



SEACV. PRO-CONTRA. ¿ES LA EDAD UNA LIMITACIÓN PARA LA CIRUGÍA EN LA PATOLOGÍA VASCULAR?

La edad no es una contraindicación para la cirugía en el paciente con patología vascular

J.I. Blanes Mompó, B. Al-Raies Bolaños y S. Fernández González

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital de Manises, Valencia, España

La incidencia de enfermedades arteriales se incrementa con la edad. El incremento de la edad de la población hace que nos planteemos el tratamiento quirúrgico en estos pacientes cada vez más añosos. La edad no es una contraindicación para la cirugía vascular, existiendo muchos otros factores por encima de la edad, sobre todo de comorbilidad y de indicación, que van a determinar los resultados. Las técnicas endovasculares en cirugía de los aneurismas de la aorta abdominal y en revascularización en la isquemia crítica de las extremidades, y la cirugía abierta (endarterectomía) en la estenosis en la estenosis carotídea son las opciones quirúrgicas recomendables en el grupo de pacientes de mayor edad.

Introducción

La prevalencia de la arteriosclerosis aumenta con la edad y tiene un impacto directo en la actividad de los cirujanos vasculares. Hay 3 grupos generales de edades: jóvenes, hasta los 19 años; adultos, de 20 a 59 años, y viejos, a partir de los 60 años. Podríamos considerar, por tanto, las enfermedades vasculares (arteriales) como propias de la vejez. Dentro de la vejez se diferencian 3 subgrupos: vejez incipiente, entre 60 y 69 años; vejez intermedia, entre 70 y 85 años, y vejez avanzada, por encima de 85 años¹. A pesar de ello, la mayoría de análisis de resultados de cirugía vascular en relación con la edad utilizan como punto de corte 75 u 80 años, ambos en la etapa de vejez intermedia. Las enfermedades vasculares son la principal causa de muerte de la población, sobre todo en edades más avanzadas¹ (fig. 1), considerándose la edad biológica de una persona directamente relacionada con el estado de sus arterias. La decisión

de realizar una intervención no debe basarse únicamente en la edad sino reflejar una valoración de la relación riesgo-beneficio en los casos individuales. El aumento de la esperanza de vida, las técnicas anestésicas más seguras y las técnicas quirúrgicas endovasculares han hecho que cada vez se consideren más pacientes para intervención quirúrgica. No es la edad cronológica el factor definitorio para indicarla, sino la suma de una serie de factores dependientes del paciente,

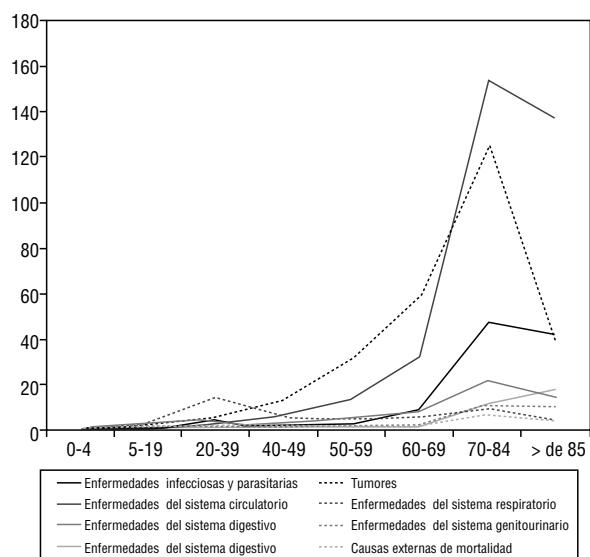


Figura 1 Defunciones según grandes causas de muerte por subgrupos de edad en España en 2001 (sobre 1.000 fallecidos)¹.

de la patología a tratar y de la técnica, cirugía abierta o endovascular, a utilizar.

En esta revisión se analizarán los resultados del tratamiento quirúrgico de la estenosis carotídea, el aneurisma de aorta abdominal (AAA) y la enfermedad arterial obstructiva de extremidades inferiores (EAOEI), en pacientes añosos.

