

Artículos originales de investigación:

## Análisis Clínico: Neuroestimulación transcraneal profunda (Deep TMS) en el tratamiento de pacientes diagnosticados con Depresión. Estudio descriptivo de 120 casos en Clínica Novavita, Santiago de Chile

López S.<sup>1</sup>, Mazuera P.<sup>1</sup>, Romero N.<sup>2</sup>, González T.<sup>2</sup>, Parada C.<sup>2</sup>

### Resumen

El siguiente estudio es la sistematización de la experiencia clínica en el tratamiento de pacientes con Depresión con Estimulación Transcraneal Magnética Profunda (DeepTMS), con protocolo aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) el 2013. La recolección de datos se llevó a cabo entre Abril de 2016 y Abril de 2019, en Clínica Novavita, en base al estudio de 120 casos, en Santiago de Chile.

### Objetivo:

Análisis de la experiencia en el tratamiento de pacientes con Trastornos Depresivos con DeepTMS entre abril de 2016 y abril de 2019 en Clínica Novavita.

### Método:

Estudio descriptivo retrospectivo de registro de casos en Clínica Novavita, sobre pacientes con Depresión según criterios de DSM-IV-TR.

Los pacientes seleccionados para el estudio cumplían los siguientes criterios: diagnóstico de Depresión realizado por médico tratante, sin diagnóstico de trastornos de personalidad severos o bipolaridad. Sin diagnóstico de epilepsia, sin placas metálicas en la cabeza, ni marcapasos. La muestra final se constituyó de 120 casos de pacientes que fueron derivados a tratamiento de DeepTMS por 20 sesiones, una sesión diaria durante un mes de lunes a viernes.

### Resultados:

Del universo total de 120 pacientes, compuesto por un 58,3% de mujeres de 43,2 años promedio y un 41,3% de hombres de 40,9 años promedio, el 74% del grupo se encontraba en la categoría "más que depresión mayor" y depresión mayor" según evaluación psiquiátrica inicial y la herramienta Hamilton (HDRS - 21). Al finalizar el tratamiento, el 92,5% de estos pacientes

llegó al rango más bajo, correspondiente a "Sano" y "Depresión menor".

En cuanto a las escalas auto aplicadas en QIDS-SR, se obtuvo que del 55% de los pacientes que en la evaluación inicial se encontraban en los rangos "Depresión muy Severa" y "Depresión Severa", al finalizar el tratamiento el 80% se encontraba en "Depresión Leve" y en "no hay alteración".

Por último, de acuerdo con la escala BDI, el 35,8% se encontraba en los rangos más altos de "Depresión Extrema" y "Depresión grave", y al finalizar el tratamiento el 84,1% estaba en los rangos más bajos tales como "Leve perturbación del estado de ánimo" y "Altibajos Normales".

**Palabras clave:** Estimulación magnética transcraneal profunda, Trastorno Depresivo, tratamiento, respuesta, remisión.

**Clinical analysis: Deep Transcranial magnetic stimulation (Deep TMS) in treatment of depression. Descriptive study of 120 cases in Novavita Clinical, in Santiago of Chile**

### Abstract:

The following study is the systematization of clinical experience in the treatment of patients with Depression with Deep Transcranial Magnetic Stimulation (DeepTMS), with protocol approved by the FDA (Food and Drug Administration) in 2013. The data collection was carried out between April 2016 and April 2019, at Clínica Novavita, based on the study of 120 cases, in Santiago of Chile.

**Key words:** Deep transcranial magnetic stimulation, Depressive disorder, treatment, response, remission.

1. Psiquiatra  
2. Psicóloga

## Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO), predijo que para el año 2020, Depresión será la primera causa de discapacidad en el ser humano, los datos de la OMS, indican que más de 300 millones de personas en el mundo, padecen de este tipo de trastornos, convirtiéndose en un importante objeto de investigación, estudio y tratamiento. (1)

En Chile, la Depresión Mayor (DM) muestra una prevalencia de más del 10% con una relación 2:1 en la población femenina sobre la masculina y afectando a los distintos niveles socioeconómicos en proporción casi uniforme. (2,3)

Los tratamientos actuales para la Depresión se basan en diferentes tipos de psicoterapia y uso de psicofármacos que suelen ser eficaces, logrando completa mejoría en aproximadamente la mitad de los pacientes.

