

# Resultados preliminares de la seguridad y eficacia en el tratamiento híbrido endoluminal de la incompetencia de la vena safena mayor

*Preliminary results of the safety and efficacy with a hybrid treatment of insufficiency of the great saphenous vein*

HEINZ HILLER<sup>1</sup>, JORGE HERNANDO ULLOA<sup>2</sup>

Forma de citar: Hiller H, Ulloa JH. Resultados preliminares de la seguridad y eficacia en el tratamiento híbrido endoluminal de la incompetencia de la vena safena mayor Rev. CES Med 2015;29(2): 191-198

## RESUMEN

**Introducción:** en el tratamiento de la incompetencia de la safena mayor la radiofrecuencia y el láser se han asociado a neuralgia y otras complicaciones, debido a extensión de la lesión térmica. La escleroterapia con espuma abre un nuevo horizonte en el tratamiento de venas más complejas, alcanzando sin dolor las dilataciones epifasciales. Existe preocupación acerca de si esta técnica en el manejo de lesión troncular, eleva la posibilidad de una reapertura de la unión safeno-femoral. Nuestro grupo desarrolló un abordaje híbrido con termo-ablación con radiofrecuencia y esclero-espuma.

**Métodos:** se incluyeron 87 pacientes con clasificación CEAP de C2-C4 con incompetencia y dilatación de la safena mayor documentado por ecografía dúplex. El manejo híbrido se realizó mediante acceso percutáneo ecoasistido de la safena mayor con el catéter corto de radiofrecuencia VNUS ClosureFAST, 2 cm distal a la unión safeno-femoral y bajo anestesia infiltrativa. Se llevó a cabo la termo-ablación de la unión safeno-femoral y safena mayor subyacente. Previo a la extracción del catéter se inyectaron 8 cc de espuma de cloruro de lapirio al 1 % en todos los casos (tasa de preparación con técnica de Tessari de 4:1). El seguimiento se llevó a cabo durante seis meses e incluyó

<sup>1</sup> Cirujano Vascular, Clínica El Rosario, Director Científico del Grupo de Investigación de Enfermedades Vasculares CES

<sup>2</sup> Cirujano vascular Clínica Santa-Fe, Bogotá

**Recibido en:** septiembre 18 de 2015. **Revisado en:** octubre 15 de 2015. **Aceptado en:** noviembre 19 de 2015



dúplex de la pierna tratada para establecer la oclusión de la safena mayor y unión safeno-femoral.

**Resultados:** 83 pacientes completaron el seguimiento. A 78 pacientes se les detectó oclusión de la safena mayor y unión safeno-femoral al sexto mes postoperatorio y cinco requirieron una segunda dosis de espuma en el segmento recanalizado. Siete pacientes reportaron dolor en el área inguinal en el postoperatorio inmediato. No se presentaron complicaciones mayores.

**Conclusiones:** este es un reporte preliminar de un procedimiento híbrido que involucra el uso de energía térmica para ocluir completamente la unión safeno-femoral y tratar en el mismo tiempo quirúrgico la safena mayor y dilataciones epifasciales asociadas, sin la necesidad de utilizar energía térmica en el tronco safeno o el uso de flebectomía complementaria. La tasa de oclusión parece prometedora, pero es necesario un mayor seguimiento para poder establecer su verdadero alcance.

## PALABRAS CLAVE

Várices

Escleroterapia

Vena safena

Ablación por catéter

## ABSTRACT

**Background:** Treating the insufficiency of the Greater saphenous vein (GSV), using radiofrequency (RF) and LASER ablation have been associated to neuralgia and other complications due to the extension of the thermal injury. Foam sclerotherapy opened a new trend in the treatment of larger veins, reaching superficial varicosities, but the treatment of the GSV, raises the possibility of a quick reopening of the sapheno-femoral junction (SFJ). Our group developed an approach that merges the benefits of thermal injury and foam sclerotherapy.

