38 | 0,94-5,8 | 0,07 |
| Sexo femenino | 63 | 10 | 16 | 0,43 | 0,17-1,06 | 0,07 |
| Hipertensión Arterial | 74 | 16 | 22 | 0,88 | 0,31-2,52 | 0,83 |
| Cardiopatía Isquémica | 52 | 16 | 31 | 2,64 | 1,05-6,64 | 0,04 |
| Diabetes mellitus | 35 | 11 | 32 | 1,66 | 0,67-4,1 | 0,28 |
| Miocardiopatía Dilatada | 30 | 14 | 47 | 5,65 | 2,17-14,7 | $<1 \times 10^{-4}$ |
| Hiperuricemia | 29 | 2 | 7 | 0,2 | 0,05-0,94 | 0,14 |
| FEVI < 40% | 35 | 6 | 17 | 0,64 | 0,23-1,79 | 0,40 |
| Índice de Charlson ≥ 4 puntos | 43 | 16 | 37 | 2,58 | 1,04-6,41 | 0,04 |
| Estadía Hospitalaria Prolongada | 61 | 14 | 23 | 0,87 | 0,36-2,07 | 0,75 |

DISCUSIÓN

Según literatura revisada la mortalidad precoz en pacientes con insuficiencia cardíaca varió desde 10 % hasta 37,5 %. Este rango guarda relación con los antecedentes de enfermedad del paciente, el tiempo mediado entre el inicio de los síntomas y la asistencia a los centros de salud, características del centro médico, estadía hospitalaria y necesidad de ventilación mecánica invasiva.^(9,10,11) En este estudio se constató una prevalencia de 24,1 %, en el rango de los resultados encontrados por la mayoría de los autores.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca mayores de 70 años, aquellos que padecían de miocardiopatía y cardiopatía isquémica y los portadores de un Índice de Charlson ≥ 4 puntos se constató asociación estadísticamente significativa con mortalidad precoz.

Múltiples estudios demuestran la asociación entre edad avanzada y mortalidad precoz en pacientes con insuficiencia cardíaca. Los ancianos tienen más incidencia de insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, menor reserva funcional diastólica del ventrículo izquierdo, mayor susceptibilidad a la aparición de complicaciones mecánicas y mayor incidencia de complicaciones no cardíacas.^(12,13,14)

La cardiopatía isquémica sigue siendo la primera causa de muerte en Cuba y en los países desarrollados donde debido al alto estándar científico técnico alcanzado es posible cumplir con dos premisas fundamentales que son el aumento de la expectativa de vida y el control o minimización de las enfermedades transmisibles.

En Cuba, según el Anuario Estadístico publicado en 2019 con los datos del 2018, la tasa de cardiopatía isquémica en ambos sexos fue de 144,5 por cada 100 000 habitantes ⁽¹⁵⁾ Es significativa la repercusión sobre el funcionamiento cardíaco que provoca un evento isquémico. La necrosis miocárdica conlleva a la existencia de un tejido hipocinético con disminución de la capacidad de contracción y aumenta la probabilidad de muerte.^(16, 17)

La miocardiopatía mayormente diagnosticada en Cuba es la dilatada y es un reto médico desde el punto de vista terapéutico dado el carácter impredecible de su pronóstico, lo más importante en estos pacientes es el diagnóstico oportuno que conlleve a la implantación de medidas higiénico dietéticas y

medicamentosas que permitan la remisión de los síntomas, aun así, se ha descrito que con independencia del tratamiento, la muerte súbita se presenta en un 50% de los casos y las arritmias ventriculares y los fenómenos tromboembólicos empeoran aún más el pronóstico.⁽¹⁸⁾

Existen identificados marcadores de mal pronóstico en los pacientes con miocardiopatía dilatada, como la mala clase funcional, la FEVI baja, la asociación a la Diabetes Mellitus, la etiología isquémica entre otros que pudiesen identificarse, en cada paciente una vez ingresado y así influir en lograr un mayor sentido de riesgo que contribuya a un mejor cumplimiento de las medidas terapéuticas orientadas.⁽¹⁹⁾

Se constató relación estadísticamente significativa entre mortalidad precoz en pacientes con insuficiencia cardíaca y pacientes con un Índice de Charlson ≥ 4 puntos. Resultado similar al descrito por otros autores.^(20,21)

A pesar de que cada vez más es utilizado el índice de Charlson en los estudios de comorbilidad actuales, los resultados han sido diversos y es un reto adaptar este índice para que pueda aportar un pronóstico a menor plazo ya que actualmente se utiliza para pronosticar la mortalidad a los 10 años.⁽²²⁾

Los resultados que se exponen, tienen como limitación, que se trata de un estudio transversal.

Los resultados de este estudio proporcionan evidencias para apoyar el uso como predictores de mortalidad precoz en pacientes con insuficiencia cardíaca, la presencia de edad ≥ 70 años, aquellos que padecían de miocardiopatía, cardiopatía isquémica y los portadores de un Índice de Charlson ≥ 4 puntos.

