

La trascendencia de poseer un riñón único funcional en los niños

Margarita Monge Zamorano¹, M^a Isabel Luis Yanes², M^a José Hernández Hernández³, Fátima Fraga Bilbao⁴, Teresa Moraleda Mesa², Patricia Tejera Carreño², Víctor García Nieto²

¹Centro de Salud de Tacoronte, ²Sección de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, ³Unidad de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario de Canarias, ⁴Centro de Salud Dr. Guigou

Resumen

Nacer con un riñón único funcional (RUF) o adquirirlo en la infancia no es una situación benigna porque puede dar como resultado algún daño renal antes de la edad adulta, en más del 50% de los afectados.

El seguimiento en todos los niños con RUF es imprescindible para prevenir otras causas de hiperfiltración glomerular, como la obesidad y las dietas ricas en sal o proteínas; así como evitar los nefrotóxicos y el tabaco.

Los donantes de riñón vivo adultos tienen un mejor pronóstico, aunque recientemente se ha comunicado una disminución de la esperanza de vida de 0.5 a 1 año en la mayoría de ellos, en relación con un aumento en el riesgo cardiovascular.

La búsqueda de hipertensión, albuminuria y/o un filtrado glomerular algo reducido es imprescindible en cualquier individuo (niños y adultos) con un RUF porque no produce síntomas específicos y un tratamiento temprano de estos factores puede disminuir las lesiones secundarias.

Palabras clave:

Riñón único funcional, niños, albuminuria, hipertensión arterial, filtrado glomerular, insuficiencia renal crónica

Abstract

Being born with or acquiring in childhood a solitary functioning kidney (SFK) is not a benign condition because it results in any renal injury in over 50% of those affected before adulthood.

Follow-up in all children with a SFK is imperative preventing other causes of glomerular

hyperfiltration, such as obesity and diets enriched in salt or proteins.

Adult live kidney donors have a better prognosis, although a decreased life expectancy by 0.5–1 year in most of them has been reported recently, in relation to an increased in cardiovascular risk.

Screening for hypertension, albuminuria and a mildly reduced GFR seem imperative in any individual (children and adults) with a SFK because they do not result in specific complaints and an early treatment may diminished secondary consequences.

Key words:

Renal functioning kidney, children, albuminuria, hypertension, glomerular filtration rate, renal chronic disease

Introducción

Existe la idea entre la población general, e incluso entre muchos médicos, de que tener un solo riñón carece de importancia. Este concepto, un tanto equivocado, procede de los primeros estudios realizados en donantes vivos, en los que, tras 20 años de seguimiento, no se habían encontrado alteraciones importantes, a excepción de un discreto aumento de la tensión arterial (TA) y una leve proteinuria^{1,2}. Los resultados probablemente eran tan buenos porque los donantes, no sólo pertenecían a la población joven y sana, sino que además habían sido sometidos a una evaluación de la función renal y de los factores de riesgo cardiovascular, siendo rechazados cuando aparecía algún dato anormal. Por otro lado, el seguimiento de 20 años es relativamente corto para evaluar las consecuencias de la hiperfiltración glomerular, que es el mecanismo que conduce al daño renal en estos casos.

¿Existe riesgo de progresión a insuficiencia renal?

Estudios más recientes, a más largo plazo, establecen que el riesgo relativo de padecer insuficiencia renal crónica (IRC) se multiplica en los donantes sanos por 3, 4 o 5, en algunas series³, e incluso por 8 y hasta por 11, según otras⁴.

Aunque el riesgo absoluto de padecer insuficiencia renal terminal (IRT) es pequeño, los estudios publicados por Kiberd y Tennanankore⁵, que analizan la potencial pérdida de años de vida en donantes de USA, concluyen que la esperanza de vida se acortaría de 0,5 a 1 año en los donantes sanos. Estos autores incluso plantean la posibilidad de preguntar a los candidatos si están dispuestos a donar entre medio y un año de vida, como forma de hacer visible el riesgo que conlleva la donación.

