

Infección nosocomial en postoperados de cirugía cardíaca

M.^aT. Guardia Camí^a, I. Jordan García^b y M. Urrea Ayala^c

^aServicio de Pediatría. ^bUnidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. ^cControl de Infecciones Hospitalarias. Unidad Integrada Hospital Sant Joan de Déu-Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. Barcelona. España.

Introducción

La infección nosocomial es una de las posibles complicaciones en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, además de ser una causa importante de morbilidad y mortalidad.

El objetivo de este estudio es determinar la tasa de infecciones nosocomiales en este grupo de pacientes, los principales factores de riesgo asociados y su espectro microbiano en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP).

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio prospectivo incluyendo todos los pacientes ingresados en la UCIP entre diciembre de 2003 y noviembre de 2004. Se utilizaron los criterios de los Centers for Disease Control (CDC) para la definición de infección nosocomial.

Resultados

Se incluyeron un total de 69 pacientes; 16 de ellos (23,2%) presentaron al menos un episodio de infección nosocomial. La tasa fue 4,9 por 100 pacientes-día. La infección nosocomial más frecuente fue la neumonía, seguida de la infección del tracto urinario. No hubo ningún episodio de sepsis. El principal microorganismo etiológico fue *Haemophilus influenzae* asociado al 41,6% de las neumonías, seguido por *Pseudomonas aeruginosa*. No se aislaron microorganismos multirresistentes. Se halló una asociación estadísticamente significativa entre la duración del uso de dispositivos externos como ventilación mecánica, catéteres venosos centrales y sonda urinaria con el desarrollo de infección nosocomial. Ningún paciente falleció a causa de estas infecciones.

Conclusiones

Los dispositivos externos utilizados para soporte y monitorización de este tipo de pacientes son un factor de riesgo importante para el desarrollo de infección nosocomial. Basándonos en nuestros resultados, sugerimos su retirada precoz. El diagnóstico presuntivo de infección nosoco-

mial debe realizarse con criterios estándar antes de iniciar la antibioterapia, modificando la misma según el resultado de los cultivos.

Palabras clave:

Infección nosocomial. Cirugía cardíaca. Cirugía pediátrica.

NOSOCOMIAL INFECTIONS IN PEDIATRIC PATIENTS FOLLOWING CARDIAC SURGERY

Introduction

Nosocomial infection (NI) is a possible complication in patients who undergo cardiac surgery, and represents an important cause of morbidity and mortality.

This study was undertaken to determine the NI rate, main risk factors, and microbial spectrum in a paediatric intensive care unit (PICU) for this group of patients.

Patients and methods

A prospective review was performed, including all patients admitted to the PICU after cardiac surgery between December 2003 and November 2004. NI was defined according to Centers for Disease Control criteria.

Results

Sixty-nine patients were included. Sixteen patients (23.2%) acquired at least one episode of NI. The NI rate was 4.9 per 100 patient-days. The most common NI was pneumonia, followed by urinary tract infection. There were no episodes of sepsis. No patients died from infectious causes. The main aetiological organism was *Haemophilus influenzae*, associated with 41.6% of pneumonias, and followed by *Pseudomonas aeruginosa*. No multiresistant organisms were isolated. There was a statistically significant association between the duration of use of external devices (mechanical ventilation, urinary and central venous catheterization) and development of NI.

Correspondencia: Dra. M.^aT. Guardia Camí.
Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu.
Pº Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.
Correo electrónico: 36850mge@comb.es

Recibido en octubre de 2007.

Aceptado para su publicación en abril de 2008.

Conclusions

Aggressive monitoring and support devices are the main risk factors for NI. Based on our data, we suggest early removal of these. Presumed NI should be diagnosed according standard criteria before starting antibiotic therapy, and treatment modified depending on culture results.

Key words:

Nosocomial infection. Cardiac surgery. Pediatric surgery.

