

Artículo original

Cirugía bariátrica versus terapia médica intensiva para la diabetes: resultados a 5 años

Philip R. Schauer, MD, Deepak L. Bhatt, MD, MPH, John P. Kirwan, Ph.D.,
Kathy Wolski, MPH, Ali Aminian, MD, Stacy A. Brethauer, MD, Sankar D.
Navaneethan, MD, MPH, Rishi P. Singh, MD, Claire E. Pothier, MPH,
Steven E. Nissen, MD y Sangeeta R. Kashyap, MD,
para los investigadores de STAMPEDE *

RESUMEN

ANTECEDENTES

Los resultados a largo plazo de los ensayos controlados aleatorios que comparan la terapia médica con la terapia quirúrgica en pacientes con diabetes tipo 2 son limitados.

MÉTODOS

Evaluamos los resultados 5 años después de que 150 pacientes que tenían diabetes tipo 2 y un índice de masa corporal (IMC; el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros) de 27 a 43 fueran asignados al azar para recibir tratamiento médico intensivo solo o terapia médica intensiva más bypass gástrico en Y de Roux o gastrectomía en manga. El resultado primario fue un nivel de hemoglobina glucosilada del 6,0% o menos con o sin el uso de medicamentos para la diabetes.

RESULTADOS

De los 150 pacientes que fueron aleatorizados, 1 paciente murió durante el período de seguimiento de 5 años; 134 de los 149 pacientes restantes (90%) completaron 5 años de seguimiento. Al inicio del estudio, la edad media (\pm DE) de los 134 pacientes era 49 \pm 8 años, el 66% eran mujeres, el nivel medio de hemoglobina glucosilada era 9,2 \pm 1,5% y el IMC medio era 37 \pm 3,5. A los 5 años, 2 de 38 pacientes (5%) que recibieron tratamiento médico solo cumplieron el criterio para el criterio de valoración principal, en comparación con 14 de 49 pacientes (29%) que se sometieron a bypass gástrico (P no ajustado = 0,01, ajustado P = 0,03, P = 0,08 en el análisis por intención de tratar) y 11 de 47 pacientes (23%) que se sometieron a gastrectomía en manga (P no ajustado = 0,03, P ajustado = 0,07, P = 0,17 en el análisis por intención de -análisis de tratamiento). Los pacientes que se sometieron a procedimientos quirúrgicos tuvieron una reducción porcentual media mayor con respecto al valor inicial en el nivel de hemoglobina glucosilada que los pacientes que recibieron tratamiento médico solo (2,1% frente a 0,3%, P = 0,003). A los 5 años, los cambios desde el inicio observados en los grupos de derivación gástrica y gastrectomía en manga fueron superiores a los cambios observados en el grupo de terapia médica con respecto al peso corporal (-23%, -19% y -5% en el bypass gástrico, manga-gastrectomía y grupos de terapia médica, respectivamente), nivel de triglicéridos (-40%, -29% y -8%), nivel de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (32%, 30% y 7%), el uso de insulina (-35%, -34% y -13%) y medidas de calidad de vida (aumentos de la puntuación de salud general de 17, 16 y 0,3; las puntuaciones de la Encuesta de salud de 36 ítems de RAND variaron de 0 a 100, con puntuaciones más altas indicando mejor salud) (P <0. 05 para todas las comparaciones). No se informaron complicaciones quirúrgicas tardías importantes, excepto una reintervención.

CONCLUSIONES

Los datos de resultados a cinco años mostraron que, entre los pacientes con diabetes tipo 2 y un IMC de 27 a 43, la cirugía bariátrica más la terapia médica intensiva fue más efectiva que la terapia médica intensiva sola para disminuir o, en algunos casos, resolver la hiperglucemia. (Financiado por Ethicon Endo-Surgery y otros; número de STAMPEDE ClinicalTrials.gov, NCT00432809.)

Del Instituto Bariátrico y Metabólico (PRS, AA, SAB), Instituto de Investigación Lerner (JPK), Centro Coordinador de Investigación Clínica de la Clínica Cleveland (KW, CEP, SEN), Cole Eye Institute (RPS) y Endocrinology Institute (SRK), Cleveland Clinic, Cleveland; El Centro Vascular y Cardíaco del Brigham and Women's Hospital y la Facultad de Medicina de Harvard, Boston (DLB); y la Sección de Nefrología, Baylor College of Medicine, Houston (SDN). Dirija las solicitudes de reimpresión al Dr. Schauer en el Bariatric and Metabolic Institute, Cleveland Clinic, M61, 9500 Euclid Ave., Cleveland, OH 44195, o en schaupep@ccf.org.

Las contribuciones de los autores y de los miembros del comité en el ensayo Tratamiento quirúrgico y medicamentos potencialmente erradicar la diabetes de manera eficiente (STAMPEDE) se enumeran en el Apéndice complementario, disponible en NEJM.org.

N Engl J Med 2017; 376: 641-51.

DOI: 10.1056 / NEJMoa1600869

Copyright © 2017 Sociedad Médica de Massachusetts.

O ensayos controlados y dominados, que han demostrado que la cirugía bariátrica, cuando se usa específicamente para tratar la diabetes, mejora significativamente el control glucémico y reduce los factores de riesgo cardiovascular. En el ensayo Surgical Treatment and Medications Potentially Erradicar la Diabetes Eficazmente (STAMPEDE), informamos que, 1 año y 3 años después de la aleatorización, tanto la derivación gástrica como la gastrectomía en manga fueron superiores a la terapia médica intensiva sola para lograr un excelente control glucémico. (es decir, hemoglobina glucosilada $\leq 6,0\%$), lo que reduce el riesgo cardiovascular, mejora la calidad de vida y disminuye el uso de medicamentos.⁸⁻¹⁰ El artículo actual proporciona los resultados de los análisis finales de seguimiento de 5 años de ese ensayo e intenta abordar cuestiones relativas a la eficacia y seguridad relativas a largo plazo de la cirugía bariátrica y sus efectos sobre la enfermedad de órganos diana relacionada con la diabetes.

Métodos

Diseño de prueba

La justificación, el diseño y los métodos del ensayo se han informado anteriormente.^{8,20} El protocolo completo fue aprobado por la junta de revisión institucional de la Clínica Cleveland y está disponible con el texto completo de este artículo en NEJM.org. Brevemente, el ensayo fue un estudio de tres grupos, aleatorizado, controlado, no ciego, de un solo centro que involucró a 150 pacientes obesos que tenían diabetes tipo 2, en el que los efectos de la terapia médica intensiva sola se compararon con los de la terapia médica intensiva más ya sea bypass gástrico o gastrectomía en manga. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1: 1: 1 a uno de los tres grupos de estudio, con estratificación según el uso inicial de insulina. Los criterios de elegibilidad incluían una edad de 20 a 60 años, un nivel de hemoglobina glucosilada de más del 7,0% y un índice de masa corporal (IMC; el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros) de 27 a 43.

