



Síndrome de realimentación asociado con nutrición parenteral en un paciente con cáncer de esófago

Refeeding syndrome associated with total parenteral nutrition in a patient with esophageal cancer.

Lucía Martínez-Hernández,¹ Karol G Hernández-Gutiérrez,² Víctor I Salinas-Herrera,³ Gabriel Galván-Salazar⁴

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome de realimentación engloba alteraciones metabólicas que ocurren como resultado de iniciar apoyo nutricional, ya sea por vía oral, enteral o intravenosa de forma abrupta en pacientes desnutridos.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 60 años de edad con diagnóstico de adenocarcinoma de esófago estadio IV en tratamiento con quimioterapia y radioterapia. Durante el tratamiento tuvo fiebre y neutropenia, esofagitis por radiación y candidiasis orofaríngea que ocasionó pérdida de peso. Recibió soporte nutricional con nutrición parenteral total (NPT), con deterioro neurológico, trombocitopenia, disnea e insuficiencia hepática aguda, alteraciones hidroelectrolíticas con predominio de hipofosfatemia a la semana de haber iniciado la NPT. Se suspendió la NPT y se corrigió la hipofosfatemia, con alivio de las manifestaciones. Se integró diagnóstico de insuficiencia hepática por síndrome de realimentación.

CONCLUSIONES: Debido a que el síndrome de realimentación tiene complicaciones metabólicas, cardiovasculares, hematológicas, gastrointestinales y neurológicas, los oncólogos y personal de salud en el cuidado de pacientes con cáncer deben conocer la fisiopatología y factores de riesgo.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de realimentación; cáncer; nutrición parenteral total; hipofosfatemia.

Abstract

BACKGROUND: Refeeding syndrome is described as a series of metabolic complications due to abrupt initiation of enteral or parenteral feeding in significantly malnourished patients.

CLINICAL CASE: A 60-year-old man with stage IV esophageal adenocarcinoma treated with radiotherapy and chemotherapy presented fever, neutropenia, radiation esophagitis and oropharyngeal candidiasis that caused loss of weight. He began nutritional support with parenteral nutrition (TPN), a week of having initiated TPN he presented neurological deterioration, thrombocytopenia, lack of breath and acute liver failure accompanied with hypophosphatemia, establishing refeeding syndrome diagnosis. TPN was suspended and the clinical manifestations solved. Liver failure was diagnosed secondary to refeeding syndrome.

CONCLUSIONS: Refeeding syndrome can have metabolic, cardiovascular, hematologic, gastrointestinal and neurologic complications, the oncologist needs to be aware of the pathophysiology, risk factors and clinical manifestations, to promptly recognize this fatal metabolic disorder.

KEYWORDS: Refeeding syndrome; Cancer; Total parenteral nutrition; Hypophosphatemia.

¹ Adscrita al Servicio de Infectología.

² Residente de Cardiología.

³ Residente de Medicina Interna.

⁴ Adscrito al Servicio de Oncología. Hospital Español, Ciudad de México.

Recibido: 28 de febrero 2019

Aceptado: 28 de marzo 2019

Correspondencia

Lucía Martínez Hernández
luciamh82@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Martínez-Hernández L, Hernández-Gutiérrez KG, Salinas-Herrera VI, Galván-Salazar G. Síndrome de realimentación asociado con nutrición parenteral en un paciente con cáncer de esófago. Med Int Méx. 2020 mayo-junio;36(3):424-430.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i3.3000>



ANTECEDENTES

Descrito por primera vez en prisioneros de guerra después de la segunda Guerra Mundial, el síndrome de realimentación engloba una serie de alteraciones metabólicas que ocurren al iniciar apoyo nutricional por vía oral, enteral o intravenosa de forma abrupta en pacientes desnutridos. Consiste en la disminución de fósforo, magnesio y potasio, retención de sodio y agua, deficiencia de vitaminas y alteraciones de la homeostasia de la glucosa.¹ Tiene riesgo alto de complicaciones e incremento en la mortalidad.²

Los pacientes con cáncer tienen varios factores de riesgo de síndrome de realimentación y sus complicaciones asociadas (**Cuadro 1**).³

El objetivo de este caso es presentar la fisiopatología para la identificación y prevención del síndrome de realimentación, complicación poco conocida del apoyo nutricional en el paciente oncológico.