INTRODUCCIÓN

La infección nosocomial es una complicación posible en el postoperatorio de cirugía cardíaca y que supone una causa importante de morbimortalidad y un aumento en el coste económico sanitario. Estos pacientes son sometidos a circulación extracorpórea (CEC), ventiloterapia y técnicas de monitorización invasiva, que precisan ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI), por lo que el riesgo de infección es mayor. La tendencia actual es intentar disminuir los días de uso de la ventilación mecánica y de los dispositivos externos, con el propósito de disminuir las tasas de infección nosocomial¹.

Es importante establecer el diagnóstico de infección nosocomial en función de unos criterios estándar, previos al inicio del tratamiento, puesto que el uso indiscriminado de antibióticos puede implicar un cambio en el espectro y la sensibilidad de los gérmenes responsables de la infección en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP).

Son escasos los estudios publicados de vigilancia de infección nosocomial en pacientes pediátricos sometidos a CEC, la mayoría de ellos hacen referencia a la población adulta².

Los objetivos planteados han sido determinar la tasa de infección nosocomial en niños postoperados de cirugía cardíaca en una UCIP y definir los factores de riesgo asociados a su desarrollo y el perfil microbiológico que las caracteriza.

PACIENTES Y MÉTODO

El Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona es un hospital universitario de tercer nivel y su UCIP consta de 14 camas para pacientes hasta los 18 años de edad. El promedio de ingresos anuales es de 900 pacientes, el 8% postoperados de cirugía cardíaca.

Realizamos un estudio prospectivo y observacional. Se incluyeron todos los pacientes sometidos a cirugía cardíaca que ingresaron en la UCIP en el postoperatorio, para monitorización y control hemodinámico. No se incluyeron los pacientes intervenidos durante el período neonatal (ya que ingresan en la unidad de cuidados intensivos neonatales) ni los sometidos a cateterismo terapéutico. El período de duración del estudio fue de diciembre de 2003 a noviembre de 2004.

Los pacientes se controlaron desde el ingreso en la UCIP hasta el alta hospitalaria. Los datos se recogieron de

la historia clínica del paciente y de las hojas de registro de enfermería.

Se utilizó un formato único de recogida de datos que incluía variables demográficas; nivel de la cirugía según Gallivan³ (clasificación de las cardiopatías según la complejidad de la técnica quirúrgica); tiempos quirúrgicos: cirugía, CEC, pinzamiento aórtico; dispositivos externos utilizados, tipo, localización y duración: (catéter arterial, catéteres venosos centrales (CVC), sondaje urinario, ventilación mecánica); valoración de la gravedad posquirúrgica según la puntuación PRISM (Pediatric Risk of Mortality Score)⁴; factores de riesgo intrínsecos: inmunodepresión, desnutrición, insuficiencia renal o hepática; profilaxis antibiótica utilizada; criterios diagnósticos de infección nosocomial: clínicos, analíticos: hemograma, proteína C reactiva y procalcitonina cualitativa, pruebas complementarias y resultados microbiológicos.

Se utilizaron los criterios de los CDC (Centers for Disease Control and Prevention)⁵ para la definición de infección nosocomial. La neumonía se definió como la progresión de nuevos infiltrados en la radiografía de tórax no presentes en el momento del ingreso, acompañado de síntomas respiratorios y evidencia en el laboratorio de infección. El diagnóstico de bacteriemia se estableció por la obtención de hemocultivo positivo, pudiendo ser primarias o secundarias a otro foco de infección. La infección del tracto urinario precisó de un crecimiento bacteriano superior a 10^5 colonias por ml de orina, obtenida a través de la sonda urinaria (de circuito cerrado) con la presencia de síntomas urinarios o piuria concomitantemente. Las infecciones gastrointestinales requirieron un comienzo agudo de diarrea sin ninguna otra causa infecciosa aparente.

La profilaxis antibiótica se realizó con teicoplanina a 10 mg/kg/dosis (cada 12 h las tres primeras dosis y las siguientes cada 24 h), que se inició en el momento de la cirugía y se mantuvo hasta la retirada de los catéteres centrales y de los drenajes mediastínicos o pleurales (48-72 h en la mayoría de los pacientes).

