



Carga de la enfermedad renal crónica en México

Concepto de los estudios de la carga global de la enfermedad

Global burden of disease of chronic kidney disease in Mexico

Marisol Torres-Toledano,^a Víctor Granados-García,^b Luis Rafael López-Ocaña^c

La carga global de la enfermedad (CGE) es una metodología que evalúa los riesgos poblacionales ante una enfermedad o lesión como el conjunto de los efectos de mortalidad y discapacidad que estos representan para los sistemas de salud. La enfermedad renal crónica (ERC) es una enfermedad con alta mortalidad, discapacidad y altos costos para los sistemas de salud. La revisión de los datos generados por el Instituto para la Medición y Evaluación de la Salud, sede del grupo de estudio de la CGE, muestran que, a nivel global, la mortalidad por ERC se ha incrementado en 108% de 1990 a 2015. La principal causa que genera la muerte por ERC en México es la diabetes mellitus, cuyo impacto en mortalidad ha progresado de encontrarse en el lugar 19 por nefropatía diabética en 1990, a ser la tercera causa de muerte en 2015, representando un incremento de 670%. Las edades con más mortalidad se sitúan entre los 45 a 75 años. La Ciudad de México cuenta con mayor mortalidad por ERC y mayor número de DALYs (Disability-adjusted life years), con 1559.71 por 100 mil habitantes. El estado con menor número de muertes es Baja California, y Quintana Roo es el estado con menor número de DALYs (766.32 por cada 100 000 habitantes).

El enfoque de la carga global de la enfermedad (GBD, por sus siglas en inglés: Global Burden Disease) es un proyecto científico y sistemático para cuantificar la magnitud comparativa de la pérdida de la salud como consecuencia de enfermedades, lesiones, factores de riesgo en función de la edad, el sexo y la ubicación geográfica en momentos específicos. Esta es una iniciativa conjunta de investigadores, países e instituciones para lo cual el Instituto para la Medición y Evaluación de la Salud (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME de Washington, D.C.) actuó como centro de coordinación del estudio.¹

El primer estudio fue publicado en 1993, habiendo importantes avances en las publicaciones para el 2013 y el 2015.

Según el concepto de la Organización Mundial de la Salud (OMS),² el análisis de la GBD permite la evaluación de los riesgos y beneficios en términos económicos de las enfermedades desde el punto de morbilidad, lo que, a su vez, permite evaluar las políticas públicas y sus intervenciones. La carga de la enfermedad informa sobre muerte prematura y discapacidad, como medida de salud de la población, siendo una herramienta para determinar las prioridades en salud. La información permite observar la transición de la enfermedad en el tiempo a nivel mundial, regional y local.

Para establecer la salud poblacional se combina información sobre la mortalidad y los outcomes no fatales para proveer una perspectiva única de los niveles de salud y las causas que contribuyen a la pérdida de la salud. Hoy día, los esfuerzos metodológicos y tecnológicos del grupo han permitido realizar mediciones a nivel global, regional y subnacional, esto permite evaluar cuáles enfermedades, lesiones y factores de riesgo contribuyen a la pérdida de salud de las poblaciones. Y, además, facilita a los tomadores de decisiones, investigadores y ciudadanos enten-

Keywords Palabras clave

Cost of illness	Costo de enfermedad
Chronic kidney disease	Enfermedad renal crónica
Mexico	México

^aDivisión de Hospitales, Coordinación de Atención Integral en Segundo Nivel, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

^bUnidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Área de Envejecimiento, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

^cCoordinación de Atención Integral en Segundo Nivel, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Marisol Torres Toledano
Teléfono: (55) 5286 2109
Correo electrónico: marisol.torrest@imss.gob.mx

