



Correlación entre concentraciones de fibrinógeno y hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

RESUMEN

Antecedentes: se ha descrito una relación fisiopatológica entre el fibrinógeno y la aterosclerosis, inflamación y eventos coronarios; así como entre mejor control glucémico y menor número de complicaciones.

Objetivo: determinar si existe correlación entre las concentraciones de fibrinógeno y hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus.

Material y método: estudio transversal, analítico, en el que se recabaron los datos de 29 pacientes. Se realizó correlación de Pearson entre hemoglobina glucosilada y fibrinógeno; para el análisis de las variables cualitativas se usó la prueba U de Mann-Whitney y la prueba exacta de Fisher. Se utilizó STATA versión 11.

Resultados: en los 29 pacientes analizados; se encontró un valor medio de glucosa de 186.9 ± 62.7 mg/dL, de hemoglobina glucosilada de $9.69 \pm 2.8\%$ y de fibrinógeno de 445.6 ± 106 mg/dL. Se encontró correlación entre hemoglobina glucosilada y fibrinógeno ($r=0.24$, $p=0.19$). Los pacientes con retinopatía diabética tuvieron una media de fibrinógeno de 521 ± 78 mg/dL y en los pacientes sin retinopatía la media de fibrinógeno fue de 425 ± 104 mg/dL ($p=0.03$).

Conclusión: no se encontró correlación significativa entre fibrinógeno y hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus. Las concentraciones altas de fibrinógeno se asocian significativamente con la retinopatía diabética.

Palabras clave: hemoglobina glucosilada, enfermedad cardiovascular, fibrinógeno.

Alejandra Pedro-González,¹ Saúl Huerta-Ramírez,² Fidel Cerda-Téllez,³ Lizbeth Geuguer-Chávez,¹ Cesar Emmanuel López-Vejar¹

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital General Ticóman, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

³ Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Recibido: 29 de julio 2013

Aceptado: noviembre 2013

Correspondencia

Dra. Alejandra Pedro González
Zarco 245-6
06300 México, DF
mandis0401@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Pedro-González A, Huerta-Ramírez S, Cerda-Téllez F, Geuguer-Chávez L, López-Vejar CE. Correlación entre concentraciones de fibrinógeno y hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Med Int Méx 2014;30:24-31.



Correlation between Fibrinogen Levels and Glycated Hemoglobin in Patients with Diabetes Mellitus Type 2

Alejandra Pedro-González,¹ Saúl Huerta-Ramírez,² Fidel Cerda-Téllez,³ Lizbeth Geuguer-Chávez,¹ Cesar Emmanuel López-Vejar¹

¹ Resident of 4th year of Internal Medicine.

² Physician adscribed to the Department of Internal Medicine.

Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

³ Physician adscribed to the Department of Internal Medicine, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

ABSTRACT

Background: It has been reported a pathophysiological relationship between fibrinogen and atherosclerosis, thrombosis, inflammation, and coronary events, as well as between better glycemic control and fewer complications.

Objective: To determine whether there is a correlation between the concentrations of fibrinogen and glycosylated hemoglobin in diabetic patients.

Material and method: A transversal analytical study was done with data from 29 patients. Pearson correlation was performed for glycosylated hemoglobin (Hb_{A1c}) and fibrinogen, for qualitative variables U Mann-Whitney and Fisher's exact tests were used. STATA version 11 was used.

Results: Of the 29 patients analyzed, we found a mean glucose of 186.9 ± 62.7 mg/dL, mean Hb_{A1c} of $9.69 \pm 2.8\%$, and mean fibrinogen of 445.6 ± 106 mg/dL. A correlation between Hb_{A1c} and fibrinogen was found ($r = 0.24$, $p = 0.19$). Patients with diabetic retinopathy had a mean fibrinogen of 521 ± 78 mg/dL and patients without retinopathy had a mean fibrinogen of 425 ± 104 mg/dL ($p = .03$).

