

Características de los casos de gangrena de Fournier atendidos en el Hospital Luis Vernaza de Guayaquil-Ecuador

Walter Egas-Ortega ¹, Ignacio Granja-Rousseau ², Julio Luzuriaga-Graf ³, Walter Egas-Romero ⁴, Carmen Moncayo ⁵



OPEN ACCESS

Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No comercial - Sin obras derivadas 4.0 International

1 Médico adscrito, Servicio de Urología, Hospital Luis Vernaza, Guayaquil.

2 Médico, Jefe de la División de Cirugía, Hospital Luis Vernaza, Guayaquil.

3 Médico, Cirujano Urólogo, Jefe del Servicio de Urología, Hospital Luis Vernaza, Guayaquil.

4 Médico Urólogo, Tratante de Sala San Guillermo, Hospital Luis Vernaza, Guayaquil.

5 Médico cirujano, responsable Clínico-Quirúrgico del Hospital Mariana de Jesús; Docente Universidad de Guayaquil.

Correspondencia: Dr. Walter Egas Ortega
E-mail: walteregasortega@gmail.com

Recibido: 21 - Agosto - 2017

Aceptado: 22 - Noviembre - 2017

Palabras clave: Gangrena de Fournier; Fascitis necrotizante; Enfermedades genitales masculinas; Procedimientos quirúrgicos reconstructivos; Estudio retrospectivo.

Forma de citar este artículo: Egas-Ortega W, Granja-Rousseau I, Luzuriaga-Graf J, Egas-Romero W, Moncayo C. Características de los casos de gangrena de Fournier atendidos en el Hospital Luis Vernaza de Guayaquil-Ecuador. Rev Med Vozandes 2017; 28: 27 -32.

Resumen

Contexto

La gangrena de Fournier es una fascitis necrotizante causada por una infección polimicrobiana originada en el área genitourinaria o anorectal. Esta patología se asocia con una alta mortalidad hospitalaria.

Objetivo

Analizar las características de los casos de gangrena de Fournier atendidos en el hospital Luis Vernaza de la Junta de Beneficencia de Guayaquil, Ecuador.

Diseño

Serie de casos.

Lugar y sujetos

Un total de 26 casos con gangrena de Fournier, tratados en el hospital Luis Vernaza de Guayaquil, durante el período 2005 - 2016.

Mediciones principales

Cuadro clínico, comorbilidades, resultados de cultivos bacterianos iniciales y subsecuentes; empleo de derivaciones urinarias o digestivas, complicaciones intrahospitalarias, procedimientos quirúrgicos de reconstrucción y mortalidad total.

Resultados

El 38.5% de los pacientes tuvieron entre 60 y 74 años de edad. La estancia hospitalaria tuvo un promedio de 75.3 días. Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes mellitus tipo 2 (61.5%), hipertensión arterial (38.4%) y enfermedades venéreas (19.2%). Los síntomas más comunes fueron dolor escrotal (92.3%) y presencia de masa escrotal (80.7%). El número de limpiezas quirúrgicas tuvo una media de 3 procedimientos por paciente. Los cultivos iniciales fueron en un 57.2% polimicrobianos y la bacteria más identificada fue *Escherichia coli* (46.7%). Luego de las limpiezas quirúrgicas y cuidados críticos, fue más frecuente la presencia de *Klesbiella pneumoniae* (55.6%). La derivación del tracto urinario se realizó en la mayoría de los casos con cistostomía mínima (61.6%). En una tercera parte de los pacientes hubo complicaciones quirúrgicas y/o médicas. Los pacientes se manejaron con cierres por segunda intención (69.23%), escrotoplastias (52%), injerto libre (66.7%), injerto en Y (33.3%), y colgajo por avance (48%). La mortalidad total fue del 20% (n=5).

Conclusiones

Las limpiezas quirúrgicas seriadas contribuyen a la mejoría, pero conllevan heridas cruentas que requieren reconstrucciones complejas. La estancia hospitalaria prolongada aumenta la probabilidad de infecciones nosocomiales asociadas a los cuidados de la salud.