Recibido: 23/03/2017

Aceptado: 30/03/2017

The Global Burden of Disease (GBD) is a methodology that evaluates risks to the population risks when confronted with a disease or injury, such as the entirety of the effects of mortality and disability that these represent for health systems. The chronic kidney disease (CKD) is an entity with high mortality, high disability, and high health-intervention costs. The review of the data generated by the Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), the headquarters of the GBD Study Group, show that at worldwide level, CKD-associated mortality has increased 108% since 1990 to 2015. The main cause that generates death by CKD in Mexico

is diabetes mellitus, whose impact on mortality has progressed, being found in 19th place for diabetic nephropathy in 1990 to the 3rd cause of death in 2015, representing a 670% increase. Ages with greatest mortality are situated between 45 and 75 years, generating a greater impact on disability-adjusted death in women. Mexico City has the greatest CKD-related mortality and a greatest number of DALY (Disability-Adjusted Life Years): 1,559.71 per 100 000 inhabitants. The Mexican state with the lower number of deaths is Baja California, and Quintana Roo is the state with the lower number of DALY (766.32 per 100 000 inhabitants).

Abstract

der los principales problemas y generar acciones para ello.³

¿A partir de qué datos se calcula la carga de la enfermedad? Para México, los datos provienen de los registros administrativos generados por el Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI) y por la Dirección General de Información en Salud (DGIS), los datos básicos de las causas de muerte se toman de las agrupaciones de diagnósticos y procedimientos con base en las revisiones 9ª y 10ª de la CIE, con criterios específicos para la corrección de la mala clasificación de acuerdo a metodologías estandarizadas.^{4,5}

El presente análisis se basó en la utilización el visualizador de datos del IHME, a partir del cual se realizaron los análisis por datos globales, regionales y, finalmente, de México, con la evaluación para subregiones recientemente instalada (2015) lo que permitió conocer la distribución por género de las variables: 1) Mortalidad (muertes); 2) Años de vida perdidos (YLLs/100 000 habitantes); 3) Años vividos con discapacidad (YLDs/100 000 habitantes), y 4) Años de vida ajustados por discapacidad (DALYs/100 000 habitantes).

Para los datos de México, durante el 2015, el IHME abrió los datos subnacionales, lo que permite una alta precisión en la información epidemiológica registrada.

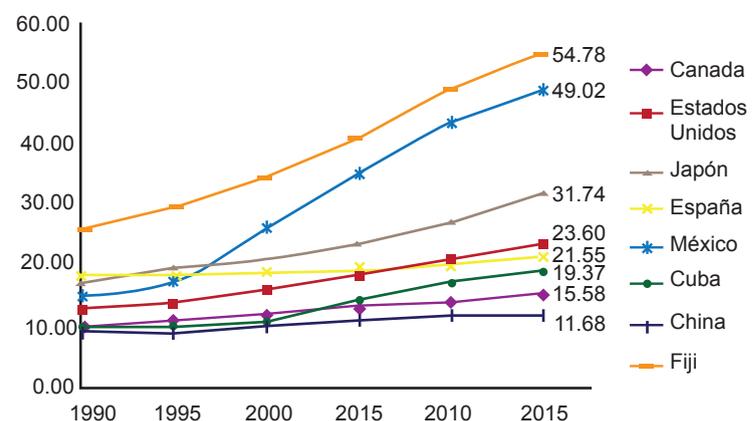
El estudio de carga de la enfermedad en 1990, propone a los DALYs (años de vida ajustados por discapacidad) como media de la carga de la enfermedad, y es calculada por la suma de los años de vida perdidos y los años vividos con discapacidad.⁶ Los años de vida perdidos (YLLs) se calculan con referencia a los nuevos estándares de la esperanza de vida para cada edad. Y los años de vida vividos con discapacidad (YLDs) son derivados del producto de la prevalencia de la secuela asociado al peso de la discapacidad. Los últimos ajustes metodológicos se realizaron en el 2010.⁶

GBD de la enfermedad renal crónica en el mundo

El reporte del estudio de la GBD en 2015 para la enfermedad renal crónica (ERC) estima que en 1990 hubo, en promedio, 592 921 muertes en el mundo, que para 2013 aumentaron a 1 234 931 (progresión de 108.28%). La tasa de muerte a nivel mundial para todas las edades por ambos sexos aumentó de 11.18 a 16.75 por 100 000 habitantes en el mismo periodo. En la figura 1 se muestra la progresión de mortalidad por ERC en algunos países de 1990 al 2015.