Desarrollo

Revascularización carotídea

La revascularización carotídea, endarterectomía (CEA) o stent (CAS), está indicada como recomendación clase I en estenosis sintomática > 70% por estudios no invasivos o > 50% por arteriografía según método NASCET, si el riesgo quirúrgico de episodios adversos mayores (EAM) (ictus, muerte e infarto –IAM–) es menor del 6% y como recomendación clase IIa en pacientes asintomáticos con estenosis > 70% si el riesgo de EAM es bajo según la guía de tratamiento de la estenosis carotídea extracraneal, apuntando como recomendación clase IIa que es razonable optar por la CEA sobre el CAS en pacientes más añosos².

Se cree que el 30-40% de los ictus en octogenarios son atribuibles a una estenosis carotídea³. Hay controversia sobre la revascularización carotídea en el paciente añoso y los resultados publicados son controvertidos. Tras una CEA, el 80% de los octogenarios vive al menos 4 años y la gran mayoría está libres de ictus a los 5 y 10 años de ésta^{4,5}. La posibilidad de vivir lo suficiente para beneficiarse de una CEA no está limitada por la edad⁶. Los pacientes más mayores con estenosis carotídeas sintomáticas tratados con el mejor tratamiento médico son los que mayor riesgo tienen de desarrollar ictus⁷. Por tanto sería recomendable la revascularización carotídea mediante CEA o CAS, a los pacientes octogenarios para disminuir el riesgo de recurrencia de ictus.

El metaanálisis de Usman sobre cirugía carotídea en octogenarios incluye 826 pacientes, el 65% sintomático. El riesgo absoluto de ictus fue 3,46 veces mayor con CAS que con CEA, existiendo también una tendencia estadísticamente no significativa (ns) de mayor mortalidad y una tendencia a una menor tasa de IAM. La tasa media de EAM fue del 9,9%. Despues de los resultados intermedios del estudio CREST se detuvo la inclusión de octogenarios porque tenían una tasa de stroke/muerte a los 30 días del 12,1% comparado con el 3,2% de los pacientes más jóvenes⁸, datos que se confirmaron en el metaanálisis de Bonati, no confirmados por todos los autores, que han encontrado buenos resultados con stents en octogenarios.

En la revisión de Reichmann¹⁰, que incluye 2.837 pacientes CAS en octogenarios, aparecieron 206 EAM, lo que supone un 6,9% variando entre el 1,6 y el 24%, relacionados principalmente con ictus, siendo el IAM relativamente raro.

El porqué del mayor riesgo de EAM tras un CAS que tras una CEA en octogenarios puede explicarse por las características anatómicas del arco aórtico y la carótida, las características de la placa y la reserva cerebral. Las características anatómicas juegan un importante papel en la aparición de estas complicaciones. Los pacientes más añosos tienen una anatomía más compleja comparada con los mas jóvenes, con mayor incidencia de elongación desfavorable (arco aórtico tipo 2) y calcificación del arco aórtico, estenosis en el origen

de la carótida común y el tronco innombrado, y tortuosidad de las carótidas común e interna. El arco aórtico tipo 2 y la calcificación del arco incrementan la posibilidad de embolización durante la manipulación endovascular al atravesarlo¹¹, lo que podría evitarse utilizando dispositivo de protección cerebral mediante inversión de flujo¹². Aunque no hay datos sobre características de la placa carotídea en octogenarios, sí existe una mayor inestabilidad de ésta en este grupo de edad¹³. La composición de la placa es más inestable y tiende a la ruptura en pacientes mayores, comparado con las placas en pacientes más jóvenes, lo que puede contribuir al mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas durante el CAS, por la rotura de la placa por los dispositivos endovasculares y los stents. La embolización no es rara durante un CAS. La utilización de dispositivos de protección cerebral puede prevenir algunas pero, a pesar de ello, se pueden producir durante alguno de los pasos del procedimiento. Muchas de estas microembolizaciones ocurren subclínicamente, pero en ciertos casos, como en la pérdida de reserva cerebral, se pueden hacer clínicamente aparentes. La edad mayor de 70 años se asocia con una disminución de la reserva cerebral en pacientes con estenosis carotídea¹⁴. La pérdida de reserva cerebral puede hacer a los pacientes mayores más sensibles a las microembolias y, por tanto, puede explicar en parte el mayor riesgo de ictus durante el CAS en comparación a la CEA.

La selección de los pacientes y una buena elección entre abordaje quirúrgico abierto o endovascular sigue siendo un factor clave en la revascularización carotídea pudiendo conseguirse resultados similares mediante la CEA que con el CAS.

