

# Manejo quirúrgico de las fracturas de pelvis inestables en pacientes pediátricos

## Surgical management of unstable pelvic fractures in pediatric patients

Manuel Brito\*, Kelly Aliso\*, Emiro Zambrano\*\*

### RESUMEN

Las fracturas de pelvis en pacientes pediátricos son muy poco frecuentes y representan entre 1% a 3% de todas las fracturas pediátricas. Se asocian con traumatismos de muy alta energía, accidentes automovilísticos y otras lesiones potencialmente fatales. Se realizó un estudio prospectivo, analítico, observacional, de cohorte hospitalaria donde se incluyen todos los pacientes de ambos sexos, con edad inferior o igual a 15 años tratados quirúrgicamente en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes en Mérida, Venezuela, de enero 2005 a enero de 2010. Se encontraron 25 pacientes, 52% de sexo femenino. La edad promedio fue de 9,4 años. El tiempo promedio del seguimiento fue de 43 meses. En 76% la causa fue accidente por vehículo automotor. El patrón de fractura más frecuente fue Tipo IV de Zorode y Zieg, en 88%. Se encontraron lesiones asociadas en 92%, una tasa de mortalidad del 12% e infección en 8%. Las principales complicaciones encontradas fueron la asimetría pélvica. El protocolo de manejo de estas lesiones debe incluir el diagnóstico y clasificación temprana, estabilización y evaluación de acuerdo al ATLS, manejo de las lesiones asociadas y estabilización quirúrgica de las fracturas para evitar asimetría y pobres resultados funcionales.

**Palabras clave:** Fracturas de Pelvis en Niños, Alta Energía, Lesiones Asociadas, Accidentes de Tránsito, Huesos Pélvicos

### ABSTRACT

Pelvic fractures in pediatric patients are rare, accounting for 1% to 3% of all pediatric fractures. They are associated with high energy trauma, car accidents and other life-threatening injuries. We performed a prospective, observational, analytical and hospital cohort. We included all patients of both sexes, aged up to 15 years old treated in the University Hospital Institute of the Andes in Merida, Venezuela, from January 2005 to January 2010. They found 25 patients, 52% were female. The average age was 9.4 years. The mean follow up time was 43 months. In 76% the cause was motor vehicle accident. The most common fracture pattern was Type IV Zorode and Zieg at 88%. Associated lesions were found in 92% patients. The mortality rate 12% and infection was 8%. The main complications were pelvic asymmetry. The protocol for management of these lesions should include early diagnosis and classification, stabilization and evaluation according to ATLS management of associated injuries and surgical stabilization of fractures to avoid asymmetry and poor functional outcomes.

**Key words:** Fractures of the Pelvis in Children, High Energy, Associated Injuries, Accidents Traffic, Pelvic Bones.

\* Cirujano Ortopedista y Traumatólogo. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

\*\* Cirujano Ortopedista y Traumatólogo. Especialista en pelvis y acetábulo. Adjunto de la Unidad Docente Asistencial de Cirugía Ortopédica y Traumatología (U.D.A.O.T.) del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela.

## INTRODUCCIÓN

Las fracturas de pelvis (FP) en pacientes pediátricos son muy poco frecuentes, y representan entre 1% a 3% de todas las fracturas pediátricas<sup>(1-3)</sup>. El potencial de crecimiento continuo, la presencia de un gran volumen de cartílago y de hueso bien mineralizado y menos frágil, junto a una mayor elasticidad de las articulaciones y los tejidos blandos, son características anatómicas propias de la pelvis pediátrica que le proporcionan propiedades estructurales particulares que le permiten una gran absorción de energía<sup>(4,5)</sup>. Esto se debe tomar muy en cuenta, ya que se requieren de traumatismos de muy alta energía para poder producir estas fracturas<sup>(1-5)</sup>.

La causa principal son los accidentes automovilísticos, aunque también es muy común que el niño sea un peatón que sufre un arrollamiento por un vehículo en marcha<sup>(2,6)</sup>.

El diagnóstico de una FP en un niño, debe asociarse de inmediato con otras lesiones potencialmente fatales, como fracturas del cráneo, de columna cervical, de los huesos de la cara y de los huesos largos; hematomas subdurales, contusiones y conmociones cerebrales, traumatismos torácicos y abdominales. Lesiones de los grandes vasos, hematoma retroperitoneal, desgarramientos rectales y rotura o laceración de la uretra o vejiga. El tratamiento de estas lesiones debe ser prioritario frente al tratamiento de la FP<sup>(1-3,6,7)</sup>.

