

ORIGINAL

La escala modificada de Bruselas como predictor de mortalidad en la Unidad de Terapia Intensiva



L.D. Sánchez Velázquez*, A. Carrillo-Muñoz y M.A. Díaz-Riveros

Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios, Servicio de Neumología y Cirugía de Tórax, Hospital General de México, D. F., México

Recibido el 23 de julio de 2013; aceptado el 27 de octubre de 2013

Disponible en Internet el 24 de abril de 2014

PALABRAS CLAVE

Escala de Bruselas;
Simplified Acute Physiology Score version 3;
Discriminación;
Calibración;
Disfunción orgánica;
Mortalidad

Resumen

Objetivo: Comparar la discriminación y calibración de la escala modificada de Bruselas con el sistema *Simplified Acute Physiology Score version 3* (SAPS-3) como predictor de mortalidad.

Diseño: Cohorte prospectiva.

Ámbito: Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios (UCIR) del Hospital General de México.

Pacientes: De 285 ingresos en la UCIR en 2012, se incluyeron 251 pacientes, con una edad media de $48,4 \pm 17,1$ años; de ellos, 132 fueron hombres (52,8%).

Intervenciones Ninguna.

Variables de interés: Demográficas, SAPS-3 y escala modificada de Bruselas del primer día de estancia en UCIR.

Resultados: El valor de la escala de Bruselas modificada del día 1 fue $4,7 \pm 3,8$, y de SAPS-3, $54,7 \pm 17,8$. El área ROC para la escala de Bruselas modificada del día 1 fue $0,837 \pm 0,025$ (IC 95% 0,787 a 0,887), y para SAPS-3, de $0,813 \pm 0,027$ (IC 95% 0,761 a 0,865), con prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow de 5.885 ($p = 0,660$) y 4.026 ($p = 0,855$), respectivamente.

Conclusiones: La escala modificada de Bruselas en el día 1 tiene una discriminación y calibración excelentes para predecir la mortalidad de los pacientes en la UCIR, comparables a las del modelo SAPS-3.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Brussels score;
Simplified Acute Physiology Score version 3;
Discrimination;
Calibration;
Organ failure;
Mortality

The modified Brussels scale as a predictor of mortality in the Intensive Care Unit

Abstract

Purpose: To compare discrimination and calibration of the modified Brussels score with the *Simplified Acute Physiology Score version 3* (SAPS-3) in predicting mortality.

Design: A prospective cohort study was carried out.

Setting: The Respiratory Intensive Care Unit (RICU) of Mexico General Hospital.

Patients: A total of 251 patients out of 285 admissions to the RICU in 2012 were included. The mean age was 48.4 ± 17.1 years, and 132 of the patients were men (52.8%).

Interventions: None.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lds1962@hotmail.com (L.D. Sánchez Velázquez).

0210-5691/\$ - see front matter © 2013 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medint.2013.10.009>

Variables of interest: Demographic data, SAPS-3 score upon admission and the modified Brussels score on the day 1 of stay in the RICU.

Results: On day 1, the modified Brussels and SAPS-3 scores were 4.7 ± 3.8 and 54.7 ± 17.8 , respectively. Areas under the ROC curve for the modified Brussels score on day 1 and the SAPS-3 were 0.837 ± 0.025 (95% CI 0.787-0.887) and 0.813 ± 0.027 (95% CI 0.761-0.865), respectively. Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit values were 5,885 ($P = .660$) and 4,026 ($P = .855$), respectively.

Conclusions: The modified Brussels score on day 1 offers excellent discrimination and calibration in predicting mortality in the RICU, comparable to that of the SAPS-3.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

La disfunción orgánica múltiple es quizá el evento final más frecuente en los pacientes que fallecen en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI)¹. Si bien es considerada consecuencia de un daño que condicionó una enfermedad grave, su aparición y progresión en la UTI son indicativas de evolución de la enfermedad y de mal pronóstico². Se han desarrollado muchos sistemas de puntuación que evalúan el grado de disfunción orgánica. El primero fue la escala de disfunción orgánica *Multiple Organ Dysfunction Score*, que, por su limitación en la variable de cálculo de falla cardiovascular, fue paulatinamente abandonada. La escala de Bruselas³, que surgió posteriormente y trató de resolver este problema, también resultó subóptima⁴, y fue sustituida por la escala *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA)⁵, que inicialmente se usó en pacientes con sepsis y posteriormente se generalizó a todo paciente crítico. La escala SOFA en la actualidad es la más usada, junto con el modelo de regresión logística *Logistic Organ Dysfunction Score*⁶.