Keywords: Fournier gangrene; Necrotizing fasciitis; Male urogenital diseases, Reconstructive surgical procedures, Retrospective study

Abstract

Characteristics of Fournier gangrene cases treated at the Luis Vernaza Hospital in Guayaquil-Ecuador

Context

Fournier's gangrene is a necrotizing fasciitis caused by a polymicrobial infection originating in the genitourinary or anorectal area. This disease is associated with a high in-hospital mortality.

Objective

To analyze the characteristics of Fournier gangrene cases treated at the Luis Vernaza Hospital of Guayaquil, Ecuador.

Design

Case series.

Place and Subjects

A total of 26 cases with Fournier's gangrene treated at the Luis Vernaza Hospital in Guayaquil, during the period 2005-2016.

Main measurements

Clinical data, comorbidities, results of initial and subsequent bacterial cultures; utilization of urinary or digestive bypasses, in-hospital complications, reconstructive surgical procedure and total mortality.

Results

38.5% of the patients were between 60 and 74 years of age. The mean hospital stay was 75.3 days. The most frequent comorbidities were type 2 diabetes mellitus (61.5%), hypertension (38.4%) and venereal diseases (19.2%). The most common clinical symptoms were scrotal pain (92.3%) and scrotal swelling (80.7%). Surgical procedures for debridement had a mean of 3 interventions per patient. 57.2% of the cultures were polymicrobial and the most frequent bacterium was *Escherichia coli* (46.7%), meanwhile *Klesbiella pneumoniae* (55.6%) was more frequent after surgical procedures and critical care. A derivation of the urinary tract was performed in most cases with minimal cystostomy (61.6%). In one third of the patients there were surgical and/or medical complications. Reconstructive surgery was performed with delayed closure (69.23%), scrotoplasty (52%), free graft (66.7%), Y-type graft (33.3%), and flaps (48%). Total mortality was 20% (n = 5).

Conclusion

Serial surgical procedures for debridement are useful for improvement, but they involve larger wounds that require complex reconstructions. Prolonged hospital stay increases the likelihood of nosocomial infections associated with health care.

Introducción

La gangrena de Fournier engloba las infecciones profundas de partes blandas en pacientes entre 50-70 años^[1], involucrando los genitales masculinos, el periné y tubo digestivo bajo, pudiendo con frecuencia extenderse hacia glúteo, muslo y otros tejidos profundos de la pelvis. Es de presentación infrecuente, pero dentro de la patología quirúrgica urgente puede representar hasta el 10% de los casos^[2].

La etiología generalmente es bacteriana del tipo polimicrobiana, tanto por gérmenes aerobios como anaerobios^[3]. Las gangrenas gaseosas del triángulo anterior tienen como principales etiopatogenias a la instrumentación del tracto urinario y la patología de genitales externos^[4]. Las gangrenas del triángulo posterior

tienen etiopatogenias del tubo digestivo (como fistulas anorrectales en herradura, cáncer de recto) y abscesos profundos de la pelvis (como diverticulitis complicada con absceso pericolónico) que han fistulizado [9].

En el año 2015 se estimó que la prevalencia de esta patología atendida en el Hospital Luis Vernaza de la Junta de Beneficencia de Guayaquil era de 7 por 100000 pacientes. La atención de estos casos generalmente ha sido esporádica; sin embargo, en los últimos cuatro años se ha observado que su incidencia y gravedad ha aumentado de forma importante. Al tratarse de pacientes que reúnen criterios de sepsis, con progresión al choque séptico, asociado a gangrenas extensas que luego de repetidas limpiezas requieren cirugías reconstructivas muy diversas, el acceso a nuevos métodos terapéuticos, tecnológicos y cuidados del paciente crítico, son fundamentales. Este estudio se realizó con el objetivo de analizar los casos de gangrena gaseosa de genitales externos y periné, atendidos en nuestra institución.

Sujetos y métodos

El diseño del estudio fue retrospectivo y descriptivo. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Luis Vernaza y se ejecutó en los servicios de Urología, Cirugía General y Cuidados Intensivos. A partir de la revisión del censo de los servicios mencionados, se identificaron todos los casos atendidos durante el período 2005 a 2016. Para la selección de los sujetos, se incluyeron para el estudio los pacientes con diagnóstico definitivo de fascitis necrotizante de genitales externos, que culminaron su tratamiento en nuestra institución. Se excluyeron los pacientes con abscesos escrotales sin compromiso de la fascia y aquellos con expedientes incompletos. Finalmente se realizó un muestreo no probabilístico, con método de conveniencia basada en los profesionales responsables de la atención de los pacientes, seleccionando solamente los casos en que estaban involucrados los autores del estudio, por motivos de facilidad de acceso a la información clínica detallada.