Clínicamente se distinguen tres signos físicos para el diagnóstico de una FP: 1) El signo de Destot, 2) El signo de Roux y 3) El signo de Earle. Deben palparse los relieves óseos, como la espina iliaca anterosuperior, la cresta iliaca, las articulaciones sacro iliacas y la sínfisis púbica<sup>(4)</sup>.

Los estudios imagenológicos deben obtenerse después de haber estabilizado al paciente. Se deben realizar radiografías anteroposterior de la pelvis y las proyecciones de entrada y salida. Las proyecciones oblicuas de Judet, se deben realizar cuando se sospeche la presencia de fracturas asociadas del acetábulo. La Tomografía Computarizada (TC) ayuda a confirmar la presencia de fracturas o cualquier disrupción o incongruencia de la articulación sacro iliaca, el sacro o el acetábulo. La

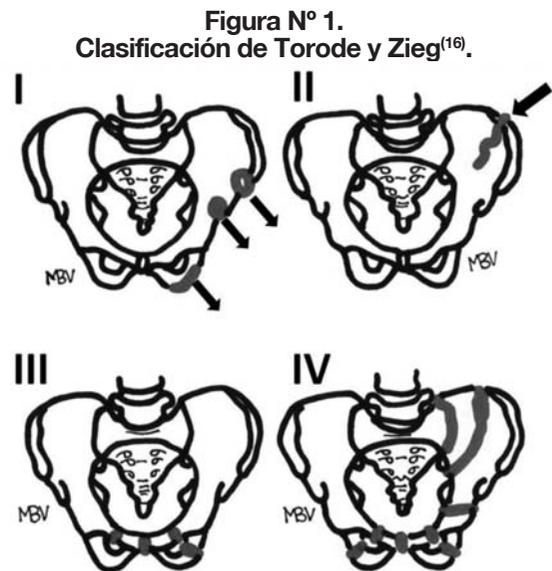
Resonancia Magnética (RM) ofrece las mismas ventajas y ayuda a definir las lesiones de partes blandas<sup>(4,5)</sup>.

Existen diferentes clasificaciones para las FP en niños, sin embargo, las más utilizadas son la de Torode y Zieg<sup>(8)</sup> y la de Tile<sup>(9)</sup>. Torode y Zieg propusieron una clasificación en cuatro tipos de las FP pediátricas (ver Figura N° 1): La Tipo I, representa las avulsiones de los elementos óseos de la pelvis; Tipo II, fracturas del ala iliaca; Tipo III, fracturas del anillo, simples, incluyendo a las que afectan a las ramas del pubis y las disrupciones de la sínfisis púbica, y Tipo IV, fracturas con disrupción del anillo que crean un segmento inestable en el anillo pélvico, entre ellas las fracturas bilaterales de las ramas pélvicas, las que afectan a las ramas púbicas derecha o izquierda o a la sínfisis del pubis y una fractura a través de los elementos posteriores o disrupción de la articulación sacro iliaca y las fracturas que afectan las estructuras anteriores y la porción acetabular del anillo pélvico<sup>(8)</sup>.

En este estudio se evaluaron los pacientes pediátricos con FP tratados quirúrgicamente en nuestra institución. Presentamos los resultados del tratamiento y su evolución funcional y radiológica a largo plazo.

## MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo, analítico observacional, de cohorte hospitalaria. Se incluyeron todos los



pacientes de ambos sexos, con edad inferior o igual a 15 años, que ingresaron con diagnóstico de FP y que fueron tratados quirúrgicamente en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (I.A.H.U.L.A.) en Mérida, Estado Mérida, Venezuela, de enero 2005 a enero de 2010. Se excluyeron todos los pacientes con fracturas estables del anillo pélvico, tratados de forma conservadora y con fracturas aisladas del acetábulo.

Se revisó la morbilidad hospitalaria registrada del Departamento de Registros y Estadísticas de Salud del I.A.H.U.L.A y el archivo radiológico digital de la Unidad Docente Asistencial de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Se utilizaron los datos reflejados en las historias clínicas y se vertieron en un modelo de recolección de datos creado para este estudio, donde se tomaron en cuenta las variables edad, sexo, causa del traumatismo, tipo de fractura, lesiones asociadas y tratamiento quirúrgico. Se utilizó la clasificación para las FP en niños de Torode y Zieg<sup>(9)</sup>.

