

Original

Impacto de los colgajos transanales de avance en la continencia fecal

Natalia Uribe Quintana^{a,*}, Marta Aguado Pérez^a, Miguel Minguez Pérez^b,
Inmaculada Ortiz Tarín^a, Mónica Millán Scheiding^c, M. Carmen Martín Dieguez^a y
Juan Ruiz Del Castillo^a

^aServicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España

^bUnidad de Motilidad Digestiva, Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

^cServicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de diciembre de 2008

Aceptado el 2 de marzo de 2009

On-line el 21 de junio de 2009

Palabras clave:

Colgajos de avance endorrectal

Fístula anal compleja

Manometría anal

Incontinencia anal

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de este estudio ha sido evaluar de forma prospectiva los resultados funcionales en una serie de colgajos de avance para tratar fístulas anales complejas.

Material y métodos: Se incluyó a 90 pacientes intervenidos por fístulas anales complejas mediante fistulectomía y colgajo transanal. Los resultados funcionales se valoraron mediante cuestionario de continencia anal (Wexner) y estudio manométrico anorrectal, preoperatorio y postoperatorio.

Resultados: La fístula recidivó en 7 (7,7%) casos y se repitió la misma técnica quirúrgica en 5, con curación en todos ellos. Después de 3 meses de la cirugía, se produjeron reducciones significativas en la presión máxima basal ($83,85 \pm 30,96$ frente a $46,51 \pm 18,67$; $p < 0,001$) y en la presión máxima de contracción voluntaria ($220,97 \pm 100,21$ frente a $183,06 \pm 75,36$; $p < 0,001$). Por lo que respecta al cuestionario de continencia fecal, el 80% de los pacientes mantuvo continencia normal con puntuación 0 en la escala de Wexner postoperatoria, mientras que los demás (20%) manifestaron cambios en la puntuación del cuestionario, la mayoría, menos de 3 puntos y con poca significación clínica.

Conclusiones: La reparación con colgajo de avance es una técnica efectiva para las fístulas anales complejas, con una tasa de recurrencia baja. El 20% de los pacientes modifican la valoración de su continencia en el postoperatorio.

© 2008 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Impact of endorectal advancement flaps in fecal incontinence

A B S T R A C T

Objective: The aim of this study was the prospective evaluation of the functional results of a series endorectal advancement flaps in the treatment of complex anal fistulas.

Keywords:

Endorectal advancement flap

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: naturi@ono.com (N. Uribe Quintana).

0009-739X/\$ - see front matter © 2008 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.ciresp.2009.03.005

Anal fistula
Manometry
Anal incontinence

Material and methods: A total of 90 patients were operated on for a complex anal fistula by means of fistulectomy and endorectal advancement flap. The functional results were evaluated using the Wexner continence scale and an anorectal manometry study before and after surgery.

Results: There were seven patients with fistula recurrence (7.7%) and the same surgical procedure was performed on five of them, resulting in healing in all cases. Significant reductions in maximum resting pressure (83.85 ± 30.96 vs 46.51 ± 18.67 ; $p < 0.001$) and maximum squeeze pressure (220.97 ± 100.21 vs 183.06 ± 75.36 ; $p < 0.001$) were seen 3 months after surgery. On the continence scale, 80% of patients had a normal continence with a value of 0 on the postoperative Wexner scale, while 20% recorded changes in continence values, most of them lower than 3 points.

Conclusions: Endorectal advancement flap is an effective surgical procedure in complex anal fistulas treatment, with a low recurrence rate. Only 20% of the patients showed changes in the continence value.

© 2008 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Desde que la técnica del colgajo transanal de avance fue descrita por Noble¹ en 1902 para tratar las fístulas rectovaginales, se han publicado numerosas modificaciones de la técnica. La base es la escisión total o parcial del trayecto fistuloso y del orificio interno y la creación de un colgajo para recubrir el defecto interno de la fístula. Recientemente, muchos autores han incorporado la realización de un colgajo con inclusión de toda la capa muscular de la pared rectal para incrementar la anchura y la vascularización en la zona anastomótica²⁻⁵. Estos colgajos de espesor completo podrían alterar especialmente la continencia postoperatoria.

Sin embargo, los resultados publicados en relación con la continencia son muy dispares, con cifras que varían entre el 8 y el 35%^{2,6-8}. El objetivo de este estudio es evaluar, de forma prospectiva, el impacto de los colgajos transanales de avance en la continencia fecal, valorada mediante cuestionario de continencia y estudio manométrico anorrectal.