**Methods:** 87 patients classified as C2-C4 (CEAP classification), 73 female, mean age: 58.4 with incompetence and dilatation of GSV where included in this study. Our Hybrid procedure was performed using ultrasound guided percutaneous access of GSV with a new short RF catheter (VNUS Closure FAST) distal to the SFJ under local anaesthesia. Thermal occlusion of the saphenofemoral junction (SFJ) and GSV subjacent segment was achieved. Just before retrieving the device, we injected 8cc of 1 % Lapidium Chloride foam using physiological gas. Duplex ultrasound was carried out to assess GSV and SFJ occlusion; follow-up was at completed 6 months.

**Results:** 83 patients completed the follow-up period. 78 patients had their GSV and SFJ occluded at 6 months demonstrated by duplex ultrasound and 5 required a second dose of foam sclerotherapy. Four patients were lost during follow-up due to change of address. Seven patients reported pain in the groin area immediately after the procedure. There were no major complications.

**Conclusions:** This is a preliminary report of a hybrid procedure that involves use of thermal energy to occlude the SFJ and treat at the same time the GSV and associated varicosities, without the need for further thermal usage of the venous trunk or the use of phlebectomy. This hybrid procedure combines the best of this two techniques, minimizing their disadvantages and potentiating their advantages. The occlusion rate seems promising but further studies should evaluate its effectiveness in time.

## KEY WORDS

Varicose veins

Sclerotherapy

Saphenous vein

Radiofrequency catheter ablation

## INTRODUCCIÓN

La cirugía venosa ha sufrido una transformación dramática, dejando ya de lado la tradicional varico-safenectomía, cuyos lineamientos ya cumplieron más de 100 años (1). A finales del siglo XX aparecieron novedosas técnicas endoluminales basadas en la termoablación mediante el uso de radiofrecuencia y láser, las cuales excluyen de la circulación al tronco venoso afectado sin necesidad de incisiones, por lo cual la cirugía se convierte en un procedimiento mínimamente invasivo. (2,3).

Estas nuevas técnicas abren la frontera del tratamiento de la enfermedad venosa y de esta manera comienzan a aparecer otros métodos como la espuma esclerosante, la inyección de cianoacrilato en la unión safeno femoral o el uso de vapor de agua que, a través de un catéter introducido ecográficamente, genera una lesión química resultando en un sellamiento de la luz (4-6).

Al haber una menor manipulación y traumatismo de tejidos, baja entonces la respuesta angiogénica post intervención reduciéndose la posibilidad de recidiva, que en los procedimientos quirúrgicos superan el 50 % de los casos a cinco años (7,8). Al mismo tiempo, el carácter ambulatorio de las intervenciones endovasculares reduce los costos y favorece un pronto retorno a las actividades diarias al disminuir drásticamente la morbilidad (9).

El láser y la radiofrecuencia son los métodos más populares dentro de las técnicas endoluminales y se establecen como el estándar de manejo para la incompetencia de la safena según el *American Venous Forum* (10) y la *Sociedad de Cirugía Vasculare Alemana*. Sin embargo, el catéter o la fibra óptica que se utilizan para transmitir la energía térmica, presentan un cierto grado de rigidez que no permite una fácil navegabilidad en zonas de tortuosidad. Adicionalmente, si el tronco safeno muestra una dilatación importante, la tempera-

tura a utilizar debe variar y la tasa de oclusión tiende a bajar (11-13)

En nuestra experiencia de manejo de la enfermedad, es muy frecuente encontrar troncos safenos que presentan tortuosidades o grandes dilataciones, sobre todo en pacientes que consultan tardíamente, requiriendo un segundo y hasta tercer acceso eco-asistido para poderlas franquear. En casos más severos se utiliza la flebectomía ambulatoria como complemento terapéutico, sobre todo en los segmentos infrageniculares en los que es mayor la presencia de derivaciones de la insuficiencia a uno o varios plexos epifasciales de la pierna (14).

Es en estos casos donde la espuma esclerosante tiene un papel importante. Dicha forma de manejo ha evolucionado desde la escleroterapia tradicional con líquido a una nueva forma farmacéutica que propone ventajas en vasos más grandes que las telangiectasias, ofreciendo una independencia entre el diámetro del vaso y la concentración del esclerosante (15,16).