La severidad del traumatismo se evaluó de acuerdo al modified injury severity scale (MISS)<sup>(10)</sup>. Igualmente se tomó en cuenta el puntaje en la escala del coma de Glasgow (ECG)<sup>(11)</sup>. El manejo inicial incluyó la evaluación y manejo primario completo de acuerdo a los protocolos del Advanced Trauma Life Support (ATLS)<sup>(12)</sup>. En algunos casos, se utilizó el clamp pélvico como medida de resucitación y estabilización en la emergencia<sup>(13)</sup>. Las fracturas asociadas de las extremidades fueron estabilizadas con férulas.

No hubo protocolos formales para el tratamiento. El tratamiento se basó en la experiencia de cada uno de los cirujanos. La reconstrucción del anillo pélvico, el acetábulo y la resolución definitiva de las fracturas asociadas de las extremidades, se realizó cuando el estado fisiológico del paciente fue estable y adecuado. Todos los pacientes fueron evaluados en la consulta externa a 1, 3, 6 y a los 12 meses del post operatorio. Se estableció un tiempo de seguimiento mínimo de 2 años y a partir de junio de 2012, fueron citados nuevamente para evaluar su evolución funcional y radiológica.

El estado funcional se evaluó utilizando una versión en español del short musculoskeletal function assessment

questionnaire (SMFA)<sup>(14)</sup>. En la evaluación clínica se tomó en cuenta la inclinación de la pelvis o la presencia de escoliosis. La discrepancia de longitud de los miembros fue evaluada al medir la distancia entre la espina iliaca anterosuperior y el maléolo medial.

La asimetría pélvica se determinó en la radiografía anteroposterior usando el método de Keshishyan et al<sup>(15)</sup> al momento de su ingreso, del post operatorio, y al final de la valoración.

Posteriormente se vertieron los datos recogidos en el formulario y se analizaron utilizando el programa SPSS 20,0 (Statistical Package for the Social Sciences de IBM; Chicago, Illinois). Se utilizó el test de t de Student y chi-cuadrado. Se estableció el valor de <0,05 como indicador de significancia estadística y un intervalo de confianza del 95%.

Se le solicitó autorización y consentimiento informado, a través de un formulario escrito, a cada representante de los pacientes participantes en el estudio. Se respetaron y cumplieron todas las normas de bioética contempladas en la Ley para el Ejercicio de la Medicina, Código de Deontología Médica y Normas del FONACIT vigentes en nuestro país, al igual que aquellas contempladas en la Declaración de Helsinki. Se obtuvo la aprobación del Comité de Investigaciones Científicas y Bioéticas de nuestra institución.

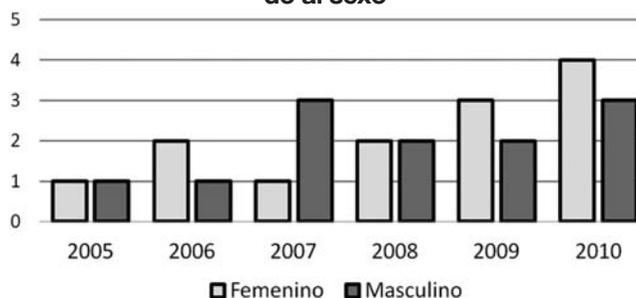
## RESULTADOS

Durante el tiempo revisado ingresaron 54 pacientes pediátricos con diagnóstico de fracturas de pelvis, de los cuales 25 (46,29%) cumplieron los criterios de inclusión. De estos 25 pacientes, 13 (52%) eran de sexo femenino (ver Gráfico N° 1). La edad promedio fue de  $9,4 \pm 3,45$  (1-15) años al momento del ingreso y de  $12,4 \pm 3,93$  (4-17) años al final del seguimiento. El tiempo promedio del seguimiento fue de  $43 \pm 20,92$  (24-72) meses (ver Tabla N° 1).

Todos los pacientes se encontraban en buena salud y no referían antecedentes de importancia a la anamnesis de ingreso.

**Gráfico N° 1.**

**Distribución de número de casos por año de acuerdo al sexo**



Fuente: Formulario. Departamento de Historias Médicas del I.A.H.U.L.A.

En 19 (76%) pacientes la causa fue accidente por vehículo automotor; 15/19 (78,94%) en automóvil y 4/19 (21,05%) en motocicleta. En 4 (16%) el niño fue transeúnte que sufrió un arrollamiento. Las precipitaciones fueron la causa en 2 (8%) casos.