Resultados del ensayo

El resultado primario fue un nivel de hemoglobina glucosilada del 6,0% o menos con o sin el uso de medicamentos para la diabetes.^{8,10,20} Los resultados secundarios preespecificados incluyeron medidas de control glucémico, pérdida de peso, presión arterial, niveles de lípidos, función renal, resultados oftalmológicos, medicación

uso de cationes, eventos adversos y calidad de vida (según se evaluó con el uso de la Encuesta de salud de 36 ítems de RAND).²¹ Los métodos para las evaluaciones oftalmológicas se informan en el protocolo.²² La estrategia para los tres grupos fue el ajuste de la terapia médica intensiva (cada 3 meses durante 2 años y cada 6 meses a partir de entonces) con el objetivo de lograr un nivel de hemoglobina glucosilada de 6.0% o menos, sin efectos secundarios inaceptables asociados con el tratamiento médico. A los pacientes de los grupos quirúrgicos se les indicó que tomaran diariamente multivitaminas suplementarias, vitamina B₁₂, vitamina D, calcio y hierro.

Supervisión de juicios

Este ensayo iniciado por investigadores fue financiado por Ethicon, con apoyo adicional de LifeScan, la Clínica Cleveland y los Institutos Nacionales de Salud. Los patrocinadores no tuvieron ningún papel en la acumulación o el análisis de los datos o en la preparación del manuscrito. El primer autor redactó el borrador inicial del manuscrito. Todos los autores tuvieron acceso independiente a los datos y avalaron la integridad y exactitud de los datos y la fidelidad del ensayo al protocolo. La gobernanza completa del ensayo se describe en el Apéndice complementario, disponible en NEJM.org.

Análisis estadístico

Utilizamos la prueba de chi-cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher para evaluar el nivel de hemoglobina glucosilada en puntos de corte clínicos de 6,0% o menos (punto final primario), 6,5% o menos y 7,0% o menos. La población primaria para el análisis incluyó a pacientes que habían sido aleatorizados y tenían valores de hemoglobina glucosilada en la visita de 5 años; se consideró que estos pacientes habían completado el ensayo. También realizamos un análisis por intención de tratar imputado, que incluyó a todos los pacientes que fueron aleatorizados (150 pacientes). Se utilizó un análisis de varianza para analizar el cambio desde el inicio hasta el año 5 para los puntos finales secundarios. Creamos gráficos para las medidas glucémicas y el IMC a lo largo del tiempo trazando las medias de los mínimos cuadrados y los errores estándar correspondientes de un modelo mixto, utilizando asignación de tratamiento, visita, y la interacción entre la asignación del tratamiento y la visita como factores fijos. Se utilizó un modelo logístico multivariable escalonado para determinar los factores basales clave asociados con el logro del punto final primario. Finalmente, un modelo logístico examinó la asociación

entre el porcentaje de pérdida de peso al año y de 0,03 a 0,07, respectivamente. Cuando nosotros y el criterio de valoración principal de una hemoglobina glucosilada realizamos un nivel de analoglobina imputado por intención de tratar de 6,0% o menos a los 5 años. Los análisis que incluyeron a los 150 pacientes que se sometieron se realizaron con el uso del software SAS, aleatorización, incluidos los 16 pacientes que versión 9.2 (SAS Institute). Se han perdido detalles adicionales en los valores finales de hemoglobina glucosilada; disponible en el Apéndice complementario y el nivel de intervalo, los valores de P respectivos cambiaron a 0.08

protocolo.

y 0,17, respectivamente (con el uso del procedimiento de imputación múltiple en el software SAS), 0,002 y 0,006 (con imputación de valor mínimo), y 0,003 y 0,02 (con imputación de valor medio); Se proporcionan más detalles en Estadísticas adicionales.

Resultados

Pacientes del ensayo

De los 150 pacientes que se sometieron a Métodos aleatorizados y en la Tabla S8, ambos en la Suplección desde marzo de 2007 hasta enero de 2011, un Apéndice plementario. Una duración de la diabetes de un total de 9 pacientes nunca comenzó el asignado menos de 8 años y la asignación aleatoria al tratamiento y se retiró del ensayo inmediatamente, el bypass gástrico solo fue el único significativo después de la aleatorización o durante los predictores iniciales de lograr una hemoglobina glucosilada 6 meses después de la aleatorización (8 pacientes en el nivel de 6,0% o menos ($P = 0,007$ y $P = 0,03$, respectivamente grupo de terapia médica y 1 paciente en el grupo) (Tabla S2 en el Apéndice complementario). grupo de gastrectomía en manga); Se perdieron 6 pacientes. El porcentaje de pérdida de peso al año fue significativo. Un paciente en el tratamiento médico asociado significativamente con la consecución del grupo primario murió de infarto de miocardio durante el punto final a los 5 años (odds ratio, 1,10; 95% con año 4. En general, 134 de los 150 pacientes (89%) intervalo de confianza, 1,04 a 1,16; $P < 0,001$). Las recaídas se incluyeron en la evaluación de 5 años. Uno de control glucémico (todos los grupos), que fue detenido en el grupo de terapia médica, en quien una multa por haber alcanzado el punto final primario de un nivel de hemoglobina glucosilada de más del 9% tenía un nivel de hemoglobina glucosilada del 6% o menos al año se informó, se sometió a bypass gástrico durante pero no a los 5 años, no se asoció con el año 3, debido al fracaso del tratamiento médico. recuperación de peso (Tabla S3 en el Suplementario Un paciente en el Apéndice del grupo de gastrectomía en manga). se sometió a bypass gástrico durante el año 4 para el tratamiento de una fístula gástrica.