En los pacientes en que existió sospecha de infección después de la cirugía cardíaca se obtuvieron muestras para cultivo de lavado broncoalveolar, orina y sangre (periférica y obtenida a través de los catéteres venosos centrales). Posteriormente se inició tratamiento antibiótico empírico en función del espectro microbiano en la UCIP, del patrón de resistencias y de la sospecha clínica adecuada; con desescalamiento antibiótico posterior en función de los resultados de los cultivos y antibiograma.

Análisis estadístico

Las tasas de infección se calcularon como:

– *Proporción de pacientes infectados*: número de pacientes infectados/Número de pacientes incluidos en el estudio $\times 100$.

TABLA 1. Clasificación de las cardiopatías congénitas

Tipo de cardiopatía	Proporción respecto al total de pacientes	
	n	%
CIA	15	21,7
Canal AV	10	14,5
Tetralogía de Fallot	10	14,5
CIV (una asociada a tronco arterial y una asociada a ventrículo derecho de doble salida)	9	13,0
Estenosis pulmonar (tres asociadas a ventrículo derecho hipoplásico, una asociada a ventrículo único, y una asociada a anomalía de Epstein con dilatación aneurismática de la aurícula derecha)	9	13,0
Coartación de aorta (dos asociadas a CIV y dos asociadas a ventrículo izquierdo hipoplásico)	5	7,2
Persistencia del conducto arterial con hipertensión pulmonar (una asociada a CIA)	3	4,3
Estenosis aórtica	3	4,3
CIA + CIV	3	4,3
Drenaje venoso pulmonar anómalo	2	2,8
Total	69	100

AV: aurículo-ventricular; CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular.

TABLA 2. Localización de las infecciones nosocomiales y microorganismos responsables

Localización	n (%) ^a	Microorganismos	n (%) ^b
Neumonía	12 (60)	<i>Haemophilus influenzae</i>	5 (41,6)
		<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1 (8,3)
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (16,6)
		<i>Citrobacter koseri</i>	1 (8,3)
		No se aisló germen	3 (25)
ITU	5 (25)	<i>Escherichia coli</i>	3 (60)
		<i>Proteus mirabilis</i>	1 (20)
		<i>Candida albicans</i>	1 (20)
Bronquiolitis	2 (10)	VRS	2 (100)
Gastroenteritis aguda	1 (5)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (100)

^aPorcentaje con respecto al total de infección nosocomial.

^bPorcentaje con respecto al tipo de infección nosocomial.

ITU: infección del tracto urinario; VRS: virus sincitial respiratorio.

– *Tasa por 100 ingresos*: número de infección nosocomial en pacientes postoperados de cirugía cardíaca diagnosticadas durante el período de estudio/Número de pacientes ingresados por cirugía cardíaca en UCIP en ese período × 100.

– *Tasa por 100 pacientes-días*: número de infección nosocomial diagnosticadas en el período a estudio/pacientes-días de estancia en UCIP × 100.

Las diferencias entre pacientes infectados y no infectados para variables discretas fueron estimadas por el test de chi al cuadrado o el test de Fisher. Las variables conti-

nias fueron medidas utilizando el test de U de Mann-Whitney.

El nivel de significación fue considerado como $p < 0,05$. El análisis estadístico fue realizado con SPSS®, versión 10.1.

RESULTADOS

Se incluyeron 69 pacientes, con una media de edad de 2,4 años (desviación estándar [DE] ± 3,6). El 61% fueron niñas. El 75,3% de los pacientes tuvieron un nivel de complejidad de la intervención mayor de 2 según la clasificación de Gallivan. Con respecto al Pediatric Risk Mortality Score (PRISM), la media fue de 4 (DE ± 2,4).

Del total de pacientes incluidos en el estudio, la cardiopatía congénita más frecuente fue la comunicación interauricular (CIA), con el 21,7%, seguida de la tetralogía de Fallot (14,5%) y la persistencia del canal auriculoventricular (14,5%) (tabla 1).

En cuanto a los factores de riesgo intrínsecos, el 7,2% (5) tenía desnutrición, el 2,9% (2) presentaban inmunodeficiencia por síndrome de Di George y hubo un caso con insuficiencia renal y otro con insuficiencia hepática.

