



Revista argentina de cardiología

ISSN: 1850-3748

Sociedad Argentina de Cardiología

COSTA, YANINA B.; CASTILLO, CACCAVO, ALBERTO; CHARASK, ADRIÁN A.; MORENO, KARINA; CASSANO, CECILIA; GAGLIARDI, JUAN A.  
Características de los pacientes mayores de 75 años en el Registro ARGEN-IAM-ST  
Revista argentina de cardiología, vol. 87, núm. 1, 2019, pp. 41-50  
Sociedad Argentina de Cardiología

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=305360344010>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

# Características de los pacientes mayores de 75 años en el Registro ARGEN-IAM-ST

## *Characteristics of Adults Older Than 75 Years in the ARGEN-IAM-ST Registry*

YANINA B. CASTILLO COSTA, ALBERTO CACCAVO, ADRIÁN A. CHARASK, KARINA MORENO, CECILIA CASSANO, JUAN A. GAGLIARDI.  
PARTICIPANTES DEL REGISTRO ARGEN-IAM-ST

### RESUMEN

**Introducción:** Los adultos mayores representan una población cada vez más numerosa en la práctica clínica.

**Objetivos:** Conocer las características clínicas y evolución de los adultos mayores que se internan por infarto en Argentina.

**Material y métodos:** Se analizaron los pacientes de acuerdo con la edad mayor o menor de 75 años incluidos en el registro ARGEN-IAM-ST.

**Resultados:** De 1714 pacientes ingresados, 233 (13,6%) tenían una edad  $\geq 75$  años. Se observó en estos una mayor prevalencia de sexo femenino, de hipertensión arterial, menor de tabaquismo y similar de diabetes, dislipidemia, infarto agudo de miocardio de localización anterior y tiempo de evolución al ingreso. Recibieron menos tratamiento de reperfusión y evolucionaron más frecuentemente con insuficiencia cardíaca (el 31% vs. a 14%;  $p < 0,01$ ), reinfarcto (3,9 vs. 1,4%;  $p = 0,009$ ), sangrado no mayor (7,7% vs. 3,2%,  $p < 0,002$ ) y muerte (21,5% vs. 6,7%,  $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** Los adultos mayores con infarto tienen una evolución más tórpida y una mortalidad que triplica la de los pacientes menores de 75 años.

**Palabras clave:** Infarto del miocardio - Anciano - Anciano de 80 o más años - Evolución clínica - Registros

### ABSTRACT

**Background:** Older adults represent a growing population in clinical practice.

**Objectives:** The aim of this study was to learn the clinical characteristics and outcome of older adults hospitalized with myocardial infarction in Argentina.

**Methods:** Patients included in the ARGEN-IAM-ST registry were analyzed depending on whether they were older or younger than 75 years of age.

**Results:** Among the 1,714 patients included in the registry, 233 (13.6%) were aged 75 years or older. These patients had greater prevalence of female sex and hypertension and lower incidence of smoking habits, while the prevalence of diabetes, dyslipidemia, anterior myocardial infarction and time from onset of symptoms was similar. They were less likely to receive reperfusion therapy and progression to heart failure (31% vs. 14%;  $p < 0.01$ ), reinfarction (3.9 vs. 1.4%;  $p = 0.009$ ), minor bleeding (7.7% vs. 3.2%;  $p < 0.002$ ) and mortality (21.5% vs. 6.7%,  $p < 0.001$ ) were more common.

**Conclusions:** Older adults with myocardial infarction have a more unfavorable outcome and mortality is three times greater than that of patients  $<75$  years.