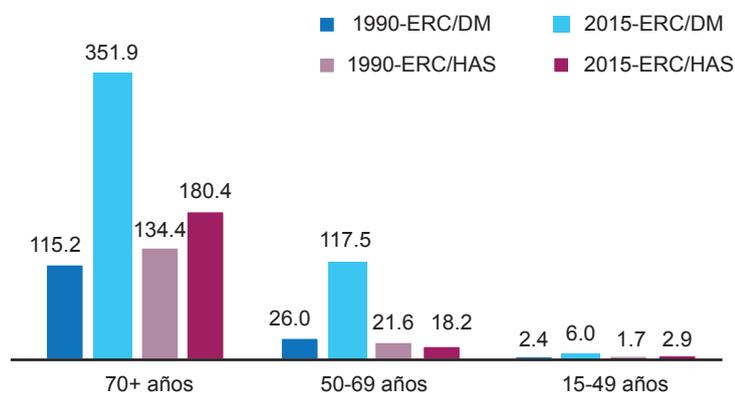
De acuerdo con las estimaciones, la ERC para el 2015 a nivel mundial representó el 1.24% de todas la muertes, y el 1.62% del total de años de vida perdidos (equivalente a 27.086 millones de YLLs totales), así como el 1.04% del total de años vividos con discapacidad (equi-

Figura 1 Progresión de tasas de mortalidad para algunos países, por ERC para todas las edades y ambos géneros, de 1990 a 2015



Fuente: Tasa por 100 000 habitantes. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2015. Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2016

Figura 2 Progresión de ERC en México de 1990 a 2015 por las principales causas, por grupos de edad para ambos géneros



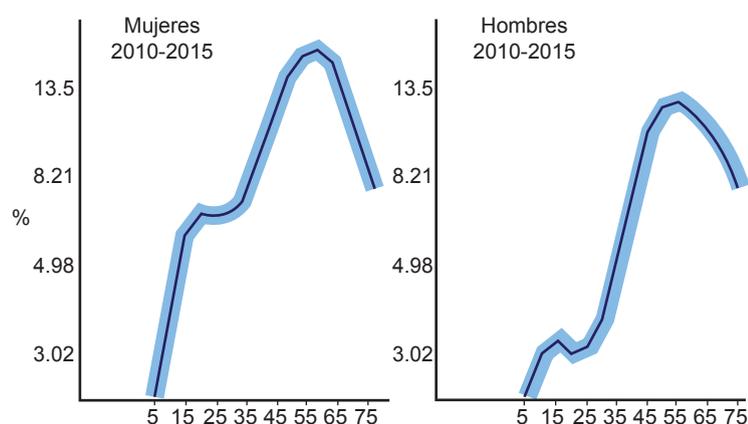
Fuente: Tasa por 100 000 habitantes. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2015. Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2016

valente a 8 172 754.23 YLDs totales) y el 0.84% del total de años de vida ajustados por discapacidad (equivalente a 32 259 670.17 DALYs totales). Para la región de América Central, la ERC fue la causa del 4.6 % de todas las muertes, el 5.47% de todos los YLLs, el 1.57% de todos los YDLs, y el 2.83% del total de DALYs.

GBD de la enfermedad renal crónica en México

La ERC representa una condición de salud con un alto impacto dentro del grupo de enfermedades crónicas

Figura 3 Distribución en porcentajes de las muertes por ERC en México por grupos de edad y por género, 2010-2015



Fuente: Sobre base logarítmica. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2015

no transmisibles (ECNT), y su posición en términos del efecto en la GBD ha cambiado de manera significativa en los últimos años para México.^{7,8,9,10,11}

Para el primer nivel de agregación, en poco más de dos décadas, la muerte por ECNT se incrementó en 40%; pasó de una tasa en 1990 de 294.25 por 100 000 habitantes, a una tasa de 431.32 muertes por 100 000 habitantes, lo que representó el 56.57% de todas las muertes para México por ECNT.

