



ARTÍCULO ORIGINAL

Resultados inmediatos y alejados del reservorio ileal con anastomosis reservorio-anal practicado en forma simultánea o diferida con la proctocolectomía en pacientes portadores de colitis ulcerosa



Felipe Bellolio, Constanza Villalón, Javier Gómez*, Rodrigo Miguieles, María Elena Molina y Álvaro Zúñiga

Unidad de Coloproctología, Departamento de Cirugía Digestiva, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Recibido el 29 de diciembre de 2015; aceptado el 21 de enero de 2016
Disponibile en Internet el 22 de abril de 2016

PALABRAS CLAVE

Colitis ulcerosa;
Proctocolectomía;
Reservorio anal;
Anastomosis
reservorio-anal

Resumen

Objetivo: Analizar las diferencias en los resultados quirúrgicos entre 2 grupos en colitis ulcerosa: proctocolectomía, reservorio ileal y anastomosis reservorio-anal (RIARA), simultáneo con la proctocolectomía (grupo 1) o diferido (grupo 2).

Material y método: Estudio retrospectivo en 126 pacientes sometidos a RIARA. En todos los pacientes se confeccionó un RIARA en «J», excepto en 4 que se hizo en «S». Todos fueron protegidos con ileostomía. Complicaciones Clavien-Dindo II-V fueron registradas.

Resultados: Pacientes con una mediana de edad de 37 años (12-61), 72 eran de género femenino (57%). Se practicó proctocolectomía y RIARA en 24 pacientes (19%) y proctectomía y RIARA en 102 (81%). Se observaron complicaciones postoperatorias en 19 pacientes (13%). Infección de la herida y sepsis pelviana, en 4% respectivamente, fueron las más frecuentes. Tres pacientes fueron reintervenidos: 2 por hemoperitoneo y uno por necrosis isquémica del reservorio. No hubo mortalidad postoperatoria. No se observó diferencia significativa en la morbilidad postoperatoria entre los grupos. Se observaron complicaciones a largo plazo en 48 pacientes (38%): obstrucción intestinal en 18 pacientes (14%), fístula reservorio-vaginal (FRV) en 9 (12,5%), y reservoritis crónica en 8 (6,9%) fueron las más frecuentes. Al comparar los 2 grupos, se observó mayor frecuencia de FRV en el grupo 1 ($p=0,02$).

Conclusión: En este estudio no se demostró diferencia en la morbilidad postoperatoria entre el grupo 1 y 2. En los resultados alejados hubo mayor frecuencia significativa de FRV en el grupo 1.

© 2016 Sociedad de Cirujanos de Chile. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javierigomez@gmail.com (J. Gómez).

KEYWORDS

Ulcerative Colitis;
Proctocolectomy;
Reservoir;
Ileo-anal pouch

Ileal pouch-anal anastomosis performed simultaneously or delayed with the proctocolectomy. Short and long-term results in patients with ulcerative colitis

Abstract

Aim: To compare the surgical results of both groups: Simultaneous with the proctocolectomy (SRP) (group 1) or delayed after colectomy (DRP) (group 2).

Material and methods: Retrospective study on 126 patients submitted to RP. All patients had a J-pouch, except 4 S. All of them protected with a loop ileostomy. The median time between colectomy and IPAA was 5 months (4-6 range). Clavien-Dindo II-V complications were registered. *Results:* 126 patients had IPAA. Age median 37 years (12-61 range); 72 (57%) women. SRP in 24 (19%) and DRP was performed in 102 (81%). Postoperative complications were recorded in 19 patients (13%). Wound infection and pelvic sepsis were observed in 4% each. Three patients needed early reoperation: two for hemoperitoneum and one for ischemic necrosis of the pouch. There was no post-operative mortality. No significant difference in 30 days postoperative complication rate was found between SRP and DRP. On long-term follow-up: Intestinal obstruction in 18 patients (14%), pouch-vaginal fistula (PVF) in 9 (12.5%) and chronic pouchitis in 8 (6.9%) were the most common complications. PVF was significantly more frequent on group 1.