**Key words:** Myocardial Infarction - Aged - Aged, 80 and over - Clinical Evolution - Registries

### Abreviaturas

IAM Infarto agudo de miocardio

### INTRODUCCIÓN

Con el aumento de la expectativa de vida actual, también se ha incrementado la prevalencia de pacientes adultos mayores que se internan en las unidades coronarias. El infarto de miocardio es la principal causa de muerte cardiovascular en la actualidad y la mayoría de estas muertes se concentran en los pacientes más añosos. (1) En nuestro país, el Ministerio de Salud reportó que de un total de 18228 pacientes con infarto, que fallecieron en el 2016, un 52,25% fueron mayores

de 75 años. (2) Asimismo, la mayoría de las muertes naturales en los pacientes añosos son debidas a enfermedades cardiovasculares. (3)

Poco se sabe de este subgrupo particular y creciente de pacientes, ya que se encuentran escasamente representados en los estudios clínicos. (4) Por lo tanto, el objetivo de este análisis es conocer las características clínicas, la presencia de comorbilidades, los esquemas de tratamiento y la evolución de los pacientes adultos mayores que se internan por un IAMCEST en Argentina.

REV ARGENT CARDIOL 2019;87:48-52. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v87.i1.12558>

Recibido: 12/04/2018 - Aceptado: 07/06/2018

Dirección para separatas: Dra. Yanina Castillo Costa. Directorio 2037 7° - E-mail:yanu\_c@hotmail.com

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron los pacientes ingresados en el Registro Nacional de Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del Segmento ST (ARGEN-IAM-ST).

Los criterios de inclusión al registro fueron sospecha de infarto agudo de miocardio (IAM) y alguno de los siguientes: elevación del segmento ST  $\geq 1$  mV en, al menos, dos derivaciones de los miembros o  $\geq 2$  mV en, al menos, dos derivaciones precordiales contiguas; IAM evolucionado con nuevas ondas Q de menos de 36 h desde el inicio de los síntomas; sospecha de IAM inferoposterior (infradesnivel horizontal del ST de V1 a V3 sugestivo de oclusión aguda de arteria coronaria circunfleja); o bloqueo completo de rama izquierda nuevo o presuntamente nuevo. El período de inclusión fue de 3 meses consecutivos en cada centro, entre marzo y diciembre de 2015.

Se compararon las características clínicas, el tratamiento recibido y la evolución intrahospitalaria en los pacientes con edad igual o mayor de 75 años (adultos mayores) y menor de 75 años.

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan con su media aritmética y su desviación estándar o con la mediana y su intervalo intercuartilo 25%-75%, según su distribución. Las variables cualitativas se presentan como frecuencias y porcentajes. El análisis de las variables continuas con distribución gaussiana se realizó con la prueba de t de Student y aquellos con distribución no gaussiana, con la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon (Wilcoxon rank-sum test). Los datos discretos se compararon con la prueba de chi cuadrado o la prueba de Fisher. Se realizó un análisis univariado y multivariado para determinar los predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria. En el análisis multivariado por regresión logística múltiple, se incluyeron las variables que mostraron ser predictoras en el análisis univariado con una  $p < 0,05$ .

El análisis estadístico fue realizado con el programa EPI-INFO versión 7,2.

## Consideraciones éticas

El protocolo del ARGEN-IAM-ST fue evaluado y aprobado por el Comité de Bioética de la Sociedad Argentina de Cardiología. Según las regulaciones locales y las políticas institucionales, fue sometido a evaluaciones por comités de los centros participantes.

## RESULTADOS

Fueron incluidos en el Registro ARGEN-IAM-ST 1714 pacientes, de los cuales 233 (13,6%) tenían una edad  $\geq 75$  años. En la Tabla 1, se resumen las características clínicas de los pacientes de acuerdo con la edad.

En los pacientes que fueron reperfundidos, no hubo diferencias en la indicación de angioplastia primaria (82% [149/181 p] vs. 78% [974/1254 p];  $p = 0,3$ ) ni en el uso de trombolíticos (17% [32/181 p] vs. 22% [280/1254 p];  $p = 0,07$ ). Se reportó demora en la reperfusión en un 65% de los pacientes adultos mayores (126/181 p) vs. 67,4% del resto (806/1254 p) ( $p = 0,25$ ) y tampoco hubo diferencias de acuerdo con la edad en el porcentaje de pacientes que fueron derivados a otros centros para reperfusión (17%) (219/1254 p  $< 75$  años vs. 30/181 p  $> 75$  años,  $p = 0,4$ ).

