

**Correspondencia**

Ricardo Isidoro

Domicilio Postal: Prilidiano Pueyrredon 1767. Martinez

Correo electrónico: ricardoisidoro@arnet.com.ar

Recibido: 02.11.2011

Aceptado: 11.07.2012

# Repermeabilización de la vía aérea con prótesis traqueobronquiales. 300 casos

**Autores:** Marcelo Debais, Gerardo Vilas, Carlos Mario Boccia, Ricardo Isidoro  
Sección Endoscopia, División Neumotisiología, Hospital Dr. E. Tornú - Buenos Aires

## Resumen

**Objetivo:** Presentación de repermeabilización de la vía aérea en 300 pacientes en la sección Endoscopia Respiratoria del Hospital Tornú, 115 mujeres (38.33%) y 185 varones (61.66%) de entre 14 y 86 años. Edad media  $52 \pm 16.26$ .

**Material:** Informes de bronoscopías intervencionistas efectuadas para tratar a 300 pacientes con obstrucción total o parcial de la vía aérea debida a lesiones de naturaleza benigna o maligna, realizadas en el periodo 15.9.1997-1.1.2010. Fueron incluidos los pacientes que tuviesen criterios de repermeabilización: que presentasen una estenosis traqueal benigna con reducción de la luz con un diámetro igual o menor a 8 mm, en todos los casos de estenosis bronquial benigna que afectasen el 50% de la luz y pacientes con tumores endotraqueobronquiales que ocluyeran el 50% o más. Se excluyeron casos en que resultara posible tratamiento quirúrgico a cielo abierto, aquellos que presentaban compromiso del parénquima pulmonar o de la luz bronquial distal a la obstrucción y pacientes con derrame pleural o atelectasia de más de dos meses de evolución.

**Resultados:** Se practicaron 388 procedimientos terapéuticos y se logró repermeabilizar la vía aérea en el 96.33% de los casos. La tolerancia a los stents fue de 99.68% y del 100% para las prótesis de silicona sin metal. La tasa de complicaciones fue del 6.32%, con hemorragia en primer término. La mortalidad atribuible al tratamiento fue de 0.25%.

**Conclusiones:** La broncoscopia rígida restableció la luz en obstrucciones de la vía aérea con una tasa de éxito superior al 96%. Las prótesis de silicona con diseños estenóticos resultan más eficaces que los modelos rectos para el tratamiento de las estenosis traqueales benignas.

**Palabras clave:** stent, estenosis traqueal, prótesis traqueal, stent bronquial, tumor endobronquial

## Abstract

**Treatment of Airways Obstruction with Tracheobronchial Prostheses. 300 cases**

**Objective:** To report interventions carried out to treat obstruction of the airways in 300 patients at the Respiratory Endoscopy Unit, Tornu Hospital, Buenos Aires.

**Materials:** The study was a retrospective review of reports on bronchoscopies carried out in 300 patients with total or partial obstruction of the airways due to benign or malignant conditions between 15 September 1997 and 31 December 2009. The study included patients with signs of benign tracheal stenosis, i.e. with a lumen diameter reduced to 8 mm or less, all cases of benign bronchial stenosis compromising 50% of the lumen, and patients with endotracheobronchial tumors obstructing 50% or more of the lumen. Patients who could be treated through surgical resection and those who had images of lung compromise or distal bronchial obstruction were excluded. Also patients with pleural effusion or atelectasis for more than two months were excluded.

**Results:** Among the 300 patients, 115 were females (38.33%) and 185 males (61.66%) from 14 to 86 years of age. Mean age was 52 years  $\pm 16.26$ . The obstruction was solved in 96.33% of 388 interventions. Stents were well tolerated in 99.68% of cases and non metallic silicone prostheses in 100% of cases. The complication rate was 6.32%; hemorrhage was the most frequent complication. Case fatality attributable to the therapeutic intervention was 0.25%.

