

## Patología venosa

### INTRODUCCIÓN

En el ámbito de la flebología, las dos entidades clínicas que por su frecuencia y trascendencia más interesan al médico de Atención Primaria (AP), son la Trombosis Venosa Profunda (TVP) y la Insuficiencia Venosa Crónica (IVC).

La TVP constituye una de las formas clínicas de presentación aguda de la Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV), entidad patológica más amplia que también incluye al embolismo pulmonar (EP).

La IVC viene definida por los cambios que en los MM II provoca el estasis venulo-capilar prolongado, secundario a la hiperpresión venosa. El sustrato anatómico-patológico es la incompetencia del sistema valvular, al que se puede llegar por dos caminos: destrucción durante el proceso de recanalización de un trombo localizado en el sistema venoso profundo (síndrome postrombótico); o por un problema estructural idiopático de las válvulas (insuficiencia venosa esencial o superficial, síndrome varicoso simple), responsable de más del 90% de los casos.

### TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

La mayoría de las TVP aparecen en las valvas de las venas del sistema venoso profundo distal de los MM II. Con frecuencia, el trombo se resuelve de forma espontánea, disolviéndose en pequeños émbolos que son lisados en el trayecto hacia el árbol arterial pulmonar. El proceso de recanalización y reendotelización del trombo permite el restablecimiento del flujo venoso en unos 7-10 días; no obstante, si el trombo es muy grande, en este proceso se produce también la destrucción del aparato valvular en él incluido, siendo ésta la responsable del síndrome postrombótico. En un 20% de los casos, los trombos crecen proximalmente hasta alcanzar las venas suprapoplíteas; los émbolos que parten de estas venas, de mayor tamaño, sí suelen alcanzar el árbol arterial pulmonar.

La ETV es un proceso frecuente y grave. Se estima una incidencia en la población general en torno a 1-2 pacientes por 1.000 habitantes año, con predominio en la edad adulta tardía (60 años como edad media de aparición).

La mortalidad de la EP sin tratamiento sobrepasa el 30%, pero incluso con tratamiento adecuado alcanza cifras en torno al 8%; de hecho, la ETV constituye la tercera causa de mortalidad cardiovascular y la primera de mortalidad hospitalaria, con un elevado número de casos no sospechados en vida. La gravedad de la ETV viene además condicionada por la elevada tendencia a la recidiva, tanto precoz, 3,6 % a los 3 meses, como a largo plazo, hasta el 30 % en los siguientes 10 años.



**Factores de riesgo**

En la TVP, los distintos factores etiológicos actúan a través de tres mecanismos: lesionando el endotelio vascular, enlenteciendo el flujo sanguíneo venoso o alterando los distintos componentes de la hemostasis. Cuando en un momento determinado en un paciente confluyen varios factores etiológicos se incrementan las posibilidades de desarrollar una TVP. La posibilidad de poder determinar estas "situaciones de riesgo" permite establecer medidas preventivas eficaces. Los principales factores de riesgo se resumen en la Tabla 1.

En pacientes con determinadas patologías, hay una clara relación con una mayor prevalencia de ETV, sobre todo en los periodos de reagudización que requieren reposo prolongado en cama. En este grupo de enfermedades se incluyen las enfermedades infecciosas agudas graves, el cáncer, la reagudización de patología respiratoria crónica, el infarto agudo de miocardio y la insuficiencia cardiaca.

**Motivo de consulta y diagnóstico**

La expresividad clínica de la TVP es muy inespecífica y poco discriminativa. Un porcentaje muy elevado de pacientes con TVP permanecen poco o nada sintomáticos, y cuando los síntomas o signos típicos aparecen no se diferencian fácilmente de los de otros procesos clínicos muy comunes (Tabla 2). El diagnóstico de TVP requiere un alto grado de sospecha por parte del médico, en el que la presencia de los factores de riesgo adquiere una enorme importancia.

El cuadro típico de TVP es de dolor en el miembro afecto, edema unilateral e hipertermia cutánea, con circulación colateral, eritema o cianosis en ocasiones.