El 23,2% (16) tuvo al menos un episodio de infección nosocomial. El total de episodios de infección nosocomial fue de 20. De los pacientes infectados, el 25% (4) presentó dos infecciones nosocomiales.

Las tasas de infección nosocomial fueron de 29 infecciones por 100 ingresos en UCIP y de 4,9 por cada 100 pacientes-días de estancia.

Del total de pacientes infectados, el 37,5% (6) tenía como cardiopatía congénita de base la comunicación interventricular, seguidos por el 25% (4) con tetralogía de Fallot, el 25% (4) persistencia del canal auriculoventricular, el 6,3% (1) estenosis pulmonar y el 6,3% (1) persistencia del conducto arterial.

No se observaron diferencias significativas por edad y sexo entre pacientes infectados y no infectados ($p = 0,386$). En cuanto al PRISM, la media para pacientes infectados fue de 4,7 (DE 2,5) y para no infectados la media ha sido de 3,7 (DE 2,3), sin observarse diferencias significativas ($p = 0,140$).

La neumonía fue la infección nosocomial más frecuente, con el 60% (12), seguida de la infección urinaria, el 25% (5). No hubo ningún caso de bacteriemia ni sepsis. En los cuatro pacientes que presentaron más de un episodio de infección nosocomial, la neumonía y la bronquiolitis fueron las infecciones diagnosticadas (tabla 2).

Los gérmenes responsables de infección nosocomial fueron *Haemophilus influenzae* el microorganismo aislado con mayor frecuencia (25%), asociado al 41,6% de neumonías; seguido de *Pseudomonas aeruginosa* (15%), aislado en el 16,6% de las neumonías y causal del único caso de gastroenteritis diagnosticada. Tan sólo se diagnosticó un caso de infección fúngica, que correspondió a una infección del tracto urinario por *Candida albicans* (tabla 2).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes infectados y no infectados en la duración media de dispositivos externos tipo ventilación mecánica, catéter venoso central (CVC) y sonda urinaria ($p < 0,001$). Aunque el tiempo medio de la cirugía, incluyendo el tiempo de CEC y pinzamiento han sido mayores en los pacientes infectados, no se observaron diferencias (tabla 3). La media de días sometidos a ventilación mecánica en los pacientes con neumonía fue de 4,6 (DE 2,6; mediana de 5,5 días; rango de 3-6,7 días).

En cuanto a los días de estancia en la UCIP, en los pacientes que presentaron al menos un episodio de infección nosocomial la media fue de 8,2 días (DE 3,7) y en no infectados la media fue de 5,2 días (DE 3,0; $p = 0,112$). La estancia media hospitalaria total para pacientes infectados fue de 15,9 días (DE 8,7) y en pacientes no infectados de 10,5 (DE 6,5; $p = 0,086$).

Un paciente falleció, sin que se hubiera diagnosticado ningún episodio de infección nosocomial.

DISCUSIÓN

El estudio realizado describe el perfil epidemiológico de las infecciones nosocomiales en pacientes pediátricos postoperados de cirugía cardíaca. El patrón de distribución de la infección es diferente en relación con otros grupos de pacientes de alto riesgo, por sus condiciones clínicas y el uso de métodos invasivos para su diagnóstico y tratamiento^{6,7}.

Los resultados obtenidos en el estudio son comparables con los publicados en la literatura médica^{1,8,9}. En lo referente a la edad, no se definió como factor de riesgo de infección nosocomial, debido a que en nuestro estudio se excluyeron los pacientes intervenidos durante el período neonatal, que son los de máximo riesgo^{3,10}.

Para la valoración del riesgo añadido posquirúrgico, se utilizó el *score* PRISM al ingresar y no se encontraron diferencias significativas entre los infectados y no infectados. Pollock et al⁴ observaron que los pacientes con una puntuación de PRISM superior a 10 al ingreso, tenían un riesgo significativamente mayor de presentar algún tipo de infección. Sin embargo, obtuvo una baja sensibilidad con el PRISM, ya que no pudo predecir qué pacientes se infectarían. Dagan et al¹ utilizaron el Therapeutic Intervention Scoring System (TISS), y observaron que una puntuación superior a 20 el primer día de postoperatorio se asociaba a un mayor riesgo de infección nosocomial.

