

Factores Pronosticos en Insuficiencia Hepática Aguda

Carla Bustíos, Rossana Román, Milagros Dávalos, Eduardo Zumaeta*

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La insuficiencia hepática aguda (IHA) es un síndrome poco frecuente aunque con elevada mortalidad. El objetivo de este estudio fue determinar las características clínico-epidemiológicas de la IHA.

MATERIALES Y MÉTODOS. Estudio abierto, prospectivo, descriptivo de pacientes con diagnóstico de IHA hospitalizados en la Unidad de Hígado del HNERM desde Febrero 1999 hasta Enero 2003.

RESULTADOS. Se estudiaron 15 casos. La edad promedio fue 63 años (30-81), la relación M/F fue 2/1. La etiología fue hepatitis viral B (53.3%), reacciones tóxicas por idiosincrasia (20%), indeterminada (20%) y hepatitis A (6.7%) . En el momento del diagnóstico el 80% presentó encefalopatía Grado I y el 20% encefalopatía III. El 13.3% no tuvo ascitis y el 86.7% ascitis leve-moderada. El 53.3% tenía como antecedente una enfermedad crónica (diabetes, insuficiencia renal crónica, cardiopatía y otros). Los valores de laboratorio fueron: albúmina media 2.5 gr./dl, bilirrubina media 25.9 mg/dl, tiempo de protrombina media 29" y Factor V media 40.7%. Las complicaciones más frecuentes fueron la sepsis y el edema cerebral. La mortalidad global fue 80%. El tiempo de supervivencia media fue 16.6 días.

CONCLUSIONES. La mayoría de casos tuvieron más de 60 años. La principal causa de IHA fue la hepatitis viral B, esta enfermedad puede prevenirse con la inmunización activa. La infección y el edema cerebral fueron causas importantes de muerte. La IHA aunque rara, es una entidad rápidamente progresiva y fatal.

PALABRAS CLAVES: insuficiencia hepática aguda, características clínico-epidemiológicas.

* Unidad de Hígado. Departamento del Aparato Digestivo. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-ESSALUD.

SUMMARY

Introduction. Acute Hepatic Insufficiency (AHI) is a rare syndrome but has a high mortality rate. The purpose of this study was to determine the clinico-epidemiological characteristics of AHI.

Materials and Methods. Open study, prospective, descriptive of patients diagnosed with AHI in the Liver Unit of the Edgardo Rebagliati Martins State Hospital (HNERM) from February 1999 until January 2003.

Results. Fifteen (15) cases were studied. The average age was 63 (30-81), the M-F ratio was 2/1. The diagnosis was viral Hepatitis B (53.3%), toxic idiosyncratic reactions (20%), undetermined (20%) and Hepatitis A (6.7%). At the time of diagnosis 80% had Grade I encephalopathy and 20% Grade III encephalopathy; 13.3% did not have ascites and 86.7% had mild-moderate ascites; 53.3% had a history of chronic illness (diabetes, chronic renal insufficiency, cardiopathy and others). Average laboratory values were: albumin 2.5 gr/dl, bilirubin 25.9 mg/dl, prothrombin time 29" and Factor V 40.7%. The most frequent complications were sepsis and cerebral oedema. Global mortality was 80%. The average survival time was 16.6 days.

Conclusions. In most cases the patients were over 60 years of age. The main cause of AHI was viral Hepatitis B, a disease which can be prevented with active immunisation. Infection and cerebral oedema were common causes of death. AHI, although rare, is a rapidly degenerative and fatal condition.

KEY WORDS: Acute hepatic insufficiency, clinico-epidemiological characteristics.

INTRODUCCIÓN

La "Insuficiencia Hepática Aguda" (IHA) es un síndrome de presentación poco frecuente, que consiste en el severo deterioro de la función hepática y desarrollo de encefalopatía, como resultado de la necrosis masiva de los hepatocitos ⁽¹⁾. Las causas son múltiples entre ellas la hepatitis viral aguda A y B, sobredosis de medicamentos, reacciones por idiosincrasia a drogas, ingestión de tóxicos y desórdenes metabólicos ⁽²⁾. A nivel mundial la importancia relativa de cada una de ellas es variable; es así, que en los Estados Unidos y el Reino Unido la sobredosis de paracetamol es la causa más frecuentemente reportada (35-70%), mientras que en el resto de los países de Europa la hepatitis B ocupa el primer lugar en orden de magnitud ^(3,4).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: ictericia, encefalopatía, progresivo incremento del tiempo de protrombina y disminución del factor V. Estos dos últimos son importantes indicadores de severidad ⁽⁵⁾.