Se requieren 6 a 12 semanas para la remisión de los síntomas depresivos y, 4 a 12 meses de mantención del tratamiento para lograr la completa mejoría.(4)

No obstante, a pesar de la vasta disponibilidad de antidepresivos, estudios demuestran que 10-20% de los pacientes con DM no responden al tratamiento.

De los pacientes que responden a fármacos, un 12-25% presentan sólo efectos parciales y requieren de tratamiento con terapias coadyuvantes que en la mayoría de los casos no logra mejorías suficientes. (4,5)

Sin embargo, existen pacientes con Depresión que no responden al tratamiento habitual por mala tolerancia a los fármacos, escasa adhesividad asociada a sus efectos adversos, a su alto costo y/o a la importante ansiedad que puede ocasionar el largo proceso terapéutico. (5)

Los psicofármacos pueden ocasionar problemas médicos secundarios asociados a su uso como hipertensión arterial, hipotiroidismo, obesidad, disfunción sexual, entre otras alteraciones que empeoran el cuadro depresivo y dificultan su manejo médico.(5)

Existe un creciente aumento de pacientes con depresión resistente a tratamientos farmacológicos, depresión recurrente y depresión crónica que son de difícil manejo y tratamiento. Por otra parte, estudios muestran una disminución de la respuesta a antidepresivos con repetidos fracasos en el tratamiento y además, se ha podido observar que el aumento en la resistencia a antidepresivos predice un incremento en la posibilidad de recaídas.(6)

Las alternativas no farmacológicas con base médica y científicamente comprobadas son limitadas por el momento. En depresión resistente se utiliza la Terapia Electroconvulsiva (TEC) la cual es una técnica de gran efectividad pero con efectos adversos importantes (como amnesia) que la hacen muy poco popular(6).

Esta realidad hace necesaria la implementación de nuevos tratamientos alternativos y/o complementarios para la Depresión que permitan lograr una mayor eficacia, disminuir los efectos secundarios y una remisión sostenida en el tiempo que impida o al menos disminuya la cronicidad y las recaídas.(7)

En estos casos, la neuromodulación se posiciona como una alternativa para este grupo de pacientes. Esta técnica consiste en la modificación terapéutica de la actividad cerebral usando energía eléctrica o magnética. En la actualidad existen 5 sistemas de neuromodulación aprobadas por la FDA en USA (febrero, 2017), siendo la Estimulación Magnética Transcraneal profunda (Deep TMS) una de ellas.(8, 9)

Deep TMS fue aprobado en Estados Unidos por la FDA (Food and Drug Administration ) el 2013, luego de un estudio multicentro placebo controlado doble ciego, en 22 centros distribuidos en 8 países en el que participaron 244 pacientes, mostrando un efecto antidepresivo significativamente mayor al tratamiento placebo, (Zangen Multicéntrico).

El año 2014, Deep TMS también fue aprobado en Europa y otros países como Canadá, Japón y algunos países de Sudamérica, para tratamiento de Depresiones Resistentes Severas y Moderadas.(10)

La evidencia disponible nos ofrece el apoyo suficiente a la eficacia del tratamiento de estimulación magnética transcraneal para la depresión en adultos que no responden a uno o más tratamientos antidepresivos. Unos de los primeros estudios en apoyar esta idea, contó con 65 participantes diagnosticados con depresión resistente y sin medicación, donde el tratamiento con DeepTMS produjo una mejoría significativa en síntomas depresivos medidos por el HDRS y otras escalas (9), mejorías que incluso en otro estudio, (10), en el que participaron 29 pacientes, mostraron mantenerse por al menos las 18 semanas de seguimiento. (9, 10)

El presente estudio, en consecuencia, busca confirmar la eficacia de Deep TMS en pacientes con Depresión tratados en Clínica Novavita, entre abril de 2016 y abril de 2019, en Santiago de Chile.

## Material y método

Tipo de estudio: Estudio descriptivo retrospectivo de registro de casos sobre 120 pacientes con Depresión según criterios de DSM-IV-TR, tratados con DeepTMS, entre abril de 2016 y abril de 2019 en Clínica Novavita, Santiago de Chile.

