

Influencia del tratamiento quirúrgico de la próstata sobre la función renal en pacientes con insuficiencia renal crónica secundaria a hiperplasia prostática benigna.

AGUIRRE CASTAÑEDA Roxana, ALARCON ISIDRO Edith, DEL CASTILLO MORY Alfonso*, GARCÍA VERA José*, PAUCAR ZAPATA Alex*, QUIROA VERA Fernando*, LOZA MUNÁRRIZ César**, MEDINA NINACONDOR Raúl***, MELGAREJO ZEVALLOS Weymar***, ZEGARRA MONTES Luis&.

SUMMARY

Objective: To assess the influence of the surgical treatment over the renal function in patients with Chronic Renal Failure (CRF) caused by Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). **Material and methods:** This is a descriptive, retrospective, analytic case series study. The main result variable was the creatinine delta (postsurgery creatinine – presurgery creatinine), negative creatinine delta results were catalogued as improvement of renal function and positive creatinine delta results as damage of renal function. **Results:** From 40 cases, 24 fulfill the inclusion criteria. The media age was 67.2 ± 6.8 years old. The most frequent symptom was the thin uroflow present in 20(83.3%) patients. Thirteen (54.17%) patients had a medium prostate, these ones and those with a big prostate presented the urinary frequency symptom ($p=0.03$) more frequently. The surgical treatment of patients with CRF caused by BPH produced an improvement of renal function in 83% of the cases. Only 4(16.67%) patients had a positive creatinine delta. It was found a direct correlation between age and the creatinine delta ($r = 0.55$) ($p=0.04$) which means an association between damage postsurgery renal function and age. **Conclusions:** The surgical treatment of patients with CRF caused by BPH produced an improvement of renal function in most of cases. Risk factors for a damage or improvement of the postsurgery renal function were not identified. (*Rev med Hered* 2002; 13: 99-104).

KEY WORDS: Benign prostatic hyperplasia, renal failure, surgery.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la influencia del tratamiento quirúrgico sobre la función renal en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC) causada por Hiperplasia Prostática Benigna (HPB). **Material y métodos:** Es un estudio descriptivo, retrospectivo y analítico de series de casos; cuya variable resultado principal fue el delta de creatinina (creatinina post cirugía - creatinina pre-cirugía), los deltas de creatinina negativos se categorizaron como mejoría de la función renal y los deltas de creatinina positivos como deterioro de la función renal. **Resultados:** De 40 casos, 24 cumplían con los criterios de inclusión. La edad promedio fue de 67.2 ± 6.8 años. El síntoma más frecuente fue el chorro urinario delgado presentándose en 20 (83.3%) pacientes. Trece(54.17%) pacientes tuvieron una próstata mediana, quienes con los pacientes de próstata grande refirieron con mayor frecuencia el síntoma de polaquiuria ($p=0.03$). El tratamiento quirúrgico de pacientes con IRC por HPB produjo una mejoría de la función renal en el 83% de los casos. Solo 4(16.67%) pacientes tuvieron delta de creatinina positivo con disminución de la función renal post-cirugía. Se encontró

* Médico Residente de Urología. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

** Médico Asistente. Servicio de Nefrología, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Profesor Asociado, Dpto. de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

*** Médico Asistente. Servicio de Urología, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Profesor Auxiliar, Dpto. Cirugía, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

& Jefe Servicio Urología, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Profesor Principal, Dpto. Cirugía, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

una correlación directa entre la edad y el delta de creatinina ($r=0.55$) ($p=0.004$) traduciendo una asociación del deterioro de la función renal post-cirugía con la edad. **Conclusiones:** El tratamiento quirúrgico de pacientes con IRC por HPB produjo una mejoría de la función renal en la mayoría de los pacientes evaluados en este estudio. No se identificó factores de riesgo relacionados con un deterioro o mejoría de la función renal post-cirugía. (*Rev Med Hered* 2002; 13: 99-104).

PALABRAS CLAVE: Hiperplasia prostática benigna, insuficiencia renal, cirugía.

