

**seram**

Sociedad Española de Radiología Médica

**34**

Congreso Nacional

PAMPLONA  $\frac{24}{27}$  MAYO 2018

Palacio de Congresos Baluarte

23 mayo Cursos Precongreso

# **EVALUACIÓN DEL TRAUMATISMO FACIAL: PASO A PASO PARA NO OLVIDARNOS NADA**

Ana Belén Barba Arce, Eduardo Herrera Romero, Paula Gallego Ferrero, Carmen González-Carrero Sixto, Adrián Alberto Cardín Pereda, Alexandra De Diego Díez

*Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.*

# OBJETIVO DOCENTE

- Repasar la anatomía de las estructuras anatómicas de la cara.
- Revisar los diferentes tipos de fracturas faciales, analizando sus características radiológicas.
- Describir el protocolo adecuado de estudio mediante Tomografía Computerizada (TC).
- Adquirir una sistemática de estudio ante un trauma facial para no dejarnos nada sin evaluar.

# REVISIÓN DEL TEMA

## INTRODUCCIÓN

- Los mecanismos más frecuentes de lesiones faciales son caídas, lesiones deportivas, accidentes automovilísticos, accidentes de trabajo, embestidas y agresiones por puñetazos u objetos.
- El examen físico de los pacientes con traumatismo facial generalmente está limitado por la presencia de edema, hemorragia y lesiones de partes blandas, por lo que las técnicas de imagen son fundamentales para la identificación y caracterización de las fracturas.
- La tomografía computarizada (TC) es la técnica de elección para la evaluación ósea y de las partes blandas, ya que proporciona información muy detallada y útil para el diagnóstico y permite realizar reconstrucciones volumétricas y multiplanares, necesarias para un adecuado manejo por parte del cirujano.
- En esta revisión, describiremos una sistemática de estudio para no olvidarnos ninguna región facial sin evaluar. Dividimos la cara en cinco regiones anatómicas: nasal, orbitaria, cigomática, maxilar y mandibular. Estas regiones están conectadas por cuatro contrafuertes verticales y cuatro horizontales que están anclados directamente o por medio de otro contrafuerte a la base del cráneo, dando soporte a la cara.

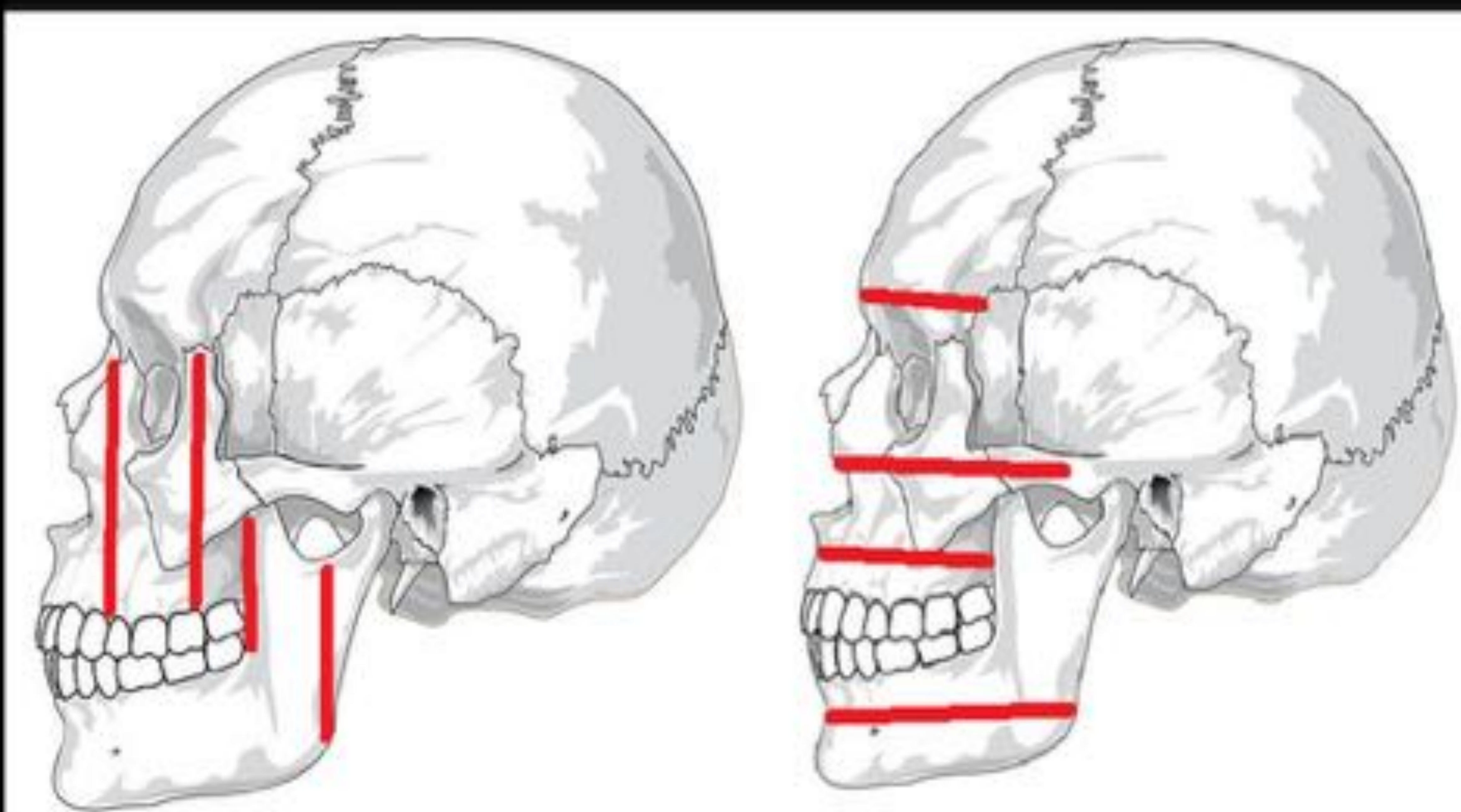
## PROTOCOLO DE TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA MULTIDETECTOR (TCMD)

- Aunque las radiografías simples pueden ser útiles en casos de lesiones aisladas, la TC es la modalidad más útil para evaluar la lesión facial.
- La TCMD tiene la ventaja de la rápida adquisición de las imágenes, con menos artefactos de movimiento y posibilidad de realizar reconstrucciones bidimensionales en múltiples planos (axial, coronal y sagital). La TC muestra una excelente delineación de los huesos y puede detectar pequeños fragmentos.
- El grosor de corte debe ser fino (p. ej., 0.625 mm en un escáner de 64 cortes). El campo de visión debe extenderse desde los senos frontales hasta la mandíbula. Las imágenes axiales se deben reconstruir con algoritmos de hueso y de partes blandas con un grosor de corte de 1,25 mm para visión estándar, haciendo reconstrucciones en los planos coronal y sagital en todos los casos.
- Se debe usar una imagen de origen de 0,625 mm para producir imágenes tridimensionales en todos los casos de fractura.
- Se ha demostrado que la creación de imágenes tridimensionales ayuda a diagnosticar y tratar una lesión facial compleja y multiplanar.

## EVALUACIÓN DEL TRAUMA FACIAL

- Aunque la anatomía más fina de la cara es compleja y a menudo abrumadora, existen unas bases organizativas para la anatomía facial que pueden ayudar a guiar al radiólogo en la evaluación del traumatismo facial.
- La cara se puede organizar en **cinco regiones anatómicas**:
  - Nasal
  - Orbitaria
  - Cigomática
  - Maxilar
  - Mandibular
- Las lesiones en la cara se pueden clasificar según afecten:
  - una única región
  - varias regiones
  - múltiples regiones contiguas (p. ej., fracturas en región media de la cara o fracturas panfaciales).

- Un segundo concepto que es útil para evaluar las imágenes asociadas con el trauma facial es el **concepto de contrafuerte**.
- La cara se compone de las cinco regiones anteriormente mencionadas, que a su vez están soportadas por contrafuertes horizontales y verticales. Las fuerzas dirigidas hacia la cara se distribuyen a lo largo de estos contrafuertes, dando lugar a patrones característicos de fractura.
- Los contrafuertes verticales de la cara incluyen las conexiones entre el maxilar y los huesos nasales (nasomaxilar), cigomático (cigomaticomaxilar) y pterigoides (pterigomaxilar), así como la unidad rama / cóndilo de la mandíbula.
- Los contrafuertes horizontales de la cara, también conocidos como los "contrafuertes anteriores", incluyen los contrafuertes frontal, cigomático, maxilar y mandibular.



**Fig. 1:** Contrafuertes verticales y horizontales de la cara.  
A. Los contrafuertes verticales de la cara son nasomaxilar, cigomaticomaxilar, pterigomaxilar y rama / cóndilo de la mandíbula.  
B. Los contrafuertes horizontales de la cara incluyen el frontal, cigomático, maxilar y mandibular.

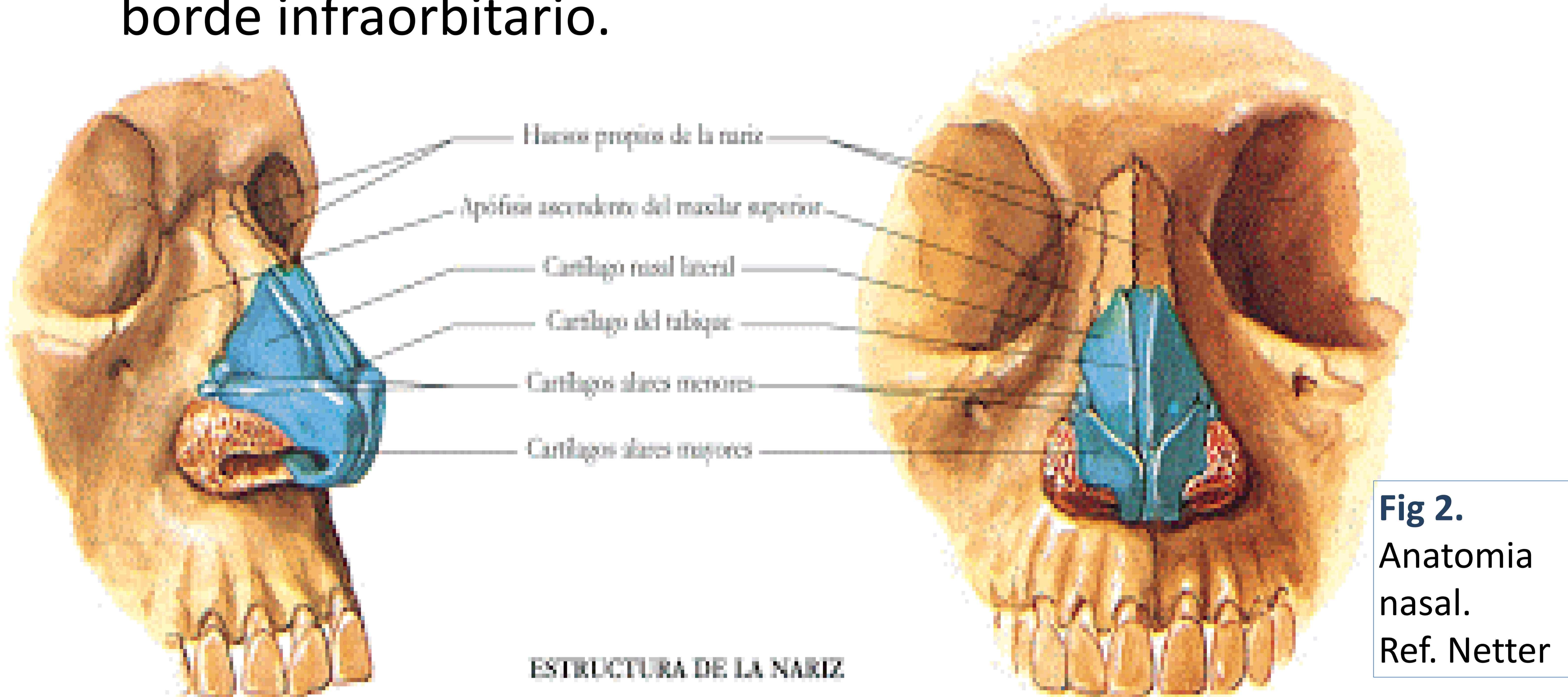
**Cuando hay un traumatismo facial, el radiólogo debe seguir estos PASOS PARA NO OLVIDAR NADA sin evaluar:**

1. Detectar el tipo de lesión (fractura, partes blandas).
2. Localización, extensión y número de fracturas. Si seguimos un orden anatómico no olvidaremos ninguna región sin evaluar: 1. Nasal, 2. Orbita, 3. Cigomático, 4. Maxilar, 5. Mandibular.
3. Determinar el tipo de fractura (clasificación).
4. Determinar el desplazamiento de los fragmentos óseos.
5. Detectar lesiones extrafaciales asociadas (intracraneal, columna cervical ...).
6. Valorar la permeabilidad de la vía aérea.
7. Valorar el riesgo de infección.

## TIPOS DE FRACTURAS FACIALES

### 1. REGIÓN NASAL

La región nasal, está compuesta por los huesos nasales, huesos lagrimales, procesos frontales de los maxilares, tabique nasal (cartilaginoso y óseo) y los senos etmoidales. Está sostenida verticalmente por el contrafuerte nasomaxilar y la pared orbitaria medial, y horizontalmente por el contrafuerte cigomático y el borde infraorbitario.