Material y métodos

Estudio prospectivo, ampliación de una serie previamente publicada⁹, en el que incluimos a 90 pacientes intervenidos en nuestro centro por fístulas anales complejas en el periodo 1995-2007, a quienes se practicó un colgajo transanal de avance, que supone nuestra técnica de elección en esta enfermedad. El único criterio de exclusión para la realización del colgajo transanal fue presentar sepsis aguda, que obliga a drenaje con sedales y tratamiento definitivo ulterior. En 5 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica y fístulas anales complejas, la cirugía se indicó por ausencia de actividad inflamatoria en la mucosa rectal en el momento de la intervención. Se estudió preoperatoriamente a todos los pacientes mediante examen clínico y ecografía endoanal.

Realizamos preparación de colon con fosfosoda a todos los pacientes, así como profilaxis antibiótica y antitrombótica. Se utilizó anestesia regional o general. La posición de los pacientes en la mesa de quirófano dependió de la localización del orificio fistuloso interno: litotomía en las fístulas posteriores y posición de navaja en las anteriores.

El procedimiento quirúrgico ya se describió con detalle⁹. Tras la fistulectomía, preparamos un colgajo de espesor completo que incluye la totalidad de la capa muscular del recto y la avanzamos sobre la sutura del defecto interno. Tenemos especial cuidado en mantener íntegro y circunferencial el EAI distal, donde suturamos el colgajo con puntos sueltos reabsorbibles. En 4 pacientes incontinentes por cirugías previas, se combinó con una reparación esfinteriana simple del esfínter anal externo lesionado.

Todos los pacientes mantuvieron en el postoperatorio una dieta líquida, junto con inhibidores del tránsito intestinal durante 3 días, y luego, dieta rica en fibra. La media de estancia hospitalaria fue de 6 (intervalo, 4-9) días.

Se realizó a todos los pacientes un seguimiento protocolizado y una encuesta sobre síntomas relacionados con la continencia (la escala de continencia de Wexner validada)¹⁰ antes y después de la intervención quirúrgica. La puntuación de esta escala oscila de 0, que corresponde a la continencia normal, a 20, que es la máxima incontinencia. Hemos considerado incontinencia cualquier valoración de Wexner >0.

La manometría anorrectal fue realizada por un investigador independiente del Servicio de Gastroenterología de la Unidad de Motilidad Digestiva del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Los registros fueron realizados con el paciente en decúbito lateral izquierdo. Se utilizó un catéter de 4 canales (Synectics Medical, External diameter, 4 mm; Synectics AB, Estocolmo, Suecia) y perfusión continua de agua (Arndorfer Medical Specialties, Greendale, Estados Unidos), con una distribución radial de los orificios, conectado a un sistema de registro. Con el paciente en esta posición, se introduce el catéter en el recto y se mantiene en esta posición unos 10-15 min para luego iniciar la retirada hasta el exterior; se detiene la sonda cada 0,5 cm y se registra, un tiempo mínimo de 60 s, la actividad presiva. Se efectúan mediciones tanto de la presión máxima en reposo (PMR) como en el momento de contracción máxima voluntaria (PMCV). Los valores de referencia del laboratorio (voluntarios sanos de iguales edad y sexo) se usan como valores normales¹¹. El estudio manométrico preoperatorio y postoperatorio (a los 3-4 meses de la cirugía) se completó en 63 (70%) pacientes. De los demás no disponemos del estudio completo por problemas organizativos.

Las variables cuantitativas se expresan como media, desviación estándar e intervalo, y las cualitativas, como frecuencias y porcentajes. Las comparaciones entre los datos se efectuaron mediante la prueba de la *t* de Student para datos apareados. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0,05$.

Resultados

Se han realizado colgajos de avance transanales en 90 pacientes con fístulas anales complejas, 28 (31,1%) mujeres y 62 (68,9%) varones. La media de edad fue 48,6 (intervalo, 24-78) años. La clasificación de las fístulas fue la siguiente: 59 transesfinterianas altas, 22 transesfinterianas medias, 3 supraesfinterianas y 6 anovaginales o rectovaginales.

