

Tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de cáncer de mama

José Manuel Ramia, Jesús Villar, Trinidad Villegas, Karim Muffak, Daniel Garrote y José Antonio Ferrón
Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático. Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Virgen de las Nieves. Granada. España.

Resumen

Introducción. Un número reducido de pacientes con cáncer de mama presentan metástasis hepáticas como único lugar de diseminación regional. En estas pacientes, la resección quirúrgica parece ser la mejor terapéutica posible. Presentamos nuestra experiencia y debatimos las indicaciones de resección.

Material y métodos. Entre julio 2003 y marzo 2005, hemos realizado 5 hepatectomías por metástasis hepáticas de cáncer de mama. La edad media fue de 51 años (rango, 38-66). Las pacientes recibieron diversas combinaciones terapéuticas de quimioterapia, hormonoterapia y radioterapia tras la mastectomía. El período libre de enfermedad entre la mastectomía y el diagnóstico de la metástasis hepática fue de 61 meses (rango, 36-80). El número de metástasis hepáticas fue de 1,83 (rango, 1-6) con mediana de 1. El tamaño medio fue de 4,1 cm (rango, 1,5-6).

Resultados. La cirugía practicada fue: segmentectomía (3 casos), bisegmentectomía (1 caso), hepatectomía derecha asociada a metasectomías aisladas del lóbulo izquierdo y linfadenectomía hilar. La mortalidad operatoria fue del 0%; la morbilidad, del 20% (1 caso); la estancia media, de 8 días; el seguimiento medio, de 11,4 meses (rango, 3-21); la supervivencia media, de 11,4 meses (rango, 3-21), y el período libre de enfermedad, de 9,6 meses (rango:3-21). Dos pacientes presentaron recidiva (una local y otra regional).

Conclusiones. Las metástasis hepáticas de cáncer de mama, dadas sus características, son una indicación infrecuente de resección hepática y debe realizarse cuando técnicamente sea factible, se vaya a obtener una resección R₀ y con un riesgo operatorio bajo. La supervivencia obtenida con la resección es mejor que con cualquier otra modalidad terapéutica, aunque el período libre de enfermedad es bajo.

Palabras clave: Cáncer. Hígado. Mama. Metástasis. Cirugía. Revisión. Cirugía.

SURGICAL TREATMENT OF LIVER METASTASES FROM BREAST CANCER

Introduction. A small number of patients with breast cancer develop liver metastases (LM) as the sole site of regional dissemination. In these patients, surgical resection seems to be the best therapeutic option. We present our experience of LM from breast cancer and discuss the indications for resection.

Material and methods. Between July 2003 and March 2005, we performed five hepatectomies for LM from breast cancer. The mean age was 51 years (range: 38-66). Patients received diverse combinations of chemotherapy, hormone therapy and radiotherapy after mastectomy. The disease-free interval between mastectomy and diagnosis of LM was 61 months (range: 36-80). The number of LM was 1.83 (range: 1-6) with a median of one LM. The mean size was 4.1 cm (range: 1.5-6).

Results. Surgery consisted of segmentectomy (three patients), bisegmentectomy (one patient), right hepatectomy associated with isolated metasectomies of the left lobe and hilar lymphadenectomy (one patient). Operative mortality was 0%. Morbidity was 20% (one patient). The mean length of hospital stay was 8 days. The mean length of follow-up was 11.4 months (range: 3-21). The mean survival was 11.4 months (range: 3-21). Disease-free survival was 9.6 months (range: 3-21). Two patients have had recurrence (one local and one regional).

Conclusions. Given its characteristics, LM from breast cancer is an infrequent indication for liver resection and should be performed whenever technically feasible, whenever R₀ resection can be achieved, and when there is low operative risk. Postoperative survival is better with resection than with any other therapeutic modality, even though the period of disease-free survival is short.

Key words: Cancer. Liver. Breast. Metastases. Surgery. Review.

Correspondencia: Dr. J.M. Ramia.
Buensuceso, 6, 4.º D. 18002 Granada. España.
Correo electrónico: jose_ramia@hotmail.com

Manuscrito recibido el 7-4-2005 y aceptado el 6-6-2005.