Lo anterior ha permitido que la esclero-espuma pueda ser utilizada como una herramienta terapéutica en grandes troncos (17,18) La literatura científica muestra resultados interesantes al respecto, aunque continúa la duda de si este manejo es suficiente y no presentará una recidiva alta al ser comparada con una técnica un poco más agresiva, como la radiofrecuencia, que altera las capas media y adventicia mediante termoobliteración (19,20).

Desde su aparición a finales del siglo XX nuestro grupo ha venido trabajando de las técnicas ecoasistidas termoablativas y de ablación química. Un raciocinio interesante nos permite asociar fácilmente las ventajas de la ablación con radiofrecuencia y de la esclero espuma ecoasistida para maximizar su efecto.

En este estudio se presenta nuestra experiencia en el tratamiento con radiofrecuencia y esclero-

espuma en un mismo tiempo de intervención, que brevemente es así: la termoablación de la unión safeno-femoral y la safena mayor inmediatamente subyacente, seguido de una inyección ecoasistida por la misma vía en el resto de la vena safena mayor y plexos epifasciales asociados, permite concebir una oclusión más efectiva del tronco safeno afectado, sin la utilización de anestesia tumescente en la fascia safena o la transmisión de energía térmica al tronco de la safena mayor que potencialmente pueda afectar estructuras nerviosas adyacentes o añadir incomodidad al procedimiento (21-26).

La dificultad de franquear tortuosidades o segmentos muy dilatados del vaso, son fácilmente manejables con la espuma esclerosante que se aplica mediante paso por el mismo catéter, previo a su extracción de la luz. La espuma actúa independiente del diámetro del vaso y no repara en la presencia de tortuosidades, las cuales se llenan sin dificultad con una sola inyección (4).

## MATERIALES Y MÉTODOS

Durante el primer semestre del 2012 se incluyeron 87 pacientes en el presente estudio. Los criterios de inclusión fueron edad entre los 25 y los 80 años y capacidad de firmar el consentimiento informado, insuficiencia de la vena safena mayor con reflujo documentado mayor a 0,5 seg y dilatación mínima proximal de 7 mm en un segmento de más de 10 cm de longitud desde la unión safeno femoral hacia distal.

Los criterios de exclusión fueron pacientes con cirugía previa de venas, uso de anticoagulantes orales, trombosis venosa profunda previa, trauma en las piernas o ausencia de reflujo venoso o dilatación en la safena mayor.

El estudio se documentó de forma prospectiva durante seis meses para cada paciente. El seguimiento ecográfico en consulta se dio a las

dos semanas, tres y seis meses. Adicionalmente se registraron todas las complicaciones presentadas.

Este estudio es de carácter prospectivo de una serie de casos, por lo cual solo se realizó análisis de frecuencias y de presentación de complicaciones caso por caso.

El procedimiento fue realizado de la misma manera en los 87 pacientes, tal como se describe a continuación: mediante el uso de la técnica descrita por Seldinger (27) y bajo anestesia local se canaliza la vena safena mayor a nivel de la rodilla con un introductor 7 F, para evitar lesionar el nervio safeno que emerge a este nivel. El catéter de radiofrecuencia se avanza ecográficamente hasta un punto situado a 2 cm distal a la unión safeno-femoral.

Luego se coloca una mezcla de 480 cc de solución salina normal más 20 cc de xilocaína al 1 % de forma tumescente alrededor de la vena mediante guía ecográfica hasta lograr aislarla en todo su recorrido. En el trayecto canalizado se aplica la termo-ablación a 120 grados Celsius, durante 20 segundos por tres dosis en el mismo segmento. Previo al retiro del introductor se infiltra el resto de la vena con 8 cc de cloruro de lapirio al 1 % en forma de espuma utilizando una mezcla especial de CO<sub>2</sub> / O<sub>2</sub> en un apareamiento de 70/30 y se esparció distalmente para lograr una penetración en la vena safena mayor distal y sus tributarias.

Finalmente se retira el introductor, se coloca microporo en el sitio de la punción y se le deja una media elasto-compresiva clase II, que debe utilizarse por 48 horas continuas. A los pacientes se les pide deambular por 20 minutos posteriores al procedimiento y realizar su vida normalmente, sin guardar reposo.

