



INFECCIONES POR ENTEROVIRUS NO POLIO EN NIÑOS

NON POLIO ENTEROVIRUS INFECTIONS IN CHILDREN

Eduardo Ojeda Lewis¹, Nadejda Peremytcheva²

RESUMEN

Las infecciones por enterovirus no polio, virus pertenecientes a la familia de los Picornaviridae, son de una presentación frecuente en los niños y producen una gran variedad de manifestaciones clínicas que pueden ser de una severidad leve, como son los resfríos de verano y episodios febriles transitorios; hasta cuadros graves e inclusive amenazantes a la vida, como la meningoencefalitis viral y exacerbaciones graves de asma. Los niños son los más expuestos a estos virus. El diagnóstico puede ser muy simple y no requerir exámenes complementarios, así como requerir estudios laboratoriales complicados que demandan recursos importantes. El tratamiento es inespecífico, aunque en los últimos años se ha propuesto el uso de nuevos medicamentos antivirales, principalmente para los casos graves. La prevención consiste en medidas higiénicas generales; el uso de vacunas para algunos de estos virus aún se encuentra en evaluación. En el presente artículo hacemos una revisión de la información más reciente de la literatura internacional.

Palabras clave: Infecciones por enterovirus, pediatría (DeCS, BIREME),

ABSTRACT

Non-polio enterovirus infections, viruses belonging to the Picornaviridae family, are common in children and cause a wide variety of clinical manifestations that may be of mild severity, such as summer colds and transient febrile episodes; as well as serious and even life-threatening diseases, such as viral meningoencephalitis and severe exacerbations of asthma. Children are the most exposed to these viruses. The diagnosis can be very simple and does not require complementary exams, as well as requiring complicated laboratorial studies that demand important resources. The treatment is nonspecific, although in recent years the use of new antiviral drugs has been proposed, mainly for severe cases. Prevention consists of general hygienic measures; the use of vaccines for some of these viruses is still under evaluation. In this article we review the most recent information in international literature.

Key words: Enterovirus infections, pediatrics (MeSH, PubMed)

¹ Médico Pediatra. Universidad Privada de Tacna, Facultad de Ciencias de la Salud.

² Médico General. Red de Salud de Tacna, Dirección Regional de Salud de Tacna, Perú

INTRODUCCIÓN

Los primeros enterovirus descritos fueron los virus de la poliomielitis o poliovirus. En el año 1948 fue descubierto el virus Coxsackie (1), y años después los demás componentes de este gran grupo de agentes etiológicos causantes de diversas entidades nosológicas, las cuales varían, según su severidad, en cuadros de escasa importancia clínica hasta enfermedades que pueden comprometer la vida. Su incidencia real es desconocida ya que no son enfermedades de notificación epidemiológica y su identificación biológica no siempre está disponible en la práctica diaria y menos aún en países de recursos escasos como el nuestro. Los enterovirus pertenecen a la familia de los picornaviridae, ya que comparten características biológicas con virus como los rinovirus y otros. Esta familia de virus se caracteriza por su pequeño tamaño (pico – pequeño). Además son virus que contienen ARN monocatenario. Pueden afectar a humanos como a animales. En la Tabla 1 se puede observar la clasificación actual de los picornaviridae. En ella se puede observar la clasificación de los enterovirus en 9 grupos identificados con letras del alfabeto (especies A, B, C, D; las cuales afectan a los seres humanos, y las especies E, F, G, H, J; las que afectan sólo a los animales). Los rinovirus A, B, y C también pertenecen al género de los enterovirus (1). Los enterovirus reciben su nombre debido a la idea que su único lugar de hábitat era el intestino, sin embargo el descubrimiento de otros virus con las mismas características biológicas que afectan otros órganos y sistemas ha cambiado esa perspectiva, pero el término se aceptó como tal. Los virus Coxsackie fueron nombrados así por la pequeña localidad de New York en donde se identificó por primera vez su presencia. Los ECHO virus tomaron el nombre de las palabras en inglés: Enteric Cytopathogenic Human Orphan virus (2).