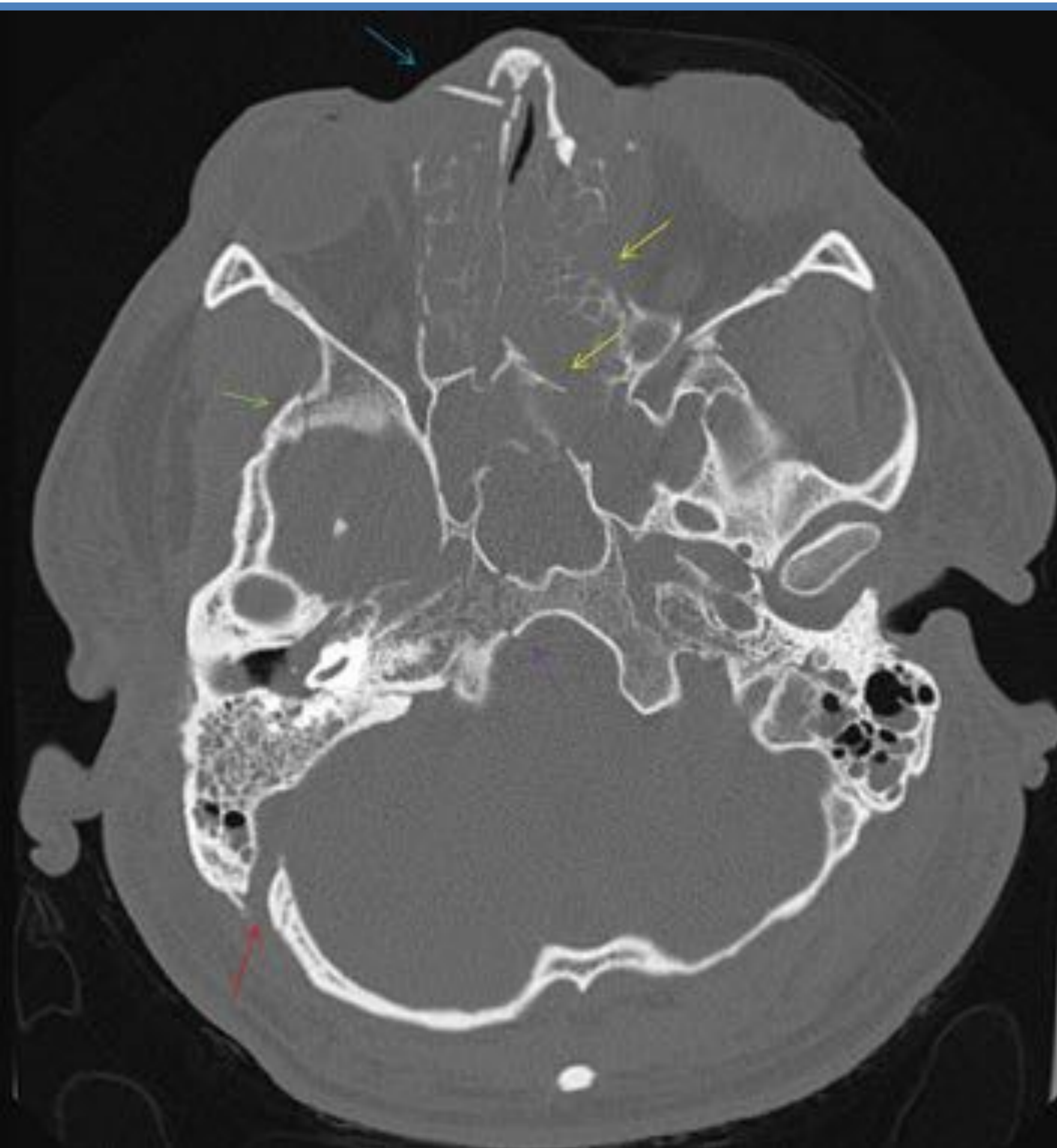
**1.1. FRACTURAS NASALES:** evaluar si afecta el tabique nasal. Clasificación:

1. **Fracturas simples:** unilaterales o bilaterales, que afectan exclusivamente a los huesos nasales, con posible desviación del tabique nasal.
2. **Fracturas conminutas:** unilaterales o bilaterales, incluido el proceso frontal del maxilar.
3. **Fracturas nasales complejas:** fractura o dislocación del tabique nasal óseo o cartilaginoso. Se asocia con hematoma septal o con laceración nasal abierta.



## 1.2. FRACTURAS NASO-ORBITO-ETMOIDALES (NOE).

- Estas fracturas son el resultado de una impactación frontal sobre el puente de la nariz y la pirámide nasal que se desplaza posteriormente. Por lo general, son fracturas complejas que afectan los huesos nasales, los procesos frontales de los maxilares, los huesos lagrimales, las celdillas etmoidales, la lámina cribosa y el tabique nasal.
- **El sistema de Manson** se usa para clasificar estas fracturas en tres subcategorías principales, basadas en la integridad del compromiso de la región cantal medial:
  - **Tipo I:** el hueso lagrimal fracturado es grande y la inserción medial del tendón cantal está intacta.
  - **Tipo II:** hay una fractura conminuta, pero la inserción cantal medial permanece intacta.
  - **Tipo III:** presentan una fractura conminuta y el canto medial se avulsiona, es un diagnóstico clínico.
- En los exámenes de TCMD se debe comentar el grado de conminución de la fosa lagrimal ya que este es el sitio de inserción del tendón cantal medial. El no reconocimiento o el tratamiento inadecuado da como resultado hipertelorismo y telecanto, mientras que el daño concomitante del conducto nasofrontal predispone a la futura formación de mucocele.



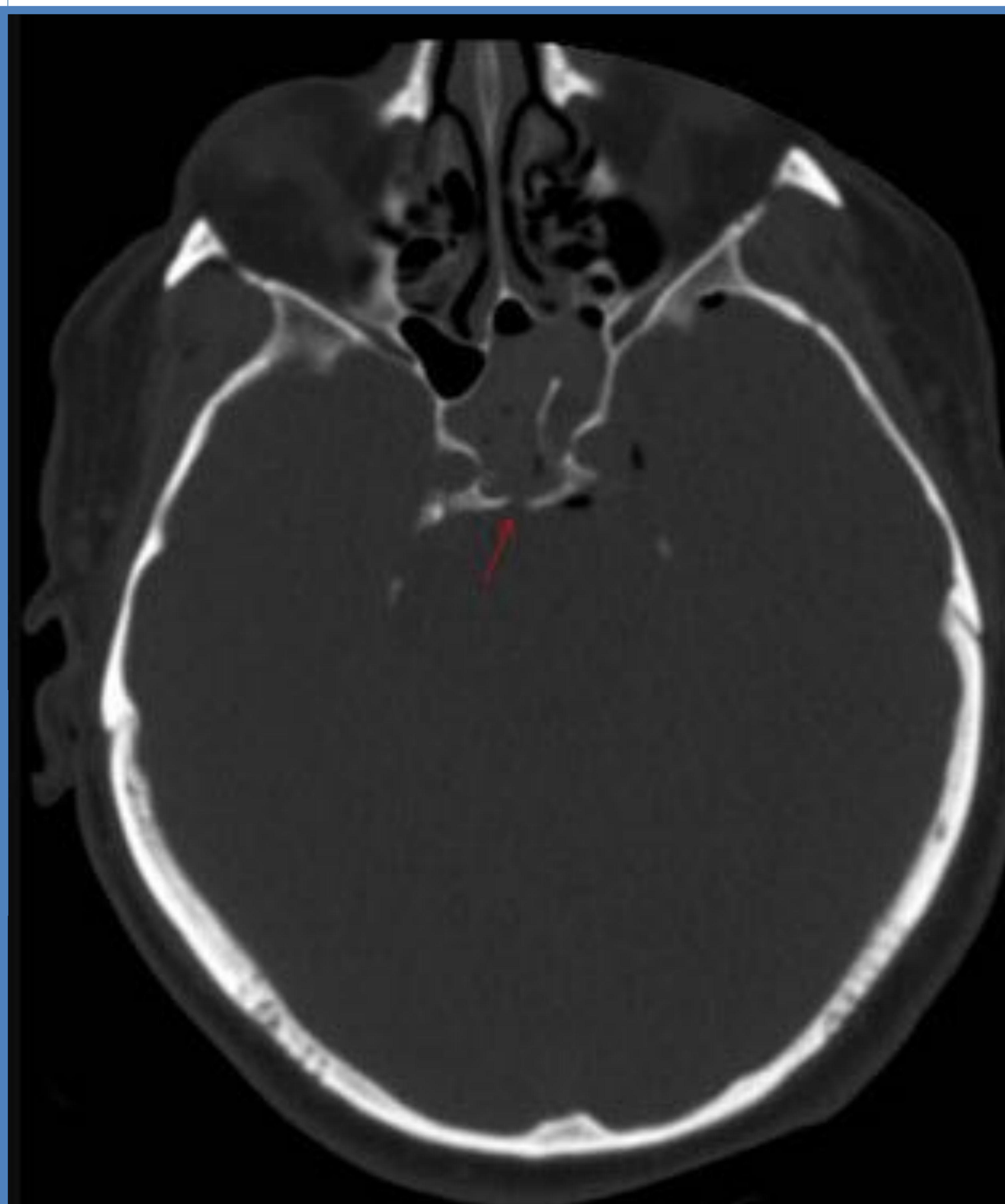
**Fig. 3:** Fractura de los huesos de la nariz (flecha azul), celdillas etmoidales y paredes del seno esfenoidal (flecha amarilla). Línea de fractura en dirección anteroposterior que cruza esfenoides a clivus (flecha morada). Fractura del arco cigomático derecho (flecha verde). Ocupación de celdillas mastoideas y de los senos esfenoidales y etmoidales en relación con la sangre.

Referencias: Departamento de Radiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla



**Fig. 4:** Ventana de partes blandas en el caso anterior, se observa ocupación de seno esfenoidal y celdillas etmoidales en relación a contenido sanguíneo (hemoseno)

Referencias: Servicio de Radiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla



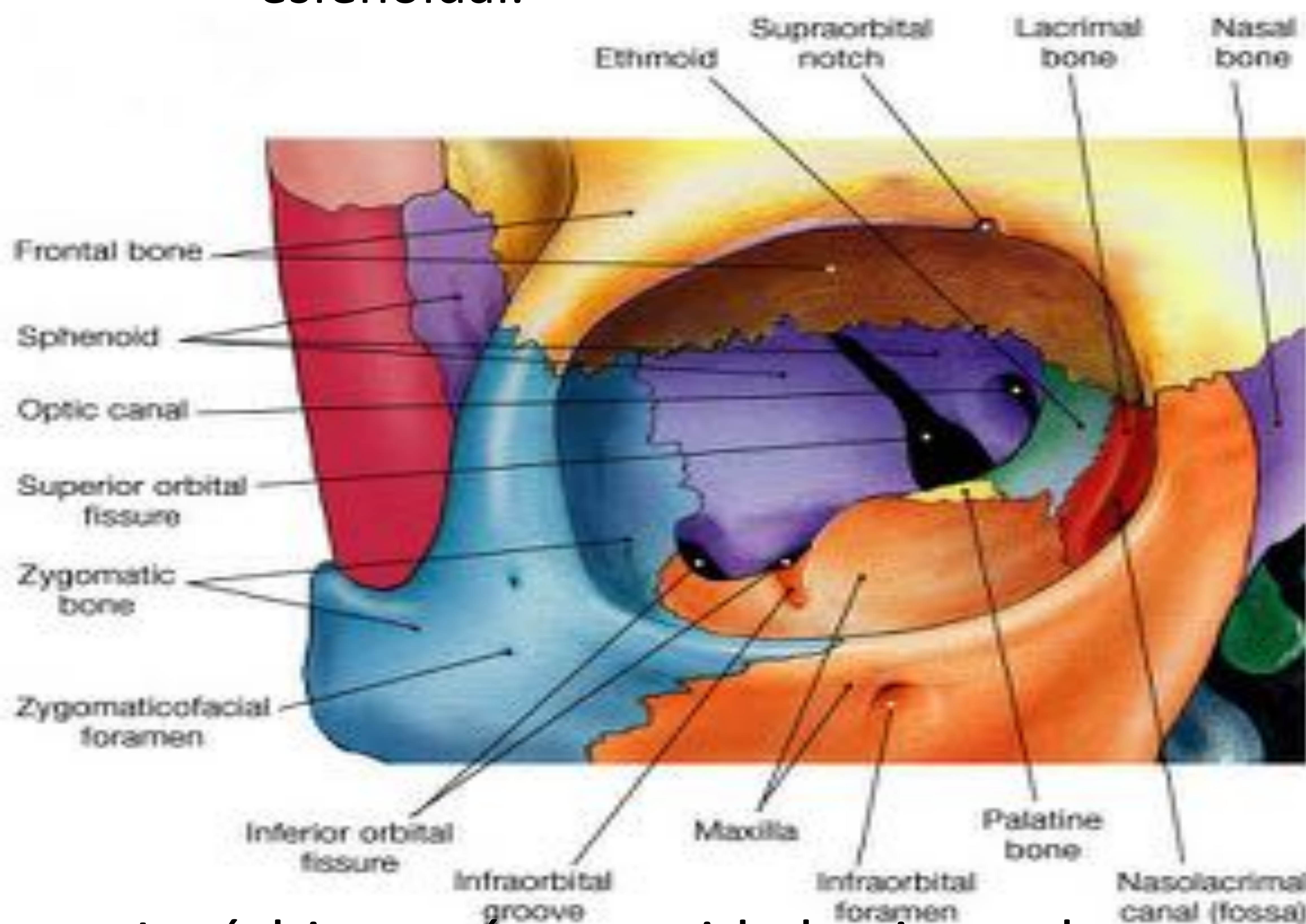
**Fig. 5:** Fractura del seno esfenoidal, con ocupación por sangre y pequeñas burbujas de aire adyacentes.