El desarrollo de la recolección de datos se hizo mediante la revisión exhaustiva del expediente clínico de cada paciente y la información se registró en un formulario diseñado para el efecto previamente validado por un miembro del equipo. Las variables registradas fueron edad (clasificada según categorías de la OMS), comorbilidades, cuadro clínico, microorganismo inicialmente aislado, farmacoterapia inicial, cirugía realizada, extensión de la colección, derivación urinaria, derivación digestiva, tipos de drenajes, hallazgos en cultivos posteriores a los cuidados de salud, resultados de antibiograma, antimicrobianos ajustados, cirugía reconstructiva y mortalidad. El plan estadístico consistió en la consolidación de las variables en una base de datos en SPSS®. El enfoque de análisis fue univariado, utilizando para la descripción de los datos proporciones sobre el total y medidas de tendencia central, según correspondiera para cada tipo de variable.

Resultados

Un total de 26 casos de sexo masculino fueron estudiados. La distribución de los pacientes según sus edades fue: entre 20-29 años primera adultez (3.8%; n=1), entre 30-44 años adulto joven (23.1%; n=6), entre 45-59 años adultez media (23.1%; n=6), entre 60-74 años adulto posterior (38.5%; n=10), y entre 79 y más años senectud (11.5%; n=3). La estancia hospitalaria total de los pacientes tuvo un promedio de 75.3 días (mediana de 46.5 días; rango de 12 a 466 días).

Las comorbilidades identificadas en los pacientes fueron diabetes mellitus tipo 2 (61.53%; n=16), hipertensión arterial esencial (38.46%; n=10), enfermedades venéreas (19.23%; n=5), estenosis de uretra (15.38%; n=4), infecciones cutáneas de los genitales externos (15.38%; n=4), neoplasias de genitales (11.53%; n=3), trauma de genitales externos (7.69%; n=2), patología prostática (7.69%; n=2), escaras de decúbito (7.69%; n=2), miasis (3.84%; n=1), hipotiroidismo (3.84%; n=1), trauma raquimedular (3.84%; n=1), y fistula ano-rectal (3.84%; n=1).

El cuadro clínico principalmente se caracterizó por la presencia de dolor escrotal (92.3%; n=24), masa escrotal (80.7%; n=21), masa perineal (38.4%; n=10), supuración (30.7%; n=8), mal olor (30.7%; n=8), criterios de sepsis (15.4%; n=4), hematuria (11.5%; n=3) y otras manifestaciones (34.6%; n=9). La antibioticoterapia empírica instaurada fue ciprofloxacino + clindamicina en el 40% de las veces. El procedimiento de elección para el manejo de los pacientes fue drenaje quirúrgico con desbridamiento de todo el tejido necrótico en la totalidad de los pacientes.

El número de limpiezas quirúrgicas programadas en quirófano tuvo una media de 3 procedimientos por cada paciente. La extensión de las colecciones durante los transoperatorios fue hacia bolsa escrotal (92.3%; n=24), periné (50%; n=13), glúteos mayores (19.2%; n=5), segmentos de elevadores del ano (19.2%; n=5), pene (15.4%; n=4), testículos (11.5%; n=3), rectos anteriores del abdomen (7.7%; n=2) y muslo (3.8%; n=1). La derivación del tracto urinario con cistostomía mínima por punción percutánea o convencional se realizó en el 61.6% de los casos. La colostomía a lo Hartmann izquierda o una transversostomía en doble cañón de escopeta se realizó en seis casos (23%). Fue necesaria una penectomía parcial en dos pacientes (7.7%) y la orquiectomía inguinal estuvo justificada en un individuo (3.8%). Se utilizó drenajes en el 61.53% de los sujetos y en el resto

las otras heridas se dejaron abiertas y empaquetadas. Los drenajes empleados fueron de tipo abierto tubular/penrose (25%), aspirativo artesanal (68.8%) y aspirativo tipo vaccum pack (6.3%).