La baja sensibilidad y especificidad clínica de la ETV, la amplitud del diagnóstico diferencial, el mal pronóstico de la enfermedad en ausencia del tratamiento específico y la complejidad de éste, obligan a que cualquier sospecha clínica de una ETV debe ser siempre confirmada mediante la realización de pruebas complementarias de elevada fiabilidad.

**Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la TVP**

- Miopatías
- Rotura de un quiste de Baker
- Artritis/artrosis de rodilla/cadera
- Bursitis trocantérea
- Meralgia parestésica
- Claudicación intermitente
- Ciatalgia
- Celulitis
- Obstrucción linfática
- Edema cardiogénico o nefrogénico

**Tabla 1. Factores de riesgo para ETV**

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>INHERENTES AL SUJETO</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad</li> <li>- Trombofilia congénita</li> <li>- ETV previa</li> </ul>   |
| <b>FACTORES DESENCADENANTES</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cirugía, politraumatismo, grandes quemaduras</li> <li>- Enfermedades médicas (IAM, ICTUS, IC,...)</li> <li>- Estados hiperestrogénicos (ACO, gestación,...)</li> <li>- Enfermedades oncológicas</li> </ul> |

IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardiaca; ACO: anticonceptivos orales)

En el diagnóstico de la TVP está adquiriendo gran importancia la determinación del Dímero-D. La elevación de éste, puede constituir un marcador muy sensible, aunque poco específico, de ETV. Ésto, dota a la prueba de un alto valor predictivo (-) que permite excluir el diagnóstico en pacientes de baja probabilidad clínica pretest (Tabla 3) cuando el resultado es negativo.

El Eco Doppler es la prueba diagnóstica de referencia para la TVP. Es un método seguro, inocuo, reproducible y que da información muy precisa y dinámica sobre el sistema venoso profundo. La sensibilidad y la especificidad de la prueba son muy elevadas (> 95%) en territorios proximales, pero la sensibilidad disminuye por debajo 40% en territorios distales al poplíteo; por tanto, un eco-doppler normal no permite descartar la presencia de TVP distales. Si existe sospecha clínica y ecografía no diagnóstica, estaría indicada la repetición de la ecografía o la realización de una flebografía convencional con contraste.

**Tratamiento**

La ETV se considera como una enfermedad crónica con complicaciones agudas potencialmente mortales, por tanto, contempla un doble objetivo terapéutico: Actuación inicial de efecto inmediato sobre el trombo recién formado que evite su progresión y embolización, y una posterior que impida las recurrencias tardías.

Las HBPM constituyen el tratamiento de elección en la fase aguda de la ETV. Han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la TVP y de la EP y, en ambos procesos, las HBPM han sido empleadas con éxito en régimen ambulatorio.

En pacientes con ETV no secundarias a un factor de riesgo transitorio, la probabilidad de recurrencia es muy elevada cuando el tratamiento anticoagulante se reduce al episodio agudo. Los anticoagulantes (AC) orales, son los fármacos de elección en esta fase de la enfermedad; son baratos y cómodos (se administran por vía oral en una única dosis diaria), pero con una alta variabilidad en su efecto anticoagulante; lo que impide su empleo a dosis prefijadas, y obliga al ajuste individual de la dosis y a su control analítico periódico a través de la determinación del tiempo de protrombina expresado en forma de cociente normalizado internacional (INR). Si los AC orales están contraindicados, la prevención secundaria se hará con HBPM.

El margen óptimo de anticoagulación para la profilaxis secundaria de la ETV se corresponde con un INR entre 2 y 3.