La mortalidad de la IHA está asociada a las complicaciones que se presentan en el curso de la enfermedad. Ellas incluyen edema cerebral, falla renal, sepsis y colapso cardiopulmonar como resultado de la falla orgánica multi-sistémica.

A pesar de los avances en el manejo y monitoreo de las complicaciones, en las Unidades de Cuidado Intensivo, la mortalidad es aún muy elevada, entre el 70 y el 90% de los casos, siendo el trasplante hepático la única opción terapéutica para reducir el riesgo de muerte ⁽⁵⁾.

Actualmente existen pocos datos a nivel nacional sobre las características clínico-epidemiológicas y la evolución de los pacientes con IHA, probablemente por su relativa poca frecuencia. Sin embargo su alta mortalidad y la reciente accesibilidad al trasplante hepático en el Perú obliga a definir y conocer mejor esta patología.

Este trabajo tiene por objetivo: determinar factores que determinaron un mal pronóstico en pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Hepática Aguda hospitalizados en la Unidad de Hígado del HNERM de Lima, Perú, durante el periodo Febrero 1999- Enero 2003.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio abierto- prospectivo analítico de las características de los pacientes con diagnóstico de IHA.

Se incluyeron en el estudio un total de 15 pacientes con diagnóstico de IHA que estuvieron hospitalizados en la Unidad de Hígado del HNERM entre Febrero de 1999 y Enero del 2003.

Los pacientes incluidos reunían los siguientes criterios diagnósticos de IHA:

- Manifestaciones de falla hepática celular (coagulopatía, ictericia, ascitis, etc)
- Presencia de encefalopatía
- Ausencia de evidencia de enfermedad hepática pre-existente.

Se utilizó la clasificación de O'Grady ⁽⁶⁾ que divide la

- IHA de acuerdo al inicio de los síntomas en:
- IHA Hiperaguda: la encefalopatía se desarrolla dentro de los 7 días del inicio de la ictericia.
 - IHA Aguda: la encefalopatía se desarrolla entre el 8° y 28° día del inicio de la ictericia.
 - IHA Subaguda: la encefalopatía se desarrolla entre la 5° y 24° semana del inicio de la ictericia.

Se recolectaron los datos en una ficha elaborada previamente, consignándose los datos demográficos, clínicos y de laboratorio pertinentes.

Para el análisis estadístico de estos datos se utilizó el programa estadístico SPSS 9,0. Los resultados se presentaron en medias y porcentajes. Para la comparación de variables categóricas se utilizó la prueba de Chi cuadrado y el test exacto de Fisher y para la comparación de medias el t de Student. Se consideró como estadísticamente significativo a todo valor p menor de 0.05 con un nivel de confianza del 95%.

RESULTADOS

De los 15 pacientes con IHA, 10 (66.7%) fueron de sexo masculino. La edad media del grupo fue 63 años (rango: 30-81), siendo el 73.3% mayores de 60 años. (Tabla N°1).

TABLA N° 1: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON IHA

CARACTERÍSTICAS	FRECUENCIA	
	N°	%
Edad*	Menor igual 60 años	3 26.7
	Mayor 60 años	11 73.3
Sexo	Femenino	5 33.3
	Masculino	10 66.7
Lugar de Procedencia	Lima-Perú	11 73.3
	Cerro de Pasco-Perú	1 6.7
	Huanuco-Perú	1 6.7
	Cuzco-Perú	1 6.7
	España	1 6.7

* Media: 63 años (Rango: 30 - 81 años)

La causa más frecuente fue la hepatitis viral B con 8 pacientes (53.3%), seguida de las reacciones por idiosincrasia a drogas (Meloxicam, Glimpiride y Té bekunis) con 3 casos (20%) y 1 caso (6.7%) de hepatitis viral A. No se pudo determinar la causa en tres casos. (Tabla N°2).

