

ASOCIACION ENTRE DEGENERACION MACULAR RELACIONADA CON LA EDAD Y LA HIPERTENSION ARTERIAL EN ANGIOGRAFIA DIGITAL SAS BOGOTA



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO



**María Isabel Vargas Velasco
Gloria Marcela Zambrano Pardo**

AGRADECIMIENTOS

- Comité de Ética en Investigaciones Sociedad de Cirugía Ocular S.A. (CIESCO)
- Angiografía Digital SAS
- Dra. Milena Romero Ibarra (Fellowship Retina y Vitreo de la SCO)

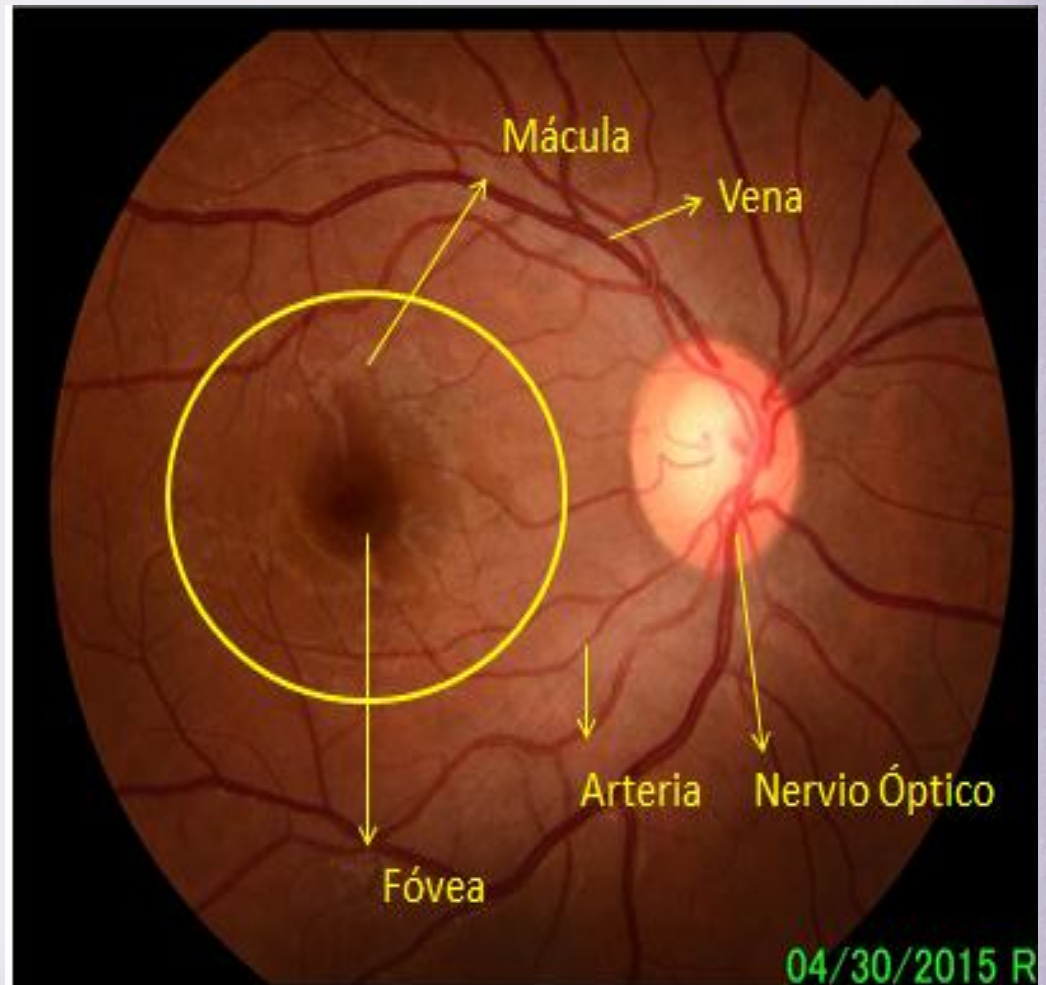


INTRODUCCION

- Descrita por primera vez hacia el año 1874
- Primera causa de Ceguera Legal en el mundo en personas mayores de 60 años
- 8 millones de personas con diagnóstico actual de DMRE con un posible aumento del 20% al año 2020
- Colombia: Prevalencia de 4.86% y crecimiento anual del 0.7 a 1.5%.

JUSTIFICACIÓN

- Examen oftalmológico puede detectar la fase inicial de la enfermedad.
- Establecer los factores de riesgo puede afectar la aparición y el curso de la enfermedad.
- Aproximadamente el 50% de los pacientes que acuden tienen impresión diagnóstica de DMRE
- Identificando a la HTA como un factor de riesgo importante en el desarrollo de la enfermedad (DMRE) se pueden desarrollar medidas de prevención primaria y secundaria, pudiendo evitar el desenlace final que es la DMRE



