

Caracterización del dolor en pacientes con Enfermedad de Parkinson

Pain characterization in patients with Parkinson's disease

Publicado originalmente en la revista Dor. São Paulo, 2014 apr-jun;15(2):78-82

Maria das Graças Wanderley de Sales Coriolano¹; Jenyffer Monnyk de Siqueira Balbino²; Belvânia Ramos Ventura da Silva²; Etenildo Dantas Cabral¹; Amdore Guescel Asano³; Otávio Gomes Lins⁴; Nadja Maria Jorge Asano⁵



Maria das Graças Wanderley de Sales Coriolano, MD

1. *Universidad Federal de Pernambuco, Departamento de Anatomía, Recife, PE, Brasil.*
2. *Universidad Federal de Pernambuco, Curso de Fisioterapia, Recife, PE, Brasil.*
3. *Universidad Federal de Pernambuco, Hospital de Clínicas, Programa Pro-Parkinson, Recife, PE, Brasil.*
4. *Universidad Federal de Pernambuco, Departamento de Neuropsiquiatría, Recife, PE, Brazil.*
5. *Universidad Federal de Pernambuco, Departamento de Clínica Médica, Recife, PE, Brasil.*

RESUMEN

Fundamentos del método y objetivos: El dolor en la enfermedad de Parkinson es un síntoma muy frecuente, pudiendo incluso preceder al diagnóstico de esta condición. El objetivo de este estudio fue evaluar el dolor de un grupo de pacientes con esta enfermedad en un servicio especializado.

Métodos: Se trata de un estudio observacional sobre el dolor en pacientes con enfermedad de Parkinson en el Hospital de Clínicas de la Universidad Federal de Pernambuco. La muestra obtenida entre julio y agosto del 2011, fue compuesta por 24 sujetos, siendo 17 de ellos varones y 7 mujeres, con edades entre 42 a 50 (media=64,3) años y de 48 a 66 (media=58,7) años, respectivamente. Se utilizó la sesión III de la Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson, la clasificación según el estadio de esta enfermedad de Hoehn e Yahr (HY), el cuestionario de dolor de McGill y el Mini-Mental test.

Resultados: La región específica del cuerpo con dolor más frecuente fue el Raquis Lumbar (50%). Las regiones características con mayor porcentaje de síntomas fueron: el tronco; (66,7%) y los miembros (37,5% - superiores; 37,5% - inferiores). La mayoría de los pacientes refirió dolor en sólo una región del cuerpo (37,5%), aunque de localización variable. No hubo diferencia significativa en el puntaje del cuestionario de McGill. Los pacientes afectados por cuadro rígido akinético presentaron un dolor corporal más extenso, respecto de otras formas clínicas de la enfermedad. La comparación entre las puntuaciones de los índices de McGill, según el síntoma predominante y según el estadio de la enfermedad (HY) no presentó diferencia significativa.

Conclusión. En el presente estudio, todos los pacientes con Enfermedad de Parkinson se quejaron de dolor. Pese a que el dolor representa uno de los síntomas no motores más frecuentes, muchos aspectos del dolor relacionados con la enfermedad de Parkinson necesitan ser investigados, por ejemplo cual sería la mejor categorización del dolor y que metodología podría distinguir mejor los diferentes mecanismos de sus diferentes clases de manifestación. Palabras clave: dolor; enfermedad de Parkinson; escalas de dolor; trastornos de la sensibilidad

Correspondencia: Maria das Graças Wanderley de Sales Coriolano. Av. Prof. Moraes Rego, 1235 50670-901 Recife, PE, Brasil. Correo electrónico: gracawander@hotmail.com

ABSTRACT

Background and objectives. Pain in Parkinson's disease is a very frequent complaint and may precede the diagnoses of the disease. This study aimed at evaluating pain in a group of Parkinson's disease patients from a specialized treatment center.