Conclusion: No significant correlation was found between fibrinogen and Hb_{A1c}. High fibrinogen levels are significantly associated with diabetic retinopathy.

Key words: glycated hemoglobin, cardiovascular disease, fibrinogen.

Received: July 29, 2013

Accepted: November, 2013

Correspondence to:

Dra. Alejandra Pedro González
Zarco 245-6
06300 México, DF
mandis0401@gmail.com

This article must be quoted:

Pedro-González A, Huerta-Ramírez S, Cerda-Téllez F, Geuguer-Chávez L, López-Vejar CE. Correlación entre concentraciones de fibrinógeno y hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Med Int Méx 2014;30:24-31.

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad sistémica crónico-degenerativa de carácter heterogéneo, se distingue por hiperglucemia crónica debida a deficiencia en la producción o acción de la insulina.¹

La enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue descrita inicialmente por el grupo Steno, que refiere que estos pacientes tienen un riesgo dos a seis veces mayor de enfermedad cardiovascular y que se espera una reducción de la esperanza de vida a menos de 10 años en pacientes con alto riesgo. Este mismo grupo establece que los pacientes diabéticos con complicaciones vasculares graves tienen una supervivencia a cinco años comparable con la de pacientes con cáncer en estadios avanzados.

A este respecto, el fibrinógeno plasmático es un marcador de inflamación y cuando se eleva predispone a enfermedad cardiovascular. Sin embargo, hasta el momento no se han estudiado las concentraciones en pacientes diabéticos.

En el estudio PRIME, se demostraron asociaciones positivas entre fibrinógeno y la edad, el índice de masa corporal, la obesidad abdominal, el tabaquismo, la diabetes y el colesterol LDL, así como asociaciones negativas con consumo moderado de alcohol y el nivel educacional. Se han realizado diversos estudios longitudinales que relacionan la enfermedad arterial coronaria con las concentraciones de fibrinógeno, como los estudios Northwick Park Heart, Gothenburg, PROCAM, FRAMINGHAM y GRIPS, donde se observó mayor riesgo de enfermedad coronaria con concentraciones de fibrinógeno elevadas. El estudio GRIPS sugiere que la concentración de fibrinógeno mayor de 560 mg/dL incrementa el riesgo de infarto o de enfermedad vascular cerebral aguda de 1.8 a 4.1 veces en relación con el cuartil inferior (<350 mg/dL).

Podría concluirse con estos análisis que hay una relación fisiopatológica entre el fibrinógeno y la aterosclerosis, la trombosis, la inflamación y los eventos coronarios.

La concentración elevada de fibrinógeno puede considerarse un factor de riesgo cardiovascular; sin embargo, por su alta variabilidad biológica y las innumerables limitaciones metodológicas, la disminución rutinaria de fibrinógeno no puede recomendarse a la población general, por lo que no se ha requerido tratamiento específico para la reducción de fibrinógeno por sí mismo; sin embargo, existen diversas intervenciones que son deseables y que de manera indirecta disminuyen las concentraciones de fibrinógeno.

Investigaciones previas del control glucémico han demostrado que a medida que mejora el control glucémico se observan menos complicaciones, así como más y mejor calidad de vida. Lo anterior se acompaña de reducción en los altos costos y mejor atención del paciente con diabetes mellitus.

El 80% de la mortalidad en pacientes diabéticos se debe a enfermedades cardiovasculares (como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular), mismas que, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), cobran 17.5 millones de vidas al año en el mundo.

Conocer si existe una correlación directamente proporcional entre la hiperglucemia, medida por hemoglobina glucosilada, y la concentración sérica de fibrinógeno permitiría intervenir de manera adecuada y oportuna para disminuir la enfermedad cardiovascular en estos pacientes.

El objetivo de esta investigación fue determinar si existe correlación entre las concentraciones de fibrinógeno y el porcentaje de hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.



MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal y analítico en el que se recabaron los datos de los expedientes clínicos de 29 pacientes tratados en la consulta externa de Medicina Interna del Hospital General Xoco y el Hospital General Ticomán, de la Secretaría de Salud del Distrito Federal. Se recabaron los siguientes datos: hemoglobina glucosilada, fibrinógeno sérico, colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos, presión arterial, presión arterial sistémica, glucosa sérica, edad, género, si los pacientes tenían o no diagnóstico previo de retinopatía diabética y tratamiento de los pacientes (insulina o estatinas).

Diseño estadístico

Se realizó correlación de Pearson inicialmente con los valores de hemoglobina glucosilada y concentración de fibrinógeno; así como para la correlación de fibrinógeno con las demás variables continuas, como: colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos y glucosa.

Para el análisis de las variables cualitativas, como hipertensión arterial sistémica, administración de estatinas, tratamiento de la diabetes mellitus 2, edad, género y retinopatía diabética se utilizaron las pruebas U de Mann-Whitney y exacta de Fisher.

Todos los datos están expresados en frecuencias o medias, y se utilizan gráficas de dispersión, así como cuadros de contingencia. El valor de $p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizaron utilizando STATA versión 11.

Diseño de la muestra

Se realizó muestreo tipo determinístico por cuota. Para determinar el tamaño de la muestra se utilizó la siguiente fórmula:

$$N = \left[\frac{Z\alpha + Z\beta}{0.5 \ln [(1+r)/(1-r)]} \right]^2 + 3$$

Donde:

r = valor del coeficiente de correlación, es decir, la magnitud de la correlación que se desea detectar.

$Z\alpha$ = nivel de significación, es decir, la seguridad con la que se desea trabajar, $1-\alpha$, o riesgo de cometer un error de tipo I.

$Z\beta$ = potencia de la prueba, es decir $1-\beta$, o riesgo de cometer un error de tipo II, que se requiera en el estudio.

\ln = logaritmo natural

$$\left[\frac{(1.96 + 0.84)}{0.5 \ln [(1 + 0.5)(1-0.5)]} \right]^2 + 3$$

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus 2, mayores de 18 años, con seguimiento en la consulta externa de Hospital General Xoco y Hospital General Ticomán y mediciones de hemoglobina glucosilada y fibrinógeno con menos de tres meses de diferencia entre una y otra.

Los criterios de exclusión fueron: enfermedad renal crónica estadio 3, 4 o 5 o insuficiencia hepática diagnosticadas previamente, enfermedades inflamatorias, como lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, infecciones crónicas o agudas en el momento de la medición del fibrinógeno sérico y tabaquismo, etilismo, o ambos, un año antes de la evaluación.

RESULTADOS

De los 29 pacientes incluidos 21 fueron del sexo femenino, la edad media fue de 55.3 años. Siete pacientes tenían además hipertensión arterial sistémica, con media de presión arterial de 118.41 mmHg, seis pacientes tenían diagnóstico de dislipidemia en tratamiento. De la muestra recabada, siete pacientes eran tratados con análogos de la insulina y 22 con hipoglucemiantes orales. Seis pacientes tenían diagnóstico de retinopatía. Ningún paciente tuvo eventos isquémicos previos documentados.

La media de los resultados de las variables medidas fue: glucosa: 186.9 ± 62.7 mg/dL, hemoglobina glucosilada: $9.69 \pm 2.8\%$, fibrinógeno: 445.6 ± 106 mg/dL, colesterol total: 194 ± 43 mg/dL, colesterol HDL: 31 ± 18.2 mg/dL y triglicéridos: 206.9 ± 164.8 mg/dL.