EPIDEMIOLOGÍA

Los enterovirus se transmiten de persona a persona por la vía fecal – oral, por la vía aérea y por la vía transplacentaria para los casos de infección perinatal. Se diseminan desde los órganos respiratorios de 1 a 3 semanas y por las heces de 2 a 8 semanas luego de la infección inicial. Son bastante estables en el medio ambiente, pueden permanecer viables por varios días y si son congelados, lo hacen en forma indefinida. El ácido gástrico no los elimina. El período de incubación depende del tipo de enfermedad, pero en promedio es de 2 a 7 días. Tienen una presentación estacional de verano – otoño y una distribución mundial. Los enterovirus causan enfermedad en todos los grupos etarios pero con mayor incidencia en los menores de 10 años. En un meta-análisis realizado en China se encontró que el 70% de los niños ya han sido infectados por el enterovirus 71 hacia los 5 años de edad (3).

PATOGÉNESIS

Los EVs se replican primariamente en las células epiteliales de la vía aérea y de la mucosa intestinal. Luego se diseminan hacia el tejido linfóide y ocurre la primera viremia, con la cual los viriones se distribuyen a los órganos del sistema retículoendotelial; desde allí se diseminan en forma hematogena durante la segunda viremia hacia los órganos y sistemas donde ejercerán su efecto citopático. Si el cerebro es el afectado se produce la meningoencefalitis viral. En esta fase de distribución hematogena se produce el exantema típico de algunas de las presentaciones clínicas que inducen estos virus, así mismo como la miocarditis, la pleurodinia e inclusive la afectación multi-orgánica. Muchos de los síntomas que se presentan son producto del efecto citopático del virus sobre los órganos afectados, pero el exantema y la miocarditis son efecto de la respuesta inmune del hospedero frente al virus. La mayoría de las personas logran erradicar el virus durante la segunda fase de viremia abortando la enfermedad sin afección de órganos y sistemas importantes (4).

CLÍNICA

Las presentaciones clínicas varían desde enfermedades muy leves (como los cuadros febriles sin otros síntomas) hasta la sepsis y la meningoencefalitis. Esto refleja la amplia variedad de virus pertenecientes a esta especie y a la respuesta inmune del hospedero. Inclusive, se ha reportado un riesgo incrementado de los niños afectados por enterovirus para desarrollar síndrome nefrótico (5).

La mayor parte de las infecciones provocadas por los enterovirus es asintomática. Pero se considera que la menor edad del paciente en el momento de la infección es un factor de riesgo no sólo para enfermedad sintomática sino para la mayor severidad de ésta.

La mayoría de los enterovirus son capaces de provocar un cuadro clínico caracterizado por alza térmica sin ningún otro síntoma identificable. La fiebre puede durar dos o tres días y presentar una recaída luego de 3 o 4 días.

ARTICULO DE REVISIÓN

Durante estos episodios febriles el paciente puede experimentar malestar general, cefalea, síntomas gástricos inespecíficos y dolor de garganta sin inflamación de la orofaringe. Este cuadro corresponde a la enfermedad febril bifásica (6).

Enfermedad Boca – mano – pie

Este cuadro puede ser provocado por el virus Coxsackie A6, A16, Coxsackie B, enterovirus 71 y los ECHO virus. Se caracteriza por fiebre alta (38 – 39°C) que dura dos o tres días, malestar general, disminución del apetito y aparición de lesiones ulcerativas en boca y lesiones vesiculares en manos (incluyendo palmas), pies (plantas), rodillas, glúteos y codos. Las lesiones remiten rápidamente y el niño se recupera completamente, sin secuelas. Se afectan con más frecuencia los lactantes y niños pequeños. Recientemente se ha descrito una forma atípica de esta enfermedad que se manifiesta con fiebre alta y extensas lesiones bulosas, inclusive con afectación neurológica grave en algunos casos (7). A pesar que es una enfermedad usualmente benigna se han reportado casos de extrema gravedad, principalmente los provocados por EV 71. Los factores de riesgo para desarrollar compromiso severo se identificaron en un estudio: ausencia de lesiones en boca, convulsiones y letargo (8).