Cuadro 1. Factores de riesgo de síndrome de realimentación en pacientes oncológicos

Baja ingesta oral

- Anorexia por cáncer
- Anorexia por quimioterapia (estomatitis, mucositis)
- Disgeusia

Vómito

- Inducido por quimioterapia
- Hiponatremia
- Metástasis cerebrales
- Obstrucción maligna

NPT/soluciones glucosadas

Nutrición enteral

Succión nasogástrica

Fístula gastrointestinal maligna

Fiebre

- Sepsis
- Tumoral

Incremento de citocinas circulantes

Modificado de la referencia 20.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 61 años de edad, con diagnóstico de adenocarcinoma de esófago etapa clínica IV en tratamiento con quimioterapia con el esquema DCF modificado (docetaxel, ciclofosfamida y 5-fluorouracilo), se obtuvo respuesta oncológica completa después de tres ciclos. Posteriormente inició paclitaxel y carboplatino, y radioterapia al esófago, retroperitoneo y segmento IV del hígado. Dos semanas después inició con disfagia y disminución de la ingesta; en el día +18 comenzó con fiebre de 38°C y disfagia a líquidos, permaneciendo en ayuno tres días, con pérdida ponderal de 8 kg. Acudió al Servicio de Urgencias por fiebre y deterioro funcional. A la exploración física tenía índice de masa corporal (IMC) de 19, deshidratación de mucosas, candidiasis oral e hipotensión ortostática. En los laboratorios se evidenció: leucocitos de 1.1 cél/mm³, hemoglobina de 12.1 g/dL, plaquetas de 29 mil/mm³ y neutrófilos absolutos de 700 céls/mm³, albúmina de 2.9 g/dL. Se hospitalizó con diagnóstico de neutropenia febril de bajo riesgo, síndrome constitucional, esofagitis por radiación y candidiasis esofágica. Se inició tratamiento con piperacilina, tazobactam y flucanazol, así como nutrición parental total (NPT) con dextrosa a 50 y 10% de aporte de lípidos. Una semana después tuvo deterioro neurológico, disnea y taquicardia, alivio de la neutropenia, alteración en las pruebas de función hepáticas y el panel de electrolitos con: bilirrubina total de 6.9 mg/dL, alanino aminotransferasa de 162 UI/L, aspartato amino transferasa 182 UI/L, gamma-glutamyl transpeptidasa 289 UI/L, fosfatasa alcalina 265 UI/L, fósforo de 1.3 mmol/L, magnesio de 1.8 mmol/L, potasio de 3 mmol/L y sodio de 136 mmol/L. Debido a la elevación de enzimas hepáticas y la persistencia de la fiebre, se realizó tomografía computada de abdomen que descartó metástasis o abscesos hepáticos (**Figura 1**). Se descartó también infección por hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis E y

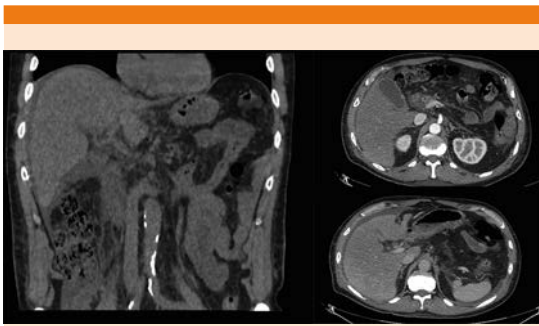


Figura 1. Tomografía abdominal computada.

citomegalovirus. Con 8 hemocultivos periféricos y de catéter puerto sin desarrollo de microorganismo. Se suspendió la NPT y se suplementó con 100 mg/día de tiamina y 1 mg/día de ácido fólico. También se inició la restitución de fósforo intravenosa a 0.02-0.03 mmol/kg/h, con vigilancia diaria de electrolitos y monitoreo cardiaco con telemetría. A las 72 horas revirtió el estado neurológico y desapareció la disnea, se alivió la trombocitopenia y mejoraron las pruebas de funcionamiento hepáticas al día 10, con lo que el paciente pudo continuar el tratamiento oncológico (**Figura 2**).