Se realizó seguimiento ecográfico, por el mismo cirujano que intervino al paciente, a la segunda semana del postoperatorio, tercer y sexto mes. La finalidad de este seguimiento, era verificar la

presencia de oclusión de la unión safenofemoral y de la safena mayor tratada. La oclusión después de este procedimiento se demuestra con una imagen hipoeecóica intraluminal en la safena mayor, con presencia de ecos heterogéneos después de la segunda semana de realizado el procedimiento, no dolorosa a la maniobra de compresión sobre el vaso y sin presencia de flujo al análisis color.

Dado que la ablación con radiofrecuencia y de la esclero espuma ecoasistida son considerados como procedimientos de elección en el manejo de la insuficiencia venosa superficial, se estableció mediante un comité de evaluación interno en las clínicas que participaron del estudio que no existe compromiso de los aspectos éticos que se pudieran presentar en el presente estudio.

## RESULTADOS

Se reclutaron 87 pacientes, obteniéndose seguimiento completo en 83. Se perdieron cuatro pacientes por dificultad en realizar los controles pues viajaron fuera de la zona de seguimiento. Todos los procedimientos fueron realizados en el consultorio en una sala de procedimientos menores. Ningún paciente requirió hospitalización.

El tiempo (t) promedio de los procedimientos fue de 48 minutos (rango 32 - 64 minutos). Ningún paciente fue tratado posteriormente con tromboprolifaxis. El 93,9 % de los pacientes mostraron oclusión completa de la vena safena mayor y de la unión safenofemoral al sexto mes de realizado el procedimiento. En los restantes se observó en el periodo de seguimiento, recanalización de la unión safeno femoral y la vena safena mayor proximal, por lo cual se realizó un segundo procedimiento con esclero espuma ecoasistida sin utilización de radiofrecuencia.

Se reportaron siete casos de dolor inguinal y del trayecto safeno en muslo, que ameritaron manejo con analgésico no esteroideo intramuscu-

lar en forma de monodosis, a los 2 y 3 días del tratamiento respectivamente.

En la primera visita de seguimiento se presentaron tres casos de flebitis superficial, manifestada dada por dolor no incapacitante, eritema y tumoración sobre plexos epifasciales de cara medial de la pierna en todos los casos, que requirieron trombectomía en consultorio. Ningún paciente presentó dolor torácico, solo 3 pacientes presentaron tos que fue autolimitada y sin más repercusiones.

## DISCUSIÓN

La radiofrecuencia ha demostrado ser un excelente método en el tratamiento de la enfermedad venosa troncular (20). Su principio, afín a otras técnicas termoablativas, ofrece la seguridad de una fácil obliteración de la luz de la safena mayor. Entre sus desventajas presenta una indiscriminada quemadura de la capa adventicia y eventualmente de las estructuras nerviosas adyacentes, dado que requiere anestesia tumescente o de cualquier otro tipo (28).

Hay que recordar que la capa íntima venosa no posee inervación y por lo tanto, la presencia de dolor se explica por alteración de la capa más externa del vaso, un efecto no deseado por el cirujano vascular. Los costos, aunque en descenso, siguen siendo un ítem a considerar en nuestro medio.

Los estudios comparativos muestran a la radiofrecuencia superior a la cirugía convencional (29,30). Al ser una técnica endoluminal se anula el concepto de neoflebogénesis y por lo tanto la recidiva debería ser mínima, lo que la ha posicionado a este procedimiento como el estándar de oro en el manejo de la enfermedad troncular por el *American Venous Forum* (10).

Por otro lado, la espuma esclerosante, un método sumamente costo-efectivo al alcance del



paciente de nuestro medio, ha mostrado un resurgir en el manejo de la enfermedad troncular, presentándose como una alternativa a otras técnicas endoluminales más costosas (31). Las posibles complicaciones trombóticas y embólicas, así como la liberación de factores endoteliales inflamatorios, son su mayor desventaja, por lo que deben ser manejada con suma precaución y por manos capacitadas para resolver cualquier dificultad que se pueda presentar, enfatizando que es una técnica exclusiva del especialista vascular debidamente entrenado.

