

Revisión

Actualización en guías de manejo endovascular del evento cerebrovascular isquémico agudo

Dr. Alvaro Hernández Guillén¹, Dr. Pablo Odio Zúñiga¹, Dr. Emmanuel Martínez Martínez¹, Dr. Francisco Huete Montealegre¹, Dr. Miguel A. Barboza Elizondo².

¹ Universidad de Costa Rica, Sistema de Estudios de Posgrado en Neurología. San José, Costa Rica.

² Departamento de Neurociencias, Hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia. San José, Costa Rica.

Autor correspondiente:

Dr. Alvaro Hernández Guillén, Sistema de Estudios de Posgrado, Universidad de Costa Rica-CENDEISSS

Correo: alvaro.hg6@gmail.com

Resumen

Los eventos cerebrovasculares isquémicos son una entidad clínica frecuente y con un gran impacto en la salud e independencia de los pacientes. Un número importante de estos evolucionan con un pobre resultado funcional al presentar condiciones que les confiere un pobre pronóstico de revascularización mediante la trombólisis intravenosa. Ante esto, la trombectomía mecánica ha venido a ser una opción terapéutica sólida en este tipo de pacientes y aquellos que no resultan candidatos para la administración de alteplasa intravenosa. En los últimos años se ha generado nueva evidencia que respalda este abordaje y demuestra su beneficio en nuevos contextos clínicos para los cuales antes no se tenía ninguna posibilidad de terapia. Por esta razón, las asociaciones internacionales de stroke se han dado a la tarea de actualizar sus guías y recomendaciones con relación a este tema con base en la nueva información que se ha publicado recientemente. En este artículo se pretende establecer los puntos más importantes para definir y abordar un paciente que se considere puede resultar beneficiado de la realización de trombectomía mecánica endovascular.

Palabras clave: evento cerebrovascular isquémico, trombectomía, oclusión arteria cerebral media, guías.

Abstract

Ischemic strokes are a frequent clinical entity and have a great impact on patients' health and independence. A significant number of these patients progress with a poor functional outcome when they feature conditions that confers a poor prognosis of revascularization through intravenous thrombolysis. Given this, mechanical thrombectomy has become a solid therapeutic option in this type of patients and those who are not candidates for the administration of intravenous alteplase. In recent years, new evidence has been generated that supports this approach and demonstrates its benefit in new clinical contexts for which previously there was no possibility of therapy. Because of this, international stroke associations have taken up the task of updating their guidelines and recommendations in relation to this issue based on the new information that has been published in recently. This article aims to establish the most important points to define and address a patient that would benefit from performing endovascular mechanical thrombectomy.

Keywords: ischemic stroke, thrombectomy, middle cerebral artery occlusion, guidelines

Introducción

Conocida la importancia de la enfermedad cerebrovascular, así como la alta proporción de personas que presentan un evento cerebrovascular (ECV) de tipo isquémico, el adecuado manejo de los pacientes con esta patología es primordial. Esto representa un clarísimo predictor de la evolución del paciente y el resultado clínico que el mismo presentará a corto, mediano y largo plazo. Por estas mismas razones el desarrollo de las opciones terapéuticas para esta patología son motivo de investigaciones y actualizaciones frecuentes.

A pesar de los diferentes estudios que demostraban el beneficio de la trombólisis intravenosa en los pacientes con evento cerebrovascular isquémico, destacaba una cifra nada despreciable de pacientes que presentaban oclusiones de grandes vasos y en donde el factor activador recombinante del plasminógeno generaba beneficios limitados.¹ Revisiones han logrado evidenciar que uno de los grandes predictores de pobre recanalización con trombólisis intravenosa es la oclusión intracraneal de la carótida interna o de la primera porción de la arteria cerebral media (MI), teniendo tasas de recanalización temprana de apenas 13% y 35% respectivamente.² Así mismo, se ha demostrado como los ECV isquémicos por oclusión de grandes vasos si bien corresponden a alrededor del 38%, representan el 61% de los pacientes que resultan dependientes o fallecidos (Escala de Rankin modificada 3-6) dentro de los 3 a 6 meses posterior al evento.³ Es por estas razones que comenzó a plantearse a mediados de la década anterior la opción de la trombectomía, que consiste en realizar maniobras terapéuticas in situ en el trombo para la permeabilización del vaso. Estudios como el PENUMBRA⁴ y el MERCI¹ fueron los primeros en arrojar una luz en los beneficios que podrían derivar de intervenir pacientes mediante catéteres que llegaran hasta el trombo y lo removieran por aspiración o disrupción, incluso más allá de las primeras 4.5 horas de iniciados los síntomas.