Un estudio multicéntrico mexicano que comparó las 4 escalas de evaluación de la disfunción multiorgánica reportó que todas ellas tienen excelente discriminación, pero solo la escala modificada de Bruselas demostró buena calibración (tabla 1)⁷. Adicionalmente, el puntaje del rubro cardiovascular es más sencillo que el de la escala SOFA, que requiere calcular las dosis de medicamentos cardiovasculares⁵. Por estas razones, ha sido empleada en otros estudios nacionales^{8,9}.

En nuestra UTI, la escala de Bruselas fue introducida en el año 2009 con una modificación en la variable cardiovascular que permitió facilitar su cálculo⁷.

El objetivo de este estudio fue evaluar la capacidad predictiva de mortalidad hospitalaria de la escala modificada de Bruselas calificada en el primer día de estancia en la UTI, comparándola con la del modelo *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS-3)^{10,11}.

Material y métodos

Diseño

Estudio de cohorte prospectiva.

Pacientes y lugar

Pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios (UCIR) de 7 camas perteneciente al Servicio de Neumología y Cirugía de Tórax del Hospital General de México, O. D., hospital público escuela. El periodo de estudio fue de 12 meses (desde el 1 de enero al 31 de diciembre de 2012). Se excluyeron los pacientes con datos incompletos en el expediente clínico, los que permanecieron hospitalizados en el momento de realizar el análisis, y aquellos fallecidos en las primeras 24 h.

Variables

Demográficas, calificación de SAPS-3^{10,11} con datos de la primera hora de ingreso en la UCIR y cálculo de la mortalidad predicha al egreso hospitalario con el modelo para la región de Centroamérica y Sudamérica, y calificación de la escala modificada de Bruselas calculada con los valores que dieron el mayor puntaje a cada una de sus variables de los primeros 3 días de estancia en la UCIR. Los datos fueron tomados directamente del expediente clínico de los pacientes, de forma prospectiva.

Análisis estadístico

Se usó estadística descriptiva e inferencial. La discriminación y calibración de la escala modificada de Bruselas y de SAPS-3 se realizaron a través del cálculo del área bajo la curva de receptor operativo (ROC) y la prueba de bondad de ajuste, χ^2 de Hosmer-Lemeshow, respectivamente, considerando un valor significativo para esta última una $p > 0,05$. Para el análisis entre sobrevivientes y no sobrevivientes en los 3 días se usó la prueba t de Student para muestras independientes, considerando significativo un valor de $p < 0,05$. Se empleó el paquete estadístico SPSS® v. 13 (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.).

Ética

Los comités de investigación y ética del hospital estuvieron enterados del protocolo y no consideraron necesaria la autorización escrita expresa por ser un estudio en el que no se realizó intervención médica ni se obtuvieron muestras

Puntaje	0	1	2	3	4
Cardiovascular (presión arterial sistólica, mmHg)	> 90	< 90, sin aminas vasopresoras	< 90, con aminas vasopresoras a cualquier dosis	< 90 y pH 7,21-7,30	< 90 y pH < 7,20
Pulmonar (PaO ₂ /FiO ₂)	> 400	301-400	201-300	101-200	< 100
Sistema nervioso central (Escala de Coma de Glasgow)	15	13-14	10-12	6-9	< 5
Coagulación (plaquetas × 10 ³ /μL)	> 120	81-120	51-80	21-50	< 20
Renal (creatinina, mg/dL)	< 1,5	1,5-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	> 5
Hepático (bilirrubina total, mg/dL)	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	> 12

biológicas extraordinarias para análisis, fuera de las usuales en la práctica clínica habitual. La confidencialidad de los pacientes que formaron parte del estudio fue garantizada mediante la adjudicación a cada paciente de un código constituido por 3 dígitos que correspondieron al número progresivo de ingreso en la unidad. La hoja de recolección de la información permaneció custodiada por los responsables del estudio.