El 53.3% de los pacientes presentaba como antecedente una enfermedad crónica: diabetes mellitus, cardiopatía crónica, neoplasia maligna de colon, neoplasia maligna de próstata, hipertiroidismo y artritis reumatoidea.

TABLA N° 2: CAUSAS DE IHA

CAUSAS	FRECUENCIA	
	N°	%
Hepatitis B	8	53.3
Reacciones por idiosincrasia	Meloxicam	1 6.7
	Glimpiride	1 6.7
	Té bekuni	1 6.7
Hepatitis A	1	6.7
Causa no determinada	3	20
TOTAL	15	100

Durante la hospitalización 12 pacientes (80%) desarrollaron Encefalopatía Grado I, mientras que en el momento del diagnóstico, 3 pacientes (20%) presentaban Encefalopatía Grado III. El 53.3% de pacientes presentó ascitis leve, 33.3% ascitis moderada y 13.3% no tenía evidencia clínica de ascitis.

Se clasificó a la IHA de acuerdo al intervalo entre el inicio de la ictericia y el desarrollo de encefalopatía en: aguda con 53.3%, hiperaguda con 26.7% y subaguda con 20% de casos. (Tabla N°4). Al momento del diagnóstico el promedio de albúmina fue de 2.50 gr./dl (rango: 1.69-3.3 gr./dl), la bilirrubina 25.9 mg/dl (rango: 9.28- 39.6 mg/dl). El tiempo de protrombina promedio fue de 29" (rango: 12"-83") y el factor V fue 40.71 (rango: 9.8-74) (Tabla N°5).

TABLA N° 3: FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA TRANSMISIÓN DE LA HEPATITIS B

FACTORES DE RIESGO	FRECUENCIA	
	N°	%
Transfusiones	1	12.5
Cirugía Mayor	2	25
Quimioterapia	2	25
No conocida	3	37.5

TABLA N° 4: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON IHA

CARACTERÍSTICAS	FRECUENCIA	
	N°	%
ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA	GRADO I	12 80
	GRADO II	0 0
	GRADO III	3 20
ASCITIS	AUSENCIA	2 13.4
	LEVE	5 33.3
	MODERADA	8 53.3
	SEVERA	0 0
CLASIFICACIÓN	HIPERAGUDA	8 53.3
	AGUDA	4 26.7
	SUBAGUDA	3 20

TABLA N° 5: CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DE LOS PACIENTES CON IHA

CARACTERÍSTICAS	MEDIA	RANGO
ALBÚMINA (gr/dl)	2.5	1.69-3.3
BILIRRUBINA (mg/dl)	25.9	9.28-39.6
TIEMPO DE PROTOMBINA (seg)	29.02	12-83
FACTOR V	40.7	9.8-74
AST (U/l)	570.28	98-1700
ALT (U/l)	563	43-1647

El tiempo promedio de hospitalización fue de 18.8 días (rango: 4 - 49). Doce pacientes (80%) fallecieron durante su hospitalización, debido a complicaciones como sepsis (58.3%), edema cerebral (33.3%) y pancreatitis (8.3%). El tiempo promedio de sobrevida en ellos fue de 16.6 días. Tres de estos pacientes fueron transferidos a un Centro de Transplante Hepático e incluidos en lista de espera, sin embargo fallecieron por complicaciones antes de llegar a ser transplantados.

Al comparar parámetros clínicos y bioquímicos, al momento del diagnóstico, solo se encontró diferencias estadísticamente significativas en el Factor V entre los pacientes que fallecieron (34.7%) y los que sobrevivieron (54.7%) (Tabla N°6).

DISCUSIÓN

Este es uno de los primeros estudios, aunque pequeño, en caracterizar prospectivamente a un grupo de pacientes

con diagnóstico de IHA en el Perú. Existen algunos reportes aislados de casos y un trabajo previo⁽⁷⁾, cuya limitación fue el de incluir a pacientes con enfermedad hepática crónica, que en este trabajo se han excluido.

