

Medicina Balear 2009; 24 (2); 12-18

Original

Enfermedades de la aorta y su tratamiento con endoprótesis aórticas

J. Albertos, J. Pueyo¹, J. Zarzar, E. Moran², P. de Miguel, R. Jorda³, A. Merino⁴*Servicio de Cirugía Cardiovascular**1- Servicio de Radiología Intervencionista**2- Servicio de Anestesiología**3- Servicio de Cuidados Intensivos**4- Institut Cardiològic**Clínica Rotger. Palma de Mallorca*

Resumen

El aneurisma aórtico es una entidad de diagnóstico cada vez más frecuente y con unas indicaciones claras de reparación por su mala evolución en ciertos casos.

El presente estudio descriptivo, de serie de casos, expone la experiencia en la utilización de endoprótesis aórticas para el tratamiento de aneurismas en 13 pacientes, intervenidos desde hace diez años en nuestro centro hospitalario. Los resultados obtenidos han sido satisfactorios, sobre todo al considerar la importante comorbilidad que presentaba la mayoría de pacientes. No se ha producido mortalidad tardía por ruptura del aneurisma ni se ha precisado conversión al procedimiento abierto en ningún caso. Pese a las limitaciones derivadas del tamaño muestral, los resultados obtenidos permiten plantear una ampliación de las indicaciones, muy restrictiva hasta ahora.

Palabras clave: Aorta, Aneurisma, Tratamiento, Técnicas endovasculares

Abstract

Aortic aneurysm is a clinical entity with very frequent diagnosis and clear repair indications due to bad evolution in many cases.

This descriptive study presents the experience in using aortic endoprosthesis for aneurysm treatment in 13 patients, operated in our institution since 10 years ago. The results have been satisfactory, mainly due to the extreme comorbidity that was present in most of them. There has not been late mortality due to aneurysm rupture, nor late open conversion. Although the numbers are small, our good results allow to consider expansion of the indications for this procedure, very restrictive at this moment.

Key-words: Aortic diseases, aneurysm, surgery, aortic endoprosthesis

Introducción

La patología no oclusiva de la aorta está adquiriendo una gran importancia dado que su prevalencia aumenta por el progresivo envejecimiento de la población. Una de sus presentaciones más frecuentes es el aneurisma, pero también están aumentando otras formas como las disecciones o los traumatismos. La definición más habitual de aneurisma aórtico es la de una enfermedad generalmente causada por arteriosclerosis que cursa con una dilatación del vaso superior a 1,5 veces su diámetro normal o 3 cm de diámetro en el caso de la aorta abdominal, medidos generalmente en sentido anteroposterior. La importancia del problema radica en el número muy elevado de casos. Se calcula que en Estados Unidos muer-

ren unas 14.000 personas al año por esta causa y originan unos 63.000 ingresos hospitalarios. En estudios seriados de autopsia, y también clínicos en Europa del Norte¹ y Estados Unidos se ha visto que la patología se hace más frecuente con la edad, llegando a presentarse entre un 5 y un 15% de casos en personas mayores de 65 años.

La muerte sobreviene fundamentalmente por la ruptura del aneurisma aunque otras complicaciones frecuentes son las tromboembolias y la compresión de estructuras adyacentes. El riesgo de ruptura se incrementa en función del diámetro del aneurisma², siendo del 20% anual en diámetros mayores de 5 cm., del 40% en mayores de 6 cm. y del 50% en mayores de 7 cm.

El riesgo de ruptura en casos con diámetro inferior a 4 cm. es muy bajo. Sin embargo, la historia natural de la enfermedad es la de ir creciendo lentamente con el tiempo, por lo que un tamaño pequeño en el momento del diagnóstico no debe llevar a soslayar los oportunos controles periódicos para valorar la evolución del aneurisma. De hecho los estudios realizados muestran que los aneurismas de menos de 4 cm de diámetro crecen a un ritmo entre 1 mm. y 4 mm. anuales. Los de diámetro comprendido entre 4 y 6 cm. lo hacen a unos 5 mm. anuales y los de más de 6 cm. a un ritmo mucho mayor⁴. De hecho, un crecimiento más rápido de lo esperado es un criterio válido para intervenir antes de llegar al límite del tamaño. La cirugía ha demostrado su eficacia en el tratamiento de esta enfermedad logrando disminuciones importantes de la mortalidad tanto total como por complicaciones cardiovasculares en estos pacientes². Aproximadamente se realizan 50.000 intervenciones por año en los Estados Unidos, con mortalidades que llegan a ser tan bajas como el 2% en algunos centros³.