Fotografía obtenida del banco de imágenes de Angiografía Digital SAS



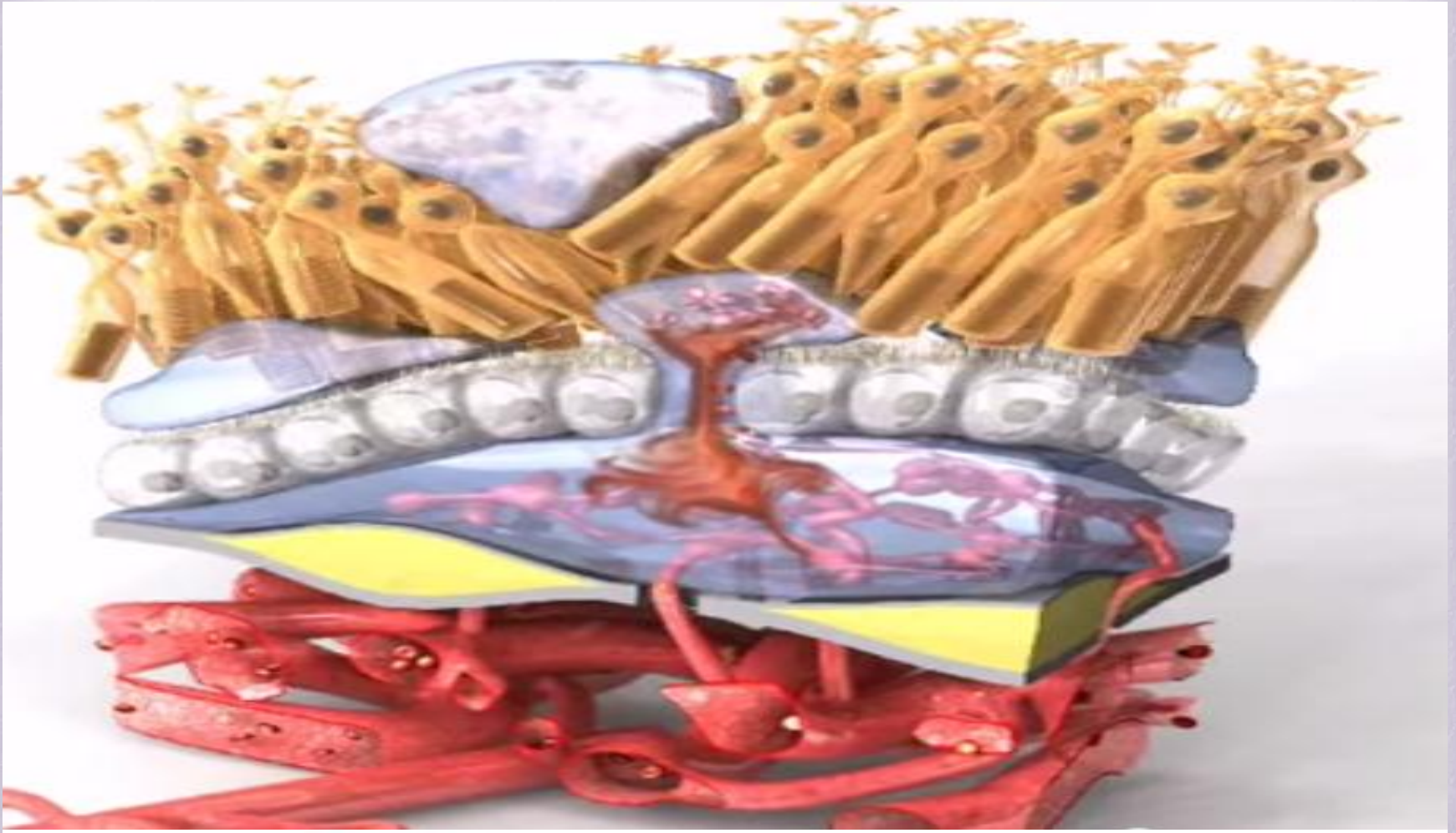
MARCO TEORICO

Definición

- “Patología caracterizada por la presencia de drusas, anormalidades del epitelio pigmentario, atrofia geográfica del epitelio pigmentario de la retina y coriocapilaris que compromete el centro de la fóvea y genera neo vascularización coroidea”⁽¹⁾



Fisiopatología

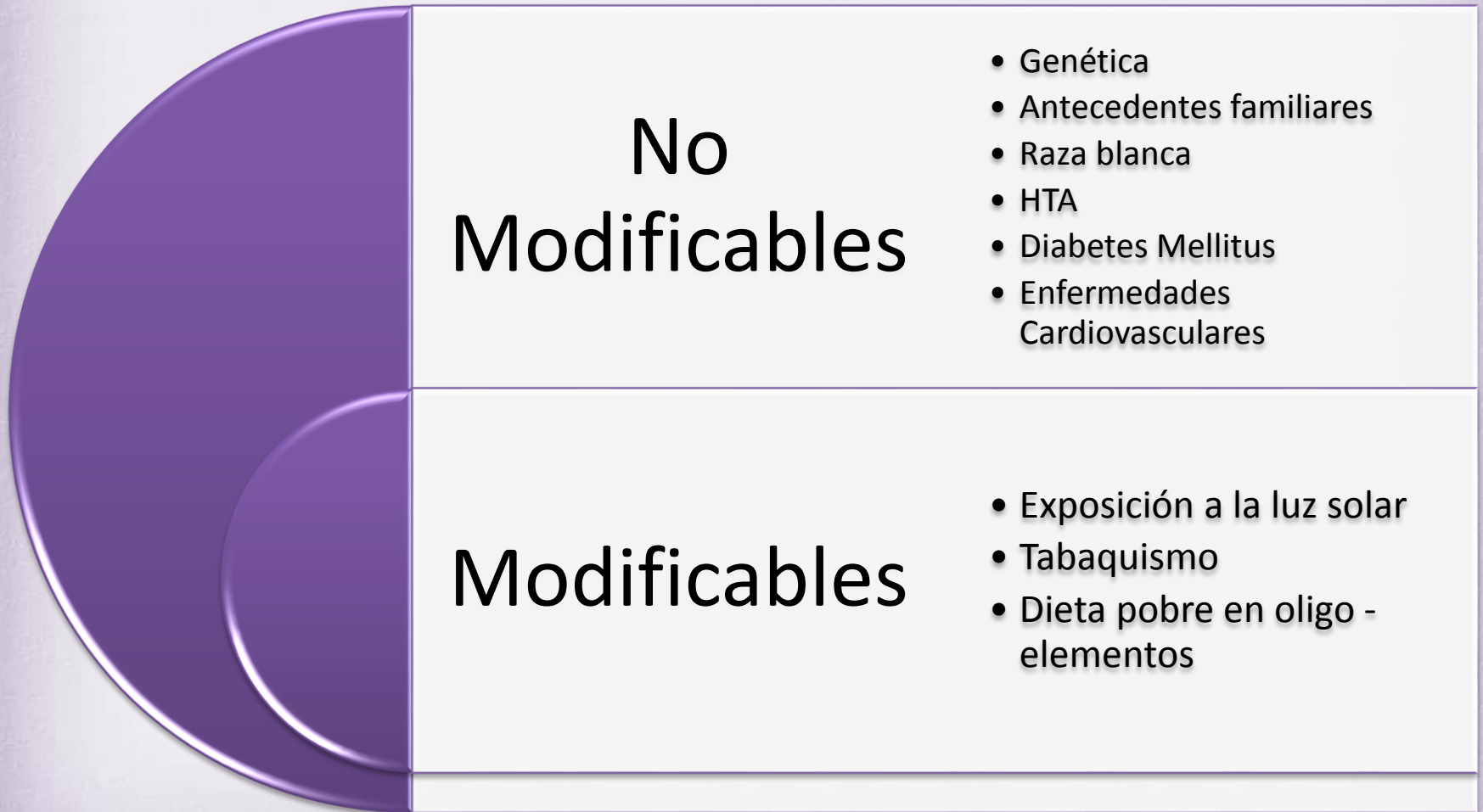


Imágenes tomadas de
https://www.youtube.com/watch?v=jN2XYmCQx_Y

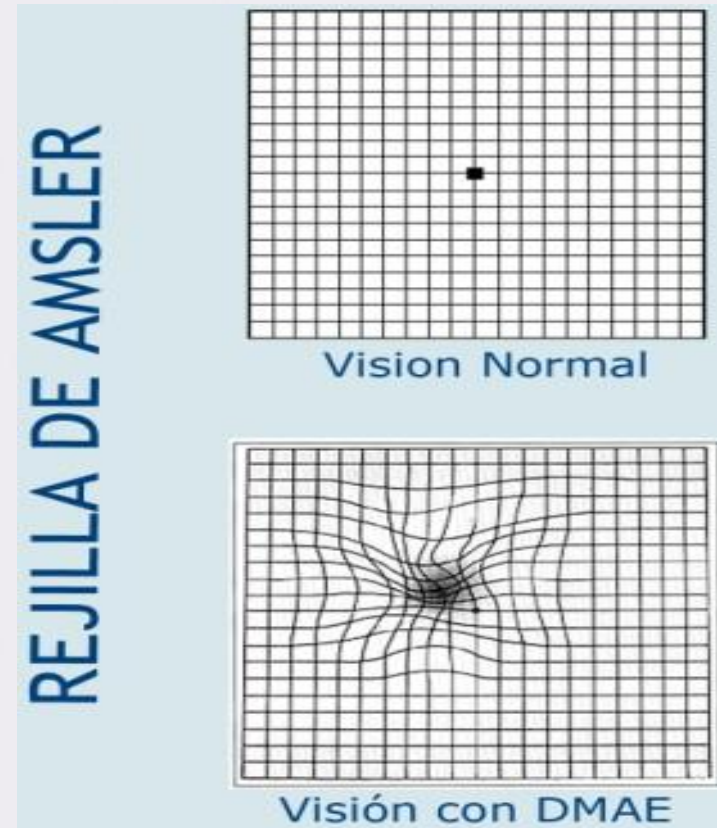
Clasificación de AREDS

CLASIFICACION AREDS	CATEGORIA	CARACTERISTICAS	DIAMETRO
No DMRE	AREDS 1	No hay drusas o son pequeñas, escasas	< 63 micras
DMRE Temprana	AREDS 2	Múltiples drusas pequeñas, pocas drusas intermedias o anomalías del EP	63 a 124 micras
DMRE Intermedia	AREDS 3	Drusas intermedias extensas, Una drusa grande al menos, Atrofia geográfica sin comprometer el centro de la fóvea	> 125 micras
DMRE Avanzada	AREDS 4	Presencia de una o más: - Atrofia geográfica del EPR y coriocapilaris comprometiendo el centro de la fóvea. - Maculopatía Neovascular. - Desprendimiento seroso y/o hemorrágico de la retina neurosensorial o EPR. - Exudados. - Proliferación Fibrovascular retiniana y sub EPR. - Cicatriz disciforme.	

