



ORIGINAL

Episodios repetidos de intoxicación: signo de alarma de situaciones de riesgo[☆]



Elsa García González*, Victoria Trenchs Sainz de la Maza, Lidia Martínez Sánchez, Nuria Ferrer Bosch y Carles Luaces Cubells

Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 30 de septiembre de 2016; aceptado el 30 de diciembre de 2016
Disponibile en Internet el 20 de febrero de 2017

PALABRAS CLAVE

Niño;
Intoxicación;
Prevención y control;
Servicio de urgencias
pediátrico;
Legal;
Tóxico

Resumen

Introducción: La prevención es fundamental en las intoxicaciones pediátricas, especialmente cuando se detectan episodios repetidos. Los objetivos de este trabajo son determinar la tasa de recurrencias en la consulta por sospecha de intoxicación, evaluar en qué casos se indican medidas preventivas específicas y conocer si la creación de un ítem para episodios previos en la historia informatizada facilita su detección.

Material y métodos: Estudio retrospectivo. Se incluyen los pacientes < 18 años atendidos en un servicio de urgencias por sospecha de intoxicación en 2013 y 2014; se dividen en 2 grupos según la existencia o no de consultas previas por el mismo motivo. Desde enero de 2014 este dato se registra sistemáticamente en el formulario de la anamnesis del episodio de urgencias para el paciente intoxicado mediante un ítem específico. Se comparan las medidas preventivas adoptadas entre ambos grupos.

Resultados: Se registraron 731 consultas por sospecha de intoxicación. En el 9% se detectaron antecedentes de episodios previos. En el grupo de pacientes con episodios repetidos se cumplimentó parte de lesiones y se realizó seguimiento con mayor frecuencia que en los pacientes sin episodios previos (28,8% vs 18,0%, $p=0,034$ y 65,2% vs 18,8%, $p<0,001$, respectivamente). En 2013 la tasa de recurrencia fue del 5,9%, y en 2014 del 12% ($p=0,004$).

Conclusiones: En un número considerable de pacientes atendidos por sospecha de intoxicación se detectan episodios previos. Aunque en estos pacientes se indican con más frecuencia medidas preventivas, su aplicación es baja. La creación de un ítem específico en la historia informatizada para episodios previos facilita su detección.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

[☆] Presentado mediante comunicación oral en el Congreso de la Sociedad de Urgencias Pediátricas, Bilbao, celebrado los días 16-18 de abril de 2015.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elsaggonz@gmail.com (E. García González).

KEYWORDS

Child;
Poisoning;
Prevention and
control;
Emergency medical
services;
Legal;
Poisons

Repeated poisoning episodes: Alarm sign of risk situations**Abstract**

Introduction: Prevention is an essential aspect in paediatric poisonings, especially when recurrent episodes are detected. The aims of this article are to detect the recurrence rate for suspected poisoning in emergency consultations, as well as to identify the cases in which specific preventive measures are indicated, and to determine whether the creation of a specific item for recurrent episodes in the computerised medical records system facilitates its detection.

Material and methods: A retrospective study was conducted on patients less than 18 years of age treated in the emergency room due to suspected poisoning during 2013 and 2014. Patients were divided according to the presence or absence of previous episodes. From January 2014, a specific item is present in the computerised medical records of the poisoned patient, where the history of previous episodes is registered. The preventive measures used between both groups were compared.

Results: A total of 731 consultations were recorded for suspected poisoning. A history of previous episodes was detected in 9% of cases. Medical injury reports and follow-up in outpatient clinics were more often performed in patients with recurrent episodes than in patients without them (28.8% vs 18.0%, $P = .034$, and 65.2% vs. 18.8%, $P < .001$, respectively). In 2013, the recurrence rate was 5.9% vs 12% in 2014 ($P = .004$).