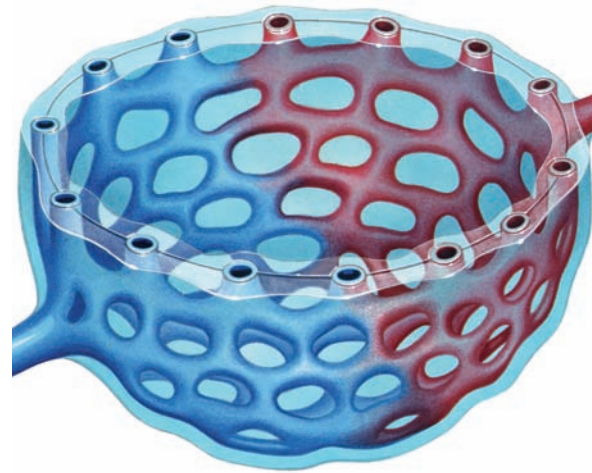
El tiempo óptimo de mantenimiento de la profilaxis secundaria es un problema aún no resuelto. Para las TVP distales sintomáticas la profilaxis corta de seis semanas se acepta como la pauta más correcta.

**Tabla 3. Diagnóstico diferencial de la TVP**

| Parámetro clínico  | Puntos |
|--|--------|
| Cáncer activo  | 1      |
| Parálisis/inmovilización reciente de una extremidad inferior         | 1      |
| Encamamiento > 3 días  | 1      |
| Dolor sobre trayecto venoso profundo                                 | 1      |
| Tumefacción de toda la extremidad inferior                           | 1      |
| Tumefacción pantorrilla > 3 cm (respecto de la asintomática)         | 1      |
| Edema con fovea  | 1      |
| Dilatación venosa unilateral (de la extremidad inferior sintomática) | 1      |
| Diagnóstico alternativo  | - 2    |

Probabilidad clínica (puntos): Alta: ≥3, Moderada: 1-2, Baja: 0





En pacientes con un FR transitorio, la incidencia de recurrencias es baja, por lo que se recomienda una profilaxis de 12-24 semanas. En ETV idiopáticas, la profilaxis prolongada (6-12 meses) ha demostrado ser más eficaz que la pauta más corta; En los pacientes que han sufrido un segundo episodio de ETV, la tasa de recurrencias es tan elevada al suspender el tratamiento (> 20%) que se mejor mantener la anticoagulación de por vida si no hay contraindicaciones, al igual que en los pacientes con una trombofilia tras un primer episodio.

Durante el tratamiento de la fase inicial de la TVP, no es imprescindible el reposo en cama; de hecho, se recomienda que los pacientes que no tienen una TVP masiva deambulen libremente, pudiendo incluso continuar con su horario laboral. Los periodos prolongados de bipedestación sí están desaconsejados. Las medias de compresión gradual también son recomendables, ya que producen alivio sintomático y reducen la incidencia del SPT.

### INSUFICIENCIA VENOSA CRÓNICA

La IVC es la entidad vascular más frecuente. Afecta al 20-30% de la población adulta (50% de los mayores de 50 años), con predominio de las mujeres (5:1) e importante componente familiar. La IVC es un síndrome que engloba el conjunto de síntomas y signos derivados de la disfunción del sistema venoso (superficial, profundo y perforantes) de las extremidades inferiores. El factor determinante en la etiopatogenia de la IVC es la incompetencia de las válvulas venosas que, al generar un reflujo patológico, condicionan la aparición de hiperpresión venosa en segmentos distales con un doble efecto: provoca la dilatación del sistema venoso superficial con la aparición de varices y es responsable de alteraciones en la microcirculación.

### Factores de riesgo

Los factores de riesgo que pueden condicionar la aparición de la IVC, pueden ser **modificables**: Obesidad, sedentarismo, profesiones con bipedestación prolongada, embarazo, estreñimiento crónico, exposición a fuentes de calor, tratamientos hormonales; y **no modificables** e importantes en la génesis de la IVC: edad (el más importante), el sexo (predominio femenino), la herencia (de transmisión variable, con riesgo de casi el 50% si algún progenitor lo padece) y la historia personal de TVP.