Factores de Riesgo



Cuadro Clínico



Diagnóstico



Angiografía Fluoresceínica

Imagen tomada de la base de datos de Angiografía Digital SAS

Auto fluorescencia

Imagen tomada de la base de
datos de Angiografía Digital
SAS

Tomografía Óptica Coherente

Imagen tomada de
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912008000800009

Tratamiento

- Uso de Antioxidantes
- Terapia Intravítrea
 - Ranibizumab
 - Bevacizumab
 - Aflibercept
- Terapia Fotodinámica
- Cirugía Vítreo Retinal

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es la Hipertensión Arterial un factor de riesgo en la Degeneración Macular Relacionada con la Edad en hombres y mujeres mayores de 50 años, que asisten a Angiografía Digital SAS en la Sociedad de Cirugía Ocular, con diagnóstico de DMRE?

OBJETIVOS

Determinar la posible asociación entre el factor de riesgo (Hipertensión Arterial) y el desarrollo de la degeneración macular relacionada con la edad en Angiografía Digital SAS en la Sociedad de Cirugía Ocular.

Describir las características demográficas de hombres y mujeres mayores de 50 años, que asisten a Angiografía Digital SAS en la Sociedad de Cirugía Ocular, con diagnóstico de DMRE.

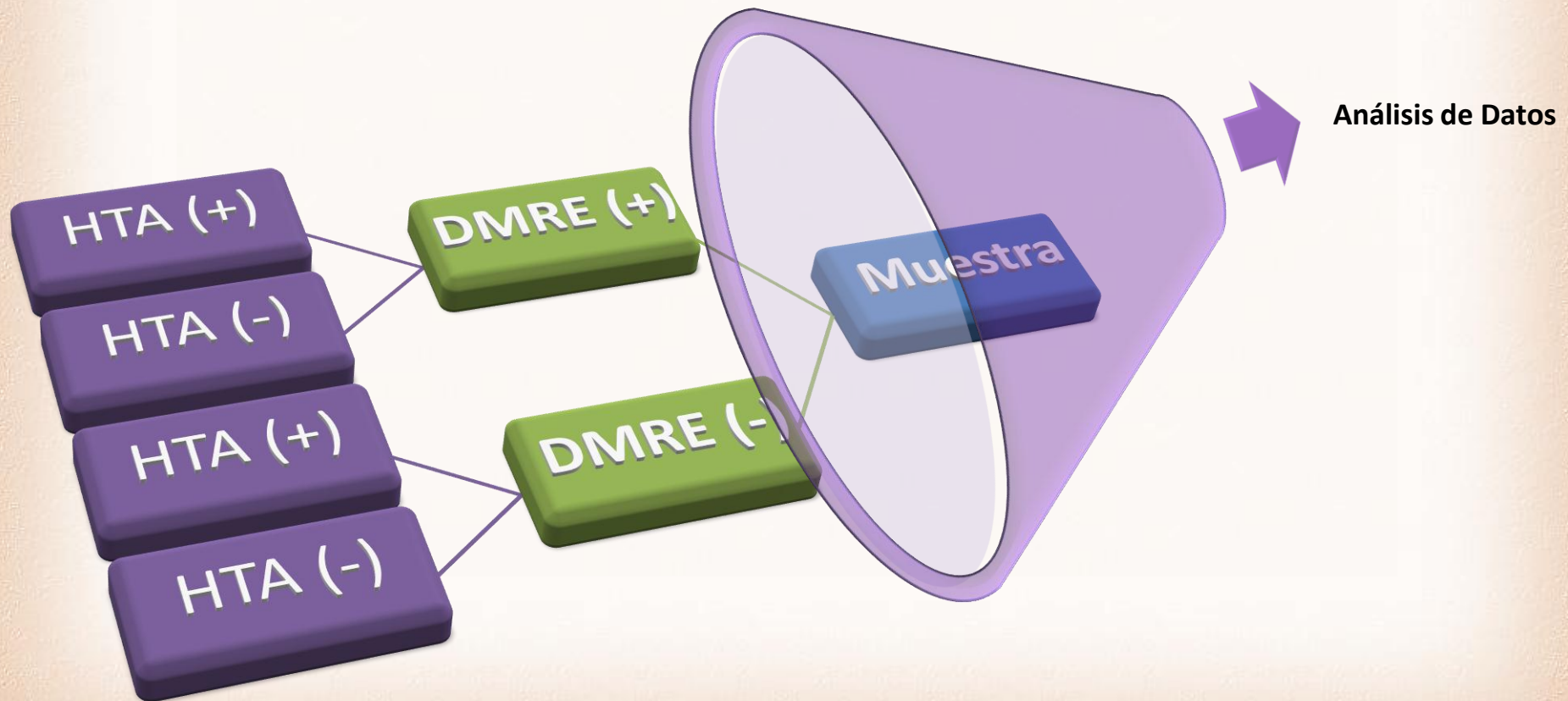
Describir la frecuencia de pacientes con diagnóstico de HTA y DMRE.

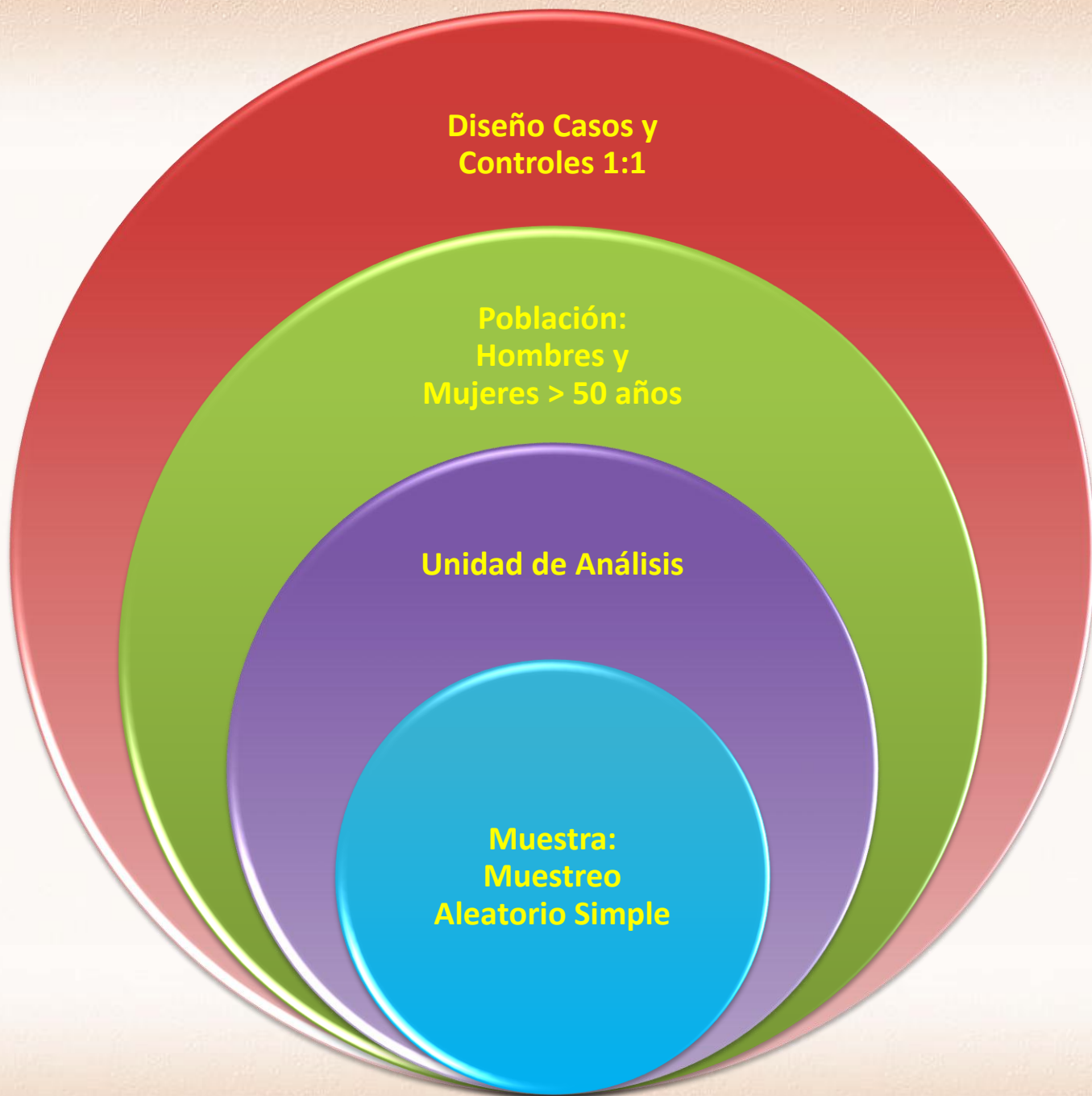
Establecer el riesgo de DMRE en presencia de HTA de acuerdo a manejo farmacológico recibido según JNC-8