En cuanto a la localización de la infección nosocomial, destacamos la ausencia de bacteriemia durante el período de estudio, en comparación con otros trabajos publicados en los que representa el tipo de infección nosocomial más frecuente en este grupo de pacientes^{6,7}. Probablemente, este dato esté en relación con la rapidez en la retirada de los accesos vasculares centrales. La neumonía nosocomial fue la causa más frecuente de infección no-

TABLA 3. Comparación del tiempo medio de exposición a factores extrínsecos

Media de tiempo	Pacientes no infectados	Pacientes infectados	P
Cirugía total (min)	184,4	198,9	0,601
CEC (min)	70,4	88,3	0,289
Pinzamiento aórtico (min)	38,1	58,4	0,066
Estancia en UCIP (días)	5,2	8,2	0,112
Ventilación mecánica (días)	1,7	4,6	0,001
Catéter venoso central (días)	4,0	8,3	<0,001
Sonda urinaria (días)	3,2	6,5	<0,001

CEC: cirugía extracorpórea; UCIP: unidades de cuidados intensivos pediátricos.

socomial en nuestro estudio, considerada una causa importante de morbimortalidad en esta población¹¹.

En cuanto a los microorganismos, los más frecuentemente aislados suelen ser los cocos grampositivos (género *Staphylococcus*) y los bacilos gramnegativos (familia enterobacterias y *Pseudomonas*)^{1,7,8}. En nuestro trabajo no se diagnosticaron infecciones por cocos grampositivos, en parte debido a la edad de los pacientes (los pacientes pediátricos precisan ingresos en unidades de cuidados intensivos más cortos que los neonatos). Además, nuestra práctica profiláctica actual con teicoplanina (previamente se realizaba con cefazolina) podría contribuir a eliminar las posibles infección nosocomial por *Staphylococcus* resistentes.

Existe un aumento creciente en la incidencia de infección nosocomial por *P. aeruginosa*^{11,12}, que sí constatamos, aunque nuestras cepas fueron sensibles a los antibióticos testados, (incluidos piperacilina y ceftazidima) y sólo resistentes a cotrimoxazol.

En nuestro estudio destaca la presencia de *H. influenzae* (aislado en el lavado broncoalveolar) como responsable de neumonía nosocomial. Se trataría de una infección nosocomial precoz, probablemente debida a una colonización previa de estos pacientes pediátricos, en los que, tras la intubación traqueal se arrastraría el germen hacia las vías respiratorias inferiores. A este hecho se le añadirían los procesos que alteran las barreras naturales del huésped (la cirugía y la circulación extracorpórea) y que probablemente facilitarían el desarrollo de enfermedad invasiva. Algunos autores han propugnado la descontaminación orofaríngea previa del paciente mediante enjuagues orales con clorhexidina¹³⁻¹⁵. Parecen reducir la neumonía nosocomial del paciente ventilado aunque de forma no significativa.

Una de las estrategias para reducir la infección nosocomial consiste en la extubación y la retirada de dispositivos externos de forma precoz, ya que son factores de riesgo claramente asociados con el desarrollo de infección nosocomial^{3,16,17}, igual que constata nuestro estudio. Otro factor de riesgo considerado en la literatura médica es la nutrición parenteral^{14,5}. En nuestro trabajo, sin

embargo, no fue objeto de estudio, puesto que ningún paciente requirió su administración.

En cuanto a los días de estancia en la UCIP y la estancia total, los pacientes infectados tuvieron una media mayor a los no infectados, que corrobora la morbilidad que origina la infección nosocomial^{12,16}.