El patrón de fractura más frecuente fue el Tipo IV de Zorode y Zieg en 22 (88%) casos, mientras que 3 (12%) eran de tipo III. Al ingreso, el promedio del MISS fue de  $29,2 \pm 7,54$  (12-50), correspondiendo un promedio de  $24,3 \pm 7,11$  (16-36) para aquellos con fracturas tipo III, y de  $39,73 \pm 5,75$  (24-46) para los que presentaron fracturas tipo IV. Mientras que el promedio de la ECG fue de  $11,2 \pm 3,26$  (3-15). La asimetría pélvica al ingreso en milímetros de acuerdo al Índice de Keshishyan (IK) fue de  $2,6 \text{ cm} \pm 3,2$  (1,1-5,2) (ver Tabla N° 2).

Se encontraron lesiones asociadas en 23 (92%) pacientes. La más frecuente fue el traumatismo encéfalo craneal en 16/23 (69,56%) pacientes, torácico abdominal en 12/23 (52,17%), genitourinarias en 4/23 (17,39%). Se encontró fracturas de otros huesos en 14/23 (60,89%), siendo los más frecuentes: fémur en 6/23 (26,08%), húmero 5/23 (21,73%), tibia 4/23 (17,39%), clavícula 4/23 (17,39%) y otras fracturas 3/23 (13,04%). Los traumatismos maxilofaciales se encontraron en 6/23 (26,08%) (ver Tabla N° 3).

En cuanto al tratamiento, 9 (36%) fueron tratados con fijación externa, 13 (52%) fueron tratados con fijación externa y reducción abierta y fijación interna (RAFI) y 3 (12%) fueron tratados con reducción cerrada y fijación

**Tabla N° 1.**

**Características epidemiológicas de los pacientes**

	FA	%
Pacientes	25	100,00
Femenino	13	52,00
Procedencia Extraurbana	19	76,00
Accidente automovilístico	21	84,00
	<b>Promedio</b>	<b>DE</b>
Edad ingreso (años)	9,4	$\pm 3,45$ (1 – 15)
Edad fin. seguimiento (años)	12,4	$\pm 3,93$ (4 – 20)
Seguimiento (meses)	43	$\pm 20,92$ (24 – 72)

Fuente: Formulario de recolección de datos.

**Tabla N° 2.**

**Características al ingreso**

	FA	%
Torode y Zieg IV	22	88,00
Torode y Zieg III	3	12,00
	<b>Promedio</b>	<b>DE</b>
Asimetría pélvica ingreso (cm)	2,6	$\pm 3,2$ (1,1 – 5,2)
MISS (puntos)	29,2	$\pm 7,54$ (12 – 50)
ECG (puntos)	11,2	$\pm 3,26$ (3-15)

Fuente: Formulario de recolección de datos.

**Tabla N° 3.**

**Lesiones asociadas en 23 pacientes**

	FA	%
TEC	16	69,56
Traumatismo torácico abdominal	12	52,17
Genitourinarias	4	17,39
Fracturas otros huesos	14	60,89
Fémur	6	26,08
Húmero	5	21,73
Tibia	4	17,39
Clavícula	4	17,39
Traumatismo craneo maxilo facial	6	26,08

Fuente: Formulario de recolección de datos.

interna percutánea (RCFIP). Al final del seguimiento se encontró un IK de  $1,9 \pm 1,64$  (2,5-3,2) cm para los pacientes tratados con fijación externa;  $1,1 \pm 0,5$  (0,8-4,3) cm para los pacientes tratados con fijación externa y RAFI; y de  $0,4 \pm 0,7$  (0,3-0,5) cm para aquellos tratados con RCFIP. Encontramos que aquellos pacientes con IK post operatorio  $>1,3$  cm tuvieron mayor asimetría residual al término del seguimiento ( $p < 0,005$ ) (Tabla 4). Los pacientes tratados con fijación externa y RAFI, así como los tratados con RCFIP, alcanzaron los mejores resultados radiológicos funcionales comparados con los tratados únicamente con fijación externa, lo cual fue estadísticamente significativo ( $p < 0,005$ ).

**Tabla N°4.**  
**Tratamiento y resultados radiológicos finales según IK (cm)**

	FA	%	M	DE
Fijación externa	9	36,00	1,9	$\pm 1,64$ (2,5-3,2)
Fijación externa y RAFI	13	52,00	1,1	$\pm 0,5$ (0,8-4,3)
RCFIP	3	12,00	0,4	$\pm 0,7$ (0,3-0,5)

Fuente: Formulario de recolección de datos.