La causa más frecuente de fístula fue la enfermedad criptoglandular (94,5%) y en 5 (5,5%) casos en relación con una enfermedad inflamatoria intestinal crónica, con las características anteriormente descritas. Asociamos una reparación simple del esfínter anal externo en 4 pacientes con historia de cirugía previa y síntomas de incontinencia. La media de seguimiento ha sido mayor de 5 años ($69,57 \pm 37,7$ meses; intervalo, 10-157). La recurrencia fistulosa se produjo en 7 pacientes, con una tasa de recidiva general del 7,7%. Recidivaron 4 fístulas transesfinterianas altas, 2 medias y una rectovaginal. Todas recidivaron precozmente, sin curación de la fístula anal tras la intervención. Se repitió el colgajo con la misma técnica quirúrgica en 5 de ellos, con curación completa. En los 2 casos restantes, uno presentó recidiva como fístula submucosa simple, que se puso a plano quirúrgicamente, y el séptimo paciente con recidiva no ha aceptado la reintervención por el momento.

Cuestionario de continencia

Los resultados sobre continencia se resumen en la *tabla 1*. Se halló completa continencia preoperatoria en 80 (89%) pacientes, mientras que 10 (11%) referían síntomas de incontinencia antes de la cirugía, por lo que los estudiamos separadamente.

En este grupo de pacientes previamente incontinentes, la valoración media de la escala de Wexner descendió después de la cirugía de 5,3 (intervalo, 1-20) a 1,4 (intervalo, 0-4) y todos los pacientes mejoraron, excepto 2 cuya puntuación permaneció igual. En 4 de ellos, en que además se combinó una reparación simple del esfínter anal externo, la medición de la continencia pasó de 20, 8, 4 y 4 a 2, 2, 4 y 0 puntos, respectivamente. Por lo tanto, la cirugía mejoró la continencia en este grupo en un 80% de los casos y la mitad consiguió en el postoperatorio una puntuación Wexner de 0 (*fig. 1*).

Si consideramos a los pacientes plenamente continentes (Wexner, 0) en el preoperatorio ($n = 80$), en ellos se produjo un incremento de la puntuación media de la escala de continencia a 0,74 (intervalo, 0-13). Es de destacar que 16 (20%) pacientes presentaron cambios en la puntuación de la escala en el postoperatorio (*fig. 1*). La individualización de estos casos pone de manifiesto variaciones menores de 3 puntos en 11 pacientes (en relación sólo con los gases) y en 5 (6,2%), cambios mayores de 3 puntos, manifestados clínicamente por incontinencia ocasional a líquidos, y 2, con escape ocasional de sólidos.

Manometría anorrectal

Los cambios manométricos se muestran en la *tabla 2*. Encontramos un descenso significativo en la presión máxima basal (PMB) después de la cirugía ($83,85 \pm 30,96$ frente a $46,51 \pm 18,67$ mmHg; $p < 0,001$), así como un descenso de la presión máxima de contracción voluntaria (PMCV) ($220,97 \pm 100,21$ frente a $183,06 \pm 75,36$ mmHg; $p < 0,001$). Estudios de correlación muestran que la PMCV postoperatoria desciende más en pacientes con incontinencia tras la cirugía ($147,8 \pm 48$ mmHg) que en pacientes continentes ($184,7 \pm 76$ mmHg) ($p < 0,07$).

En el grupo de pacientes previamente incontinentes encontramos descensos manométricos no significativos después de la cirugía, mientras que en los 4 pacientes con reparación esfinteriana apreciamos una mejora de la PMB ($35,75 \pm 15,7$ frente a $40,6 \pm 17,7$ mmHg) con poca variación de la PMCV ($143,5 \pm 62,2$ frente a $144,6 \pm 75,2$ mmHg).

Discusión

Los factores que se relacionan de forma más significativa con la satisfacción tras el tratamiento quirúrgico de la fístula de ano son la continencia. La recurrencia y la técnica del colgajo de avance rectal aúna las ventajas de preservar el esfínter externo, a la vez que logra un cierre seguro del orificio fistuloso interno.

La mejor forma de valorar la funcionalidad anal es mediante cuestionarios validados de continencia fecal. Por desgracia, no son pocos los autores que simplemente mencionan «leves grados de incontinencia», en referencia a incontinencia para gases y heces, sin detallar una definición más precisa. Asimismo, algunos artículos no hacen ninguna referencia a la continencia o no incluyen un sistema de puntuación para valorarla¹²⁻¹⁴. Joy et al¹⁵ ya objetivaron, en este sentido, una marcada diferencia entre la incontinencia valorada en una revisión clínica habitual y la objetivada con un cuestionario detallado. Por todo ello parece claro que, para

Tabla 1 – Evaluación de la continencia en pacientes continentes y previamente incontinentes (n = 90)

	Preoperatorio	Postoperatorio	Postscore > 0, %
Continentes (n = 80)	0	0,74	20 (n = 16)
Incontinentes (n = 10)	5,3	1,4	

Los valores corresponden a la puntuación media de la escala de continencia.