Las enfermedades aórticas, fundamentalmente en su aspecto aneurismático, han sido tratadas desde antiguo mediante diversas técnicas que no tuvieron éxito (relativo) hasta principios del siglo XX con los primeros intentos de cirugía directa restauradora de Matas en la Universidad de Tulane. Posteriormente, ya en la década de los 50 del pasado siglo, los esfuerzos de Dubost, en París, De Bakey, recientemente fallecido, y su discípulo Cooley en Houston, Texas, lograron el desarrollo de los injertos sintéticos para sustituir la aorta patológica y desarrollaron la intervención clásica, (cirugía abierta de sustitución de la aorta por injerto protésico) tal y como hoy la conocemos.

Si la cirugía moderna tiende a disminuir la agresividad, la cirugía de los aneurismas aórticos ofrece un buen terreno para intentarlo, pues las intervenciones clásicas son seguras pero muy agresivas.

Por ello se ha desarrollado el abordaje de los aneurismas mediante endoprótesis consistentes en un injerto sintético montado sobre un stent expandible comprimido dentro de un catéter, introducidas a través de mínimas incisiones arteriales. Los primeros estudios fueron realizados en la década de los 80 y las primeras implantaciones clínicas se realizaron por J.C. Parodi en 1991⁴.

A lo largo de estos casi 20 años transcurridos los materiales y la técnica se han ido refinando hasta el

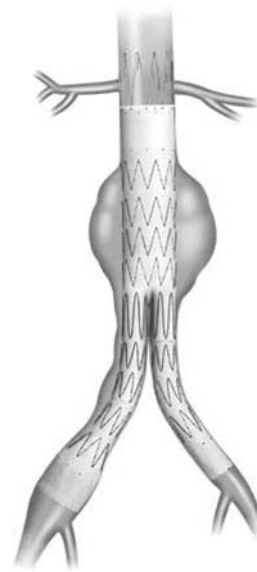


Fig. 1. Endoprótesis aórtica de la casa Cook en posición.

punto de que ya no se la puede considerar como una técnica experimental; por el contrario, cuenta con aplicaciones clínicas precisas y unos criterios de selección rigurosos.

Presentamos en este trabajo nuestra experiencia, pionera en Mallorca, con el uso de esta técnica.

Material y métodos

Comenzamos las intervenciones en la Clínica Rotger en 1999. Desde entonces hasta la actualidad hemos intervenido a 13 pacientes. Las intervenciones se han llevado a cabo en colaboración con la unidad de radiología intervencionista de la clínica y dentro de la sala de hemodinámica y radiología intervencionista, estéril y preparada para poder realizar anestesia general y una intervención abierta si fuera preciso. La media de edad de los pacientes intervenidos era de 68 años (+/- 16,3044) con un rango de 22 y 83 años. Dos tercios de los operados superaban los 70 años de edad.

La etiología de la enfermedad era arteriosclerosa en todos los casos menos en uno (el más joven) que sufrió una rotura traumática de aorta torácica con distress respiratorio severo.

Todos los casos menos uno presentaban patología asociada grave, muchas veces múltiple. Se puede considerar contraindicada la cirugía convencional en 12 de los 13 enfermos (Tabla I).

Caso	Edad	Enf. Pulm.	IRC	Cardiop.	ACV	URG.
JJ	76	+	+	+	+	-
AG	79	+	-	-	-	+
AV	22	+	-	-	-	+
CO	60	+	+	-	+	-
ES	66	-	-	-	+	-
FH	83	-	+	+	-	-
EB	80	+	-	-	-	-
GF	76	-	-	+	+	-
BV	72	+	-	-	-	-
GP	78	+	-	+	-	+
JG	56	+	+	-	-	+
SR	75	+	-	-	-	-
MG	57	-	-	+	-	-

Tabla I: Edad y factores de riesgo. *Enf. Pulm:* enfermedad pulmonar crónica. *IRC:* insuficiencia renal. *Cardiop:* cardiopatía isquémica. *ACV:* accidente vascular cerebral. *URG:* urgente. (+): presente. (-): ausente.

Además de los factores de riesgo reseñados, hubo un caso de insuficiencia hepática, otro de pancreatitis previa, otro de neoplasia activa y un politraumatismo muy severo.