La información estadística fue obtenida de datos recolectados de fichas de salud mental utilizadas en este centro de salud, seleccionando para este programa a los pacientes con diagnóstico de Depresión.

Se excluyeron de este estudio a pacientes: que fueron dados de alta por deserción; que no cumplieron los criterios diagnósticos descritos en DSM-IV-TR; a quienes no se les aplicaron la totalidad de evaluaciones, tanto psiquiátricas (entrevista inicial, medial y final) como evaluaciones con Hamilton-21 (HDRS-21), Beck Depression inventory (BDI) y Quick inventory of depressive symptomatology. También fueron excluidos pacientes con otros trastornos psiquiátricos, tales como Trastornos de Personalidad o Bipolaridad y los pacientes con Epilepsia, Marcapasos, placas metálicas en la cabeza y adicciones activas. El grupo de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión definidos constituye la muestra de este estudio de 120 casos, de mujeres y hombres cuyas edades fluctúan entre los 15 a 75 años. Todos diagnosticados con Depresión e ingresados a tratamiento DeepTMS.

### Composición de la muestra y distribución por sexo:

Género	N	Porcentaje
Mujeres	70	58.3
Hombres	50	41.7
Total	120	100
Edad	Rango	Promedio
Mujeres	entre 14 y 74	43.2
Hombres	Entre 15 y 75	40.9

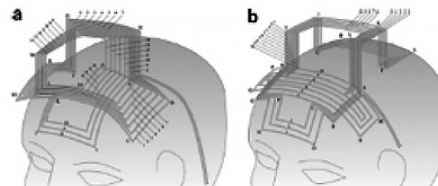
### Variables del estudio:

#### Estimulación magnética transcraneal (DeepTMS):

Es un procedimiento ambulatorio, no invasivo y sin efectos secundarios. Consiste en el envío de impulsos electromagnéticos mediante la aplicación de bobinas H1 (estimulación frontal izquierda) y H2 (bilateral frontal), ambos representados en la figura 1, a y b.

Durante el tratamiento, DeepTMS es capaz de estimular el grosor completo de la corteza, incluso la Ínsula (13). Para la Depresión, la neuroestimulación es de alta frecuencia y se aplica sobre la corteza prefrontal ventromedial (CPFvm) con predominio izquierdo (13). Dado que la CPFvm está conectada

Figura 1:  
dibujos de (a) H1 y (b) H2. (Roth et al., 2007) (14)



con áreas de gran importancia en el sistema de recompensa, incluyendo el Núcleo Accumbens y Área Tegmental Ventral (15, 16), la estimulación repetitiva excitatoria de altas frecuencias de la CPFvm ha mostrado efectividad en el tratamiento de la Depresión en pacientes con Depresión Refractaria en variados estudios clínicos (9, 10, 17, 18, 19, 20).

El tratamiento con Deep TMS genera efectos similares a los fármacos tradicionales que actúan en la modificación de la actividad sináptica asociada a neurotransmisores específicos (monoaminas), en particular la Serotonina y/o Dopamina. El efecto final de estos neurotransmisores es cambiar el patrón de activación neuronal en diferentes áreas del cerebro, ocasionando cambios medibles en la vía conocida como de recompensa (corteza prefrontal, accumbens, área tegmental ventral) y también cambios en patrones de respuesta electrofisiológica y de marcadores moleculares en áreas como el hipocampo y eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal, asociados a efectos anti depresivos y ansiolíticos. Este cambio en el patrón de activación de áreas específicas del cerebro también se puede obtener a través de la estimulación magnética transcraneana profunda (DeepTMS) en forma directa y no invasiva, lográndose con ello un efecto antidepresivo con cambios electrofisiológicos y de marcadores moleculares similares a los que producen los fármacos antidepresivos.(14)

En el mundo, de los más de 4000 pacientes tratados hasta la fecha a lo largo de 6 años en estudios clínicos y tratamiento específico con DeepTMS, se han presentado solo 5 casos de evento convulsivo aislado (0,1% de incidencia), asociados al consumo de alcohol o fármacos que reducen el umbral convulsivo y no existe evidencia de ningún efecto adverso a largo plazo tras el tratamiento.(12)

### Evaluación diagnóstica e indicación a tratamiento:

Los pacientes ingresaron al tratamiento por consulta espontánea o derivación de Médicos Psiquiatras Externos. Psiquiatras de Clínica Novavita realizaron la evaluación inicial para confirmación diagnóstica de depresión en base a DSM-IV-

TR y descartar criterios de exclusión para la indicación e ingreso al tratamiento con Deep TMS.