Para un nivel de agregación 2, el grupo de diabetes mellitus/urogenitales/sangre/endocrinológicas correspondió al 20% de las muertes por ECNT, con un incremento del 101.7% de 1990 al 2015, para situarse en segundo lugar de causas de muerte después del grupo de enfermedades cardiovasculares.

En el nivel de agregación 3, el subgrupo de enfermedades correspondiente a ERC pasó de ocupar el lugar 11 en 1990 con 2.84% de muertes para todas las causas (tasa de 14.77/100 000) a ocupar el tercer lugar en 2015, correspondiendo al 9% de muertes para todas las causas (tasa de 49.02/100 000). Esto representa una progresión de 231.94% en 25 años.

Para el nivel de agregación 4 que describe la enfermedad que origina la ERC, permite saber que en México la ERC por diabetes mellitus (ERC/DM) y la ERC por hipertensión arterial sistémica (ERC/HAS) pasaron de ser el 2.32% de todas las causas en 1990, a ser el 6.57% de todas las causas. En 1990 la ERC/DM ocupaba el lugar 19 como causa de muerte (tasa 6.68/100 00) y la ERC/HAS el lugar 20 (tasa 6.56/100 000). En el 2015 la ERC/DM ocupó el tercer lugar (tasa de 34.7/100 000) y la ERC/HAS el décimo lugar (tasa de 11.98/100 000), representando una progresión en 25 años de 82.77% para la ERC/HAS y del 419.34% para la ERC/DM (figura 2).

El envejecimiento es un importante factor que ha incrementado la prevalencia de la ERC, por lo que se realiza un análisis de las muertes por grupo de edad. Al realizar el análisis con respecto al porcentaje total de muertes relacionado a las edades se observa que las distribuciones de las curvas son diferentes, aunque los picos máximos se alcanzan a las edades de entre 55 y 65 años (figura 3). Al comparar la diferencia de grupos de edad por causa que origina las muertes tenemos que la diabetes, como causa de daño renal, ha tenido mayor progresión. Visualizando que por un paciente de 15 a 49 años que muere por ERC/DM, mueren 19 pacientes de 50 a 69 años, y 58 pacientes de 70 o más años.

La figura 4 agrupa una comparación de la progresión en 25 años de los indicadores de la carga de la ERC para México, que incluyen además de la tasa de mortalidad las tasas de YDLs y DALYs.

Durante el 2016 se publicaron cifras subnacionales, lo que permitió conocer datos de entidades estatales en México, dadas las variaciones de región a región

con las que cuenta el país. San Luis Potosí, Aguascalientes y Baja California se reportaron como las entidades en México con menor número de muertes por ERC en el 2013. Mientras que la Ciudad de México, Veracruz, Puebla, Guerrero y Morelos se sitúan como los 5 estados con mayor número de muertes por esta causa (figura 5). Con respecto a las muertes ajustadas por discapacidad, en 2013 el Distrito Federal generó 1559.71 DALYs/100 000, mientras que Quintana Roo generó 766.32 DALYs/100 000 por ERC.

Tópico de divergencia para los análisis a partir de las fuentes primarias en México

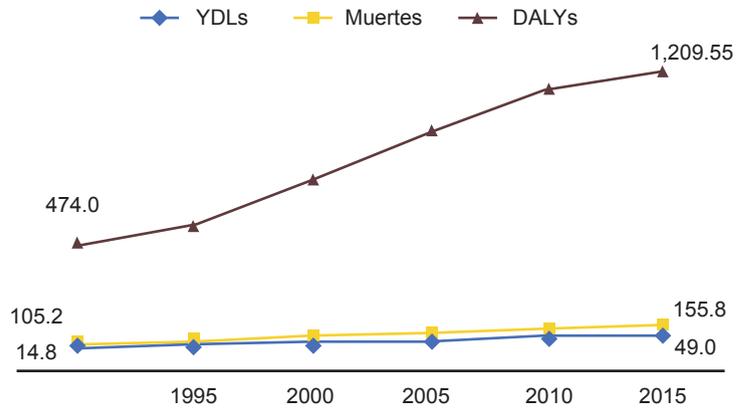
Las cifras de muerte por ERC por GBD son 62 273 casos durante el 2015 (nivel de agregación 3). Aclarando que la fuente primaria de los estudios de GBD son las referencias que hacen los países (casi) siempre con respecto al Código Internacional de Enfermedades en su versión 10.¹²