Control Glicémico

Las características basales de los 150 pa- Después de 5 años, cada uno de los dos procedimientos quirúrgicos que se sometieron a aleatorización fueron rectos, fue superior a la terapia médica intensiva portada previamente. En el análisis actual de 134 pacientes solamente con respecto al logro de los explorados, el 66% de los pacientes eran mujeres. Los objetivos teóricos para la hemoglobina glucosilada del 6% o la edad media (\pm DE) fue 49 ± 8 años, y la media menor sin el uso de medicamentos para la diabetes fue de $37 \pm 3,5$; 49 pacientes (37%) tenían un IMC de (remisión), 6,5% o menos sin el uso de dia- menos de 35. La hemoglobina glucosilada media supera los medicamentos, y el 7,0% o menos con el nivel de uso fue de $9,2 \pm 1,5\%$, y la duración media de los medicamentos para la diabetes ($P < 0,05$ para todas las comparaciones de diabetes fue de $8,4 \pm 5,2$ años, con 44% de los pacientes hijos) (Tabla 1). Las disminuciones desde el inicio en la necesidad de insulina al inicio del estudio. No hubo una mediana significativa de los niveles de glucosa plasmática en ayunas, hubo mayores diferencias significativas al inicio del estudio entre los tres en los dos grupos quirúrgicos que en los grupos médicos (Tabla S1 en el Apéndice complementario). grupo de terapia ($P < 0,05$ para ambas comparaciones)

(Tabla 1). Hubo reducciones más rápidas, más grandes y más sostenidas en los niveles de glóbulos

Variable principal

Entre los 134 pacientes que completaron 5 años con hemoglobina catódica y glucosa plasmática en ayunas, en el seguimiento, se logró un nivel de hemoglobina glucosilada de 6,0% de IMC y en el uso de medicamentos hipoglucemiantes o menos a los 5 años en 2 de 38 pacientes en los dos grupos quirúrgicos que en el (5%) del grupo de tratamiento médico, en comparación con el grupo de tratamiento médico (Fig.1A, 1B y 1C; y con 14 de 49 pacientes (29%) en el grupo de tratamiento médico bypass gástrico Tabla S3 y Figuras S1 a S5 en el grupo de Suplemento ($P = 0,01$) y 11 de 47 pacientes (23%) en el Apéndice mental). Las reducciones de glucosilada en el grupo de gastrectomía en manga ($P = 0,03$) (Tabla 1). Niveles de hemoglobina e IMC en los grupos quirúrgicos Después del ajuste para comparaciones múltiples, fueron similares entre los pacientes con un IMC de menos valores de P respectivos cambiaron de 0.01 a 0.03 que 35 y aquellos con un IMC de 35 o más

Tabla 1. Criterios de valoración primarios y secundarios a los 5 años.*

Punto final	Grupo de estudio		Valor P †	
	Médico Terapia (N = 38)	Gástrico Derivación (N = 49)	Manga Gastrectomía (N = 47)	Bypass gástrico vs. Banda gástrica
Variable principal				
Hemoglobina glucosilada ≤6,0%				
En análisis de pacientes que completaron el ensayo - No. de pacientes (%)	2 (5,3) ‡	14 (28,6)	11 (23,4)	0,01 (sin ajustar); 0,03 (sin ajustar); 0,03 (ajustado) 0,07 (ajustado)
Tasa estimada del análisis imputado -% §	7,3	26,4	20,4	0,08 0,17 0,48
Puntos finales secundarios				
Hemoglobina glucosilada - no. de pacientes (%)				
≤6,0% sin medicamentos para la diabetes	0	11 (22,4)	7 (14,9)	0,006 ¶ 0,04 ¶ 0,34
≤6,5%	6 (15,8)	19 (38,8)	17 (36,2)	0,06 0,002 ** 0,06 0,79
≤6,5% sin medicamentos para la diabetes	0	15 (30,6)	11 (23,4)	0,003 ** 0,002 ** 0,43
≤7,0%	8 (21,1)	25 (51,0)	23 (48,9)	0,012 0,016 0,84
Nivel de hemoglobina glucosilada -%				
En la línea de base	8,8 ± 1,1	9,3 ± 1,4	9,5 ± 1,7	
A los 5 años	8,5 ± 2,2	7,3 ± 1,5	7,4 ± 1,6	
Cambio desde la línea de base	-0,3 ± 2,0	-2,1 ± 1,8	-2,1 ± 2,3	0,003 0,003 0,67
Mediana de glucosa plasmática en ayunas (IQR): mg / dl				
En la línea de base	157 (120 a 193)	196 (143 a 231)	164 (129 a 229)	
A los 5 años	129 (97 a 172)	110 (92 a 150)	111 (93 a 141)	
Cambio desde la línea de base **	-14 (-60 a 23)	-72 (-114 a -29)	-49 (-120 a -4)	0,003 0,003 0,35
Peso corporal - kg				
En la línea de base	105,0 ± 14,4	106,8 ± 14,9	100,4 ± 16,8	
A los 5 años	99,0 ± 17,0	83,4 ± 15,3	81,9 ± 15,0	
Cambio desde la línea de base	-5,3 ± 10,8	-23,2 ± 9,6	-18,6 ± 7,5	0,003 0,003 0,01

Punto final	Grupo de estudio			Valor P †	
	Médico Terapia (N = 38)	Gástrico Derivación (N = 49)	Manga Gastrectomía (N = 47)	Bypass gástrico vs. Terapia médica	Banda gástrica vs. Terapia médica
Colesterol LDL — mg / dl					
En la línea de base	100,9 ± 36,8	91,4 ± 28,9	105,7 ± 40,2		
A los 5 años	95,8 ± 41,9	93,3 ± 35,5	115,1 ± 42,4		
% De cambio desde el valor inicial hasta el colesterol HDL a 5 años: mg / dl	3,7 ± 55,3	12,4 ± 53,8	16,6 ± 48,6	0,99	0,84
En la línea de base	48,7 ± 12,8	45,8 ± 13,2	44,3 ± 12,1		
A los 5 años	50,4 ± 12,4	60,0 ± 20,2	57,0 ± 16,6		
% De cambio desde el valor inicial a 5 años	7,0 ± 44,5	31,9 ± 29,1	29,6 ± 29,5	0,012	0,016
años "Mediana de triglicéridos (IQR) —mg / dl					
En la línea de base	166 (97 hasta 235)	171 (125 a 257)	160 (119 a 214)		
A los 5 años	118 (85 hasta 169)	114 (81 a 165)	108 (81 a 123)		
% De cambio desde el valor inicial hasta los 5 años "Presión arterial sistólica: mmHg	-8,3 (-37,9 a 22,2)	-39,8 (-58,4 a 7,1)	-29,4 (-51,4 a -2,9)	0,03	0,04
En la línea de base	135,6 ± 17,7	134,7 ± 18,9	136,7 ± 17,9		
A los 5 años	131,5 ± 14,55	131,4 ± 18,77	128,3 ± 11,60		
Cambio de la línea de base a la presión arterial diastólica a los 5 años —mmHg	-4,0 ± 20,1	-3,3 ± 22,8	-8,3 ± 20,4	0,88	0,78
En la línea de base	82,0 ± 11,4	81,8 ± 10,2	82,2 ± 11,7		
A los 5 años	77,62 ± 9,83	75,98 ± 11,57	74,11 ± 11,49		
Cambio de la línea de base a 5 años	-4,2 ± 11,4	-5,8 ± 12,6	-8,1 ± 14,7	0,86	0,57

* Los valores más-menos son medias ± DE. Para convertir los valores de glucosa a milimoles por litro, multiplique por 0,05551. Para convertir los valores de colesterol a milimoles por litro, multiplique por 0,02586. Para convertir los valores de triglicéridos a milimoles por litro, multiplique por 0,01129. HDL denota lipoproteína de alta densidad, rango intercuartilico IQR y lipoproteína de baja densidad LDL.