Resultados

Durante el periodo de estudio ingresaron 285 pacientes en la UCIR, de los cuales fueron incluidos 251, con una edad promedio de $48,4 \pm 17,1$ años; 132 eran hombres (52,8%). Fueron excluidos 25 pacientes que fallecieron dentro de las primeras 24 h de ingreso en la UCIR, 8 pacientes cuya información en el expediente clínico estaba incompleta y un paciente que permanecía hospitalizado en el momento de realizar el análisis.

Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial en 61 casos (24,3%), diabetes mellitus en 60 (23,9%), alcoholismo en 30 (12,0%) y enfermedad respiratoria crónica en 29 (11,6%). La procedencia de los pacientes incluidos fue: piso de hospitalización 115 (45,8%), quirófano 88 (35,1%) y sala de urgencias 48 (19,1%).

A pesar de tratarse de una UTI monovalente, respiratoria, casi la tercera parte de los ingresos de esta cohorte –83 pacientes (32,9%)– no tenían afección respiratoria e ingresaron por carencia de camas en la UTI general: 43 (51,8%) por enfermedad digestiva, 15 (18,1%) neurológica, 11 (13,3%) cardiovascular y 14 (16,9%) por otras causas.

Al ingreso, 187 pacientes (74,5%) tenían sepsis. De ellos, 131 de origen respiratorio (52,2%) y 30 (12,0%) de adquisición hospitalaria. Del total de pacientes, 210 (83,7%) requirieron antibióticos con una media de $3,1 \pm 2,2$ (1-11), 147 (58,6%) requirieron ventilación mecánica invasiva por una media de $10,6 \pm 12,1$ días (1-82 días, mediana 7), apoyo vasopresor 117 casos (46,6%), hemoderivados 77 (30,7%) y hemodiálisis 7 casos (2,8%).

La escala modificada de Bruselas del día 1 fue $4,7 \pm 3,8$, y la SAPS-3 $54,7 \pm 17,8$, con una mortalidad predicha promedio al egreso hospitalario del 38,8%. La mortalidad observada al egreso hospitalario fue del 45,0%, con una razón de mortalidad estandarizada de 1,16 (IC 95% 0,94-1,37). Los valores promedio de la escala modificada de Bruselas en el segundo y tercer días de estancia fueron $5,4 \pm 3,9$ y $5,3 \pm 3,9$, respectivamente. Sesenta pacientes permanecieron menos de 3 días en la UCIR, de los cuales 10 fallecieron en este periodo y los otros 50 fueron egresados de la UCIR vivos.

La estancia media en la UCIR fue de $9,9 \pm 11,3$ días (1-93 días, mediana 6), y en el hospital, de $24,1 \pm 19,8$ días (2-144 días, mediana 18).

Las áreas bajo la curva ROC de la escala modificada de Bruselas y SAPS-3 fueron $0,837 \pm 0,025$ (IC 95% 0,787-0,887) y $0,813 \pm 0,027$ (IC 95% 0,761-0,865), respectivamente (fig. 1). Los valores de χ^2_{H-L} para la escala modificada de Bruselas y SAPS-3 fueron 5.885 ($p=0,660$) y 4.026 ($p=0,855$), respectivamente.

Los valores promedio de la escala modificada de Bruselas para sobrevivientes y no sobrevivientes en los días 1-3 de

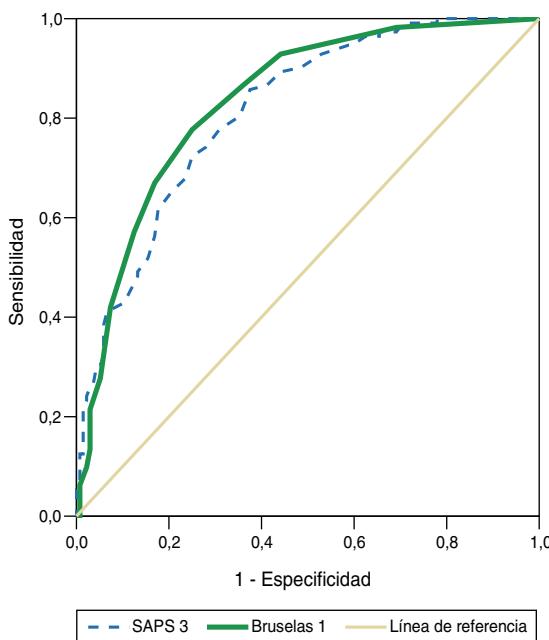


Figura 1 Curvas de receptor operativo para la escala modificada de Bruselas y *Simplified Acute Physiology Score version 3* en el día 1 de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva.
SAPS-3: *Simplified Acute Physiology Score version 3*.