Las últimas guías⁵ de la Asociación Americana del Corazón (AHA por sus siglas en inglés) para el manejo agudo del evento cerebrovascular isquémico fueron publicadas a inicios del 2018. En estas, el tema de la trombectomía adquiere un papel más sólido que en las guías anteriores.

Por su parte la Organización Europea de Stroke (ESO por sus siglas en inglés) publica en febrero del 2019 las guías⁶ en relación a este mismo abordaje, dejando claro desde un inicio el beneficio de esta terapéutica y como resulta ser el estándar de atención en pacientes con oclusión de grandes vasos cerebrales.

Objetivos del procedimiento

La idea de realizar la trombectomía es lograr la remoción del trombo a nivel arterial. Pero la valoración intraoperatoria del resultado angiográfico no debe limitarse a recanalizar la circulación sanguínea. Las guías de la AHA/ASA recomiendan como objetivo lograr un adecuado flujo sanguíneo hasta territorios distales de la arteria intervenida. Para la valoración de la perfusión se sugiere el uso de la escala modificada de tratamiento en isquemia cerebral⁷ (mTICI por sus siglas en inglés) y tener como meta los valores 2b o 3 (ver tabla 1). La ESO es más específica, al recomendar alcanzar un mTICI 3, siempre y cuando la seguridad del paciente lo permita. Se sugieren estos objetivos de revascularización, debido a que son los que han demostrado en los estudios predecir un adecuado resultado clínico. En este mismo apartado se insiste en la importancia de lograr lo más pronto posible dichas metas de perfusión, al asociarse menor tiempo con mejores resultados clínicos.

Tabla 1. Escala modificada de tratamiento en isquémica cerebral (mTICI)⁷

- **0:** no hay reperfusion
- **1:** flujo más allá de la oclusión sin reperfusion de ramas distales
- **2a:** reperfusion de menos de la mitad del territorio arterial objetivo distal
- **2b:** reperfusion de más de la mitad, pero todavía incompleto, del territorio arterial objetivo distal
- **3:** reperfusion complete del territorio arterial objetivo distal, incluyendo las ramas distales con flujo lento

Modificado de⁹

Por otro lado, la literatura sugiere una valoración de la irrigación colateral del territorio vascular afectado.⁸ Diferentes escalas se han desarrollado para describir este aspecto, siendo la escala de ASPECTS una de las más recomendadas en caso de un infarto de circulación anterior (ver tabla 2)⁹. Estudios sugieren que entre

mejores colaterales haya, mejores resultados clínicos y vasculares, así como una mejor predicción del territorio infartado^{9,8}

Tabla 2. Escala ASPECTS para colaterales⁹

- **0:** Comparado con el hemisferio contralateral asintomático no hay vasos visibles en ninguna fase en el territorio vascular ocluido.
- **1:** Comparado con el hemisferio contralateral asintomático hay sólo unos pocos vasos visibles en cualquier fase dentro del territorio vascular ocluido.
- **2:** Comparado con el hemisferio contralateral asintomático hay un retraso de dos fases en el llenado en los vasos periféricos y disminución de la prominencia y extensión o un retraso de una fase y algunas regiones sin vasos en alguna parte del territorio ocluido.
- **3:** Comparado con el hemisferio contralateral asintomático hay un retraso de dos fases en el llenado de los vasos periféricos pero la prominencia y la extensión es la misma o hay un retraso de una fase y una disminución en la prominencia (vasos más delgados) /reducción del número de vasos en una parte del territorio ocluido.
- **4:** Comparado con el hemisferio contralateral asintomático hay un retraso de una fase del llenado en vasos periféricos pero la prominencia y la extensión es la misma.
- **5:** Comparado con el hemisferio contralateral asintomático no hay retraso en el llenado y la prominencia de los vasos periféricos es normal o aumentada/extensión normal dentro de las arterias del territorio ocluido del hemisferio sintomático

Modificado de⁹

El dispositivo que se considera de primera línea son los stents retraíbles, los cuales al día de hoy presentan la evidencia más sólida para su uso. Pero el uso de otros dispositivos para trombectomía podría considerarse. De momento no se ha logrado evidenciar que la aspiración directa por contacto mejore la reperfusión o el resultado funcional del paciente.

El uso de otras terapias en el manejo endovascular como lo es la trombólisis intra-arterial, dentro de otras técnicas de rescate, pueden ser consideradas para lograr el resultado angiográfico de mTICI 2b o 3; así como el abordaje mediante trombectomía de lesiones en tándem en oclusiones intra y extracraneales.