Referencias: Departamento de Radiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla .

## 2. REGIÓN ORBITARIA

La región orbitaria es una estructura ósea con forma cónica que sostiene al globo ocular y se compone de siete huesos:

- Los huesos maxilar, cigomático y frontal comprenden la mayor parte del esqueleto orbitario externo.
- La órbita interna, en particular, las paredes orbitarias, está soportada por los huesos lagrimal, palatino, etmoidal y esfenoidal.



**Fig. 6:** Orbital bones References: [http://droualb.faculty.mjc.edu/Lecture%20Notes/Unit%202/chapter\\_6\\_axial\\_skeleton\\_copy%20with%20figures.htm](http://droualb.faculty.mjc.edu/Lecture%20Notes/Unit%202/chapter_6_axial_skeleton_copy%20with%20figures.htm)

- La órbita está sostenida horizontalmente por los contrafuertes frontal y cigomático, así como por los bordes supra e infraorbitarios y el cuerpo cigomático.
- Debido al soporte esquelético voluminoso de la órbita por estos contrafuertes, no se separa fácilmente de las estructuras esqueléticas circundantes en ausencia de una lesión de alta energía. El esqueleto orbitario interno, sin embargo, que es el principal responsable de determinar el volumen de la orbita, se compone de huesos más pequeños y delgados que tienen más probabilidades de fracturarse.

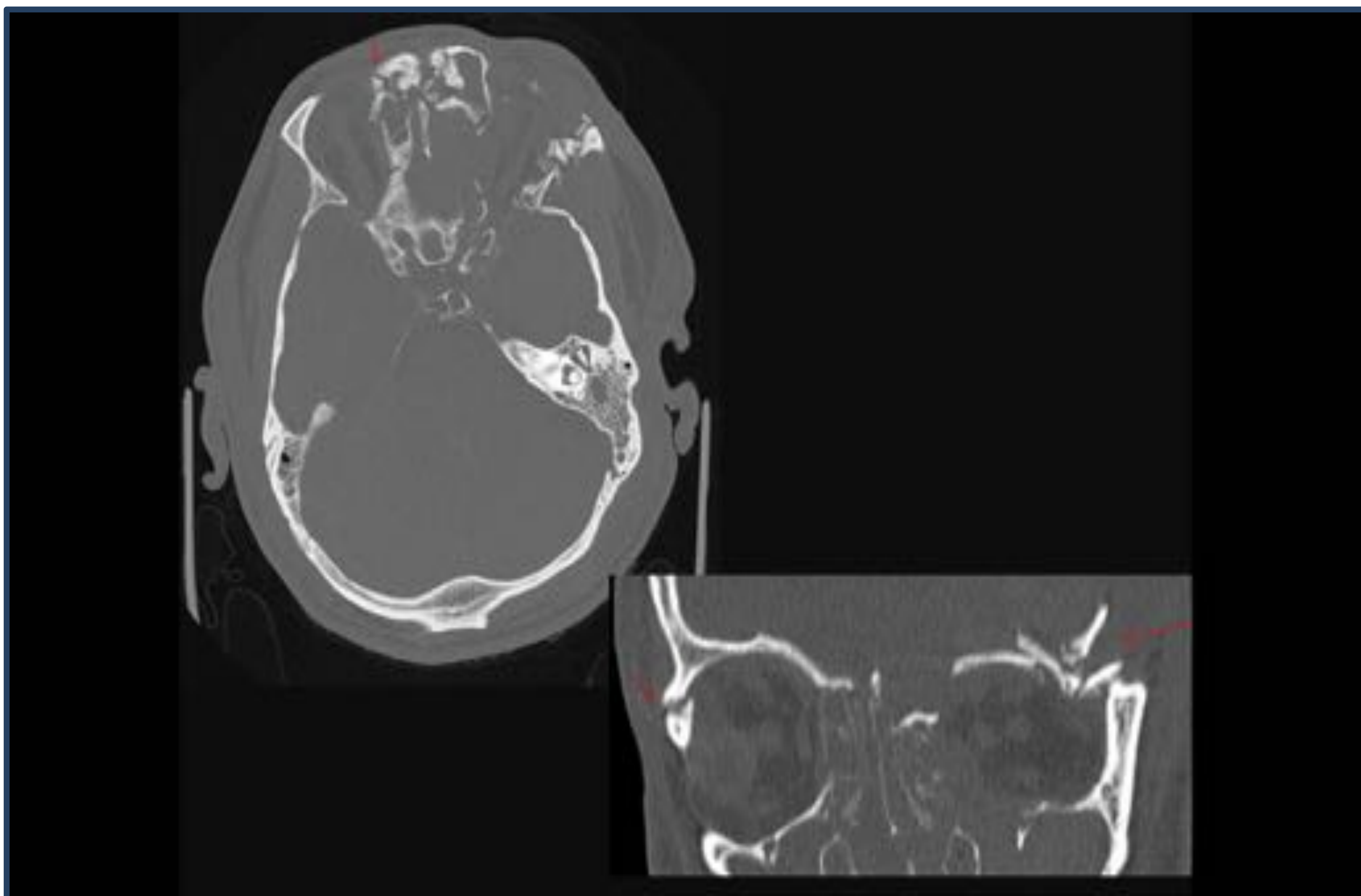
## 2.1. FRACTURAS ORBITARIAS

Las fracturas orbitarias aisladas son raras y a menudo se asocian con otras fracturas maxilofaciales.

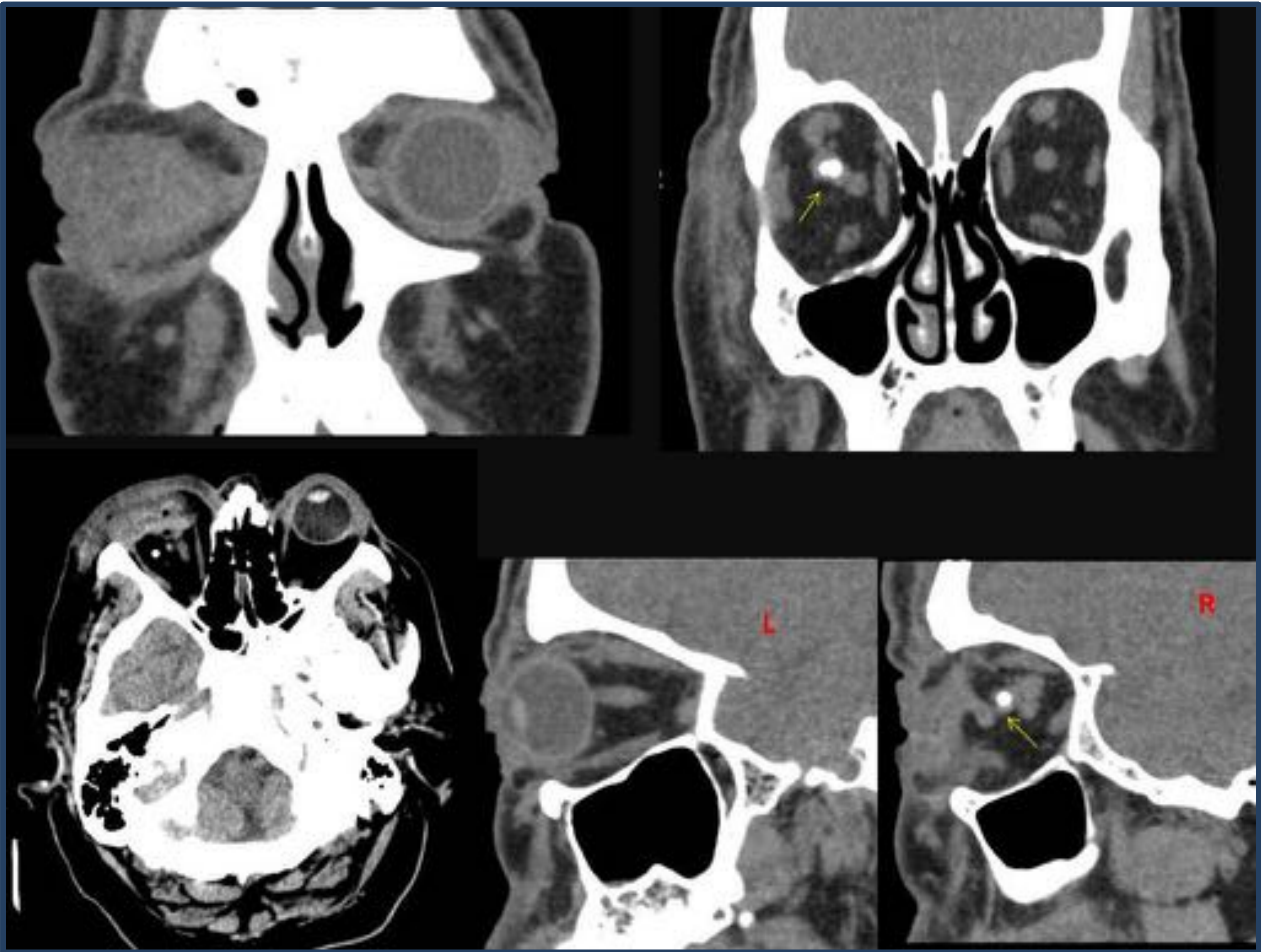
- **Fracturas del suelo de la órbita:** representan las fracturas más frecuentes y se asocian en la mayoría de los casos con fracturas de las paredes del seno maxilar. Las reconstrucciones de TCMD en coronal son necesarias para el diagnóstico y se debe prestar atención a la integridad del músculo recto inferior y el músculo oblicuo inferior. Un síndrome de atrapamiento muscular y protrusión/herniación de grasa orbitaria en el seno maxilar puede causar problemas de motilidad ocular y enoftalmos.
- **Fracturas de techo de la órbita:** son muy raras en el adulto y se observan con mayor frecuencia en pacientes pediátricos. Puede haber daño dural asociado que exija corrección quirúrgica.
- **Fracturas de la pared orbitaria medial:** dan lugar a diplopía debido a la pérdida del abombamiento posteromedial normal de la órbita o debido a un atrapamiento mecánico del músculo recto interno.
- **Fracturas de la pared orbitaria lateral:** se puede encontrar hasta 30% de los casos. Rara vez están aislados y se asocian más comúnmente con fracturas cigomático-malar y Le Fort.
- **Fracturas del ápex orbitario:** representan una urgencia quirúrgica debido a la posible compresión del nervio óptico.

### IMPORTANTE:

- Valorar el marco óseo : Extensión y localización de las fracturas, herniación del contenido orbitario, posible afectación de los canales óseos (infraorbitario, nasolacrimal, nasofrontal) y del ápex.
- Valorar el contenido orbitario: globo ocular forma y posición (enofthalmos o exoftalmos), cámara anterior (densidad y profundidad), segmento posterior del globo (colecciones, cuerpos extraños) y la posición del cristalino, venas oftálmicas y nervio óptico.