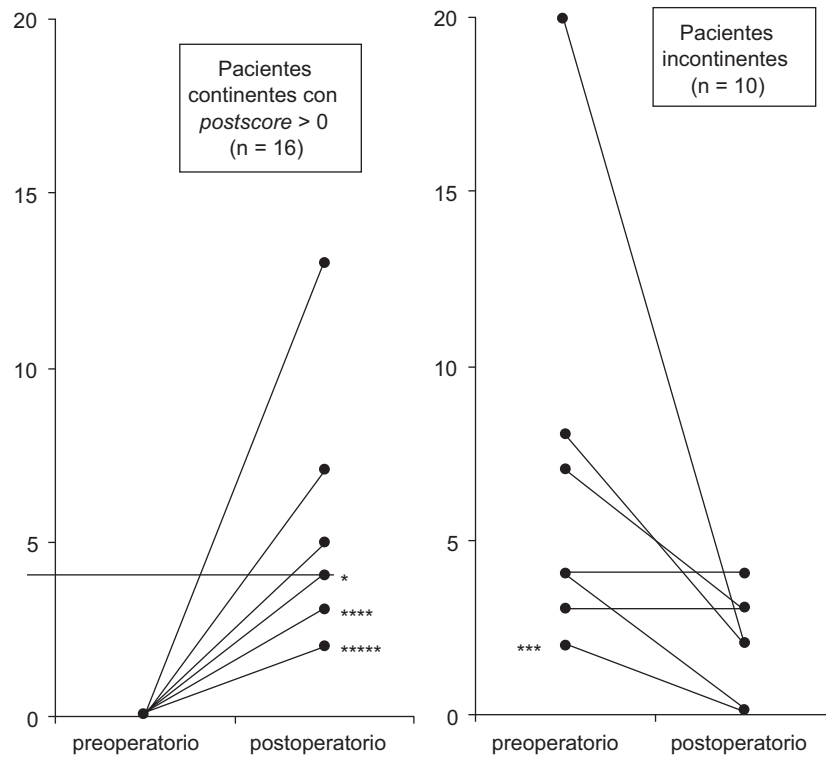


Figura 1 – Resultados del cuestionario de continencia en los pacientes previamente incontinentes (n = 10) y en los pacientes continentales con cambios en la continencia postoperatoria (n = 16).

Tabla 2 – Resultados de la manometría anal

	Preoperatorio	Postoperatorio	p
Serie completa (n = 63)			
PMB	83,85 ± 30,96	46,51 ± 18,67	<0,001
PMCV	220,97 ± 100,21	183,06 ± 75,36	<0,001
Pacientes incontinentes			
PMB	64,56 ± 38,6	44,7 ± 17,6	NS
PMCV	209 ± 77,1	196,1 ± 67,1	NS
Reparación esfinteriana			
PMB	35,75 ± 15,7	40,6 ± 17,7	
PMCV	143,5 ± 62,3	144,6 ± 75,2	

NS: sin significación estadística; PMB: presión máxima basal; PMCV: presión máxima de contracción voluntaria. Los datos presentan la media ± la desviación estándar.

valorar el impacto real de la técnica en los resultados funcionales, es imprescindible utilizar cuestionarios de continencia fecal. Además, la inclusión o no de pacientes previamente incontinentes en la serie puede modificar las tasas de incontinencia, por lo que es imprescindible su evaluación de forma separada.

Aunque siempre se ha propuesto la técnica del colgajo transanal como modelo de cirugía preservadora de la continencia y aunque la literatura indique que la tasa de incontinencia es baja^{5,8}, algunos autores^{2,4,7} encontraron alteraciones hasta en el 35% de los pacientes. Creemos,

además, que la realización de colgajos de espesor completo de pared rectal, con capa muscular del recto, obliga a una mayor movilización transrectal y a una sección de músculo liso que puede tener repercusiones en la continencia. Sin embargo, un estudio comparativo entre colgajos mucosos y de espesor total⁴ no encontró diferencias significativas en la tasa de incontinencia postoperatoria, mientras que sí apreció una mejora significativa en la tasa de recidivas, del 5% en el grupo de colgajos de espesor completo de pared rectal y del 35,3% en los colgajos mucosos. Nosotros, técnicamente, realizamos colgajos mucomusculares de espesor completo, de aproximadamente media circunferencia del canal anal de anchura y con incisiones oblicuas laterales que nos facilitan la movilización del colgajo y nos permiten avanzarlo sin tensión. Además, tenemos especial cuidado en mantener íntegro y circunferencial el esfínter anal interno distal, así se evitan deformidades del canal anal (*keyhole*) que podrían empeorar los resultados funcionales.