Methods: This is a observational study of pain in Parkinson's disease patients from the Clínicas Hospital, Federal University of Pernambuco. The convenience sample, obtained between July and August 2011, was made up of 24 individuals, being 17 males and 7 females, aged between 42 and 50 (mean=64.3) years, and 48 and 66 (mean=58.7) years, respectively. Section III of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Hoehn and Yahr (HY) scale according to the stage of the disease, McGill pain questionnaire and Mini Mental State Examination were used.

Results: Specific body region with most frequent pain was lumbar spine (50%). Categorized regions with highest complaint percentages were: trunk (66.7%) and limbs (37.5% upper; 37.5% lower). Most patients have referred pain in a single body region, regardless of analyzing specific or categorized regions (37.5%). There has been no significant difference in proportional scores obtained by each McGill questionnaire score component. Patients with rigid-akinetic Parkinson's disease had higher number of painful body regions. The comparison among McGill indices, according to predominant symptom and according to Parkinson's disease stage (HY) scores has not shown significant differences.

Conclusion: In our study, all Parkinson's disease patients have referred pain. Although pain is one of the most frequent non-motor symptoms, many aspects regarding Parkinson's disease-related pain need further investigation, such as which would be the best pain categorization and which methodology could better distinguish different mechanisms of different types of pain.

Key words: pain; pain measurement; Parkinson's disease; sensory disorders

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurológica progresiva que afecta al 1% de la población mayor de 50 años. Los síntomas clásicos de la EP incluyen bradiquinesia, rigidez, inestabilidad postural y temblor de reposo. Entre los síntomas no motores se destacan los trastornos neuropsiquiátricos, los desórdenes del sueño, las disfunciones autonómicas y algunas formas de trastornos sensoriales^{1,2}.

El dolor ha sido descrito en la EP desde las primeras de la enfermedad,¹ y puede preceder o seguir a los síntomas motores. Los desórdenes sensitivos primarios están descritos entre el 40 al 50 % de la EP y abarcan entumecimiento, hormigueo, ardor, así como también sensaciones de frío, calor y dolor.²

El dolor más frecuente, en ese sentido, es aquél que afecta el miembro más largamente comprometido por los síntomas motores de EP,³ siendo referido por el 30 a 50% de los pacientes, aproximadamente.⁴

Algunas escalas de dolor son bien conocidas: la escala análoga visual (EAV), Escala Visual Numérica (EVN) y la escala de dolor relacionada con las expresiones faciales, las cuales se consideran herramientas unidimensionales para cuantificar la intensidad y severidad del dolor. Por otro lado, los medios multidimensionales evalúan aspectos sensorio-discriminatorios y afectivo-emocionales.⁵ Un método multidimensional muy utilizado es el cuestionario McGill.⁶

Aunque su uso se extienda a todo el mundo, este cuestionario se ha utilizado poco para la evaluación del dolor en la EP.³

De tal modo, el presente trabajo tiene por fin caracterizar el dolor en la EP asistido por un servicio especializado ambulatorio.

MÉTODOS

El presente trabajo es un estudio observacional, analítico, desarrollado por el Programa Pro-Parkinson del Hospital de clínicas de la Universidad Federal de Pernambuco, la cual es de referencia en el Estado de Pernambuco para pacientes con E. La muestra de enfermos, obtenida entre julio y agosto del 2011, fue hecha con pacientes tratados por EP. Nuestro servicio reclutó estos pacientes semanalmente.

La muestra consta de 24 individuos, de ellos 7 hombres y 7 mujeres, con edades entre 42 y 70 años (promedio = 64,3) y 48 y 66 años (promedio = 58,7), respectivamente.

Durante el periodo de estudio, aquellos pacientes con EP que presentaban dolor como parte de su

cuadro clínico, fueron invitados y quienes aceptaron, luego de firmar los términos del libre consentimiento informado, fueron enviados a realizar el Mini Mental State Examination (MMSE)⁷ y presentaron un nivel de comunicación y cognitivo satisfactorio para ser parte de este estudio.

Los pacientes con EP de grado I, II, III o IV, de acuerdo a la versión original de la escala de Hoehn and Yahr Scale⁸, han respondido a la versión Brasileña del cuestionario McGill para dolor.