DISCUSIÓN

Este caso ejemplifica un escenario clínico común para la aparición del síndrome de realimentación. Se trató de un paciente oncológico con diagnóstico de adenocarcinoma de esófago avanzado en tratamiento con quimio-radioterapia con disfagia secundaria a mucositis y esofagitis por radiación. A su ingreso tenía pérdida ponderal de 10% de peso corporal con IMC de 19, apto para recibir apoyo nutricional con NPT. Tuvo insuficiencia hepática aguda e hipofosfatemia, así como alteraciones neurológicas, disnea y trombocitopenia. Se estableció el diagnóstico de síndrome de realimentación. Hay pocos reportes de alteraciones gastrointestinales relacionadas

con el síndrome de realimentación,⁴ en este caso, la insuficiencia hepática aguda revirtió con la sustitución de fosfato y la suspensión de la NPT. El síndrome de realimentación se manifiesta de manera común en pacientes hospitalizados, la incidencia en pacientes que reciben NPT es de 30 a 38% cuando se suplementa con fósforo; y en los pacientes con NPT sin adición de fósforo llega al 100%.⁵ El riesgo de hipofosfatemia en el síndrome de realimentación es mayor en los pacientes con desnutrición grave.⁶ El riesgo de síndrome de realimentación está directamente relacionado con la cantidad de pérdida de peso y la velocidad en la que se repone la nutrición. Los pacientes que pesan menos de 70% de su peso ideal o tienen IMC < 16 kg/m² requieren hospitalización para la fase inicial de la alimentación. El mayor riesgo de síndrome de realimentación se encuentra en las primeras dos semanas de la reganancia de peso.⁷ Los pacientes con neoplasias tienen factores de riesgo de síndrome de realimentación únicos para esta población. Los tratamientos con agentes citotóxicos ocasionan náusea, vómito y diarrea y pueden limitar la ingesta oral. Además, induce la liberación de citocinas anorexigénicas que condicionan disminución en la alimentación. La radiación y la quimioterapia inducen estomatitis que limitan la capacidad de los pacientes para comer y beber. El vómito, las metástasis cerebrales, la radiación o la obstrucción intestinal pueden llevar a la depleción de fósforo, magnesio y potasio. Se desconoce si las citocinas circulantes (por ejemplo, TNF, IL-2) liberadas por el tumor pueden inducir hipofosfatemia como en la sepsis.⁸ Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello reciben suplementación alimenticia debido a estomatitis y esofagitis generada por la quimio-radiación.⁹ La alta cantidad de dextrosa (50%) en la nutrición parenteral tiene como consecuencia hiperinsulinemia, que ocasiona intercambio masivo transcelular de PO₄, que resulta en hipofosfatemia, hipocaliemia e hipomagnesemia.^{10,11} La fiebre en pacientes neutropénicos incrementa