Estudios a largo plazo en cohortes grandes de donantes han demostrado que la mortalidad precoz en los donantes no se debe a la insuficiencia renal terminal en sí, sino a los factores de riesgo cardiovascular, como es el incremento de la TA⁶

Teniendo en cuenta que cada año hay unos 30.000 donantes vivos en el mundo⁷, la importancia de las medidas preventivas en este grupo es evidente.

Los cambios que aparecen en el riñón remanente cuando se quita un riñón sano han sido motivo de estudio en humanos y también en animales. Se ha comprobado que la adaptación es muy rápida tras la nefrectomía.

Desde el punto de vista funcional, inmediatamente aumenta el flujo plasmático renal efectivo, el coeficiente de ultrafiltración glomerular y el gradiente de presión hidráulica trans-capilar, todo ello conduce a un aumento de la filtración glomerular (FG) individual de cada nefrona, y por tanto a un aumento del FG global⁸. Estudios recientes en animales, han venido a confirmar la teoría que Brenner^{9,10} ya estableció en 1992, según la cual, cuando disminuye el número de nefronas, se produce una hiperfiltración en los glomérulos restantes que, aunque es compensatoria al principio, con el tiempo es la responsable de las lesiones que conducen a la IRC (figura 1). Esta compensación nunca es total, sino

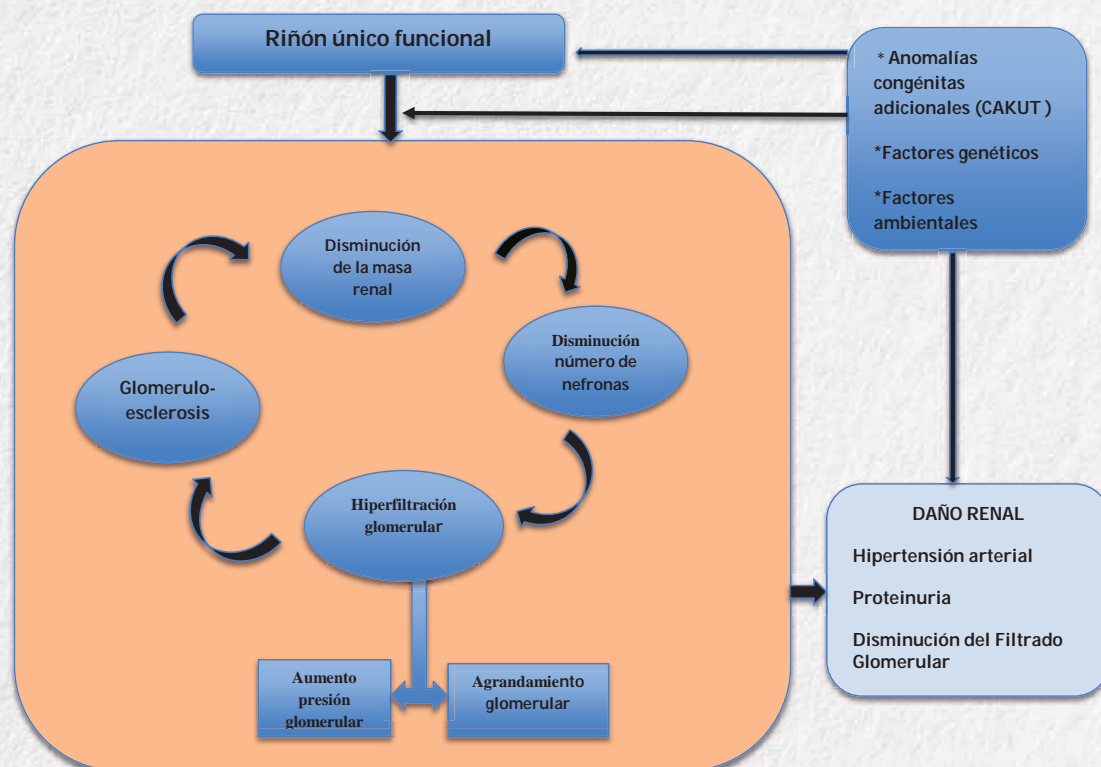


Figura 1. Mecanismos que producen el daño renal en el riñón único funcional. Tomada de: Clinical Implications of the Solitary Functioning Kidney Rik Westland, Michiel F. Schreuder, Johannes B. van Goudoever, Simone Sanna-Cherchi, Joanna A.E. van Wijk Clin J Am Soc Nephrol. 2014 May 7; 9(5): 978–986

que, con un sólo riñón se llega a alcanzar el 65-70% del FG previo a la nefrectomía, en el adulto¹¹.