Una vez indicado DeepTMS, es derivada a Psicóloga operadora de las bobinas, quien es la encargada de realizar el tratamiento y aplicar escalas de psicodiagnóstico para depresión al inicio, mitad y final del tratamiento.

El tratamiento con Deep TMS consiste en 20 sesiones continuas, de lunes a viernes, durante 30 minutos y con psicoterapia de apoyo.

### Escalas aplicadas:

1. Escala de Hamilton (HDRS-21, Hamilton Depression Rating Scale), que permite la evaluación cuantitativa de la gravedad de los síntomas y valorar los cambios del paciente deprimido.
2. QIDS (Quick Inventory of Depressive Syntomatology), este cuestionario corto autoadministrado evalúa los síntomas depresivos que presentan los pacientes permitiendo valorar la gravedad del trastorno depresivo.
3. BDI (Inventario de Depresión de Beck), este cuestionario autoadministrado revela la severidad de la depresión percibida por los pacientes.

## Resultados

La población de este estudio corresponde a 120 pacientes diagnosticados con Trastorno Depresivo y tratados con Estimulación Magnética Transcranial Profunda (Deep TMS), entre abril de 2016 y abril 2019.

La muestra del presente análisis evidenció la misma relación de género de 2:1, que se observa a nivel mundial de quienes padecen de depresión, correspondiendo el 58,3% (70) a las mujeres y el 41,7 (50) a los hombres.

El promedio de edad de los casos estudiados con Depresión mayor o más que Depresión mayor, fue de 43,2 en mujeres y 40,9 en hombres, reflejando que en ambos sexos, el primer tipo de depresión se presenta con más frecuencia en la edad media de la vida. Esta etapa etaria es más vulnerable probablemente por la presencia de más eventos estresores en el ambiente laboral, familiar y/o personal, resultando la depresión como consecuencia de la disminuida capacidad para enfrentar las altas demandas de la vida.

1. La Escala de Hamilton (HDRS-21, Hamilton Depression Rating Scale), en su aplicación al término del tratamiento con Deep TMS, mostró cambios significativos en un 74,1% de los pacientes ingresados con Depresión mayor o más que Depresión Mayor, mostrando al egreso un 92,5% de ellos con Depresión menor o ausencia de depresión.

HDRS-21				
Puntaje	Rango	Sesión 1		Sesión 20
23+	Más que Depresión Mayor	55	74,10%	0
19-22	Depresión Mayor	34		1
14-18	Menos que Depresión Mayor	16		9
8-13	Depresión Menor	15		30
0-7	Sano/Normal	0		81
TOTAL		120		120

Los resultados del HDRS-21 permiten confirmar la efectividad del tratamiento con Deep TMS en pacientes con Depresión Mayor con una tasa de respuesta mayor al 50 %.

Esta escala también permitió observar la disminución de la melancolía, ansiedad y alteración del sueño en los tres estadios evaluados.

2. QIDS (Quick Inventory of Depressive Syntomatology), reveló que el 55 % de los pacientes presentaban Depresión Severa o Muy Severa al inicio del tratamiento, luego de finalizarlo, el 80% presentaba Depresión Leve o ausencia de Depresión.

QIDS-SR				
Puntaje	Rango	Sesión 1		Sesión 20
21-27	Depresión Muy Severa	15	55%	1
16-20	Depresión Severa	34		7
11--15	Depresión Moderada	36		16
6--10	Depresión Leve	16		35
0--5	No hay Alteración	2		81
TOTAL		120		120

3. BDI (Inventario de Depresión de Beck), muestra que el 35,8% correspondiente a Depresión grave y Extrema al inicio del tratamiento cambia a 84.1% a leve perturbación del estado de ánimo o perturbaciones normales, al finalizar el tratamiento con Deep TMS.