### Motivos de consulta. Diagnóstico

La presentación clínica de la IVC va desde el paciente asintomático que consulta por motivos estéticos, hasta los casos más graves con severos cambios tróficos e importante deterioro en la calidad de vida. Incluye síntomas inespecíficos (dolor, cansancio, pesadez, hiperestesias, prurito, calambres musculares...) que se intensifican en bipedestación y en ambientes calurosos y húmedos, y mejoran con el decúbito, el frío y el ejercicio físico. El dolor suele ser de curso subagudo o crónico y de localización difusa (predomina en pantorrillas y tobillos), se intensifica a lo largo del día y mejora con la deambulación. En el reposo prolongado se asocia con adormecimiento y piernas no descansadas que obligan al enfermo a levantarse y deambular.

El signo fundamental de la IVC son las varices (dilataciones tortuosas del sistema venoso superficial que claudica frente al incremento de volumen).

De menor a mayor gravedad se denominan: telangiectasias, dilataciones cilíndricas del plexo venoso superficial (intradérmico) debidas a hipertensión venosa localizada que se asocian a fragilidad capilar constitucional y que desaparecen al ejercer presión sobre ellas; varículas, dilataciones venosas subcutáneas que se localizan en la cara interna del muslo y en el hueco poplíteo, con curso irregular y no desaparecen al ejercer presión sobre ellas; varices reticulares, de mayor tamaño, localizadas en las ramas colaterales de las safenas, y varices tronculares, que afectan a los troncos principales de las safenas y a sus aferentes. El calibre de las varices no guarda relación con la intensidad de los síntomas clínicos ni con el grado de hiperpresión: hasta un 40% de las úlceras venosas no se acompañan de varices visibles.

La hiperpresión venosa en el lecho vénulo-capilar provoca en primer lugar alteraciones hemodinámicas en la microcirculación (anoxia hística, capilaritis, atrapamiento leucocitario) y, de forma secundaria, da lugar a la aparición de edemas y de lesiones tróficas. Los edemas son de evolución crónica y predominio distal; en principio son de consistencia blanda, dejan fovea y son modificables (desaparecen en decúbito y empeoran con el ortostatismo prolongado y el calor), pero posteriormente se fibrosan y endurecen.

Las alteraciones tróficas son complicaciones más tardías de la estasis venosa, las más típicas son: Dermatitis ocre por depósito de hemosiderina, Atrofia blanca secundaria a capilaritis con áreas de tejido infartado, la dermatitis eccematosa debida a la sequedad de la piel hiponutrida y la hipodermis inflamatoria, anillo supramaleolar fibrosclerótico secundario a reacciones inflamatorias de repetición del tejido subdérmico.

En relación con las varices existen dos complicaciones esenciales, la varicorragia, sangrado espontáneo o postraumático por perforación de una variz, y la varicoflebitis, trombosis sobre una vena varicosa que condiciona induración dolorosa y aumento de la temperatura local del cordón venoso afectado. La úlcera venosa es el estadio más grave de todas las alteraciones cutáneas. En general son indoloras, salvo que se sobreinfecten, y de evolución muy tórpida con una gran tendencia a la persistencia y la recidiva. Son más frecuentes en el SPT y condicionan una notable pérdida en la calidad de vida del paciente. El diagnóstico hemodinámico mediante pruebas complementarias confirma la patología y su grado de repercusión, y resulta imprescindible en la valoración de cualquier opción terapéutica quirúrgica. La ultrasonografía (eco y doppler) constituye el método de elección en la valoración de la IVC. Los métodos diagnósticos invasivos (flebografía radiológica) están indicados sólo para casos dudosos o para planificar cirugías reconstructivas más complejas.

