

Indicación de tratamiento con tubo de drenaje endotorácico en derrames pleurales paraneumónicos, según la presión parcial de anhídrido carbónico de líquido pleural



José Diego Santotoribio, Carmen Delgado-Pecellín, Antonio León-Justel y Juan Miguel Guerrero

Servicio de Bioquímica Clínica. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. España.

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: Los derrames pleurales paraneumónicos (DPP) con un pH menor de 7,20 o glucosa menor de 0,40 g/l o lactatodeshidrogenasa (LDH) mayor de 1.000 U/l tienen indicación de tratamiento con tubo de drenaje endotorácico (TDE). El objetivo del presente estudio ha sido medir la exactitud que presenta la determinación de la presión parcial de anhídrido carbónico (pCO₂) del líquido pleural para la indicación de tratamiento con TDE en los DPP mediante el cálculo del área bajo la curva (ABC) de eficacia diagnóstica, además de determinar su punto de corte óptimo.

PACIENTES Y MÉTODO: Se analizaron 207 líquidos pleurales, en los que se determinaron pCO₂, pH, glucosa y LDH. Se recogió asimismo el diagnóstico etiológico del derrame pleural con que se dio el alta hospitalaria al paciente y si fue necesario tratamiento con TDE.

RESULTADOS: De los 207 líquidos pleurales estudiados, 46 fueron DPP, de los que 32 requirieron tratamiento con TDE. La ABC obtenida de la pCO₂ fue 0,888 (p < 0,0001); la del pH, 0,890 (p < 0,0001); la de la glucosa, 0,816 (p < 0,0001), y la de la LDH, 0,801 (p < 0,0001). Las diferencias de las ABC carecieron de significación estadística. El punto de corte óptimo de la pCO₂ resultó un valor superior a 48,6 mmHg, con una sensibilidad del 90,6% y una especificidad del 78,6%. Todos los DPP con una pCO₂ mayor de 60,9 mmHg fueron tratados con TDE. De los 46 DPP, 3 (6,5%) serían tratados incorrectamente según el pH, la glucosa o la LDH; en cambio, hubieran sido correctamente tratados según la pCO₂.

CONCLUSIONES: La pCO₂ de líquido pleural presenta una exactitud para la indicación de tratamiento con TDE similar al pH, la glucosa y la LDH, y mejora el criterio de indicación de tratamiento con TDE en los DPP.

Palabras clave: Derrame pleural paraneumónico. Tubo de drenaje endotorácico. pCO₂.

Treatment indication with endothoracic drainage tube in parapneumonic effusions by partial pressure of carbon dioxide measurement in pleural fluid

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Parapneumonic effusions with pH < 7.20 or glucose < 0.40 g/l or lactate dehydrogenase (LDH) > 1000 U/l have indication of treatment with endothoracic drainage tube (EDT). The aim of the present study was to determine the accuracy of partial pressure of carbon dioxide (pCO₂) measurement in pleural fluid for the subsequent treatment indication with EDT in parapneumonic effusions, by analyzing the area under curve ROC (AUC) and determining the optimal cut off value.

PATIENTS AND METHOD: 207 pleural fluids were studied. Glucose, LDH, pCO₂, and pH were measured, and data concerning the etiology of pleural effusion and whether EDT treatment was needed were collected after patients were discharged from hospital.

RESULTS: Forty-six out of 207 pleural fluids studied were parapneumonic effusions. Thirty-two were treated with EDT. AUC values were 0.888 (p < 0.0001), 0.890 (p < 0.0001), 0.816 (p < 0.0001), and 0.801 (p < 0.0001) for pCO₂, pH, glucose, and LDH, respectively. No significant differences were found among them. Optimal cut off value for pCO₂ was 48.6 mmHg, exhibiting 90.6% sensitivity and 78.6% specificity. All parapneumonic effusions showing pCO₂ > 60.9 mmHg were treated with EDT. Remarkably, 3 out of 46 parapneumonic effusions (6.5%) that had been improperly treated following pH, glucose or LDH values, were correctly treated following pCO₂.

CONCLUSIONS: pCO₂ determination in pleural fluid appears to be the best way to decide the indication of EDT in parapneumonic effusions.

Key words: Parapneumonic effusion. Endothoracic drainage tube. pCO₂.