BDI				
Puntaje	Rango	Sesión 1		Sesión 20
Mayor a 41	Depresión Extrema	7	35,80%	0
31 - 40	Depresión Grave	34		3
21 - 30	Depresión Moderada	35		5
17 - 20	Estados de Depresión intermitentes	11		21
11--16	Leve Perturbación del Estado de Ánimo	20		81
0--10	Altibajos Normales	11		120
TOTAL		120		120

## Discusión

Según los hallazgos de este estudio, Deep TMS permite una remisión significativa en pacientes con Depresión Resistente, Crónica o Recurrente sin efectos adversos significativos, en un corto periodo de tiempo y con gran eficacia, logrando disminuir el compromiso cognitivo, emocional y social provocado por la depresión.

El tratamiento vigente para la Depresión considera el uso de antidepresivos y psicoterapia permitiendo una mejoría significativa en muchos casos, sin embargo, requiere largos periodos de tiempo y altos recursos económicos para lograr la remisión, un 12-25% presenta respuesta parcial y requieren terapias coadyuvantes que en muchos casos no logran una mejoría suficiente y significan una gran carga farmacológica con efectos adversos que pueden disminuir la adhesividad al tratamiento. DeepTMS ofrece una alternativa que debe ser considerada para el manejo y tratamiento de la Depresión.

Antes del tratamiento con Deep TMS estos pacientes:

- a. Fueron tratados con antidepresivos una o más veces por largos periodos, tuvieron respuesta parcial o fueron resistentes a los psicofármacos de uso habitual;
- b. Requirieron reposo laboral a veces prolongado por la discapacidad ocasionada por esta patología y, principalmente por el compromiso cognitivo que persiste incluso después de la mejoría del cuadro depresivo y
- c. La enfermedad tuvo altos costos económicos para los afectados y también para la sociedad por la disminución en su productividad.

En este contexto, es posible concluir que DeepTMS es una nueva alternativa terapéutica muy eficaz que debería ser considerada por los profesionales de Salud Mental por su rápida acción y menor costo económico a largo plazo.

Aunque en esta investigación no se utilizaron instrumentos que permitieran evaluar la mejoría efectiva en la calidad de vida y funcionalidad de los pacientes, es posible inferir por lo reportado por ellos mismos durante el proceso terapéutico, que los beneficios fueron muy significativos, permitiéndoles recuperar su vida social y laboral rápidamente al término del tratamiento.

Se estima que el costo económico asociado a la depresión excede las cuatro principales enfermedades no transmisibles:

diabetes, cáncer, enfermedades cardiovasculares y respiratorias. (7)

Deep TMS permite en un corto periodo disminuir los fármacos requeridos para lograr la remisión y mantener la funcionalidad y productividad del paciente, sin efectos adversos significativos. En este estudio los efectos secundarios adversos correspondieron a molestias menores en ojos, labios y extremidades; solo en casos aislados dolor de cabeza durante las primeras sesiones que remitieron con analgésicos comunes y desaparecieron conforme avanzaba el tratamiento.

Como se ha mencionado, DeepTMS cuenta con varios estudios clínicos, incluyendo un estudio multicéntrico doble ciego placebo controlado llevado a cabo en 8 países, y además tiene la aprobación de la Comunidad Europea y de la FDA de Estados Unidos para depresión.

Este estudio permite confirmar que el tratamiento con Deep TMS en pacientes con Depresión es una alternativa segura y eficiente, una herramienta terapéutica que debería ser considerada especialmente en pacientes que no responden al tratamiento con antidepresivos, o tienen respuesta parcial, mala tolerancia o escasa adhesividad.

El tiempo de remisión logrado después de DeepTMS es un estudio pendiente que, sin duda, debe ser considerado en el futuro, aunque existe alguna evidencia de que no aparecen recaídas antes de los 5 meses igualando el tiempo de remisión obtenido con TEC.(8)

También será materia de futuras investigaciones el estudio de la evolución del compromiso cognitivo de pacientes depresivos tratados con Deep TMS. Resulta posible plantear que la pronta mejoría del cuadro depresivo podría relacionarse con la rápida recuperación del compromiso cognitivo con Deep TMS, factor que suele ser un efecto residual de la depresión que no logra ser revertido por la mayoría de los antidepresivos (con excepción de la Vortioxetina que ha demostrado una importante acción en este aspecto a través de múltiples estudios a nivel mundial).