Introducción

El 50% de las mujeres con cáncer de mama metastásico presentan metástasis hepáticas (MH). Estas pacientes habitualmente presentan, además, depósitos tumorales

en otras localizaciones, lo que supone una enfermedad en un estadio muy avanzado e implica una supervivencia muy corta¹⁻⁴. Sin embargo, en un número reducido de pacientes (1 a 5%), las MH son el único lugar de diseminación regional²⁻⁴. Clásicamente las enfermas con cáncer de mama y MH han sido tratadas con medidas paliativas (hormono y quimioterapia).

La resección hepática ofrece la única posibilidad de curación en pacientes con MH de origen colorrectal (CCR) con una supervivencia cercana al 40% a los 5 años^{2,3,5}. Cuando las MH son causadas por otras neoplasias, la resección obtiene supervivencias inferiores comparadas con las CCR, pero superiores a cualquier otro tratamiento, aunque siempre requiere una estricta selección de dichos pacientes⁴⁻⁶. Se han publicado un reducido número de series donde se ha realizado un tratamiento agresivo (resección hepática) de las MH de cáncer de mama^{1-5,7-14}. En estas publicaciones se describe a unas 250 pacientes intervenidas en escasos centros especializados en cirugía hepática.

Actualmente los criterios de resección de MH por cáncer de mama aún no están claramente definidos y existe una serie de preguntas por responder: ¿debe hacerse la hepatectomía en enfermas con enfermedad extrahepática?, ¿qué régimen de quimioterapia pre y postresección hay que utilizar? y ¿cuál es el momento de indicar la resección hepática?^{1-4,7-14}. Presentamos nuestra experiencia en la resección de MH en enfermas con cáncer de mama. Debatimos las indicaciones, las limitaciones y los resultados obtenidos

Pacientes y métodos

En el período de julio 2003 a marzo 2005, hemos realizado 5 hepatectomías por metástasis hepáticas de cáncer de mama. Los datos de estas pacientes se recogieron de forma prospectiva en una base de datos específica. Las premisas básicas para proponer la hepatectomía fueron: ausencia de enfermedad extrahepática en las pruebas diagnósticas preoperatorias, situación médica que permita realizar la hepatectomía y la posibilidad técnica de conseguir una resección R₀. El intervalo libre de enfermedad, el TNM o los receptores hormonales no eran criterios para excluir a estas pacientes. A todas las pacientes se les practicó ecografía abdominal, tomografía computarizada (TC) toracoabdominal y tomografía por emisión de positrones (PET). En 2 casos se realizó también resonancia magnética (RM).

La edad media de las pacientes fue de 51 años (rango, 38-66). La localización del tumor en la mama fue: 3 en el cuadrante inferoexterno (CIE) de la mama izquierda y 2 en el cuadrante superoexterno (CSE) de la mama derecha. Una paciente presentó una segunda neoplasia en el CIE de la mama derecha a los 5 años de la primera mastectomía. La cirugía de mama practicada en todas las enfermas fue una mastectomía radical modificada. Todas las pacientes presentaron afectación ganglionar axilar. La distribución por TNM de los 6 neoplasias mamarias fue T_{4b}N₂M₀ (1 caso), T₂N₁M₀ (3 casos), T₁N₁M₀ (2 casos). Los receptores hormonales presentaban amplia variabilidad (tabla 1). Cinco de las 6 neoplasias fueron tumores de pequeño tamaño (T_{1,2}). Las pacientes recibieron diversas combinaciones terapéuticas de quimioterapia, hormonoterapia y radioterapia (tabla 1). Una de las pacientes presentó recidiva local, axilar y ósea en el seguimiento previamente a la aparición de la MH, pero el tratamiento adyuvante consiguió el control de la enfermedad metastásica y un período libre de enfermedad superior al año y la PET excluyó enfermedad extrahepática en el momento del diagnóstico de la MH, por lo que se aceptó para resección hepática.

El período libre de enfermedad entre la mastectomía y el diagnóstico de la MH fue de 61 meses (rango, 36-80). El número de MH fue de 1,83 (rango, 1-6) con una mediana de 1 MH. El tamaño medio fue de 4,1 cm (rango, 1,5-6). La PET descartó enfermedad extrahepática correcta-

mente en 4 pacientes, pero no detectó unas adenopatías hiliares metastásicas.