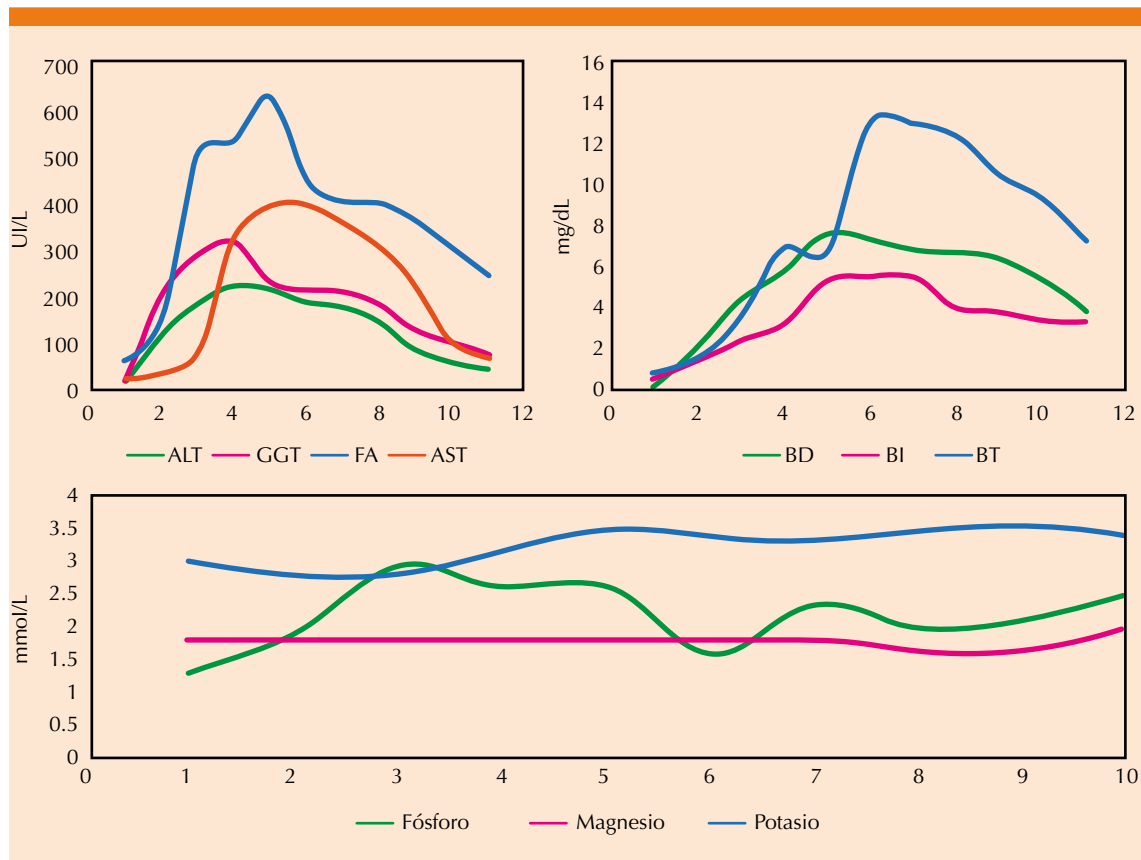


Figura 2. Cambios hidroelectrolíticos y en pruebas de funcionamiento hepático.

la depleción de fosfato mediante la liberación de citocinas, como factor de necrosis tumoral e interleucina 2.⁸ Por tanto, es evidente que los pacientes con enfermedades malignas tienen factores de riesgo de síndrome de realimentación.

Fisiopatología del síndrome de realimentación

El fósforo (P) es el anión intracelular más abundante en el cuerpo y tiene numerosas funciones celulares.¹¹ Los depósitos de fósforo en el organismo varían entre 500 y 800 g en el adulto. El 80-85% se localiza en el hueso, 10% en el músculo esquelético, 5% en los tejidos blandos y 1% en el líquido extracelular. Las concentraciones normales son de 0.8 a 1.44 mmol/l, aunque

la concentración plasmática no siempre refleja el contenido corporal de fósforo.¹² El PO₄ actúa como amortiguador intracelular y también como amortiguador del hidrógeno excretado a nivel urinario. Varios sistemas enzimáticos dependen del fosfato para su funcionamiento, incluyendo el adenosín trifosfato (ATP). Los síntomas derivados de la hipofosfatemia se deben en su mayor parte a cambios en la glucólisis anaerobia que es modulada por el PO₄ extracelular. La hipofosfatemia inhibe la gliceraldehído 3 fosfato deshidrogenasa, que precisa fosfato como cofactor, causando disminución de la producción de 2,3 difosfoglicerato (DPG) y ATP. El descenso de 2,3 DPG aumenta la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, lo que da lugar a hipoxia tisular.¹³ Los cambios en

las concentraciones plasmáticas del P suceden debido al intercambio transcelular, la depleción total aguda puede ser consecuencia de pérdidas en líquidos corporales. Los intercambios celulares son resultado de alcalosis sistémica, hiperglucemia e hiperinsulinemia. Durante la desnutrición ocurre catabolismo de lípidos y proteínas para la producción de energía como respuesta compensatoria. Existe reducción plasmática de electrolitos que se compensa con el movimiento de iones de la célula al plasma, con pérdida intracelular de electrolitos (magnesio, potasio y fósforo) y líquido hacia el espacio extracelular para mantener las concentraciones séricas. Los pacientes desnutridos con riesgo de síndrome de realimentación cursan con deficiencia de vitaminas hidrosolubles, principalmente tiamina. La deficiencia aguda de tiamina puede resultar en encefalopatía de Wernicke y disfunción sistólica.¹⁴

Manifestaciones clínicas

El síndrome de realimentación puede ser asintomático, si las concentraciones de P caen por debajo de 0.5 mmol/L, pueden sobrevenir eventos adversos que pongan en peligro la vida.^{11,14} El **Cuadro 2** muestra la complicaciones más comunes asociadas con el síndrome de realimentación.