Para demostrar esta hipótesis, serán necesarios nuevos estudios que incluyan escalas de evaluación de discapacidad cognitiva del paciente con Depresión al inicio, mitad y final del tratamiento con Deep TMS.

## Bibliografía

1. WHO-Conquering Depression, 2010
2. Ministerio de Salud. Guía Clínica para la atención Primaria: La Depresión, Santiago, Chile: MINSAL;2001
3. Vicente B, Rioseco P and cols. Estudio Chileno de prevalencia de patologías psiquiátricas (SSM-IIIR/CIDI) (ECCP)
4. MINSAL. Guía Clínica 2009, Tratamiento de personas con Depresión
5. Jaime Ramiro Vengoechea Oquendo. Depresión Refractaria: Actualización Conceptual y Clínica, APAL
6. Thase and RuSH. Treatment-resistant Depression. Raven Press: New York, 1995
7. Bloom, D et al, "The global economic burden of noncommunicable diseases". Geneva: World Economic Forum, 2011.
8. Demirtas-Tatlidede A, Mechanic-Hamilton D, Press D, et al. An open-label, prospective study of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the long-term treatment of refractory depression: Reproducibility and duration of the antidepressant effect in medication-free patients. *J Clin Psychiatry* 2008;69(6):930-34. 20. Carpenter L, Janicak P, Aaronson S, et al. .
9. Levkovitz Y, Harel EV, Roth Y, Braw Y, Most D, Katz LN, Sheer A, Gersner R, Zangen A Deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex: evaluation of antidepressant and cognitive effects in depressive patients. *Brain Stimul.* 2009 Oct;2(4):188-200.
10. Harel EV, Rabany L, Deutsch L, Bloch Y, Zangen A, Levkovitz Y. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment resistant major depressive disorder: An 18-week continuation safety and feasibility study. *World J Biol Psychiatry.* 2012 Feb 7. Levkovitz Y, Harel EV, Roth Y, Braw Y, Most D, Katz LN,
11. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al: Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatments steps: a STAR\*-D resport. *Am J Psychiatry* 163(11): 1905-1917, 2006 17074942
12. Serafini G, Pompili M, Belvederi Murri M, et al.: The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive performance in treatment-resistant depression: a systematic review. *Neuropsychobiology* 71(3):15-139, 2015 25925699.
13. Roth Y, Zangen A, Hallett M. A coil design for transcranial magnetic stimulation of deep brain regions. *J Clin Neurophysiol.* 2002 Aug;19(4):361-70.
14. Roth Y, Amir A, Levkovitz Y, Zangen A. Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. *J Clin Neurophysiol*2007;24:31-8.
15. Dichter GS, Damiano CA, Allen JA. Reward circuitry dysfunction in psychiatric and neurodevelopmental disorders and genetic syndromes: animal models and clinical findings. *J Neurodev Disord.* 2012 Jul 6;4(1):19.
16. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. *Neurobiologyofdepression.Neuron*2002;34:135
17. Rosenberg O, Zangen A, Stryjer R, Kotler M, Dannon PN. Response to deep TMS in depressive patients with previous electroconvulsive treatment. *Brain Stimul.* 2010 Oct;3(4):211-7.
18. Levkovitz Y, Sheer A, Harel EV, Katz LN, Most D, Zangen A, Isserles M.B. Differential effects of deep TMS of the prefrontal cortex on apathy and depression. *Brain Stimul.* 2011 Oct;4(4):266-74.
19. Isserles, M., Rosenberg, O., Dannon, P., Levkovitz, Y., Kotler, M., Deutsch, F., Lerer, B., Zangen, A., 2011. Cognitive-emotional reactivation during deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex of depressive patients affects antidepressant outcome. *J. Affect. Disord.* 128, 235-242
20. Rosenberg O, Isserles M, Levkovitz Y, Kotler M, Zangen A, Dannon PN. Effectiveness of a second deep TMS in depression: a brief report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011 Jun 1;35(4):1041-4.