Herpangina

Esta enfermedad se presenta con más frecuencia en niños de 3 a 10 años de edad. Los virus involucrados son el Coxsackie A6, Coxsackie B, enterovirus 71, y los virus Saffold 2 y 3. Luego de un corto período de malestar general, en forma abrupta se eleva la temperatura corporal hasta los 40°C. Casi en forma simultánea, aparece en la mucosa oral un enantema caracterizado por lesiones papulo-vesículo-ulcerosas, ubicado en la región de la orofaringe. Estas lesiones tienen un halo eritematoso y producen dolor al tragar alimentos. Los niños pequeños presentan sialorrea con frecuencia, producto de las dificultades para deglutir los alimentos. Después de una semana aproximadamente, la enfermedad cede en forma completa y sin secuelas.

Conjuntivitis hemorrágica aguda

Se inicia con sensación de ardor y dolor en uno de los ojos, fotofobia y lagrimeo; además se asocia hinchazón de los párpados. Rápidamente (en el transcurso de horas) se involucra el otro ojo. En la conjuntiva se observan hemorragias que dan la sensación de cuerpo extraño. El paciente afectado se recupera completamente al término de 3 o 4 días. La enfermedad es causada por el enterovirus 70 y el virus Coxsackie A24. Se pueden presentar brotes epidémicos extensos; el hacinamiento y las malas condiciones sanitarias son factores de riesgo para su diseminación. Se transmite a través de los fómites y de las manos contaminadas (9).

Pleurodinia

Esta presentación es causada por los virus Coxsackie B3 y B5. Pueden manifestarse brotes epidémicos que usualmente involucran a miembros de una misma familia. Se caracteriza por fiebre y dolor muscular agudo, tipo espasmos, que afectan a las regiones torácica y abdominal. El dolor es intenso y se presenta precedido de fiebre y en episodios recurrentes que tienen una duración de 30 minutos, empeora con la tos y la inspiración. Luego de 3 o 4 días el paciente se recupera completamente, sin embargo las recurrencias de la enfermedad son frecuentes. Afecta mayormente a niños mayores y adolescentes (10).

Miopericarditis viral

Cerca de la mitad de los casos de miopericarditis son causadas por enterovirus. El enterovirus más frecuentemente asociado a esta patología es el Coxsackie B5. Se produce en cualquier edad, pero los adolescentes y los adultos tienen mayor riesgo de enfermedad grave. Usualmente se presenta 2 o 3 semanas después de un episodio de infección respiratoria aguda y lo hace con dolor precordial usualmente exacerbado por la actividad física; disnea, cansancio, arritmias y fiebre que pueden durar aproximadamente dos semanas. Es posible la presentación de casos con evolución fulminante que provoca la muerte por falla cardíaca aguda, pero no es lo más frecuente. La mayoría de los pacientes afectados se recuperan completamente sin ningún signo de discapacidad física (11).

Meningitis aséptica

El 90% de las meningoencefalitis virales en menores de 1 año y más del 50% de las mismas en niños mayores, adolescentes y adultos son provocadas por enterovirus.

ARTICULO DE REVISIÓN

El virus más frecuentemente asociado es Coxsackie B5, así como varios de los ECHO virus. Además el enterovirus 71 causante de herpangina también puede manifestar una meningoencefalitis agresiva e inclusive provocar la muerte, esto se ha reportado con más frecuencia en el continente asiático (12).

El cuadro se inicia con fiebre y malestar general, dolor de cabeza, náuseas y vómitos; a veces se puede observar un cuadro respiratorio agudo. No todos los pacientes presentan rigidez de nuca. En algunos pacientes se presenta un exantema que en ocasiones puede ser de tipo petequeal. La evaluación del LCR muestra pleocitosis moderada (unos cuantos cientos de células por mm³) de predominio neutrofilico inicialmente, que luego se torna linfocitario. La glucosa se mantiene normal y hay un leve incremento de las proteínas. La mayoría de los pacientes se recuperan completamente (13, 14). En el Perú durante los años 2008 al 2010 se realizó un estudio prospectivo para la determinación de la frecuencia de las afecciones del SNC por enterovirus en niños hospitalizados en el Hospital Cayetano Heredia de Lima, los investigadores encontraron que más del 50% de los casos de infecciones del SNC de origen no bacteriano fueron causadas por enterovirus y la mayoría se produjo durante los meses de verano (15).

