

Insuficiencia hepática aguda neonatal: un desafío diagnóstico

Neonatal acute liver failure: a diagnosis challenge

Dra. Mirta Ciocca^a y Dr. Fernando Álvarez^b

RESUMEN

La insuficiencia hepática aguda durante el período neonatal es una enfermedad rara, muy grave, con elevada mortalidad. Se diferencia clínica y etiológicamente de la insuficiencia hepática aguda del niño mayor y del adulto. La coagulopatía, con un Rango Internacional Normalizado ≥ 3 , es el parámetro fundamental para definirla. Las causas más frecuentes son la hepatitis fetal aloinmune, previamente denominada hemocromatosis neonatal, las infecciones virales, las enfermedades metabólicas y la linfocitosis hemofagocítica. Existe un grupo de enfermedades tratables que es necesario diagnosticar con mucha rapidez para brindarles el tratamiento correspondiente. El paciente debe ser derivado precozmente a un centro especializado con disponibilidad de trasplante hepático pediátrico para poder darle esta alternativa terapéutica cuando esté indicada.

Palabras clave: falla hepática neonatal, hepatitis aloinmune congénita, enfermedades metabólicas, trasplante hepático.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.175>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.175>

Cómo citar: Ciocca M, Álvarez F. Insuficiencia hepática aguda neonatal: un desafío diagnóstico. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):175-180.

- a. Hepatología y Trasplante Hepático Pediátrico. Hospital Alemán. Buenos Aires.
- b. Departamento de Pediatría. Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine. Universidad de Montreal. Canadá.

Correspondencia:
Dra. Mirta Ciocca,
mciocca@intramed.net.

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 30-7-2016
Aceptado: 10-9-2016

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia hepática aguda durante el período neonatal (IHAN) (primeros 30 días de vida) es una enfermedad rara, muy grave, con elevada mortalidad, etiológica y clínicamente diferente de la insuficiencia hepática aguda (IHA) del niño mayor y del adulto.

Las causas más frecuentes son la hepatitis fetal aloinmune (HFA), previamente denominada hemocromatosis neonatal (HN), las infecciones virales, las enfermedades metabólicas y la linfocitosis hemofagocítica (LHH).

La presentación de una IHAN es variable e incluye rechazo del alimento, detención del crecimiento, hipoglucemia, coagulopatía sin respuesta a la administración de vitamina K e ictericia colestática. Es imprescindible identificar rápidamente las causas tratables, tales como galactosemia, defectos de la oxidación de ácidos grasos, intolerancia hereditaria a la fructosa, infección por virus del herpes, etc.¹⁻³

Definición

En los pacientes adultos, la IHA se caracteriza por la presencia de encefalopatía dentro de las 8 semanas del comienzo de la ictericia clínica, en ausencia de enfermedad hepática previamente diagnosticada. En los niños pequeños, la encefalopatía hepática es difícil de detectar y casi imposible en el neonato. Por esta razón, el Grupo de Estudio del Fallo Hepático Agudo Pediátrico incluyó la coagulopatía (tiempo de protrombina ≥ 20 segundos o rango internacional normalizado –RIN– ≥ 2 luego de la administración de vitamina K parenteral) como hallazgo fundamental para definir IHA en niños pequeños. En relación con la IHAN, debemos considerar que el recién nacido normal puede tener un RIN de hasta 2 y, en el prematuro, puede ser ≥ 2 . Por esta razón, en la definición de IHAN, es conveniente considerar un RIN ≥ 3 .^{2,3}