Los resultados de la CEA en pacientes octogenarios son equiparables a los de los pacientes más jóvenes. Dentro de las revisiones de CEA que incluye pacientes octogenarios, la mayor es la de Lichtman et al¹⁵. Analizaron los registros de Estados Unidos en un período de 6 años. Presentaron una mortalidad del 2,2% sin especificar la causa ni la tasa de complicaciones cerebrovasculares. Excluyendo esta serie, en la revisión de Reichmann¹⁰ se analizan 60.060 pacientes, con 14.365 octogenarios, un 47% sintomático. La tasa de EAM varía entre el 0 y el 8,3%: se produjeron un total de 606 EAM en 14.365 CEA en pacientes mayores de 80. La tasa combinada de EAM fue del 4,2%, lo que se equipara a los resultados en pacientes más jóvenes¹⁶. Parece demostrado que la CEA puede realizarse de forma segura en los pacientes muy mayores con una tasa de complicaciones similar a la de los más jóvenes

La edad no es un criterio para negar a los pacientes la revascularización carotídea. La CEA puede realizarse tanto en pacientes octogenarios como en los más jóvenes con resultados y complicaciones comparables y aceptables, tanto en sintomáticos como en asintomáticos. La mayor tasa de complicaciones en mayores de 80 años ocurre mediante el CAS, por lo que la CEA debe permanecer como el patrón oro en el tratamiento de la estenosis carotídea, también en pacientes por encima de los 80 años¹⁰.

Aneurismas de aorta abdominal

La reparación de los AAA está indicada en los aneurismas fusiformes de diámetro máximo ≥ 5,5 cm, en ausencia de comorbilidades significativas (nivel 1a), y en aquellos entre

5,0 y 5,4 cm en pacientes sanos y jóvenes y en mujeres (nivel 2a)¹⁷.

Para la indicación quirúrgica se recomienda valoración de presencia de cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal con creatinina > 2 o 2,5 mg/dl y anemia, factores que incrementan la mortalidad quirúrgica, no influyendo la edad en los resultados obtenidos¹⁷. En pacientes de alto riesgo, no aptos para cirugía abierta, la exclusión endovascular (EVAR) no mejoraba la supervivencia en relación a aquellos no operados según el estudio EVAR 2, utilizando exclusivamente criterios de morbilidad cardíaca, pulmonar y renal para considerarlos no aptos para la cirugía, y no criterios de edad¹⁸.

La historia natural de los AAA en pacientes con patología asociada o añosos se conoce. La tasa de ruptura a los 3 años es del 36% para AAA de entre 5,5 y 5,9 cm y del 50% para los mayores de 6 cm¹⁹, lo que hace que el seguimiento de estos pacientes sea únicamente un recurso, debiendo ser tratados preferentemente mediante EVAR.

La cirugía abierta de los aneurismas de aorta (CAAAA) ha sido el estándar en su tratamiento. Clásicamente no era considerada, salvo excepciones, en pacientes mayores de 80 años. De hecho era un criterio de exclusión en los estudios UKSAT y ADAM. Sin embargo, el incremento de la edad de la población y la aparición de la EVAR han provocado un cambio en el manejo de esta patología en los pacientes de edad avanzada. En Estados Unidos, el número total de AAA tratados ha aumentado un 4,2% en 5 años. En el grupo de edad entre 75 y 85 años, el aumento ha sido del 9,8%, y en mayores de 85 años del 68%, con disminución del número de CAAA y aumento de EVAR (tabla 1)²⁰.

La diferencia de resultados en pacientes añosos viene determinada sobre todo por el tipo de técnica. Los pacientes de 75-84 y ≥ 85 años tienen mayor mortalidad mediante CAAA, 5,6 y 9,5%, que mediante EVAR, 1,0 y 1,5%, respectivamente, cifras estas últimas comparables con los estándares aceptados²⁰, al igual que el tiempo de ingreso y las complicaciones operatorias. La supervivencia a 5 años en pacientes mayores de 80 años es de un 60% mediante CAAA y entre un 60 y un 90% mediante EVAR, cifras similares a los pacientes de esa edad²¹, aunque hay series como la de Fonseca et al²², con mejor supervivencia, con una mortalidad del 8% en octogenarios a 5 años, menor que la de los pacientes más

jóvenes, 10%, probablemente debido a un sesgo de selección en los pacientes añosos. Además, la mortalidad relacionada con el aneurisma a 5 años en octogenarios tras EVAR es de solamente el 1%, sin diferencias con la de los pacientes más jóvenes, ratificando que la edad no es una contraindicación para la cirugía en este tipo de patología, teniendo en cuenta además que la morfología de los aneurismas en pacientes añosos es más compleja, con mayor ángulo del cuello, mayor diámetro de los AAA y de las ilíacas comunes²³.