† Los valores de P para el criterio de valoración principal en el análisis de los pacientes que completaron el ensayo se muestran como no ajustados y ajustados para comparaciones múltiples con el uso del procedimiento de reducción gradual de Bonferroni. Todos los valores de P para los puntos finales secundarios se ajustaron para múltiples comparaciones.

‡ Un paciente del grupo de tratamiento médico pasó al grupo de bypass gástrico durante el año 3 debido al fracaso del tratamiento médico del paciente y se cuenta en el denominador del grupo de tratamiento médico.

§ La población imputada por intención de tratar comprendió a los 150 pacientes que se sometieron a aleatorización (50 por grupo). ¶ Los valores se compararon con el uso de la prueba exacta de Fisher.

|| Debido a la variabilidad y asimetría de los datos, el cambio desde la línea de base o el cambio porcentual desde la línea de base no es la diferencia numérica entre el valor a nivel de grupo en la línea de base y el valor a los 5 años.

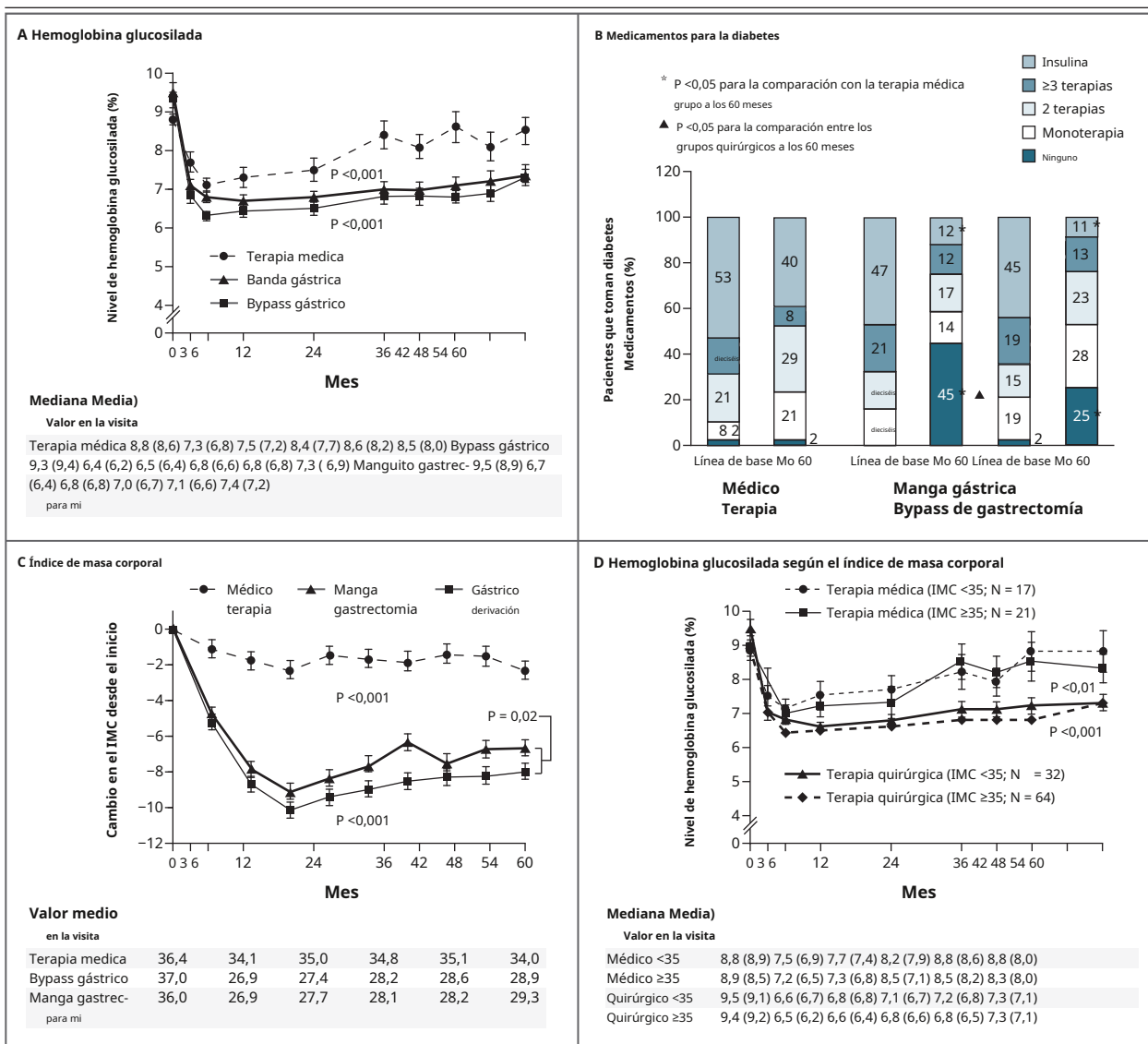


Figura 1. Cambios medios en las medidas de la diabetes Control desde el inicio hasta los 5 años.

Se muestran los niveles medios de hemoglobina glucosilada (Panel A), el porcentaje de cambio en los medicamentos para la diabetes durante el período de estudio (Panel B), los cambios en el índice de masa corporal (IMC, el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros) (Panel C), y los niveles medios de hemoglobina glucosilada según el IMC (Panel D) durante un período de 5 años entre los pacientes que solo recibieron terapia médica intensiva, los que se sometieron a una gastrectomía en manga y los que se sometieron a un procedimiento de bypass gástrico. I las barras indican errores estándar. Los valores medios de cada grupo se proporcionan debajo de los gráficos; en los paneles A y D, los valores de la mediana también se proporcionan entre paréntesis. Los valores de p para la comparación entre cada grupo quirúrgico y el grupo de terapia médica en los Paneles A, C y D se derivaron del efecto general del tratamiento en el modelo de mediciones repetidas. En el Panel D, P <0,001 para la comparación entre los grupos quirúrgicos y el grupo de terapia médica para el subgrupo de pacientes con un IMC menor de 35; P <0,01 para la comparación para el subgrupo con un IMC de 35 o más.

(Fig. 1D y Fig. S4 en los grupos de apéndice suplementarios, y los pacientes de los grupos quirúrgicos dix). Se muestran puntos finales secundarios adicionales que requieren significativamente menos medicamentos de este tipo. en la Tabla S3 en el Apéndice complementario.