Se encontró una correlación entre el porcentaje de hemoglobina glucosilada y el fibrinógeno de $r=0.24$, con $p=0.019$ (Figura 1). Posteriormente se realizó correlación entre el fibrinógeno y otras variables (Cuadro 1): triglicéridos $r=0.09$ y $p=0.063$, colesterol total $r=0.03$ y $p=0.86$,

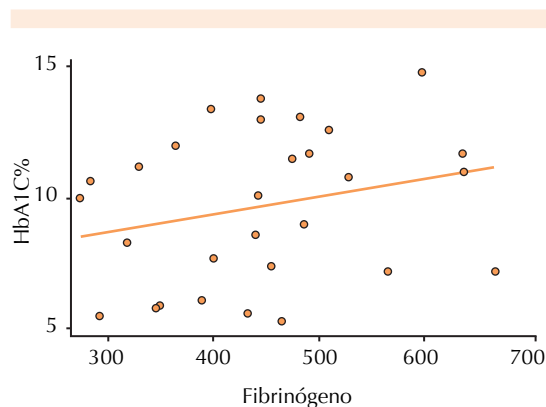


Figura 1. Correlación entre fibrinógeno y hemoglobina glucosilada (HbA1C, %).

Cuadro 1. Correlaciones entre diferentes variables y las concentraciones de fibrinógeno

Variables	<i>r</i>	<i>p</i>
Hemoglobina glucosilada	0.24	0.19
Triglicéridos	0.09	0.63
Colesterol total	0.03	0.86
Tensión arterial	0.25	0.18
Edad	0.09	0.6
Glucosa	0.06	0.72
Colesterol HDL	0.13	0.54
Género	0.31	0.64

presión arterial $r=0.25$ y $p=0.18$, edad $r=0.09$ y $p=0.6$, glucosa $r=0.06$ y $p=0.72$, colesterol HDL $r=0.13$ y $p=0.54$, género $r=0.31$ y $p=0.64$.

En los pacientes con y sin retinopatía la media de fibrinógeno fue de 521 ± 78 y 425 ± 104 mg/dL, respectivamente ($p=0.03$). En los pacientes tratados con análogos de insulina la media de fibrinógeno fue de 417 ± 118 mg/dL y en los tratados únicamente con hipoglucemiantes orales la media fue de 454 ± 104 mg/dL ($p=0.3$).

Los pacientes que recibían tratamiento concomitante con estatinas tuvieron una concentración media de fibrinógeno de 513.16 ± 114 mg/dL y en los sujetos que no las recibían la media fue de 428 ± 100 mg/dL ($p=0.16$); debido a estos resultados en los pacientes con administración de estatinas se encontró una concentración media de colesterol total de 228 ± 43 mg/dL y en los pacientes sin estatinas la media de fibrinógeno fue de 185 ± 39 mg/dL ($p=0.02$). Las concentraciones medias de HDL en pacientes con y sin tratamiento con estatinas fueron de 40 y 38 mg/dL, respectivamente ($p=0.5$). En los grupos de pacientes con hipertensión y sin hipertensión se encontró una concentración media de fibrinógeno de 465 ± 88 y 439.2 ± 113 mg/dL, respectivamente ($p=0.6$). Cuadro 2

**Cuadro 2.** Asociaciones entre distintas variables

Variable	Grupo 1	Grupo 2	P
Fibrinógeno	Con retinopatía (n=6) 521±78	Sin retinopatía (n=23) 425±105	0.03
Fibrinógeno	Tratamiento con insulina (n=7) 417±118	Tratamiento con hipoglucemiantes orales (n=22) 454±104	0.3
Fibrinógeno	Tratamiento con estatinas (n=6) 513.16±114	Tratamiento sin estatinas (n=23) 428±100	0.16
Fibrinógeno	Mujer (n=20) 447±97	Hombre (n=9) 440±135	0.9
Fibrinógeno	Con hipertensión arterial sistémica (n=7) 465±88	Sin hipertensión arterial sistémica (n=22) 439.2±113	0.6
Colesterol total	Tratamiento con estatinas (n=6) 228±43	Tratamiento sin estatinas (n=23) 185±39	0.2
Colesterol HDL	Tratamiento con estatinas (n=6) 40	Tratamiento sin estatinas (n=23) 38	0.5

DISCUSIÓN

En este protocolo se encontró una correlación entre fibrinógeno y hemoglobina glucosilada baja ($r=0.24$) y no significativa ($p > 0.05$). Sin embargo, la mayoría de los pacientes estaban descontrolados, la media de hemoglobina glucosilada fue de 9.6%, lo que puede influir en el resultado.