El derrame pleural se define como la acumulación de líquido en el espacio pleural¹, delimitado por la pleura visceral y parietal, debido a la afectación de enfermedades pleurales o sistémicas que alteran la producción y/o reabsorción de líquido pleural. El estudio bioquímico de líquido pleural es de gran valor para poder determinar su etiología y llegar a un diagnóstico y tratamiento adecuados. Mediante la gasometría de líquido pleural se puede determinar el pH y la presión parcial de anhídrido carbónico (pCO₂). El pH es el único parámetro protocolizado en la mayoría de los hospitales, mientras que la pCO₂ tiene menor importancia en la práctica clínica. De ahí el presente estudio, que se propone obtener nuevos datos en relación con la pCO₂ y su utilidad diagnóstica.

El primer paso en el diagnóstico etiológico del derrame pleural es diferenciar un trasudado de un exudado, para lo que se siguen usando los criterios de Light et al^{2,3}, según los cuales se considera exudado si cumple al menos una de las siguientes características: a) cociente de proteínas entre líquido pleural y suero superior a 0,5; b) cociente de lactatodeshidrogenasa (LDH) entre líquido pleural y suero superior a 0,6, o c) LDH en líquido pleural mayor de dos tercios del límite superior de la normalidad para la LDH sérica.

Las etiologías más frecuente de los exudados pleurales son la paraneumónica y la neoplásica⁴.

El derrame pleural paraneumónico (DPP) es un exudado asociado a neumonía bacteriana, absceso o bronquiectasia, y se denomina «empiema» cuando contiene pus. La morbilidad y la mortalidad son mayores en pacientes con neumonía y derrame pleural que en pacientes con neumonía sin derrame pleural⁵. Hay DPP que, además del tratamiento antibiótico, requieren tratamiento con tubo de drenaje endotorácico (TDE) para su resolución⁶. El retraso en la instauración del TDE aumenta sustancialmente la morbilidad del paciente⁷. La historia clínica y las pruebas complementarias radiológicas no son suficientes para indicar la necesidad de tratamiento con TDE⁸⁻¹⁰. El tratamiento de un DPP con TDE está indicado cuando presenta líquido pleural in-

Correspondencia: Dr. J.D. Santotoribio. Servicio de Bioquímica Clínica. Edificio de Laboratorios. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España. Correo electrónico: jose.d@telefonica.net

Recibido el 21-5-2007; aceptado para su publicación el 4-9-2007.

fectado (tinción de Gram positiva, cultivo positivo o líquido purulento)^{11,12}. En todos los pacientes es necesario el estudio del líquido pleural para valorar si está infectado¹³. En la mayoría de los DPP la tinción de Gram y los cultivos son negativos, por lo que se considera que el pH del líquido pleural es el parámetro que mejor identifica el DPP infectado¹⁴. El pH puede ser diferente en distintas cámaras si se trata de un DPP loculado¹⁵. Los DPP pueden clasificarse en 3 grupos¹⁶:

1. DPP no complicado: líquido pleural estéril. Requiere tratamiento antibiótico.
2. DPP complicado: líquido pleural infectado. Requiere tratamiento con TDE.
3. Empiema pleural: presencia de pus. Requiere tratamiento con TDE.

El criterio bioquímico que actualmente se utiliza para la indicación de tratamiento con TDE de un DPP es la presencia de líquido pleural con un pH menor de 7,20, o glucosa menor de 0,40 g/l, o LDH mayor de 1.000 U/l¹⁷⁻¹⁹.

Respecto a la pCO₂ de líquido pleural, los estudios clásicos como el de Light et al²⁰ no obtienen significación estadística para el diagnóstico de los DPP mediante la determinación de la pCO₂ de líquido pleural, mientras que otros estudios sí obtienen significación estadística para el diagnóstico de empiemas, que presentan pH ácido y pCO₂ muy elevada –valores medios (desviación estándar) de pCO₂, 148 (13) mmHg²¹–. Además, existe una correlación lineal inversa entre el pH y la

pCO₂ de líquido pleural: el primero disminuye a medida que aumenta la pCO₂²². El objetivo del presente estudio ha sido medir la exactitud que presenta la determinación de la pCO₂ de líquido pleural para la indicación de tratamiento con TDE en los DPP, compararla con el pH, la glucosa y la LDH de líquido pleural, mediante el cálculo del área bajo la curva (ABC) de eficacia diagnóstica²³, y determinar su punto de corte óptimo.