Uso de medicamentos

A los 5 años, el uso de cardiovasculares y glu- que los pacientes del grupo de tratamiento médico a los 5 años (Fig. 1B, y Tabla S4 y Fig. S5 en el Apéndice complementario). El porcentaje de pacientes que no estaban tomando ningún nivel de glucosa Los medicamentos para reducir la cosecha, incluida la insulina, fueron significativamente más altos en el grupo de dos bypass gástrico quirúrgico que en el grupo de derivación gástrica quirúrgica.

mi grupo ($P < 0.05$) (Fig. 1B, y Tabla S4 en Además, no hay diferencias significativas en estos en el Apéndice complementario). Aproximadamente el 89% de los puntos finales oftalmológicos se observaron entre los pacientes de los grupos quirúrgicos que no tomaron tres grupos a los 5 años (Tablas S6a, S6b y S6c ingirieron insulina a los 5 años y mantuvieron un promedio en el Apéndice complementario). nivel de hemoglobina glucosilada del 7,0%, mientras que sólo

61% de los pacientes en el grupo de terapia médica **Calidad de vida**

no tomaban insulina a los 5 años, con puntuaciones medias en cada dominio del RAND 36-Item

edad nivel de hemoglobina glucosilada de 8,5%.

La encuesta de salud varía de 0 a 100, y las puntuaciones más altas indican una mejor salud. Entre los pacientes sometidos a bypass gástrico y gastrectomía en manga

Pérdida de peso

A los 5 años, las reducciones en el peso corporal, el IMC, los grupos de cintura en comparación con la circunferencia de la terapia médica y la relación cintura-cadera fueron grandes cambios en la media significativa (\pm DE) de grupo con respecto a er después de la línea de base de bypass gástrico y gastrectomía en manga en las puntuaciones de salud general (17 ± 20 , 16 ± 22 , que después de la terapia médica intensiva ($P < 0.05$ para y 0.3 ± 16 , respectivamente; $P < 0.05$ para ambos) y todas las comparaciones) (Tabla 1 y Figura 1C, y Tabla cambios en las puntuaciones de dolor corporal ($-2,4 \pm 25$, $0,5 \pm 21$, S3 en el Apéndice complementario). La reducción del peso corporal fue mayor después de la derivación gástrica que después de la gastrectomía en manga ($P = 0,01$).

y -17 ± 25 ; $P < 0,05$ para ambos), con resultados que favorecen a los grupos quirúrgicos a los 5 años de la aleatorización (Fig. S6 y Tabla S7 en el Apéndice complementario). Entre los pacientes del grupo de terapia médica, ninguno de los

Niveles de lípidos y presión arterial

La disminución desde la línea de base en los componentes de los niveles de triglicéridos mejoró significativamente desde la línea de base y el aumento desde la línea de base en la línea de alta densidad, y los niveles de colesterol de poproteína (HDL) de bienestar emocional y dolor corporal empeoraron significativamente. Los pacientes en ambos grupos quirúrgicos experimentaron mejoras significativas en los procedimientos 5 años después de los dos grupos quirúrgicos que después de la terapia médica intensiva, funcionamiento físico, salud general y energía (Tabla 1). No se observaron diferencias significativas en los componentes de presión arterial-fatiga del RAND-36, aunque se observaron niveles de colesterol seguro o de lipoproteínas de baja densidad, el bienestar emocional empeoró significativamente entre los tres grupos de estudio, también entre los pacientes del grupo de bypass gástrico. aunque la cantidad de medicamentos necesarios para tratar

hiperlipidemia e hipertensión fue significativa- **Eventos adversos**

Los eventos adversos informados hasta el año 5 corresponden al grupo de terapia cal (Tabla 1 y Figura 1B, y la Tabla se muestra en la Tabla 2. Intervención quirúrgica subsiguiente)

S4 en el Apéndice complementario).

Se requirieron intervenciones en cuatro pacientes de los grupos quirúrgicos durante el primer año.ª Una reoperación tardía, una conversión laparoscópica exitosa de gas de manga

Resultados renales

A los 5 años, la trectomía urinaria de albúmina a creatinina a bypass gástrico debido a la relación recurrente (medida en miligramos de albúmina a fístula gástrica, ocurrió en el año 4. Un paciente en gramos de creatinina) había disminuido significativamente el grupo de tratamiento médico. tuvo un miocardio fatal desde el inicio en el grupo de infarto de manga-gastrectomía y un paciente en el grupo de manga-gastrectomía solamente ($P < 0,001$) y fue significativamente menor en el grupo de tomy tuvo un accidente cerebrovascular. Se observó un aumento de peso excesivo en el grupo de gastrectomía en manga que en el grupo médico en el 19% de los pacientes del grupo de terapia ($P < 0,001$) (Tabla S5 en el grupo de terapia médica suplementaria y en ningún paciente del Apéndice anterior) . No hubo cambios significativos con respecto al grupo quirúrgico ($P < 0,001$). Anemia leve (el valor basal medio en las tasas de albuminuria fue el nivel de hemoglobina ob- $11,9 \pm 1. 5$ g por decilitro) se sirvió en cualquier grupo a los 5 años. Otras medidas más frecuentes en los dos grupos quirúrgicos que de la función renal, incluida la creatinina sérica en el nivel grupo de al-terapia ($P < 0,009$). médico y la tasa de filtración glomerular, se incluyen en la Tabla S5 en el Apéndice complementario.

Discusión

Resultados oftalmológicos

Los resultados de este análisis de seguimiento de 5 años No se observó ningún cambio significativo con respecto al valor inicial en la retina del ensayo STAMPEDE, que mostró que las puntuaciones bariátricas, la incidencia de edema macular o la cirugía fueron superiores a la agudeza visual médica intensiva en cualquier grupo de estudio. apia en términos de control glucémico, reducción de peso