En relación con la sedación de los pacientes, ambas guías mencionan que puede ser consciente o con anestesia general, esto ante la limitada evidencia para hacer una recomendación más específica.^{10,5} Estudios más recientes como el ESCAPE¹¹ y el SWIFT-PRIME¹² usaron mayoritariamente sedación consciente sin un claro efecto positivo o negativo en los resultados clínicos.

Manejo extrahospitalario y centros de Stroke

Dentro de las primeras recomendaciones en relación con el manejo extrahospitalario para evento cerebrovascular isquémico agudo, se establece que lo primordial es trasladar el paciente al centro más cercano capaz de manejar forma aguda el ECV isquémico cuanto antes.

Una de las nuevas recomendaciones establecidas en las nuevas guías de la AHA es la opción de hacer uso de teleconsulta para definir que pacientes deben trasladados a un tercer nivel de atención para ser manejados mediante trombectomía. Las guías de la ESO, hacen la aclaración que de momento no existe algún tipo de escala extrahospitalaria que permita definir que paciente resulta candidato para trombectomía mecánica.

Por otro lado, en caso de que se decida realizar trombectomía mecánica al paciente, se requiere que se encuentre en un centro experimentado con acceso rápido a angiografía cerebral, neurointervencionistas calificados y un equipo de salud calificado antes, durante y después del procedimiento (clase de recomendación I).¹³ Así mismo, estos centros deben estar diseñados, ejecutados y monitorizados para que cumplan con una valoración y un tratamiento expedito.

Estudios de imagen

La evidencia apunta a que los beneficios de la trombectomía van a ser mejores en cuanto más rápida sea llevada a cabo¹⁴. Según las guías de la AHA/ASA, por esta misma razón, el paciente debería obtener un estudio de imagen dentro de los primeros 20 minutos de haber arribado al servicio de emergencias. La recomendación incluye que esto se debería cumplir en al menos un 50% de los pacientes que arriban al servicio de emergencias y son candidatos para trombólisis o trombectomía. Una de las nuevas recomendaciones incorporadas por la AHA indica que, si se considera que el paciente es un posible candidato para manejo endovascular, podría ser útil y beneficioso obtener una angiografía por tomografía computarizada (angioTAC) que incluya las arterias carótidas y vertebrales extracraneales, con el fin de valorar posibles oclusiones, disecciones o variaciones anatómicas de dichas estructuras; con lo que se pueda orientar a un mejor abordaje. Se agregó la recomendación de proceder con la realización de dichos estudios de imagen sin esperar el resultado de un valor de creatinina en pacientes sin historia de enfermedad renal.^{15,16}

Tanto las guías estadounidenses como las europeas no recomiendan la adquisición de estudios más específicos como los son los de perfusión para seleccionar pacientes para trombectomía si tienen menos de 6 horas de síntomas. Se llega a esta conclusión con base en los estudios de MR CLEAN¹⁷ y THRACE¹⁸ en donde se utilizó solamente tomografía axial computarizada sin contraste para seleccionar a los pacientes, y de igual manera se demostró beneficio en los pacientes intervenidos. Pero ante la situación de un paciente con inicio de síntomas hace más 6 horas y hasta 24 horas, y sospecha de oclusión de un gran vaso de circulación anterior, sí se recomienda la realización de estudios de imagen más detallados como lo son secuencias de difusión y perfusión de resonancia magnética, siempre y cuando los pacientes cumplan los criterios de selección utilizados en los estudios DEFUSE 3¹⁹ y DAWN²⁰ (ver tabla 4). Estos dos fueron los estudios controlados aleatorizados que permitieron establecer el beneficio de trombectomía hasta las 16 y 24h, respectivamente, de iniciados los síntomas en determinados subgrupos de pacientes. En ambos estudios se logró corroborar por imagen la presencia de zonas de penumbra, que corresponde a zonas en la periferia del territorio infartado en donde los mecanismos autorreguladores permiten que el flujo sanguíneo cerebral local sea suficiente para mantener las células viables y por ende rescatable mediante el restablecimiento de la perfusión sanguínea.²¹

Cuidados de soporte y el tratamiento de emergencia

Los cuidados en relación con la oximetría aplican igual para los pacientes candidatos a trombectomía como a los que son manejados exclusivamente con trombólisis intravenosa; se debe administrar oxígeno sólo si la oximetría es inferior a 94%. La evidencia en relación a la cifra meta de presión arterial óptima en estos pacientes no es amplia. Sin embargo, la AHA extrapola de los estudios aleatorizados REVASCAT²², SWIFT PRIME¹², EXTEND-IA²³, THRACE¹⁸, MR CLEAN¹⁷ y DAWN²⁰ las cifras de menos de 185/110 mmHg, esto debido a que utilizaron dicho valor como criterio de inclusión. Hasta no tener nueva evidencia más dirigida a este parámetro, la recomendación será usar dichos valores en la práctica diaria.