Estos pacientes fueron evaluados también de acuerdo al síntoma predominante en cada caso.

Para ellos, los valores de la Escala Unificada para el grado de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS, nom Anglosajona)⁹ fueron considerados así: se compararon los resultados de las preguntas 20 (temblor de reposo) y 22 (rigidez) y si la pregunta 20 tenía el valor máximo, ese paciente era incluido en el grupo "tembloroso"; si en cambio era la pregunta 22 la de mayor puntaje, lo era en el grupo "rígido – akinético": sin embargo si no había diferencia, o si ésta era de un punto, el paciente era incorporado al grupo "mixto".

Luego del análisis de distribución de datos, se usaron tests estadísticos no paramétricos.

Se usaron los tests de Friedman y de Kendall para comparar los promedios apareados de más de dos grupos.

El test exacto de Fisher fue usado para la comparación de la frecuencia y el test de Mann-Whitney fue usado para comparar promedios entre dos grupos.

El programa estadístico fue SPSS (versión 17,0) para $p < 0,05$. Este estudio fue aprobado por el comité de ética para la investigación con seres humanos del centro de Ciencias para la Salud de la Universidad de Pernambuco, n. 479/2011.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra la frecuencia de pacientes de acuerdo a las características de la EP.

Tabla 1. Características de pacientes con enfermedad de Parkinson

	Estadios (HY)				Síntomas		
	I	II	III	IV	R	T	M
Pacientes	7	6	10	1	8	15	1
%	29,1	25	41,7	4,2	33,3	62,5	4,2

Síntoma predominante: R: Grupo rígido – akinético; T: Grupo Tembloroso; M: Grupo mixto; % Frecuencia

La región lumbar es aquella con mayor presencia sintomática para dolor en EP, cuando se analizan las regiones somáticas específicas, siendo el tronco la de mayor porcentaje de quejas por dolor.

La tabla 2 destaca la distribución entre los 24 pacientes de la presente muestra

Regiones específicas	Número de ptes	%
Cara	1	4,2
Cuello		
(excepto columna cervical)	4	16,7
Pecho	4	16,7
Raquis cervical	2	8,3
Raquis dorsal	4	16,7
Raquis lumbar	12	50,0
Hombro	6	25,0
Brazo	6	25,0
Antebrazo	2	8,3
Mano	1	4,2
Raíz del miembro inferior		
(ingle, cresta ilíaca)	3	12,5
Muslo	5	20,8
Rodilla	4	16,7
Pierna	5	20,8
Pié	2	8,3
Regiones anatómicas		
Cabeza	1	4,2
Cuello	5	20,8
Tronco	16	66,7
Miembro superior	9	37,5
Miembro inferior	9	37,5

La mayoría de los pacientes han referido dolor en una sola región del cuerpo, sin relación de análisis de regiones específicas o anatómicas (Tabla 3).

Tabla 3. Frecuencia de acuerdo al número de regiones somáticas dolorosas

Número de regiones	Número de ptes.	%
Regiones específicas		
1	9	37,5
2	6	25,0
3	4	16,7
4	3	12,5
5	1	4,2
15	1	4,2
Total	24	100,0
Regiones anatómicas		
1	12	50,0
2	9	37,5
3	2	8,3
4	1	4,2
Total	24	100,0

Las descripciones más frecuentes usadas por los pacientes para caracterizar el dolor fueron fastidioso, palpitante, agudo y agotador (Tabla 4).