Parálisis no poliomiélica

Se refiere así al compromiso neurológico caracterizado por parálisis flácida de origen no poliomiélico causado por los virus Coxsackie A y el enterovirus 71, que han provocado brotes epidémicos en diferentes partes del mundo. La sintomatología es variada, pero usualmente son casos menos severos que los inducidos por los poliovirus y con menos compromiso bulbar. Se han descrito también casos de mielitis transversa y síndrome de Guillain Barre.

Exantema inespecífico

Este cuadro es producido por el virus Coxsackie A16 mayormente, y se manifiesta con fiebre de 1 a 2 días y la aparición de exantema que puede tener diversas características: papular, petequeal, urticarial, vesicular e inclusive purpúrico. El cuadro remite espontáneamente.

Eccema coxsackium

Esta entidad nosológica ha sido descrita recientemente en los niños que padecen dermatitis atópica y consiste en la exacerbación de las fisuras y grietas en la piel junto con la aparición de vesículas sobre las lesiones eccematosas previas. El agente causante es el virus Coxsackie A6. Tiene una evolución menos agresiva que la complicación herpética de la dermatitis atópica. El diagnóstico diferencial debe realizarse con esa entidad (16).

Exacerbación de asma

El enterovirus D68 provoca un cuadro respiratorio que exacerba el asma y/o las sibilancias recurrentes diagnosticadas previamente (17, 18). En EEUU se reportó un brote epidémico durante el año 2014. Los estudios que se han llevado a cabo han demostrado que estos niños tuvieron cuadros más severos que los demás, con mayor incremento de uso de oxígeno y de terapias de rescate (19, 20).

Infecciones por enterovirus en neonatos

Es posible el paso transplacentario de enterovirus hacia el feto y la manifestación clínica de enfermedad perinatal. Usualmente se produce dentro de los primeros 7 días de vida y la variedad de manifestaciones clínicas es amplia, desde episodios febriles inespecíficos hasta la muerte por sepsis. Los virus más frecuentemente identificados son ECHO virus 6, 9 y 11, virus Coxsackie B y el serotipo 3 de los poliovirus (21).

DIAGNÓSTICO

En algunas de las presentaciones clínicas no es necesario realizar exámenes laboratoriales para definir el diagnóstico. Sin embargo, si fuera necesario se puede recurrir a 3 tipos de exámenes complementarios: a) La identificación del tipo de virus mediante las técnicas moleculares como son la reacción en cadena de la polimerasa. Este método es el más confiable dada su alta sensibilidad y especificidad; b) El cultivo viral, la sensibilidad es baja y además requiere entre 2 a 5 días para obtener el crecimiento viral luego de la inoculación; c) Serología, es el método menos preferido, debido a que se requiere comparar los títulos en la fase aguda de la enfermedad y en la fase de convalecencia; adicionalmente existe solapamiento de los anticuerpos entre las diferentes especies virales, lo cual disminuye su especificidad (2).

TRATAMIENTO

No existe, al momento, tratamiento específico para las enfermedades provocadas por enterovirus. Sin embargo, en los casos muy severos como cardiopericarditis o meningoencefalitis se ha probado el uso de Inmunoglobulina inespecífica endovenosa (IVIG, por sus siglas en inglés) con relativo éxito. De la misma forma, en algunos hospitales se ha implementado el uso de un nuevo antiviral, el pleconaril. Al parecer tiene efectos positivos en el tratamiento de la meningoencefalitis reduciendo el número de días de enfermedad (2).

PREVENCIÓN

Medidas tan simples como el lavado de manos pueden evitar un gran número de casos de infecciones provocadas por estos gérmenes. La correcta disposición de las excretas a través de redes de alcantarillado es otra medida de suma importancia. Cuando el niño se encuentre enfermo lo mejor es aislarlo de los demás, si es que éste acude a guarderías o instituciones educativas. En China se han desarrollado vacunas contra el enterovirus 71, sin embargo éstas aún no han sido licenciadas fuera de ese país (21).