En cuanto a los resultados funcionales de acuerdo al SMFA, encontramos que los pacientes tratados con fijación externa, tuvieron un puntaje de  $16,4 \pm 21,8$  (8-49,2); para aquellos tratados con fijación externa y RAFI  $8,0 \pm 9,1$  (0-12,4); y para aquellos con RCFIP  $4,5 \pm 2,3$  (0-8). Al final del seguimiento, encontramos que aquellos pacientes con mayor puntaje en el MISS alcanzaron los resultados funcionales más pobres a largo plazo ( $p < 0,005$ ) (ver Tabla N° 5). Los pacientes tratados con fijación externa y RAFI, así como con RCFIP, alcanzaron los mejores resultados funcionales de acuerdo al SMFA, comparados con aquellos tratados únicamente con fijación externa, lo cual fue estadísticamente significativo ( $p < 0,005$ ).

**Tabla N° 5.**  
**Tratamiento y resultados funcionales finales según SMFA (puntos)**

	FA	%	M	DE
Fijación externa	9	36,00	16,4	$\pm 21,8$ (8-49,2)
Fijación externa y RAFI	13	52,00	8,0	$\pm 9,1$ (0-12,4)
RCFIP	3	12,00	4,5	$\pm 2,3$ (0-8)

Fuente: Formulario de recolección de datos.

La tasa de mortalidad fue del 12%. La tasa de infección fue del 8%. Las principales complicaciones encontradas fueron la asimetría pélvica en 16% y la escoliosis no estructurada en 8%

## DISCUSIÓN

Aunque las fracturas de pelvis en niños han sido tradicionalmente tratadas de forma conservadoras y algunas series reportan buenos resultados<sup>(3,6,7)</sup>, sin embargo, la unión de la fractura por sí sola no significa un buen resultado funcional, por lo que el estado radiológico final del hueso no es el único parámetro a tener en cuenta, sobre todo en aquellos casos de fracturas inestables.

Una vez alcanzada la estabilización de las condiciones generales del paciente se debe realizar la estabilización definitiva de las fracturas para evitar las secuelas y complicaciones tardías de este tipo de lesiones en un esqueleto inmaduro<sup>(2)</sup>, ya que la fracturas inestables en pacientes esqueléticamente inmaduros pueden no remodelar hasta una configuración simétrica del anillo pélvico<sup>(17)</sup>.

Algunos autores refieren que la reducción de las FP debe ser lo más anatómica posible ya que la consolidación viciosa puede llevar a pobres resultados funcionales, por lo que recomiendan la estabilización quirúrgica y que la morbilidad y los problemas funcionales pueden disminuirse si se restaura la asimetría pélvica<sup>(2,17)</sup>. Blasier et al.<sup>(18)</sup> reportaron 92% de excelentes y buenos resultados con el manejo quirúrgico de estas lesiones frente a 80% con el manejo conservador.

La tendencia actual en el tratamiento es realizar osteosíntesis definitiva precoz, para acelerar el proceso de consolidación, evitar desplazamientos y disminuir las complicaciones favoreciendo de esta manera a la rehabilitación temprana<sup>(2,13,16,17,18)</sup>.

Con respecto a nuestros resultados, encontramos que el sexo femenino fue el predominantemente afectado con respecto al masculino, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p > 0,005$ ).

76% de los casos ocurrieron como consecuencia de un accidente automovilístico, lo cual está en relación con otras series<sup>(1-3,6,7,10,16-18)</sup>. Se ha reportado una elevada tasa de lesiones asociadas a estas fracturas, que en nuestra serie fue casi del 70%, lo cual está en relación con otras publicadas<sup>(1-3,7,10,18)</sup>.

En nuestra serie, encontramos que el manejo quirúrgico de las fracturas inestables de pelvis (tipo III y IV de Torode y Zieg) mediante fijación externa y RAFI así como el tratamiento con RCFIP se relacionó con los mejores resultados funcionales y radiológicos comparados con aquellos tratando sólo con fijación externa, lo cual resultó estadísticamente significativo ( $p < 0,005$ ). Smith et al<sup>(17)</sup> reportó que aquellos pacientes con  $IK \leq 1,0$  cms de asimetría al final del seguimiento tienen mejor evolución y menor puntaje del SMFA que aquellos con  $IK \geq 1,1$  cm.