Tabla 4. Frecuencia de las descripciones más frecuentes usadas por los pacientes para caracterizar el dolor

Descripciones	Número de ptes.	%
Persistente	14	58,3
Palpitante	13	54,2
Agudo	13	54,2
Fatigoso	13	54,2
Creciente	12	50,0
Fuerte	12	50,0
Desgarrante	12	50,0
Molesto	11	45,8
Irrradiado	11	45,8
Tremendo	10	41,7
Acalambrante	9	37,5
Quemante	9	37,5
Compungido	9	37,5
Extenuante	9	37,5
Debilitante	9	37,5

Tabla 5. Estadística descriptiva de los resultados globales según escala de Mc Gill

Áreas psíquicas	Media		Mediana		Desvío estándar		Mínimo		Máximo	
	Puntaje	%	Puntaje	%	Puntaje	%	Puntaje	%	Puntaje	%
Sensorial	22,8	55,5	23,5	57,3	7,1	17,3	5,0	12,2	34,0	82,9
Afectiva	5,5	40,6	5,5	39,3	3,4	24,8	1,0	7,1	14,0	100,0
Evaluativa subjetiva	2,5	50,8	2,0	40,0	1,7	33,9	1,0	20,0	5,0	100,0
Miscelánea	9,3	54,4	9,5	58,8	2,5	13,9	6,0	35,3	15,0	82,3
Total	39,8	51,6	40,0	51,9	10,8	14,4	13,0	16,9	59,0	76,6
CPI	2,8	56,0	3,0	60,0	1,8	36,0	0	0	5,0	100,0
Puntaje y porcentual en relación al máximo IHD (intensidad habitual del dolor).										

La experiencia dolorosa, descrita en el cuestionario Mc Gill, fue la referida más frecuentemente por los pacientes (Tabla 5). Los tests de Friedman y Kendall han demostrado estrictamente que no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) en los porcentajes (%) señalados en cada componente del valor de Mac Gill, indicando así que no hay predominio entre ellos.

La comparación entre los valores obtenidos según la escala de McGill, de acuerdo a la predominancia sintomática y de acuerdo al estadio de la EP (HY) no ha mostrado diferencia significativa test de (Mann-Whitney, $p > 0,05$).

La asociación del número de regiones dolorosas corporales y los síntomas predominantes muestra una relación significativa, de modo que pacientes con EP del grupo rígido akinético presentan dolor somáticamente más extendido (Tabla 6).

Tabla 6. Asociación de regiones somáticas dolorosas y síntomas predominantes en la Enfermedad de Parkinson

Síntomas	Número de regiones dolorosas en dos categorías n (%)	
	1 o 2	más de 2
Temblor	12 (80)	3 (20)
Rígido – Akinético	2 (25)	6 (75)

Los términos tales como angustiante, horrible y atroz, fueron los más frecuentemente usados para describir la intensidad habitual del dolor (IHD), siendo cada uno de estos términos referidos por el 20.8% de los pacientes.

DISCUSIÓN

El dolor es un síntoma común en la EP y afecta aproximadamente al 80% de los pacientes, siendo a menudo más discapacitante que los síntomas motores.¹⁰

El dolor ha sido más profundamente estudiado, en años recientes, como un síntoma que sustancialmente afecta la calidad de vida de, al menos, un tercio de estos pacientes.¹¹

En nuestros resultados, no hemos hallado correlación entre el promedio etario, y la presencia de dolor en el cuadro clínico, igual que en publicaciones de la literatura reciente.^{12-14.}

Fill et al.⁴ han realizado una minuciosa revisión para evaluar posibles mecanismos, clasificaciones y riesgos potenciales del dolor en la EP, y observaron que la edad no fue considerada sistemáticamente

en todos los estudios, y que la correlación entre los diferentes tipos de dolor y la edad, incluso no fue investigada en algunos trabajos.

En relación al género, algunos estudios sostienen que no existe diferencia entre sexos para la presencia o ausencia de dolor.^{15, 16}

Sin embargo, Beiske et al¹² han reportado que el género femenino fue un predictor significativo para dolor en EP.

Martínez-Martín et al¹⁷ han evaluado 950 pacientes con EP mediante el uso de cifras para síntomas no motores, incluyendo el dolor.

Otros autores no han hallado diferencias en edad, edades de comienzo, duración de la enfermedad y de discapacidad motora entre pacientes de ambos sexos.