El estudio preoperatorio incluyó en todos los casos angioTAC que fue la principal herramienta de diagnóstico y medición del tamaño del aneurisma. Actualmente utilizamos el TAC multicorte (Siemens Somatom) que ha representado un enorme avance, sobre todo por la posibilidad de tomar medidas exactas del aneurisma, lo que permite realizar la indicación con seguridad (fig. 2A y 2B). En los casos de aneurismas abdominales el diagnóstico inicial se realizó normalmente mediante ecografía. Se practicó aortografía en los casos electivos para determinar con precisión las medidas de la endoprótesis.

La indicación de intervención se basó en la presencia de aneurisma aórtico (rotura traumática en 1 caso, aneurisma iliaco primitivo en otro) mayor de 5,5 cm de diámetro o con rápido crecimiento o sintomático (fisurado). Como factor asociado se valoró el riesgo quirúrgico de la cirugía convencional. Las indicaciones siempre fueron restrictivas en esta primera fase.

Las endoprótesis no pueden ser utilizadas en todos los casos. Hay limitaciones anatómicas importantes que contraindican esta técnica:

- Ausencia de cuello libre de dilatación de al menos 2 cm. en los segmentos proximal y distal.
- Severa calcificación de los vasos.
- Excesiva tortuosidad de las arterias, con ángulos muy agudos entre aorta normal, cuello y aneurisma.
- Origen de ramas viscerales importantes.

La localización ha sido aorta torácica en 4 casos,



Fig 2 A: Reconstrucción en TAC multicorte de aneurisma de aorta abdominal en visión arteriográfica. El diámetro externo es mayor de lo presentado pues la imagen excluye la zona trombosada.

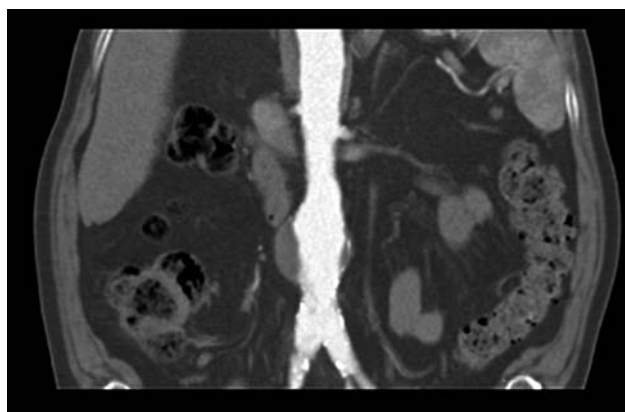


Fig. 2 B: Mismo paciente. Reconstrucción visualizando límites externos del aneurisma.

abdominal en 8 e iliaca primitiva en uno. Se operaron de urgencia 4 casos por fisuración o rotura traumática (3 torácicos y uno abdominal). Hemos utilizado prótesis de Cook fundamentalmente, así como Gore y Medtronic en dos ocasiones.

Técnica operatoria

Las intervenciones se realizaron en la sala de Radiología Intervencionista en ambiente estéril. Se preparó el campo quirúrgico para realizar un abordaje convencional. La anestesia fue general en casi todos los casos salvo en dos, en que fue epidural combinada con sedación. Se monitorizó el ECG, presión venosa, presión arterial y débito urinario.

El abordaje quirúrgico se realizó por vía iliaca externa mediante disección extraperitoneal o (más habitual ahora) femoral común bilateral. Siempre se realizó abordaje arterial directo, no por punción. En caso de que la arteria fuera de tamaño límite se suturó un injerto de 8 mm. de forma termino lateral a través del cual se realizó toda la manipulación.

Una vez aislados los vasos se realizó cateterización con una guía de Seldinger. Se introdujo un catéter pigtail para realizar arteriografía. Se cambió a una guía extrarígida para enderezar las arterias y sobre esa guía se introdujo el catéter portador de la endoprótesis mediante arteriotomía transversa.

El catéter se avanzó hasta las marcas tomadas como referencia en la arteriografía previa. Allí se procedió a soltar el extremo proximal de la endoprótesis, procurando en los casos abdominales que las arterias renales quedaran libres pero a nivel del comienzo del injerto sintético. En la aorta torácica se implantó en una zona libre de aneurisma por lo menos 2 cm. por encima de éste.

El extremo distal de la prótesis se liberó a continuación. En la aorta torácica quedó también un mínimo de 2 cm. más allá de la zona dilatada. En un caso de aneurisma torácico urgente (GPM) hubo necesidad de embolizar el tronco celiaco tras comprobar la permeabilidad de las otras arterias viscerales para evitar una endofuga, implantando a continuación el extremo distal a través del mismo.