En la valoración de la continencia fecal, hemos considerado incontinencia cualquier puntuación de la escala de Wexner distinta de 0. Y hemos reseñado un cambio en la puntuación postoperatoria de la continencia en 16 (20%) pacientes. En 11 los cambios eran de menos de 3 puntos y se manifestaban clínicamente con alteración de la continencia de los gases. Pensamos que estos cambios son debidos a la realización de colgajos de pared total con implicación de la capa muscular rectal y en relación también con una reducción de la PMB confirmada por manometría. Además, el 6,2% de los pacientes presentaron problemas en el control de líquidos (3 casos) y/o escape ocasional de heces o ensuciamiento (2 casos), y en

ellos la variación de la escala de incontinencia fue mayor de 3 puntos. La incontinencia en estos pacientes tenía relación con reducciones mayores de la PMCV en la manometría.

Cuando analizamos los resultados manométricos, vemos que otros autores, aunque en series cortas, ya han descrito la reducción de la PMB tras colgajos transanales de avance^{2,5,16}. Por nuestra parte, en una serie más larga de 63 pacientes, apreciamos también un descenso significativo en la PMB que atribuimos, sin duda, como ya hemos afirmado, a la utilización de la capa muscular rectal en la creación del colgajo. Por otro lado, los cambios en la PMCV han sido comprobados en varias series^{2,5} y la única explicación que se da es el uso de retractores anales en la cirugía, ya que no es de esperar ninguna rotura en el esfínter externo durante la intervención. Nuestros resultados también corroboran estos datos y hemos confirmado un descenso significativo en la PMCV. Además, estos valores se reducen más en pacientes incontinentes que en los que mantienen un Wexner postoperatorio de 0, aunque no de forma significativa. Con estos datos, creemos que los separadores anales por sí solos no justifican estos cambios y pensamos que la fistulectomía podría dañar ocasionalmente el EAE, con peores resultados funcionales.

Un punto que creemos muy importante es la valoración de los pacientes previamente incontinentes, ya que hemos modificado la actitud quirúrgica en algunos casos. En 4 de los 10 pacientes con síntomas de incontinencia, apreciamos, en la ecografía anal, lesiones esfinterianas por cirugías previas y, tras la realización del colgajo y a través de la herida de la fistulectomía, realizamos reparación simple del EAE con Maxon 2/0. En 3 de los pacientes la mejoría de la continencia fue muy evidente y en un caso la valoración Wexner no cambió. También los cambios manométricos corroboran esta mejoría. En general, en este grupo de 10 pacientes mejoró la continencia en el 80%, y en los casos sin reparación esfinteriana la mejoría podría ser atribuida al cese de síntomas de la fístula. Aunque los casos son reducidos, creemos que podemos afirmar que es posible la reparación esfinteriana simultánea junto con la cirugía de la fístula, hipótesis interesante dada la frecuencia de pacientes con múltiples cirugías previas y continencia afectada antes de la intervención definitiva de su fístula compleja.

En relación con la recidiva, la tasa de recurrencia en nuestro grupo de pacientes fue del 7,7%. En estudios recientes, para la técnica de colgajo de avance se han publicado tasas de recurrencia del 7 al 40,4%^{6-8,12,17}. Por lo tanto, consideramos que los resultados observados en nuestra serie pueden compararse con los mejores resultados de otras series de la literatura en las que se han empleado colgajos de avance.

A pesar de nuestro largo seguimiento, todas nuestras recidivas han sido precoces, reconocidas clínicamente por la ausencia de curación de la enfermedad fistulosa. Estamos totalmente de acuerdo con Ortiz et al¹⁸ en que no hay necesidad de seguimientos a largo plazo.