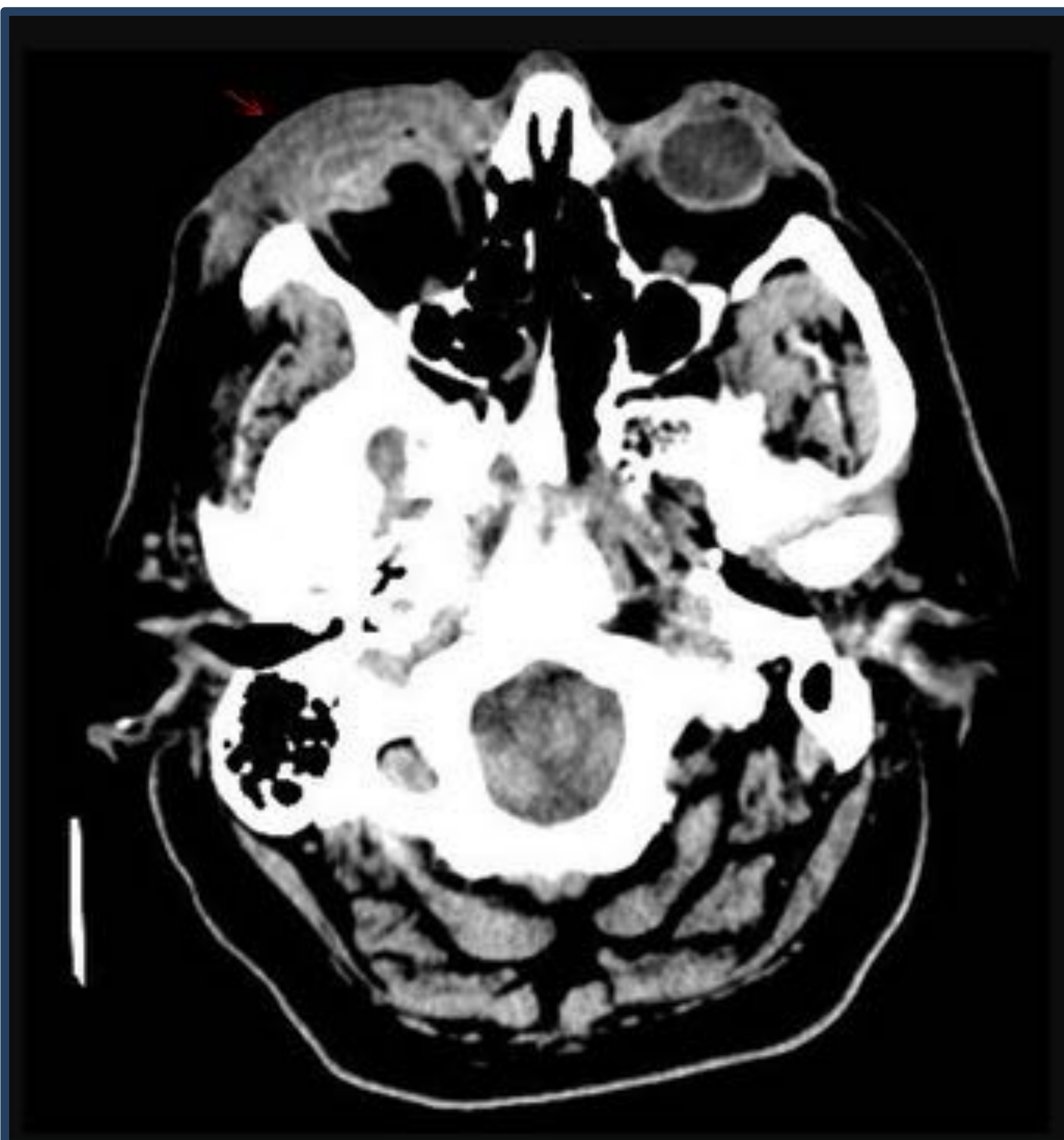


**Fig. 7:** Estallido del globo ocular izquierdo con fractura conminuta de todas las paredes orbitarias izquierdas y fractura de las paredes lateral y medial de la órbita derecha.  
*Referencias: Departamento de Radiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla*



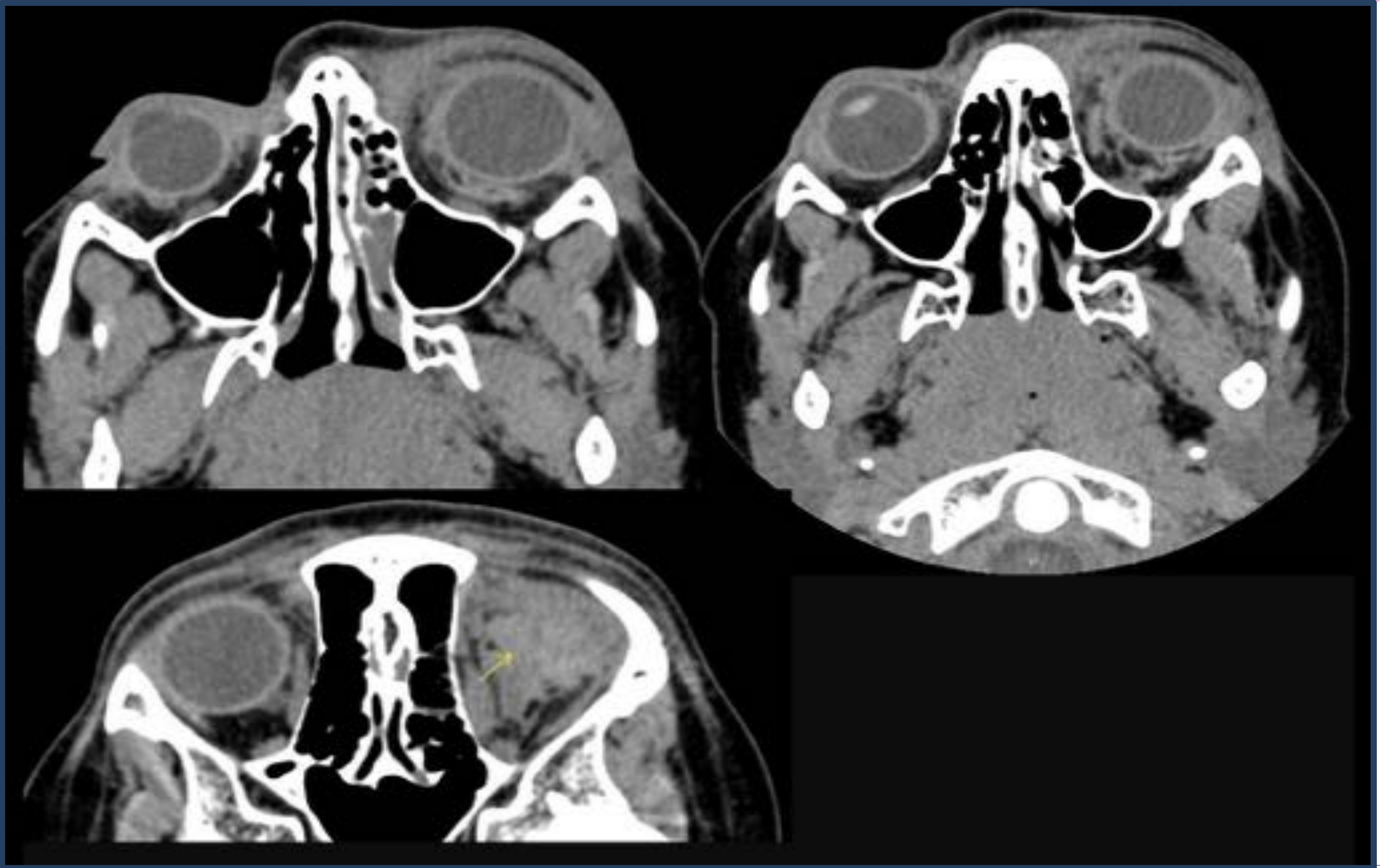
**Fig. 8:** Estallido del ojo derecho sin fracturas con cuerpo libre intraconal con calcio, que desplaza el nervio óptico, sin afectar la musculatura intrínseca.

*Referencias: Servicio de Radiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla*

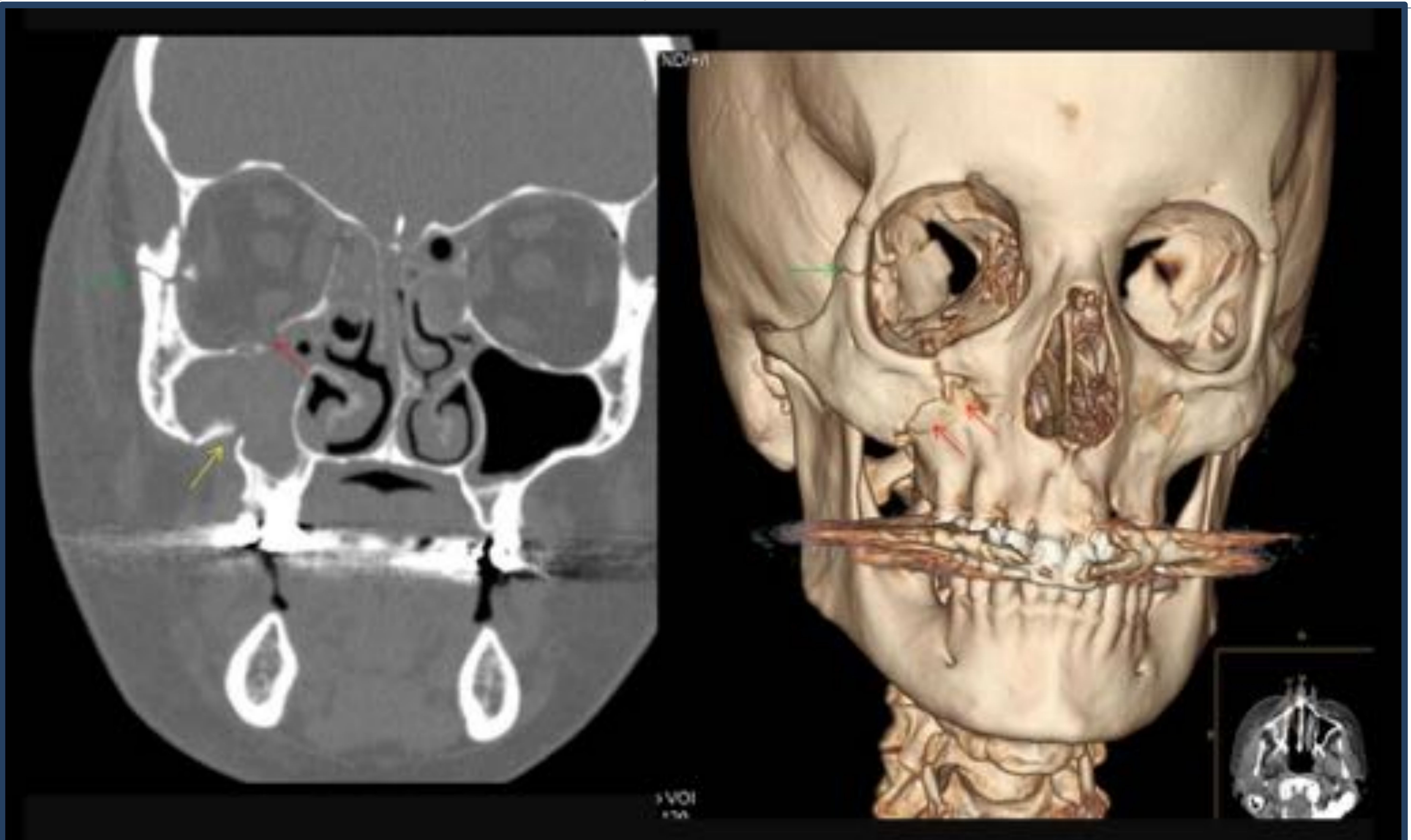


**Fig. 9:** Estallido del globo ocular derecho.

*Referencias: Departamento de Radiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla*



**Fig. 10:** El globo ocular mantiene una morfología y radiodensidad normales. Hay una proptosis llamativa del globo ocular izquierdo con un gran edema y hematoma subcutáneo en la región palpebral y los tejidos blandos preseptales, debido al hematoma intraconal (flecha amarilla) sin observarse desestructuración de la musculatura intrínseca, la cual está desplazada por la expansividad del hematoma descrito. No hay fracturas óseas. *Ref.: HUMV*



**Fig. 11:** Fractura orbitofacial compleja con afectación del techo orbitario derecho, de la pared lateral de la órbita derecha, con desplazamiento de fragmentos a la región intraorbitaria con preservación del globo ocular y hematoma extraconal sutil. Fractura del suelo orbitario derecho que afecta el canal infraorbitario, sin herniación de la musculatura del recto inferior. Fractura / diástasis del arco cigomático derecho.

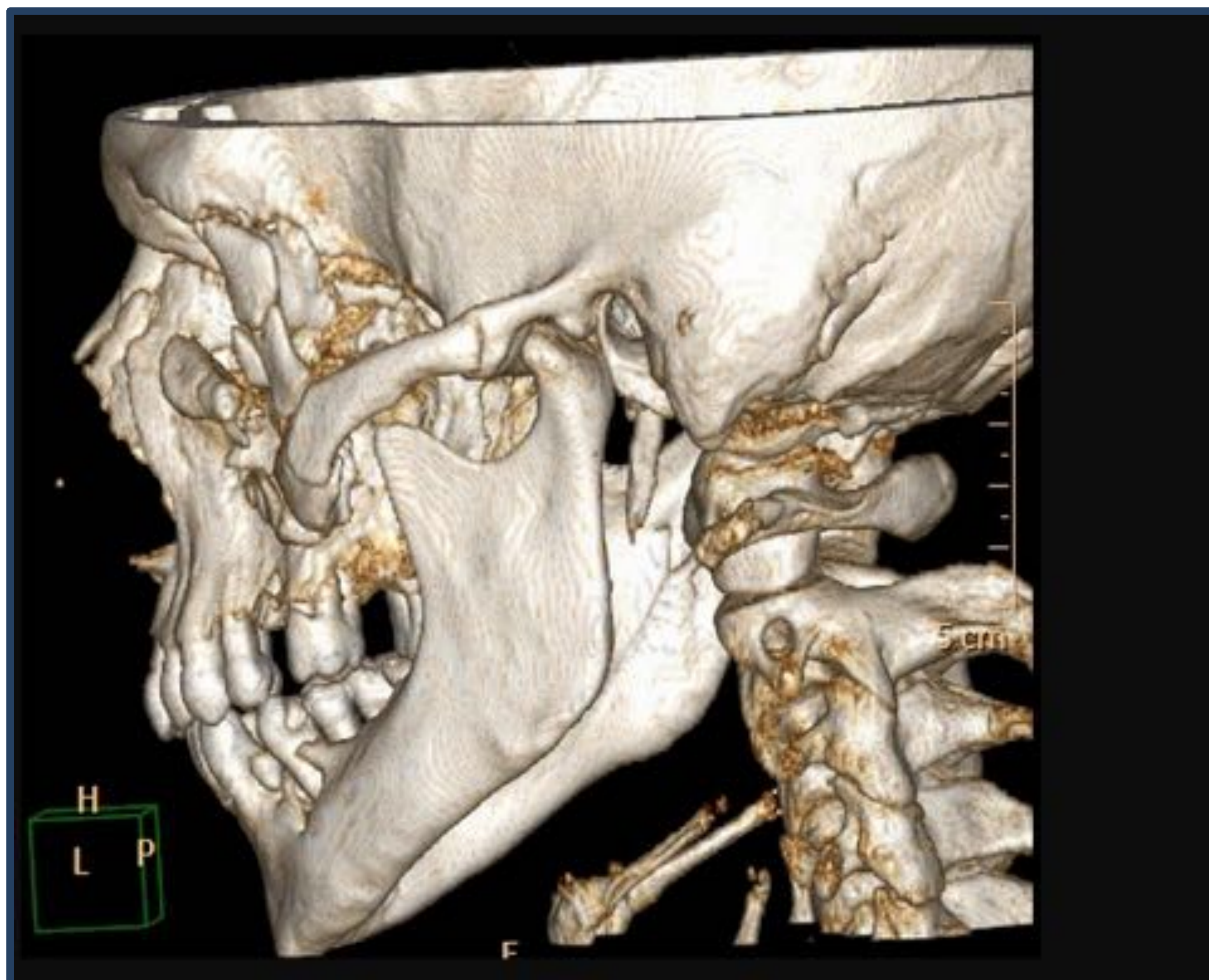
*Referencias: Departamento de Radiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla*

## 3. REGIÓN CIGOMÁTICA

- La región cigomática está sostenida verticalmente por el proceso cigomático del hueso frontal, el borde orbitario lateral, el cuerpo cigomático lateral y el refuerzo cigomaticomaxilar (proceso cigomático del maxilar).
- Está sostenido horizontalmente por el arco cigomático, el borde infraorbitario y el cuerpo cigomático (contrafuerte cigomático). Esta región sirve como un conducto que conecta los huesos temporales, maxilares, esfenoidales y frontales. Las fracturas del complejo cigomático interrumpen estas conexiones.