REFERENCIAS

1. Piotr P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. Artículo Especial. Rev Esp Cardiol. 2017; 69(12):1167-1185. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-guia-esc-2016-sobre-el-articulo-S0300893216305541>
2. Van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, Landman MAJ, Van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. Eur J Heart Fail. 2014; 16(7):772–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24863953>
3. González Vílchez F, Gómez Bueno M, Almenar Bonet L, Crespo Leiro MG, Arizón del Prado JM, Delgado Jiménez J, et al. Spanish Heart Transplant Registry. 28th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure (1984-2016) Revista Española de Cardiología. 2017; 70(12): 1098-1109. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300893217305146>
4. Aguirre Tejedo A, Miró Andreu O. *FACTORES PRECIPITANTES DE INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA*. Rev Científica de la Sociedad Española de Urgencias y Emergencias. 2017; 29(3). Disponible en: <http://emergenciasojs.gruposaned.com/index.php/emergencias/article/view/100>
5. Manzano Luis, Franco Álvaro González. Insuficiencia cardíaca con función preservada. Revisión del tema y comunicación de la experiencia española. Rev.Urug.Cardiol. 2017; 32(3): 341-356. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202017000300341&lng=es. <http://dx.doi.org/10.29277/ruc/32.3.15>.
6. Prognostic value of glycemia's disorders in congestive heart failure. Rev cubana med. 2018; 57(2): 1-11. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232018000200003&lng=es.

7. Kelder JC, Cramer MJ, Van Wijngaarden J, Van Tooren R, Mosterd A, Moons KGM, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation*. 2011; 124(25):2865–2873. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22104551>
8. Feedback Networks Technologies, S.L - B31736309 - Reg. Merc. Nav. 2001-2013; 898 (92): 18199. Disponible en: <http://www.feedbacknetworks.com/cas/experiencia/sol-preguntar-calculador.html>
9. Martínez Santos P, Bover Freire R, Fernández AE, Bernal Sobrino JL, Fernández Pérez C, Elola Somoza FJ, et al. Mortalidad hospitalaria y reingresos por insuficiencia cardiaca en España. Un estudio de los episodios índice y los reingresos por causas cardiacas a los 30 días y al año. *Rev Española de Cardiología*. 2019; 77 (12): 998-1004 Disponible en: <https://www.revespcardiologia.org/es-mortalidad-hospitalaria-reingresos-por-insuficiencia-articulo-S0300893219300582>
10. Gómez Martínez L, Orozco Beltrán D, Quesada JA, Bertomeu González V, Gil Guillén VF, López Pineda A, et al. Tendencias de mortalidad prematura por insuficiencia cardiaca por comunidades autónomas en España, periodo 1999-2013. *Rev Española de Cardiología*. 2018; 71(7): 531-537. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.09.014> Get rights and content.
11. Ramos Barbosa R, Seibel Storch T, de Faria Belato Alves Y, Sartório Costa V, Ramos Nascimento CC, Dias Torres L, et al. Hemoglobina y sodio séricos: marcadores pronósticos precoces en la insuficiencia cardíaca descompensada. *Insuficiencia Cardíaca*. 2019; 14(1):7-11. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1012279>
12. Fernández Bergés D, Consuegra-Sánchez L, Félix-Redondo FJ, Robles NR, Galán Montejano M, Lozano Mera L. Características clínicas y mortalidad de la insuficiencia cardiaca. Estudio INCAex. *Rev Clínica Española*. 2013; 213(1): 16-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2012.07.004> Get rights and content.

13. Carrasco Sánchez FJ, Páez Rubio MI, García Moreno JM, Vázquez García I, Araujo Sanabria J, Pujo de la Llave E. Variables predictoras de mortalidad en pacientes ancianos hospitalizados por insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada. *Rev Medicina Clínica*. 2013; 141(10): 423-429. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.01.049>.
14. Masip J, Formiga F, Fernández Castañer M, Fernández P, Comín Colet C, Corbella X. Primera hospitalización por insuficiencia cardiaca: mortalidad hospitalaria y perfil del paciente. *Rev Clínica Española*. 2019; 219 (3): 130-140. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2018.09.014>
15. Dirección de Registros Médicos y estadísticos de salud, Cuba. Anuario Estadístico de Salud 2018. La Habana, editorial Ciencias Médicas. 2019:29-34. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2018-ed-2019-compressed.pdf>
16. Ramírez Penuela JA, Buitrago AF. Predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados con fibrilación auricular en un hospital universitario. *Rev Colombiana de Cardiología*. 2019; 26(6):322-327. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2018.10.012> Get rights and content
17. Mezquia PN, Fernández GEM, Vázquez CM, Olmo MJ, Cobas PL. Score pronóstico de mortalidad hospitalaria en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias*. 2014;13(4) 348-361. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=56432>
18. Galve BE, Manterola FA, Ballester RM, Castro BA, Fernández SP, Penas LM, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en miocardiopatías y miocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2000; 53(3):360-393. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-guias-practica-clinica-sociedad-espanola-articulo-X0300893200093449>
19. Méndez BM, Jiménez GR, Hernández BV, Comín CJ, Esteban-HJ, de Miguel DJ, et al. Significant and constant increase in hospitalization due to heart failure in Spain over 15 year period. *Eur Jour Inter Medic*. 2019 64:48-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30827807>

20. Montero Pérez Barquero M, Conthe Gutiérrez P, Román Sánchez P, García Alegría J, Forteza Rey J, Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna (estudio SEMI-IC). Comorbilidad de los pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca en los servicios de medicina interna. *Rev Clínica Española*. 2010; 210(4): 149-158. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2009.09.007> Get rights and content.

21. Gutiérrez Misis A, Sánchez Santos M, Otero A. Utilización de un proxy al índice de Charlson para estudiar la asociación entre comorbilidad y mortalidad a corto y largo plazo en mayores. *Atención Primaria*. 2012; 44(3): 153-161. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2011.01.012> Get rights and content.

22. Charlson ME, Pompey P. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5):373-383. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716>

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de interés.