INTRODUCCIÓN

La Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) es una patología urológica común en hombres de mediana y avanzada edad; se caracteriza por aumento del tamaño prostático, obstrucción del flujo urinario y síntomas del tracto urinario bajo (1-10). La obstrucción y estasis del flujo urinario que produce la HPB junto a otras entidades forma parte del síndrome conocido como uropatía obstructiva (4,5). Sin un tratamiento adecuado, la obstrucción urinaria puede provocar una pérdida progresiva e irreversible de la función renal y llevar en casos extremos a la Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) (11-14). A diferencia de otras causas de IRC la uropatía obstructiva por HPB es curable y de fácil prevención, si los casos son reconocidos tempranamente. En países desarrollados es raro encontrar en la actualidad casos de insuficiencia renal por HPB y en la literatura se le describe como una complicación infrecuente; sin embargo, en países como el nuestro en donde no existe una verdadera cultura de la prevención, la HPB continua siendo causa de insuficiencia renal crónica. Por ello los esfuerzos para prevenir y detener su evolución hacia la falla renal crónica terminal. El presente estudio tiene como objeto evaluar la influencia del tratamiento quirúrgico de la próstata sobre la función renal de pacientes con IRC secundaria a HPB.

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio es una serie de casos retrospectivo y analítico. Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes intervenidos quirúrgicamente por HPB en el Servicio de Urología del Hospital Nacional Cayetano Heredia (Lima - Perú) entre enero de 1990 y de enero del 2000. Los datos obtenidos fueron clasificados como demográficos, clínicos y de laboratorio; entre ellos, edad del paciente, tiempo de enfermedad, síntomas de enfermedad prostática, antecedentes de Hipertensión Arterial (HTA), Diabetes Mellitus (DBM), Infección del Tracto Urinario (ITU) y uso de sonda Foley. La medida del tamaño de la próstata por tacto rectal fue expresado en centímetros a través de los diámetros céfalo-caudal (DCC) y transversal. Se categorizó como próstata chica si el DCC era menor o igual a 2.1 cm, próstata mediana

si era < 3 cm y próstata grande > 3 cm. La función renal fue evaluada mediante la creatinina sérica. Las variables independientes para el análisis fueron la edad, tiempo de enfermedad, retención urinaria, antecedente de HTA y/o ITU, tamaño de la próstata, uso de sonda Foley. El delta de creatinina (creatinina post cirugía - creatinina pre-cirugía) fue la variable resultado o dependiente, categorizada como mejoría o deterioro de la función renal (los deltas de creatinina negativos se categorizaron como mejoría de la función renal y los deltas de creatinina positivos como deterioro de la función renal). Paralelamente se correlacionó la creatinina sérica, el delta de creatinina y el tiempo de seguimiento de los pacientes post-cirugía, con la finalidad de evaluar la tendencia de la función renal en el tiempo luego de resolver el problema obstructivo. Los criterios de inclusión fueron: Paciente intervenido quirúrgicamente por HPB y confirmado por anatomía patológica, valor de creatinina pre-cirugía mayor de 1.5 mg/dl como indicador de falla renal crónica y control de creatinina sérica post-cirugía.

El análisis estadístico se efectuó con el programa STATA 5.5. Las variables cuantitativas fueron analizadas con la prueba de Student, la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis y una prueba paramétrica de una vía. Se efectuó un análisis de correlación de Pearson y rango de Spearman para los datos no paramétricos. Las variables cualitativas fueron analizadas con la prueba exacta de Fisher y Chi cuadrado. Además se realizó un análisis multivariado con regresión logística múltiple para determinar los factores que influyen negativamente en la recuperación de la función renal post-cirugía. Se consideró como estadísticamente significativo a un $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Durante el período de estudio se efectuaron 547 intervenciones quirúrgicas por HPB. Cuarenta intervenciones fueron en pacientes considerados portadores IRC, de los cuales solo 24 cumplían con los