Los mecanismos responsables de la hiperfiltración adaptativa en el donante, han sido atribuidos a la hiperperfusión e hipertrofia de los glomérulos remanentes, pero no al desarrollo de hipertensión glomerular después de la nefrectomía, a diferencia de lo que ocurre en la diabetes^{12,13}.

Además de la hiperfiltración, existen factores individuales que pueden hacer llegar antes a la IRC a algunos donantes; Se han descrito factores individuales que pueden explicar un inicio más temprano de la IRC, como son las enfermedades renales genéticas, como ocurre en las personas con ciertas variantes de la secuencia de codificación de la apolipoproteína L1, que se asocian con padecer enfermedad renal. En este sentido, las guías KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*)¹⁴ actualmente recomiendan hacer estudio genético a los posibles donantes de riñón vivo con antepasados del África subsahariana, dónde es más frecuente, y así informar a los candidatos que tengan dos alelos de riesgo APOL1.

Desde el punto de vista estructural, también se producen cambios en las nefronas del tipo de hipertrofia e hiperplasia, aunque más tardiamente¹⁵ Desde hace décadas se sabe que la síntesis de ARN y ADN comienza ya 12 horas después de la nefrectomía y permanece aumentada hasta

que se produce un crecimiento compensatorio suficiente. Se conocen varios factores implicados que influyen en este crecimiento renal compensatorio, entre ellos las hormonas endógenas, y los factores de crecimiento, como el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1).

En relación a la hipertrofia celular, se sabe que es la principal respuesta compensatoria, y que es en el túbulo proximal y en las células endoteliales peri-tubulares, dónde se produce mayor hipertrofia. Estas células tubulares aumentan no sólo en volumen, sino también en contenido de proteínas; sin embargo, después de unos pocos días, ya casi no hay proliferación como se deduce de un índice mitótico casi sin cambios.

Aunque todavía no se conocen claramente los genes diana, ni las vías metabólicas que puedan estar involucradas en la regulación inmediata de la respuesta compensatoria de crecimiento, se sabe que la nefrectomía unilateral causa activación de genes involucrados en el ciclo celular y en el metabolismo¹⁶.

La gravedad de la IRC y los resultados renales a largo plazo vienen determinados por varios factores, como son: el número de nefronas remanentes, el número de años que se vive con un sólo riñón, las comorbilidades concomitantes y el estilo de vida (incluidos los hábitos alimenticios); así por ejemplo, todo lo que aumente la hiperfiltración glomerular, empeorará la función renal¹⁷