En un caso operado de urgencia por rotura de aneurisma abdominal se realizó endoprótesis exclusivamente a iliaca izquierda, embolización de iliaca derecha y by-pass femoro-femoral.

Resultados

La mortalidad operatoria fue de un caso, correspondiente al politraumatismo en el paciente más joven, que sufría rotura aórtica, polifracturado y con distress respiratorio y que falleció durante el procedimiento por disociación electromecánica.

Como complicaciones operatorias hemos tenido una trombosis iliaca resuelta con implantación de stent en el mismo acto quirúrgico y hemorragia a través de la arteriotomía durante la manipulación de los catéteres que requirió transfusión en 5 casos.

Ningún procedimiento requirió conversión a método abierto.

Las complicaciones postoperatorias más frecuentes fueron las renales, con cuatro casos de empeoramiento de la insuficiencia renal preexistente sin llegar a necesitar diálisis. Uno de ellos sí que la precisó, al cabo de un año del procedimiento.

Hubo fiebre sin infección aparente en 2 casos, un accidente vascular cerebral con recuperación completa, una crisis de angor e insuficiencia cardiaca y una infección pulmonar. Todas las complicaciones se solucionaron con tratamiento médico y no hubo mortalidad precoz entre los supervivientes.

La estancia postoperatoria fue de 6,3 días (+/- 3,5913) con un rango de 1 a 16 días. 5 casos requirieron menos de 4 días de estancia.

La evolución posterior es conocida en todos menos un paciente (GP), que se ha perdido para el seguimiento tras ser dado de alta. Era portador de un aneurisma de aorta descendente fisurado que se intervino de urgencia, precisando embolización del tronco celiaco. Fue dado de alta en buen estado general.

El seguimiento tardío ha oscilado entre los 3 y los 93 meses.

Los resultados angiográficos inmediatos fueron buenos en todos menos en dos casos. En el primer caso de la serie quedó una endofuga tipo I en la anastomosis proximal que requirió una intervención nueva por vía endovascular (extensión de la endoprótesis) al cabo de seis meses, para sellar la fuga. Es el superviviente más veterano (93 meses) aunque el tamaño del aneurisma ha ido incrementando hasta los 12 cm. sin signos de endofuga actualmente.

En otro caso quedó una endofuga detectada en el primer TAC de control que desapareció en los siguientes.

La mortalidad tardía ha sido de 4 de 11 supervivientes (36%), entre 6 y 25 meses tras la intervención con una media de 18,2 meses. Las causas han sido neoplasia en dos (una preexistente), insuficiencia respiratoria crónica severa en uno y una muerte súbita en un paciente con cardiopatía isquémica severa. Otro paciente requirió diálisis tardíamente por empeoramiento de su insuficiencia renal que ya presentaba antes de la intervención.

Ningún enfermo ha fallecido por rotura de aneurisma.

Evolución del aneurisma

Durante el seguimiento se realizaron controles mediante angioTAC, a los tres meses de la intervención y después cada seis meses, para valorar endofugas y el tamaño del aneurisma. En los pacientes con insuficiencia renal severa se realizó TAC sin contraste. Actualmente realizamos ecografías alternando con angioTAC cada seis meses en los casos abdominales, y angioTAC anual en los torácicos (Fig. 3).



Fig. 3: Control postoperatorio a los dos años. Se visualiza la malla de stents que forman el esqueleto de la endoprotesis, desde las arteria renales hasta la bifurcación iliaca. No hay endofugas.

La evolución del tamaño de los aneurismas se expone en la tabla II.

En nueve de los once casos hubo disminución clara del diámetro aneurismático. Sólo en uno (primer caso de la serie) hubo aumento claro a lo largo de los 93 meses de observación. Este caso requirió la única reintervención en la serie por endofuga precoz que fue controlada con una extensión de la endoprótesis a los seis meses. Se implantó una prótesis de GORE.

Discusión

El aneurisma aórtico es una entidad patológica de diagnóstico cada vez más frecuente. Las indicaciones de reparación son claras debido a la mala evolución que ciertos casos presentan.

La cirugía clásica es eficaz y segura pero tiene el inconveniente de ser bastante agresiva. Dado el ele-

Preoperatorio	Postoperatorio
50	36
60	60
55	35
60	43
50	30
80	Perdido
50	35
55	45
55	45
75	120
70	40
60	40

Tabla II: Evolución del tamaño del aneurisma en mm. de diámetro

vado número de patologías asociadas que estos enfermos suelen presentar, las técnicas endovasculares suponen un importante avance.