En cuanto al tratamiento coadyuvante en la internación, los pacientes adultos mayores recibieron similar indicación de aspirina y tienopiridinas (fundamentalmente clopidogrel), y menos de betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora y estatinas que los menores de 75 años. Al alta, la indicación de aspirina, tienopiridinas (también a predominio de clopidogrel), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora o bloqueantes ARA II y estatinas fue

**Tabla 1.** Características clínicas de los pacientes de acuerdo con la edad

Edad (mediana (IIC 25-75)	$\geq 75$ años n = 233 (13,6%) 81 (78-85)		< 75 años n = 1481 (86,4%) 59 (52-65)		$p$
	n	%	n	%	
Mujeres	109	46,8	278	18,7	< 0,001
Hipertensión arterial	155	66,5	829	56,0	0,002
Diabetes	43	18,5	286	19,3	0,76
Dislipemia	86	36,9	568	38,4	0,67
Tabaquismo	33	14,2	729	49,2	< 0,001
EPOC	8	3,4	60	4,1	0,65
CRM Previa	7	3,0	23	1,6	0,12
ATC Previa	22	9,4	138	9,3	0,95
Insuf. renal crónica	15	6,4	23	1,6	< 0,001
IAM anterior	109	46,8	646	43,6	0,36
Tiempo de evolución al ingreso en minutos (mediana (IIC 25-75)	150 (70- 412 )		135 (61-315)		0,26
Reperfusión	181	77,7	1254	84,7	0,007
Killip y Kimbal II-III-IV	91	39,1	347	23,4	< 0,001

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CRM: Cirugía de revascularización miocárdica; ATC: Angioplastia coronaria; IAM: Infarto agudo de miocardio.

similar en ambos grupos, aunque se observó una mayor indicación de diuréticos (Tabla 2).

En la evolución intrahospitalaria, se observó similar uso de catéter de Swan Ganz (3%), pero los adultos mayores requirieron el doble de asistencia respiratoria mecánica: 14% vs. 7% ( $p < 0,001$ ) y de marcapasos transitorio: 6% vs. 2,7% ( $p < 0,01$ ).

En la población general, hubo un 1% ( $n = 17$ ) de complicaciones mecánicas (4 pacientes presentaron comunicación interventricular, 8 insuficiencia mitral y 5 rotura cardíaca externa). Solo 2 de estas complicaciones se presentaron en mayores de 75 años.

Los pacientes adultos mayores presentaron una significativa mayor incidencia de insuficiencia cardíaca (30,4% vs. 14%;  $p = 0,02$ ) y de mortalidad (50/233, 21,5% vs. 99/1481, 6,7%;  $p < 0,0001$ ), el 48% eran mujeres. A su vez, tuvieron más del doble de episodios de sangrado no mayor (7,7% vs. 3,2%;  $p = 0,02$ ) sin diferencias en la incidencia de sangrados mayores (Tabla 3).

Las causas de muerte fueron de origen cardíaco en el 90,6% de los casos (135/149) y extracardíaco en el 9,4% restante (14/149) y no hubo diferencias significa-

tivas con respecto a la edad. Solo un 6% de las muertes fueron por complicaciones mecánicas.

En el análisis univariado, fueron predictores de mortalidad la edad  $\geq 75$  años (21,5 vs. 6,7;  $p < 0,01$ ), la presencia de sangrado (18,2 vs. 8,3%;  $p = 0,005$ ), el género femenino (11,4% vs. 7,9%;  $p = 0,034$ ), diabetes (14,3% vs. 7,4%;  $p < 0,0001$ ) y la ausencia de reperfusión (13,3% vs. 7,8%;  $p = 0,003$ ).

Y en el análisis multivariado que incluyó edad  $\geq 75$  años, sangrado, sexo, DBT y no reperfusión, la edad (OR: 3,67; IC 95% 2,48-5,45,  $p < 0,001$ ), la presencia de diabetes (OR: 2,19; IC 95% 1,5-3,21;  $p < 0,0001$ ), de sangrado (OR: 2,09; IC 95% 1,06-4,11,  $p = 0,033$ ) y la ausencia de reperfusión (OR: 1,63; IC 95% 1,08-2,45;  $p = 0,019$ ) mantuvieron su capacidad predictiva independiente para mortalidad.