Conclusions: The recurrence rate observed is significant. Although preventive measures are more frequently indicated in these patients, their application is low. The creation of a specific item for recurrent episodes in a computerised medical records system facilitates their detection.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las intoxicaciones en la edad pediátrica son en global poco frecuentes, constituyendo aproximadamente el 0,3% de las consultas atendidas en los servicios de urgencias pediátricos (SUP) de España¹⁻⁵. No obstante, dicha prevalencia no es despreciable si tenemos en cuenta que corresponde a una consulta al día en un SUP que atiende aproximadamente 100.000 visitas anuales⁵. Estas intoxicaciones siguen siendo causa de morbimortalidad, tanto en niños como en adolescentes, y generan un consumo de recursos económicos considerable⁶, aspectos que podrían minimizarse si se desarrollaran medidas preventivas efectivas.

La prevalencia global de las intoxicaciones se ha mantenido estable en los últimos 10 años⁷, siendo el mecanismo toxicológico más frecuente el no intencional^{5,8}. El Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría ha reportado una prevalencia de episodios previos en el niño con intoxicación no intencionada entre el 1,4% y el 3,1% (según consulten por exposición a productos domésticos o medicamentos, respectivamente)⁹ constituyendo, por tanto, un subgrupo de riesgo sobre el que sería necesario desarrollar medidas preventivas^{4,10,11}.

Por otro lado, los adolescentes son otro grupo de pacientes que requieren estrategias específicas de prevención. En esta edad son más frecuentes las intoxicaciones con fines recreativos y suicida, las cuales presentan un mayor riesgo de recurrencia^{12,13}. Así, se ha descrito que el 6-14% de los adolescentes que han realizado una tentativa suicida repiten el intento durante el primer año de seguimiento¹³.

Actualmente la prevención de intoxicaciones en pediatría incluye medidas de ámbito general, como es la educación sanitaria a las familias⁹⁻¹¹, pero es posible que, en situaciones en las que el riesgo persiste, pueda ser necesario aplicar otras medidas dirigidas, como sería la implicación de los servicios sociales o del poder judicial^{14,15}.

Pese a la importancia que tiene la recurrencia de los episodios de intoxicación, los datos publicados acerca de su prevalencia y de las peculiaridades en su manejo son escasos.

Los objetivos de este trabajo son determinar la tasa de recurrencias en la consulta a urgencias por sospecha de intoxicación, evaluar en qué casos se indican medidas preventivas específicas y conocer si la creación de un ítem específico para episodios repetidos en la historia informatizada facilita su detección.

Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo, realizado entre enero de 2013 y diciembre de 2014, en el SUP de un hospital materno-infantil urbano de tercer nivel. Se realizó una revisión de la historia clínica informatizada de todos los pacientes menores de 18 años con motivo de consulta o diagnóstico final relacionado con el contacto con tóxicos. Se dividieron los pacientes según constaran antecedentes o no de episodios previos.

El protocolo de recogida de datos incluyó: edad, sexo, grupo toxicológico implicado (fármacos, productos

Tabla 1 Características de las consultas por intoxicación según la existencia de antecedentes de episodios previos

	Episodios previos (n = 66)	Un episodio (n = 665)	p
Mediana edad (años)	15,0	4,6	< 0,001
Sexo femenino	43 (65,2%)	353 (53,1%)	0,061
Producto			< 0,001
Fármaco	54 (81,8%)	306 (46%)	
Producto doméstico	2 (3%)	175 (26,3%)	
Etanol y/o drogas ilegales	10 (15,2%)	136 (20,5%)	
Otras sustancias	0 (0%)	48 (7,2%)	
Mecanismo			< 0,001
No intencionado	17 (25,8%)	428 (64,4%)	
Recreativo	10 (15,2%)	138 (20,8%)	
Intención suicida/maltrato	39 (59,1%)	99 (14,9%)	
Tratamiento en urgencias	34 (51,5%)	228 (34,3%)	0,005
Ingreso hospitalario	37 (56,1%)	138 (20,8%)	< 0,001
Parte de lesiones	19 (28,8%)	120 (18,0%)	0,034
Valoración en consultas externas	43 (65,2%)	125 (18,8%)	< 0,001

domésticos, etanol y/o drogas ilegales y otros), mecanismo de intoxicación (no intencionado, finalidad recreativa e intención suicida/maltrato), episodios previos, necesidad de tratamiento en el SUP, destino al alta y medidas específicas preventivas adoptadas según el mecanismo de intoxicación (cumplimentación de parte de lesiones y/o seguimiento del paciente en consultas externas).