### 3.1. FRACTURAS DEL ARCO CIGOMÁTICO AISLADAS

Son bastante comunes. Las fracturas de mayor interés son aquellas caracterizadas por la depresión del fragmento central con posterior compresión sobre el músculo temporal y la de la apófisis coronoides de la mandíbula con posterior trastornos de la masticación.

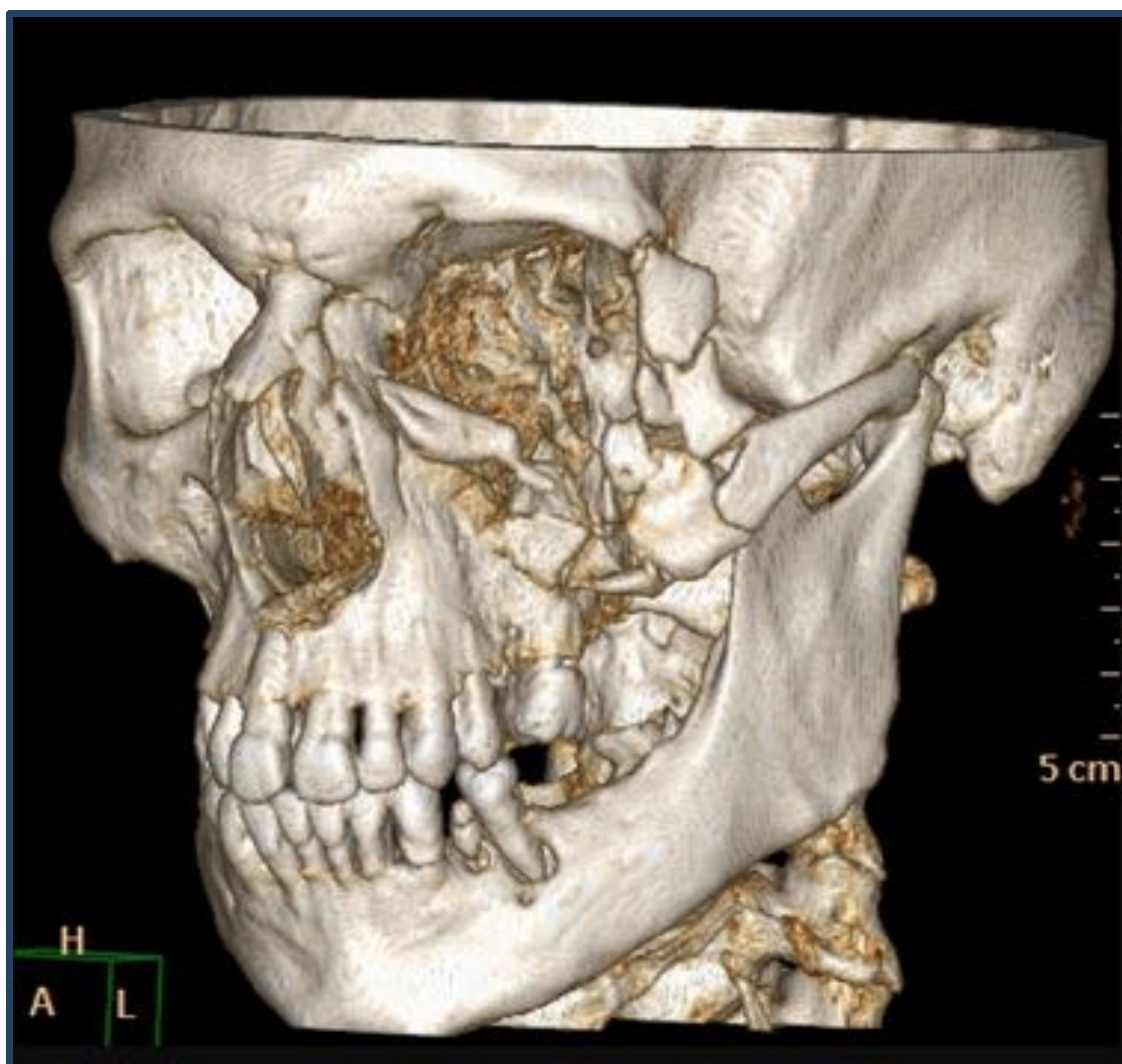


**Fig. 12.** Paciente con múltiples fracturas faciales. Aquí se observa una fractura del arco cigomático. Referencias: *Departamento de Radiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla*

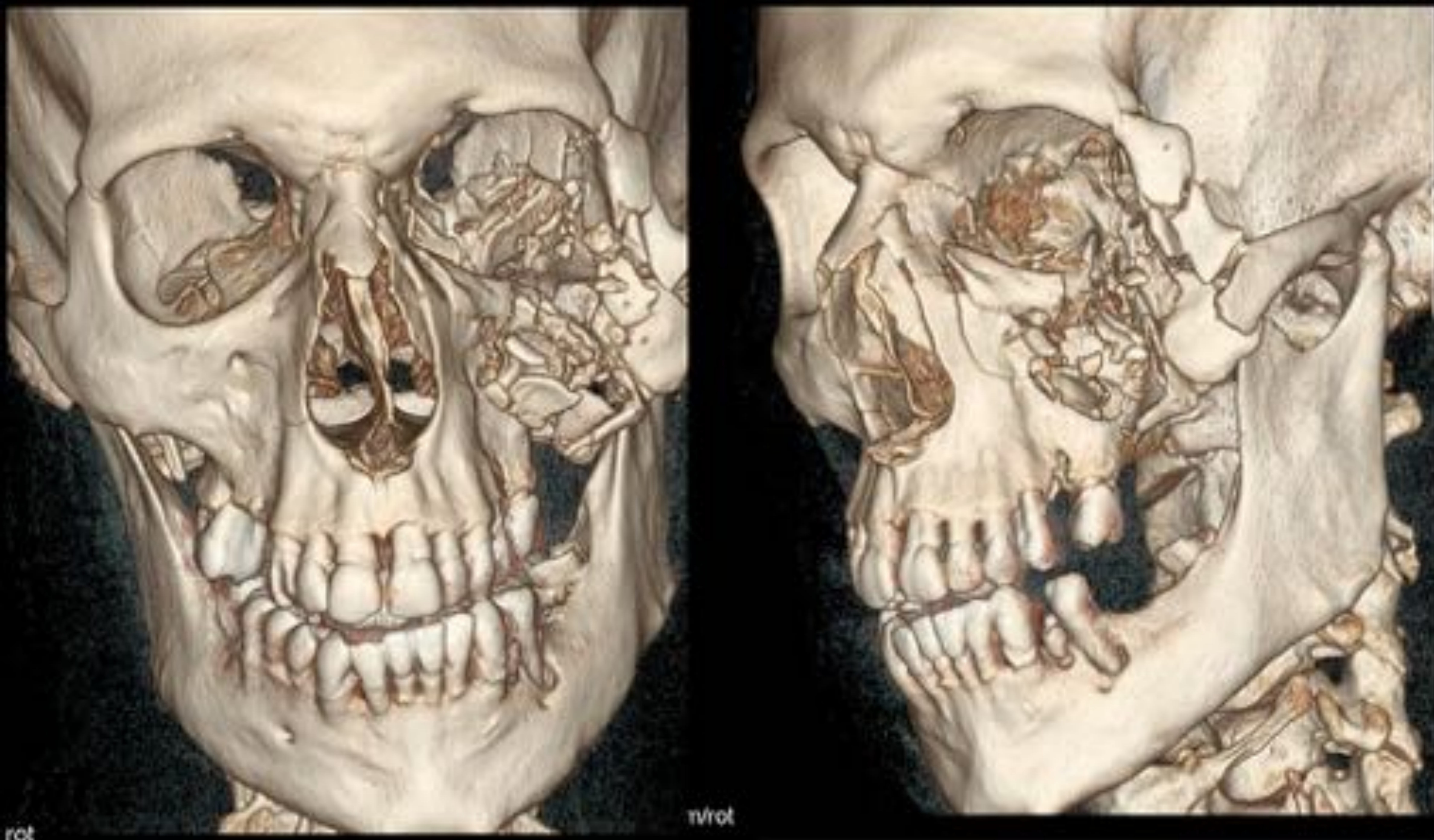


### 3.2. FRACTURAS COMPLEJAS CIGOMÁTICO-MAXILARES

- Las fracturas de trípode, trimalar o tetrápodo involucran los contrafuertes maxilares superiores y transversales laterales.
- **Evaluar:** el grado de desplazamiento hacia atrás de la prominencia malar, la deformación rotacional, la fractura del arco cigomático (simple, conminuta o desplazada) y la afectación del foramen infraorbitario, porque estos hallazgos indican cirugía.
- **Clasificación:**
  1. **Tipo A:** fractura de uno solo de los pilares, arco cigomático, pared orbitaria lateral o inferior.
  2. **Tipo B:** fractura que incluye las cuatro articulaciones con desplazamiento.
  3. **Tipo C:** fracturas conminutas.