criterios de inclusión. La edad promedio fue de 67.2 ± 6.8 años con un rango de 57 a 82 años. La mediana del tiempo de enfermedad fue 19 meses con un rango entre 2 y 174 meses. El síntoma más frecuente fue el chorro urinario delgado presentándose en 20 (83.3%) pacientes, seguido de polaquiuria y retención urinaria en 18 (75%) y 16 (66.67%) pacientes respectivamente. De acuerdo a la categorización realizada; 13(54.17%) pacientes tenían una próstata mediana, 7(29.17%) próstata grande y 4(16.67%) pacientes próstata chica. Las edades no difieren entre los 3 grupos ($p=0.7$). Los pacientes que tenían próstatas grandes y medianas refirieron más polaquiuria ($p=0.03$) y requirieron más cateterismo ($p=0.04$) que los que tenían próstata chica, además tuvieron mayor recuperación de la función renal sin alcanzar diferencia estadística ($p=0.6$). Los pacientes que emplearon sonda Foley tuvieron un promedio de edad menor (65.61 años) que los que no la emplearon (71.83 años) ($p=0.05$). Se encontró una pobre correlación ($r=0.069$) entre el tiempo de duración de los síntomas y el nivel de creatinina sérica inicial. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 5.5 meses, con un rango entre 1 y 104 meses. Seis (25%) pacientes fueron sometidos a diálisis antes de la cirugía, de estos 3 (13%) no necesitaron soporte dialítico posterior. Cuatro (16.67%) pacientes tuvieron delta de creatinina positivo es decir disminución de la función renal post-cirugía, 16 (66.6%) pacientes tuvieron delta de creatinina negativos (mejoraron su función renal) y la creatinina sérica se normalizó en 5 (20.4%). Las características clínicas, demográficas y de laboratorio de los pacientes incluidos y excluidos del estudio no mostraron diferencias significativas a excepción de los porcentajes de pacientes con próstata chica (Tabla N° 1).

No se encontró asociación entre el deterioro de la función renal y el antecedente de HTA, retención urinaria,

Figura N°1. Correlación entre el tiempo de seguimiento y creatinina sérica post cirugía.

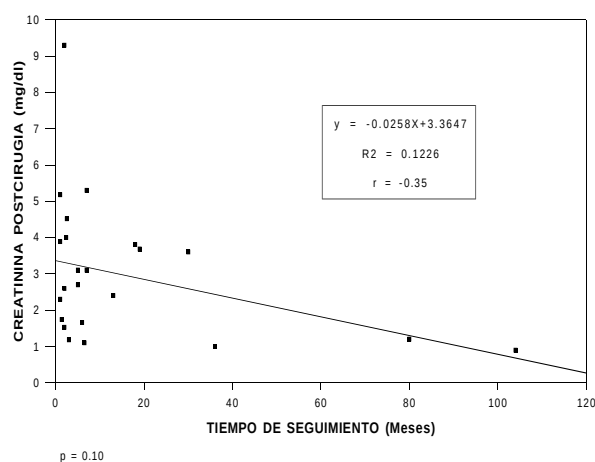


Tabla N°1. Características clínicas, demográficas y de laboratorio de los pacientes incluidos y excluidos del estudio.

Características	Pacientes incluidos	Pacientes excluidos
n	24	16
Edad	67.2 ± 6.8	70.3 ± 8.1
Tiempo de enfermedad	19 meses	15 meses
Polaquiuria	18 (75%)	12 (75%)
Chorro delgado	20 (83%)	11 (69%)
HTA	9 (37%)	4 (25%)
ITU previo	5 (20%)	3 (20%)
Próstata grande	7 (29%)	6 (38%)
Próstata mediana	13 (54%)	7 (44%)
Próstata chica	4 (17%)	8 (50%)
Creatinina Precirugía (mg/dl)	3.87 ± 2.16	2.89 ± 1.51
Depuración de creatinina (cc/min/1.73 m2 SC)	23.9 ± 8.3	19.58 ± 10.32

Tabla N°2. Factores de riesgo y delta de creatinina pre y post cirugía.&

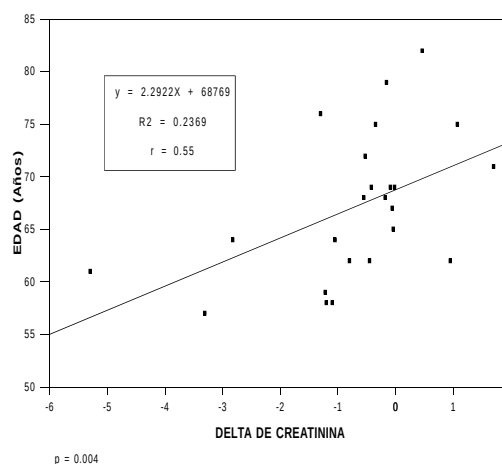
VARIABLE	Frecuencia	Delta de Creatinina	p
HIPERTENSION ARTERIAL			
SI	9	-0.53 ± 0.5	0.68*
NO	15	-0.79 ± 1.8	
ANTECEDENTE ITU			
SI	5	-0.43 ± 0.47	0.66*
NO	19	0.76 ± 1.63	
USO DE Sonda FOLEY			
SI	18	-0.93 ± 1.6	0.18*
NO	6	0.001 ± 0.59	
RETENCION URINARIA			
SI	16	-1.02 ± 1.58	0.13*
NO	8	0.003 ± 0.85	
TAMAÑO PROSTATA SC)			
Grande	7	-0.73 ± 1.5	0.66**
Mediana	13	-0.85 ± 1.62	
Chica	4	-0.12 ± 0.83	

&: Delta de creatinina positivo=Deterioro de función renal; negativo=Mejoría de función renal.