Para conocer la existencia de episodios previos por sospecha de intoxicación se revisó, en todos los pacientes, la historia clínica informatizada del hospital y la historia clínica compartida del Institut Català de la Salut. El formulario de la anamnesis del episodio de urgencias para el paciente intoxicado de la historia clínica informatizada del hospital contiene, desde enero de 2014, una serie de ítems específicos entre los que se incluye el de la existencia de episodios previos.

Los datos extraídos se almacenaron y procesaron en una base de datos Microsoft Access específica. Se tabularon variables cuantitativas y categóricas. Posteriormente se analizó con el programa estadístico SPSS v 20.0 para Windows (IBM Corp., Armonk, NY). Se muestra la estadística descriptiva mediante medias o medianas en las variables cuantitativas y números absolutos y porcentajes en las categóricas. Se aplican pruebas para estudio de distribución de datos (Kolmogorov-Smirnov), de comparación de datos cuantitativos («t» de Student, U de Mann-Whitney) y cualitativos (Chi-cuadrado, tabla de contingencia, test exacto de Fisher). Los valores de p menores a 0,05 se consideran significativos.

El estudio cuenta con la aprobación del comité de ética del hospital centro del estudio.

Resultados

Durante el periodo de estudio se realizaron 196.979 consultas al SUP, 731 (0,4%) fueron por sospecha de intoxicación. La mediana de edad de los pacientes fue de 5,2 años (p25-75: 2,2-15,0 años) y el 54,8% correspondían al sexo femenino. En el 49,2% estaban implicados fármacos, en

el 24,2% productos domésticos, en el 20,0% etanol y/o drogas ilegales y en el 6,6% otras sustancias. En el 60,9% el mecanismo fue no intencionado, en el 20,2% recreativo y en el 18,9% con intención suicida/maltrato. En el 9% de los casos se detectaron antecedentes de episodios previos.

El 35,8% de todos los pacientes requirió tratamiento en el SUP y el 23,9% ingreso hospitalario. Se realizó parte de lesiones al 19% y seguimiento en consultas externas del hospital al 23%. En la [tabla 1](#) se muestran las características de los episodios en relación con la detección o no de antecedentes de episodios previos. En la [tabla 2](#) se detallan las características de los episodios con antecedentes previos en relación con el mecanismo de intoxicación.

En el 2014, tras la introducción del ítem específico en la anamnesis del informe de urgencias, se detectaron episodios previos en el 12% de los pacientes que consultaron por sospecha de intoxicación, en comparación con el 9% del 2013 (p = 0,004).

Discusión

La incidencia de episodios repetidos de intoxicación en el paciente pediátrico es considerable, correspondiendo al 9% de todas las consultas por sospecha de intoxicación atendidas en urgencias durante 2 años en el centro de estudio. La mayor parte de los casos se produjeron en adolescentes, y se observó mayor necesidad de tratamiento en el SUP y de ingreso hospitalario en comparación con las consultas sin antecedente previo. Probablemente estos hallazgos estén en relación con el mecanismo causal de la intoxicación, que resultó ser en casi 2/3 de los casos intencionado, tratándose en la mayor parte de los pacientes de intoxicación con finalidad suicida.

Durante la adolescencia irrumpen las conductas de riesgo como el consumo de tóxicos, y se produce el inicio de trastornos psiquiátricos. Ambos aspectos favorecen la aparición de episodios de intoxicación voluntaria que, con frecuencia, se repiten en el tiempo^{12,13,16,17}. El SUP es el punto asistencial donde con mayor frecuencia se atiende a pacientes

Tabla 2 Características de las consultas por intoxicación con antecedentes de episodios previos según el mecanismo de intoxicación