Los reportes de causas de muerte en México por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía sitúan en el lugar once la insuficiencia renal,¹³ con una cifra de 11 983 muertes para el 2013 (cuadro I). Datos que para su elaboración utiliza el Listado Mexicano de Enfermedades con el código 38C, el cual excluye en la medición: la enfermedad renal hipertensiva, la nefropatía por diabetes, la glomerulonefritis y las enfermedades congénitas como causas de insuficiencia renal, motivo por el cual las cifras son distintas, lo que pudiera generar diferencias de comparación dependiendo de la fuente utilizada.

Dadas las diferencias entre una y otra fuente, en este trabajo se realizó una revisión de las bases de datos abiertas presentadas por la Dirección de Información en Salud para las defunciones,¹⁴ con las cifras del 2012, las cuales reportan la causa básica de la defunción en código CIE 10, y junto con el código de la Lista Mexicana de Enfermedades, se buscó el CIE 10 de: insuficiencia renal crónica (N18-N19): 19 440 casos; alteraciones congénitas del riñón (Q60): 229 casos; complicaciones renales de diabetes (E10.2-E14.2): 33 105 casos; enfermedad cardiorenal hipertensiva: (I13): 917 casos; que en conjunto suman 53 691 casos, cifra mucho más relacionada al dato publicado por el proyecto GBD, considerando que para los análisis a dicha base de datos hechos para este artículo no se contó con la base completa que incluyera todos los diagnósticos considerados en el certificado de defunción, además de no ser la finalidad del presente trabajo, sino únicamente mostrar las relaciones entre las fuentes primarias que permiten el análisis.

La información obtenida de estas fuentes primarias añade mediante la metodología de la GBD resultados de impacto epidemiológico y económico a los siste-

Figura 4 Progresión de los Indicadores de GBD para ERC de 1990 a 2015 en México, para todas las edades y ambos géneros



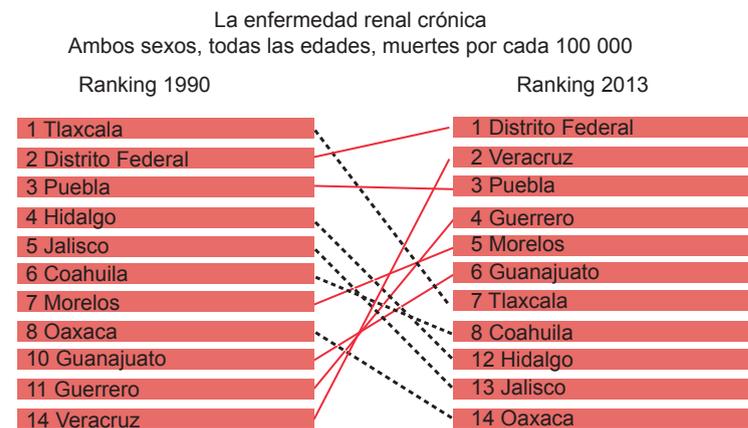
Fuente: Tasa por 100 000 habitantes. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2015. Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2016

mas de salud,¹⁵ por lo que se propone como herramienta adicional de análisis.