## DISCUSIÓN

El incremento en la expectativa de vida ha generado un cambio demográfico en los pacientes con infarto de miocardio, con un incremento porcentual de la población de mayor edad. Esta población no se encuentra

	$\geq 75$ años (n = 225)	< 75 años (n = 1454)	p
<b>Medicación al ingreso</b>			
AAS	224/225	99,6	1437/1454
Alguna tienopiridina	220/225	97,8	1413/1454
Clopidogrel	195/221	88,2	1054/1368
Ticagrelor	27/195	13,8	233/1236
Prasugrel	2/187	1,1	150/1209
Anti-IIbIIIa	13/192	6,8	104/1217
Betabloqueantes	104/210	49,5	854/1352
IECA/ARA II	97/225	43,1	816/1454
IECA	85/207	41,1	750/1324
ARA II	14/195	7,5	69/1201
Estatinas	195/221	88,2	1304/1413
<b>Medicación al alta (n = 1535)</b>			
AAS	146/148	98,7	1152/1169
Alguna tienopiridina	135	76,7	1070
Clopidogrel	118	67,1	753
Ticagrelor	15	8,5	186
rasugrel	2	1,1	135
IECA/ARA II	107	60,8	897
IECA	92	52,3	822
ARA II	16	9,1	89
Betabloqueantes	124	70,5	999
Diuréticos	25	14,2	86
Estatinas	143	81,3	1092

**Tabla 2.** Tratamiento adyuvante indicado al ingreso y al alta

**Tabla 3.** Evolución intrahospitalaria de acuerdo con la edad

	≥ 75 años n: 233	<75 años n: 1481	RR	IC 95%	p
APIAM	6 (2,5%)	37 (2,5%)	1,03	0,44-2,41	0,54
relAM	9 (3,8%)	21 (1,42%)	2,72	1,26-5,87	0,01
I. cardíaca	71 (30,4%)	207 (14%)	2,18	1,73-2,74	<0,0001
Sangrado mayor	3 (1,28%)	5 (0,33%)	3,81	0,91-15,85	0,08
Sangrado no mayor	18 (7,7%)	48 (3,2%)	2,38	1,41-4,02	0,02
Muerte intrahospitalaria	50 (21,5%)	99 (6,7%)	3,21	2,35-4,38	< 0,0001

APIAM: Angina posinfarto; relAM: Reinfarto; I. cardíaca: Insuficiencia cardíaca.

adecuadamente representada en los estudios clínicos, lo que hace más difícil la elección de tratamientos específicos en la práctica cotidiana. (5)

Los pacientes de mayor edad suman al episodio de síndrome coronario agudo una mayor probabilidad de enfermedad coronaria crónica, mayor fragilidad, deterioro cognitivo, polifarmacia, anemia, algún grado de deterioro renal, trastornos neurológicos, contextos familiares especiales y cáncer, entre otras, (6) que agregan dificultad para determinar cuál es la mejor estrategia de tratamiento en estos casos. (7)

### ¿Por qué tomar 75 años?

No existe una definición universalmente aceptada de “adultos mayores”. En nuestra población, hubo un 36,7% de pacientes ≥ 65 años, un 23,3% de pacientes ≥ 70 años, un 13,6% de pacientes ≥ de 75 años y un 7,9% de pacientes ≥ 80 años. Hemos decidido considerar 75 años para nuestro trabajo dado que dicho valor es el más utilizado en la bibliografía médica contemporánea.

Por otra parte, 75 años es la edad que se toma para cambiar la indicación terapéutica en las drogas anticoagulantes, antiagregantes y trombolíticos en el infarto agudo de miocardio con supradesnivel del ST. (8)

Las guías recomiendan usar menores dosis de trombolíticos fibrinoespecíficos a partir de los 75 años, ajustar la dosis de enoxaparina y no usar dosis de carga de clopidogrel cuando se usan trombolíticos.