Explorar la asociación que existe entre la HTA y la DMRE.

Establecer el riesgo de DMRE en presencia de otras variables estudiadas como son la Diabetes Mellitus, Hipotiroidismo, EPOC y el consumo de Estatinas y Ácido Acetil Salicílico

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN





Criterios

Inclusión

- Personas con edad mayor de 50 años
- Sexo Masculino y Femenino
- Diagnóstico de DMRE por Angiografía Retinal Fluoresceínica y/o Auto fluorescencia (Criterios AREDS 2)
- Diagnóstico de cambios atróficos del EPR degenerativos
- Diagnóstico de Drusas escasas y/o Drusenosis
- Diagnóstico de Desprendimiento seroso y/o hemorrágico de la retina neurosensorial o EPR
- Diagnóstico de Membrana Neo vascular Coroidea Activa y/o Cicatricial
- Diagnóstico de Proliferación Fibrovascular de la retina
- Diagnóstico de Cicatriz Disciforme

Exclusión

- Diagnóstico de Coriorretinopatía Central Serosa
- Diagnóstico de Maculopatía en Ojo de Buey (Uso de Hidroxicloroquina)
- Diagnóstico de Maculopatía Miópica y/o Membrana Neo vascular Miópica
- Diagnóstico de Membrana Epirretiniana

Instrumento

- Revisión de consentimientos informados para la realización de Angiografía Retinal Fluoresceínica y para Auto fluorescencia, los cuales se encuentran en el Sistema MED Versión 6.1. Ink.
- Revisión del reporte angiográfico consignado en los registros del Sistema MED Versión 6.1. Ink., de Angiografía Digital SAS.
- Cámara Retinal TOPCON TRC 50DX

Clasificación Operacional de Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	NATURALEZA	ESCALA
SEXO	Según corresponda hombre o mujer	Cualitativa	Nominal
EDAD	Se considera que el factor de riesgo aumenta en > 50 años	Cuantitativa	Ordinal
DX HTA	Está definida como una elevación de la TAS >140 mm hg y TAD >90 mm hg o el uso de medicación anti hipertensiva Según el JNC-8 y según comorbilidad	Cualitativa	Nominal
Insuficiencia Renal Crónica	Pérdida progresiva y generalmente irreversible de la tasa de filtración glomerular	Cualitativa	Nominal
Diabetes Mellitus	Conjunto de trastornos metabólicos, caracterizados por elevación de los niveles de glucosa, de manera persistente y crónica	Cualitativa	Nominal
Oclusión Vascular de Retina	Bloqueo del riego sanguíneo vascular de la retina	Cualitativa	Nominal
Consumo de Estatinas	Las Estatinas son fármacos hipolipemiantes que se encargan de disminuir el nivel de lípidos en sangre	Cualitativa	Nominal
Consumo de ASA	Consumo de fármaco utilizado para impedir la agregación plaquetaria	Cualitativa	Nominal

Calidad del Dato

TIPO DE SESGO

CONTROL

Selección

- El control se hace a través de un muestreo probabilístico o aleatorio simple, además aumentado el tamaño de la muestra mínima de 175 a 200,
- Se confirma diagnóstico de remisión con criterio angiográfico.
- Pueden existir sesgos del observador en la recolección de los datos. Se Capacitó al observador para poder recolectar los datos.
- Se hace revisión de consentimientos para realización de Angiografía que además son realizados por médico del servicio.

Información

- Se seleccionaron los pacientes de una misma población de acceso: Angiografía Digital SAS de la Sociedad de cirugía ocular de Bogotá.
- Se realiza estratificación de variables de estudio.

Confusión

- Para controlar la posibilidad que una tercera variable genere una asociación errónea se realizó un análisis multivariado.