Conclusion: In this series, no significant difference was found in the early surgical results between group 1 and 2. In the long term, PVF was significantly more common in group 1.

© 2016 Sociedad de Cirujanos de Chile. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La proctocolectomía, reservorio ileal y anastomosis reservorio-anal (RIARA) es el tratamiento quirúrgico de elección para los pacientes con colitis ulcerosa (CU)^{1,2}. Habitualmente los pacientes acceden a la confección del RIARA en 2 formas: la primera, diferida a la colectomía total, con preservación del recto e ileostomía, en cuyo caso la operación que se realiza es una proctectomía y RIARA. Este grupo se genera porque en ellos la indicación operatoria surgió en medio de una crisis grave de la enfermedad o a raíz del fracaso del tratamiento médico en que el uso de inmunomoduladores, corticoides y/o el compromiso del estado nutricional habían llevado a estos pacientes a una condición de inmunosupresión. En estas condiciones, al igual que en las crisis graves, es preferible extirpar el colon, realizar una ileostomía y conservar el recto. Así la confección del reservorio se podrá llevar a cabo posteriormente, cuando el enfermo se encuentre en condiciones normales de estado nutricional e inmunocompetencia.

La segunda alternativa es practicar la proctocolectomía y RIARA en la misma intervención. Este grupo proviene de aquellos pacientes con un curso crónico de la CU que no han logrado controlar los síntomas de la enfermedad con tratamiento médico, lo que genera un grupo de enfermos que si bien se encuentran con sus parámetros clínicos y nutricionales dentro de límites normales han estado recibiendo corticoides y/o inmunomoduladores, lo cual los pudiere exponer a mayor frecuencia de complicaciones postoperatorias inmediatas y alejadas. Con estas alternativas se forman 2 grupos que podrían presentar distintos resultados en el postoperatorio inmediato y alejado de la confección de un RIARA. En un estudio previo de nuestra Unidad³ se analizaron los resultados quirúrgicos del RIARA por CU, sin considerar

si estos fueron practicados en forma diferida o simultánea con la proctocolectomía.

El objetivo de este estudio es describir y comparar los resultados inmediatos y a largo plazo de los pacientes sometidos a RIARA en forma diferida o simultánea con la proctocolectomía en pacientes con el diagnóstico inicial de CU.

Material y método

Estudio retrospectivo en que se extrajeron de nuestra base de datos sobre el tratamiento quirúrgico de las enfermedades inflamatorias, todos los RIARA por CU practicados entre enero de 1984 y diciembre de 2012. Se analizaron edad, género, complicaciones postoperatorias precoces y alejadas derivadas de la confección del RIARA, así como también la mediana de tiempo en la confección del reservorio para los casos diferidos y la mediana de tiempo para el cierre de ileostomía. Para la comparación de la morbilidad, la serie fue dividida en 2 grupos: el grupo número 1 correspondía a aquellos pacientes en que se realizó la confección del RIARA simultáneamente con la proctocolectomía, y el grupo número 2 correspondía a los pacientes en que el RIARA fue realizado en forma diferida. El diagnóstico de CU fue confirmado en todos los pacientes por el estudio anatomopatológico de la pieza operatoria. Se consideraron como mortalidad y complicaciones postoperatorias a aquellas ocurridas hasta 30 días después del RIARA. Se consignaron las complicaciones grados II-V según Clavien-Dindo⁴. Se consideraron como complicaciones alejadas aquellas ocurridas posterior a 30 días de la confección del RIARA.

Los pacientes que fueron sometidos a proctocolectomía y RIARA recibieron tratamiento médico que incluyó

5-asa, corticoides y/o inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato), suspendidos al menos entre 7 y 15 días previo a la cirugía. No hubo uso de agentes biológicos. El fracaso del tratamiento farmacológico se definió como la persistencia de signos de actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento médico mencionado.