* T test.

** Kruskal-Wallis

Figura N°2. Correlación entre edad y delta de creatinina sérica post cirugía.



tamaño de la próstata, uso de sonda Foley e ITU (Tabla N° 2). Se encontró una correlación inversa moderada entre el tiempo de seguimiento y la creatinina post-cirugía ($r=-0.35$), es decir a mayor tiempo de seguimiento hay una tendencia a mejorar la función renal aunque esta correlación no alcanza diferencia estadística ($p=0.10$) (Figura N°1). Se encontró correlación directa entre la edad y el delta de creatinina ($r=0.55$) ($p=0.004$) es decir a mayor edad hay mayor deterioro de la función renal (Figura N° 2). El análisis multivariado no mostró asociación entre las variables estudiadas y la mejoría o no de la función renal post-cirugía.

DISCUSIÓN

La rapidez con la que el crecimiento de la próstata se produce varía de persona a persona (22-27), generalmente tiene un crecimiento paulatino con síntomas de presentación progresiva que pueden llevar a una obstrucción urinaria completa con síntomas relacionados a insuficiencia renal crónica descompensada. Pocos cuadros son de crecimiento lento y asintomático, en ellos el diagnóstico de falla renal crónica puede ser tardío. Los primeros informes sobre el efecto de la HPB en la función renal datan de 1957 cuando Olbrich y col. observaron que hombres con uropatía obstructiva por HPB presentaban una disminución del 33% en la filtración glomerular y del flujo plasmático renal comparado con hombres de edad similar pero sin problemas obstructivos (15). A la fecha son pocos los estudios que han abordado este tema, pero todos señalan el efecto positivo que tiene el tratamiento quirúrgico en la recuperación de la función renal (16-21).

Sacks y col., encontraron que de 19 pacientes con IRC debido a uropatía obstructiva, 9 se recuperaron lo suficiente después de la cirugía de la próstata, como para no requerir diálisis posteriormente (10). Mientras Sarmina y Resnick (17) reportan una recuperación parcial de la función renal en el 47% de sus pacientes, Nissenkorn y col., (19) encontraron los mismos resultados en el 30.8% de sus pacientes.

Todos los pacientes señalaron más de un síntoma del tracto urinario bajo, obstructivos, irritativos o ambos. Si como sabemos los síntomas irritativos surgen como respuesta secundaria de la vejiga (inestabilidad del detrusor) al componente obstructivo del proceso, los diferentes cuadros que se presentaron corresponderían a diferentes estadios en el crecimiento de la próstata sin que esto prediga necesariamente el grado de obstrucción como ya ha sido visto (33,37).

Se encontró una pobre correlación ($r=0.069$) entre el tiempo de duración de los síntomas y el nivel de creatinina sérica inicial similar a lo encontrado por Neal y George (28,29); sin embargo, otras patologías asociadas pudieran contribuir al deterioro de la función renal tales como la edad, que en nuestro estudio tuvo un impacto importante en la probabilidad de recuperación de la función renal a largo plazo, muchos factores asociados a la edad avanzada, tales como una pobre reserva funcional renal y mayor comorbilidad podrían haber contribuido a estos resultados, información que no ha sido evaluado en nuestra serie. La HTA y la infección urinaria asociada a UPO tampoco tuvieron impacto en la pobre recuperación de la función renal post-cirugía, el tamaño muestral puede ser un factor que ha contribuido para no encontrar alguna relación significativa (3-6,31). Este resultado contrasta con los hallazgos de Sarmina y Resnick quienes encontraron que la infección urinaria con uropatía obstructiva era un factor de riesgo para IRC (17).

Al no contar con una forma estandarizada y objetiva de medición del tamaño de la próstata procedimos a categorizarla, con toda la subjetividad que esto implica, para ser analizada en base a los promedios de los DCC, que cada Urólogo evaluador refirió que de acuerdo a su experiencia correspondería a una próstata grande, mediana y chica en el examen digito rectal.