Plan de Análisis



Consideraciones Éticas y Aspectos Éticos

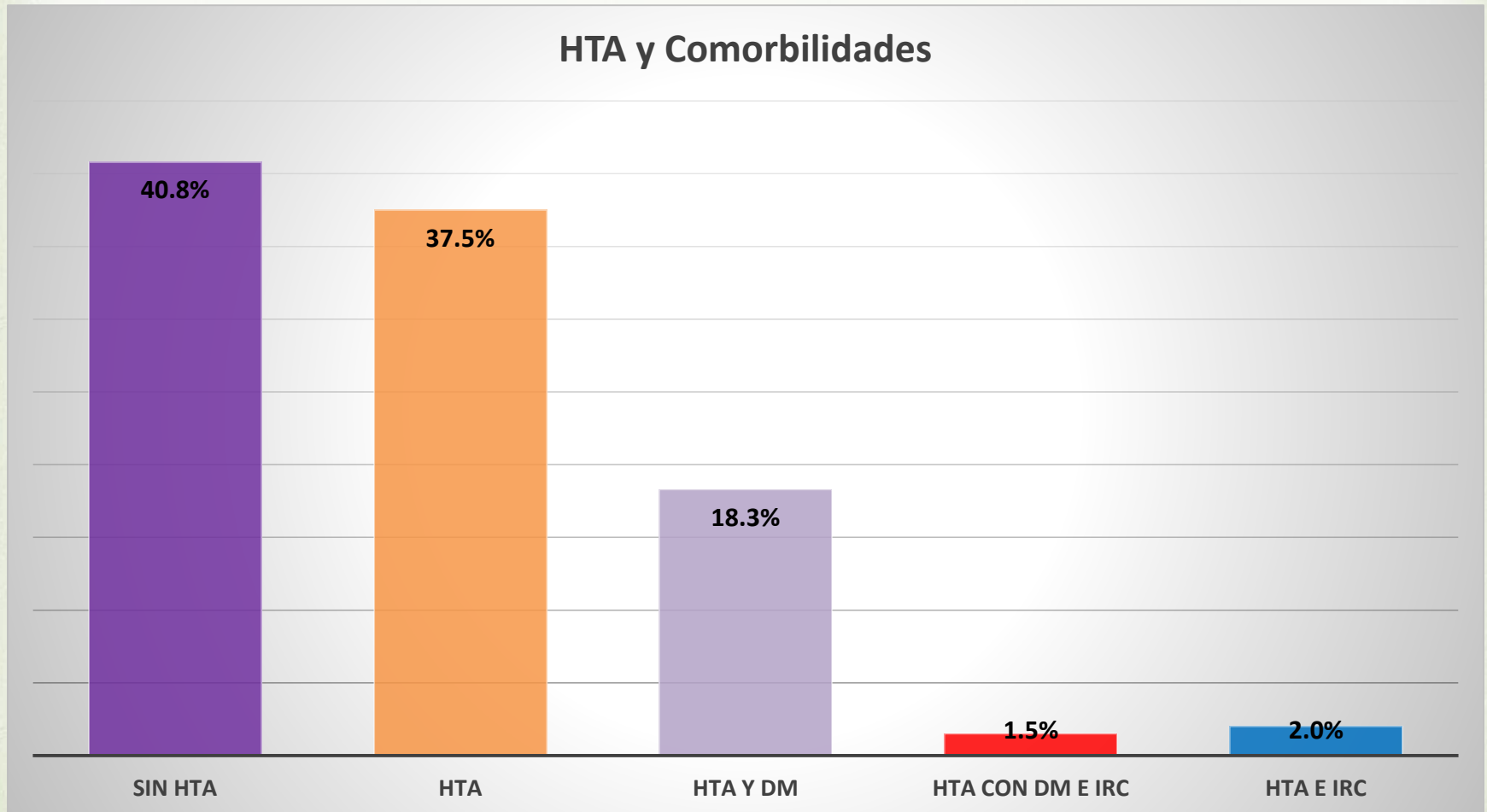
- Estudio Retrospectivo:
 - Autorización de Angiografía Digital SAS para revisión de consentimientos informados
- Codificación de datos con contraseña para acceder a ellos
- Estudio clasificado “sin riesgo”
- Declaración de Helsinki de 1964 adaptada a su última enmienda en 2004 y en Colombia a la resolución 008430 de 1993

RESULTADOS

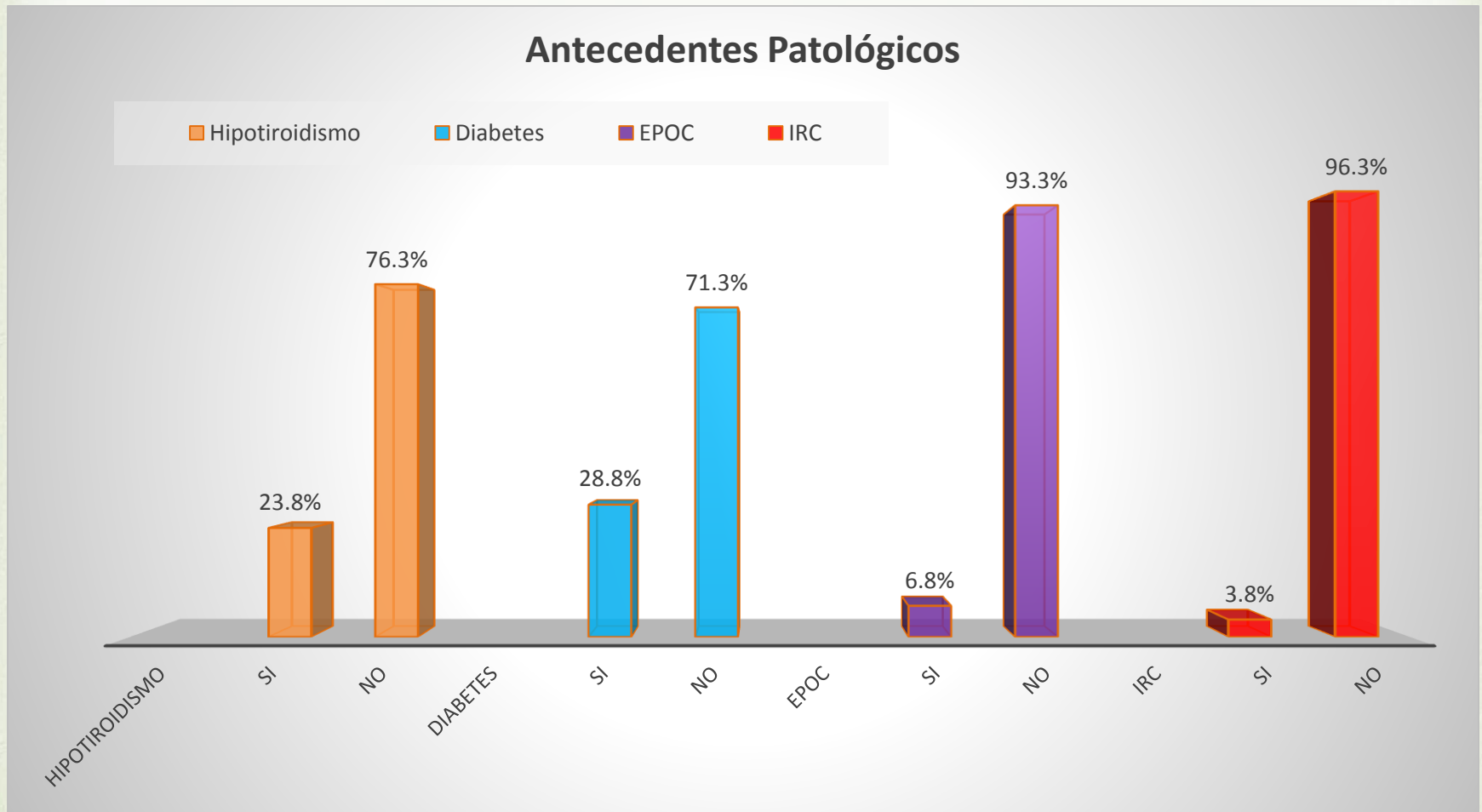
Análisis Descriptivo

	Muestra	Casos	Controles
	n= 400	n=200	n=200
Edad	66,9 (D.S 9,2 años)	61 (D.S 1,9 años)	67,3 (D.S 1,92 años)
Sexo			
Masculino	149 (37,3%)	64 (32%)	85 (42,5%)
Femenino	251 (62,8%)	132 (68%)	115 (57,5%)