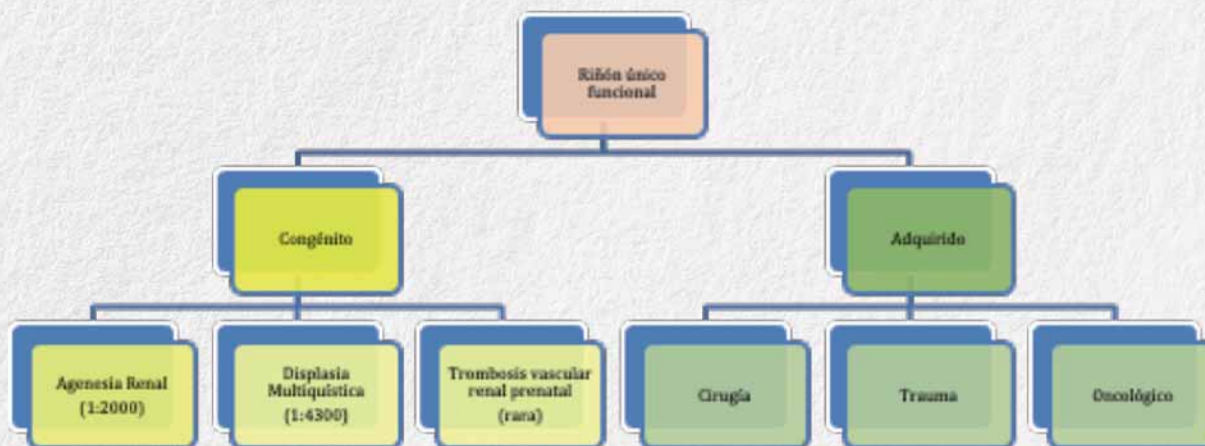


Figura 2. Causas de Riñón único funcional en niños

¿Qué ocurre con los niños?

El caso de los niños es peculiar, y muy diferente a los adultos en cuanto al pronóstico, que en general, es mucho peor, entre otras cosas porque van a pasar muchos más años con un solo riñón, y porque la hiperfiltración es mucho mayor cuando se pierde uno de los riñones pronto, que cuando se pierde en la vida adulta (aumento del FG del 100% vs 50%)¹⁸.

EL RUF puede ser congénito (RUFc) con una incidencia de 1:1400 recién nacidos, o adquirido (RUFa) cuando se produce tras nefrectomía por razones urológicas, oncológicas, traumatismos etc. . Las principales causas de RUFc son la agenesia renal (1:2000 RN) y la displasia renal multiquística (1:4300 RN); aunque más rara, la trombosis vascular renal prenatal también se ha descrito como causa 19 (figura 2).

Recientemente, se ha publicado que el 50% de los niños con RUF en la infancia (bien congénito o bien adquirido posteriormente) desarrollarán daño renal antes de la edad adulta. El riesgo está disminuido en los casos en que hay hipertrofia vicariante del RUF (25-50% de los casos detectados prenatalmente), la explicación probablemente sea el aumento del número de nefronas, que se incrementarían intraútero¹⁸

En la mayoría de los casos neonatales de RUF el diagnóstico se hace en los controles ecográficos prenatales, pero se sabe que el cribado con ecografía prenatal, pasa por alto hasta un 38% de los casos de agenesia renal unilateral¹⁸

En los casos de RUF que se asocian a otras malformaciones, renales o extra-renales, se sospecha que exista una causa genética, aunque la mayoría de las veces, no se pueda llegar a determinar todavía; En este sentido, el estudio KIMONO (*Kidney of Monofunctional Origin*)²⁰, que incluyó 206 niños con RUF, demostró que la lesión renal ya está presente a edades tempranas, siendo más frecuente en niños con anomalías congénitas del tracto urinario [(*Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract* (CAKUT))] ipsilaterales.

Por otro lado, el hecho de que la incidencia de CAKUT en la población general sea

mucho menor (1/500 recién nacidos vivos)²¹, que en los niños con RUF (llega a ser del 15–38%)^{19,22} apunta también hacia una causa genética. De manera similar, en el estudio ESCAPE²³, que incluyó 99 pacientes con displasia renal, el 15% presentaban mutaciones, en TCF2 o PAX2, y más raramente en EYA1, SALL1 y SIX1. A su vez, Wu et al.²⁴, en otra serie de 89 pacientes chinos con RUF, encontraron que un 10% de casos podrían deberse a mutaciones patogénicas nuevas o raras, en genes relacionados con la nefrogénesis. Los autores identificaron diez mutaciones conservadas (9 mutaciones sin sentido y 1 mutación por delección) en SALL1, EYA1, RET, HNF1B, DSTYK, WNT4 y SIX5. Estas mutaciones eran nuevas o raras y fueron identificadas mediante una revisión de la literatura realizada entre una gran cohorte de pacientes chinos con agenesia renal unilateral y no se encontraban en ninguno de los controles étnicamente similares.