ETIOLOGÍAS

Hepatitis Fetal Aloinmune

La HFA es la causa más frecuente de IHAN. Es una enfermedad hepática asociada a siderosis de varios tejidos extrahepáticos, que respeta

el sistema retículo-endotelial. La HFA no es considerada una enfermedad, sino el fenotipo de una afectación hepática fetal grave de varias causas. La lesión hepática sería la consecuencia del pasaje transplacentario de anticuerpos de la madre contra antígenos del hepatocito fetal. En la HFA, se encuentra alterado el pasaje de hierro transplacentario debido a la disminución de la hepcidina producida por el hígado fetal. Esta hormona controla la función de la ferroportina a nivel del sincitiotrofoblasto y disminuye el pasaje del hierro ferroso hacia el feto. Los tejidos más comúnmente afectados con siderosis son las células acinares pancreáticas, el miocardio, el epitelio folicular tiroideo, la corteza adrenal y las glándulas mucosas de la orofaringe y del tracto respiratorio.^{1,2}

La enfermedad puede tener como antecedentes una historia obstétrica significativa, que incluye oligohidramnios, movimientos fetales disminuidos, placenta edematizada, retardo del crecimiento intrauterino y antecedentes de abortos espontáneos o recién nacidos muertos. La HFA es el prototipo de enfermedad hepática fetal, que se manifiesta durante el período neonatal como una IHAN. Los pacientes tienen un compromiso necroinflamatorio grave del parénquima hepático, que se presenta durante los primeros días de vida con insuficiencia hepática. Se ha reportado una tasa elevada de recurrencia en embarazos posteriores al caso índice, cercana al 80%. El desarrollo de la enfermedad se observa en madres con diferentes parejas, pero no a la inversa. La inexistencia de casos detectados entre descendientes de hermanos de niños afectados y la ausencia de una mutación conocida terminaron de descartar el origen genético de esta enfermedad. La HFA se presenta con ictericia, coagulopatía, transaminasas poco elevadas (de dos a tres veces el valor normal), ferritina sanguínea elevada (niveles de alrededor de 800 ng/ml se encuentran en el 95% de los pacientes) y niveles de saturación de hierro elevados. La ferritina es una proteína de fase aguda, que aumenta, además, en otras causas de IHAN, principalmente, en las hepatitis virales. El diagnóstico se confirma con la demostración de depósitos de hierro extrahepáticos, mediante resonancia magnética y/o biopsia de las glándulas salivares de la mucosa oral.²⁻⁴

El tratamiento de la HFA está dirigido a la etiología aloinmune y consiste en la combinación de exanguinotransfusión de doble volumen con dosis elevadas de inmunoglobulina intravenosa

para remover los anticuerpos ofensivos y bloquear su acción. Este tratamiento debe ser implementado rápidamente frente a la sospecha de esta patología. Es muy importante la confirmación diagnóstica en estos pacientes, ya que se asocia a una elevada tasa de recurrencia materna en futuros embarazos, que puede prevenirse administrando dosis elevadas de inmunoglobulina intravenosa a la madre durante la gestación.⁴⁻⁶

Infecciones virales

La infección perinatal con virus de la familia herpes, enterovirus, adenovirus y parvovirus puede ocasionar IHAN con relativa frecuencia (20%-30%). El diagnóstico se confirma con la realización de la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) en sangre, secreción nasal o heces. La infección viral perinatal conduce a la IHAN al ocasionar necrosis hepática aguda. En estos casos, el nivel de transaminasas es muy elevado; los estudios histopatológicos hepáticos post mortem demostraron necrosis generalizada, ocasionalmente, con colapso del parénquima.^{1,3}

El virus más frecuente es el del herpes simple (VHS), el cual produce un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que van desde la localización mucocutánea (piel, ojos y mucosas), pasando por la neurológica (afectación del sistema nervioso central), hasta la enfermedad diseminada. La IHAN puede ocurrir en el contexto de una infección diseminada o aislada del hígado. En ambas situaciones, los hallazgos cutáneos característicos no suelen observarse, razón por la cual, en espera de los resultados virológicos, se propone tratar a todos los pacientes con aciclovir por vía intravenosa.