Se han reportado tasas de mortalidad que van del 2 al 25%<sup>(3,6,7)</sup>. En nuestra serie fue de 12%, lo cual se relacionó con aquellos pacientes que tuvieron mayor puntaje en el MISS y menor puntaje de ECG al momento del ingreso, lo cual resultó estadísticamente significativo ( $p < 0,005$ ).

La tasa de infección fue del 8%. Las principales complicaciones encontradas fueron la asimetría pélvica en 16% y la escoliosis no estructurada en 8%, en aquellos pacientes que presentaron  $IK$  post operatorio de  $\geq 1,3$  cm, lo cual resultó estadísticamente significativo comparado con aquellos con  $IK \leq 1,2$  cm ( $p < 0,005$ ) y está en relación con otras series<sup>(2,18)</sup>.

En conclusión, el manejo de estas lesiones debe ser individualizado y se debe priorizar el tratamiento de aquellas lesiones asociadas potencialmente fatales sobre el manejo de las fracturas, sin embargo, su estabilización se puede realizar en la emergencia de forma transitoria mediante el uso del Clamp pélvico<sup>(13)</sup> como medida de resucitación y fijación temporal.

Se deben establecer protocolos de manejo de estas lesiones que incluyan su diagnóstico y clasificación temprana, estabilización temporal, manejo de las lesiones asociadas, así como registro del MISS y la ECG. La medición del Índice de Keshishyan así como del puntaje del SMFA

a su ingreso y en el post operatorio, es fundamental para la evaluación de los resultados a mediano y largo plazo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Holden C, Holman J, Herman M. Pediatric pelvic fractures. *J Am Acad Orthop Surg.* 2007; 15(3): 172-177.
2. Oransky M, Arduini M, Tortora M, Zoppi A. Surgical treatment of unstable pelvic fracture in children: long term results. *Injury* 2010; 41(11): 1140-1144.
3. Banerjee S, Barry M, Paterson J. Pediatric pelvic fractures: 10 years experience in a trauma centre. *Injury* 2009; 40(4): 410-413.
4. Canale T, Beaty J. Campbell's. Cirugía ortopédica. 11ma ed. Barcelona: Elsevier; 2010. p. 1607-13.
5. Beaty J, Kasser J. Rockwood y Wilkins' fracturas en el Niño. 5ta ed. Madrid: Marbán; 2007.
6. Subasi M, Arslan H, Necmioglu S, Onen A, Ozen S, Kaya M. Long-term outcomes of conservatively treated pediatric pelvic fractures. *Injury* 2004; 35(8): 771-781.
7. Chia J, Holland A, Little D, Cass D. Pelvic fractures and associated injuries in children. *J Trauma* 2004; 56(1): 83-88.
8. Torode I, Zieg D. Pelvic fracture in children. *J Pediatr Orthop.* 1985; 5: 76-84.
9. Tile M. Acute pelvic fracture: I causation and classification. *J Am Acad Orthop Surg* 1996; 4: 144-161.
10. Champion H, Sacco W, Copes W. Injury severity scoring again. *J trauma* 1995; 38-45.
11. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. a practical scale. *Lancet* 1974; 2: 81-84.
12. Advanced trauma life support for doctors. 6th ed. Chicago: American College of Surgeons; 1997.
13. Rüedi T, Buckley R, Moran C. AO Principles of fracture management. 2nd expanded ed. New York: Thieme; 2007. p. 391-95.
14. Guevara C, Cook C, Pietrobon R, Rodriguez G, Nunley J, Higgins L, Olson S, Vail T. Validation of a spanish version of the Short musculoskeletal function assessment questionnaire (SMFA). *J Orthop Trauma.* 2006; 20(9): 623-629.
15. Keshishyan R, Rozinov V, Malakhov O, Kuznetsov L, Strunin E, Chogovadze A, Tsukanov V. Pelvic polyfractures in children: radiographic diagnosis and treatment. *Clin Orthop Relat Res.* 1995; 320: 28-33.
16. Nieto L, Camacho S, Reinoso J. Tratamiento de las fracturas de pelvis inestables tipo IV de la clasificación de Torode y Zieg en niños. *Act Ortop Mex.* 2010; 24: 338-344.
17. Smith W, Shurnas P, Morgan S, Agudelo J, Luszko G, Knox E, Georgopoulos G. Clinical outcomes of unstable pelvic fractures in skeletally immature patients. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87(11): 2423-2431.
18. Blasier R, Mc Atee J, White R, Mitchell D. Disruption of the pelvic ring in pediatric patients. *Clin Orthop Relat Res.* 2000; 376: 87-95.