Teniendo en cuenta, que la hiperfiltración es el mecanismo que con los años va a producir lesión, hay que recomendar evitar cualquier otro factor que se sabe que aumenta también la hiperfiltración, en especial la obesidad y la ingesta de sal. Además, como las primeras manifestaciones de daño renal no producen síntomas (albuminuria, HTA y reducción leve-moderada del FG), es imperativo el seguimiento periódico de los niños y adultos con RUF a lo largo de toda su vida, comenzando cuando se diagnostica, con el fin de detectar pronto los primeros datos de daño renal, cuando todavía son asintomáticos, para poder controlarlos y conseguir minimizar los daños.

Seguimiento

En relación al seguimiento que hay que hacer a los pacientes a los que se detecta un RUF, no hay consenso en el momento actual. Las guías KDIGO consideran como IRC en estadio 1, el hecho de tener un solo riñón, a pesar de no tener ningún otro dato de función renal alterada²⁵; por ello, a todo paciente con RUF, aunque no tenga ninguna otra alteración, habría que diagnosticarlo como IRC grado G1.

Además, hay que tener en cuenta que existen otros factores que pueden influir de manera decisiva, como es la dotación ne-

fronal baja que se sabe que se asocia con mayor riesgo de padecer IRC en la edad adulta, como sucede con más frecuencia en personas que fueron niños prematuros o con bajo peso al nacimiento ²⁶.

Con respecto al número de nefronas con las que un individuo nace, se sabe que es muy variable, con una media entre 900.000 a 1 millón por riñón, pero con grandes variaciones individuales, pudiendo llegar de 200.000 a más de 2.5 millones). Como después de la semana 36 en el humano, no se forman nuevas nefronas, aunque la maduración renal continúa durante meses y hasta años, el número de nefronas con que el individuo cuenta en la semana 36 de gestación sólo puede disminuir a lo largo de su vida²⁷.

El riñón en desarrollo es muy vulnerable a las agresiones intrauterinas y neonatales, y se puede alterar intraútero en respuesta a un entorno subóptimo, convirtiendo al individuo en más vulnerable para desarro-

llar IRC a lo largo de su vida²⁷. Aunque la tecnología actual todavía no permite hacer un seguimiento adecuado en humanos de los factores que alteran la programación renal en el feto, y de los periodos ventana en que lo hacen, estudios eco-gráficos han demostrado que el periodo más sensible para que estímulos adversos produzcan una mayor reducción en el crecimiento renal en los fetos pequeños para la edad gestacional ocurrió entre la 26 y la 34 semanas de gestación, y que dicha reducción de la masa renal persistió hasta el nacimiento²⁸

Estudios en modelos animales han demostrado que agresiones intrauterinas breves de 24-48 horas de duración, pueden producir una disminución de la masa nefronal, a condición de que se produzca en unos días determinados, que suelen ser diferentes según las especies animales y que coinciden con la fase temprana del desarrollo renal²⁶. Aunque la mayoría de los estudios describen causas que dismi-



Figura 3. Riñón único funcional en niños. Pronóstico

nuyen el número de nefronas en fetos^{29,30}, Lelievre-Pegorier et al.³¹ demostraron que también es posible aumentar el número de nefronas en fetos de ratas; así, con una dosis única de ácido retinoico administrada a ratas preñadas el día 11 de gestación, consiguieron aumentar el 20% la dotación de nefronas de la descendencia. Este hallazgo, aunque todavía no extrapolable a los humanos es de una gran trascendencia.