estancia en UCIR se muestran en la [tabla 2](#). El valor del área ROC que evalúa la discriminación de la escala en los días 2 y 3 fue de $0,818 \pm 0,029$ (IC 95% 0,761-0,876), y $0,835 \pm 0,029$ (IC 95% 0,777-0,893), respectivamente ([fig. 2](#)) y los valores de χ^2_{H-L} fueron 12.174 ($p = 0,144$) y 3.958 ($p = 0,861$), respectivamente.

Discusión

Actualmente los 3 modelos predictivos más usados en la UTI en el pronóstico de mortalidad al egreso hospitalario son APACHE IV, MPM0-III y SAPS-3¹². No obstante, solo del 10 al 15% de las UTI usan escalas de puntuación de gravedad y/o disfunción orgánica¹³. El bajo apego a la implementación de los sistemas de puntuación puede ser consecuencia, en parte, de obstáculos como el costo y la preocupación acerca de su exactitud y aplicabilidad a una población específica de pacientes.

Las escalas de disfunción orgánica fueron desarrolladas en un intento por medir el grado de disfunción orgánica de manera objetiva a lo largo del tiempo, evaluando la morbilidad en la UTI^{5,14,15}. Las escalas que evalúan la disfunción orgánica más usadas en la actualidad (*Multiple Organ*

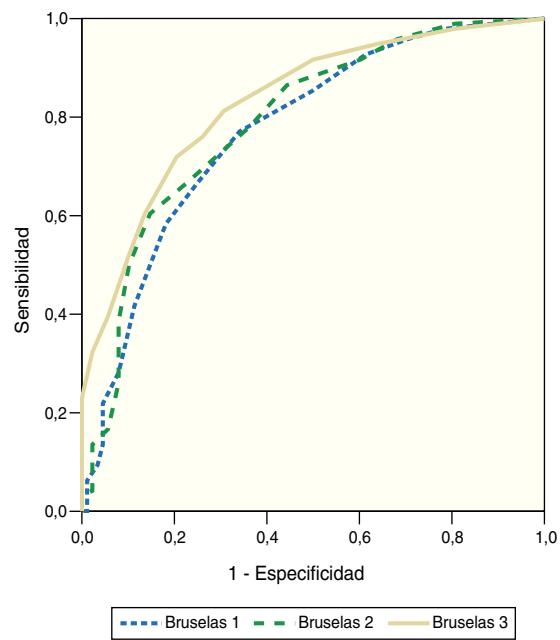


Figura 2 Curvas de receptor operativo para la escala modificada de Bruselas de los días 1 a 3 de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva.

Dysfunction Score, *Logistic Organ Dysfunction Score* y SOFA) han demostrado su poder predictivo de mortalidad, ya sea con mediciones únicas o repetitivas¹⁶. La escala de Bruselas, si bien fue sustituida por la escala SOFA rápidamente después de su creación⁵, es usada por algunas UTI en México con buenos resultados^{8,9}. Nuestra UTI introdujo el modelo predictivo SAPS-3 en marzo de 2010¹⁷, y considerando que la predicción de la mortalidad busca el empleo de modelos más sencillos (menor número de variables) y con la misma o mejor capacidad discriminativa y de calibración que los modelos más sofisticados actuales, nos pareció interesante comparar ambas escalas buscando el poder predictivo de mortalidad de la escala modificada de Bruselas que no fue descrito.

Comparada con SAPS-3, la escala de Bruselas modificada demostró una discriminación excelente, tanto para las primeras 24 h de estancia en la UCIR como en los días 2 y 3 de estancia. Es de esperar que la escala por sí misma, sin el uso de un modelo probabilístico, permita obtener un área bajo la curva ROC que represente la probabilidad de que un paciente que no sobrevive tenga un valor en la escala mayor que el de un paciente que sobrevive. Ningún estudio hasta ahora ha reportado el uso de la escala de Bruselas dentro de un modelo de regresión logística. Ya que la escala no brinda un valor cuantitativo de estimación del riesgo de mortalidad, su calibración y exactitud no pueden ser evaluadas para la escala por sí misma¹⁸.