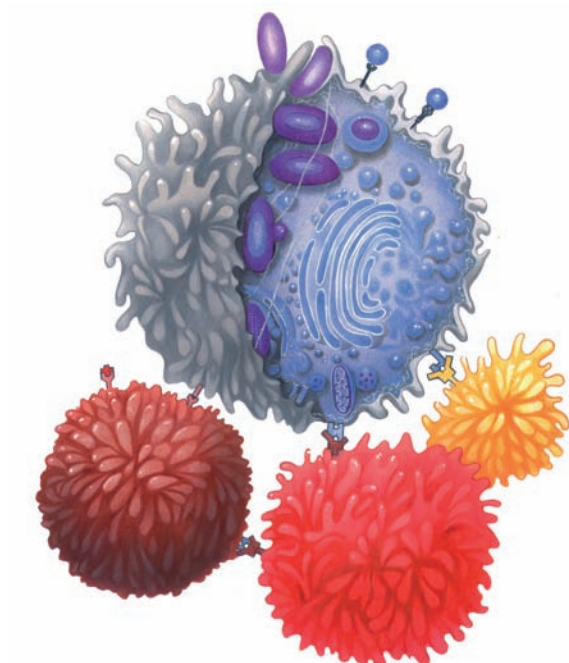
### Tratamiento

Las recomendaciones higiénico-dietéticas y posturales, van dirigidas al control de los factores de riesgo y a la modificación de hábitos de vida, con el fin de disminuir el estasis venoso y conseguir un triple objetivo: preventivo, sintomático y pronóstico. Como medidas preventivas hay que evitar la obesidad, la inactividad física el ortostatismo prolongado, la frecuente exposición a fuentes de calor (saunas, baños de sol, depilación con cera caliente) y la utilización de calzado con altura excesiva.

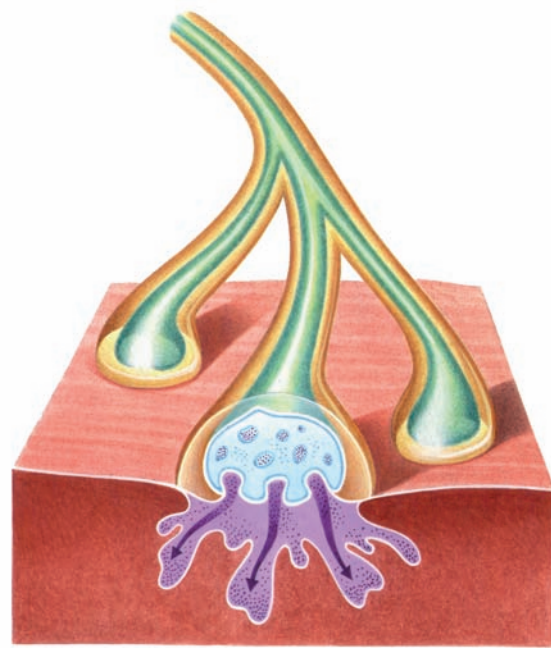
Se deben fomentar hábitos que, disminuyan la intensidad de la hiperpresión venosa: realizar ejercicio físico de forma regular (ciclismo, natación, caminar); los deportes donde la contracción muscular mantenida dificulte el retorno venoso son menos recomendables, elevar las extremidades, duchas de agua fría, dormir con los pies de la cama elevados y realizar ejercicios de dorsiflexión de tobillo y rodilla. La piel debe mantener una buena hidratación e higiene, y prevenir los traumatismos locales.

La terapia de compresión es el pilar fundamental del tratamiento médico de la IVC. Tiene un efecto corrector sobre el reflujo venoso patológico; reduce la sintomatología de la IVC, posee efecto preventivo en personas obligadas a bipedestaciones prolongadas; disminuye la incidencia de recidivas varicosas tras la intervención; aumenta la tasa de cicatrización y disminuye las recidivas de la úlcera de origen venoso. En AP hay dos modalidades: vendajes (elásticos, inelásticos y multicapas) y medias, que permiten una compresión decreciente desde el tobillo

Los flebotónicos presentan una amplia variedad de efectos terapéuticos. La utilidad de este grupo de fármacos es motivo de debate. En varios metaanálisis se concluye que podrían tener un efecto beneficioso sobre las estinsias variables clínicas: calambres, parestesias, perímetro maleolar y pesadez de piernas, (en ésta última es sobre la que se observa mayor beneficio). Se deben prescribir considerando que su eficacia es paliativa y con evidencia limitada a determinados signos y síntomas y durante periodos cortos de tiempo. Los flebotónicos por vía oral están indicados en el alivio a corto plazo, 2-3 meses, del edema y síntomas relacionados con la IVC.







La indicación quirúrgica de la IVC es controvertida; en general, cuanto mayores son los síntomas más clara es la indicación.