## Introducción

El tratamiento endoscópico de las lesiones que producen oclusión o suboclusión de distinta magnitud en la tráquea, bronquios fuente o en algunos lobulares, ha logrado suficiente difusión dentro de la comunidad médica internacional al punto en que su realización se encuentra bien establecida<sup>1</sup>. La indicación de aplicar un método que pueda recuperar la ventilación pulmonar suspendida por la presencia de una lesión obstructiva surge de forma inmediata en el broncoscopista. Sin embargo, ha quedado limitada a aquellos casos en los que no es posible un tratamiento de excéresis a cielo abierto. La utilización de endoprótesis de silicona es otro recurso muy utilizado con el fin de proveer soporte adicional a la vía aérea luego del tratamiento y para prolongar su efectividad. Así, el tratamiento endoquirúrgico ha ido simplificándose y los médicos intervencionistas han acumulado experiencia en su realización, tarea que ha demostrado brindar beneficios que guardan proporción con la magnitud de las dificultades vencidas durante su implementación<sup>2, 3</sup>.

## Material y métodos

Se obtuvieron los datos en forma retrospectiva de los informes de broncoscopia intervencionista correspondientes a procedimientos realizados para tratar a 300 pacientes, con afecciones benignas y malignas que ocluían en forma parcial o completa la gran vía aérea. El intervencionismo aplicado a los pacientes fue realizado en una o varias sesiones. Ninguno de ellos era pasible de tratamiento de resección por cirugía convencional y todos fueron sometidos a una broncoscopia flexible con la finalidad de evaluar las características de la lesión. Así, se sostuvo la indicación del procedimiento considerando la posibilidad de reexpansión pulmonar

**Conclusions:** Rigid bronchoscopy was effective in treating obstructions of the airways; the overall success rate, irrespective of the etiology of the obstruction, was more than 96%; case fatality was very low. The silicone prostheses designed for stenosis are certainly more effective than right models for the treatment of benign tracheal stenoses.

**Key words:** stent, tracheal stenosis, tracheal prosthesis, bronchial stent, endobronchial tumor

y la presunción clínica de mejorar la disnea con el tratamiento, en todos los casos de enfermedad maligna y en las estenosis benignas que reducían la luz en un 50% o más. Esta evaluación subjetiva fue establecida por comparación del diámetro en el área afectada con el existente en la vía aérea sana próxima a la lesión; y con la referencia del calibre conocido del broncoscopio en uso. Los pacientes fueron sometidos a tratamiento con broncoscopio rígido o flexible, bajo anestesia general y relajación muscular, en quirófano y bajo control continuo de la función cardíaca y respiratoria. Recibieron 2 gramos de cefalotina endovenosa en inyección rápida minutos antes del procedimiento. Los tratamientos fueron llevados a cabo por dos neumonólogos experimentados, con dedicación exclusiva a la broncoscopia. Para la recanalización de la vía aérea se efectuaron maniobras de dilatación con bujías de diámetro creciente, balón y/o broncoscopio rígido. También fue utilizado un electrocauterio para realizar cortes en algunas estenosis benignas y termocoagulación con vaporización de tejido en las lesiones malignas. Los casos, en su mayor parte, fueron tratados utilizando un broncoscopio rígido de tubos intercambiables de diferentes calibres, juego de ópticas, introductores de prótesis, pinzas adecuadas para su movilización, sondas y cintas para aplicación de tubos T del tipo Montgomery. En pocos casos, el tratamiento se realizó o completó con un broncoscopio flexible olympus BF1T30. Se dispuso la aplicación de distintos modelos y dimensiones de stents de silicona para la vía aérea, aunque también se utilizaron stents dinámicos y autoexpansibles. Se definió tolerancia a la prótesis a la ausencia de síntomas atribuibles a las mismas que motivaran su remoción. Se definió éxito terapéutico a la restitución de la luz traqueo-bronquial: en las estenosis benignas, se estableció determinar como repermeabilización traqueal o bronquial satisfactoria, a todas aquellas en que la

luz del área afectada hubo alcanzado el 75% o más del calibre normal para ese caso, luego de finalizar su tratamiento. Se consideraron complicaciones inmediatas a todas aquellas situaciones atribuibles al procedimiento (hemorragia, desaturación con disminución mayor al 4%, rotura de la pared de la vía aérea, migración del stent) ocurridas durante o hasta las 48 hs después de realizado el mismo. Los casos de muerte fueron consignados cuando esta fue debida a causa del tratamiento instituido o a consecuencia directa de este, durante su aplicación o con posterioridad a ella.