	Mecanismo		
	No intencionado (n = 17)	Recreativo (n = 10)	Intención suicida/maltrato (n = 39; 37/2)
<i>Mediana edad (años)</i>	3,2	16,3	15,3
<i>Sexo femenino</i>	3 (17,6%)	5 (50%)	35 (89,7%)
<i>Producto</i>			
Fármaco	15 (82,2%)	0 (0%)	39 (100%)
Producto doméstico	2 (11,8%)	0 (0%)	0 (0%)
Etanol y/o drogas ilegales	0 (0%)	48 (7,2%)	0 (0%)
Otras sustancias	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Tratamiento en Urgencias</i>	10 (58,8%)	2 (20%)	22 (56,4%)
<i>Ingreso hospitalario</i>	4 (23,5%)	1 (10%)	32 (82,1%)
<i>Parte de lesiones</i>	5 (29,4%)	4 (40%)	10 (25,6%)
<i>Valoración consultas externas</i>	0 (0%)	5 (50%)	38 (97,4%)

adolescentes con abuso de tóxicos, generalmente con relación a problemas agudos secundarios al consumo, como la intoxicación aguda o traumatismos. Por tanto, el pediatra de urgencias tiene un papel importante en la detección de consumo de tóxicos en adolescentes. En dicho contexto intervenciones breves durante la visita, así como las derivaciones a unidades especializadas son medidas que han demostrado ser eficaces para la prevención de nuevos episodios¹⁸.

También se ha constatado la necesidad de realizar una cuidadosa valoración psiquiátrica y un estrecho seguimiento del adolescente que ha realizado una ingesta voluntaria con fin suicida. En un estudio realizado en el mismo SUP por Margarit et al. se constató que el 65% de los pacientes que fueron atendidos tras una tentativa suicida presentaba antecedentes psiquiátricos, el 15% consumía tóxicos de forma habitual y el 17,4% había realizado intentos previos¹³. Un correcto seguimiento de estos pacientes podría, por tanto, reducir el riesgo de recidivas.

Por otro lado, coincidiendo con los resultados de estudios previos, este trabajo muestra que el mecanismo más frecuente de las intoxicaciones pediátricas en global es el no intencionado, y que en estos pacientes también se producen episodios repetidos. Las intoxicaciones no intencionadas se producen principalmente en menores de 4 años, en el domicilio habitual^{11,19} y los tóxicos más habituales son los fármacos^{1,3,5,7-9}. En los últimos años se ha puesto en evidencia en España el predominio de las intoxicaciones pediátricas no intencionadas por psicofármacos, superando a las provocadas por analgésicos y antitérmicos^{8,20}. Esto pone de manifiesto una alarmante accesibilidad de este tipo de fármacos en los hogares, e indica que sería de gran ayuda que el pediatra de cabecera conociera la presencia de psicofármacos en el domicilio del paciente y realizara una labor preventiva en estas familias de forma dirigida.

Hasta el momento el mayor esfuerzo en la prevención de las intoxicaciones se ha enfocado a la concienciación de la comunidad mediante la educación sanitaria. Se ha demostrado que dicha medida mejora la seguridad en el hogar y disminuye el número de intoxicaciones^{10,21}. Además, las sociedades científicas han desarrollado estrategias para

el control de las intoxicaciones. Así, el Grupo de trabajo de intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría puso en funcionamiento, en el año 2008, un observatorio toxicológico en el que participan SUP de toda España y que ha permitido alertar de los cambios epidemiológicos en las intoxicaciones pediátricas, como el incremento de las intoxicaciones etílicas¹ y por psicofármacos²⁰. Por su parte, el Comité de seguridad y prevención de lesiones no intencionadas en la infancia de la Asociación Española de Pediatría ha publicado recientemente unas recomendaciones para la prevención de las intoxicaciones que el pediatra debe transmitir a las familias¹¹.