El uso de gases fisiológicos ha mostrado una sustancial reducción en las reacciones adversas presentadas después de estas sesiones, razón por la cual, nuestro grupo utiliza una mezcla especial de CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> en una proporción de 70/30 %, que ha minimizado los fosfenos, la tos, la opresión torácica y otros fenómenos que se presentaban más frecuentemente con aire ambiente (32). En la actualidad está en curso un análisis de interleukina-6 y PCR para determinar objetivamente esta apreciación.

La sinergia de estas dos técnicas, termobliterando la safena mayor con radiofrecuencia y tratando de garantizar un sellamiento de la unión safenofemoral, aunado a la capacidad de desplazamiento de la espuma esclerosante en la afluentes tortuosas y dilatadas donde el paso de un catéter se hace engorroso y sin sentido, permiten que se realice en un solo tiempo y sin perder el carácter de mínima invasión y carácter ambulatorio que hoy en día busca el paciente.

Sigue siendo un motivo de incomodidad el dolor postoperatorio de la radiofrecuencia que, pese a que es sustancialmente menor al presentado con otras técnicas endoluminales termoablitas, amerita revisión.

Una tasa de oclusión del 93,9 % a los seis meses, es sumamente racional y deseable; obviamente, un seguimiento tan corto no es premonitorio de persistencia de esta cifra a cinco o diez años,

obligándonos a continuar reportando responsable y verazmente el seguimiento futuro.

Tampoco nos impacienta la presencia de un 6,1 % de no oclusión que requirió una segunda sesión ambulatoria de microespuma esclerosante ecoasistida. Este es un procedimiento fácilmente planteable al paciente y muy tolerable.

## CONCLUSIÓN

La unión de estas dos técnicas endoluminales ecoasistidas aportan un margen de seguridad mayor al cirujano vascular y una tasa de oclusión alta. Es necesario continuar con el seguimiento y determinar en una seria más extensa, si vale la pena esta asociación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Colt GH. Babcock's Extraction Operation for Varicose Veins. Br J Surg. 1920; 32(8): 486-492.
2. Chandler JG, Schuller-Petrovicc S, Sessa C. Treatment of Primary Venous Insufficiency by Endovenous Saphenous Vein Obliteration. Vasc Endovasc Surg. 2000; 3(34): 201-214.
3. Min RJ, Zimmet SE, Isaacs MN. Endovenous Laser Treatment of the Incompetent Greater Saphenous Vein. J Vasc Interv Radiology. 2001; 10(12):1167-1171.
4. Frullini A, Cavezzi A. Echosclerose par Mousse de Tetradecyl-sulfate de Sodium et de Polidocanol: Deux ans d'expérience. Phlebologie. 2000; 4(53): 442-467
5. Min RJ, Almeida JI, McLean DJ. Novel Vein Closure Procedure Using a Proprietary Cyanoacrylate Adhesive: 30-day Swine Model Results. Phlebology. 2012; 6(1): 3-6