## Resultados

Se realizaron 388 procedimientos en 300 pacientes (1.29 procedimientos por paciente). Los realizados con broncoscopio rígido sumaron 383 (98.7%), en tanto que en 5 casos se utilizó el broncoscopio flexible (1.3%). En 11 de los 300 casos la recuperación de la luz bronquial no fue posible y se consideró entonces como fracaso del procedimiento. Todos ellos correspondían a pacientes con diagnóstico de carcinoma, y la lesión tumoral endobronquial era además intramural e infiltrante. La reopermeabilización de la vía aérea fue posible en 289 pacientes (96.33%) (Tabla 1).

Del total, 115 fueron mujeres (38.33%) y 185 varones (61.66%). En un rango de edades de 14 a 86 años. La edad media fue de  $52 \pm 16.26$  años y se utilizaron para el tratamiento 311 prótesis de silicona (97.8%), un stent autoexpansible polyflex® y 6 prótesis dinámicas de Freitag, sumando así un total de 318 dispositivos. De este modo, se trataron 126 estenosis benignas en tráquea y bronquios (42%), y 174 afecciones "no estenosis benigna" (58%) (Tablas 2, 3). Este último grupo comprende 110 casos de carcinomas que incluyen 10 metástasis de tumores primarios extrapulmonares.

En cuanto al uso de prótesis por patología, las 126 estenosis benignas requirieron 107 stents para su tratamiento (0.84 stent por paciente).

Para el grupo de lesiones "no estenosis benigna", de 174 casos se usaron 211 dispositivos ( $1.2 \pm 4.6$  prótesis por paciente) (Tabla 3).

En 51 de los 300 casos tratados no se utilizaron prótesis en la primera sesión terapéutica. De ellos, 11 correspondían al grupo de las estenosis benignas y 40 al de lesiones no benignas. De éstos últimos, 32 casos en los que no se utilizó un stent inicialmente, poseían enfermedad tumoral maligna.

**Tabla 1.** Éxito y fracaso terapéutico según etiologías

| Etiología              | N° casos | Recuperación de la luz | Fracasos   |
|------------------------|----------|------------------------|------------|
| Estenosis benigna      | 126      | 126 (100%)             | -          |
| Carcinomas             | 110      | 99 (90%)               | 11 (10%)   |
| Metástasis bronquiales | 10       | 10 (100%)              | -          |
| Otras lesiones         | 54       | 54 (100%)              | -          |
| Total                  | 300      | 289 (96.33%)           | 11 (3.66%) |

**Tabla 2.** Total de casos, procedimientos y prótesis

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| 300 casos                  |     |
| Estenosis benigna (42%)    | 126 |
| No estenosis benigna (58%) | 174 |
| Procedimientos             | 388 |
| Prótesis                   | 318 |

**Tabla 3.** Stents por grupos de patología

|                               |     |              |                         |
|-------------------------------|-----|--------------|-------------------------|
| Estenosis benignas            | 126 | 107 prótesis | 0.84 stent por paciente |
| Lesiones no estenosis benigna | 174 | 211 prótesis | 1.2 stent por paciente  |
| Total                         | 300 | 318          | 1.06 stent por paciente |

De los 388 procedimientos, se presentaron complicaciones en 44 de ellos (11.34%), que serán detalladas en adelante.

**Grupo estenosis benigna:** De los 126 casos con estenosis benigna, 122 afectaban a la tráquea (96.82%) y 4 (3.18%) a los bronquios fuente. 100 del total, (79.40%) eran estenosis posintubación. De las 26 restantes, 4 sucedieron en el sitio de una anterior traqueostomía, 4 fueron recidivas en el sitio de anastomosis término-terminal de la cirugía a cielo abierto efectuada con anterioridad para la resección de la estenosis traqueal, 4 con posterioridad a rotura de tráquea, una luego de trauma severo de laringe y otra por aneurisma de aorta. No pudo determinarse la causa en 9 casos. Cuatro lesiones estenóticas benignas se hallaban en los bronquios fuentes, dos eran secuelas de tuberculosis pulmonar, una posterior a lesión bronquial traumática y otra a intubación bronquial anestésica. Las estenosis traqueales eran de conformación compleja en 113 casos, (89.7%) simple en 11 (8.7%), y 2 fueron subglóticas (1.6%) (Tabla 4).