Se deben valorar para cirugía aquellos pacientes que presentan varices y clínica de IVC con afectación de safenas y/o perforantes, varices poco sintomáticas pero muy evidentes y por tanto con riesgo de complicaciones (varicoflebitis, varicorragia), y las varices recidivadas. Actualmente hay dos técnicas quirúrgicas: Extirpación radical, tratamiento convencional con buenos resultados iniciales, pero con un índice de recidiva entre el 6-20%; y la cura Chiva, que intenta "reparar" el defecto hemodinámico preservando la mayor cantidad de material venoso posible. Esta técnica, precisa una previa valoración hemodinámica completa y presenta unos resultados cosméticos y funcionales iniciales buenos, pero las recidivas se sitúan también en torno al 15%.

## CASOS CLINICOS

### CASO CLINICO 1

**Mujer de 68 años, hipertensa y obesa, que padece esporádicos episodios de ciatalgia secundarios a una hernia discal lumbar, que cuenta en su historia clínica con un episodio previo de TVP en el MID. Consulta el segundo día de encamamiento por un cuadro de dolor lumbar derecho de características mecánicas irradiado por la cara postero-lateral del muslo y la pierna.**

El dolor se inició tras una flexión brusca de la cintura, es continuo y se incrementa con los movimientos de la pierna. En la exploración se objetiva una hipoestesia en la cara lateral de la pierna derecha, el reflejo patelar derecho está disminuido y el signo de Lasègue es positivo. Tras el diagnóstico de lumbociática derecha, se inicia tratamiento con AINEs y se recomienda continuar en reposo absoluto hasta el cese de la ciatalgia.

Al séptimo día la mujer acude a consulta y refiere alivio sintomático del dolor en el MID, y consulta por sensación de pesadez en la pierna izquierda. En la exploración solo se objetiva un discreto edema supramaleolar izquierdo que deja fovea, sin otras alteraciones.

Dados los antecedentes, la paciente es remitida al hospital para la realización de un eco-doppler, que evidencia una TVP en territorio fémoro poplíteo. Inmediatamente, tras el diagnóstico se inicia tratamiento con dosis terapéuticas de una HBPM y al segundo día se añade acenocumarol. La HBPM se suspende al décimo día, al comprobar que el INR ha alcanzado el rango adecuado y se mantiene SINTROM® indefinidamente.

### Comentario

La clínica de la TVP es inespecífica y poco sensible, por lo que la sospecha clínica siempre se ha de confirmar mediante la realización de una prueba complementaria de imagen. El dato clínico más constante es el dolor, de inicio espontáneo, de intensidad variable, duradero e irradiado sobre los trayectos venosos profundos; típicamente se agrava con el movimiento, con la palpación de los trayectos venosos del sistema profundo, con la compresión de la masa gemelar y con la dorsiflexión pasiva del pie (signo de Homans). El edema en principio es blando y deja fovea, pero con el tiempo se endurece y da lugar a un aumento del perímetro del miembro afectado. La hipertermia y el aumento de temperatura dependerán del grado de reacción inflamatoria acompañante. La ausencia de clínica local no descarta el diagnóstico, de hecho, hasta un 50% de las EP con TVP confirmada no la presentan. El diagnóstico de TVP requiere un elevado grado de sospecha, en el que la presencia de los factores de riesgo adquiere una enorme importancia; en este caso, el antecedente de un episodio previo de TVP, el encamamiento prolongado y la edad de la paciente obligan a valorar la posibilidad de un nuevo episodio de trombosis ante la presencia de cualquier dato clínico compatible, en este caso el edema de reciente comienzo.

### CASO CLINICO 2

**Mujer de 48 años, trabajadora como dependienta en un comercio, madre de dos hijos y sin otros antecedentes de interés, que refiere dolor intenso en la cara interna del muslo derecho de inicio brusco, sin desencadenante traumático.**

En la exploración se objetivan dilataciones tortuosas de los grandes troncos venosos en ambos miembros inferiores, leves edemas bimaleolares sin lesiones tróficas y, en el tercio inferior de la cara interna del muslo derecho, una placa eritematosa e indurada muy dolorosa a la presión, de bordes mal definidos y caliente. La palpación más profunda pone de manifiesto la presencia de un cordón indurado y muy doloroso en el trayecto de la safena interna.