La tasa de transmisión de la infección neonatal por VHS durante el embarazo es mayor en el caso de una infección primaria (33%-50%) y el contagio se produce, habitualmente, en el momento del parto por el contacto con secreciones genitales. La mayoría de los casos de herpes neonatal no tienen historia materna de herpes genital en el parto, en el embarazo ni antecedentes en el compañero sexual. Los neonatos suelen presentar fiebre, letargo, rechazo del alimento y distensión abdominal, con o sin erupción vesicular, hacia el final de la primera semana. La presencia de convulsiones nos alerta acerca del compromiso neurológico. El pronóstico depende de la localización, con una mortalidad del 0% para las formas mucocutáneas y del 80% para las formas

diseminadas a pesar del tratamiento. Además, como las formas localizadas pueden evolucionar sin tratamiento a otras de mayor gravedad, no se debe demorar su inicio en espera de los resultados de las pruebas diagnósticas. Últimamente, en respuesta al uso rutinario de aciclovir sistémico, ha disminuido la proporción de neonatos con enfermedad diseminada grave. La IHAN por VHS tiene un pronóstico desfavorable, razón por la cual el aciclovir debe indicarse precozmente. La evolución postrasplante puede ser favorable, aun en niños con viremia activa, y requiere tratamiento prolongado con aciclovir.^{7,8}

Los enterovirus son virus de ácido ribonucleico (ARN) de la familia *Picornaviridae* y, aunque originan una enfermedad leve en el adulto, pueden ser causa de IHAN. El antecedente materno de una enfermedad diarreica o respiratoria reciente nos debe hacer sospechar esta etiología. Aunque la mayoría de las infecciones por enterovirus adquiridas perinatalmente son leves, algunas pueden producir IHAN. La evolución de estos pacientes suele ser desfavorable. La eficacia de los tratamientos está en discusión. Se recomienda la administración de inmunoglobulina sérica en dosis altas en los neonatos con infecciones graves, y un agente experimental, el pleconaril, podría emplearse en forma compasiva.^{1,2}

La infección con el citomegalovirus puede ser adquirida prenatalmente o perinatalmente y es la infección viral congénita más frecuente. La transmisión perinatal resulta de la exposición a secreciones cervicales infectadas, leche materna o productos sanguíneos. Ocurre entre el 0,2% y el 2,2% de los nacimientos en el mundo, a partir de la infección materna primaria o recurrente. Es mucho más probable que la enfermedad neonatal clínicamente aparente se produzca luego de la exposición materna primaria, en particular, si esta se origina durante la primera mitad del embarazo. Los anticuerpos maternos anticitomegalovirus son considerados protectores, ya que evitan la infección o los síntomas en los niños nacidos a término, pero no en los nacidos pretérmino, debido a su ausencia. A pesar de la presencia de hepatitis, la evolución hacia la IHAN es un hecho infrecuente en esta enfermedad, y existen reportes aislados de esta complicación.^{1,2}

ENFERMEDADES METABÓLICAS

Las enfermedades metabólicas constituyen un grupo de afecciones hereditarias ocasionadas por un defecto o deficiencia de una o más enzimas

necesarias para el metabolismo de un sustrato, que produce un intermediario tóxico para el hepatocito o ausencia de un metabolito esencial para su función. Son raras causas de IHAN.¹⁻³