Conclusiones

Las intervenciones en salud han modificado la mortalidad, discapacidad y morbilidad de la ERC con un gran impacto en el costo de las atenciones. La progresión de la ERC ha derivado del incremento de enfermedades crónicas como la hipertensión y la diabetes,

Figura 5. Comparación ranking por mortalidad por estados en México, 1990-2013



Fuente: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2015. Global Burden of Disease Study 2013 (GBD 2013) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2016

Cuadro I Defunciones generales totales por principales causas de mortalidad, 2013

Orden de Importancia	Causas	Clave Lista Mexicana	Defunciones
	Total	[01-E59]	623 600
1	Enfermedades del corazón	[26-29]	116 002
	Enfermedades isquémicas del corazón	[28]	79 301
2	Diabetes mellitus	[20D]	89 420
3	Tumores malignos	[08-15]	75 229
4	Accidentes	[E49-E53, E57-E58]	36 293
	De tráfico de vehículos de motor	[E49B]	15 847
5	Enfermedades del hígado	[35L-35M]	34 765
	Enfermedad alcohólica del hígado	[35L]	12 760
6	Enfermedades cerebrovasculares	[30]	32 675
7	Agresiones	[E55]	23 063
8	Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas	[33G]	20 481
9	Influenza y neumonía	[33B-33C]	17 417
10	Ciertas afecciones originadas en el período perinatal d/	[46]	12 948
	Dificultad respiratoria del recién nacido y otros trastornos respiratorios originados en el período perinatal	[46F]	5 874
11	Insuficiencia renal	[38C]	11 983

así como por el envejecimiento poblacional, cuestiones prioritarias para los sistemas de salud.

Donde deben centrarse las acciones preventivas para frenar la incidencia de etapas terminales de la enfermedad que requieren terapias de soporte de vida con altos costos financieros y sociales para los países.

Aunque los estudios de carga de la enfermedad renal al momento no permiten diferenciación entre pacientes que utilizaron terapia de reemplazo renal (diálisis, hemodiálisis o trasplante renal), ni datos respecto a comorbilidad múltiple, ofrecen un panorama amplio sobre el cual pueden dirigirse las políticas de atención y gestión de la enfermedad.

Queda a los investigadores, a los representantes de las instituciones de salud y a los prestadores de servicios en general, analizar el impacto tanto financiero como epidemiológico local, y utilizar estos datos de manera puntual.

Se hace patente, entonces, la necesidad de conocer más allá de los indicadores de resultado que se han comentado a lo largo de este trabajo, pues aunque en México el Sistema de Salud no cuenta con un censo único de pacientes con ERC¹⁶ que permita conocer qué pacientes utilizan terapias sustitutivas, el IMSS, desde el 2014, cuenta un sistema administrativo generado para el control administrativo del gasto, denominado

Censo de pacientes con Insuficiencia Renal Crónica, (CIRC, de la Dirección de Prestaciones Médicas). Esta herramienta con función administrativa permite acercarnos a saber cuáles son las tendencias de las terapias de sustitución, cuyos datos publicados reportan que los estados con mayor prevalencia de terapia sustitutiva renal son: Jalisco, Estado de México zona Oriente y Distrito Federal Sur; y que la menor prevalencia se encuentra en Campeche, Baja California Sur y Zacatecas.^{17,18,19}

Si bien los países desarrollados gastan alrededor del 2 al 3% de su gasto en salud en la atención de ERC para la atención del 0.1 al 0.2% del total de la población,²⁰ los efectos de carga económica son de mayor impacto en los países en desarrollo; en cuyo contexto, el valor por el dinero puede cambiar drásticamente de un momento a otro, y donde las inversiones en salud se ven restringidas dada una demanda potencial que se incrementa día a día.

Un ejemplo de lo anterior, para nuestro país, es una comparativa de costos publicados en 1998 para la diálisis en modalidad manual (cuyo costo ascendía a US\$ 5643), la hemodiálisis (US\$ 9632) y el trasplante renal (US\$ 3022), cifras anuales por paciente.²¹ Mientras que para 2009 el reporte de un estudio del IMSS en Jalisco²² sugiere un costo anual de US\$ 14 273 para

diálisis peritoneal manual y US\$ 13 966 para diálisis peritoneal automatizada.