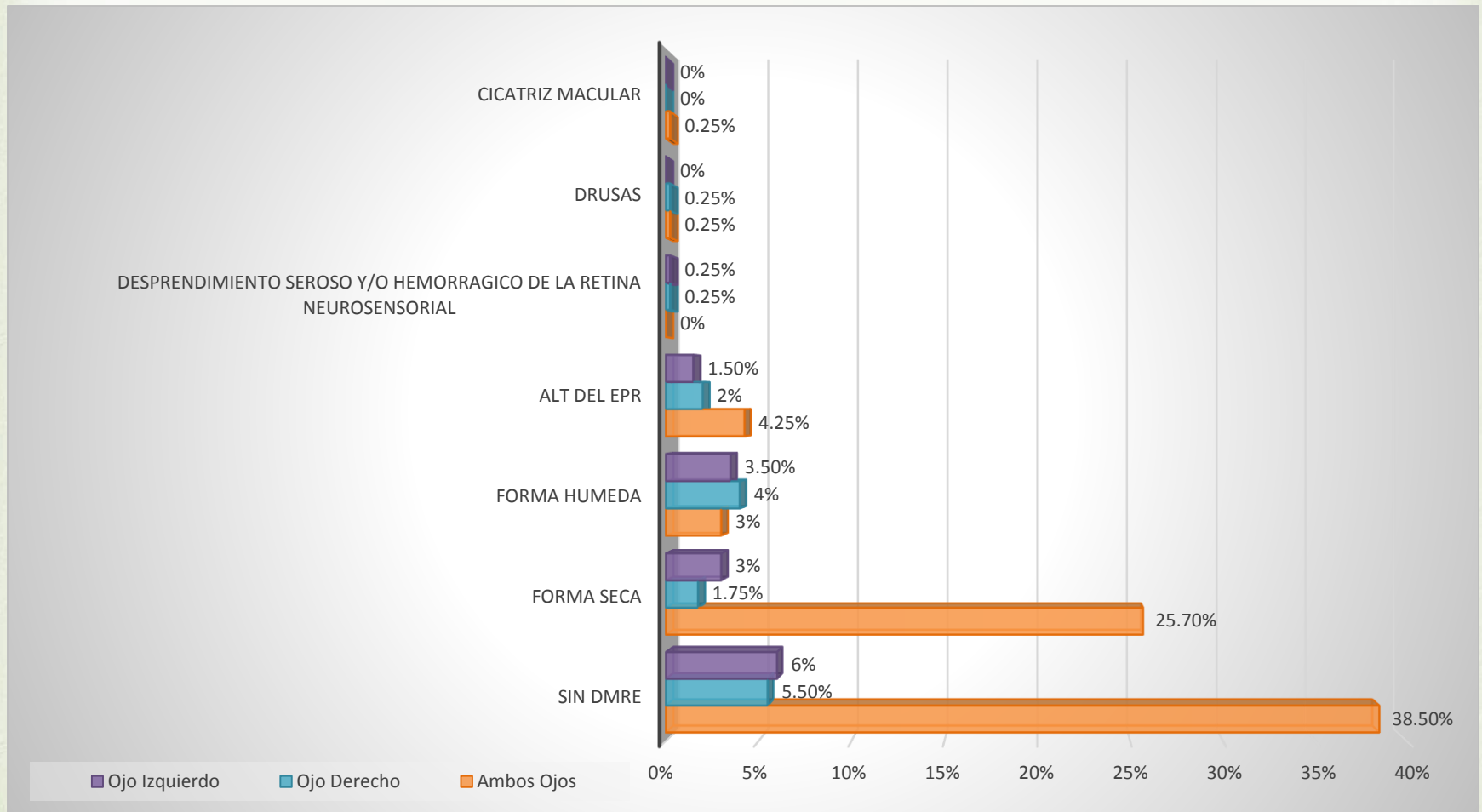
Análisis Descriptivo



Análisis Descriptivo

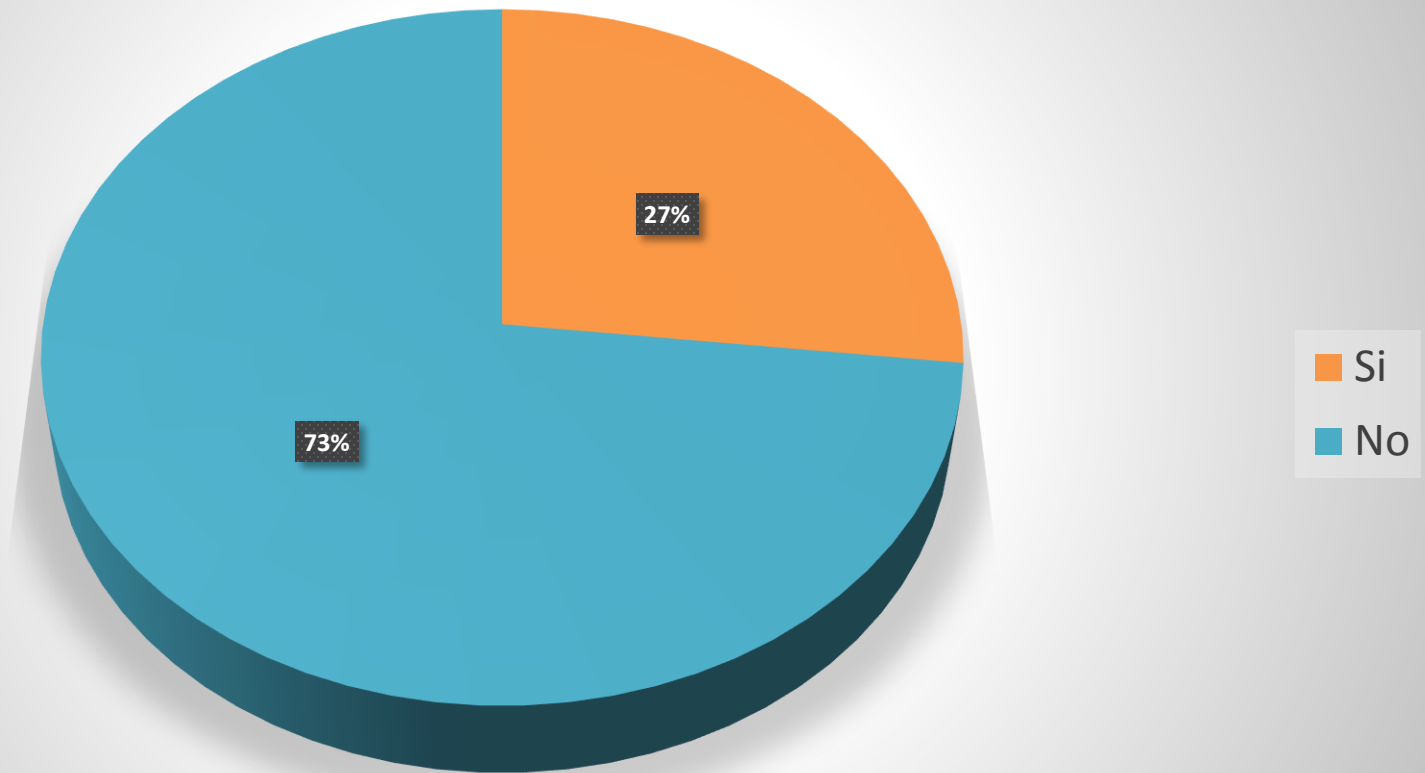


Análisis Descriptivo



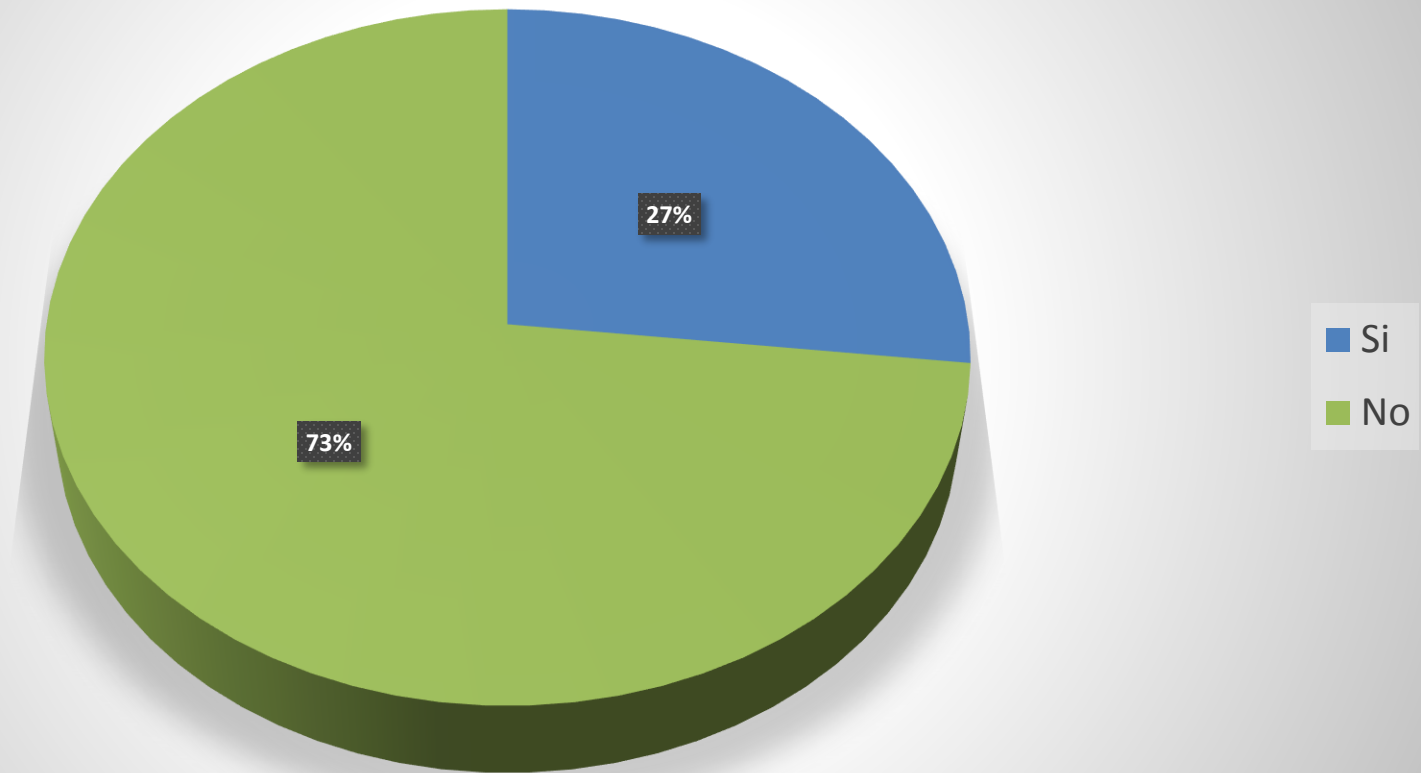
Análisis Descriptivo

Consumo de Estatinas



Análisis Descriptivo

Consumo de ASA



Análisis Descriptivo

	Comorbilidades		
	Muestra	Casos	Controles
	n= 400	n=200	n=200
	Frecuencia %	Frecuencia %	Frecuencia %
HTA			
• Sin HTA	163 (40,8%)	66 (33%)	97 (48,5%)
• HTA	150 (37,5%)	100 (50%)	50 (25%)
• HTA con DM	73 (18,3%)	26 (13%)	47 (23,5%)
• HTA con DM e IRC	6 (1,5%)	1 (5%)	5 (2,5%)
• HTA con IRC	8 (2(%))	7 (3,5%)	1 (0,5%)
Hipotiroidismo	95 (23,8%)	47 (23,5%)	48 (24%)
Oclusión Vascular	20 (5%)	2 (1%)	18 (9%)
EPOC	27 (6,8%)	18 (9%)	9 (4,5%)
DM	115 (28,8%)	32 (16%)	83 (41,5%)
IRC	15 (3,8%)	8 (4%)	7 (3,5%)

Análisis Bivariado

Factores de Riesgo	DMRE	Significancia
	Chi ²	
HTA	9,951	0,02
DM	31,744	0,000
IRC	0,69	0,792
Hipotiroidismo	0,14	0,96
Oclusión Vascular	13,474	0,000
EPOC	3,217	0,109
Consumo de Estatinas	1,033	0,366
Consumo de ASA	1,544	0,214

Análisis Multivariado

Factor de Riesgo	OR	IC Mínimo	IC Máximo	Significancia (p)
HTA	2,315	1,49	3,598	0,000
DM	4,626	2,823	7,582	0,000
Oclusión Vascular	13,549	3,023	60,724	0,001

Análisis Multivariado

HTA según JNC-8	OR	IC Mínimo	IC Máximo	Significancia (p)
HTA	2,315	1,49	3,598	0,000
HTA y DM	0,813	0,459	1,441	0,478
HTA con DM e IRC	0,294	0,034	2,574	0,269
HTA e IRC	10,288	1,237	85,581	0,031

DISCUSIÓN

- Durante la atención de los pacientes que acuden al Servicio de Angiografía Digital SAS, se ha intentado identificar de la manera más precisa los antecedentes patológicos personales, con el fin de reconocer si dentro de los mismos existen factores de riesgo que influyan en el desenlace de patologías oftalmológicas importantes como es la DMRE.
- En los resultados se encontró evidencia estadísticamente significativa como factor de riesgo la HTA para desarrollar DMRE (OR, 2,315 IC 1,49-3,58); The Rotterdam Study(18) encontró que elevaciones de las cifras tensionales, adicionando ateroesclerosis subclínica incidían de manera significativa en la aparición de DMRE. Nano et al(12) encontró en un estudio de Casos y Controles 1:1, que la HTA es un factor de riesgo (OR 2,1) para el desarrollo de la DMRE.