La galactosemia, la tirosinemia tipo I y la intolerancia hereditaria a la fructosa, enfermedades hereditarias autosómicas recesivas, pueden manifestarse durante el período neonatal con ictericia, hipoglucemia y pueden evolucionar, ocasionalmente, a la IHAN. De las tres enfermedades, la galactosemia puede presentarse con más frecuencia durante el primer mes de vida, luego de la introducción de la alimentación láctea. Es una enfermedad ocasionada por mutaciones en el gen GALT (9p13), que codifica para la enzima galactosa-1-fosfato uridiltransferasa, y se produce la acumulación de galactosa, galactosa-1-fosfato y galactitol en los tejidos de los pacientes afectados. La fuente primaria de galactosa es la lactosa, componente de la leche materna y de la mayoría de las fórmulas infantiles. Al ingerir alguno de estos alimentos, el neonato suele desarrollar rechazo del alimento, detención del crecimiento, signos clínicos de daño hepático (ictericia, hepatomegalia, coagulopatía, hipoglucemia) y cataratas, que suelen estar presentes al nacer. En ausencia de un tratamiento apropiado (restricción de galactosa), además del cuadro de IHAN, los pacientes pueden presentar sepsis por bacterias Gram-negativas y muerte neonatal. A pesar del tratamiento, pueden observarse complicaciones en el largo plazo, como trastornos cognitivos, déficits motores, disfunción ovárica con disminución de la fertilidad en las mujeres y disminución de la densidad ósea, debido a la producción de galactosa endógena a partir de glucosa. En muchos países, los neonatos son sometidos a un cribado con el objeto de identificar a los pacientes asintomáticos, antes del grave daño ocasionado por esta enfermedad devastadora. Sin embargo, conociendo la existencia de falsos negativos en pacientes transfundidos, debido a que la actividad enzimática se determina en los glóbulos rojos, es necesario descartar esta eventualidad. Por este motivo, es fundamental excluir la galactosa de la dieta, en todo neonato con enfermedad hepática grave y progresiva, hasta que se confirme el diagnóstico.^{1,2,9-13}

La intolerancia hereditaria a la fructosa se manifiesta clínicamente luego de la introducción de fructosa o sacarosa en la dieta, hecho que ocurre con la incorporación de alimentos sólidos en el lactante. Sin embargo, la administración de jugos o jarabes puede conducir a una presentación temprana.⁹⁻¹²

Es recomendable, frente a un paciente con IHAN, confirmar la pesquisa neonatal para descartar galactosemia, realizar la historia alimentaria para descartar intolerancia hereditaria a la fructosa y determinar succinilacetona en orina para descartar tirosinemia tipo I. Si bien es excepcional que sean responsables del cuadro de IHAN, el costo es mínimo y es necesario considerar que son enfermedades tratables.^{1,2,9-12}

Los defectos de la cadena respiratoria (CR) representan un grupo de afecciones de las mitocondrias. Estas organelas cumplen la función de generar energía en forma de adenosin trifosfato (ATP), elemento fundamental para que se efectivicen la mayoría de las funciones celulares. La CR mitocondrial comprende cinco complejos compuestos de, por lo menos, 89 subunidades diferentes, 13 de las cuales son codificadas por el genoma mitocondrial. Tanto la depleción del ácido desoxirribonucleico (ADN) como las mutaciones de los genes de los ARN mitocondriales pueden producir defectos de los complejos de la CR.

Las consecuencias de la enfermedad mitocondrial son variadas, debido a que el ADN mitocondrial defectuoso puede tener una distribución heterogénea en el organismo y cada mutación es modulada por otras variantes genómicas. La mutación que en un niño puede causar enfermedad hepática, en otro, puede producir afectación cerebral. Una citopatía mitocondrial puede afectar cualquier órgano o tejido; los más afectados son aquellos con mayor demanda energética, tales como cerebro, músculo e hígado. La IHAN es un hallazgo frecuente en los defectos de la CR. La enfermedad, por lo general, se manifiesta con colestasis, cirrosis y/o citólisis rápidamente luego del nacimiento o durante las primeras semanas de vida.