Los resultados de los cultivos por gramo de tejido iniciales fueron en un 57.2% de tipo polimicrobianos, con aislamiento de un solo microorganismo el 26.9% y en 4 casos (15.3%) ocurrió una ausencia de toma de muestra inicial. La bacteria causal en los cultivos iniciales fue principalmente *Escherichia coli* (46.7%). Luego de las limpiezas quirúrgicas y cuidados críticos, fue más frecuente la identificación de *Klebsiella pneumoniae* (55.6%); tabla 1. Los resultados de los antibiogramas reportaron *Escherichia coli* sensible (19.2%), *Escherichia coli* blee (34.6%), *Escherichia coli* resistente a colistina (3.8%), *Klebsiella pneumoniae* sensible 7.7%, *Klebsiella pneumoniae* blee (15.4%), *Klebsiella pneumoniae* KPC (15.4%), *Pseudomona aeruginosa* sensible (3.8%). El ajuste de antimicrobiano utilizado se realizó con los siguientes esquemas: imipenem (25.9%), imipenem + vancomicina (14.8%), meropenem + vancomicina (14.8%) y otros esquemas (44.4%).

Tabla 1. Microorganismos identificados en los cultivos de las heridas. Pacientes con gangrena de Fournier; Hospital Luis Vernaza de la Junta de Beneficencia de Guayaquil.

Cultivos iniciales en los pacientes (%)		Cultivos posteriores a cuidados de salud (%)	
<i>Escherichia coli</i>	46.7	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	55.6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6.7	<i>Acinetobacter baumannii</i>	27.8
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	3.3	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	5.6
<i>Proteus mirabilis</i>	3.3	<i>Escherichia coli</i>	5.6
<i>Enterococo faecalis</i>	3.3	<i>Enterococo faecalis</i>	5.6

Durante la estancia de los pacientes, las complicaciones de orden quirúrgico (36%) fueron: hernia inguinal (n=1), dehiscencia de cistorráfias (n=1), sangrado de herida (n=1), hipospadias (n=1), absceso de pared abdominal (n=1), carcinoma espinocelular (n=1), disfunción de catéter vesical (n=3). Las complicaciones de tipo médico (48%) fueron: pseudo-oclusión intestinal (n=1), choque séptico (n=3), falla multiorgánica (n=2), infarto agudo de miocardio (n=1), insuficiencia cardíaca congestiva (n=1), caquexia (n=1) y úlceras por presión (n=3) 12%. Entre las complicaciones asociadas a ventilación mecánica (16%) se encontraron: atelectasia (n=1), derrame pleural bilateral (n=1) y síndrome de distrés respiratorio (n=1).

La mortalidad total en la serie de casos fue del 20% (n=5). En los pacientes supervivientes a las complicaciones (n=20) se los manejó con cierres por segunda intención (69.23%), escrotoplastias (52%), injerto libre (66.7%), injerto en Y (33.3%), y colgajo por avance (48%); **figura 1A y 1B**. Durante el postoperatorio tardío, los pacientes egresaron

vivos, estables, con injertos integrados al 100%. Las derivaciones urinarias y/o digestivas se mantuvieron para ser re-valoradas a largo plazo. Se realizó una de-colostomía en cinco pacientes (19.23%), luego de una media de 12 meses, quienes para ese momento se encontraban con continencia defecatoria. La continencia urinaria fue comprobada en 16 pacientes (100%), luego del cierre de la sonda de cistostomía y el tratamiento de la patología del tracto urinario inferior o genitales externos.



Figura 1. Paciente con gangrena de Fournier atendido en el Hospital Luis Vernaza.

1-A. Imagen tomada durante la estancia hospitalaria. Se observa las superficies comprometidas, en un 90% granuladas y recubiertas de fibrinas, haciéndolas idóneas para el proceso de reconstrucción plástica.

1-B. Imagen de la evolución del mismo paciente, manejado mediante cierre por segunda intención y plastia por deslizamiento de muslo.