En cuanto a la técnica quirúrgica, los reservorios se practicaron con la conformación en «J», excepto 4 en «S». En los primeros 13 pacientes de esta serie el reservorio, en «S» o en «J», se construyó con sutura manual y se seccionó el recto a 3 cm sobre la línea pectínea, practicando una mucosectomía del muñón rectal y, posteriormente, una anastomosis reservorio-anal manual con sutura absorbible 3/0. En el resto de la serie (113 pacientes), todos los reservorios fueron en «J», confeccionados con sutura mecánica. La anastomosis reservorio-anal se realizó con sutura mecánica con técnica de doble grapadura. Todos los RIARA fueron protegidos con una ileostomía en asa. Para actualizar los datos del seguimiento se revisaron los registros clínicos mantenidos en el interior de la Red de Salud.

En el análisis estadístico los resultados fueron expresados en mediana y rango. Se utilizó el test de χ^2 para comparar variables categóricas considerando significativos valores $p < 0,05$.

Resultados

En el período entre enero de 1984 y diciembre de 2012 se practicaron 126 RIARA por CU. La mediana de edad fue de 37 años (rango: 12-61 años) y 72 de ellos eran mujeres (57%). En 24 pacientes (19%), el RIARA se realizó en forma simultánea con la proctocolectomía (grupo 1). De estos, 9 (37,5%) en forma laparoscópica. En 102 pacientes (81%), la confección del reservorio fue diferida (grupo 2). Once de ellos en forma laparoscópica (10,7%). La mediana de tiempo para la realización diferida del RIARA fue de 5 meses (rango 4-6 meses). La mediana de tiempo antes del cierre de la ileostomía, posterior a la confección del RIARA, fue de 4 meses (2-6 meses), previo estudio endoscópico y radiológico del reservorio. No hubo diferencias significativas entre el grupo 1 y el grupo 2 con respecto a la edad y género. Con relación a la morbilidad de la serie, se observaron una o más complicaciones postoperatorias (30 días) en 19 pacientes (13%). Las complicaciones observadas con mayor frecuencia fueron: la infección de la herida operatoria y la colección pelviana, en 6 (4,7%) y 5 (3,9%) pacientes respectivamente.

Tabla 1 Complicaciones postoperatorias en 126 pacientes sometidos a RIARA

Complicación	n = 126	
	n	%
Infección de herida operatoria	6	4,7
Colección pelviana	5	3,9
Íleo prolongado	3	2,3
ITU	3	2,3
Hernia incisional	3	2,3
Fístula anastomosis	2	1,6
Hemoperitoneo	2	1,6
Invaginación ileostomía	2	1,6
Necrosis del reservorio	1	0,8
Trombosis mesentérica	1	0,8
Neumonía	1	0,8

ITU: infección del tracto urinario.

Se observó íleo prolongado en 3 (2,3%) pacientes y fístula de la anastomosis reservorio-anal en 2 (1,6%). Dos pacientes presentaron un hemoperitoneo y debieron ser reintervenidos. Se observó necrosis del reservorio en un paciente en la experiencia inicial de esta serie y debió ser sometido en el segundo día de su postoperatorio a la extirpación del reservorio e ileostomía. Se observó trombosis mesentérica en un paciente tratado médicamente con evolución favorable (0,8%) (tabla 1). No hubo mortalidad operatoria. Al analizar las complicaciones postoperatorias del grupo 1 vs. el grupo 2, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (tabla 2).

En el seguimiento a largo plazo (mediana de 95 meses, RIC: 48-185 meses), 2 pacientes fallecieron por causas no relacionadas a la enfermedad, y uno abandonó sus controles por migración a otro país. En la morbilidad alejada de los 123 pacientes restantes se observó que 48 pacientes (38%) tuvieron una o más complicaciones. El íleo mecánico por bridas fue diagnosticado en 18 pacientes (14%), siendo la complicación más frecuente. Trece de ellos fueron tratados médicamente y los 5 restantes necesitaron resolución quirúrgica (adherenciólisis). Se presentó fístula reservorio-vaginal (FRV) en 9 (12,5%) de las 72 mujeres sometidas a este procedimiento. En 5 de estas pacientes fue secundaria al viraje diagnóstico a enfermedad de Crohn. La reservoritis crónica fue observada en 8 pacientes (6,9%), la pérdida del reservorio en 7 (5%), y el viraje diagnóstico a enfermedad