En la cirugía de la MH, se realizó una exploración completa de la cavidad abdominal para excluir carcinomatosis o adenopatías locoregionales. Se realizó ecografía intraoperatoria en todos los casos. La resección se llevó a cabo con bisturí ultrasónico sin pinzamiento hilar y coagulación bipolar.

El tratamiento de quimioterapia posthepatectomía fue administrado a todas las pacientes con distintos regímenes (tabla 1). El seguimiento se efectuó cada 3 meses en consultas externas.

Resultados

La cirugía practicada fue: segmentectomía (3 casos), bisegmentectomía (1 caso), hepatectomía derecha asociada a metasectomías aisladas del lóbulo izquierdo y linfoadenectomía hilar, ya que se observaron adenopatías hiliares en el momento de la laparotomía que fueron positivas en el estudio histológico (1 caso). La mortalidad operatoria fue del 0%. La morbilidad fue del 20% (1 caso) y consistió en derrame pleural y elevación transitoria de la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT), acompañada de encefalopatía leve. La estancia media fue de 8 días (rango, 5-14).

Las 5 pacientes están vivas, con un seguimiento medio fue de 11,4 meses (rango, 3-21). La supervivencia media fue también de 11,4 meses (rango, 3-21). El período libre de enfermedad fue de 10,2 meses (rango, 3-21). Dos pacientes han presentado recidiva de la enfermedad, una a escala local (cicatriz de la mastectomía) que ha podido ser extirpada quirúrgicamente, y en otra a escala regional, con recidiva hepática y cerebral, y que declinó recibir tratamiento adyuvante. No se pudo realizar un estudio de los factores pronósticos ni de la supervivencia actuarial con el número de casos estudiados.

Discusión

El cáncer de mama con metástasis viscerales se considera una enfermedad diseminada con un pronóstico infausto^{2,3}. Es infrecuente que se presenten MH de cáncer de mama como manifestación exclusiva de enfermedad regional, y más infrecuente aún que éstas sean únicas². Clásicamente el tratamiento de estas enfermas era exclusivamente paliativo, pero los excelentes resultados obtenidos con la resección de MH de CCR han ampliado las indicaciones de hepatectomía para MH de otro origen^{5,6}, como las MH de cáncer de mama^{2,5}. Sin embargo, aún no existe consenso sobre la idoneidad de esta actitud terapéutica¹, y el reducido número de publicaciones existentes en la actualidad presenta una gran heterogeneidad que impide extraer conclusiones definitivas^{1-5,7-14}.

Si estudiamos las series publicadas (tabla 2) podemos comentar una serie de datos. La edad media de las pacientes intervenidas es aproximadamente de 50 años (rango, 47-57)^{1-4,12}. Un 80% de estas MH son producidas por tumores pequeños (T_{1,2})^{1,4}. La afectación ganglionar axilar varía entre el 55 y el 70%^{1,2}. El porcentaje de pacientes con MH única es muy variable y oscila entre el 41 y el 79%^{1,4,8,9,11}. La mediana de aparición de la MH varía de los 21 a los 60 meses posmastectomía^{1,2,4}. Una tasa