En el presente trabajo se observó que el promedio de edad era mayor de 60 años, a diferencia de lo reportado en la literatura donde la edad media suele ser entre la tercera y cuarta década^(4,5,6). Se encontró que más de la mitad presentaba alguna enfermedad comórbida, este hecho estaría en relación con el grupo etáreo que en este grupo en su mayoría es mayor de 60 años; sin embargo la mortalidad fue similar en los pacientes con o sin enfermedad crónica asociada. En el caso del antecedente de diabetes mellitus, Walsh y col. describen que esta enfermedad podría aumentar el riesgo de IHA⁽⁸⁾.

Numerosas causas de IHA han sido reconocidas. En el ámbito mundial la causa más frecuente es la hepatitis viral, sobre todo la tipo B. Una alta incidencia de IHA por hepatitis B ha sido observada en países desarrollados, donde la incidencia de otras causas muestra gran variabilidad. Por ejemplo en el Reino Unido, USA y Dinamarca la causa más frecuente de IHA es la hepatotoxicidad por paracetamol, mientras que esta causa es prácticamente inexistente en muchos países de Latinoamérica⁽¹¹⁾. Otras causas menos frecuentes son la infiltración grasa aguda del hígado durante la gestación, masiva infiltración neoplásica, síndrome de Budd-Chiari, enfermedad de Wilson y hepatitis autoinmune⁽⁵⁾.

En este trabajo se encontró una alta frecuencia de hepatitis B (53.3%) en los pacientes con IHA, cifra comparable

TABLA N° 6: COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE ACUERDO A LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON IHA

CARACTERÍSTICAS	FALLECIDOS N=12	NO FALLECIDOS N=3	P
EDAD media (años)	61.8	67.6	0.2
ENF. CRÓNICA N(%)			
SI	6 (75)	2 (25)	
NO	6 (86.7)	1 (14.3)	1.0
CLASIFICACIÓN N(%)			
HIPERAGUDA	3 (100)	0	0.6
AGUDA	6 (75)	2 (25)	
SUBAGUDA	3 (75)	1 (25)	
ENCEFALOPATÍA N(%)			
GRADO I	9 (75)	3 (25)	1.0
GRADO II	0	0	
GRADO III	3 (100)	0	
ASCITIS N(%)			
AUSENCIA	2 (100)	0	0.36
LEVE	3 (60)	2 (40)	
MODERADA	7 (87.5)	1 (12.5)	
SEVERA	0	0	
ALBÚMINA media (gr/dl)	2.46	2.63	0.6
BILIRRUBINA media (mg/dl)	23.47	35.81	0.06
T. PROTROMBINA media (seg)	32.36	15.63	0.2
FACTOR V media (%)	34.7	58.7	0.02
TGO media (U/l)	581.8	528	0.8
TGP media (U/l)	535.91	671.33	0.7

a lo reportado en Francia (35%) y en la India (30%). También se observó que el 75% de estos pacientes procedía de Lima, zona de baja endemicidad y que la principal forma de transmisión fue la vía parenteral (transfusiones, cirugía previa y quimioterapia sistémica).

A pesar del desarrollo de programas de inmunización activa contra el virus B, desde 1996 en zonas hiperendémicas (región de selva alta, zonas rurales de la selva baja y algunos valles de la vertiente oriental de la cordillera de los Andes), la hepatitis viral B continua siendo un problema de salud en el Perú con alta tasa de mortalidad⁽¹²⁾. Además de esto se agrega una tendencia a la variación de la prevalencia debido a la permanente migración de la población entre áreas de baja, mediana y alta endemicidad, fenómeno ocurrido en los últimos 20 años, y que ha generado cambios en los patrones epidemiológicos de la infección⁽¹³⁾. Siendo la hepatitis B una enfermedad prevenible y causante de un gran porcentaje de complicaciones, entre ellos de la insuficiencia hepática aguda, se debería recomendar la universalización de la vacunación como medida estratégica a corto plazo.