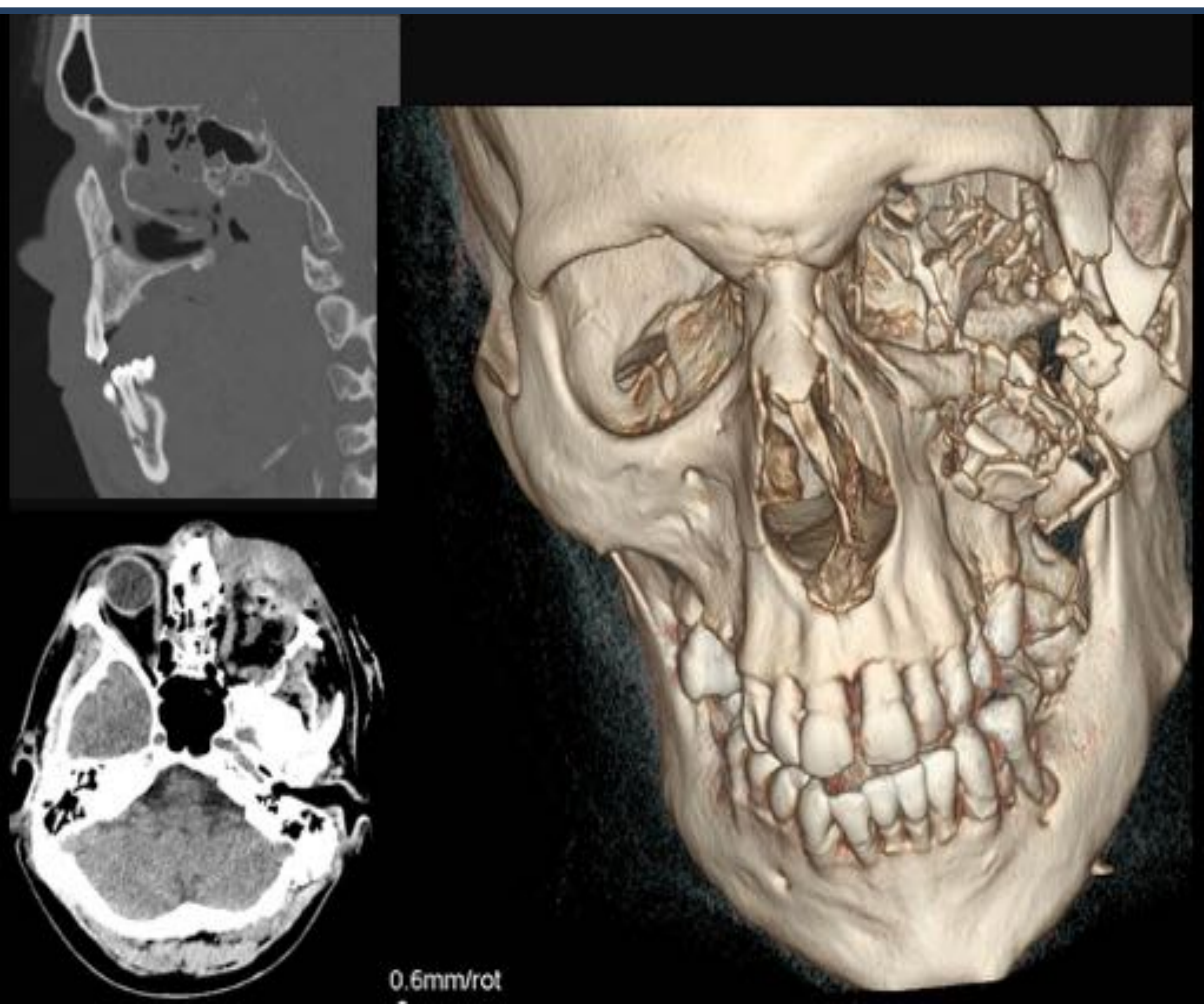


**Fig. 13:** Fractura facial compleja conminuta  
Referencias: Departamento de radiología, HUMV.



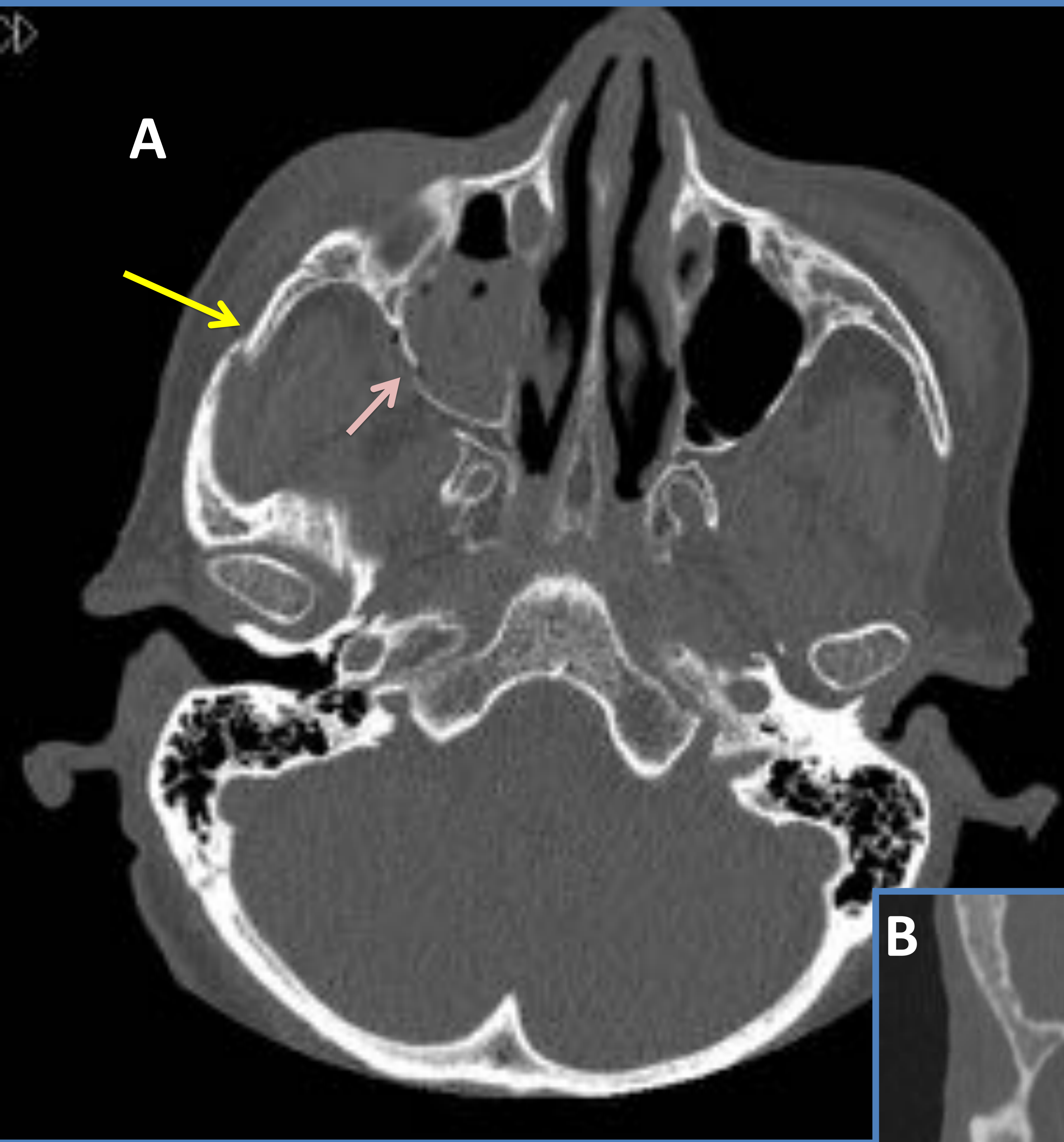
**Fig. 14:** Fractura facial compleja conminuta por accidente con la Rotaflex.

*Referencias: Departamento de Radiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla*



**Fig. 15:** Fractura facial compleja conminuta con afectación del hueso maxilar, nasal, orbita y cigomático.

*Referencias: Departamento de Radiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.*



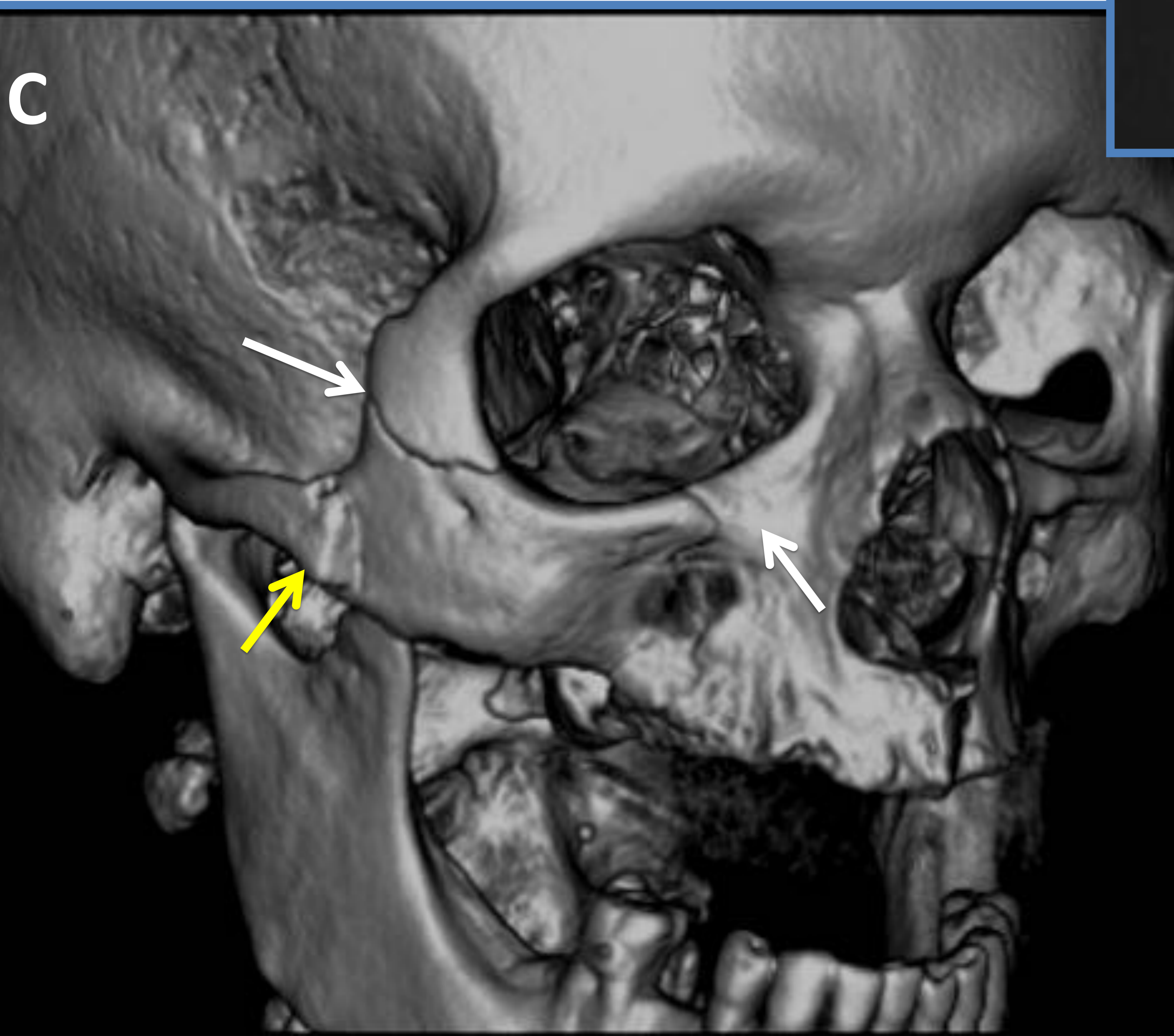
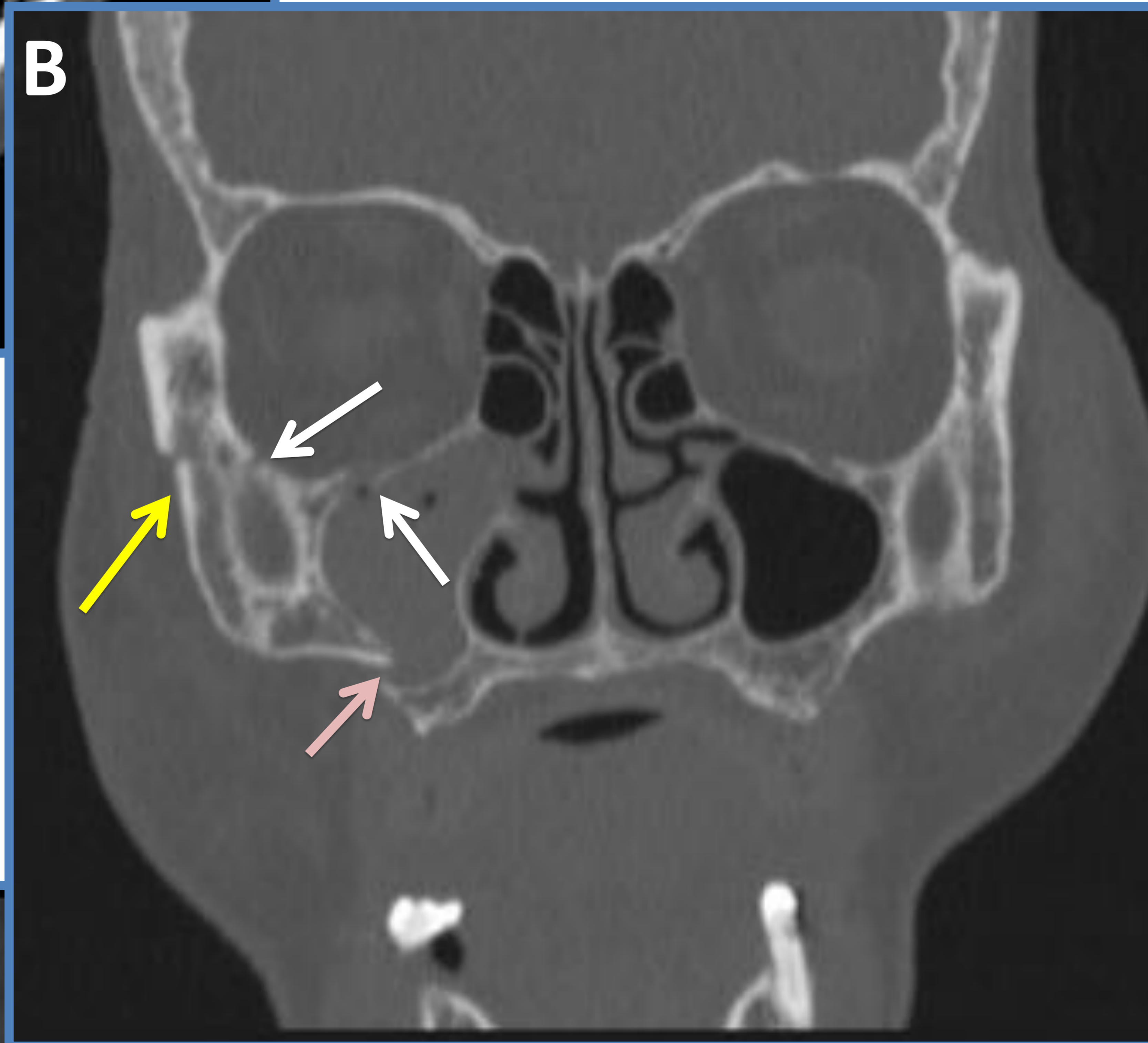
**Fig.16:** Fractura del arco cigomático derecho con discreta superposición de fragmentos (flecha amarilla) que asocia fractura de la pared lateral del seno maxilar derecho (flecha rosa) con hemoseno y enfisema de partes blandas secundario. Asimismo asociado existe fractura no desplazada de la pared lateral y del suelo de la órbita (flechas blancas) que parece atravesar el canal infraorbitario sin desplazamiento de fragmentos.