TABLA 1. Casuística

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Edad	50	66	56	45	38
AP	S/I	S/I	96: cistoadenoma ovario: HT + DA	S/I	S/I
Localización tumor mama	CIE MD 1998	CIE MD 1994 (7CM)	CIE MI: 1993 (2.5 CM) CIE MD: 1998 (1CM)	CSE MI 2002	CSE MI 2002
TNM	T ₂ N ₁ M ₀	T _{4B} N ₂ M ₀	MI: T ₂ N ₁ M ₀ MD: T ₁ N ₁ M ₀	T ₁ N ₁ M ₀	T ₂ N ₁ M ₀
Receptores Hormonales	ER: 20%+,PgR: 0% +	ER: 60%, PgR:0% +	MI: ER: 60%, PgR: 23% MD: ER: 50%, PgR: 10%	ER:50%+,PgR:40%+ -	ER: 70%+,PgR: 60%+
Cirugía mama	MRM	MRM	MI: MRM MD: MRM	MRM	MRM
Tratamiento mama	Epiadriamicina + taxotere + tamoxifeno	CMF X 6 + RT + Tamoxifeno	MI: CMF X 6 + tamoxifeno + RT MD: CMF X 6 + tamoxifeno + RT	Epirubicina + ciclofosfamida + taxotere	Epirubicina + CMF + tamoxifeno + análogos de LH-RH
Otras metástasis	NO	1999: recidiva cutánea local 1999: metástasis osea 2000: recidiva cutánea local 2001: recidiva axilar	No	No	No
Diagnóstico	Ecografía, TC, PET	Ecografía, TC, RM, PET	Ecografía, TC, RM, PET	Ecografía, TC, PET	Ecografía, TC, PET
PET	Captación segmento VI	Captación débil segmento VII	Captación segmento IV	Varias lesiones hipermetabólicas	Captación segmento VII
N	1	1	1	6	1
Tamaño (cm)	6	3	6	1.5	4
Segmento	VI	VII	II/III	I,II,III,IV,VII,VII	VII
Cirugía	Segmentectomía (7-2003)	Segmentectomía VII (12-2003)	Bisegmentectomía II/III (3/2004)	Hepatectomía derecha + metastasectomía + linfadenectomía hiliar (1/2005)	Segmentectomía (1-2005)
Transfusión (CH)	0	0	3	0	0
Morbilidad	No	No	No	Derrame pleural, elevación transitoria PH	No
Mortalidad	No	No	No	No	No
Estancia (días)	8	7	6	14	5
Tratamiento	Trastuzumab + taxotere	Gencitabina + vinorelbina + tamoxifeno	Trastuzumab + taxotere		
Seguimiento (meses)	21	16	14	3	3
Supervivencia Libre enfermedad	21	12	12	3	3
Supervivencia (meses)	21	16	14	3	3
Recidiva		Metástasis cerebrales Metástasis hepáticas (5)	Local mama derecha	-	-

HT + DA: histerectomía + doble anexectomía; S/I: sin interés; CIE: cuadrante inferoexterno; CSE: cuadrante superoexterno; ER: receptores estrógenos; PgR: receptores progesterona; MI: mama izquierda; MD: mama derecha; MRM: mastectomía radical modificada; RT: radioterapia; CMF: ciclofosfamida + metotrexato + fluorouracilo; TC: tomografía computarizada; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; CH: concentrado hematíes; PH: perfil hepático; N: número de nódulos.

TABLA 2. Metástasis hepáticas de origen mamario

Autor	N	Metástasis única	Supervivencia 5 años (%)	Supervivencia media (meses)	Quimioterapia postoperatoria	Factores pronósticos
Sakamoto et al ⁴ (2005)	34	19/34	16	36	–	Enfermedad extrahepática
Vall d'Hebron ¹⁴ (2004)	8	–	–	41	6/8	
Elias et al ² (2003)	54					
Carlini et al ⁹ (2002)	17	15/17	46	44	13/17	
Maksan et al ¹³ (2000)	9		51		4/9	N-
Kondo et al ¹² (2000)	6		40			
Yoshimoto et al ⁸ (2000)	25	14/25	27	34	24/25	
Selzner et al ³ (2000)	17		22			> 1 año
Pocard et al ¹ (2001)	65	44/65	46*	–		> 4 años
						N ₀ frente a N _{1/2}
Seifert et al ¹⁰ (1999)	15		53 (3 años)	57		R ₀
Raab et al ⁷ (1998)	35	21/35	18	27		Recidiva local
Scheuerlein et al ¹¹ (1998)	21	9/21	60 (2 años)			R ₀

muy alta de mujeres (75-90%) ha recibido combinaciones de quimio y hormonoterapia antes de la aparición de la MH^{1,2}. La tasa de operabilidad es variable (51-94,2%). La carcinomatosis peritoneal o la existencia de adenopatías hiliares fueron las causas más frecuentes de abstención terapéutica ya en la laparotomía¹⁻³. La tasa de enfermedad extrahepática conocida en el momento de la hepatectomía oscila entre el 8 y el 32%, habitualmente metástasis óseas^{1,4,8,14}. En la única serie con linfadenectomía hilar sistemática existe un 33% de ganglios positivos². Nuestra corta serie muestra datos similares a los citados.