Se diagnostica a la paciente de una IVC con varices tronculares complicada con una varicoflebitis y se inicia tratamiento con un AINE, vendaje compresivo y fomentos locales.

### Comentario

La varicoflebitis es la complicación más frecuente de las varices; se produce por la trombosis de una vena varicosa y se caracteriza por enrojecimiento, calor, dolor e induración de la vena trombosada. Presentan un escaso riesgo embolígeno y tienden a autolimitarse, por lo que no suelen requerir tratamiento anticoagulante. Sí es imprescindible la vigilancia estrecha en las primeras 48-72 horas, ya que la progresión ascendente en dirección a los cayados de las safenas sí incrementa el riesgo de extensión al sistema venoso profundo, haciendo necesario la anticoagulación o la extracción del trombo previa ligadura del cayado.

### CASO CLINICO 3

**Varón de 71 años, con el antecedente de dos ingresos previos por sendos cuadros de embolismo pulmonar no asociados ni a factor de riesgo conocido ni a desencadenante claro, que cursaron sin clínica previa de TVP.**

**Ambos episodios, a los 42 y 54 años, se trataron con perfusión venosa continua de heparina no fraccionada (HNF), seguida de acenocumarol durante tres meses en el primer episodio, e indefinidamente tras el segundo. Desde los 60 años el paciente sufre episodios recurrentes de ulceración en la región supramaleolar interna de la pierna izquierda que tardan meses en cicatrizar, a pesar de la instauración precoz de tratamiento local y del empleo continuo de medias elásticas de compresión.**

**La úlcera asienta sobre una zona anular fibrotrófica y pigmentada que ocupa todo el perímetro de los dos tercios distales de la pierna, y limita de forma severa la movilidad del pie.**

### Comentario

El SPT es una complicación local a largo plazo de las TVP. Su prevalencia es muy elevada, de hecho, el síndrome suele ser evidente a partir de los 5 años hasta en el 75% de los pacientes que han sufrido una TVP, sin guardar relación con la clínica de ésta. El SPT es la manifestación clínica de las alteraciones tróficas que provoca la hiperpresión venosa secundaria a la destrucción valvular; su evolución es muy lenta y da lugar a graves secuelas funcionales que empeoran la calidad de vida.

La úlcera venosa es el estadio más avanzado y grave del SPT. En general si no están sobreinfectadas son indoloras, de localización supramaleolar interna y de bordes excavados, indurados, irregulares y bien delimitados. Suelen estar rodeadas de piel alterada y presentar un fondo atrófico con tejido de granulación. Las de origen venoso constituyen el 75% de todas la úlceras de la extremidad inferior, la cronicidad y la recurrencia son sus principales características clínicas. El promedio de cicatrización de la úlcera de etiología venosa es de nueve meses (un 15% tienen una evolución superior al año) y, de las inicialmente cicatrizadas, un 50% recidivan en un periodo inferior al año.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Geerts W, Pineo G, Heit J, Bergqvist D, Lassen M, Colwel C, Ray J. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004, 126(3Suppl): 338S-400S.
- 2 Fancher TL, White RH, Kravitz RL. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review. BMJ 2004; 329: 821.
- 3 Carrasco E, Díaz S, González AI, Permanyer J. Guía de Buena Práctica Clínica en Patología Venosa. OMC. Ministerio de Sanidad y Consumo. Edit. IM&C. Madrid 2004.
- 4 Marinello J, Gesto R. Patología venosa. Guía de diagnóstico y tratamiento del capítulo español de flebología de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascul. Madrid: Luzán 5, S.A. de Ediciones, 2003.
- 5 Martinez MJ, Bonfill X, Moreno RM, Vargas E, Capellà D. Phlebotonics for venous insufficiency. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No:CD003229.DOI.