Las reacciones por idiosincrasia fueron el 20% de todas las causas de IHA. Una de las drogas implicadas fue el Glimepiride, un hipoglicemiante oral, el mismo que ha sido reportado anteriormente como causa de hepatitis aguda severa⁽⁷⁾ y de un caso de colestasis⁽⁸⁾. En otro paciente la IHA estuvo asociado al uso de Meloxicam, que como en caso de otros AINES, tales como piroxicam⁽¹⁴⁾, diclofenaco⁽¹⁵⁾, nimesulide⁽¹⁶⁾ y bromfenaco^(17,18) se ha descrito que pueden llevar a falla hepática severa. Un caso con ingesta de Té bekunis, también fue reportado, esta es una hierba utilizada como digestivo, que junto con otras hierbas de aparente utilidad medicinal ya han sido involucradas como causa importante de hepatotoxicidad^(19, 20).

En este grupo de pacientes la IHA de causa no determinada fue del 20%, cifra similar a lo reportado por Caraceni y Ostapowicz^(1,3). Probablemente estén involucrados en este caso otros virus hepatotróficos o la exposición a tóxicos y drogas no conocidas.

Entre las manifestaciones clínicas, se encontró que el 80% de los pacientes desarrolló encefalopatía hepática durante la hospitalización, hecho que permite deducir que fueron derivados y hospitalizados en forma temprana, logrando de esta forma un mejor soporte y monitoreo de la evolución y sus complicaciones. De este grupo, 3 pacientes fueron los que sobrevivieron.

La duración de los síntomas es considerada ser una variable importante para determinar el pronóstico de los pacientes con IHA⁽²²⁾. La encefalopatía de inicio hiperagudo ha sido considerada tener mejor pronóstico que la de inicio agudo o subagudo. Paradójicamente en nuestro grupo de pacientes, el 100% que tuvo IHA de inicio hiperagudo falleció durante la hospitalización. Otros factores pronósticos (edad, grado de encefalopatía, magnitud de la ascitis, albúmina, bilirrubina etc.) también fueron evaluados, sin embargo sólo el factor V demostró diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que fallecieron y sobrevivieron, resultado que confirma lo descrito en anteriores trabajos^(5,7).

Se encontró un nivel de sobrevida de 20%, similar a lo reportado en la era pretransplante, con datos que variaban entre el 3% y 18%^(23,24). Dos recientes estudios retrospectivos^(27,28), encontraron niveles de sobrevida del 25 y 14% sin transplante y 49% y 41% con transplante.

La IHA, aunque de presentación poco frecuente, continua siendo una condición rápidamente progresiva y de alta mortalidad. El tratamiento es generalmente de monitoreo y soporte. Las infecciones y el edema cerebral son las principales causas que llevan a la muerte. En nuestro grupo de pacientes la causa más frecuente fue la hepatitis viral B, una enfermedad que puede ser prevenida por inmunización activa. Debido a que la evolución es impredecible, una transferencia temprana a un centro de transplante hepático, de aquellos pacientes que cumplan ciertos criterios, debe ser considerada antes del inicio de grados avanzados de encefalopatía, después del cual la transferencia es imposible. El entendimiento de las características fisiopatológicas de esta condición multisistémica, el desarrollo de mejores terapias de soporte y la mayor accesibilidad al transplante hepático, deberá aumentar en un futuro la sobrevida de los pacientes con IHA.

BIBLIOGRAFÍA

- CARACENI P, VAN THIEL D. Acute liver failure. *The Lancet* 1995;345: 163-168.
- GILL R, STERLING R. Acute liver failure. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2001;33:191-198.
- OSTAPOWICZ G, FONTANA R. Results of a Prospective Study of Acute Liver Failure at 17 Tertiary Care Centers in the United States. *Annals of Internal Medicine* 2002; 137: 947-954
- OSTAPOWICZ G, LEE WM. Acute liver failure: a Western perspective. *Journal Gastroenterology and hepatology* 2000; 15: 480-488.
- EISENHUBER E, MADL C et al. Prognostic factors in acute liver failure. *Wien Klin Wochenschr* 1998;110:564-9.
- O'GRADY J, SCHALM S, WILLIAMS R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993;342:273-275.
- BUSTÍOS C, ROMÁN R. et al. Factores pronósticos de insuficiencia hepática aguda: reporte preliminar (resumen). *Revista de Gastroenterología del Perú* 2000; 20: 337.
- WALSH T, MC LELLAN S et al. Hyperlactatemia and pulmonary lactate production in patients with fulminant hepatic failure. *Chest* 1999; 116: 471-8.
- SITRUK V, MOHIH S et al. Acute cholestatic hepatitis induced by glimepiride. *Gastroenterology Clin Biol* 2000;24: 1233-4.
- DUSOLEIL A, CONDAT B et al. Glimepiride - induced acute hepatitis. *Gastroenterology Clin Biol* 1999; 23: 1096-7.