La morbilidad descrita en la resección hepática por MH de cáncer de mama oscila entre el 0 y el 20%^{1,2,4,8-10,12}. A la habitual de cualquier hepatectomía, se añade una específica provocada por la poliquimioterapia recibida que altera el parénquima hepático y dificulta técnicamente la hepatectomía. Además, la tasa de hepatectomías mayores de las series ha aumentado y oscila entre el 47,7 y el 66%^{1,2,8,12} debido a que con más frecuencia se acepta a pacientes con múltiples MH. En nuestra serie sólo a 1 paciente se le efectuó una hepatectomía mayor y presentó insuficiencia hepática postoperatoria leve. La insuficiencia hepática posresección ocurre en un 15% de estas pacientes^{8,12}. A la morbilidad quirúrgica debemos añadir la producida por los tratamientos de quimioterapia (neumonitis intersticial fulminante)³. La mortalidad descrita oscila entre el 0 y el 7%^{1-4,8,9,12,13}.

La supervivencia de las pacientes con MH sintomáticas de cáncer de mama tratadas exclusivamente con hormono y quimioterapia oscilaba, en la década de los ochenta, entre los 3 y los 6 meses⁴. Actualmente los taxoles y otros nuevos agentes quimioterápicos han mejorado levemente estos datos¹⁻³. La resección hepática de las MH de cáncer de mama ha demostrado su eficacia en las series ya citadas^{1-4,7-14}, ya que la supervivencia a los 5 años oscila entre el 22 y el 46%, con una mediana de 24 a 57 meses^{1-4,7-14}. La disparidad en los resultados se justifica por los diferentes criterios de inclusión mantenidos en los diversos grupos.

Sin embargo, pese a la mejora en la supervivencia, el tiempo libre de enfermedad es bajo y el 75-80% de las pacientes presenta una recidiva hepática posthepatecto-

mía (mediana, de 8 a 26 meses)^{1,3,8,14}. Probablemente, más que nuevas metástasis, estas recidivas tempranas son causadas por micrometástasis y células neoplásicas presentes en el torrente sanguíneo, no detectadas en el momento de la hepatectomía^{1,3}. Esta recidiva tan temprana nos obliga a intentar identificar qué factores se relacionan con la reaparición de la enfermedad metastásica, y así poder seleccionar a las pacientes que no se benefician de la hepatectomía, y también qué protocolo de adyuvancia postoperatoria puede ser el más adecuado, ya que si bien prácticamente el 100% de las enfermas recibe quimioterapia tras la hepatectomía, los esquemas empleados son muy variados^{1-3,8,14}. Es de destacar que en la serie de Elias et al², la utilización de quimioterapia intraarterial disminuye del 60 al 30% la tasa de recidiva hepática. La realización de una PET preoperatoria puede ayudar a descartar otros focos tumorales no detectados por los métodos tradicionales de imagen^{2,3}, aunque en nuestra serie no identificó la afección ganglionar hilar que presentaba una paciente. Con esta tasa de recidiva ya citada, la idea propugnada por Elias et al² es que la resección hepática se debe entender como una cirugía de citorreducción incluida en un proceso terapéutico más amplio (quimioterapia, hormonoterapia...).

Entre los factores pronósticos existe una gran disparidad de resultados probablemente por el escaso número de pacientes de las series. Parecen importantes la presencia de enfermedad extrahepática si excluimos las metástasis óseas⁴, y el tiempo transcurrido entre la mastectomía y la aparición de la MH^{3,8,13}, aunque no hay consenso sobre cuál es el punto de inflexión donde se produce la diferencia pronóstica (más o menos de 1 año, o de 4)^{3,8} y en otra serie carece de importancia pronóstica². Hay discrepancias sobre si la afección ganglionar axilar^{3,13}, la resección R₀^{2,11}, la afección ganglionar del hilio hepático^{1,2,4} y los receptores hormonales^{1,2,4} son o no factores pronósticos. No parece influir en la supervivencia la edad², la T del cáncer de mama², el número y tamaño de las MH^{1,2,8}, el tipo de resección efectuada (hepatectomía mayor frente a menor)¹⁻³, el tratamiento posresección con trasplante de médula ósea, las altas dosis de quimioterapia³ y la enfermedad extrahepática ósea sincrónica^{1,8}.