Discusión

La gangrena gaseosa es una urgencia médico-quirúrgica cuyo pronóstico está ligado a la precocidad del diagnóstico y la exploración quirúrgica ^[7]. En los pacientes investigados las limpiezas quirúrgicas seriadas contribuyeron a la mejoría progresiva, eliminando el tejido desvitalizado. El desbridamiento amplio conlleva heridas cruentas que requieren reconstrucciones complejas, con lo cual se prolonga la estancia hospitalaria del paciente, aumentando la probabilidad de infecciones nosocomiales asociadas a los cuidados de la salud.

En los últimos decenios se han reportado cambios en la flora nativa y nosocomial de los pacientes con bacteriemias, así como un crecimiento del problema de fármaco-resistencia ^[8]. Esto hace necesario abandonar la práctica errónea de omitir los cultivos de secreciones iniciales. El cultivo de toda secreción y de los tejidos abscedados debe volverse una norma en todas las instituciones. Los microorganismos clásicamente referidos en la literatura, tales como *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens* ^[9], no se aislaron en ninguno de los pacientes estudiados, mientras que se observó presencia de las enterobacterias *Escherichia coli*, *Klesbiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumani*.

Puede ser beneficioso iniciar el uso de una asociación de antibióticos de amplio espectro y antianaerobios, antes de disponer el resultado del cultivo bacteriológico. Se deben administrar por vía parenteral y en caso de tener criterios de sepsis a las dosis máximas recomendadas ^[10,11]. No existen consensos sobre el tipo de antimicrobianos para uso empírico en nuestra institución. Sin embargo, la combinación ciprofloxacino + clindamicina fue usada en 40% de los casos. Un trabajo nacional, ha recomendado antibioticoterapia empírica asociando una quinolona con una lincosamida ^[12]; mientras que las guías extranjeras que toman en consideración otros gérmenes como patógenos habituales, aconsejan como antibioticoterapia empírica el uso de un carbapenem (imipenem o meropenem) asociado a vancomicina ^[13], el cual es un esquema que localmente se lo reserva para gérmenes multiresistentes hallados durante la estancia hospitalaria.

El uso de la cistotomía y colostomía causa posturas diversas entre los especialistas y no existen consensos o guías que determinen su uso ^[14]. Entre las indicaciones de cistostomía ante una gangrena gaseosa se encuentran: lesiones de uretra en forma temporal, procesos infecciosos que necesitan antimicrobianos por varias semanas, hospitalización prolongada y cuando se busca evitar la contaminación por manipulación repetida de la uretra ^[15]. Entre las indicaciones de

transversostomía ante una gangrena gaseosa se encuentran: fistulas ano-rectales o de sigma, y la reconstrucción ano-perineal. La mayoría de autores coinciden en que la indicación de ambas derivaciones obedece a criterios específicos e individualizados, dependientes de un especialista con experiencia ^[16].

El cierre primario exclusivo es inexistente en estos pacientes, por lo que el manejo quirúrgico generalmente se hace con cierres por segunda intención. Ante la pérdida de sustancia del escroto, es necesario evaluar su extensión; así como comprobar la indemnidad de los testículos mediante ecografía y doppler ^[17]. Toda pérdida parcial de pared escrotal debido a colecciones, tiene como indicación efectuar un cierre diferido luego de la granulación y un injerto de piel parcial (**figura 1**). Ante una pérdida de la totalidad de la piel escrotal se encuentra indicada la protección testicular sepultándolos en los muslos, para posteriormente realizar la reconstrucción con colgajo por deslizamiento de piel de muslo ^[18].

Conflictos de interés

El autor y los co-autores forman parte de la institución. El Servicio de Cirugía cuenta con un drenaje aspirativo electrónico marca comercial VACCUM PACK.

Agradecimiento

A los servicios de Urología, Sala de Cirugía General San Miguel y Unidad de Cuidados Intensivos postoperatorios, áreas de la institución responsables de la atención de los pacientes estudiados. A los doctores Víctor Sánchez León y Francisco Viteri Andrade, cirujanos plásticos que colaboraron en el tratamiento de varios de los pacientes.

Financiamiento

Estudio financiado con fondos propios de los autores.

Contribuciones de los autores

Todos los autores participaron en el proceso de atención médica a los pacientes.

WEO: diseño del estudio, recolección de datos, captura de imágenes fotográficas, análisis estadístico, interpretación de resultados y redacción del manuscrito.