Tabla 2. Eventos adversos a lo largo de 5 años. *

Evento	Terapia medica (N = 43)	Bypass gástrico (N = 50)	Banda gástrica (N = 49)
	número de pacientes (porcentaje)		
Cardiovascular			
Infarto de miocardio mortal	1 (2)	0	0
Accidente cerebrovascular	0	0	1 (2)
Gastrointestinal			
Obstrucción intestinal	1 (2)	1 (2)	1 (2)
Constricción	0	1 (2)	1 (2)
Úlcera	1 (2)	4 (8)	1 (2)
Filtración	0	0	1 (2)
Sangrado	0	2 (4)	0
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	9 (21)	5 (10)	13 (27)
Síndrome de dumping	0	4 (8)	1 (2)
Enfermedades de cálculos biliares	0	1 (2)	1 (2)
Urinario			
Nefropatía †	6 (14)	11 (22)	9 (18)
Cálculo	6 (14)	6 (12)	5 (10)
Incontinencia	2 (5)	0	2 (4)
Neurológico y psiquiátrico			
Pérdida de memoria	1 (2)	1 (2)	1 (2)
Neuropatía	4 (9)	1 (2)	5 (10)
Depresión	11 (26)	7 (14)	12 (24)
Tejidos blandos y musculoesquelético			
Hernia	1 (2)	3 (6)	1 (2)
Fractura de extremidad	4 (9)	4 (8)	3 (6)
Úlcera de pie	0	2 (4)	2 (4)
Nutricional y metabólico			
Tratamiento intravenoso para la anemia por deshidratación	3 (7)	7 (14)	4 (8)
Episodio de hipoglucemia	7 (16)	14 (28)	24 (49) ‡
Hipoglucemia grave que requiere intervención	39 (91)	32 (64) ‡	40 (82)
Hipoalbuminemia	0	2 (4)	0
Hipoalbuminemia	0	0	0
Hiperoglucemia	9 (21)	3 (6)	3 (6)
Cetoacidosis	0	1 (2)	0
Aumento excesivo de peso§	0	0 ‡	0 ‡
Pérdida excesiva de peso¶	8 (19)	0	0
Pérdida excesiva de peso¶	0	0	0
Infeccioso			
Infección en la herida	0	3 (6)	3 (6)
Neumonía	0	2 (4)	1 (2)
Septicemia	0	0	1 (2)
Cáncer	2 (5)	2 (4)	3 (6)

* No se incluyeron en el análisis de seguridad siete pacientes del grupo de tratamiento médico que se retiraron inmediatamente después de la aleatorización y un paciente del grupo de gastrectomía en manga que tenía anemia antes de retirarse del ensayo antes de la cirugía. Otros pacientes que comenzaron el ensayo pero luego se retiraron o se perdieron durante el seguimiento y los pacientes que murieron se incluyeron en este análisis hasta su interrupción o muerte.

† La nefropatía se definió de acuerdo con cualquiera de los siguientes criterios: duplicación del nivel de creatinina sérica o disminución de la tasa de filtración glomerular de más del 20%; desarrollo de macroalbuminuria (cociente albúmina / creatinina en orina, > 300 [medido en miligramos de albúmina por gramos de creatinina]); o trasplante renal, inicio de diálisis o aumento del nivel de creatinina sérica de más de 3,3 mg por decilitro (290 µmol por litro) en ausencia de una causa aguda reversible.

‡ P < 0.05 para la comparación entre el grupo de terapia médica y el grupo quirúrgico. § El aumento de peso excesivo se definió como un aumento del 5% en el peso corporal con respecto al valor inicial. ¶ La pérdida de peso excesiva se definió como alcanzar un índice de masa corporal de menos de 19 a los 5 años.

Después de la gastrectomía en manga, pero no después de los niveles y la calidad de vida, se observó una reducción de la medicación y una mejoría de los lípidos. Pacientes sometidos a bypass gástrico o después de tratamiento médico solo. Sin bypass gástrico o gastrectomía en manga, se observaron diferencias significativas con respecto al valor inicial en cuanto a probabilidades significativamente mayores de lograr y mantener las tasas de albuminuria o retinopatía con un nivel de hemoglobina glucosilada de 6,0% o menos, que se observaron después de 5 años. Los pacientes con o sin medicamentos, que aquellos en los que dos grupos quirúrgicos tuvieron una reducción significativa recibieron terapia médica intensiva sola (29% en el uso de antihipertensivos y hipolipemiantes y 23%, respectivamente, frente al 5%; $P < 0,03$ para ambos agentes. Una reoperación tardía por fístula después de comparaciones). En un análisis que incluyó gastrectomía en manga, ocurrió

la terapia sola se mantuvo direccionalmente consistente. Hasta hace poco, la mayoría de los estudios que evaluaron la con y cualitativamente similar a los análisis del efecto de la cirugía bariátrica sobre el control glucémico en los que fueron preespecificados en el protocolo. Los supervivientes con diabetes tipo 2 eran observacionales, los pacientes tratados glicémicamente tenían un índice glucémico superior, incluidos sólo los pacientes con obesidad grave, y mostraban control durante el período de 5 años, además de altas tasas de remisión después de la cirugía.¹⁻⁶ El inicio del uso de menos medicamentos para la diabetes, incluidos los análisis iniciales y de 3 años del ensayo actual.^{8,10}

ulin. Más del 88% de los pacientes quirúrgicos mostraron que hasta 3 años después de la aleatorización, tenían un control glucémico que se consideraba que los pacientes sometidos a cirugía bariátrica tenían un control glucémico muy bueno a aceptable (hemo- mejor glucosilada promedio que los pacientes que tenían nivel de globina del 7,0%), sin el uso de insulina. Recibieron terapia médica sola, un hallazgo consistente en la mayoría de los pacientes quirúrgicos que lograron eso en otros ensayos.^{7,12-17,19} En un ensayo controlado aleatorizado, con un nivel de hemoglobina glucosilada de 6,0% o menos de 5 años (con 60 pacientes, se alcanzó ese objetivo sin el uso de pacientes diabéticos) que comparó la terapia médica (medicamentos terapéuticos, mientras que ninguno de los pacientes con tic objetivo de un nivel de hemoglobina glucosilada de $< 7,0\%$) el grupo de terapia médica alcanzó ese objetivo sin el bypass gástrico y la derivación biliopancreática fuera del uso de medicamentos para la diabetes. Quirúrgico en pacientes con obesidad severa (IMC medio, 44), los pacientes Min tuvieron una disminución de 2,1 puntos porcentuales grone et al. encontraron que el 50% de los pacientes quirúrgicos, en los niveles de hemoglobina glucosilada a los 5 años, en comparación con ninguno de los tratados médicamente, con una reducción de solo el 0,3 por ciento de pacientes.¹¹

en esta población con derivación no biliopancreática de larga duración se asoció con una diabetes controlada. Una duración de la diabetes con una tasa de remisión de la diabetes menos alta, pero también mayor de 8 años, fue el principal predictor de lograr una tasa de deficiencias nutricionales graves que el gas: un nivel de hemoglobina glucosilada del 6,0% o menos; este bypass tric. De manera similar, nuestros hallazgos actuales mostraron hallazgos, que también se observaron en otros estudios: la durabilidad continua de las mejoras glucémicas,^{2-7,11,12,16} subraya la importancia del bypass gástrico y la gastrectomía en manga temprana después de la cirugía, la intervención quirúrgica para una pérdida de peso beneficiosa de la glucemia máxima y la reducción del ajuste diabético. La pérdida de peso al año 1 se correlacionó con el éxito y los medicamentos cardiovasculares a los 5 años, con el logro del punto final primario, pero la recaída la brecha en el control glucémico entre el control médico y el control glucémico deficiente no se asoció con la terapia quirúrgica que parece ensancharse con el tiempo la recuperación de peso. (Figura 1A). En contraste con el ensayo informado por