Adicionalmente, se evaluó la diferencia entre los valores obtenidos en la escala de Bruselas modificada en los días 2 y 3 de estancia en la UCIR con fines exploratorios, tratando de determinar si el valor se distanciaba más entre vivos y muertos. Los resultados mostraron que los valores se mantuvieron sin cambios. La disfunción orgánica es un proceso dinámico y el grado de la misma puede variar no solo con el tiempo, sino también con el tratamiento^{2,19}. Se puede esperar que

Tabla 2 Valores promedio de la escala modificada de Bruselas en sobrevivientes y no sobrevivientes

	Vivos	Muertos	<i>p</i>
Día 1	$3,1 \pm 3,1$ (MD = 2)	$7,3 \pm 3,3$ (MD = 7)	< 0,001
Día 2	$3,5 \pm 3,1$ (MD = 3)	$7,8 \pm 3,6$ (MD = 8)	< 0,001
Día 3	$3,4 \pm 3,0$ (MD = 3)	$7,7 \pm 3,7$ (MD = 8)	< 0,001

MD: mediana.

al añadir información del curso de tratamiento en la UTI mejore la capacidad de la escala para predecir la posibilidad de sobrevida; no obstante, como se ha visto con otras escalas que usaron mediciones consecutivas¹⁸, fallas orgánicas más graves con puntuaciones más altas serán encontradas justo antes de morir. La ausencia de variación de puntuación de la escala en días consecutivos en este estudio puede deberse a muchos factores, uno de los cuales es que a pesar de que 10 de los 60 pacientes que egresaron de la UCIR en las primeras 72 h fallecieron, los otros 50 pacientes fueron egresados por mejoría.

Cuando se emplean los valores más anormales de las primeras 24 h de estancia en la UTI, el área ROC para la escala SOFA se ha reportado entre 0,61 y 0,88 con χ^2_{H-L} de 0,17 a 0,8^{16,18,20,21}. La escala *Logistic Organ Dysfunction Score*⁶, diseñada para evaluar la probabilidad de morir en base a la disfunción orgánica en el primer día de estancia en la UTI usando el peor valor para cada variable, tiene una capacidad discriminativa que varía de 0,805 a 0,880^{6,16,21}.

Al comparar el valor del área bajo la curva ROC reportado en el estudio mexicano que contrastó el desempeño de las 4 escalas de evaluación del síndrome de disfunción orgánica múltiple⁷ con el presente reporte (0,893 vs. 0,837), vemos que la primera tiene mejor poder predictivo. Esto es posible debido a que la población del primer estudio fue diferente, ya que incluyó pacientes posquirúrgicos, oncológicos y traumatológicos, mientras que en este estudio se incluyeron pacientes con padecimientos predominantemente respiratorios. La excelente capacidad discriminativa de la escala de Bruselas modificada, similar a la de SAPS-3, puede resultar útil para nuestra población de pacientes; no obstante, a pesar de que su cálculo fue facilitado, no solucionó el problema de la variable cardiovascular que la hizo subóptima^{4,22}, ya que la acidemia puede deberse a otros factores, incluso la falla renal; además, su cálculo requiere de la toma de variables después de 24 h, lo que no le brinda ventajas comparada con SAPS-3, que se calcula con variables de la primera hora.

Una desventaja del estudio es que se realizó en un solo centro. Actualmente, se inició la validación externa de la escala modificada de Bruselas en un estudio multicéntrico.

Otra limitación del estudio es su realización en una terapia monovalente, sin embargo, como se describió previamente, una tercera parte de la población no ingresó por enfermedad respiratoria, lo que posiblemente permita la generalización de los resultados.