A. Plano axial.

B. Reconstrucción ósea en plano coronal.

C. Reconstrucción 3D.

Ref. H.U. Marqués de Valdecilla.



## 4. REGIÓN MAXILAR

- La región maxilar de la cara incluye la región dental del maxilar (proceso alveolar) y los componentes óseos del paladar duro: el proceso palatino del maxilar y los huesos del paladar.
- Esta región está sostenida verticalmente por los contrafuertes nasomaxilares, cigomaticomaxilares y pterigomaxilares y horizontalmente por el contrafuerte maxilar.

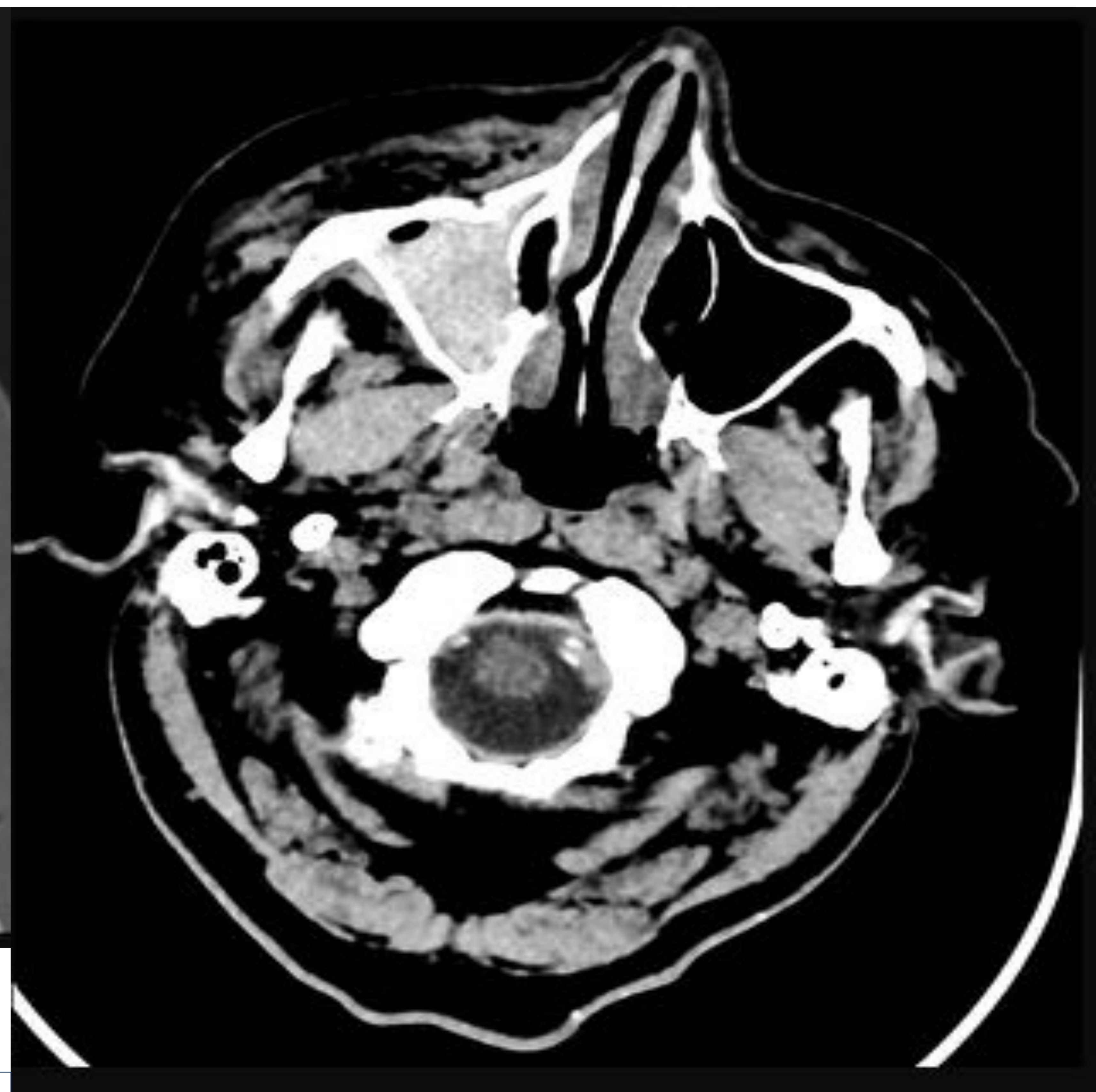
### 4.1. FRACTURAS AISLADAS DEL SENO MAXILAR.

Se observan con poca frecuencia y a menudo se asocian con otras fracturas maxilofaciales.



**Fig. 17:** Fractura del seno maxilar derecho con hemoseno.

*Referencias: Departamento de Radiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla*



**Fig. 18.** Reconstrucción en partes blandas: hemoseno derecho.

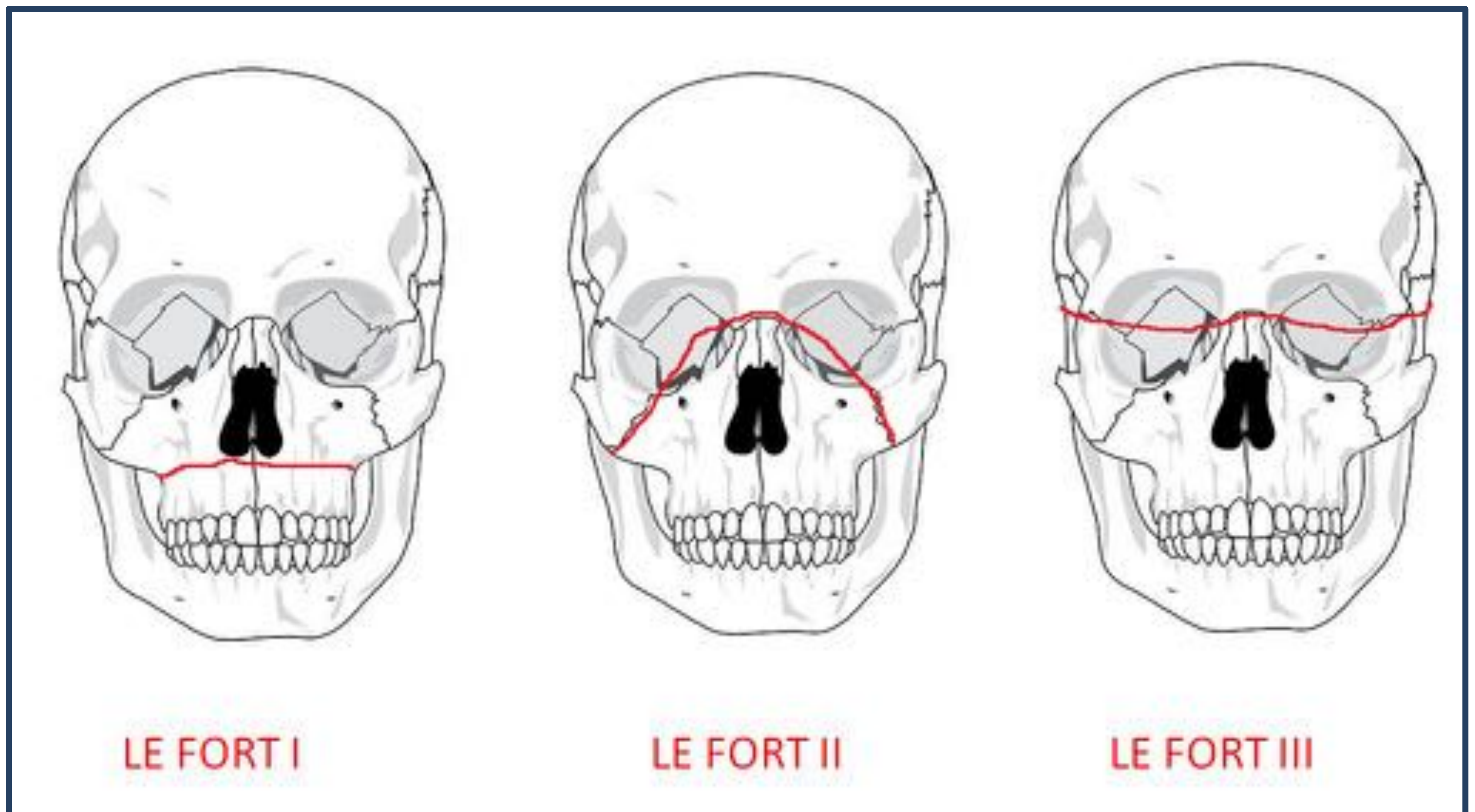
*Referencias: Departamento de Radiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla*

## 4.2. FRACTURAS DE LE FORT

- Las fracturas Le Fort se definen por una separación entre el maxilar y la base del cráneo y, para ello es preciso que exista una **disrupción del contrafuerte pterigomaxilar**, generalmente identificable como una rotura de las apófisis pterigoides.
- Las fracturas de Le Fort no siempre son bilaterales y simétricas, pueden presentar un trayecto diferente en cada hemicara.
- Pueden existir varios tipos de fractura Le Fort en un mismo lado de la cara del mismo paciente.

Existen tres tipos en función del trazado de la línea de fractura:

- **Le Fort I:** hay una fractura horizontal sobre el paladar duro con separación del paladar duro y la porción inferior de la apófisis pterigoides del resto. Fijarse en el margen anterolateral de la fosa nasal: la ausencia de fractura a este nivel excluye una fractura Le Fort tipo I.
- **Le Fort II:** la línea de fractura comienza en el puente nasal y se extiende lateralmente para involucrar a la pared orbitaria medial y luego inferiormente a través del suelo de la órbita, la pared anterior del maxilar y luego a través del receso alveolar del seno maxilar en la pterigoides. Mirar el anillo o borde inferior de la órbita: la ausencia de fractura a este nivel excluye una fractura Le Fort tipo II.
- **Le Fort III** se asemejan a las fracturas tipo II de Le Fort, pero la línea de fractura se extiende a través de la pared orbitaria lateral, produciendo una disociación craneofacial completa (toda la cara se mueve libremente en relación con la base del cráneo). Mirar el arco cigomático: la ausencia de fractura a este nivel excluye una fractura Le Fort tipo III.



**Fig.19.** Fracturas de Le Fort.

*Referencias: Departamento de Radiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla*



**Fig. 20:** Fractura facial compleja con afectación del hueso maxilar y las paredes de la órbita.

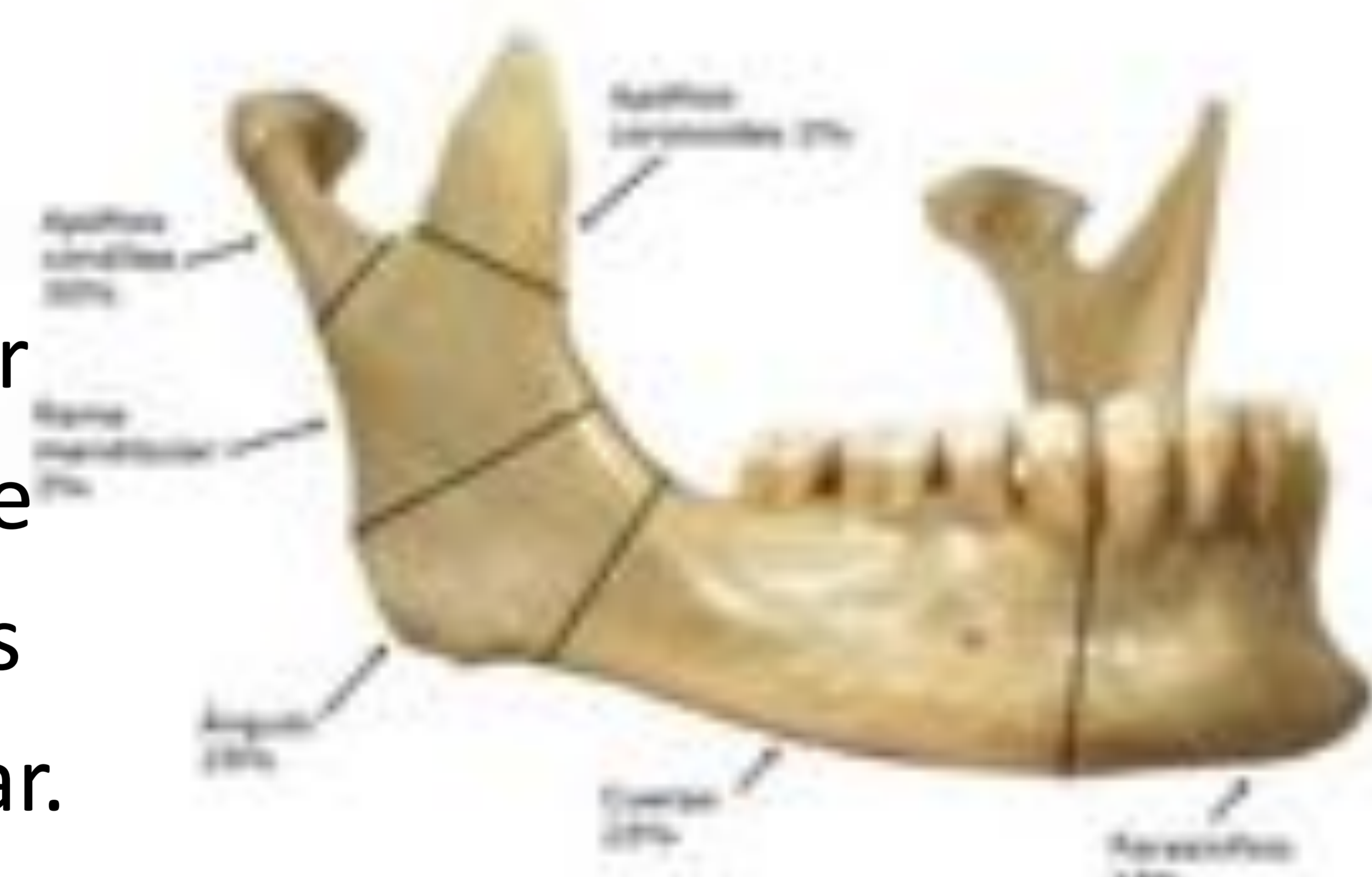
*Referencias:  
Departamento de Radiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla*