Los resultados a largo plazo en la serie de la St. Louis University⁶ con 334 casos, randomizados a cirugía convencional o a endoprótesis, muestran buenos resultados iniciales y a largo plazo (5 años). La morbimortalidad inicial es baja pero los resultados tardíos se ven lastrados por una incidencia de complicaciones que requieren frecuentemente reintervenciones. Las más frecuentes son las endofugas tardías, que se pueden tratar generalmente con extensiones de las prótesis, y el incremento del tamaño del aneurisma sin endofuga aparente, que no se asocia con ruptura y conversión a procedimientos abiertos por diversas indicaciones. Sin embargo la supervivencia en la serie tratada con endoprótesis es similar a la de la serie de cirugía convencional. Se han comunicado también otro tipo de complicaciones a largo plazo, como la fractura de los stent metálicos por acodamiento excesivo, la migración de la prótesis en caso de cuellos cortos o la rotura del tejido sintético con presurización de nuevo del saco aneurismático. Asimismo se han comunicado casos de dilatación progresiva del cuello del aneurisma con aparición de nueva endofuga tardía. Todas estas complicaciones fueron frecuentes en los primeros modelos, pero actualmente con los criterios de selección y las prótesis modernas son bastante infrecuentes. Ello implica sin embargo que la vigilancia debe continuarse de por vida.

Nuestra experiencia es similar a la recogida hasta ahora en la literatura científica.

Partiendo de unos criterios muy restrictivos en cuanto a las indicaciones por ser pacientes de alto riesgo quirúrgico o con contraindicación absoluta para la cirugía y que tenían una anatomía apropiada, hemos obtenido unos resultados muy satisfactorios, sin mortalidad en los casos electivos y con una tasa de complicaciones baja lo que permitió estancias hospitalarias cortas.

Otro grupo en el que los resultados son muy aceptables es el de los casos con rotura establecida del aneurisma. En este grupo la mortalidad quirúrgica ronda el 40-80% en los abdominales y es casi del 100% en los torácicos. La utilización de endoprótesis mejora claramente estas cifras. El grupo de Lesperance ha publicado recientemente un estudio extraído del registro americano NIS en el que compara 949 endoprótesis con 8982 casos abiertos con aneurisma de aorta abdominal roto. La mortalidad fue más baja en las reparaciones mediante endoprótesis (31 frente a 42%). También fue mayor la probabilidad de ser dado de alta a domicilio con la endoprótesis, así como menor la estancia media post operatoria¹⁰.

Nuestros cortos resultados también son favorables a esta experiencia. Intervenimos tres casos, dos torácicos y uno abdominal. Los torácicos presentaban contraindicaciones absolutas para la cirugía abierta por edad e insuficiencia respiratoria grave y eran roturas contenidas con estabilidad hemodinámica y dolor persistente. El caso abdominal se presentó con insuficiencia renal severa, probablemente preexistente, y dolor severo aunque con estabilidad hemodinámica. Los tres fueron intervenidos con éxito tras un retraso de 24 – 48 horas, que fue el tiempo de suministro de la prótesis adecuada. Este es uno de los inconvenientes de esta técnica pues para la mayoría de centros no es posible disponer de un depósito de estas prótesis. Ello hace que en Estados Unidos se utilicen en sólo un 11% de casos en 2004¹⁰.

En el caso de los aneurismas torácicos es evidente la superioridad de las técnicas endovasculares pues la cirugía convencional tiene una morbimortalidad mucho más elevada⁷. Es discutible sin embargo su valor en pacientes jóvenes, sobre todo en casos de disección tipo B, úlcera aórtica penetrante o hematoma intramural. La tendencia actual sería reservarla para los casos en que aparecen complicaciones (isquemia, dolor persistente, etc.). Se ha demostrado que los resultados a los dos años no justifican su uso indiscriminado en estos grupos de pacientes⁷.