Pese a estas medidas, la prevalencia de las intoxicaciones en pediatría se mantiene estable o con tendencia al aumento y, tal y como evidencia este trabajo, algunos pacientes presentan nuevos episodios de intoxicación. Probablemente sea necesaria una actuación dirigida en el momento de la visita de urgencias, en el que las familias tienen presente el riesgo de estos sucesos y son más susceptibles a incorporar recomendaciones. El pediatra de urgencias debe destinar un tiempo a dar normas preventivas, de forma oral y por escrito, y debe también realizar un parte judicial^{14,15,17}. No se ha de olvidar que las intoxicaciones no intencionadas pueden encubrir un maltrato infantil. La cumplimentación de un parte judicial es una acción informativa que, especialmente en caso de repetirse para un mismo paciente, alerta de una posible situación de riesgo. Del mismo modo, la detección en el SUP de la existencia de episodios previos similares pone en evidencia que el paciente se encuentra en una situación de riesgo y obliga a poner en marcha actuaciones más dirigidas, como es solicitar la intervención del equipo de trabajo social del hospital o de los servicios sociales de zona.

Este trabajo demuestra que la introducción de un ítem específico sobre episodios previos, en la historia clínica del paciente, ayuda a detectar este tipo de antecedentes. Pone en evidencia también que, según los datos presentados, la detección de episodios recurrentes de intoxicación se ha seguido de medidas específicas en mayor proporción que en los casos sin este antecedente, existiendo todavía aspectos mejorables, sobre todo en relación con la cumplimentación

del parte de lesiones. Aun así, la cumplimentación del mismo fue un 10% superior en este grupo de pacientes, siendo necesario insistir en su realización en todas las intoxicaciones. En el caso del seguimiento posterior a la visita de urgencias destaca que en los casos de recurrencia de intoxicaciones suicidas se realizó seguimiento por parte de psiquiatría infantil a la totalidad de los pacientes, y en los pacientes con intoxicación recreativa mejoró de forma significativa, respecto a aquellos sin detección de antecedentes, el seguimiento posterior mediante la derivación a trabajo social, psiquiatría y/o la unidad de adicciones.

La principal limitación del presente trabajo viene derivada de ser un trabajo retrospectivo, lo que hace que exista la posibilidad de que algunos de los datos recogidos de los pacientes no quedaran bien reflejados en el informe de urgencias. Este hecho queda constatado al observarse un incremento en el número de casos con episodios previos cuando se incluye en la anamnesis una pregunta específica. Pese a que se ha intentado minimizar con la revisión de la historia clínica informatizada del hospital y la compartida de Cataluña, cabe la posibilidad que el número de pacientes con episodios repetidos en el primer periodo fuera algo superior al detectado. Por otro lado, al tratarse de un trabajo unicéntrico, realizado en un hospital de alta complejidad y de referencia en psiquiatría infantil, hace que los datos no sean extrapolables a la población general, estando probablemente sobredimensionada la proporción de pacientes con antecedente de episodios previos e intención suicida.