Aunque los resultados de la CAAA en octogenarios son buenos, con datos de mortalidad menores del 3%, teniendo además en cuenta que hoy en día se repara mediante esta técnica a estos pacientes en los casos de dificultades morfológicas para el EVAR, podemos decir que la edad no es una contraindicación para el tratamiento de los AAA en pacientes añosos, optando por la técnica EVAR por los mejores resultados obtenidos.

Isquemia de extremidades inferiores

La enfermedad arterial obstructiva de las extremidades inferiores supone un grave problema de salud, pues tiene una mortalidad de un 20% al año, por complicaciones vasculares cardíacas y cerebrales. La claudicación intermitente (CI) tiene una prevalencia que oscila entre un 2 y un 14% según las series, incrementándose con la edad, con una *odds ratio* de 2 por cada 10 años²⁴, afectando a más del 20% de los mayores de 75 años. Por su parte, la isquemia crítica (ICE) supone un porcentaje muy pequeño en relación con los pacientes asintomáticos o con claudicación (aproximadamente, 1/500), lo que unido a su mal pronóstico vital y de la extremidad hace que hablamos de incidencia y no de prevalencia, siendo de unos 500-1.000 casos/millón/año. El pronóstico vital de la enfermedad es malo, con un 30% de mortalidad para la CI a los 5 años y un 25% para la ICE al año, pero el pronóstico de la extremidad varía, siendo benigno en la CI, con una tasa de amputación del 2% a los 5 años, y maligno en la ICE, con un 45% de pérdida de la extremidad anual.

El tratamiento de la CI debe ser conservador, independientemente de la edad, recomendándose rehabilitación de la marcha. Se reserva el tratamiento quirúrgico, mejor endovascular para casos de lesiones ilíacas en los que ha fracasado el tratamiento rehabilitador y teniendo en cuenta la actividad del paciente.

Sin embargo, en la ICE se debe ser muy agresivo en la revascularización por la gravedad de su historia natural.

Los pacientes a los que no se revascularizan tienen un 41% de pérdida de la extremidad al año y los que si son revascularizados, un 18%, sean octogenarios o no. La mortalidad a 30 días de iniciado el tratamiento es similar en pacientes octogenarios o no si no son revascularizados (el 17,9 frente al 6,6%; $p = ns$), o si son revascularizados de forma endovascular (el 6 frente al 5%; $p = ns$), habiendo diferencia significativa si la revascularización es abierta (el 20 frente al 1,9%; $p = 0,005$), y la mortalidad anual es superior en octogenarios si son tratados conservadoramente (el 56,3 frente al 30,6%; $p = 0,004$) o mediante cirugía abierta (el 37,4 frente al 16,5%; $p = 0,044$), y similar si se revascularizan de forma endovascular (el 31,7 frente al 23,8%; $p = ns$), siendo muy alta en cualquiera de las opciones terapéuticas e independientemente de la edad²⁵.

Tabla 1 Variación en el número de aneurismas de aorta abdominal (AAA) tratados, en función de la edad y tipo de técnica, en Estados Unidos²⁰

	2001	2006	Cambio %
Total	28.955	30.176	+4,2
CA	17.784	8.451	-61
EVAR	11.171	21.725	+71
75-84 años	10.534	11.570	+9,8
CA	6.082	2.867	-52
EVAR	4.452	8.703	+95
≥ 85 años	1.227	2.069	+68
CA	536	261	-51
EVAR	261	1.808	+161

CA: cirugía abierta; EVAR: exclusión endovascular.