Sin embargo, en relación al dolor éste ha sido más frecuente entre pacientes de sexo femenino.

Un trabajo¹⁸ ha descrito que el dolor fue referido como de igual topografía por ambos sexos, aunque en las mujeres fue de mayor prevalencia en regiones cervicales y lumbares.¹⁸ Otros autores han documentado diferencias de efectos con la analgesia opiode, sugiriendo que el sistema inhibitorio endógeno para dolor es menos efectivo en mujeres.¹⁹

La neurofisiología del dolor en la EP no es aún completamente comprendida. La implicancia de la transmisión dopaminérgica en dolor es controvertida, aunque sí la dopamina tenga probablemente un rol en la modulación del dolor central, como sugieren algunos estudios en animales.²⁰

Zambito Marsala et al²¹, mediante el uso de estimulación eléctrica, han observado que el umbral a la tolerancia del dolor es menor en la EP, comparada con individuos normales.

Los mecanismos que involucran las estimulaciones de los ganglios basales están en discusión.²²

Los núcleos basales también están conectados a ciertas áreas relacionadas con el dolor, y las vías eferentes de la Sustancia Nigra establecen conexiones con áreas asociadas al componente afectivo – emocional del dolor.²³

Los estudios de neuroimágenes en humanos han mostrado que la neuromodulación en dolor involucre los receptores dopaminérgicos D2.²⁴

Todos estos hallazgos sugieren que en los pacientes con EP, la función anormal de los núcleos de la base modula el dolor directamente por el incremento o decremento de la propagación de la señal nociceptiva, e indirectamente por medio de la influencia cognitiva y afectiva al interferir en el modo como ellos experimentan e interpretan las señales nociceptivas y el dolor.²⁵

En la publicación de Na26 sobre seis casos autopsiados usando técnicas de inmunohistoquímica, se describió en ella las primeras de retransmisión

del dolor, el compromiso neuronas simpáticas pre y postganglionares y cambios degenerativos en la capa 1 del asta espinal dorsal.

La vasta mayoría de pacientes en esta publicación estaban en estadio III de la escala HY y en el grupo de pacientes con temblor, sin embargo ellos no fueron correlacionados con el grado de dolor que presentaron. De igual modo, la escala HY no fue correlacionada con el dolor, probablemente debido a que la mayor parte de ellos estaban en los estadios 2 y 2.5, representando esto estados de discapacidad mínimos.³

La localización del dolor en nuestros 24 pacientes indica la región lumbar como localización más frecuente, seguidas por hombre y brazo.

En el análisis topográfico, la región del tronco representó el lugar de síntomas de dolor más prevalente, además de los miembros superiores e inferiores.

Los pacientes con EP tuvieron dolor nociceptivo y neuropático, el primero muy frecuente (40- 90%)²⁷ y es típicamente de localización visceral y músculo-esquelética, este último producido la postura anormal, akinesia y rigidez que causan fluctuaciones motoras.

Las publicaciones en relación al dolor en la EP, sus características y prevalencia, son aún conflictivas.

Una revisión sistemática de la literatura ha mostrado que el dolor está frecuentemente más localizado en los miembros inferiores, con casi la mitad de los pacientes con dolor músculo-esquelético (46.4%).²⁸

CONCLUSIONES

En nuestro trabajo todos los casos de EP refirieron padecer dolor.

Aunque éste es uno de los síntomas no motores más frecuentes de la EP, diversos aspectos del dolor relacionado a ella necesitan investigarse, tales como cual sería la mejor clasificación y qué metodología podría distinguir mejor los diferentes mecanismos de este síntoma.

Agradecimientos

Agradecemos al Programa Pro-Parkinson's (Hospital de Clínicas, Universidad Federal de Pernambuco) y a los profesionales comprometidos con este programa que han permitido la recolección de datos utilizados en la presente publicación.