Pacientes y método

Se realizó un estudio prospectivo de pacientes con derrame pleural, pertenecientes al área hospitalaria de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío de Sevilla, desde junio de 2005 a julio de 2006. Se llevó a cabo en 3 fases:

1. Fase preanalítica: inclusión y exclusión de pacientes, extracción de líquidos pleurales.
 - Criterios de inclusión: pacientes con derrame pleural e indicación de toracocentesis diagnóstica^{24,25}.
 - Criterios de exclusión: pacientes a los que durante los 2 meses anteriores se hubiera realizado algún tipo de intervención o manipulación (toracocentesis, cirugía torácica) que pudiera alterar el equilibrio ácido-base del líquido pleural.
 - Extracción de las muestras mediante toracocentesis, a través de punción transparietal¹⁹.
2. Fase analítica: análisis de los líquidos pleurales.
 - Gasometría: determinación de pH y pCO₂ mediante gasómetro IL-1620 (IZASA®), utilizando jeringa de gasometría heparinizada. El análisis gasométrico se realizó durante las primeras 2 h tras la toracocentesis, sin que se alterara el equilibrio ácido-base del líquido pleural²⁶.
 - Bioquímica: determinación de glucosa y LDH mediante Cobas Integra 400 (Roche-Diagnostic®).
 - Otros parámetros bioquímicos, Gram, cultivo y citología, según requerimiento diagnóstico.

3. Fase postanalítica: diagnóstico etiológico, tratamiento con TDE y análisis estadístico de los datos obtenidos.

- Diagnóstico etiológico del derrame pleural con que se dio el alta hospitalaria al paciente, tras valorar todos sus datos clínicos y pruebas complementarias radiológicas y de laboratorio. Todos los líquidos pleurales se clasificaron en 5 grupos diagnósticos: trasudados, DPP no complicados, DPP complicados, empiemas y otros. Se seleccionaron los DPP (no complicados, complicados y empiemas) para poder realizar el estudio.
- Si el derrame pleural fue sometido o no a tratamiento con TDE para su resolución.
- Análisis estadístico de los resultados: los datos obtenidos se procesaron mediante el paquete estadístico MedCalc®. Se realizó análisis de la curva de eficacia diagnóstica, determinando el ABC y calculando su grado de significación estadística y el punto de corte óptimo con su sensibilidad y especificidad correspondientes.

Resultados

Analizamos a un total de 243 pacientes con indicación de toracocentesis diagnóstica, de los que se excluyó a 36 porque en los 2 meses anteriores se les habían realizado otras intervenciones que podían alterar el equilibrio ácido-base del líquido pleural. La población de estudio estaba compuesta, por tanto, por los 207 pacientes restantes (110 varones y 97 mujeres), cuya edad media era de 56,7 años (extremos, 1-90). De los 207 líquidos pleurales estudiados, 63 fueron trasudados, 46 DPP (14 no complicados, 8 complicados y 24 empiemas) y 98 de otras etiologías. De los 46 DPP, 32 requirieron tratamiento con TDE. En las gráficas de la figura 1 se comparan