Los pacientes con ICE octogenarios son más frecuentemente no autónomos y con mayor tasa de cardiopatía isquémica que los más jóvenes, y éstos más frecuentemente hipertensos, fumadores y en hemodiálisis. La permeabilidad es similar en ambos grupos, mientras que el salvamento de extremidad es superior en los octogenarios tratados endovascularmente y similar en los casos de cirugía abierta. El éxito técnico, éxito clínico y mejoría global son similares entre los 2 grupos de edad, y en el grupo de octogenarios mucho mejor si son tratados de forma endovascular. La pérdida de extremidad está relacionada con la diabetes, la revascularización infrapoplítea, la presencia de gangrena, el estado no ambulatorio previo, la insuficiencia renal en diálisis y el *run-off*, pero no con la edad mayor o menor de 80 años, y la supervivencia disminuida con la edad, enfermedad coronaria, estado no ambulatorio previo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia renal en diálisis²⁶, lo que sugiere que la revascularización en pacientes mayores de 80 años con ICE está justificada, sobre todo por cirugía endovascular. Aunque el salvamento de extremidad es mejor en el grupo de octogenarios, el éxito clínico es similar en todos los grupos de edad, y la cirugía abierta supone una mayor mortalidad preoperatoria, por lo que debe evitarse en lo posible en pacientes añosos.

Un aspecto importante en la indicación de revascularización en pacientes añosos es su situación funcional. A los 2 años de la revascularización por isquemia crítica, los resultados empeoran en función de la situación funcional previa (autónomos ambulatorios, autónomos domiciliarios o no autónomos), en supervivencia (el 84,7 frente al 66,4 frente al 42%; $p < 0,001$), supervivencia libre de amputación (el 73,3 frente al 48,2 frente al 36,9%; $p < 0,001$) y salvamento de extremidad (el 86 frente al 6,5 frente al 71,9%; $p = 0,022$). La situación funcional del paciente octogenario al aparecer la ICE predice la evolución postoperatoria, lo que puede hacer recomendar en estos pacientes añosos su valoración al plantear la revascularización, debiendo ser muy agresivos en los pacientes funcionales²⁷.

La edad no es una contraindicación para la cirugía de la ICE, siendo otros factores, como la situación funcional previa y las comorbilidades los que más influyen en el pronóstico. La cirugía endovascular es la cirugía de elección en este grupo de pacientes.

Conclusión

La edad no es una contraindicación para la cirugía vascular. Hay muchos otros factores, por encima de la edad, sobre todo de comorbilidad y de indicación que van a determinar los resultados. Las técnicas endovasculares en cirugía de los AAA, revascularización en la ICE y la CEA en la estenosis carotídea son las opciones quirúrgicas recomendables en el grupo de pacientes de mayor edad.