REFERENCIAS

1. Charcot JM. Lectures on diseases of the nervous system. London: Ed. The New Sydenham Society; 1877. 1:137p.
2. Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Dreetz Gjerstad M, Larsen JP. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2008;255(Suppl 5):18-32.
3. Letro GH, Quagliato EM, Viana MA. Pain in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67(3-A):591-4.
4. FilA, Cano-de-la-Cuerda R, Muñoz-Hellín E, Vela L, Ramiro-González M, Fernández-de-Las-Penás C. Pain in Parkinson disease: a review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(3):285-94.
5. Ciena AP, Gatto R, Pacini VC, Picanço VV, Magno IM, Alexandre E. Influência da intensidade da dor sobre as respostas nas escalas unidimensionais de mensuração da dor em uma população de idosos e de adultos jovens. *Semina Cienc Biol Saúde*. 2008;29(2):201-12.
6. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975;1(3):277-99.
7. Folstein MF, Folstein SF, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98.
8. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 2001;57(10 Suppl 3):S11-26.
9. Fahn S, Elton RL. The unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, (editors). *Recent developments in Parkinson's disease*. Florhan Park, NJ: Mac Millian Health Care Information; 1987. 293-304p.
10. Sage JL. Pain in Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2004;6(Suppl 3):191-200.
11. Wasner G, Deuschl G. Pains in Parkinson disease—many syndromes under one umbrella. *Nat Rev Neurol*. 2012;17(8):284-94.
12. Beiske AG, Loge JH, Rønningen A, Svensson E. Pain in Parkinson's disease: prevalence and characteristics. *Pain*. 2009;141(1-2):173-7.
13. Tinazzi M, Del Vesco C, Fincati E, Ottaviani S, Smania N, Moretto G, et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(7):822-5.
14. Lee MA, Walker RW, Hildreth TJ, Prentice WM. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *J Pain Symptom Manage*. 2006;32(5):462-9.
15. Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron DC. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1986;1(1):45-9.
16. Hanagasi HA, Akat S, Gurvit H, Yazici J, Emre M. Pain is common in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113(1):11-3.
17. Martinez-Martin P, Falup Pecurariu C, Odin P, van Hilten JJ, Antonini A, Rojo-Abuin JM, et al. Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2012;259(8):1639-47.
18. Scott B, Borgman A, Engler H, Johnels B, Aquilonius SM. Gender differences in Parkinson's disease symptom profile. *Acta Neurol Scand*. 2000;102(1):37-43.
19. Bernal SA, Morgan MM, Craft RM. PAG mu opioid receptor activation underlies sex differences in morphine antinociception. *Behav Brain Res*. 2007;177(1):126-33.
20. Dennis SG, Melzack R. Effects of cholinergic and dopaminergic agents on pain and morphine analgesia measured by three pain tests. *Exp Neurol*. 1983;81(1):167-76.
21. Zambito Marsala S, Tinazzi M, Vitaliani R, Recchia S, Fabris F, Marchini C, et al. Spontaneous pain, pain threshold, and pain tolerance in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2011;258(4):627-33.
22. Schapira AH. Aetiopathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2011;258(Suppl 2):S307-10.
23. Burkey AR, Carstens E, Jasmin L. Dopamine reuptake inhibition in the rostral agranular insular cortex produces antinociception. *J Neurosci*. 1999;19(10):4169-79.
24. Hagelberg N, Jääskeläinen SK, Martikainen IK, Mansikka H, Forssell H, Scheinin H, et al. Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: a review. *Eur J Pharmacol*. 2004;500(1-3):187-92.
25. Truini A, Frontoni M, Cruccu G. Parkinson's disease related pain: a review of recent findings. *J Neurol*. 2013;260(1):330-4.
26. Braak H, Sastre M, Bohl JR, de Vos RA, Del Tredici K. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol*. 2007;113(4):421-9.
27. Wasner G, Deuschl G. Pains in Parkinson disease—many syndromes under one umbrella. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(5):284-94.
28. Broen MP, Braaksmma MM, Patijn J, Weber WE. Prevalence of pain in Parkinson's disease: a systematic review using the modified QUADAS tool. *Mov Disord*. 2012;27(4):480-4.