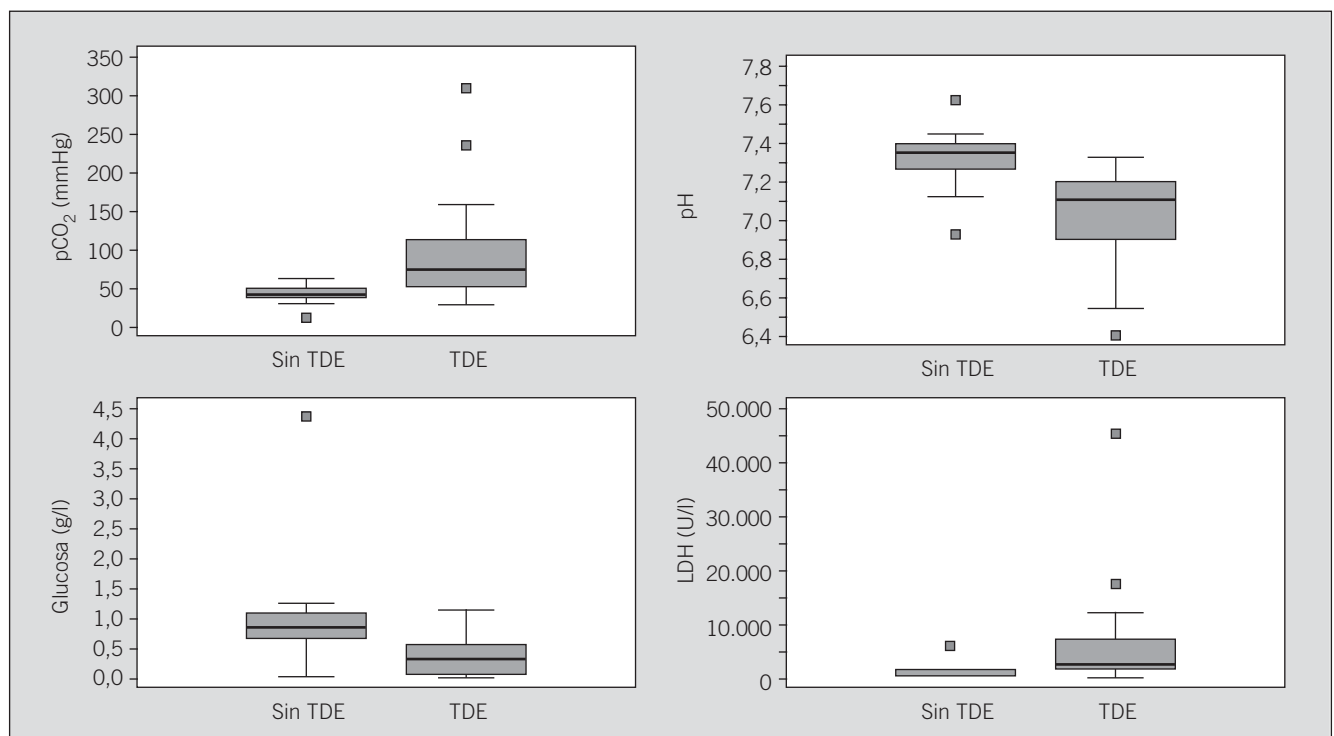


Fig. 1. Representación gráfica de los valores de presión parcial de anhídrido carbónico (pCO₂), pH, glucosa y lactodeshidrogenasa (LDH) de líquido pleural en los derrames pleurales paraneumónicos tratados y no tratados con tubo de drenaje endotorácico (TDE).

TABLA 1

Presión parcial de anhídrido carbónico, pH, glucosa y lactatodeshidrogenasa de líquido pleural, en los derrames pleurales paraneumónicos tratados y no tratados con tubo de drenaje endotorácico

| Variables | TDE | n | Mínimo | Máximo | Mediana | IIC |
|-------------------------|-----|----|--------|--------|---------|-------|
| pCO ₂ (mmHg) | 0 | 14 | 13 | 60,9 | 42 | 10,8 |
| | 1 | 32 | 29,7 | 310,9 | 75,6 | 59,6 |
| pH | 0 | 14 | 6,93 | 7,62 | 7,35 | 0,14 |
| | 1 | 32 | 6,4 | 7,33 | 7,1 | 0,295 |
| Glucosa (g/l) | 0 | 14 | 0,01 | 4,36 | 0,825 | 0,45 |
| | 1 | 32 | 0 | 1,11 | 0,275 | 0,515 |
| LDH (U/l) | 0 | 14 | 356 | 6.050 | 532 | 1.234 |
| | 1 | 32 | 407 | 45.380 | 2.940 | 5.517 |

IIC: intervalo intercuartílico; LDH: lactatodeshidrogenasa; pCO₂: presión parcial de anhídrido carbónico; TDE: tubo de drenaje endotorácico; 1: tratados; 0: no tratados.