- el análisis bivariado y el modelo de regresión, donde se mostró una significancia estadística entre la DM y la DMRE (OR, 4.62; 95% IC, 2.82–7.58)(27); en Diabetes Mellitus and Risk of Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis, realizado por el departamento de oftalmología de la Universidad de Nanjing en China, determinó que la Diabetes Mellitus se considera un factor de riesgo importante en la DMRE, sobre todo en las etapas tempranas, ajustada por el sexo y la edad (OR, 1.21; 95% IC, 1.00–1.45).
- Dentro de otros factores estudiados se tuvo en cuenta el consumo de Asa Y Estatinas; Es sabido que las Estatinas se usan en el manejo de la hipercolesterolemia y como método de prevención en pacientes con alto riesgo cardiovascular. Nuestro estudio determinó que no existe relación con significancia estadística con el desarrollo de la DMRE ($p=0.366$). No se encontraron estudios que describieran algún tipo de relación entre el consumo de Estatinas y la DMRE.

- En un Meta análisis realizado por el departamento de oftalmología de la Universidad de Changai en China, determinó que el Uso de Asa no está relacionado con la DMRE. Hecho confirmado en el presente estudio, donde no se evidenció relación estadística significativa ($p=2,59$) ojo. Con respecto al consumo de Estatinas no se encontró información que relacionara este con la DMRE. En nuestro estudio se confirma la ausencia de relación estadística ($p=0.366$)(42).
- Al realizar el análisis de las diferentes variables consideradas como factores de riesgo, se determinó que enfermedades como: El Hipotiroidismo ($p=0,96$), Insuficiencia Renal Crónica ($p=0,96$) y EPOC ($p=,0109$), el consumo de Estatinas ($p=0,366$) y Asa ($p=0.214$), no presentaron significancia estadística, razón por la cual se descartaron en el momento de realizar la regresión logística, esto demostrado por valores $p > 0,05$.

- Los resultados arrojados por este estudio, ofrecen la posibilidad de desarrollar nuevas investigaciones de tipo prospectivo que ayuden a conocer más a fondo la evolución propia de la enfermedad, así como desarrollar estrategias más puntuales de prevención y control de factores de riesgo.

CONCLUSIONES

- Se determinó que la HTA es un factor de riesgo desencadenante de DMRE en la muestra analizada en Angiografía Digital SAS de la Sociedad de Cirugía Ocular en Bogotá.
- No se encontró relación significativa de la DMRE con HTA según su comorbilidad y manejo farmacológico de acuerdo al JNC-8.
- Se estableció que no existe relación entre la DMRE y las variables estudiadas: Hipotiroidismo, EPOC, IRC, Consumo de Estatinas y ASA.