## 5. REGIÓN MANDIBULAR

- La región mandibular está compuesta por la mandíbula y la articulación temporomandibular. La mandíbula tiene un contrafuerte vertical (por la rama mandibular posterior/unidad condilar) y un contrafuerte horizontal.
- Es notable por ser la única porción del esqueleto facial que es móvil. No comparte ninguna conexión directa con otros huesos de la cara y permanece como una unidad autónoma, apoyada por los contrafuertes asociados, los músculos masticatorios y la articulación temporomandibular.
- Se clasifican según la región anatómica de la mandíbula involucrada en:
  1. Fracturas sínfisis-parasínfisis
  2. Fracturas de proceso alveolar
  3. Fracturas del cuerpo
  4. Fracturas del ángulo mandibular
  5. Fracturas de la rama ascendente
  6. Fracturas de apófisis coronoides
  7. Fracturas del cóndilo mandibular.
- La ubicación más común de la fractura mandibular es el cuerpo mandibular, luego la región condilar, seguida por el ángulo mandibular y la sínfisis mandibular.
- Las fracturas condilares se subdividen en intracapsulares y extracapsulares-subcondiarios, lo que constituye una información preoperatoria importante para el cirujano.
- La mandíbula junto con las articulaciones temporomandibulares se deben considerar como un anillo óseo y se debe realizar una evaluación exhaustiva de las estructuras antes mencionadas en los exámenes de TCMD porque generalmente se pueden detectar más de una fractura.

Fracturas de mandíbula  
Frecuencia y localización





**Fig. 21:** Fractura en la parasímfisis mandibular (mentón).  
Referencias:  
Departamento de Radiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

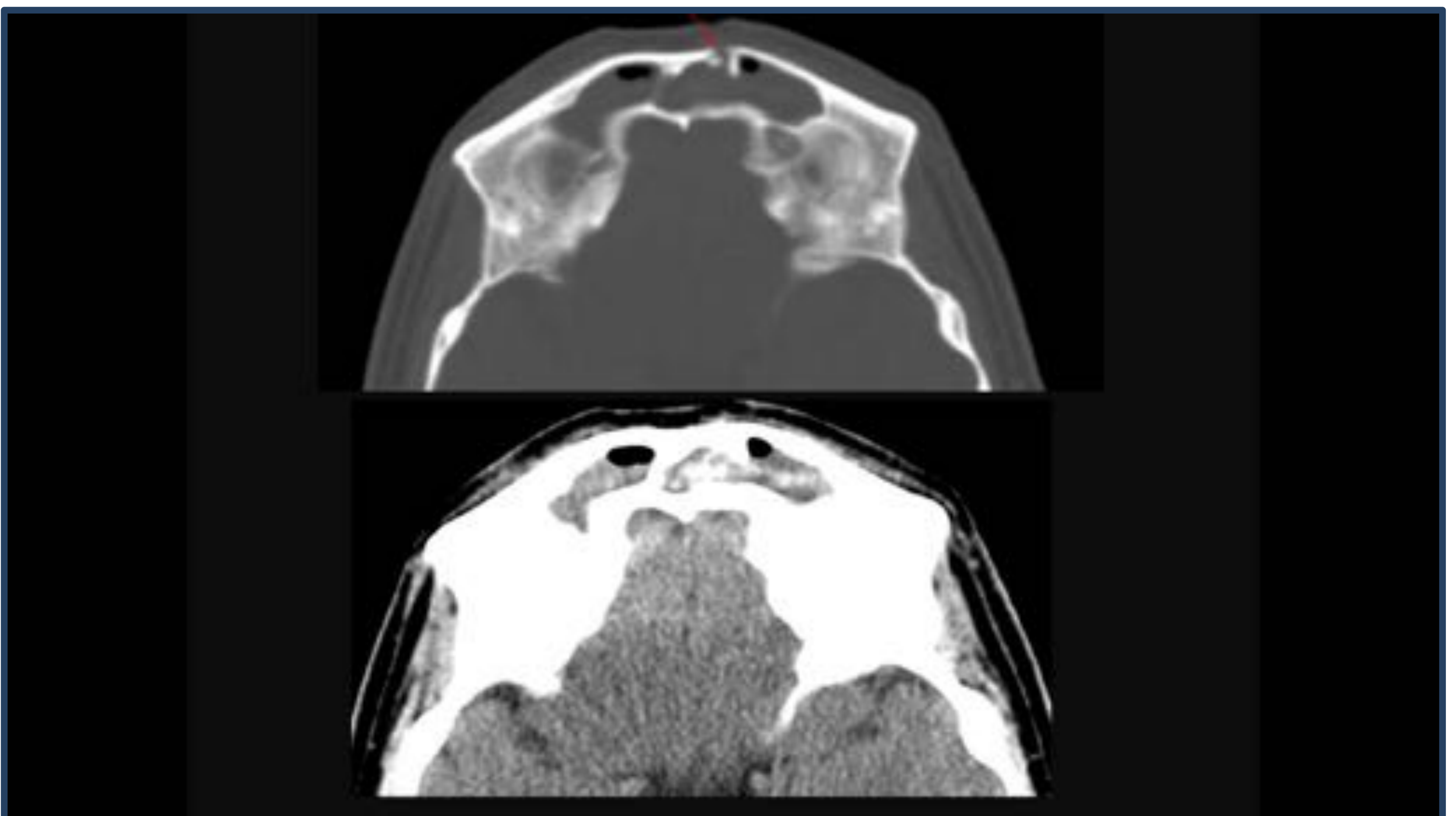


**Fig. 22:** Fractura en el mentón (parasímfisis) y fractura de la rama ascendente derecha.  
Referencias: Departamento de Radiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla



## FRACTURAS DEL SENO FRONTAL

- Aunque técnicamente no forma parte del esqueleto facial, el hueso frontal es particularmente prominente y con frecuencia se lesiona en el paciente con traumatismo facial y a menudo es manejado por el cirujano facial.
- El seno frontal está delimitado anterior y posteriormente por paredes óseas, comúnmente denominadas "tablas anterior y posterior".
- El **neumoencéfalo** suele ser un hallazgo clave que sugiere fracturas de la tabla posterior.
- La propagación de la fractura del seno frontal en la fosa craneal anterior, a lo largo de la placa cribiforme, puede presentarse clínicamente como rinorrea de líquido cefalorraquídeo.

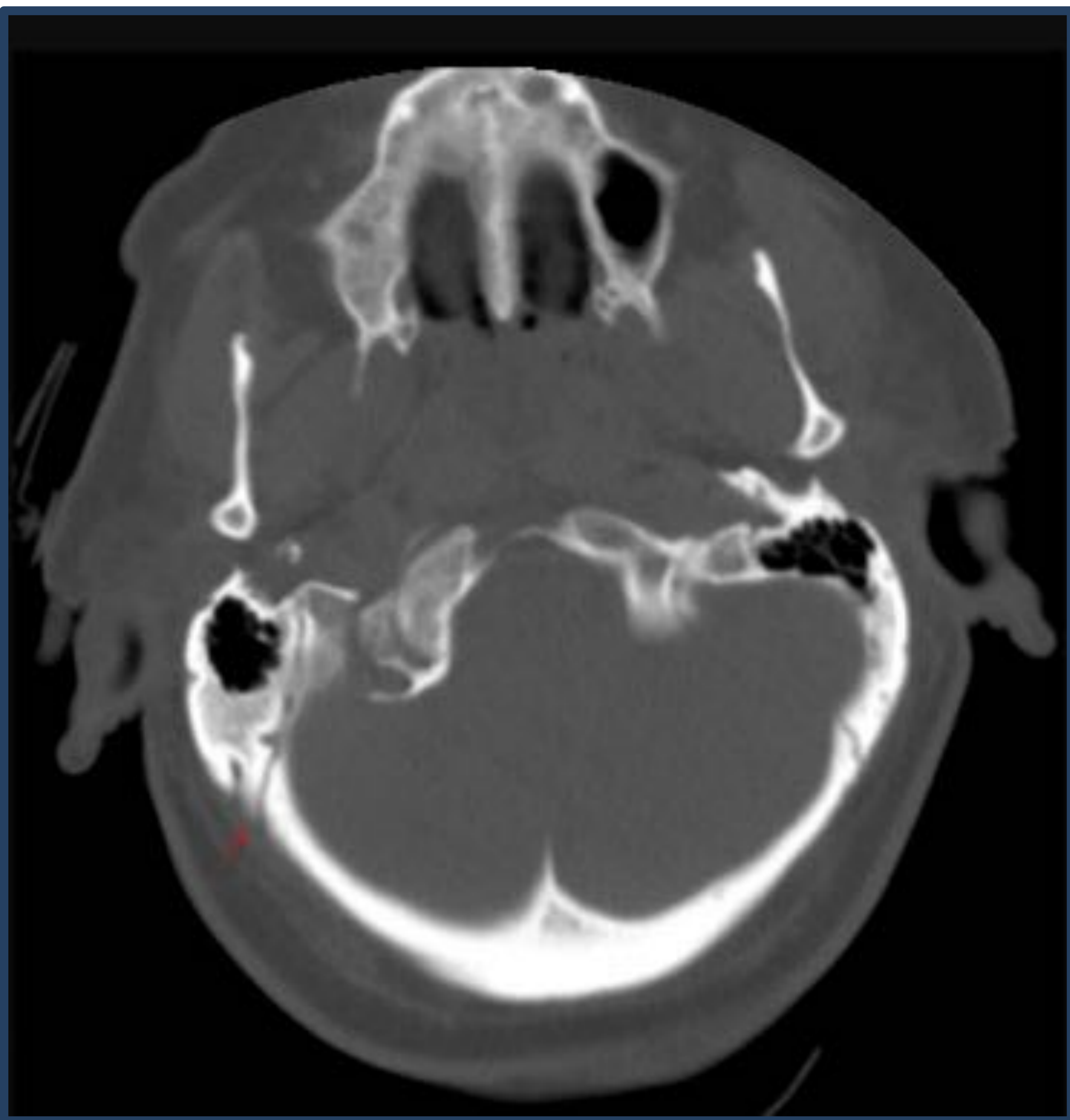


**Fig. 23:** Fractura del seno frontal y ocupación por sangre (hemoseno).

*Referencias: Departamento de Radiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.*

## FRACTURAS MAXILOFACIALES ASOCIADAS CON LESIONES DE COLUMNA CERVICAL O INTRACRANEALES

Los pacientes que presentan un trauma maxilofacial a menudo tienen lesiones concomitantes en la columna cervical y la base del cráneo. Las lesiones de estas estructuras se asocian con hemorragia intracraneal.



**Fig. 24:** Fractura del peñasco derecho del hueso temporal. *HUMV*



**Fig. 25:** Hematoma subdural derecho, hemorragia intraventricular y hemorragia subaracnoidea.

*Referencias: departamento de radiología. HUMV*



**Fig. 26:** Fractura del primer cuerpo vertebral cervical.

*Referencias: departamento de radiología. HUMV*

# CONCLUSIONES

- La TCMD es la técnica de elección para identificar y caracterizar las fracturas faciales y valorar las partes blandas.
- Es necesario realizar reconstrucciones multiplanares, especialmente en el plano coronal y en 3D para realizar una correcta valoración.
- El radiólogo debe seguir una sistemática de estudio, conociendo los patrones de fracturas más frecuentes en la región facial, así como los signos relevantes para el manejo y el pronóstico de estos pacientes.

# REFERENCIAS

1. Hopper R, Salemy S, Sze R. Diagnosis of Midface Fractures with CT: What the Surgeon Needs to Know. *RadioGraphics* 2006; 26:783-793.
2. Avery LL, Susarla SM, Novelline RA. Multidetector and three- dimensional CT evaluation of the patient with maxillofacial injury. *Radiol Clin N Am* 2011; 49: 183-203.
3. Schuknecht B, Graetz K. Radiologic assessment of maxillofacial, mandibular, and skull base trauma. *Eur Radiol* 2005; 15:560-8.
4. Tanrikulu R, Erol B. Comparison of computed tomography with conventional radiography for midfacial fractures. *Dentomaxillofac Radiol.* 2001; 30: 141-146.
5. Dolan K, Jacoby C, Smoker W. The radiology of facial fractures. *RadioGraphics*, Jul 1984, Vol. 4: 577–663.
6. Kubal W. Imaging of Orbital Trauma. *Radiographics* 2008; 28: 1729-1739.