Epílogo

Como resumen, (figura 3) en la actualidad sabemos que el diagnóstico de RUF en los niños tiene un pronóstico bastante peor, en general que en los adultos. Las medidas de protección no farmacológicas son extremadamente importantes (ingesta moderada de proteínas y sodio, así como evitar agentes nefrotóxicos, la obesidad y el tabaco). El control debe hacerse de por vida, incluyendo tensión arterial, albuminuria, y función renal³². Aún en ausencia de otros factores de riesgo (CAKUT o disminución del FG, hipertensión o albuminuria) el grupo de la Universidad de Columbia USA liderado por Westland³³ recomienda hacer controles anuales de tensión arterial y albuminuria a todos los niños con RUF y ecografía cada cinco años hasta los 15 ó 16 años. No hay consenso sobre cuándo comenzar las intervenciones farmacológicas en adultos ni en niños; tampoco hay consenso en la frecuencia de controles en los niños. Las pruebas básicas de función renal (capacidad de concentración, albuminuria y eliminación de NAG) tan utilizadas por nuestro Grupo³⁴⁻³⁷, pueden evitar punciones a los niños pequeños, ya que se realizan en orina y en el caso de que las tres pruebas se muestren normales, se puede evitar la extracción de sangre porque sabemos que la función renal tanto glomerular como tubular será normal, con muy poco margen de error. Así, un test de estímulo con desmopresina, si la osmolalidad urinaria máxima es mayor de 800 mOsm/kg, junto con índices albumina/creatinina y NAG/creatinina en rango normal, permiten asumir que la función renal es normal. Para la valoración del crecimiento renal adecuado se utiliza la ecografía que se puede valorar en función de la edad³⁸. Asimismo, se ha propuesto valorar mediante ecografía el volumen renal en lugar de la longitud como un mejor marcador³⁹.

Bibliografía

1. Sommerer C, Morath C, Andrassy J, Zeier M. The long-term consequences of living-related or unrelated kidney donation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 Suppl 4:iv45-47
2. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, Rogers T, Bailey RF, Guo H et al. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med* 2009; 360:459-469
3. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA* 2014; 311:579-586
4. Tantisattamo E, Dafoe DC, Reddy UG, Ichii H, Rhee CM, Streja E et al. Current Management of Patients With Acquired Solitary Kidney. *Kidney Int Rep* 2019; 4:1205-1218.
5. Kiberd BA, Tennankore KK. Lifetime risks of kidney donation: a medical decision analysis. *BMJ Open* 2017; 7:e016490
6. Haugen AJ, Hallan S, Langberg NE, Dahle DO, Pihlstrøm H, Birkeland KI et al. Increased long-term risk for hypertension in kidney donors - a retrospective cohort study. *Transpl Int* 2020; 33:536-543
7. Horvat LD, Shariff SZ, Garg AX. Global trends in the rates of living kidney donation. *Kidney Int* 2009; 75:1088-1098
8. er Wee PM, Tegzess AM, Donker AJ. Pair-tested renal reserve filtration capacity in kidney recipients and their donors. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:1798-1808
9. Neuringer JR, Brenner BM. Glomerular hypertension: cause and consequence of renal injury. *J Hypertens Suppl* 1992; 10:S91-97
10. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996; 49:1774-1777
11. Delanaye P, Weekers L, Dubois BE, Cavalier E, Detry O, Squifflet JP et al. Outcome of the living kidney donor. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:41-50
12. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJ, van Raalte DH et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: Mechanisms, clinical significance, and treatment. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:1023-1039
13. Lenihan CR, Busque S, Derby G, Blouch K, Myers BD, Tan JC. Longitudinal study of living kidney donor glomerular dynamics after nephrectomy. *J Clin Invest* 2015; 125:1311-1318
14. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the evaluation and care