Grupo “no estenosis benigna”: El grupo de pacientes no incluido con las estenosis benignas está formado por todos los casos que presentaron otras lesiones invasivas de la luz traqueobronquial o que desarrollaban su crecimiento en ella, y si bien se compone en mayor número de carcinomas bronquiales, otras etiologías también fueron halladas en este conjunto, y ninguna de ellas, como se ha mencionado, puede ser incluida de modo alguno con las estrecheces benignas que afectan a la vía aérea.

Así, este grupo incluye 174 pacientes, de los cuales 38 tenían su afección localizada en la tráquea, 101 en bronquios y 35 compartían ambas localizaciones. Tabla 5.

En 11 (10%) de los 110 casos de carcinoma no fue posible la reconstrucción de la luz traqueal o bronquial (Tabla 1).

En cuanto al tipo histológico de las lesiones, se hallaron 28 carcinomas epidermoides, 25 adenocarcinomas, 10 carcinomas de pequeñas células, 2 carcinomas de células gigantes y 8 tumores carcinoides. Las metástasis endobronquiales sumaron 10 casos. En otros 13, la biopsia endoscópica identificó al carcinoma, pero no resultó suficiente para establecer su histología.

Además se hallaron 1 condroma, 1 neurofibroma, 11 carcinomas de esófago que invadían la luz bronquial, traqueal o ambas; 7 carcinomas de tiroides comprometiendo la pared traqueal, 4 tumores mediastinales y 1 linfoma. En un caso el diagnóstico fue papiloma, en otro leiomiosarcoma, 1 granuloma y 2 amiloidosis bronquiales. En 45 casos más no pudo establecerse el diagnóstico por broncoscopia flexible, siendo igualmente sometidos a tratamiento endoscópico de desobstrucción. El carcinoma epidermoide fue el tumor más frecuente con el 25.45% de los casos, seguido por el adenocarcinoma: 22.72% y el oat cell (9.09%) (Tabla 6) En este grupo se utilizaron 211 prótesis para 174 pacientes (Tabla 3).

También recibieron tratamiento broncoscópico tres pacientes con fístula broncopleurales en los que se realizó el bloqueo de la fístula con un dispositivo cilíndrico y macizo, de silicona.

En relación a las 10 metástasis, 8 de ellas eran de carcinoma renal de células claras, una procedente de un tumor de mama y la otra de colon (Tabla 7).

Las complicaciones sucedieron en 11 casos (6.32%); encabezadas por las hemorragias que igualaban la capacidad de succión del sistema

de aspiración, 3 en total (1.71%) resultaron del tratamiento de un carcinoma no tipificado, un adenocarcinoma y un tumor carcinóide.

**Tabla 4.** Estenosis benignas, localización y etiologías

| Traqueales           | 122 | 96.82% |     |        |
|----------------------|-----|--------|-----|--------|
| Bronquiales          | 4   | 3.2%   |     |        |
| Post-intubación      |     |        | 100 | 79.40% |
| Post-traqueostomía   |     |        | 4   | 3.17%  |
| Recidiva quirúrgica  |     |        | 4   | 3.17%  |
| Post-rotura traqueal |     |        | 4   | 3.17%  |
| Trauma de laringe    |     |        | 1   | 0.79%  |
| Tuberculosis         |     |        | 2   | 1.58%  |
| Rotura bronquial     |     |        | 1   | 0.79%  |
| Aneurisma de aorta   |     |        | 1   | 0.79%  |
| Idiopáticas          |     |        | 9   | 7.14%  |
|                      | 126 | 100%   | 126 | 100%   |

**Tabla 5.** Lesiones no estenosis benigna. Localización

| Traqueal         | 38  | 21.9% |
|------------------|-----|-------|
| Bronquial        | 101 | 58%   |
| Traqueobronquial | 35  | 20,1% |
| Total            | 174 | 100%  |