IGR: revisión de protocolos de manejo clínico, revisión del manuscrito.

JLG: diseño del estudio, revisión de literatura científica, revisión del manuscrito.

WER: interpretación de los resultados y redacción del manuscrito.

CM: validación del formulario para recolección de datos, revisión en pares de las historias clínicas.

Presentaciones previas

Este estudio fue presentado durante las "Jornadas Médicas Vozandes 2017" y fue calificado como ganador del concurso de temas libres. Los hallazgos del estudio posteriormente también fueron expuestos en el "Primer Congreso Internacional de Emergencia y Medicina crítica; Primer Congreso de Deontología en Salud" en mayo del 2017 en la ciudad de Guayaquil.

Referencias

- Hermosa J R, Cazador A C, Oria M G, Barreras A C, García J R, Vila J G, Higuera M R. Gangrena de Fournier. *Cirugía Española*. 2001; 69(2); 128-135.
- Serra S, Sancho J J. *Cirugía AEC. Manual de la Asociación Española de Cirujanos*. 2da Edición. Madrid. Editorial Médica Panamericana. P. Parilla Paricio, J.I. Landa García. 2010. Capítulo 15. Infecciones graves de los tejidos blandos; p.187-199
- Jiménez A, Ruiz J. Gangrena de Fournier: infección necrotizante subcutánea de los genitales externos y del periné. A propósito de 12 casos. *Cirugía Española* 1988; 39(6); 875-881.
- Cancino C, Avendaño R, Poblete C. Gangrena de Fournier. *Cuaderno de cirugía (Valdivia)*. 2010; 24(1); 28-33.
- Bannura G, Vera E, Schultz M, Aguayo P, Espinoza M. Gangrena de Fournier. *Revista Chilena Cirugía*, 1992; 44; 289-293.
- Brooks G F, Carroll K C. *Microbiología médica*. 25va. México: Mc Graw Hill. 2010. Capítulo 15. Bacilos gramnegativos entéricos; 227-234
- Casal M C, Serrallach C P. Protocolo terapéutico empírico de la gangrena. *Medicine*. 2002; 8(63); 3372-3374.
- Fausto R. Epidemiología de la sepsis bacteriana. *Enfermedades Infecciosas y Microbiológicas*. 1999; 19(4); 173-80.
- Urdaneta E, Méndez A, Urdaneta A. Gangrena de Fournier: perspectivas actuales. *Anales de Medicina Interna*. 2007; 24 (4); 190-194.
- Jensen C, Azolas S, Perez G, Verara J, Garrido R, Cardenas R, Palma G. La gangrena perineal. Nuestra experiencia en el manejo de veintinueve casos. *Chilena de Cirugía*. 1992; 44(1); 61-64.
- Torres A H, Vázquez E G, Martínez J H, Gómez J G. Protocolo terapéutico de las infecciones primarias de piel y partes blandas. *Medicine*. 2014; 11(56); 3333-3336.
- Christian A, Moncayo C, Estacio S, Altamirano M, Betancourt F, Daccach A. Protocolo de Manejo de la Gangrena de Fournier. *Nuestros Hospitales*. 2010; 16(2); 77-80.
- Chambers G, Eliopoulos G, Saag M. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 45th. United States of America: Antimicrobial Therapy; 2015. 57 p.
- Ocares M, Bravo J, Gonzalez R, Madiaga J. Gangrena perineal: Enfermedad de Fournier. *Chilena de Cirugía*. 2002; 54(5); 514-517
- Torres J, Ricardez A. Cistostomía suprapúbica: indicaciones, contraindicaciones y consideraciones para su realización. *Mexicana de Urología*. 2008; 68(3); 170-173.
- Llera G. Colostomías: clasificación, indicaciones, detalles de técnica. *Cubana de Cirugía*. 2007; 46(4); 30-34
- Cass A S. Testicular trauma. *The Journal of urology*. 1983; 129(2); 299-300.
- Barros D, Chéliz M J, Favre G., Giudice C, Mazza O N, Suárez P, Virasoro R. Recomendaciones para el manejo inmediato del trauma genital. *Argentina de Urología*. 2004; 69(2); 94-97.