Aún cuando el paciente se considere para realizar trombectomía, si es candidato para iniciar trombólisis intravenosa se debe proceder con la misma. Siendo esta una recomendación de primer nivel planteada por ambas guías de ECV isquémico agudo. Lo que se debe tener claro es que, si se decide, al cumplir los criterios necesarios,

que se va a realizar trombectomía no se debe de esperar u observar al paciente hasta después de concluida la trombólisis intravenosa. La razón de esto radica en la evidencia que arrojó el metaanálisis HERMES, entre más rápido se intervenga al paciente mejores resultados clínicos.¹⁴

La AHA en una de las recomendaciones revisadas de las guías previas del 2015, señala claramente que un paciente se beneficia de la trombectomía realizada con stent retraíble al cumplir con determinados criterios (ver tabla 3).⁵

Tabla 3. Criterios establecidos por la AHA/ASA para los pacientes que deberían recibir trombectomía en ECV isquémico.⁵

- Rankin modificado previo de 0 o 1
- Oclusión causal de la carótida interna o segmento M1 de la arteria cerebral medial (ACM)
- Edad mayor de 18 años
- NIHSS de ≥ 6
- ASPECTS ≥ 6
- Tiempo inicio de síntomas – introducción del catéter arterial menos de 6 horas

Modificado de⁵

La ESO concuerda en que si el paciente presenta un periodo de ventana de menos de seis horas también se beneficia significativamente de la trombectomía mecánica al cumplir los criterios de un ASPECTS ≥ 6 o un volumen de infarto menor a 70 cc; y señala que no hay evidencia para establecer un límite superior de edad o de NIHSS para realizar el procedimiento.⁶

Las guías estadounidenses contemplan otras situaciones clínicas en donde no se cumplen los criterios anteriores pero la intervención y el uso de stents retraíbles podría generar beneficios, pero con un grado de incertidumbre mayor. Ante esto las recomendaciones para llevar a cabo trombectomía en pacientes con oclusiones culpables de la segunda y tercera porción de la ACM, de arterias vertebrales, arteria basilar o arterias cerebrales anteriores, o pacientes con Rankin previo mayor a 1, ASPECTS menor a 6, NIHSS menor a 6 tienen un nivel de recomendación II-B según la AHA.

Además, ambas guías hacen la recomendación de realizar trombectomía en un paciente más allá de las seis horas y hasta las 16 horas de iniciados los síntomas, si se cumplen los criterios de inclusión de los estudios DAWN²⁰ y DEFUSE-3¹⁹ (ver tabla 4). En caso de que el paciente tenga más de 16 horas de la última vez que fue visto bien, pero menos de 24 horas es razonable la trombectomía si se

cumplen los criterios de inclusión del DAWN²⁰, que ha sido el único estudio aleatorizado publicado hasta el momento, en donde el grupo de pacientes intervenidos tenía mejores resultados funcionales a los 90 días que los que recibían únicamente manejo médico. Esto último se describe por ende como una recomendación IIa según la AHA y una fuerte recomendación por parte de la ESO.

Tabla 4. Criterios de inclusión de los estudios DEFUSE-3 y DAWN

DEFUSE-3	DAWN
<ul style="list-style-type: none"> · Paciente visto bien por última vez entre 6 y 16 horas · Estudio de perfusión cerebral · Core del infarto < 70 cc · Relación de volumen tejido isquémico/volumen infarto inicial $\geq 1,8$ · Volumen de penumbra >15 cc 	<ul style="list-style-type: none"> · Paciente visto bien por última vez hace menos de 24 horas · Mayores de 18 años · Discordancia entre el déficit neurológico y el volumen del infarto · mRS 0 o 1 · No hemorragia intracraneal · Infarto menor a 1/3 del territorio de ACM · Volumen de infarto menor a 51 cc