En este grupo de pacientes la media de fibrinógeno fue de 445 mg/dL, lo que está en el límite superior de las concentraciones establecidas, por lo que en los pacientes diabéticos la concentración de fibrinógeno habitualmente es más alta que en pacientes no diabéticos.

Las correlaciones realizadas posteriormente también fueron bajas, incluso con dislipidemia, hipertensión arterial sistémica, edad, glucosa y género.

En el grupo que recibió estatinas la media de fibrinógeno fue de 513, a diferencia de los pacientes que no recibían estatinas (428 mg/dL), aunque la diferencia no fue significativa ($p=0.16$). La administración de estatinas causa efectos pleiotrópicos, entre ellos disminuye la

inflamación endotelial; sin embargo, en este protocolo se asoció de manera no significativa con hiperfibrinogenemia; lo que se ha observado en diversos artículos, aunque al igual que en este estudio, sin resultados significativos.

Se observó mayor concentración de fibrinógeno en los pacientes con daño endotelial (con diagnóstico establecido de retinopatía diabética), con valor de $p=0.03$. Esto era de esperarse en los pacientes con complicaciones micro y macrovasculares y representa la inflamación endotelial que se observa en pacientes con estas vasculopatías.

CONCLUSIÓN

En este estudio no se encontró una correlación positiva significativa entre el fibrinógeno y la hemoglobina glucosilada. Sin embargo, es un estudio pequeño y es posible que la correlación entre fibrinógeno y hemoglobina glucosilada esté sesgada, pues todos los pacientes eran diabéticos. Se necesitan más estudios que abunden en los aspectos fisiopatológicos.

Sin embargo, se encontró una media de concentración de fibrinógeno mayor que los intervalos

normales establecidos, lo que probablemente demuestra el mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en este grupo de pacientes.