Es conocido por estudios previos la falta de asociación entre la presencia de síntomas y el tamaño de la próstata (32,33), resultando interesante encontrar una asociación entre la presencia de polaquiuria y el tamaño de la misma. Aquellos con próstatas consideradas grandes y medianas fueron los que refirieron con mayor frecuencia este síntoma, calificado como irritativo, relacionando tamaño y en cierta forma severidad de la enfermedad prostática para este grupo en particular.

La mejor forma de evaluar la función renal es a través de la depuración de creatinina pero por diversos motivos no fue medida en todos los pacientes, de ahí que se empleara la creatinina sérica pre y post cirugía. La falta de este y otros exámenes que pudieran apoyar el diagnóstico de IRC pudo favorecer el hecho de que se asumieran casos de insuficiencia renal aguda como crónica. Al ser la IRC un proceso irreversible la creatinina no retornaría a valores normales a pesar de resolverse la obstrucción post-cirugía. De los 24 pacientes que estudiamos, 5 de ellos recuperaron la creatinina sérica hasta rangos de normalidad, datos mostrados como delta de la creatinina pre y post-cirugía. Probablemente estos 5 pacientes fueron casos agudos de insuficiencia renal y fueron considerados como episodios crónicos debido

a la causa antes mencionada. Un aspecto no menos importante fue la mejor calidad de vida que se logró en los pacientes al controlar los síntomas prostáticos y en 3 de ellos además el prescindir del soporte dialítico.

La falta de asociación entre las variables estudiadas y la función renal post-cirugía, refuerzan al tratamiento quirúrgico como una variable de impacto directo en la recuperación de la función renal. Identificar otros factores que pudieran influir en el resultado final cuenta con la limitante de la falta de información, pues no se encuentra protocolizado aún el manejo de este tipo de pacientes en el servicio de Urología. A pesar de la limitación de los estudios descriptivos para establecer relaciones de causalidad, la información obtenida en este estudio es la primera aproximación de los efectos favorables de la cirugía de la uropatía obstructiva por HBP en la recuperación de la función renal a largo plazo.

En conclusión, el tratamiento quirúrgico de pacientes con IRC por HPB produjo una mejoría de la función renal en la mayoría de los pacientes evaluados en este estudio. No se identificó factores de riesgo relacionados con un deterioro o mejoría de la función renal post-cirugía. Solo la edad parece ser un factor asociado a una pobre recuperación de la función renal post-cirugía.

Correspondencia :