Los análisis de los criterios de valoración secundarios, incluidos Mingrone et al., Nuestro ensayo en el que participaron 150 pacientes con IMC, peso corporal, circunferencia de la cintura, niveles con obesidad leve (IMC, 27 a 34) evaluaron más triglicéridos y colesterol HDL, y la calidad intensiva. La terapia médica y una vida más agresiva también mostraron resultados a los 5 años que fueron el punto final primario (nivel de hemoglobina glucosilada más favorable en los grupos quirúrgicos que en $\leq 6,0\%$ con o sin medicamentos), y en el grupo de terapia médica. Una disminución de la gastrectomía en manga con base cluida (la línea más común en la operación metabólica de la relación entre albúmina y creatinina en orina). Otras aleatorias, con-

Los ensayos controlados mostraron mejoras metabólicas después del bypass gástrico que fueron similares a las de nuestro ensayo.^{11-15,17,19} pero mostró mejoras menos consistentes después de la banda gástrica que nuestro ensayo.^{7,15,16,18} Se observaron tasas más bajas de complicaciones nutricionales después de la derivación gástrica, la gastrectomía en manga y la colocación de banda gástrica en ensayos controlados aleatorizados que las tasas observadas después de la derivación biliopancreática.⁷⁻¹⁹

Faltan datos sobre los cambios en las puntuaciones de la retinopatía y la agudeza visual de otros ensayos aleatorios que involucren cirugía bariátrica. En nuestro ensayo, no se observaron cambios significativos a los 2 años después de la aleatorización,²² o en el análisis actual de 5 años (Tabla S6 en el Apéndice dix). En contraste, en el Ensayo de Control y Complicaciones de la Diabetes se demostró un empeoramiento inicial de la retinopatía durante el primer año de tratamiento médico intensivo.²³ Nuestros resultados deberían mitigar las preocupaciones de que la rápida mejora de la glucemia con la cirugía podría empeorar la retinopatía.

Utilizando un instrumento validado de calidad de vida, encontramos disminuciones significativas y duraderas en el dolor corporal y mejoras en la salud general en los grupos quirúrgicos en comparación con el grupo de terapia médica a los 5 años. A pesar de algunas mejoras en el control glucémico y la pérdida de peso, la terapia médica intensiva no produjo mejoras significativas desde el inicio en los componentes de la calidad de vida, y el dolor corporal y el bienestar emocional en realidad empeoraron. Del mismo modo, Mingrone et al. encontraron que a los 5 años, la calidad de vida era superior entre los pacientes que se habían sometido a cirugía bariátrica que entre los que recibieron terapia médica.¹¹

Han surgido algunas ventajas del bypass gástrico sobre la gastrectomía en manga. A los 5 años, el bypass gástrico se asoció con una mayor pérdida de peso que la gastrectomía en manga, con menos medicamentos para la diabetes. Nuestro ensayo no tuvo el poder estadístico suficiente para detectar diferencias pequeñas pero clínicamente significativas entre los dos procedimientos. Una aclaración adicional requerirá ensayos más grandes con un seguimiento más prolongado.

Nuestro análisis de 3 años¹⁰ y otros ensayos controlados aleatorios a corto plazo^{7,12-17,19} mostró que los pacientes quirúrgicos que tenían un IMC de 27 a 34 (36% de los pacientes en nuestro ensayo) y diabetes tenían una mejoría en el control glucémico que era similar a la de los pacientes quirúrgicos que tenían un IMC de 35 o más y que era superior a el de los pacientes que solo recibieron terapia médica. Casi todas las pólizas de cobertura financiera para

Las cirugías ricas en todo el mundo (públicas y privadas) excluyen a los pacientes con un IMC de menos de 35. Nuestro análisis de seguimiento de 5 años muestra que la mejora en el control glucémico después de la cirugía bariátrica entre los pacientes con un IMC de 27 a 34 fue durable y fue superior al de la terapia médica intensiva (fig. 1D).

Las limitaciones de nuestro estudio incluyen un tamaño de muestra y una duración inadecuados para detectar diferencias en la incidencia de complicaciones cardiovasculares y de órganos diana y para detectar algunas diferencias en los resultados entre los dos procedimientos quirúrgicos. A pesar de la intención de continuar el tratamiento médico intensivo en el grupo de control durante todo el estudio, se observó una reducción en el uso de medicamentos para la diabetes después de 3 años. Las explicaciones plausibles para la no adherencia al uso de medicamentos y el asesoramiento sobre el estilo de vida incluyen elementos disuasorios económicos, efectos secundarios inaceptables de los medicamentos y mala adaptación del comportamiento. Un mayor grado de adherencia puede haber disminuido la brecha de eficacia entre la terapia médica y la cirugía.²⁴

El seguimiento actual de 5 años de los pacientes de nuestro ensayo mostró que los efectos beneficiosos de la cirugía bariátrica sobre el control glucémico eran duraderos, incluso entre pacientes con obesidad leve (IMC de 27 a 34), lo que condujo a una reposición sostenida. Reducción en el uso de medicamentos para la diabetes y cardiovasculares. Los cambios en el peso corporal, los niveles de lípidos y la calidad de vida después de la cirugía fueron superiores a los cambios observados después de la terapia médica sola. Los beneficios potenciales de la cirugía bariátrica sobre los puntos finales clínicos, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal, ceguera y muerte, como se sugiere en ensayos no aleatorizados, pueden evaluarse adecuadamente sólo mediante ensayos multicéntricos más grandes.

Presentado en parte en la 65.ª Sesión Científica Anual del Colegio Americano de Cardiología, Chicago, 4 de abril de 2016.

Con el apoyo de Ethicon Endo-Surgery (subvención EES IIS 19900), LifeScan, la Clínica Cleveland y los Institutos Nacionales de Salud (subvención R01 DK089547).

Los formularios de divulgación proporcionados por los autores están disponibles con el texto completo de este artículo en NEJM.org.