Tabla 2 Frecuencia de complicaciones postoperatorias en RIARA practicados en forma simultánea vs. diferida con la proctocolectomía

Complicación	RIARA		p
	Simultáneo (n = 24)	Diferido (n = 102)	
Infección herida operatoria	3 (12,5%)	3 (3%)	0,165
Colección pelviana	1 (4%)	4 (4%)	0,9
Íleo prolongado	1 (4%)	2 (2%)	0,94
ITU	1 (4%)	2 (2%)	0,94
Fístula anastomosis	0	2 (2%)	—
Hemoperitoneo	0	2 (2%)	—

Tabla 3 Complicaciones postoperatorias alejadas en RIARA

Complicación	RIARA		p
	Simultáneo (n = 23)	Diferido (n = 100)	
Íleo mecánico	3 (13%)	15 (15%)	0,97
Fístula reservorio-vaginal ^a	5 (38%)	4 (8%)	0,02 ^a
Reservoritis crónica	0	8 (8%)	—
Pérdida del reservorio	1 (4,3%)	6 (6%)	0,98
Enfermedad de Crohn	1 (4,3%)	6 (6%)	0,98

^a Calculado sobre pacientes expuestas al riesgo.

de Crohn en 7 pacientes (5%). Se observaron hernias incisionales que requirieron intervención quirúrgica en 3 pacientes (2,3%) (tabla 3). Cabe destacar que de los 7 pacientes que perdieron su reservorio, solo en 2 de ellos fue secundario a sepsis pelviana crónica derivada de fístula de la anastomosis reservorio-anal. Los 5 restantes evolucionaron tardíamente como una enfermedad de Crohn con compromiso de la pared del reservorio y/o sepsis perianal (fístulas/abscesos), por lo que fue necesario la resección del reservorio. De ellos, 3 habían sido sometidos a proctocolectomía y RIARA y 2 a proctectomía y RIARA.

Al comparar las complicaciones entre el grupo 1 vs. el grupo 2, solo se observó una diferencia significativa en la presencia de FRV, presentándose en 5 mujeres (38%) en las que se realizó el reservorio en forma simultánea vs. 4 (8%) mujeres en las que se realizó en forma diferida ($p=0,02$) (tabla 3).

Discusión

En este estudio no se logró demostrar una diferencia significativa en los resultados quirúrgicos inmediatos a 30 días entre aquellos pacientes sometidos a RIARA en forma simultánea o diferida con la proctocolectomía por CU. La experiencia bibliográfica acumulada no permite una definición categórica al respecto. Teóricamente, en esta serie era esperable que aquellos pacientes sometidos a proctectomía y RIARA tuvieran mejores resultados porque en ellos la confección del reservorio se practicó al menos 5 meses después de la colectomía, cuando los pacientes habían recuperado totalmente su salud, su inmunocompetencia y estado nutritivo, en comparación con los pacientes sometidos a proctocolectomía y RIARA que se operaron por actividad inflamatoria de su CU y que, por lo demás, fueron sometidos a un procedimiento de mayor complejidad. Es nuestra impresión que no se logró demostrar una diferencia significativa a favor de los RIARA practicados en forma diferida porque el número de los RIARA simultáneos es comparativamente bajo. Al respecto es importante destacar que, en los pacientes sometidos a proctocolectomía y RIARA, la indicación operatoria fue analizada por el equipo de tratamiento de enfermedades inflamatorias, el cual cuenta con coloproctólogos, gastroenterólogos y nutriólogos para decidir el momento óptimo de la operación en base al estado nutricional y de inmunocompetencia de los enfermos. Pudiera ser entonces que este riguroso manejo clínico preoperatorio haya influido favorablemente en los resultados quirúrgicos de los RIARA practicados simultáneamente a