Los hallazgos bioquímicos incluyen una concentración de lactato plasmático muy elevada, una relación lactato a piruvato plasmático también elevada (> 20 y, frecuentemente, > 30) y aumentada relación de beta-hidroxibutirato a acetoacetato arterial (> 2,0). El análisis de los complejos de la CR hepático o muscular, por lo general, muestra actividad reducida. El tratamiento es básicamente paliativo e incluye el uso de vitaminas, cofactores, sustratos respiratorios o compuestos antioxidantes. Ninguna de estas terapias ha probado ser universalmente efectiva. El tratamiento de sostén puede también incluir la infusión de bicarbonato

de sodio durante los episodios de acidosis metabólica aguda, transfusiones en los casos de anemia y trombocitopenia, y el aporte exógeno de enzimas para aquellos pacientes que presenten insuficiencia pancreática.^{1,2,12-14}

La mutación en el gen TRMU (proteína involucrada en las modificaciones del ARN transferente –ARNt– mitocondrial) se asoció con IHAN, en algunos casos, transitoria. Los pacientes que sobreviven al episodio inicial pueden recuperarse y mostrar un desarrollo normal.¹⁵

Los defectos del ciclo de la urea, mutaciones del gen de la ornitina transcarbamilasa, pueden, en los casos más graves, acompañarse de signos de insuficiencia hepática, que se corrigen cuando se disminuyen los niveles de amonio acumulados. El tratamiento médico del episodio agudo debe ser implementado muy rápidamente. Consiste en la reducción de los niveles de amonio sanguíneo, discontinuando la ingestión de proteínas y administrando glucosa intravenosa para disminuir el catabolismo. Además, la administración de benzoato de sodio o fenilacetato oral e intravenoso son alternativas bioquímicas para lograr la excreción de nitrógeno. Finalmente, puede ser necesaria la directa remoción del amonio, con hemodiálisis de flujo elevado.¹⁶

La indicación de trasplante hepático (TH) en los casos de defectos de la CR debe considerarse solo si la enfermedad está confinada únicamente al hígado. Es necesario considerar que, aun en pacientes con aparente afectación hepática aislada, el compromiso de otros órganos o sistemas puede exteriorizarse meses o años más tarde.^{1,2,17,18}

OTRAS ETIOLOGÍAS

La hipoxia o asfixia perinatal suele alterar la función hepática, con una evolución hacia la IHAN grave en los casos de asfixia. Esta situación forma parte del compromiso multiorgánico ocasionado por el desvío de sangre desde la piel y el área esplácnica hacia el corazón, glándulas adrenales y cerebro, destinado a la protección de dichos órganos vitales de la lesión resultante de la hipoxia isquémica.^{1,3}

La LHH es un síndrome clínico de hiperinflamación que produce una respuesta inmune inefectiva. Ocurre como consecuencia de la activación inapropiada de linfocitos T y macrófagos, que produce apoptosis defectuosa y actividad citotóxica reducida. Existe una forma

primaria, familiar, con herencia autosómica recesiva y una secundaria, adquirida, asociada a infección sistémica, enfermedades malignas, metabólicas o inmunodeficiencia. La forma familiar se asocia con la mutación de genes que codifican las proteínas perforina, Munc 13-4 y Syntaxin 11 (30%-40% de los casos). Los pacientes se presentan agudamente, lo que semeja un cuadro de sepsis, con fiebre, actividad inflamatoria humoral, coagulopatía y citopenias. Debe sospecharse LHH en el niño que empeora a pesar de recibir máximo tratamiento antimicrobiano y de sostén.¹⁻³

La sepsis neonatal, predominantemente por gérmenes Gram-negativos, es responsable del 25% de la mortalidad en países en vías de desarrollo. La insuficiencia hepática es parte de una disfunción multiorgánica.¹⁻³

En las *Tablas 1 y 2*, pueden observarse las características de las principales causas y una propuesta diagnóstica de la IHAN.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA DURANTE EL PERÍODO NEONATAL

Los tratamientos específicos de algunas afecciones particulares han sido descritos en los tópicos respectivos, pero, frente al caso de una enfermedad sin tratamiento o en otras situaciones en las cuales el tratamiento es ineficaz a causa de un diagnóstico tardío, se planteará la posibilidad

de realizar un TH.