Dr. Luis Zegarra Montes
Servicio de Urología. Dpto. de Cirugía
Hospital Nacional Cayetano Heredia
Av. Honorio Delgado s/n San Martín de Porres.
Lima, Perú.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Kirby R, Christmas T. Benign Prostatic Hyperplasia. UK: Mosby International; 1997.
- Walsh P. Campbell's Urology. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998.
- Tierney L, McPhee S, Papadakis M. Current Medical Diagnosis & treatment. 39th edition. Lange Medical Books; 2000.
- Korbet S. Uropatía obstructiva. En: Greenberg A, Cheung A, Coffmann T, Falk R, Charles J. Tratado de enfermedades renales. 2da edición. España. Editorial Harcourt Brace; 1999. p: 362-70.
- Seldin DW, Giebisch G. The Kidney: Physiology and Pathophysiology. New York. Raven Press. 1985.
- Brenner BM, Rector FC. The Kidney. Philadelphia. WB Saunders. 1996.
- Tanagho E. Urinary obstruction & Stasis. En: Tanagho E, McAninch J, editors. Smith's General urology. 3th ed. San Francisco. Appleton & Lange. 1992. p: 165 – 78.
- Chicharro-Molero J, Burgos-Rodríguez R, Sanchez-Ruiz J. Prevalence of benign prostatic hyperplasia in spanish men 40 years old or older. J Urol 1998; 159: 878.
- Rhodes T, Girman C, Jacobsen S, Roberts R, Guess H, Lieber M. Longitudinal prostate growth rates during 5 years in randomly selected community men 40 to 79 years old. J Urol 1999; 161:1174.
- Gillenwater J, Grayhack J, Howards S, Duckett J. Adult and Pediatric Urology. New York. Mosby year book. 1996.
- United States Renal Data System 1999. Annual Data Report.
- Registro latinoamericano de diálisis y trasplante renal. Informe 1999
- Challú A, Beyas R, Depini S, Feler D. La Nefrología en Latinoamérica. Estado actual. España. 1999.
- Torres C. Apuntes sobre la historia de la Nefrología en los últimos 50 años. Rev Med Hered 1999; 10: 1-6.
- Olbrich O, Woodford-Williams G, Irvine R, Webster D. Renal function and prostatism. Lancet 1957; 1:1322-24.
- Sacks S, Aparicio S, Bevan A, Oliver D, Will E, Davidson A. Late renal failure due to prostatic outflow obstruction: a preventable disease. BMJ 1989; 298:156– 59.
- Sarmina I, Resnick M. Obstructive uropathy in patients with benign prostatic hyperplasia. J Urol 1989; 141: 866 – 69.
- Wasson J, Reda D, Bruskewitz R, Elinson J, Keller A, Henderson W. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1995; 332:75-9.
- Nissenkorn I, Savion M, Servadio C. Renal and bladder function recovery after prostatectomy in patients with a chronic residual urine of above 1,000 ml. Eur Urol 1988; 14: 434 -36.
- Bishop M. Diuresis and renal functional recovery in chronic retention. Br J Urol 1985; 57: 1 – 5.
- Tataranni G, Farinelli R, Zavagli G, Logallo G, Farinelli. Tubule recovery after obstructive nephropathy relief: The value of enzymuria and microproteinuria. J Urol 1987; 138: 24-27.
- Girman C., Jacobsen S., Guess H., Oesterling J., Chute C. Natural history of prostatism : relationship among symptoms, prostate volume and peak urinary flow rate. J Urol 1995; 153:1510.
- Platz E, Kawachi I, Rimm E, Willett W, Giovannucci E. Race, ethnicity and benign prostatic hyperplasia in the health professionals follow-up study. J Urol 2000; 163:490-95.
- Barry M, Fowler FJ, Bin L, Harris H, Mulley A. The natural history of patients with benign prostatic hyperplasia as diagnosed by north american urologists. J Urol 1997; 157:10.
- Garraway W, Collins G, Lee R. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. Lancet 1991; 338:469-71.
- Simpson R, Fisher W, Lee A, Russell E, Garraway M. Benign hyperplasia in an unselected community-based population: a survey of urinary symptoms, bothersomeness and prostatic enlargement. Br J Urol 1996; 77:186-91.
- Berry S, Coffey D, Walsh P, Ewing L. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984; 132: 474-79.

28. Neal D, Styles R, Ng T, Powell P, Thorg J, Ramsden P. Relationship between voiding pressures, symptoms and urodynamic findings in 253 men undergoing prostatectomy. *Brit J Urol* 1987; 60:554-57.
29. George N, Feneley R, Roberts J. Identification of the poor risk with "prostatism" and detrusor failure. *Br J Urol* 1986; 58:290-94.
30. Kes P, Ratkovizc-Gusizc I. The role of arterial hypertension in progression of renal failure. *Kidney Int* 1996; Suppl 55: 72-74.
31. Acone D, Cante D, Cillo F, Giordano G, Giordano C. Blood pressure and progression of renal failure in the elderly. *Kidney Int* 1996; Suppl 55 :75-77.
32. Rossier P, De la Rosette J. Is there a correlation between prostate size and bladder-outlet obstruction?. *World J Urol* 1995; 13: 9-13.
33. Yalla S, Sullivan M, Lecamwasam H, DuBeau C, Viackers M, Cravalho E. Correlation of american urological association symptom index with obstructive and non obstructive prostatism. *J Urol* 1995; 153: 674-80.
34. Chevalier R, Klahr S. Therapeutic approaches in obstructive uropathy. *Seminars in Nephrology* 1988; 18:652-58.
35. Resnick M, Kursh E. Current therapy in genitourinary surgery. Pennsylvania. BC. Decker Inc. 1987.
36. Okubo K, Suzuki Y, Ishitoya S, Arai Y. Recovery of renal function after 153 days of complete unilateral ureteral obstruction. *J Urol* 1998; 160:1422-23.
37. Ezzeldin K, Kiemeny L, De Wildt M, Rosier P, Debruyne F, De la Rosette J. The correlation between bladder outlet obstruction and lower urinary tract symptoms as measured by the international prostate symptom score. *J Urol* 1996; 156: 1020-2.