la proctocolectomía. Nicholls et al.⁵, en un estudio similar que incluye 128 pacientes con CU, tampoco lograron demostrar una diferencia significativa en los resultados quirúrgicos entre los pacientes que recibieron su reservorio en forma diferida de aquellos en que se practicó el RIARA simultáneo a la proctocolectomía. Además, no lograron identificar factores predictivos de morbilidad, aunque sus resultados sugieren que pacientes con albúmina igual o menor a 4,0g/l y que además estaban recibiendo corticoides tendrían una mayor morbilidad postoperatoria. En la experiencia de la Clínica Mayo⁶, sobre 871 pacientes a quienes se les practicó un RIARA por CU, no se observó una diferencia significativa en la frecuencia de las complicaciones postoperatorias de los pacientes sometidos a proctectomía y RIARA vs. aquellos en que se practicó proctocolectomía y RIARA (23% vs. 30%), así como tampoco en la frecuencia de reoperaciones por sepsis pelviana u obstrucción intestinal. Además, se comunica que la sepsis pelviana se observó en el 6% de toda la serie. Al analizar esta complicación por grupos, observaron que fue estadísticamente más frecuente en los pacientes que se confeccionó el RIARA en forma diferida (11% vs. 5%). Los autores atribuyen estos hallazgos a la presencia de una ileostomía y a las dificultades de disección en la pelvis luego de la colectomía total.

La sepsis pelviana es la complicación más temida por cuanto revela muchas veces filtración de la anastomosis o de las suturas del reservorio que pueden afectar seriamente el futuro del reservorio, y porque es percibida como una falencia en la técnica quirúrgica. Esto hace que la mayoría de los autores comuniquen en sus series la incidencia de sepsis pelviana. En nuestra serie esta cifra es de 4% global en los 2 grupos en estudio, cifras que se comparan favorablemente con las observadas en centros de experiencia en cirugía colorrectal y que varían entre 5 y 17%⁵⁻⁹. Algunos estudios han logrado demostrar que la morbilidad posproctectomía y RIARA es significativamente menor porque la operación se llevó a cabo habitualmente entre 4 y 6 meses después de la colectomía total, en pacientes con buenos parámetros nutricionales y sin el uso de inmunosupresores. Así, en la serie de Penna et al.⁷, la morbilidad global de la serie fue de 30%. Analizados por grupos, esta morbilidad fue de un 15% para los RIARA simultáneos y de 8% para los diferidos. Cifras similares se observan en la experiencia de Nasmyth et al.¹⁰ en relación con el uso de corticoides sistémicos en el preoperatorio. Es interesante citar un estudio retrospectivo de la Cleveland Clinic¹¹ sobre 671 pacientes sometidos a RIARA por CU que fueron divididos en 3 grupos comparables: 1) sin corticoides; 2) con corticoides durante el mes previo a la operación en dosis inferiores a 20 mg/día

de prednisona, y 3) con prednisona sobre 20 mg/día. La incidencia global de complicaciones sépticas fue de 6,6%, sin diferencia significativa entre los 3 grupos. Los autores concluyen que practicar un RIARA con ileostomía de protección en pacientes con CU en tratamiento esteroideal prolongado, no se asocia a un aumento de las complicaciones sépticas.

En el análisis de los resultados quirúrgicos alejados no se observó una diferencia significativa en la frecuencia de complicaciones entre ambos grupos, con excepción de la FRV que fue más frecuente en aquellas pacientes en que se confeccionó el RIARA en forma simultánea. Considerando los 2 grupos, el íleo mecánico por bridas fue la complicación más frecuente, al igual que lo comunicado en otras series^{2,6}. Aunque no es propiamente una complicación quirúrgica, el viraje diagnóstico a una enfermedad de Crohn se observó en el 5% de los pacientes, cifra que es similar a la comunicada por otros autores¹²⁻¹⁴, y que en esta serie se asoció con la presencia de una FRV en 5 pacientes, 3 de las cuales perdieron su reservorio.

Los análisis de las series que comparan la morbilidad inmediata y alejada de los RIARA practicados por CU en forma diferida o simultánea con la proctocolectomía no permiten llegar a conclusiones valederas porque se trata de estudios retrospectivos, en los que no se establece claramente la temporalidad del uso de esteroides en el preoperatorio ni su dosis, y tampoco las cifras de albúmina y/o prealbúmina, que son habitualmente factores que inciden en la morbilidad postoperatoria. Este aspecto de la cirugía de la CU tiene nuevamente plena actualidad derivada del uso de agentes biológicos en el preoperatorio y su impacto en las complicaciones postoperatorias^{2,15}.