La indicación de TH es particularmente difícil en esta etapa de la vida, a causa de la ausencia de parámetros clínicos y bioquímicos que permitan establecer un pronóstico de la enfermedad. Además, el tamaño del hígado por trasplantar, aun reducido, debe ser muy pequeño para adaptarse al abdomen del recién nacido. Esta particularidad limita el número de donantes disponibles.

En esta etapa de la vida, deberíamos aplicar el mismo principio universalmente aceptado de que «un paciente con IHA» debe ser transferido a un hospital en el cual el TH sea una terapéutica disponible.^{1-3,17,18} ■

REFERENCIAS

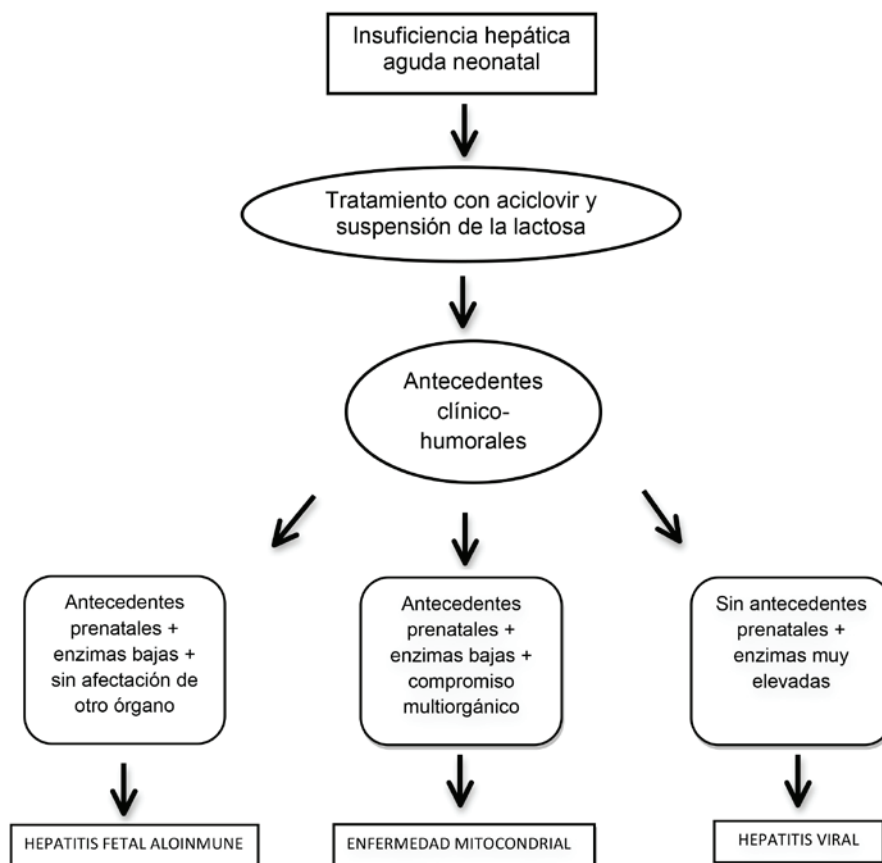
1. Shanmugam NP, Bansal S, Greenough A, Verma A et al. Neonatal liver failure: aetiologies and management-state of the art. *Eur J Pediatr* 2011;170(5):573-81.
2. Taylor SA, Whittington PF. Neonatal acute liver failure. *Liver Transpl* 2016;22(5):677-85.
3. Sundaram SS, Alonso EM, Narkewicz MR, Zhang S, et al. Characterization and Outcomes of Young Infants with Acute Liver Failure. *J Pediatr* 2011;159(5):813-8.
4. Costaguta A, Álvarez F. El nuevo paradigma de la hemocromatosis neonatal: hepatitis fetal aloinmunitaria. *Arch Argent Pediatr* 2012;110(3):237-43.
5. Rand EB, Karpen SJ, Kelly S, Mack CL, et al. Treatment of neonatal hemochromatosis with exchange transfusion and intravenous immunoglobulin. *J Pediatr* 2009;155(4):566-71.
6. Molera Busoms C, Quintero Bernabeu J, Martín del Carpi J. Hemocromatosis neonatal: otra entidad que deja de ser huérfana. Avances en el diagnóstico y manejo de la principal