Por último, una ventaja de esta técnica es la posibilidad de efectuarla de nuevo en caso de recidiva, con buenos resultados en cuanto a tasa de éxitos y sin repercusión en relación con la continencia¹⁹. Este hecho hemos podido comprobarlo en nuestro estudio, donde hemos repetido la misma técnica en 5 de nuestras 7 recidivas, y conseguimos en

todos los pacientes la curación definitiva de su enfermedad fistulosa.

Conclusiones

Consideramos que el colgajo de avance transanal es un método efectivo para el tratamiento de fistulas anales complejas. El riesgo de recurrencia e incontinencia grave es bajo, aunque no hay que olvidar que un 20% de los pacientes modifican la valoración de su continencia en el postoperatorio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Noble GH. New operation for complete laceration of the perineum designed for the purpose of eliminating danger of infection from the rectum. *Trans Am Gynecol Soc.* 1902;27:357-63.
2. Koehler A, Risse-Schaaf A, Athanasiadis S. Treatment for horseshoe fistulas-in-ano with primary closure of the internal fistula opening: a clinical and manometric study. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:1874-82.
3. Lewis P, Bartolo DCC. Treatment of trans-sphincteric fistulae by full thickness anorectal advancement flaps. *Br J Surg.* 1990;77:1187-9.
4. Dubsy PC, Stift A, Friedl J, Teleky B, Herbst F. Endorectal advancement flaps in the treatment of high anal fistula of cryptoglandular origin: full-thickness vs. mucosal-rectum flaps. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:852-7.
5. Pérez F, Arroyo A, Serrano P, Sánchez A, Candela F, Pérez MT, et al. Randomized clinical and manometric study of advancement flap versus fistulotomy with sphincter reconstruction in the management of complex fistula-in-ano. *Am J Surg.* 2006;192:34-40.
6. Marzo J, Ortiz H. Continencia y recidivas en una serie prospectiva de 101 pacientes intervenidos mediante fistulectomía y colgajo de avance endorrectal. *Cir Esp.* 2000;68:450-2.
7. Schouten WR, Zimmerman DDE, Briel JW. Transanal advancement flap repair of transsphincteric fistulas. *Dis Colon Rectum.* 1999;42:1419-23.
8. Mizrahi N, Wexner SD, Zmora O, Da Silva G, Efron J, Weiss EG, et al. Endorectal advancement flap: are there predictors of failure?. *Dis Colon Rectum.* 2002;45:1616-21.
9. Uribe N, Millán M, Mínguez M, Ballester C, Asencio F, Sanchiz V, et al. Clinical and manometric results of endorectal advancement flaps for complex anal fistula. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22:259-64.
10. Jorge JMN, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 1992;35:482-7.
11. Mínguez M, Tomás-Ridocci M, Moreno E, Mora F, Benages A. Manometría anorrectal. Técnica, valores normales y utilidad clínica. En: Lledó S, Roig JV, Tomás M, Mínguez M, editores. *Avances en coloproctología.* Barcelona: Jims; 1990.
12. Sonoda T, Hull T, Piedmonte MR, Fazio VW. Outcomes of primary repair of anorectal and rectovaginal fistulas using the endorectal advancement flap. *Dis Colon Rectum.* 2002;45:1622-8.
13. Ozuner G, Hull TL, Cartmill J, Fazio VW. Long-term analysis of the use of transanal rectal advancement flaps for complicated anorectal/vaginal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 1996;39:10-4.
14. Kodner JJ, Mazor A, Shemesh EI, Fry RD, Fleshman JW, Birnbaum EH. Endorectal advancement flap repair of rectovaginal and other complicated anorectal fistulas. *Surgery.* 1993;114:682-90.

15. Joy H, Williams JG. The outcome of surgery for complex anal fistulas. *Colorectal Dis.* 2002;4:254-61.
16. Gustafsson UM, Graf W. Excision of anal fistula with closure of the internal opening: functional and manometric results. *Dis Colon Rectum.* 2002;45:1672-8.
17. Miller GV, Finan PJ. Flap advancement and core fistulectomy for complex rectal fistula. *Br J Surg.* 1988;85:240-2.
18. Ortiz H, Marzo J, De Miguel M, Ciga MA, Oteiza F, Armendariz P. Length of follow-up after fistulotomy and fistulectomy associated with endorectal advancement flap repair for fistula in ano. *Br J Surg.* 2008;95:484-7.
19. Mitalas LE, Gosselink MP, Zimmerman DDE, Schouten WR. Repeat transanal advancement flap repair: impact on the overall healing rate of high transphincteric fistulas and on fecal continence. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:1508-11.