El prasugrel no se aconseja a partir de los 75 años, al menos en dosis plena.

Todas las medidas citadas tienden a disminuir el sangrado, muy frecuente en añosos.

En nuestro registro, observamos un aumento muy significativo del sangrado en la población aosa, pero no de sangrado mayor.

La existencia de sangrado es en sí mismo un marcador pronóstico, ya que genera entre otras cosas disminución o suspensión de la medicación anticoagulante o antiagregante que puede contribuir al aumento de la mortalidad. (9)

Se debe enfatizar la importancia de adecuar las dosis de estas drogas en esta población para tratar de prevenir el sangrado. No se detectaron casos de sangrado cerebral pese a no haberse impuesto en el momento de la encuesta la recomendación sobre media dosis de trombolíticos a partir de los 75 años. Probablemente

se relaciona con que la estrategia de reperfusión predominante fue la angioplastia primaria y que, cuando se usaron fibrinolíticos, se seleccionó estreptoquinasa.

En el mundo, el porcentaje de pacientes adultos mayores con infarto varía de acuerdo con las poblaciones analizadas; se ubica entre el 12,3% y el 19% en ensayos clínicos aleatorizados (10) y del 28% al 31% en grandes registros como el GRACE (11) o el registro nacional francés (FAST AMI) (12) o, incluso, hasta un 40% en algunos reportes presentados. (13)

En las poblaciones ancianas, es más prevalente el género femenino, que en nuestro trabajo alcanzó el 46%, probablemente en forma secundaria a que las mujeres tienen 4,5 años más de expectativa de vida que los varones. (14)

En cuanto a factores de riesgo, observamos que hubo más prevalencia de hipertensión arterial y menos de tabaquismo. A diferencia de otros estudios, hubo similar incidencia de diabetes, dislipemia y antecedentes de revascularización. (15)

La insuficiencia renal fue la única comorbilidad más frecuentemente hallada en los adultos mayores, la que incluso podría haber sido mayor si se hubiera considerado el cálculo de filtrado glomerular por fórmulas. La insuficiencia renal aumenta el riesgo de sangrado (que en nuestro trabajo duplicó al de los pacientes más jóvenes), se asocia a mortalidad y genera que algunos pacientes no puedan recibir algunas medicaciones recomendadas.

El porcentaje de reperfusión fue elevado, lo que puede expresar un sesgo, ya que los centros que participaron del registro en su mayoría son instituciones con motivación académica o comunitaria y relacionadas con las sociedades científicas, muchas con sistemas de residencia y disponibilidad de hemodinamia. De todas formas, pese a la alta tasa de reperfusión, y a similar tiempo total de isquemia y localización anterior del infarto, los adultos mayores presentaron el doble de insuficiencia cardíaca y el triple de mortalidad en la evolución que los pacientes más jóvenes: esto podría deberse a la presencia de enfermedad coronaria más extensa, menor tolerancia a la isquemia, mayor rigidez ventricular o daño de la microcirculación.

La detección del infarto suele ser más tardía en los adultos mayores, ya que muchas veces el dolor es leve o atípico. En nuestra serie, el tiempo de evolución

del dolor no tiene una diferencia estadísticamente significativa, pero, tal vez, existe una tendencia a que se presente un mayor tiempo de evolución en los añosos en una muestra no suficientemente grande para detectarlo.

Las guías de tratamiento del infarto de la ACC/AHA recomiendan el uso de aspirina, clopidogrel, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora o bloqueantes de los receptores AT II y estatinas para la mayoría de los pacientes posinfarto independientemente de la edad, sin embargo, en la práctica clínica, se evidencia un menor uso de estas en la población anciana, quizás debido a contraindicaciones, hipotensión o a efectos adversos, tal como sucede también en otros países. (16)

La mayor mortalidad intrahospitalaria que presentaron nuestros pacientes adultos mayores se replica en magnitud similar en otros registros de la vida real y nos pone frente al desafío clínico de tratar de mejorar nuestra calidad de atención para intentar cambiar el pronóstico de esta población tan numerosa y vulnerable.