TABLA 1. Características de la insuficiencia hepática aguda neonatal al momento de la presentación

	Hepatitis fetal aloinmune	Hepatitis viral	Enf. metabólicas
Antecedentes			
Prematuridad	++++	No	No
Oligohidramnios	++++	No	No
Retraso del crecimiento fetal	++++	No	++
Clínica			
Ductus arterioso persistente	++++	No	No
Hígado	+ a ++	++++	++ a +++
Bazo	+ o -	++	+ a +++
Otros	-	Meningo-encefalitis	Depende de la enfermedad
Laboratorio			
Bi t (mg/dl)	8-17,6	60-170	120-320
Bi c (mg/dl)	2,3-6,4	20-80	40-140
ALT/AST (UI/L)	1-2 x N	20-30 x N	4-5 x N
GGT (UI/L)	N	2-3 x N	1-2 x N
RIN	≅ 3,0	≅ 4,0	≅ 2,5
Ácido láctico elevado	No	No	Sí (sospechar enfermedad mitocondrial)

Bi t: bilirrubina total; Bi c: bilirrubina conjugada; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gamma-glutamil transferasa; RIN: rango internacional normalizado.

TABLA 2. Propuesta diagnóstica de la insuficiencia hepática aguda neonatal



- causa de fallo hepático agudo neonatal. *An Pediatr (Barc)* 2015;83(3):218.e1-3.
7. Verma A, Dhawan A, Zuckerman M, Hadzic N, et al. Neonatal herpes simplex virus infection presenting as acute liver failure: prevalent role of herpes simplex virus type I. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(3):282-6.
 8. McGoogan KE, Haafiz AB, González Peralta RP. Herpes Simplex Virus Hepatitis in Infants: Clinical Outcomes and Correlates of Disease Severity. *J Pediatr* 2011;159(4):608-11.
 9. Saenz MS, Van Hove J, Scharer G. Neonatal liver failure: a genetic and metabolic perspective. *Curr Opin Pediatr* 2010;22(2):241-5.
 10. Mackay RJ, Bratkovic D, Couper R, Davidson GP, et al. Detection of treatable neonatal liver disease by expanded newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(Suppl 2):S271-3.
 11. Croffie JM, Gupta SK, Chong SK, Fitzgerald JF. Tyrosinemia type 1 should be suspected in infants with severe coagulopathy even in the absence of other signs of liver failure. *Pediatrics* 1999;103(3):675-8.
 12. Molleston JP, Sokol RJ, Karnsakul W, Miethke A, et al. Evaluation of the child with suspected mitochondrial liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(3):269-76.
 13. Champion MP. An approach to the diagnosis of inherited metabolic disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010;95(2):40-6.
 14. Lee WS, Sokol RJ. Mitochondrial Hepatopathies: Advances in Genetics and Pathogenesis. *Hepatology* 2007;45(6):1555-65.
 15. Zeharia A, Shaag A, Pappo O, Mager-Heckel AM, et al. Acute Infantile Liver Failure Due to Mutations in the TRMU Gene. *Am J Hum Genet* 2009;85(3):401-7.
 16. Gallagher RC, Lam C, Wong D, Cederbaum S, et al. Significant hepatic involvement in patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pediatr* 2014;164(4):720-25.e6.
 17. Sundaram SS, Alonso EM, Whittington PF. Liver transplantation in neonates. *Liver Transpl* 2003;9(8):783-8.
 18. Sheflin-Findling S, Annunziato RA, Chu J, Arvelakis A, et al. Liver transplantation for neonatal hemochromatosis: analysis of the UNOS database. *Pediatr Transplant* 2015;19(2):164-9.