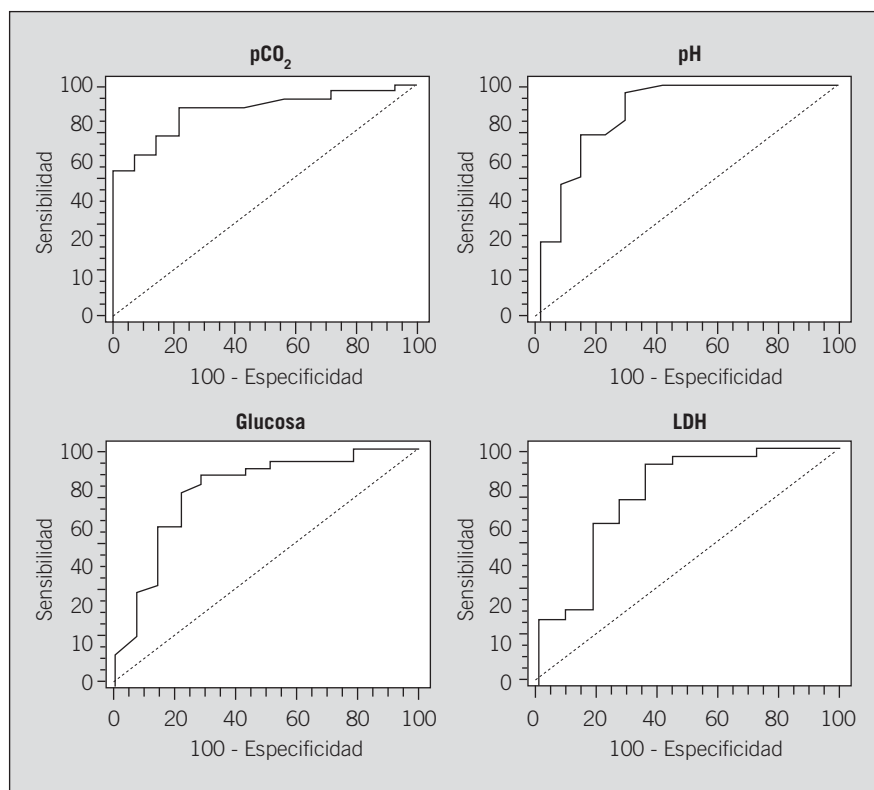


Fig. 2. Curvas de eficacia diagnóstica de la presión parcial de anhídrido carbónico (pCO₂), pH, glucosa y lactatodeshidrogenasa (LDH) de líquido pleural, para la indicación de tratamiento con tubo de drenaje endotorácico en los derrames pleurales paraneumónicos.

TABLA 2

Áreas bajo la curva de eficacia diagnóstica, de la presión parcial de anhídrido carbónico, pH, glucosa y lactatodeshidrogenasa de líquido pleural de derrames pleurales paraneumónicos para la indicación de tratamiento con tubo de drenaje endotorácico

| | ABC (IC del 95%) | PC | S (%) | E (%) | p |
|------------------|---------------------|-------------|-------|-------|----------|
| pCO ₂ | 0,888 (0,761-0,962) | > 48,6 mmHg | 90,6 | 78,6 | < 0,0001 |
| pH | 0,890 (0,762-0,962) | < 7,30 | 96,9 | 71,4 | < 0,0001 |
| Glucosa | 0,816 (0,674-0,914) | < 0,59 g/l | 81,2 | 78,6 | < 0,0001 |
| LDH | 0,801 (0,640-0,912) | > 660 U/l | 92,6 | 63,6 | < 0,0001 |

ABC: áreas bajo la curva; E: especificidad; LDH: lactatodeshidrogenasa; PC: punto de corte óptimo; pCO₂: presión parcial de anhídrido carbónico; S: sensibilidad.

los valores obtenidos de pCO₂, pH, glucosa y LDH de líquido pleural en los DPP tratados con TDE (DPP complicados y

empiemas) y en los no tratados con TDE (DPP no complicados). El análisis estadístico descriptivo de los valores obtenidos

de pCO₂, pH, glucosa y LDH de líquido pleural en los DPP tratados y no tratados con TDE se muestra en la tabla 1.

Las curvas de eficacia diagnóstica de la pCO₂, pH, glucosa y LDH de líquido pleural para la indicación de tratamiento con TDE de los DPP se representan en la figura 2. Los valores de las ABC, junto con su intervalo de confianza del 95% y los puntos de corte óptimo con su sensibilidad y especificidad correspondientes, de la pCO₂, pH, glucosa y LDH de líquido pleural para la indicación de tratamiento con TDE en los DPP se muestran en la tabla 2. En la comparación de las curvas de eficacia diagnóstica de la pCO₂, pH, glucosa y LDH no hubo significación estadística entre las diferencias de las ABC de las variables estudiadas.