CONCLUSIÓN

Los enterovirus pertenecen a la familia de los picornaviridae y son responsables de una diversa gama de cuadros clínicos en los niños, los cuales pueden manifestarse con presentaciones leves, como la fiebre bifásica, así como de una forma más severa y amenazante a la vida, como es el caso de la meningoencefalitis viral, las exacerbaciones de asma y la sepsis. Su frecuencia en la edad pediátrica es muy alta y se desconoce con certeza cuál es su incidencia real. Los enterovirus son los gérmenes que con más frecuencia causan meningoencefalitis aséptica en niños. Descripciones más recientes nos ponen en evidencia nuevas formas de presentación de estos virus como por ejemplo, las exacerbaciones severas de asma y el eccema coxsackium. Algunas de las presentaciones clínicas como la fiebre bifásica, la herpangina, la enfermedad boca-mano-pie no requieren identificación viral para el diagnóstico. Sin embargo otras entidades como la miocardiopericarditis viral, la meningoencefalitis aséptica, la pleurodinia, la parálisis flácida no poliomiélica, las exacerbaciones severas de asma, sí requieren de estudios laboratoriales para tener un diagnóstico más certero, lo cual redundará en tratamientos más específicos.

Para tratar estas enfermedades se puede usar la IVIG (inmunoglobulina intravenosa) o el pleconaril (antiviral). La prevención consiste en medidas higiénicas generales. La vacuna contra el EV 71 está en evaluación en China.

Tabla 1: Familia de Picornaviridae

Familia : Picornaviridae		
Genero	Especies	Genotipos
Enterovirus	Enterovirus A	CV-A2, CV-A3, CV-A4, CV-A5, otros CV-A
		EV-71, EV-76, EV-86, otros EV
		SV-19, SV-43, otros SV
	Enterovirus B	CV-B1, CV-B2, CV-B3, otros CV-B
		E-2, E-3, E-4, otros E
		EV-69, EV-73, EV-74, otros E
Enterovirus C	PV-1, PV-2, PV-3	
	CV-A1, CV-A11, CV-A13, otros CV-A	
Enterovirus D	EV-95, EV-96, EV-99, otros EV	
	EV-68, EV-70, EV-94, EV-111, EV-120	
Paraechovirus	Rinovirus A,B,C	
	Enterovirus E,F,G,H,I(Afectan animales)	
Hepatovirus	Paraechovirus A	
	Paraechovirus B	
Aphthovirus	Virus de la hepatitis A	
	Virus de la enfermedad Boca-mano-pie	
Cardiovirus	Virus de la rinitis equina A	
	Virus de la encefalomiocarditis	
Otros 24 Géneros	Thellovirus	Virus Saffold

CV - virus Coxsackie, EV – enterovirus, SV – virus Saffold, PV – poliovirus.

Modificado de: De Crom SCM, Rossen JWA, van FurthAM, Obihara CC.

Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview. Eur J Pediatr 2016;175:1023–1029.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. De Crom SCM, Rossen JWA, van Furth AM, Obihara CC. Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview. *Eur J Pediatr* 2016;175:1023–1029. DOI 10.1007/s00431-016-2725-7.
2. Noor A, Krilov LR. Enterovirus Infections. *Pediatr Rev* 2016;37:505-515 DOI: 10.1542/pir.2016-0103
3. Yang B, Wu P, Wu JT, Lau EH, Leung GM, Yu H, et al. Seroprevalence of Enterovirus 71 Antibody Among Children in China: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Dec;34(12):1399-406. DOI:10.1097/INF.0000000000000900.
4. Jain S, Patel B, Bhatt GC. Enteroviral encephalitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment advances. *Pathog Glob Health*. 2014 Jul;108(5):216-22. DOI: 10.1179/2047773214Y.0000000145
5. Lin JN, Lin CL, Yang CH, Lin MC, Lai CH, Lin HH, et al. Risk of Nephrotic Syndrome following Enteroviral Infection in Children: A Nationwide Retrospective Cohort Study. *PLoS One*. 2016 Aug 10;11(8):e0161004. doi:10.1371/journal.pone.0161004. eCollection 2016
6. Colvin JM, Muenzer JT, Jaffe DM, Smason A, Deych E, Shannon WD, et al. Detection of viruses in young children with fever without an apparent source. *Pediatrics*. 2012 Dec;130(6):e1455-62. doi: 10.1542/peds.2012-1391. Epub 2012 Nov 5.
7. Neri I, Dondi A, Wollenberg A, Ricci L, Ricci G, Piccirilli G, et al. Atypical Forms of Hand, Foot, and Mouth Disease: A Prospective Study of 47 Italian Children. *Pediatr Dermatol*. 2016 Jul;33(4):429-37. doi: 10.1111/pde.12871. Epub 2016 Jun 13
8. Owatanapanich S, Wutthanarungsan R, Jaksupa W, Thisyakorn U. Risk Factors for Severe Enteroviral Infections in Children. *J Med Assoc Thai*. 2016 Mar;99(3):322-30
9. Zhang L, Zhao N, Huang X, Jin X, Geng X, Chan TC, et al. Molecular epidemiology of acute hemorrhagic conjunctivitis caused by coxsackievirus A type 24 variant in China, 2004-2014. *Sci Rep*. 2017 Mar 23;7:45202. doi: 10.1038/srep45202
10. Leendertse M, van Vugt M, Benschop KS, van Dijk K, Minnaar RP, van Eijk HW, et al. Pleurodynia caused by an echovirus 1 brought back from the tropics. *J Clin Virol*. 2013 Oct;58(2):490-3. doi: 10.1016/j.jcv.2013.06.039. Epub 2013 Aug 12
11. Schlapbach LJ, Ersch J, Balmer C, Prêtre R, Tomaske M, Caduff R, et al. Enteroviral myocarditis in neonates. *J Paediatr Child Health*. 2013 Sep;49(9):E451-4. doi: 10.1111/jpc.12248. Epub 2013 May 28
12. Teoh HL, Mohammad SS, Britton PN, Kandula T, Lorentzos MS, Booy R, et al. Clinical Characteristics and Functional Motor Outcomes of Enterovirus 71 Neurological Disease in Children. *JAMA Neurol*. 2016 Mar;73(3):300-7. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4388
13. Rudolph H, Schrotten H, Tenenbaum T. Enterovirus Infections of the Central Nervous System in Children: An Update. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 May;35(5):567-9. doi:10.1097/INF.0000000000001090
14. Paticheep S, Kongsangdao S. Viral infection of central nervous system in children: one year prospective study. *J Med Assoc Thai*. 2011 Dec;94 Suppl 7:S24-31
15. Espinoza IO, Ochoa TJ, Mosquito S, Barletta F, Hernández R, Medina Mdel P, et al. [Enteroviral central nervous system infections in children treated at a hospital in Lima, Peru]. [Article in Spanish]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011 Dec;28(4):602-9
16. Horsten HH, Fisker N, Bygum A. Eczema Cocksackium Caused by Cocksackievirus A6. *Pediatr Dermatol*. 2016 May;33(3):e230-1. doi: 10.1111/pde.12874. Epub 2016 Apr 18
17. Lugo D, Krogstad P. Enteroviruses in the early 21st century: new manifestations and challenges. (*Curr Opin Pediatr*. 2016 Feb;28(1):107-13. doi: 10.1097/MOP.0000000000000303
18. Carney S, Brown D, Siqueira MM, Dias JP, da Silva EE. Enterovirus D68 detected in children with severe acute respiratory illness in Brazil. *Emerg Microbes Infect*. 2015 Oct;4(10):e66. doi: 10.1038/emi.2015.66. Epub 2015 Oct 28
19. Schuster JE, Selvarangan R, Hassan F, Briggs KB, Hays L, Miller JO, et al. Clinical Course of Enterovirus D68 in Hospitalized Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Mar;36(3):290-295. doi: 10.1097/INF.0000000000001421
20. Asner SA, Petrich A, Hamid JS, Mertz D, Richardson SE, Smieja M. Clinical severity of rhinovirus/enterovirus compared to other respiratory viruses in children. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014 Jul;8(4):436-42. doi: 10.1111/irv.12255. Epub 2014 May 7
21. Haston JC, Dixon TC. Nonpolio enterovirus infections in neonates. *Pediatr Ann*. 2015 May;44(5):e103-7. doi: 10.3928/00904481-20150512-09
22. Li R, Liu L, Mo Z, Wang X, Xia J, Liang Z, et al. An inactivated enterovirus 71 vaccine in healthy children. *N Engl J Med*. 2014 Feb 27;370(9):829-37. doi: 10.1056/NEJMoa1303224

Enviado : 14-03-2018
Aceptado : 31-12-2017