Conclusiones

En la muestra analizada en nuestra UCIR, el valor más alto de la escala modificada de Bruselas en las primeras 24 h de ingreso tiene discriminación y calibración excelentes para predecir la mortalidad de los pacientes a su egreso hospitalario, comparables a los del modelo predictivo SAPS-3. Además, el valor de la puntuación de la escala en los días 2 y 3 de estancia en UCIR es útil discriminando sobrevivientes de no sobrevivientes; su uso en pacientes críticos como predictor de mortalidad es un área a explorar, considerando su sencillez.

Financiación

Ninguna.

Conflictos de intereses

Los autores niegan conflictos de interés relacionados con la elaboración de este trabajo.

Bibliografía

- Tran DD, Cuesta MA, van Leeuwen PA, Nauta JJ, Wesseldorp RI. Risk factors for multiple organ system failure and death in critically injured patients. *Surgery*. 1993;114:21–30.
- Le Gall JR. The use of severity scores in the intensive care units. *Intensive Care Med*. 2005;31:1618–23.
- Bernard GR, Doig BG, Hudson G. Quantification of organ failure for clinical trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151. Abstract A323.
- Vincent JL. Organ dysfunction in patients with severe sepsis. *Surg Infect*. 2006;7 Suppl 2:S69–72.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, de Mendonça A, Bruining H, et al., On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22:707–10.
- Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, et al. The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. *ICU Scoring Group*. *JAMA*. 1996;276:802–10.
- Sánchez-Velázquez LD, Reyes-Sánchez ME, D'Ector-Lira DM, Villaseñor CC, González GA, Magdalena PML, et al. Discriminación y calibración de cuatro escalas de calificación del síndrome de disfunción orgánica múltiple. Estudio multicéntrico. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2001;15:80–6.
- Sánchez-Velázquez LD. Calidad de la atención médica en las unidades de terapia intensiva mexicanas. Estudio multicéntrico. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2009;23:187–98.
- Sánchez-Velázquez LD, Reyes-Sánchez ME. Estancia prolongada en terapia intensiva: predicción y consecuencias. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2002;26:41–7.
- Metnitz PG, Moreno RP, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Abizanda CR, et al. SAPS 3-From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med*. 2005;31:1336–44.
- Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Abizanda CR, et al. SAPS 3-From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005;31:1345–55.
- Breslow MJ, Badawi O. Severity scoring in the critically ill: Part 1-Interpretation and accuracy of outcome prediction scoring systems. *Chest*. 2012;141:245–52.
- Chassin MR, Loeb JM, Schmaltz SP, Wachter RM. Accountability measures using measurement to promote quality improvement. *N Engl J Med*. 2010;363:683–8.
- Ehrmann S, Mercier E, Bertrand P, Dequin PF. The logistic organ dysfunction score as a tool for making ethical decisions. *Can J Anaesth*. 2006;63:518–23.
- Cabré L, Mancebo J, Solsona JF, Saura P, Gich I, Blanch L, et al. Multicenter study of the multiple organ dysfunction syndrome in intensive care units: The usefulness of Sequential Organ Failure Assessment scores in decision making. *Intensive Care Med*. 2005;31:927–33.

16. Khwannimit B. A comparison of three organ dysfunction scores: MODS, SOFA and LOD for predicting ICU mortality in critically ill patients. *J Med Assoc Thai.* 2007;6:1074-81.
17. Alvarez-Maldonado P, Cueto-Robledo G, Cerón-Díaz U, Pérez-Rosales A, Navarro-Reynoso F, Cicero-Sabido R. Quality indicators in a respiratory intensive care unit. Initial analysis of the DEDUCIR database. *Med Intensiva.* 2012;36:518-20.
18. Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Critical Care.* 2008;12:R161.
19. Chang RW, Jacobs S, Lee B. Predicting outcome among intensive care unit patients using computerized trend analysis of daily APACHE II scores corrected for organ system failure. *Intensive Care Med.* 1988;14:558-66.
20. Zogun D, Laupland K, Fick G, Dandham J, Diog C, Chu Y. Limited ability of SOFA and MOD scores to discriminate outcome: A prospective evaluation in 1,436 patients. *Can J Anesth.* 2005;52:302-8.
21. Pettila V, Pettila M, Sarna S, Voutilainen P, Takkunen O. Comparison of multiple organ dysfunction scores in the prediction of hospital mortality in the critically ill. *Crit Care Med.* 2002;30:1705-11.
22. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998;26:1793-800.