Como conclusión, este trabajo indica que la tasa de recurrencia de episodios de intoxicación es considerable y que la creación de un ítem específico en la historia clínica informatizada facilita su detección. El pediatra de urgencias debe, además de tratar adecuadamente el episodio agudo, dirigir esfuerzos a realizar una labor educativa en el momento de mayor sensibilidad de las familias y del adolescente, asegurar el correcto seguimiento del paciente e informar al poder judicial y a los servicios sociales de posibles situaciones de riesgo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Azkunaga B, Mintegi S, del Arco L, Bizkarra I, Grupo de trabajo de intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Cambios epidemiológicos en las intoxicaciones atendidas en los servicios de urgencias pediátricos españoles en la última década: incremento de las intoxicaciones por etanol. *Emergencias*. 2012;24:376-9.
2. Mintegi S, Azkunaga B, Bizkarra I, del Arco L. Epidemiología de las intoxicaciones en pediatría. En: Mintegi S, editor. *Manual de intoxicaciones en pediatría*. 3.^a ed Majadahonda, Madrid: Ergón; 2012. p. 3-8.
3. Spiller HA, Beuhler MC, Ryan ML, Borys DJ, Aleguas A, Bosse GMAT. Evaluation of changes in poisoning in young children: 2000 to 2010. *Pediatr Emerg Care*. 2013;29:635-40.
4. Azkunaga B, Martínez L, Mintegi S, Pociello N. Boletín del observatorio toxicológico del Grupo de trabajo de intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. 2015;7:3-4.
5. Giménez C, Martínez L, Calzada Y, Trenchs V, Quintillá JM, Luaces C. Evaluación de los indicadores de calidad en intoxicaciones pediátricas en un servicio de urgencias. *An Pediatría*. 2014;80:30-40.
6. Nalliah RP, Anderson IM, Lee MK, Rampa S, Allareddy V, Allareddy V. Children in the United States make close to 200,000 emergency department visits due to poisoning each year. *Pediatr Emerg Care*. 2014;30:453-7.
7. Mintegi S, Fernández A, Alustiza J, Canduela V, Mongil I, Caubet I, et al. Emergency visit for childhood poisoning: a 2-year prospective multicenter survey in Spain. *Ped Emerg Care*. 2006;22:334-8.
8. Martínez Hernando J, Simó Nebot S, Martínez Sánchez L, Trenchs de la Maza V, Luaces Cubells C. Unintentional Intoxications in Children: Detecting Risks. *Emerg Med (Los Angel)*. 2015; 5:290.
9. Azkunaga B, Mintegi S, Salmón N, Acedo Y, del Arco L, Grupo de trabajo de intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Intoxicaciones en menores de 7 años en España. Aspectos de mejora en la prevención y tratamiento. *An Pediatr (Barc)*. 2013;78:355-60.
10. Kendrick D, Young B, Mason-Jones AJ, Ilyas N, Achana FA, Cooper NJ, et al. Home safety education and provision of safety equipment for injury prevention (Review). *Evid Based Child Health*. 2013;8:761-939.
11. Mintegi S, Esparza MJ, González JC, Rubio B, Sánchez F, Vila JJ, et al. Recomendaciones sobre la prevención de intoxicaciones. *An Pediatr (Barc)*. 2015;83:440.
12. Matalí Costa JL, Serrano Troncoso E, Pardo Gallego M, Trenchs Sainz de la Maza V, Curcoy Barcenilla A, Luaces Cubells C, et al. Perfil de los adolescentes que acuden a urgencias por intoxicación enólica aguda. *An Pediatr (Barc)*. 2012;76: 30-7.
13. Margarit Soler A, Martínez Sánchez L, Martínez Monseny A, Trenchs Sainz de la Maza V, Picouto González MD, Villar Cabeza F, et al. Características epidemiológicas de las tentativas de suicidio en adolescentes atendidos en Urgencias. *An Pediatr (Barc)*. 2016;85:13-7.
14. Castelló A, Francès F, Verdú F. Parte judicial de lesiones: uso y abuso. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:82-3.
15. Arroyo A, Rodrigo C, Marrón MT. Evaluación toxicológica del menor. *Med Clin (Barc)*. 2014;142:43-6.
16. Finkelstein Y, Macdonald EM, Hollands S, Hutson JR, Sivilotti ML, Mamdani MM, et al. Long-term outcomes following self-poisoning in adolescents: A population-based cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2015;2:532-9.
17. Groß C, Kraus L, Piontek D, Reis O, Zimmermann US, RISCA Group. Prediction of long-term outcomes in young adults with a history of adolescent alcohol-related hospitalization. *Alcohol Alcohol*. 2016;51:47-53.
18. Matalí Costa JL, Pardo Gallego M, Trenchs Sainz de la Maza V, Serrano Troncoso E, Gabaldon Fraile S, Luaces Cubells C. Consumo de drogas en adolescentes: dilema ético en el abordaje diagnóstico-terapéutico. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70: 386-90.
19. Gonçalves Brito J, Baccarat de Godoy Martins C. Accidental intoxication of the infant-juvenile population in households: Profiles of emergency care. *Rev Esc Enferm USP*. 2015;49:372-9.
20. Zubiaur O, Salazar J, Azkunaga B, Mintegi S. Grupo de trabajo de intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Ingesta de psicofármacos: causa más frecuente de intoxicaciones pediátricas no intencionadas en España. *An Pediatr (Barc)*. 2015;83:244-7.
21. Kendrick D, Smith S, Sutton A, Watson M, Coupland C, Mulvaney C, et al. Effect of education and safety equipment on poisoning-prevention practices and poisoning: Systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Arch Dis Child*. 2008;93:599-608.