Resultó significativa la asociación entre hiperfibrinogenemia y la retinopatía diabética, con lo que se corrobora la asociación entre enfermedad vascular e hiperfibrinogenemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2013;36.
2. Pirat J. Diabetes mellitus and its degenerative complications. Diabetes Care 1978;1:168-188.
3. The DCCT Research Group. Diabetes control and complications trial (DCCT): Results of feasibility study. Diabetes Care 1987;10.
4. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom prospective diabetes study. Diabetes Care 2002;25.
5. Secretaría de Salud. Programa de acción: diabetes mellitus. Primera edición. México 2001.
6. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010 para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus.
7. Barbara Thorand, et al. Elevated markers of endothelial dysfunction predict type 2 diabetes mellitus in middle-aged men and women from the general population. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26:398-405.
8. Peter Gæde, MD, y col. Intensified, multiple risk factor intervention in patients with type 2 diabetes at high risk cuts cardiovascular events by half. N Engl J Med 2008;358:580-591.
9. World Health Organization. Prevention of diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. Geneva: World Health Organization 1994;844.
10. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. Primera edición. México 2012.
11. INEGI. Consulta interactiva de datos, defunciones generales, causas detalladas CIE y lista mexicana de enfermedades.
12. Ávalos García MI, y col. Control metabólico en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 en el municipio de Centla, Tabasco, México. Salud en Tabasco 2007;13.
13. Pérez CL y col. Fibrinógeno, dislipidemias, fibrinólisis y actividad lipolítica en pacientes diabéticos tipo 2. Relación con la obesidad. Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascular 2004;5.
14. Federación Mundial del Corazón. World hearth day. A workplace that encourages healthy habits can reduce heart disease and stroke 2009.
15. Paterno CA. Los enigmas del fibrinógeno (y la enfermedad coronaria). Rev Fed Arg Cardiol 2000;29:515-517.
16. Sistema Nacional de Información en Salud [SINAIS] (2009). Cubos dinámicos de egresos hospitalarios. Revisado el 7 de agosto de 2009. Disponible en: <http://www.sinais.salud.gob.mx/basesdedatos/index.html>
17. Sanne G. Swinnen MD, et al. Insulin therapy for type 2 diabetes. Diabetes Care, 2009;32: 253-259..
18. Cairo Toledano J y col. Determinantes de adherencia terapéutica y control metabólico en pacientes ambulatorios con diabetes mellitus tipo 2. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas 2008;39:9-17.
19. González Hita M y col. Obesidad y diabetes mellitus tipo 2. Redalyc 2001;3:54-60.
20. Flores Ramírez J, Aguilar Rebolledo F. Diabetes mellitus y sus complicaciones. La epidemiología, las manifestaciones clínicas de la diabetes tipo 1 y 2. Diabetes gestacional, Plasticidad & Restauración Neurológica 2006;5:139-151.
21. Meco JF, Pintó X. Cálculo del riesgo cardiovascular. Clin Invest Arterioscl 2002;14:198-208.
22. Grupo de trabajo de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes (SED). Diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. 1ª edición, España, Mayo Ediciones, 2007.
23. Rabbani LE, Loscalzo J. Recent observations on the role of hemostatic determinants in the development of the atherothrombotic plaque. Atherosclerosis 1994;105:1-7.
24. Canseco Ávila LM y col. Fibrinógeno, ¿factor o indicador de riesgo cardiovascular? Arch Cardiol Méx 2006;76:158-172.
25. Scarabin PY, Aillaud MF, Amouyel P, Evans A, et al. Associations of fibrinogen, factor VII and PAI-1 with baseline findings among 10500 male participants in a prospective study of myocardial infarction. The PRIME study. Thromb Haemost 1998;80:749-756.
26. Folsom AR, Peacock JM, Nieto FJ, Rosamond WD, et al. Plasma fibrinogen and incident hypertension in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. J Hypertens 1998;16:1579-1583.
27. Meade TW, North WR, Chakrabarti R, Stirling Y, et al. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. Lancet 1980;1:1050-1054.
28. Stone MC, Thorp JM. Plasma fibrinogen a major coronary risk factor. J R Coll Gen Pract 1985;35:565-569.
29. Baker IA, Sweetnam PM, Yarnell JW, Bainton D, et al. Haemostatic and other risk factors for ischaemic heart disease and social class: evidence from the Caerphilly and Speedwell studies. Int J Epidemiol 1988;17:759-765.
30. Kannel B, Wolf PA, Castelli WP, D'agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA 1987;258:1183-1186.
31. Balleisen L, Bailey J, Epping PH, Schulte H, et al. Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population: I. Baseline data on the relation



- to age, gender, body-weight, smoking, alcohol, pill-using, and menopause. *Thromb Haemost* 1985;54:475-479.
32. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118:956-963.
 33. Becker RC, Cannon CP, Bovill EG, Tracy RP, et al. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction (TIMI IIIB Trial). *Am J Cardiol* 1996;78:142-147.
 34. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, et al, for The FRISC study group. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139-1147.
 35. Nikolaos Papageorgiou. Is fibrinogen a marker of inflammation in coronary artery disease? *Hellenic J Cardiol* 2010;51:1-9.
 36. US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program, The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. NIH Publication No. 04-5230, 2004.
 37. Aguilar-Barojas S. Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud. *Salud en Tabasco* 2005;11.
 38. Pértegas Díaz y col. Determinación del tamaño muestral para calcular la significación del coeficiente de correlación lineal. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña: Cad Aten Primaria 2002;9:209-211.