11. BOSIA J, BORZI S et al. Acute liver failure - clinical epidemiological characteristics. *Acta Gastroenterologica Latinoamericana* 2001;31:383-6.
12. CABEZAS C, ANAYA E. Et al. Transmisión horizontal de hepatitis B en población desplazada de un área hiperendémica a sus contactos en área de baja endemicidad del Perú. *Revista de Gastroenterología del Perú* 1997; 17: 128-34.
13. CABEZAS C, RAMOS F. Et al. Impacto del programa de vacunación contra la hepatitis B integrado al programa ampliado de inmunizaciones en Huanta (Perú) 1994-1997. *Revista de Gastroenterología del Perú* 2000; 20: 201-12.
14. LEWIS H. NSAID-induced hepatotoxicity. *Clinics in liver disease* 1999; 2: 543-63.
15. JONES A, SHALLCROSS T. et al . Fulminant hepatic failure due to diclofenac. *Transplant Proc* 1998;30:192-4.
16. MERLANI G, FOX M. et al. Fatal Hepatotoxicity secondary to nimesulide. *Eur. Journal Clin Pharmacol* 2001;57:321-6.
17. HUNTER E, JOHNSON P. et al. Bromfenac-associated hepatic failure requiring liver transplantation. *American Journal of Gastroenterology* 1999; 94: 2299-301.
18. FONTANA R, CASHLAND T. et al. Acute liver failure associated with prolonged use of bromfenac leading to liver transplantation. *Liver Transplantation and Surgery* 1999; 480-4
19. DOURAKIS S, PAPANIKOLAOU L. et al. Acute hepatitis associated with herb (*Teucrium capitatum* L) administration. *European Journal of Gastroenterology and hepatology* 2002; 14: 693-5.
20. RIDKER PM. Toxic effects of herbal teas. *Arch Environ Health* 1987; 42:133-6.
21. TEO. K, OSTAPOWICZ G, et al. Hepatitis B infection in patients with acute liver failure in the United State. *Hepatology* 2001;33: 244-8
22. SHAH U, HABIB Z, KLEINMAN R. Liver failure attributable to hepatitis A virus infection in a developing country. *Pediatrics* 2000;105: 436-40.
23. RITT DJ, WHELAN G. at al. Acute hepatic necrosis with stupor or coma. An analysis of thirty-one patients. *Medicine (Baltimore)* 1969; 48:151-72.
24. RAKELA J, LANGE SM. Et al. Fulminant hepatitis: Mayo Clinic experience with 34 cases. *Mayo Clin Proc.* 1985; 60: 289-92.
25. BLEI A. Medical therapy of brain edema in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 2000; 32: 666-9.
26. SERAG H, EVERHART JE. Diabetes increases the risk of acute hepatic failure. *Hepatology* 2002; 122: 1822- 8.
27. PEREIRA L, LANGLEY P. et al. Coagulation factor V and VIII/V ratio as predictors of outcome in paracetamol induced fulminant hepatic failure: relation to other prognostic indicators. *Gut*, Vol 33, 98-102.
28. SHAKIL AO, KRAMER D. et al. Acute liver failure: clinical features, outcome analysis, and applicability of prognostic criteria. *Liver Transpl.* 2000; 6: 163-9.
29. SCHIODT F, ATILLASOY E. et al. Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States. *Liver Transpl Surg.* 1999; 5: 29-34.
30. O'GRADY JG, ALEXANDER GJ et al. R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology.* 1989;97:439-45.