- of living kidney donors. *Transplantation* 2017; 101 (8S Suppl 1):S1-S109
15. 15. Hayslett JP. Functional adaptation to reduction in renal mass. *Physiol Rev* 1979; 59:137-164
 16. 16. Hauser P, Kainz A, Perco P. Transcriptional response in the unaffected kidney after contralateral hydronephrosis or nephrectomy. *Kidney Int* 2005; 68:2497-2507
 17. 17. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional management of chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2017; 377:1765-1776
 18. 18. Schreuder MF. Life with one kidney. *Pediatr Nephrol* 2018; 33:595-604
 19. 19. Cavagnaro F. El riñón único funcionante. *Arch Latin Nefr Ped* 2020; 20:17-22.
 20. 20. Westland R, Schreuder MF, Bökenkamp A, Spreeuwenberg MD, van Wijk JA. Renal injury in children with a solitary functioning kidney - the KIMONO study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:1533-1541
 21. 21. Lankadeva YR, Singh RR, Tare M, Moritz KM, Denton KM. Loss of a kidney during fetal life: long term consequences and lessons learnt. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 306: F791-F800
 22. 22. Urisarri A, Gil M, Mandiá N, Aldamiz-Echevarría L, Iria R, González-Lamuño D et al. Retrospective study to identify risk factors for chronic kidney disease in children with congenital solitary functioning kidney detected by neonatal renal ultrasound screening. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97:e11819
 23. 23. Weber S, Moriniere V, Knüppel T, Charbit M, Dusek J, Marco Ghiggeri G et al. Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2864-2870
 24. 24. Wu H, Xu Q, Xie J, Ma J, Qiao P, Zhang W et al. Identification of 8 novel mutations in nephrogenesis-related genes in chinese han patients with unilateral renal agenesis. *Am J Nephrol* 2017; 46:550-563
 25. 25. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Accesible en: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf (último acceso 24-10-2020)
 26. 26. White SL, Perkovic V, Cass A. Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:248-261
 27. 27. Bertram JF, Douglas-Denton RN, Diouf B, Hughson MD, Hoy WE. Human nephron number: implications for health and disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:1529-1533
 28. 28. Kett MM, Denton KM. Renal programming: cause for concern? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; 300:R791-R803
 29. 29. Konje JC, Bell SC, Morton JJ, de Chazal R, Taylor DJ. Human fetal kidney morphometry during gestation and the relationship between weight, kidney morphometry and plasma active renin concentration at birth. *Clin Sci (Lond)* 1996; 91:169-175
 30. 30. Ortiz LA, Quan A, Zarzar F, Weinberg A, Baum M. Prenatal dexamethasone programs hypertension and renal injury in the rat. *Hypertension* 2003; 41:328-334
 31. 31. Lelievre-Pegorier M, Vilar J, Ferrier ML, Moreau E, Freund N, Gilbert T et al. Mild vitamin A deficiency leads to inborn nephron deficit in the rat. *Kidney Int* 1998; 54:1455-1462
 32. 32. Cochat P, Febvey O, Bacchetta J, Bérard E, Cabrera N, Dubourg L. Towards adulthood with a solitary kidney. *Pediatr Nephrol* 2019; 34:2311-2323
 33. 33. Westland R, Schreuder MF, van Goudoever JB, Sanna-Cherchi S, van Wijk JA. Clinical implications of the solitary functioning kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:978-986
 34. 34. García Nieto V, Luis Yanes MI, Monge Zamorano M, Hernández González MJ, Peralta Aros C, Garin HE. Renal concentrating capacity as a marker for glomerular filtration rate. *Acta Paediatr* 2008; 97:96-99
 35. 35. García Nieto VM, Luis Yanes MI, Arango Sancho P, Sotoca Fernández J. Utilidad de las pruebas básicas de estudio de la función renal en la toma de decisiones en niños con pérdida de parénquima renal o dilatación de la vía urinaria. *Nefrología* 2016; 36: 222-231
 36. 36. Expósito Escudero J, García Nieto V, Arango Sancho P, González Hernández G, Luis Yanes MI. Utilidad de la osmolalidad urinaria máxima en el pronóstico evolutivo de la enfermedad renal. *Can Pediatr* 2015; 39:127
 37. 37. Garcia-Rojas A, Solorza N, de la Barreda L, Salvador Cañibano M, Molina-Suárez R, Luis-Yanes MI et al. Long-term renal function in children with solitary functioning kidney at birth. *Pediatr Nephrol* 2017; 32:907
 38. 38. Pediatric Kidney Size Percentile Calculator. <https://radiology-universe.org/calculator/pediatric-kidney-sizes/calculator.php>
 39. 39. Vujic A, Kosutic J, Bogdanovic R, Prijic S, Milicic B, Igrutinovic Z. Sonographic assessment of normal kidney dimensions in the first year of life -- a study of 992 healthy infants. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1143-1150