Posterior al procedimiento

Los cuidados posteriores al procedimiento son los usuales en un sitio de punción arterial. Se debe vigilar por el desarrollo de hematoma o compromiso de la irrigación de territorios distales. Uno de los cuidados a los que se le debe prestar mucha atención después de un evento cerebrovascular isquémico son las metas de presión arterial. Lo anterior independientemente de si el paciente recibe tratamiento de emergencia o no. En caso de que el paciente sea sometido a trombectomía, ambas guías indican que podría ser razonable que se mantenga con cifras tensionales meta <180/105 mmHg.⁵ Se recomienda mantener la misma meta incluso si la intervención permite el restablecimiento de un adecuado flujo arterial en los territorios vasculares comprometidos. La base para esta recomendación son los protocolos que se siguieron en los pacientes de los estudios que se han mencionado anteriormente. La excepción a lo anterior corresponde al estudio DAWN, en el cual parte de los lineamientos establecidos era mantener en los pacientes presiones arteriales sistólicas menores a 140 mmHg.²⁰

Conclusión

El manejo del evento cerebrovascular isquémico mediante la trombectomía mecánica ha ido ganando terreno, al

evidenciarse sus beneficios en pacientes en donde se demuestra una oclusión de grandes vasos, específicamente carótida interna intracraneal y porciones proximales de arteria cerebral media. Incluso se ha logrado demostrar en determinados pacientes, los buenos resultados funcionales de la intervención hasta las 24 horas de iniciados los síntomas en comparación con mejor tratamiento médico.

Créditos

Ninguno a mencionar.

Conflictos de interés

Ninguno de los autores declara conflictos de interés.

Fuentes de financiamiento

Ninguna fuente de financiamiento a declarar.

Referencias

1. Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005; 36:1432-1438
2. Seners P, Turc G, Maier B, et al. Incidence and Predictors of Early Recanalization After Intravenous Thrombolysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016; 47: 2409-2412
3. Malhotra K, Gornbein J & Saver JL. Ischemic Strokes Due to Large-vessel Occlusions Contribute Disproportionately to Stroke-Related Dependence and Death: A Review. *Front. Neurol*. 2017. 8:651. doi: 10.3389/fneur.2017.00651
4. Clark W, Lutsep H, Barnwell S, et al. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke*. 2009; 40:2761-2768
5. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. "2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke" *Stroke*. 2018;49: DOI: 10.1161/STR.0000000000000158
6. Turc G, Bhogal P, Fischer U, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke. *European Stroke Journal* 2019, Vol. 4(1) 6-12
7. Wintermark M, Albers GW, Broderick JP, et al. Acute Stroke Imaging Research Roadmap II. *Stroke*. 2013 ;44(9):2628-39. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002015
8. Warach SJ, Luby M, Albers GW, et al. Acute Stroke Imaging Research Roadmap III Imaging Selection and Outcomes in Acute Stroke Reperfusion Clinical Trials Consensus Recommendations and Further Research Priorities. *Stroke*. 2016; 47:1389-1398. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012364
9. Seker F, Potreck A, Möhlenbruch M, et al. Comparison of four different collateral scores in acute ischemic stroke by CT angiography. *J NeuroIntervent Surg* .2015;0:1-4. DOI:10.1136/neurintsurg-2015-012101
10. Löwhagen Hendén P, Rentzos A, et al. General anesthesia versus conscious sedation for endovascular treatment of acute ischemic

- stroke: the AnStroke trial (Anesthesia During Stroke). *Stroke*. 2017; 48:1601–1607. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.016554
11. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015; 372:1019–1030
 12. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372:2285–2295. DOI: 10.1056/NEJMoa1415061
 13. Barlinn J, Gerber J, Barlinn K, et al. Acute endovascular treatment delivery to ischemic stroke patients transferred within a telestroke network: a retrospective observational study. *Int J Stroke*. 2017; 12:502–509. DOI: 10.1177/1747493016681018
 14. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al HERMES Collaborators. “Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis”. *JAMA*. 2016; 316:1279–1288. DOI: 10.1001/jama.2016.13647
 15. Aulicky P, Mikulík R, Goldmund D, et al. Safety of performing CT angiography in stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81:783–787. DOI: 10.1136/jnnp.2009.184002
 16. Krol AL, Dzialowski I, Roy J, et al. Incidence of radiocontrast nephropathy in patients undergoing acute stroke computed tomography angiography. *Stroke*. 2007; 38:2364–2366. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.482778
 17. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372:11–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1411587
 18. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL et al. THRACE Investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016; 15:1138–1147. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30177-6
 19. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke with perfusion imaging selection at 6–16 hours. *N Engl J Med*. 2018; 378:708–18
 20. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. TG DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct [published online ahead of print November 11, 2017]. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa1706442
 21. Vilela P & Rowley HA. Brain Ischemia: CT and MRI Techniques in Acute Ischemic Stroke. *European Journal of Radiology*. 2017; 96: 160–172. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.08.014
 22. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372:2296–2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1503780
 23. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015; 372:1009–1018. DOI: 10.1056/NEJMoa1414792