Nuestra serie adolece de los mismos defectos y, además, es difícil ponderar en ella el efecto de los primeros años de esta serie en que la vasta mayoría de los pacientes fue sometida a proctectomía y RIARA. Dados resultados satisfactorios con esta técnica, se usó un criterio muy riguroso para seleccionar el tipo de cirugía en pacientes en quienes la indicación operatoria fue el curso crónico de la enfermedad sin respuesta al tratamiento médico, que habitualmente incluía corticoides. Tampoco se evalúa el posible impacto que tiene la introducción de la técnica laparoscópica durante la última década. Sin embargo, los resultados obtenidos en este estudio tienen importancia clínica porque derivan de la observación de un número significativo de pacientes en que no se pudo demostrar una ventaja clínica relevante en los reservorios practicados en forma diferida comparados con los simultáneos a la proctocolectomía.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. Parc Y, Marty J, Lefevre J, Shields C, Chafai N, Tiret E. Restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg.* 2015;262:849-54.
2. Hartley J, Fazio V, Remzi F, Lavery I, Church J, Strong A. Analysis of the outcome of ileal pouch-anal anastomosis in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:1808-15.
3. Zárate A, Zúñiga A, Pinedo G, López F, Molina M, Viviani P. Reservorio ileal con anastomosis reservorio anal por colitis ulcerosa: complicaciones y resultados funcionales a largo plazo. *Rev Med Chil.* 2008;136:467-74.
4. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205-13.
5. Nicholls R, Holt S, Lubowski D. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir: Comparison of two stage vs. three stage stage procedures and analysis of factors that might affect outcome. *Dis Colon Rectum.* 1989;32:323-6.
6. Galandiuk S, Pemberton H, Tsao J, Ilstrup D, Wolff B. Delayed ileal pouch anal anastomosis: Complications and functional results. *Dis Colon Rectum.* 1991;34:755-8.
7. Penna C, Daude F, Parc R, Tiret E, Frileux P, Hannoun L, et al. Previous subtotal colectomy with ileostomy and sigmoidectomy improves the morbidity and early functional results after ileal pouch-anal anastomosis in Ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum.* 1993;36:343-8.
8. Fazio V, Kiran R, Remzi F, Heneghan H, Kirat H, Manilich E, et al. Ileal pouch anal anastomosis. Analysis of outcome and quality of life in 3707 patients. *Ann Surg.* 2013;57:679-85.
9. Orelund T, Fasth S, Nordgren S, Hulten L. The clinical and functional outcome after restorative proctocolectomy. A prospective study in 100 patients. *Int J Colon Dis.* 1989;4:50-6.
10. Nasmyth D, Williams N, Johnston D. Comparison of the function of triplicated and duplicated pelvic ileal reservoirs after mucosal proctectomy and ileo anal anastomosis for ulcerative colitis and adenomatous poliposis. *Br J Surg.* 1986;73:361-6.
11. Ziv Y, Church J, Fazio V, King T, Lavery I. Effect of systemic steroids on ileal pouch anastomosis in patients with ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum.* 1996;39:504-8.
12. Tekkis P, Lovegrove H, Tilney J, Smith P, Sagar A, Shorthouse H, et al. Long term failure and function after restorative proctocolectomy a multicentre study of patients from the UK national ileal pouch registry. *Colorectal Dis.* 2010;12:433-41.
13. Hyman N, Fazio V, Tuckson W, Lavery I. Consequences of ileal pouch-anal anastomosis for Crohn's colitis. *Dis Colon Rectum.* 1991;34:653-7.
14. Deutsch A, McLeod R, Cullen J, Cohen Z. Results of the pelvic pouch procedure in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 1991;34:475-7.
15. Bikhchandani J, Polites S, Wagie A, Habermann E. National trends of 3 versus 2 stage restorative proctocolectomy for chronic ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum.* 2015;58:199-204.