En conclusión, creemos que las MH de cáncer de mama pueden ser resecaadas cuando técnicamente sea factible, se vaya a obtener una resección R₀ y con un riesgo operatorio bajo. En los casos sincrónicos, es aconsejable una estabilización de la enfermedad con quimioterapia. Estas pacientes no deben tener otros focos de enfermedad metastásica extrahepática, aunque algunos autores piensen que la presencia de enfermedad extrahepática ósea única no contraindica de forma absoluta la realización de la hepatectomía. Técnicamente puede tratarse de hepatectomías complejas por el estado del parénquima hepático tras la quimioterapia recibida. La linfadenectomía hilar sistemática puede ser interesante, ya que la tasa de ganglios positivos es alta, dato que tampoco excluye la resección. La recidiva hepática poscirugía es muy elevada y aún no se ha definido el régimen de quimioterapia recomendable. La supervivencia obtenida con la resección es mejor que con cualquier otra modalidad terapéutica, aunque el período libre de enfermedad es bajo.

Bibliografía

1. Pocard M, Pouillart P, Asselain B, Falcou MC, Salmon RJ. Resections hépatiques pour métastases de cancer du sein: résultats et facteurs pronostiques (65 cas). *Ann Chir.* 2001;126:413-20.
2. Elias D, Maisonnète F, Druet-Cabanc M, Ouellet JF, Guinebretière JM, Spielmann M, et al. An attempt to clarify indications for hepatectomy for liver metastases from breast cancer. *Am J Surg.* 2003;185:158-64.
3. Selzner M, Morse MA, Vredenburg JJ, Meyers WC, Clavien PA. Liver metastases from breast cancer: long-term survival after curative resection. *Surgery.* 2000;127:383-9.
4. Sakamoto Y, Yamamoto J, Yoshimoto M, Kasumi F, Kosuge T, Kudo N, et al. Hepatic resection for metastatic breast cancer: prognostic analysis of 34 patients. *World J Surg.* 2005; 22 de marzo [publicación electrónica].
5. Weitz J, Blumgart LH, Fong Y, Jarnagin WR, D'Angelica M, Harrison LE, et al. Partial hepatectomy for metastases from noncolorectal nonneuroendocrine carcinoma. *Ann Surg.* 2005;241:269-76.
6. Harrison LE, Brennan MF, Newman E, Fortner J, Picardo A, Blumgart LH, et al. Hepatic resection for non colorectal, nonneuroendocrine metastases: a 15-year experience with 96 patients. *Surgery.* 1997;121:625-32.
7. Raab R, Nussbaum KT, Behrend M, Weimann A. Liver metastases of breast carcinoma. Results of liver resection. *Anticancer Res.* 1998;18:2231-3.
8. Yoshimoto M, Tada T, Saito M, Takahashi K, Uchida Y, Kasumi F. Surgical treatment of hepatic metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2000;59:177-84.
9. Carlini M, Leonardo MT, Carboni, Petric M, Vitucci C, Santoro R, et al. Liver metastases from breast cancer. Results of surgical resection. *Hepatogastroenterology.* 2002;49:1597-601.
10. Seifert JK, Weigel TF, Gonner U, Bottger TC, Junginger T. Liver resection for breast cancer metastases. *Hepatogastroenterology.* 1999;29:35-40.
11. Scheuerlein H, Schneider C, Kockerling F, Hohenberger W. Surgical therapy of liver metastases in breast carcinoma. *Zentralbl Chir.* 1998;123 Suppl 5:130-4.
12. Kondo S, Katoh H, Omi M, Mirano S, Ambo Y, Tanaka E, et al. Hepatectomy for metastases from breast cancer offers the survival benefit similar to that in hepatic metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology.* 2000;47:1501-3.
13. Maksan S, Lehnert T, Bastert G, Herfarth C. Curative liver resection for metastatic breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26:209-12.
14. Caralt M, Bilbao I, Escartin A, Lazaro JL, Castro S, Bergamini S, et al. Tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de neoplasia de mama. *Cir Esp.* 2004;76 Suppl 1:87.