### Limitaciones

El estudio Argen-IAM-ST es un registro voluntario de instituciones cercanas a las sociedades científicas y puede no ser representativo del universo asistencial de pacientes con infarto. Como hemos señalado, predominan las instituciones con sistemas de residencia en cardiología y disponibilidad de hemodinamia de 24 h. Una segunda limitación es que los datos no son monitorizados, se basan solo en el reporte de las instituciones y, por tanto, puede existir algún nivel de subregistro. Esto es característico de los relevamientos comunitarios.

### CONCLUSIONES

La poblaciónañosa tiene características propias, con mayores comorbilidades y complicaciones evolutivas del infarto. La mortalidad triplica la de los pacientes menores de 75 años y, en términos cuantitativos, una de cada tres muertes por infartos internados se produce en pacientes añosos. Es muy relevante que los ensayos clínicos incluyan pacientes añosos y evalúen diferentes esquemas ajustados para las estrategias terapéuticas acordes con las particularidades de este grupo etario,

que dada la evolución poblacional será cada vez más frecuente.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Dai X, Busby-Whitehead J, Alexander KP. Acute Coronary syndrome in the older adults. *J Geriatr Cardiol* 2016;13:101-8.
2. MSAL. DEIS | Serie 5 Número 602014
3. Barcat JA. Morir de viejo. ¿Qué dicen las autopsias? *Medicina (Buenos Aires)* 2014;74:173-6.
4. Dodd KS, Saczynski JS, Zhao Y, Goldberg RJ, Gurwitz JH. Exclusion of older adults and women from recent trials of acute coronary syndromes. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:506-11. <http://doi.org/dnzb44>
5. Alexander KP, Newby K, Armstrong P, Cannon C, Gibler WB, Rich MW, et al. Acute coronary care in the elderly. Part II. *Circulation* 2007;115:2570-89. <http://doi.org/d5pnk5>
6. Krishnaswami A, Maurer MS, Alexander K. Contextualizing myocardial infarction: comorbidities and priorities in older adults. *AJM* 2017;130:1144-7. <http://doi.org/d5pnk5>
7. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* 2005;294:716-24. <http://doi.org/drmww5>
8. Sociedad Argentina de Cardiología. Área de Consensos y Normas. Consenso de Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del Segmento ST. *Rev Argent Cardiol* 2015;83 (Supl 4).
9. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, López- Sendón J, Montalescot G, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003;24:1815-23. <http://doi.org/c6tzrx>
10. Dodd KS, Saczynski JS, Zhao Y. Exclusion of older adults and women from recent trials of acute coronary syndromes. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:506-11. <http://doi.org/c6tzrx>
11. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA; GRACE and GRACE2 Investigators. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009--GRACE. *Heart*. 2010;96:1095-101. <http://doi.org/d5b32j>
12. Puymirat E, Aissaoui N, Simon T, Bataille V, Drouet E, Mulak G, Ferrieres J, et al. FAST AMI. Acute myocardial infarction in the elderly. The FAST-MI registry. *Presse Med*. 2013;42:1432-41. <http://doi.org/cv9p>
13. Fernandez-Bergez D, Felix-Redondo FJ, Consuegra-Sánchez L, Lozano-Mera L, Miranda-Díaz I, y cols. Infarto de miocardio en mayores de años: una población en aumento. Estudio CASTUO. *Rev Clin Espa* 2015;215:195-250. <http://doi.org/f2wr3j>
14. World Health organization. Life expectancy. [www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/life\\_tables/en](http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/life_tables/en)
15. Goch A, Misiewicz P, Rysz J, Banach M. The clinical manifestation of myocardial infarction in elderly patients. *Clin Cardiol* 2009;32: E46-51. <http://doi.org/cp3b5q>
16. Mehta RH, Rathore SS, Radford MJ, Wang Y, Wang Y, Krumholz HM. Acute myocardial infarction in the elderly: differences by age. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:736-41. <http://doi.org/c2vnkw>