Bibliografía

- Martin JF. Los factores definitorios de los grandes grupos de edad de la población: tipos, subgrupos y umbrales. *Geo Crítica/ Scripta Nova. Revista electrónica de geografía y ciencias sociales*. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2005;IX(190). Disponible en: <http://www.ub.es/geocrit/sn/sn-190.htm>
- Brott TG, Halperin JL, Abbana S, Bacharach JM, Barr JD, Cates CU, et al. 2011 ASA/ ACCF/ AHA/ AANN/ AANS/ ACR/ ASNR/ CNS/ SAIP/ SCAI/ SIR/ SNIS/ SVM/ SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1002-44.
- Gelabert HA, Moore WS. Carotid endarterectomy: current status. *Curr Probl Surg*. 1991;28:181-262.
- Schneider JR, Droste JS, Schindler N, Golan JF. Carotid endarterectomy in octogenarians: comparison with patient characteristics and outcomes in younger patients. *J Vasc Surg*. 2000; 31:927-35.
- Maxwell JG, Taylor AJ, Perler BA, Williams GM. Carotid endarterectomy in the very elderly: is it worthwhile? *Surgery*. 1994; 116:479-83.
- Pruner G, Castellano R, Jannello AM, Astore D, Civilini E, Melisano G, et al. Carotid endarterectomy in the octogenarian: outcomes of 345 procedures performed from 1995-2000. *Cardiovasc Surg*. 2003;11:105-12.
- Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*. 2004;363: 915-24.
- Usman AA, Tang GL, Eskandari MK. Metaanalysis of procedural stroke and death among octogenarians: carotid stenting versus carotid endarterectomy. *J Am Coll Surg*. 2009;208:1124-31.
- Hobson RW, Howard VJ, Roubin GS, Brott TG, Ferguson RD, Popma JJ, et al. Carotid artery stenting is associated with increased complications in octogenarians: 30-day stroke and death rates in the CREST lead-in phase. *J Vasc Surg*. 2004;40:1106-11.
- Reichmann BL, Van Lammeren GW, Moll FL, De Borst GJ. Is age of 80 years a threshold for carotid revascularization? *Current Cardiology Reviews*. 2011;7:15-21.
- Bazan HA, Pradhan S, Mojibian H, Kyriakides T, Dardik A. Increased aortic arch calcification in patients older than 75 years: implications for carotid artery stenting in elderly patients. *J Vasc Surg*. 2007;46:841-5.
- Álvarez B, Ribó M, Maeso J, Quintana M, Álvarez-Sabín J, Matas M. Transcervical carotid stenting with flow reversal is safe in octogenarians: A preliminary safety study. *J Vasc Surg*. 2008;47:96-100.
- Van Oostrom O, Velema E, Schoneveld AH, De Vries JP, De Bruin P, Seldenrijk CA, et al. Age-related changes in plaque composition: a study in patients suffering from carotid artery stenosis. *Cardiovasc Pathol*. 2005;14:126-34.
- Chae RA, Shen J, Rao A, Cho JS, Abu Hamad G, Makaroun MS. Cerebral reserve is decreased in elderly patients with carotid stenosis. *J Vasc Surg*. 2010;52:569-74.
- Lichtmann JH, Jones SB, Wang Y, Watanabe E, Allen NB, Fayad P, et al. Postendarterectomy mortality in octogenarians and nonagenarians in the USA from 1993 to 1999. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29:154-61.
- Mas JL, Chatellier G, Beyessen B, Brancheau A, Moulin T, Bequaemin JP. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2006;355: 1660-71.
- Chaikof EL, Brewster DC, Dalman RL, Makaroun MS, Illig KA, Sicard GA, et al. The care of patients with an abdominal aortic aneurysm: The Society for Vascular Surgery practice guidelines. *J Vasc Surg*. 2009;50:S2-49.
- EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair and outcome in patients unfit for open repair of abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 2): Randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;365:2187-92.
- Conway KP, Byrne J, Townsend M, Lane IF. Prognosis of patients turned down for conventional aortic aneurysm repair in the endovascular and sonographic era: Szilagyi revisited. *J Vasc Surg*. 2001;33:752-7.

20. Schwarze ML, Shen Y, Hemmerich J, Dale W. Age-related trends in utilization and outcome in open and endovascular repair for abdominal aortic aneurysms in the United States, 2001-2006. *J Vasc Surg.* 2009;50:722-9.
21. Henebiens M, Vahl A, Koelemay JW. Elective surgery of abdominal aortic aneurysms in octogenaries: A systematic review. *J Vasc Surg.* 2008;47:676-81.
22. Fonseca R, Rockman C, Pitti A, Cayne N, Maldonado TS, Lamparello PL, et al. Intermediate-term EVAR outcomes in octogenarians. *J Vasc Surg.* 2010;52:556-61.
23. Pol RA, Zeebregts CJ, Van Sterkenberg SMM, Reilnen MMPJ; for the ENGAGE investigators. Thirty-day outcome and quality of life after endovascular abdominal aortic repair in octogenaries based on the Endurant Stent Graft Natural Selection Global Postmarket Registry (ENGAGE). *J Vasc Surg.* 2012. Epub ahead of print.
24. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45 Suppl S:S5-67.
25. Brosi P, Dick F, Do DD, Schmidli J, Baumgartner I, Diehm N. Revascularization for chronic critical lower limb ischemia in octogenarians is worth while. *J Vasc Surg.* 2007;46:1198-2007.
26. Dosluoglu HH, Lall P, Cherr GS, Harris LM. Superior limb salvage with endovascular therapy in octogenarians with critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2009;50:305-16.
27. Taylor SM, Kalbaugh CA, Blackhurst DW, Langan EM, Cull DL, Snyder BA, et al. Postoperative outcomes according to pre-operative medical and functional status after revascularization for critical limb ischemia in patients 80 years or older. *Am Surg.* 2005;71:640-5.