**Tabla 6.** Diagnósticos

| Diagnósticos             | Nº  | % del total del grupo | % del total de carcinomas (n110) |
|--------------------------|-----|-----------------------|----------------------------------|
| Epidermoides             | 28  | 16,09                 | 25.45                            |
| Adenocarcinomas          | 25  | 14.36                 | 22.72                            |
| Células pequeñas         | 10  | 5.74                  | 9.09                             |
| Células gigantes         | 2   | 1.14                  | 1.81                             |
| Carcinoides              | 8   | 4.59                  | 7.27                             |
| Carcinomas               | 13  | 7.47                  | 11.81                            |
| Metástasis               | 10  | 5.74                  | -                                |
| Carcinoma de esófago     | 11  | 6.32                  | 9.09                             |
| Carcinoma de tiroides    | 7   | 4.02                  | 6.36                             |
| Linfomas                 | 1   | 0.57                  | 1.81                             |
| Tumores mediastinales    | 4   | 2.29                  | 3.63                             |
| Leiomiomas               | 1   | 0.57                  | 1.81                             |
| Neurofibromas            | 1   | 0.57                  |                                  |
| Condromas                | 1   | 0.57                  |                                  |
| Granulomas               | 1   | 0.57                  |                                  |
| Papilomas                | 1   | 0.57                  |                                  |
| Amiloidosis bronquiales  | 2   | 1.14                  |                                  |
| Sin diagnóstico          | 45  | 25.86                 |                                  |
| Fistulas broncopleurales | 3   | 1.72                  |                                  |
| Total                    | 174 | 100                   | 100                              |

Las complicaciones del presente grupo de lesiones "no estenosis benigna" continua con un caso con edema intenso de la mucosa en el extremo de un stent dinámico (0.54%), paro cardíaco reversible, durante el tratamiento de una rotura traqueal (0.54%); un síndrome de vena cava superior (0.54%) seguido de muerte a las 48 horas, en un paciente con adenocarcinoma que invadía tráquea y ambos bronquios fuente (0.54%), una fibrilación auricular en un caso con adenocarcinoma (0.54%) y un neumotórax parcial en un paciente que carece de diagnóstico histopatológico.

Así, la mortalidad determinada para este grupo de 300 pacientes resulta del 0.33%, y considerando la mortalidad vinculada al procedimiento, se reduce algo más: 0.25% (Tabla 8).

La intolerancia a la prótesis resultó extremadamente rara. Sólo se observó en un caso en toda la serie que representa el 0.33% en relación a los pacientes tratados y algo menor, 0.31% si se lo considera en función de los stents utilizados.

Se trata de una prótesis dinámica en "Y" implantada en una paciente con metástasis intrabronquial de un tumor primario renal de células claras. La intolerancia, manifestada por tos incoercible, se atribuyó al íntimo contacto del extremo proximal de la prótesis con la mucosa traqueal contigua a una de sus anillos. El stent fue acortado y reinstalado sin alivio sintomático y tuvo que ser removido y reemplazado.

## Discusión

La utilidad del método se halla bien consolidada y la selección de pacientes ha sido largamente comentada y publicada. Así expuesto, el debate sobre estos puntos sería, en función de la falta de

novedad y el aún menor aporte de conocimientos, monótono e innecesario. Observando las frecuencias de aparición de inconvenientes o la falta de ellos, surgen consideraciones que son el inicio de esta discusión. La serie de 300 casos contiene un grupo numeroso de estenosis benigna, en su mayoría traqueales. En todas ellas se recuperó el calibre de la vía aérea con el intervencionismo endoscópico. Luego, el procedimiento en general resultó claramente satisfactorio, con un éxito en alcanzar su propósito del 96.33%. Habiéndose anunciado al electrocauterio como único dispositivo de corte, vaporización y termocoagulación utilizado en esta serie, sus posibilidades resolutivas guardan obligada relación con el 96.33% de casos resueltos<sup>4,6</sup>. El 3.66% de fracasos corresponde a 11 casos con diagnósticos de carcinoma. En ellos, el procedimiento falla en encontrar la luz distal a la obstrucción de la vía aérea<sup>5</sup> tal como sucede cuando las lesiones resultan ser intramurales y muy infiltrantes, es decir, cuando la luz buscada no existe. El análisis del grupo "no estenosis benigna" reveló en primer término una mayor cantidad de prótesis utilizadas (211 unidades), y su causa se halla en la necesidad de usar más de un stent por paciente y también en haber sido necesario más de un procedimiento por paciente. Esto a su vez deja ver indirectamente, que la probable extensión de la sobrevida permite a la enfermedad maligna progresar y con ello recurrir obstruyendo en igual o distinto sitio la vía aérea, motivando una nueva intervención. La mayoría de los casos de este grupo padecían carcinomas, broncopulmonares o de órganos vecinos. Entre estos últimos, el de tiroides, con extensión locorregional e invasión de la luz traqueal, circunstancia y etiología que en nada modifica la conducta del broncoscopista. Once casos de carcinoma de esófago que, a diferencia del anterior, lesiona e irrumpe a través de la pared posterior de la tráquea o, cuando su localización es más baja, comprometiendo al bronquio principal izquierdo una vez más en su pared posterior, pues es allí en donde el trayecto esofágico se cruza con este bronquio. Muchas veces el daño es de localización paracarinal izquierdo, pasando el esófago a ocupar la luz bronquial. Ha resultado muy útil para realinear endoscópicamente el bronquio fuente izquierdo, desplazar el esófago y cubrir las fístulas que son compañera frecuente en este cuadro, el uso de un stent de silicona de pared lisa, pues los anclajes no son necesarios en esta