ANEXOS

RUBROS	PARTIDAS		TOTAL
	Estudiantes	Universidad	
Investigador Principal	-		-
Investigador Secundario	-		-
Papel	\$14.000		\$14.000
Equipos			
Internet	\$50.000		\$50.000
Computadores			
Impresora	\$320.000		\$320.000
Equipo Técnico			
Transcriptor	\$900.000		\$900.000
Corregidor	\$400.000		\$400.000
Software	\$520.000		\$520.000
Microsoft Word			
Microsoft Excel			
MED System	-		-
Análisis etapa descriptiva	-		-
Análisis de etapa analítica	-		-
Imprevistos	\$500.000		
TOTAL			\$2.704.000

1. De Jong PTVM. Age-related macular degeneration. N Engl J Med [Internet]. 2006 Oct 5;355(14):1474–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17021323>
2. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. N Engl J Med [Internet]. 2008 Jun 12;358(24):2606–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550876>
3. Klein ML, Iii FLF, Francis PJ, Anne S, Chew EY, Hamon SC, et al. NIH Public Access. 2011;117(8):1554–9.
4. Manuscript A, Degeneration RM. NIH Public Access. 2014;33(2):414–22.
5. Lourdes D, Dra M, Veitzman S, Carlos J. Guía de atención básica en baja visión para oftalmólogos generales.
6. No Title. 2014;
7. Prado-serrano A, Robles-bringas DA. Maculopatía relacionada con la edad . Conceptos actuales , terapéutica y rehabilitación visual. 2003;77(3):94–104.
8. Parmeggiani F, Romano MR, Costagliola C, Semeraro F, Incorvaia C, D'Angelo S, et al. Mechanism of inflammation in age-related macular degeneration. Mediators Inflamm [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Feb 8];2012:546786. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3504473&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
9. Ortiz GE. Guías de Práctica Clínica Sociedad Colombiana de Oftalmología.
10. Art JC, Revisi CDE, Su JC. Discapacidad visual y ceguera en el adulto : Revisión de tema. 2011;30(2):170–80.
11. A FEA, G MO, Fundada HB, Medina CA, Paulo JD, Avila M, et al. r e v i s t a. 2009;(2).
12. Nano ME, Lansingh VC, Pighin MS, Zarate N, Nano H, Carter MJ, et al. Risk factors of age-related macular degeneration in Argentina. Arq Bras Oftalmol [Internet]. 2013;76(2):80–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23828466>

Querques G, Avellis FO, Querques L, Bandello F, Souied EH. Age-related macular degeneration. [Internet]. Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.). 2011 Jan [cited 2014 Feb 8]. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3102591&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

14. Sparrow JR, Yoon KD, Wu Y, Yamamoto K. Interpretations of fundus autofluorescence from studies of the bisretinoids of the retina. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(9):4351–7.

15. Cohen SY, Quentel G, Guiberteau B. ASOCIADA A LA EDAD (DMAE) 1ª Parte.

16. Manuscript A. Degeneration from Aging. 2014;1–49.

17. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Nov 25;351(22):2310–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15564546>

18. Van Leeuwen R. Blood Pressure, Atherosclerosis, and the Incidence of Age-Related Maculopathy: The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2014 Feb 8];44(9):3771–7. Available from: <http://www.iovs.org/cgi/doi/10.1167/iovs.03-0121>

19. Kent DL. Age-related macular degeneration: Beyond anti-angiogenesis. *Mol Vis* [Internet]. 2014 Jan;20(January):46–55. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3888498&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

20. Manuscript A. NIH Public Access. *Changes*. 2012;29(6):997–1003.

21. Gregor Z, Joffe L. Senile macular changes in the black African. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 1978 Aug;62(8):547–50. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1043282&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

22. By D. DETACHMENT AND DEGENERATION. 1972;LXX.

23. Coleman HR, Chan C, Iii FL, Chew EY. NIH Public Access. 2009;372(9652):1835–45.

24. James P a, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* [Internet]. 2014 Feb 5 [cited 2014 Jul 9];311(5):507–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24352797>

Colombianas G, El P, La YTDE, Arterial H. *Revista Colombiana De. Rev Colomb Cardiol*. 2007;186–317.

26. ATLAS de la DIABETES de la FID [Internet]. 2013. 160 p. Available from: http://www.fmdibabetes.org/fmd/des/SP_6E_Atlas_Full.pdf

27. Chen X, Rong SS, Xu Q, Tang FY, Liu Y, Gu H, et al. Diabetes mellitus and risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Oct 4];9(9):e108196. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4169602&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

28. Moon BG, Joe SG, Hwang J, Kim HK, Choe J, Yoon YH. Prevalence and risk factors of early-stage age-related macular degeneration in patients examined at a health promotion center in Korea. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2012 May;27(5):537–41. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3342546&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
29. Seddon JM, Reynolds R, Rosner B. Associations of smoking , body mass index , dietary lutein , and the LIPC genetic variant rs10468017 with advanced age-related macular degeneration. 2010;(July):2412–24.
30. Jaime GRL, Kashani AH, Saati S, Martin G, Chader G, Humayun MS. Acute Variations in Retinal Vascular Oxygen Content in a Rabbit Model of Retinal Venous Occlusion. *PLoS One*. 2012;7(11).
31. Kur J, Newman E a., Chan-Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease. *Prog Retin Eye Res*. 2012;31(5):377–406.
32. Dasari B, Prasanthi JR, Marwarha G, Singh BB, Ghribi O. Cholesterol-enriched diet causes age-related macular degeneration-like pathology in rabbit retina. *BMC Ophthalmol* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011 Jan [cited 2014 Mar 4];11(1):22. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3170645&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
33. Fletcher AE, Bentham GC, Agnew M, Young IS, Augood C, Chakravarthy U, et al. Sunlight exposure, antioxidants, and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 2008 Oct;126(10):1396–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18852418>
34. OCT en DMRE.pdf.
35. Carotene B. NIH Public Access. 2006;119(10):1417–36.
36. Schmucker C, Ehlken C, Agostini HT, Antes G, Ruecker G, Lelgemann M, et al. A safety review and meta-analyses of bevacizumab and ranibizumab: off-label versus goldstandard. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jan [cited 2015 Jan 9];7(8):e42701. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3411814&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
37. Abedi F, C DMEDS, Wickremasinghe S, Phth F. ANTI-VEGF TREATMENT IN NEOVASCULAR AGE – RELATED MACULAR DEGENERATION A Treat-and-Extend Protocol Over 2 Years.
38. Sophie R, Akhtar A, Sepah YJ, Ibrahim M, Bittencourt M, Do D V., et al. Aflibercept: a Potent Vascular Endothelial Growth Factor Antagonist for Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Other Retinal Vascular Diseases. *Biol Ther*. 2012;2(1).
39. Miller JW. Higher irradiance and photodynamic therapy for age-related macular degeneration (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2008;106:357–82.
40. Choroidal R, After N, Retinectomy P. MACULAR TRANSLOCATION SURGERY WITH 360-DEGREE. 2012;28(9):1221–7.
41. Calculo de dietas [Internet]. 2008. p. 1–8. Available from: papers2://publication/uuid/58227358-5F01-43D5-9363-EFE62619D2F9
42. Zhu W, Wu Y, Xu D, Li Y-H, Jun B, Zhang X-L, et al. Aspirin use and risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Feb 8];8(3):e58821. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3597550&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

GRACIAS