Agradecemos a Chytaine Hall y Beth Abood por el apoyo a la contratación y retención; Craig Balog, Debbie Gladish, Susan Thomas, Andrew Pikus y Randy Scott por su apoyo estadístico y de gestión de datos; Matthew Kroh, MD, Tomasz Rogula, MD, Bipan Chand, MD, Derick Cetin, DO, Archana Gorty, MD, Bartolome Burguera, MD, Ph.D., Betul Hatipoglu, MD, Laurence Kennedy, MD, Mario Skugor, MD, Adi Mehta, MD, Leslie Heinberg, Ph.D., Julie Merrell, Ph.D., Kathleen Ashton, Ph.D., Megan Lavery, Ph.D., Ellen Calogeras, Wendy Kirby y Lauren Sullivan para sitio de apoyo; Suzanne Turner por el soporte gráfico; y J. Michael Henderson, MD (presidente), James B. Young, MD y Venu Menon, MD, por servir en la junta de monitoreo de datos y seguridad.

Referencias

1. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. ¿Quién lo hubiera pensado? Una operación demuestra ser la terapia más eficaz para la diabetes mellitus de inicio en la edad adulta. *Ann Surg* 1995; 222: 339-52.
2. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, et al. Efecto del bypass gástrico laparoscópico de Roux-en Y sobre la diabetes mellitus tipo 2. *Ann Surg* 2003; 238: 467-85.
3. Chaleco AR, Heneghan HM, Agarwal S, Schauer PR, Young JB. Cirugía bariátrica y resultados cardiovasculares: una revisión sistemática. *Corazón* 2012; 98: 1763-77.
4. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Asociación de cirugía bariátrica con remisión a largo plazo de la diabetes tipo 2 y con complicaciones microvasculares y macrovasculares. *JAMA* 2014; 311: 2297-304.
5. Arterburn DE, Olsen MK, Smith VA, et al. Asociación entre cirugía bariátrica y supervivencia a largo plazo. *JAMA* 2015; 313: 62-70.
6. Brethauer SA, Aminian A, Romero-Talamás H, et al. ¿Se puede curar quirúrgicamente la diabetes? Efectos metabólicos a largo plazo de la cirugía bariátrica en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2. *Ann Surg* 2013; 258: 628-37.
7. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J y col. Banda gástrica ajustable y terapia convencional para la diabetes tipo 2: un ensayo controlado aleatorio. *JAMA* 2008; 299: 316-23.
8. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K y col. Cirugía bariátrica versus terapia médica intensiva en pacientes obesos con diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366: 1567-76.
9. Kashyap SR, Bhatt DL, Wolski K y col. Efectos metabólicos de la cirugía bariátrica en pacientes con obesidad moderada y diabetes tipo 2: análisis de un ensayo de control aleatorizado que compara la cirugía con el tratamiento médico intensivo. *Diabetes Care* 2013; 36: 2175-82.
10. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP y col. Cirugía bariátrica versus terapia médica intensiva para la diabetes: resultados a los 3 años. *N Engl J Med* 2014; 370: 2002-13.
11. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Cirugía bariátrica-metabólica versus tratamiento médico convencional en pacientes obesos con diabetes tipo 2: seguimiento de 5 años de un ensayo controlado aleatorizado, de un solo centro y abierto. *Lancet* 2015; 386: 964-73.
12. Ikramuddin S, Billington CJ, Lee WJ y col. Bypass gástrico en Y de Roux para la diabetes (el Diabetes Surgery Study): resultados a 2 años de un ensayo controlado, aleatorizado y de 5 años. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 413-22.
13. Liang Z, Wu Q, Chen B, Yu P, Zhao H, Ouyang X. Efecto de la cirugía laparoscópica de derivación gástrica en Y de Roux en la diabetes mellitus tipo 2 con hipertensión: un ensayo controlado aleatorio. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 101: 50-6.
14. Halperin F, Ding SA, Simonson DC, et al. Cirugía de bypass gástrico en Y de Roux o estilo de vida con manejo médico intensivo en pacientes con diabetes tipo 2: viabilidad y resultados a 1 año de un ensayo clínico aleatorizado. *JAMA Surg* 2014; 149: 716-26.
15. Courcoulas AP, Belle SH, Neiberg RH, et al. Resultados a tres años de la cirugía bariátrica frente a la intervención en el estilo de vida para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: un ensayo clínico aleatorizado. *JAMA Surg* 2015; 150: 931-40.
16. **dieciséis.** Wentworth JM, Playfair J, Laurie C y col. Atención multidisciplinaria de la diabetes con y sin cirugía bariátrica en personas con sobrepeso: un ensayo controlado aleatorio. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 545-52.
17. Parikh M, Chung M, Sheth S, et al. Ensayo piloto aleatorizado de cirugía bariátrica versus control de peso médico intensivo

la evaluación de la remisión de la diabetes en pacientes diabéticos tipo 2 que NO cumplen con los criterios de los NIH para la cirugía y el papel del RAGE soluble como un nuevo biomarcador de éxito. *Ann Surg* 2014; 260: 617-24.

18. Ding SA, Simonson DC, Wewalka M, et al. Cirugía de banda gástrica ajustable o manejo médico en pacientes con diabetes tipo 2: un ensayo clínico aleatorizado. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2546-56.

19. Cummings DE, Arterburn DE, Westbrook EO, et al. Cirugía de bypass gástrico versus estilo de vida intensivo e intervención médica para la diabetes tipo 2: el ensayo controlado aleatorio CROSSROADS. *Diabetologia* 2016; 59: 945-53.

20. Kashyap SR, Bhatt DL, Schauer PR, STAMPEDE Investigadores. Cirugía bariátrica versus manejo médico de práctica avanzada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: fundamento y diseño del ensayo Terapia quirúrgica y medicamentos para erradicar potencialmente la diabetes de manera eficiente (STAMPEDE). *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 452-4.

21. Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. Encuesta de salud RAND de 36 ítems 1.0. *Health Econ* 1993; 2: 217-27.

22. Singh RP, Gans R, Kashyap SR y col. Efecto de la cirugía bariátrica versus tratamiento médico intensivo sobre los resultados oftálmicos de la diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38 (3): e32-e33.

23. El Grupo de Investigación de Ensayos de Control y Complicaciones de la Diabetes. Empeoramiento temprano de la retinopatía diabética en el Ensayo de Control y Complicaciones de la Diabetes. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 874-86.

24. Kolandaivelu K, Leiden BB, O'Gara PT, Bhatt DL. No adherencia a la medicación cardiovascular. *Eur Heart J* 2014; 35: 3267-76.

Copyright © 2017 Sociedad Médica de Massachusetts.

especialidades y temas en nejm.org

Páginas especializadas en el *diario*El sitio web (NEJM.org) presenta artículos sobre cardiología, endocrinología, genética, enfermedades infecciosas, nefrología, pediatría y muchas otras especialidades médicas. Estas páginas, junto con colecciones de artículos sobre temas clínicos y no clínicos, ofrecen enlaces a contenido interactivo y multimedia y presentan artículos publicados recientemente, así como material del archivo NEJM (1812-1989).