Se espera que el presente artículo ofrezca información útil y una mirada crítica de la carga de la enfermedad renal en México.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Institute for Health Metrics and Evaluation, Human Development network, The World Bank. La carga mundial de la morbilidad: generar evidencias, orientar políticas- Edición regional para América Latina y el Caribe. Seattle, WA: IHME, 2013.
- Organización Mundial de la Salud. The Global Burden of Disease Concept. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2012. Disponible en: http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/en/9241546204chap3.pdf
- Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C et al. Disability-adjusted life years (DALY) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systemic análisis for the Global Burden Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2197-223.
- Lozano R, Gómez-Dantés H, Garrido-Latorre, Jiménez A, Campusano-Rincón JC, Franco-Marina F et al. La carga de enfermedad, lesiones, factores de riesgo y desafíos para el sistema de salud en México. *Salud Pública Mex*. (2013);55:580-594.
- Hidalgo CP. Gestión de costos en salud: teoría, cálculo y uso. México: ECOE Ediciones; 2008.
- The GBD Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden Disease Study. *Lancet*. 2015;385(9963):117-71.
- Fajardo-Dolci G, Gutiérrez JP, García-Saisó S. Acceso efectivo a los servicios de salud: operacionalizando la cobertura universal en salud. *Salud Publica Mex*. 2015;57(2):180-186.
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica para Tratamiento sustitutivo de la función renal. Diálisis y hemodiálisis en la insuficiencia renal crónica en el segundo y tercer nivel de atención. México, D.F.: CENETEC; 2014. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS-727-14-DialisisyhemodialisisIRC/727GER.pdf>
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Informe al Ejecutivo Federal y al Congreso de la Unión sobre la situación financiera y los riesgos del Instituto Mexicano del Seguro Social 2012-2013. México: IMSS; 2013.
- López-Cervantes, M., Rojas-Russel, M. Enfermedad renal crónica y su atención mediante tratamiento sustitutivo en México. México: Facultad de Medicina, UNAM; 2009.
- Treviño-Becerra, A. Insuficiencia Renal Crónica: Enfermedad emergente, catastrófica y por ello prioritaria. *Cir Ciruj*. (2004);72:3-4.
- Seuc AH, Domínguez E. Acerca del cálculo de la carga de las enfermedades por morbilidad. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 2005;43(3):1-8.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Principales causas de defunción en México. México, INEGI; 2013.
- Dirección General de Información en salud. Bases de datos estándar sobre defunciones. México: Dirección General de Información en salud; 2012. Disponible en: http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/std_defunciones.html
- Arredondo-López, A. Años de vida ganados y calidad de vida para evaluar el costo-efectividad de intervenciones para la insuficiencia renal en México. *Salud en Tabasco*. 2012;18(3):103-111.
- Méndez A. Epidemiología de la Insuficiencia Renal en México. *Dial Traspl*. 2010;31:7-11.
- Méndez A. Panorama epidemiológico de la Insuficiencia renal crónica en el segundo nivel de atención en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Diálisis y Trasplante*. 2015;35(04):148-156.
- Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos. Estudio sobre la contratación pública del Instituto Mexicano del Seguro Social. Aumentar la eficiencia e integridad para una mejor asistencia médica. Washington, D.C.: OCDE; 2014.
- Organización Panamericana de la Salud-Organización Mundial de la Salud. OPS/OMS en México. Cobertura Universal en Salud. Lecciones internacionales aprendidas y elementos para su consolidación en México. México: OPS-OMS; 2013.
- Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B et al. Global Kidney Disease 3. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382:260-72.
- Just PM, Riella MC, Tschosik EA, Noec LL, Bhattacharya SK, de Charro F. Economic evaluations of dialysis treatment modalities. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(7):2365-2373.
- Cortés-Sanabria L, Paredes-Ceseña C, Herrera-Llamas R, Cruz-Bueno Y, Soto-Molina H et al. Comparison of Cost-Utility Between DPA and DPCA. *Archives of Medical Research*. 2013;44:655-6617.