6. Milleret R. Obliteration of Varicose Veins with Superheated Steam. *Phlebology*. 2011; 19(4):174-181
7. Jones L, Braithwaite BD, Selwyn D. Neovascularization is the Principal Cause of Varicose Vein Recurrence: Results of a Randomised Trial of Stripping the Long Saphenous Vein. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996; 12(4): p. 442-445.
8. Nyamekye I, Shephard NA, Davies B. Clinicopathological Evidence that Neovascularization is a Cause of Recurrent Varicose Veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1998; 5(15):412-415.
9. Gohel MS, Epstein DM, Davies AH. Cost Effectiveness of Traditional and Endovenous Treatments for Varicose Veins. *Br J Surg*. 2010; 97(12): p. 1815-1823
10. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing M, Gillespie D. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *Journal of Vascular Surgery. J Vasc Surg*. 2011 May;53(5 Suppl):2S-48S.
11. Proebstle TM, Gül D, Lehr HA. Infrequent Early Recanalization of Greater Saphenous Vein After Endovenous Laser Treatment. *J Vasc Surg*. 2003; 3838(3): 511-516.
12. Proebstle TM KFGDea, Proebstle TM, Krumpalauer F, Gül D. Nonocclusion and Early Reopening of the Great Saphenous Vein After Endovenous Laser Treatment is Fluence Dependant. *Dermatol Surg*. 2004; 30(2):174-178.
13. Theivacumar NS, Dellagrammaticas D, Bealex RJ. Factors Influencing the Effectiveness of Endovenous Laser Ablation in the Treatment of Greater Saphenous Vein Reflux. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008; 35(1):119-123
14. Oguzkurt L. Ultrasonographic Anatomy of the Lower Extremity Superficial Veins. *Diag Interv Radiol*. 2012; 18:423-430.
15. Yamaki T, Nozaki M, Sakura H. Prospective Randomized Efficacy of Ultrasound-Guided Foam Sclerotherapy Compared with Ultrasound-Guided Liquid Sclerotherapy in the Treatment of Symptomatic Venous Malformations. *J Vasc Surg*. 2008; 47(3):578-584.
16. Stücker M, Kobus S, Altmeyex P. Review of Published Information on Foam Sclerotherapy. *Dermatol Surg*. 2010; 36(52):983-92.
17. Ulloa JH. Occlusion Rate with Foam Sclerotherapy for the Treatment of Greater Saphenous Vein Incompetence: A Multicentric Study of 3170 Cases.. *J Vasc Surg*. 2012; 55(1):297.
18. Bradbury AW, Bate G, Oang K. Ultrasound-Guided Foam Sclerotherapy is a Safe and Clinically Effective Treatment for Superficial Venous Reflux. *J Vasc Surg*. 2010; 52(4):939-945.
19. Geroulakos G. Foam Sclerotherapy for the Management of Varicose Veins: A Critical Reappraisal. *Phlebology*. 2006; 13(4): p. 202-207.
20. Nesbitt C, Eifell RK, Coyne P. Endovenous Ablation (Radiofrequency and Laser) and Foam Sclerotherapy versus Conventional Surgery for Great Saphenous Vein Varices. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 5(10): CD005624.
21. Hinchliffe RJ, Beech A. A Prospective Randomized Controlled Trial of VNUS Closure versus surgery for the treatment of recurrent long saphenous varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006; 31(2):212-218
22. Das SK, Shanaz M, Sahoo N. Experience with Radiofrequency Closure of Varicose Veins (VNUS). *Phlebology*. ; 20(2):82-86.



23. Fassiadis N, Holdstock JM, Whiteley MS. Endoluminal Radiofrequency Ablation of a Long Saphenous Vein (VNUS Closure): A Minimally Invasive Management of Varicose Veins. *Min Invas Ther.* 2003; 12(1): 91-94.
24. Puggion A, Karla M, Carmo M. Endovenous Laser Therapy and Radiofrequency Ablation of the Great Saphenous Vein: Analysis of Early Efficacy and Complications. *J Vasc Surg.* 2005; 42: 488-493.
25. Shepherd AC, Gohel MS, Brown LC. Randomized Clinical Trial of VNUS Closure FAST Radiofrequency Ablation versus Laser for Varicose Veins. *Br J Surg.* 2010; 97(6):810-818.
26. Van den Bos R, Arends L, Kockaert M. Endovenous Therapies of Lower Extremity Varicosities: A Meta-Analysis. *J Vasc Surg.* 2009; 49(1): p. 230-239.
27. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol.* 1953 May;39(5):368-76
28. Proebstle TM, Vago B, Alm J, Göckeritz O, Lebard V, Pichot O. Treatment of the incompetent great saphenous vein by endovenous radiofrequency powered segmental thermal ablation: first clinical experience. *J Vasc Surg.* 2008; 47: 151-6.
29. Avery JI, Kumar K, Thakur V, Thakur A. Radiofrequency ablation as first-line treatment of varicose veins. *Am Surg.* 2014 Mar; 80(3):231-5.
30. Health Quality Ontario. Endovascular radiofrequency ablation for varicose veins: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2011; 11(1):1-93.
31. Breu FX, Guggenbichler S, Wollmann JC. 2nd. European Consensus Meeting on Foam sclerotherapy 2006, Tegernsee, Germany. *Vasa.* 2008; 37(suppl 71):1-29.
32. Morrison N, Neuhardt DL, Rogers CR, McEownr J. Comparisons of side effects using air and carbondioxide foam for endovenous chemical ablation. *J Vasc Surg.* 2008; 47: 830-6