El punto de corte óptimo es el valor con una mayor sensibilidad y especificidad para la indicación de tratamiento con TDE, es decir, el valor mediante el cual se trata correctamente a un mayor número de pacientes. Según los puntos de corte óptimo obtenidos, de los 32 DPP tratados con TDE, 2 (6,25%) no presentan indicación de TDE mediante el pH, la glucosa o la LDH; en cambio, sí presentan indicación mediante la pCO₂, siendo estos 2 DPP complicados. De los 14 DPP no tratados con TDE, uno (7,1%) presenta indicación de TDE mediante el pH, la glucosa o la LDH y no mediante la pCO₂. Además, en 3 (9,4%) de los 32 DPP tratados con TDE no se cumple ninguno de los criterios de pH menor de 7,20, glucosa inferior a 0,40 g/l o LDH mayor de 1.000; en cambio, presentan una pCO₂ mayor de 48,6 mmHg, siendo estos 3 DPP complicados.

Todos los DPP con una pCO₂ superior a 60,9 mmHg fueron tratados con TDE; éstos constituyeron el 62,5% de los DPP tratados con TDE (17 empiemas y 3 DPP complicados).

Discusión

En este estudio se observa que la pCO₂ de líquido pleural de un DPP no complicado suele ser menor que la de un DPP complicado o empiema.

Aunque las ABC de la pCO₂ y el pH son ligeramente mayores que las ABC de la glucosa y la LDH, no se obtienen diferencias estadísticamente significativas entre ellas, por lo que la exactitud para la indicación de tratamiento con TDE en los DPP es similar en las 4 variables estudiadas.

Los marcadores bioquímicos de líquido pleural que presentan un punto de corte óptimo con mayor sensibilidad son el pH y la LDH, y los que presentan una mayor especificidad son la pCO₂ y la glucosa. El pH es el que tiene una mayor sensibili-

dad (96,9%), con un punto de corte óptimo de 7,30, llegando al 100% de sensibilidad con un punto de corte de 7,33. Hay estudios²⁷ que obtienen un 100% de sensibilidad con un punto de corte para el pH de 7,2 y otros con un punto de corte de 7,38²⁸.

Según Sahn y Light²⁹, el pH, la glucosa y la LDH en líquido pleural de DPP pueden utilizarse como criterios diagnósticos de DPP no complicado (pH > 7,3; glucosa > 0,60 g/l; LDH < 1.000 U/l). Los resultados obtenidos en nuestro estudio ponen de manifiesto que la pCO₂ de líquido pleural de DPP puede emplearse como criterio diagnóstico de DPP complicado o empiema. Un valor de pCO₂ superior a 60,9 mmHg de líquido pleural de DPP es excluyente de DPP no complicado y diagnóstico de DPP complicado o empiema, e indicación de tratamiento con TDE en el 100% de los casos.

De los 46 DPP, 3 (6,5%) serían tratados incorrectamente según el pH, la glucosa o la LDH. En cambio, hubieran sido correctamente tratados según la pCO₂, cuyo valor en uno de ellos (un DPP complicado) era superior a 60,9 mmHg.

Por otro lado, mediante la pCO₂ de líquido pleural no se obtiene la indicación de tratamiento con TDE de todos los DPP que lo necesitan, por lo que no puede utilizarse como único parámetro para la indicación de TDE, siendo necesaria su valoración conjunta con el resto de los parámetros estudiados.

La determinación del pH y de la pCO₂ de líquido pleural se obtiene en el mismo procedimiento analítico mediante gasometría, de modo que el coste de la determinación del pH solo es el mismo que si se determina junto con la pCO₂, por lo que la determinación de la pCO₂ y el pH mejora la relación coste/beneficio (a igual coste se obtiene un mayor beneficio).