**Tabla 7.** Metástasis endobronquiales

|                 |   |
|-----------------|---|
| Carcinoma renal | 8 |
| Mama            | 1 |
| Colon           | 1 |

**Tabla 8.** Mortalidad según casos y procedimientos

|  |       |
|--|-------|
| Mortalidad                                   | 1     |
| Según 300 casos totales                      | 0,33% |
| Según 388 procedimientos totales             | 0,25% |
| Según 383 procedimientos broncoscopio rígido | 0,26% |

circunstancia. Uno de los extremos del dispositivo se ensancha en forma de cono y coincide anatómicamente con el nacimiento del bronquio fuente. El extremo distal es biselado y por su forma hace simple la maniobra de entrada al bronquio y la introducción del stent.

La migración de las prótesis, aunque menos común en las afecciones malignas, también es posible. Se describen aquí sólo dos migraciones (1.49%), en las que una de ellas corresponde a un tumor carcinoide en el cual un error en la tipificación temprana de la lesión, condujo al tratamiento de la obstrucción con implante de stent. Pocos comentarios se harán acerca de dos hechos afortunadamente infrecuentes, como la intolerancia al stent, cuyas razones fueron ya claramente desarrolladas; y la muerte, como resultado del procedimiento, que en nuestro reporte fue del 0.25%. Correspondió a un paciente con enfermedad mediastínica debida a un adenocarcinoma. Siendo que el síndrome mediastinal hace riesgosa la broncoscopía rígida con fines diagnósticos, este riesgo se verá razonablemente incrementado cuando el procedimiento es además, terapéutico. Puesto que los mismos factores que operan en el primero, resultarán más influyentes en el segundo, por cuanto el tiempo necesario para la intervención será, por motivos fáciles de

comprender, muy superior. Así, las maniobras que este conlleva y el desplazamiento de tejidos que provoca el broncoscopio rígido, derivan en aumento de la inflamación local y agravamiento del ya comprometido retorno venoso al mediastino. Tal lo sucedido en nuestro caso.

## Bibliografía

1. Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P, Tonielli C, La Face B. Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2008 patients. *Chest* 1996; 110: 1536-42.
2. Stephens K E, Wood DE. Bronchoscopic management of central airway obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 119: 289-96.
3. Dumon JF, Dumon MC. Dumon-Novatech Y-Stents: A Four-Year Experience with 50 Trachea bronchial tumors Involving the Carina. *J Bronchol* 2000; 7: 26-32.
4. Sutedja T. Endobronchial electrocautery is an excellent alternative for Nd-YAG laser to treat airway Tumors. *J of Bronchology* 1997; 4: 101-5.
5. Boelcskei PL, Dierkesmann R, Bauer PC, Becker HD, Bolliger CT, Wolfgang FJ. Section on respiratory endoscopy of the German Society of Pulmonology. Recommendations for bronchoscopic treatment of tracheobronchial occlusions, stenoses, and mural malignant tumors. *J Bronchol.* 2000; 7: 133-8.
6. Huisman C, van Kralingen KW, Postmus PE, Sutedja TG. Endobronchial Lipoma: A Series of Three Cases and the Role of Electrocautery Department of Pulmonology, Academic Hospital Vrije Universiteit, Amsterdam. *The Netherlands Respiration* 2000; 67: 689-92.