Como comentarios, dado que los pacientes sometidos a mayor tiempo de ventilación mecánica y de otros dispositivos externos tienen un mayor riesgo de padecer una infección nosocomial, señalamos la importancia de la extubación precoz y de la retirada de dispositivos externos lo antes posible. La orientación diagnóstica correcta de infección nosocomial, con recogida de muestras para cultivos antes de iniciar el tratamiento antibiótico empírico y posterior desescalamiento, colaboran a no modificar el espectro ni la sensibilidad de los gérmenes de la unidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Dagan O, Cox P, Ford-Jones L, Ponsonby J, Bohn DJ. Nosocomial infection following cardiovascular surgery: Comparison of two periods, 1987 vs. 1992. *Crit Care Med.* 1999;27:104-8.
- Kollef MH, Sharpless L, Vlasnik J, Pasque C, Murphy D, Fraser VJ. The impact of nosocomial infections on patient outcomes following cardiac surgery. *Chest.* 1997;112:666-75.
- Singh-Naz N, Sprague BM, Patel KM, Pollack MM. Risk assessment and standardized nosocomial infection rate in critically ill children. *Crit Care Med.* 2000;28:2069-75.
- Pollock E, Ford-Jones EL, Corey M. Use of the pediatric risk of mortality score to predict nosocomial infection in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med.* 1991;19:160-4.
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control.* 1988;16:128-40.
- Branger B; Comité technique des infections nosocomiales (CTIN) et le Réseau d'alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN) avec les centres de coordination des comités de lutte contre les infections nosocomiales (C.CLIN). A one day nosocomial infections prevalence survey among newborns and under-eighteen children in France. *Arch Pediatr.* 2005;12:1085-93.
- Levy I, Ovadia B, Erez E, Rinat S, Ashkenazi S, Birk E, et al. Nosocomial infections after cardiac surgery in infants and children: Incidence and risk factors. *J Hosp Infect.* 2003;53:111-6.
- Valera M, Scolfaro C, Cappello N, Gramaglia E, Grassitelli S, Abbate MT, et al. Nosocomial infections in pediatric cardiac surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22:771-5.
- Urrea M, Pons M, Serra M, Latorre C, Palomeque A. Prospective incidence study of nosocomial infections in a Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:490-4.
- Brown KL, Ridout DA, Goldman AP, Hoskote A, Penny DJ. Risk factors for long intensive care unit stay after cardiopulmonary bypass in children. *Crit Care Med.* 2003;31:313-4.
- Linhua Tan, Xiaonan Sun, Xiongkai Zhu, Zewei Zhang, Jianhua Li, Qiang Shu. Epidemiology of nosocomial pneumonia in infants after cardiac surgery. *Chest.* 2004;125:410-7.
- Trautmann M, Lepper PM, Haller M. Ecology of *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit and the evolving role of water outlets as a reservoir of the organism. *Am J Infect Control.* 2005;33:S41-9.
- Fourrier F, Dubois D, Pronnier P, Herbecq P, Leroy O, Desmettre T, et al; PIRAD Group Study. Effect of gingival and dental plaque antiseptic decontamination on nosocomial infections acquired in the intensive care unit: A double-blind placebo-controlled multicenter study. *Crit Care Med.* 2005;33:1728-35.
- Koeman M, Van der Ven AJ, Hak E, Joore HC, Kaasjager K, De Smet AG, et al. Oral decontamination with chlorhexidine reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1348-55.
- Pineda LA, Saliba RG, El Solh AA. Effect of oral decontamination with chlorhexidine on the incidence of nosocomial pneumonia: A meta-analysis. *Crit Care.* 2006;10:R35.
- Patra PK, Jayashree M, Singhi S, Ray P, Saxena AK. Nosocomial pneumonia in a pediatric intensive care unit. *Indian Pediatr.* 2007;44:511-8.
- Kato Y, Shime N, Hashimoto S, Nomura M, Okayama Y, Yamagishi M, et al. Effects of controlled perioperative antimicrobial prophylaxis on infectious outcomes in pediatric cardiac surgery. *Crit Care Med.* 2007;35:1763-8.
- Stover BH, Shulman ST, Bratcher DF, Brady MT, Levine GL, Jarvis WR. Nosocomial infection rates in US children's hospitals' neonatal and pediatric intensive care units. *Am J Infect Control.* 2001;29:152-7.