En el caso de las roturas traumáticas de aorta se plantea muchas veces un problema muy difícil por el carácter de politraumatismo que presentan estos enfermos. La asociación de lesiones graves cerebrales, pulmonares, óseas o viscerales compromete seriamente la supervivencia de estos enfermos y hace que la expectativa quirúrgica sea pobre. Se han desarrollado las técnicas de hipotensión controlada para evitar intervenir en la fase más aguda con buenos resultados iniciales. El papel de la endoprótesis en este subgrupo estaría en pacientes que se inestabilizan por su rotura y no son susceptibles de tratamiento convencional. Los resultados de las últimas series en el Deutsches Herzzentrum Berlin⁸ apuntan a una clara mejoría en los resultados con una mortalidad del 7,8% cuando se implantan endoprótesis frente al 20% cuando se recurre a la cirugía abierta. Sin embargo queda sin resolver el problema de los tamaños pequeños de prótesis que requieren estos pacientes, que son muchas veces jóvenes con aortas poco desarrolladas. Además son frecuentes las complicaciones (20%) como endofugas (14%) o paraplejía (3%), como recoge la serie multicéntrica de la American Association For Surgery of Trauma⁹. Puede encontrarse una revisión del estado actual de la materia en las guías publicadas recientemente por el grupo de la Society of Thoracic Surgeons para el tratamiento de los aneurismas de aorta descendente mediante endoprótesis¹¹.

Conclusiones

Presentamos el primer estudio descriptivo de serie de casos sobre el uso de endoprótesis aórticas en Baleares. Esta técnica, realizada en el mundo por primera vez en 1991, ofrece unos resultados lo suficientemente contrastados como para poder definir sus indicaciones: es de elección en casos con características anatómicas adecuadas y riesgo quirúrgico alto (aneurismas torácicos, aneurismas fisurados, patología coexistente grave).

La técnica clásica está más indicada en pacientes jóvenes con riesgo quirúrgico aceptable, por la posibilidad de complicaciones tardías más frecuentes con la técnica endoluminal. En casos intermedios y dada nuestra buena experiencia así como los resultados en la literatura, creemos que se puede ser menos conservador, por la recuperación postoperatoria más rápida con la endoprótesis. Sin embargo se debe advertir siempre al paciente de la necesidad de someterse a una vigilancia periódica de por vida así como del riesgo de futuras complicaciones.

Bibliografía

1. Bengtsson H, Sonesson B, Bergqvist D. Incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms, estimated by necropsy studies and population screening by ultrasound. *Ann N Y Acad Sci* 1996;800:1-24.
2. Szilagyi DE, Smith RF, DeRusso FJ, et al. Contribution of abdominal aortic aneurysmectomy to prolongation of life. *Ann Surg* 1966;164:678-99.
3. Zarins CK, Harris EJ Jr. Operative repair for aortic aneurysms: the gold standard. *J Endovasc Surg* 1997;4:232-41.
4. Grimshaw GM, Thompson JM, Hamer JD. A statistical analysis of the growth of small abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Surg* 1994;8:741-6.
5. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1991; 5:491-499.
6. Peterson, BG, Matsumura JS, Brewster DC, Makaroun MS. Five year report of a multicenter controlled study of open versus endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*.2007; 45(5): 885-90.
7. Moffatt-Bruce S Di , Mitchell R Si . Endovascular Therapy for the Treatment of Thoracic Aortic Disease. Cohn Lh, ed. *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw-Hill, 2008:1299-1308.
8. Semih Buz*, Burkhart Zipfel, Sead Mulahasanovic, Miralem Pasic, Yuguo Weng, Roland Hetzer. Conventional surgical repair and endovascular treatment of acute traumatic aortic rupture. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:143-149.
9. Demetriades D, Velmahos GC, Scalea TM, Jurkovich GJ, Karmy-Jones R, Teixeira PG, Hemmila MR, O'Connor JV, McKenney MO, Moore FO, London J, Singh MJ, Lineen E, Spaniolas K, Keel M, Sugrue M, Wahl WL, Hill J, Wall MJ, Moore EE, Margulies D, Malka V, Chan LS. Operative repair on endovascular stent graft in blunt traumatic thoracic aortic injuries: results of an American Association for the Surgery of Trauma Multicenter Study. *J Trauma* 2008;64:561-71
10. Lesperance K, Andersen C, Niten Singh B, Starnes M, Martin J. Expanding use of emergency endovascular repair for ruptured abdominal aortic aneurysms: disparities in outcomes from a nationwide perspective. *J Vasc Surg* 2008;47:1165-71.
11. The Society Of Thoracic Surgeons Endovascular Surgery Task Force. Expert consensus document on the treatment of descending thoracic aortic disease using endovascular stent grafts. *Ann. Thor. Surg*.2008;85: S1-41.