Agradecimiento

Se agradece a todo el personal facultativo y técnico del Laboratorio de Urgencias de Bioquímica Clínica de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío su colaboración indispensable para la elaboración de este estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Segado A, Rodríguez Panadero F. Fisiopatología de la pleura: manejo del derrame pleural. En: Caminero JA, Fernández Fau L, editores. Manual de neumología y cirugía torácica. Madrid: SEPAR; 1998. p. 1671-84.
- Light RW, Mcgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med.* 1972; 77:507-13.
- Porcel JM, Peña JM, Vicente de Vera C, Esquerda A. Reevaluación del método estándar (criterios de Light) para identificar exudados pleurales. *Med Clin (Barc).* 2006;126:211-3.
- Villena Garrido V, Ferrer Sancho J, Hernández Blasco L, De Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Rodríguez Panadero F, et al. Diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:349-72.
- Brewin A, Arango L, Hadley WK, Murray JF. High-dose penicillin therapy and pneumococcal pneumonia. *JAMA.* 1974;230:409-13.
- Porcel JM, Rodríguez-Panadero F. ¿Cuándo y cómo drenar un derrame pleural? *Med Clin (Barc).* 2002;118:265-7.
- Light RW, Porcel JM. Derrame pleural paraneumónico y empiema. *Med Clin (Barc).* 2000;115:384-91.
- Alemán C, Alegre J, Segura RM, Armadams L, Surinach JM, Varela E, et al. Polymorphonuclear elastase in the early diagnosis of complicated pyogenic pleural effusions. *Respiration.* 2003; 70:462-7.
- Poe RH, Marín MG, Israel RH, Kallay MC. Utility of pleural fluid analysis in predicting tube thoracostomy/decortication in parapneumonic effusions. *Chest.* 1991;100:963-7.
- Himelman RB, Callen PW. The prognostic value of loculations in parapneumonic pleural effusions. *Chest.* 1986;90:852-6.
- Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, George RB. Parapneumonic effusions. *Am J Med.* 1980; 69:507-11.
- Heffner JE, McDonald J, Barbieri C, Klein J. Management of parapneumonic effusions. An analysis of physician practice patterns. *Arch Surg.* 1995;130:433-8.

- Sahn SA. Management of complicated parapneumonic effusions. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148: 813-7.
- Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, DeLeo JM. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:1700-8 [fe de errores en: *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152: 823].
- Maskell NA, Gleeson FV, Darby M, Davies RJ. Diagnostically significant variations in pleural fluid pH in loculated parapneumonic effusions. *Chest.* 2004;126:2022-4.
- Light RW, Lee YCG, editors. Textbook of pleural diseases. London: Arnold; 2003.
- Light RW. Management of parapneumonic effusions. *Chest.* 1991;100:892-3.
- Light RW. Management of parapneumonic effusions. *Arch Intern Med.* 1981;141:1339-41.
- Sahn SA. State of the art. The pleura. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138:184-234.
- Light RW, MacGregor MI, Ball WC Jr, Luchsinger PC. Diagnostic significance of pleural fluid pH and pCO₂. *Chest.* 1973;64:591-6.
- Limthongkull S, Charoenlap P, Nuchprayoon C, Songkhla YN. Relationships between pleural fluid pH, pCO₂ to pleural fluid pO₂, amylase, protein, glucose and white cells in tuberculous and malignant effusions. *J Med Assoc Thai.* 1990; 73:429-32.
- Cabrer B, Bertomeu F, Bofill D, Grau A, Jorge S, Vivancos J, et al. Valor de los gases en el diagnóstico de los derrames pleurales. *Med Clin (Barc).* 1980;74:92-4.
- López de Ullibarri Galparsoro I, Pita Fernández S. Curvas ROC. *Cad Aten Primaria.* 1998;5:229-35.
- Porcel-Pérez JM. Manejo práctico del derrame pleural. *An Med Interna.* 2002;19:202-8.
- Porcel JM, Rubio Caballero M. Evaluación diagnóstica del derrame pleural. *Med Clin (Barc).* 2004;123:426-32.
- Haro-Estarriol M, Baldo-Prado X, Lora-Díez M, Rubio-Garay M, Rubio-Godoy M, Sebastián-Quetglas F. Evolución del equilibrio ácido-base del líquido pleural durante las 2 primeras horas de la toracocentesis. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41:612-7.
- Davies CW, Kearney SE, Gleeson FV, Davies RJ. Predictors of outcome and long-term survival in patients with pleural infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160 5 Pt 1:1682-7.
- Jiménez Castro D, Díaz Nuevo G, Sueiro A, Muriel A, Pérez-Rodríguez E, Light RW. Pleural fluid parameters identifying complicated parapneumonic effusions. *Respiration.* 2005;72: 357-64.
- Sahn SA, Light RW. The sun should never set on a parapneumonic effusion. *Chest.* 1989;95: 945-7.