Disfunción neuromuscular

Aparece en 30% de los casos, es la manifestación más frecuente de la hipofosfatemia.³ El

mecanismo de la disfunción es incierto, aunque se ha sugerido que la anemia hemolítica y la mayor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno condicionarían hipoxia tisular y la consecuente alteración de la función muscular.¹⁰

Cardiacas

Una de las manifestaciones más significativas en el síndrome de realimentación es la existencia de arritmias y de insuficiencia cardiaca. En los pacientes desnutridos existe depleción de ATP en la célula cardiaca y atrofia que se refleja en hipocinesia ventricular y que puede evolucionar a insuficiencia cardiaca.^{15,16} La retención hídrica puede resultar en sobrecarga de volumen, sometiendo al corazón a estrés mayor.

Respiratorias

La hipofosfatemia es causa de insuficiencia respiratoria aguda por disfunción diafragmática y de músculos intercostales por depleción de ATP y 2-3 difosfoglicerato.¹⁷ Esta alteración puede causar fatiga e insuficiencia respiratoria que requiera intubación.

Neurológicas

Se han descrito: parestesias, delirio, debilidad muscular, parálisis, crisis convulsivas y ocasionalmente síndrome semejante al de Guillain-Barré. Las manifestaciones de hipofos-

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas del síndrome de realimentación

Cardíacas	Respiratorias	Neurológicas	Hematológicas	Músculo-esqueléticas	Otras
Muerte súbita	Insuficiencia respiratoria	Delirio	Hemólisis	Rabdomiólisis	Insuficiencia renal
Arritmias	Disnea	Parestesias	Trombocitopenia	Mialgias	Acidosis
Insuficiencia cardiaca	Insuficiencia en la progresión en la ventilación	Parálisis	Disfunción plaquetaria	Miopatías	Sepsis
Choque		Crisis convulsivas	Alteración en la quimiotaxis	Debilidad diafragmática	Síndrome de Wernicke
Hipotensión		Tetania	Alteración en la quimiotaxis ↓ 2,3 difosfoglicerato		

Modificado de la referencia 20.



fatemia en el sistema nervioso son secundarias a hipoxia celular por disminución de las concentraciones de 2-3 difosfoglicerato y ATP.¹⁶

Hematológicas

El PO₄ es vital para la producción y función del ATP, necesario para el funcionamiento celular. La hipofosfatemia puede ocasionar disfunción de neutrófilos con alteraciones en la quimiotaxis e incremento en el riesgo de infecciones y sepsis, especialmente en el paciente inmunosuprimido con cáncer.¹⁶

Otras complicaciones

La hipofosfatemia se ha vinculado con hospitalizaciones prolongadas, reducción en la supervivencia a largo plazo e incremento en mortalidad intrahospitalaria en pacientes adultos mayores.¹⁸ Debido a que una gran proporción de pacientes con cáncer son adultos mayores y con factores de riesgo de hipofosfatemia por realimentación, este grupo puede tener pronóstico adverso, especialmente si cursan con hipoalbuminemia; factor de riesgo descrito de mortalidad hospitalaria.¹⁹

Prevención y tratamiento

El aspecto más importante del tratamiento del síndrome de realimentación es reconocerlo y anticipar los escenarios clínicos en los que puede manifestarse, facilitando la corrección de la hipofosfatemia y otras alteraciones de manera oportuna.^{20,21} El aporte calórico y nitrogenado deberá escalarse de forma gradual. Al inicio debe iniciarse con 20 cal/kg/día, 1-1.2 g de proteínas/kg y 150-200 g/día de dextrosa, incrementando 200 calorías cada 24-48 horas para cubrir la meta calórica alrededor del quinto día.^{22,23} La administración de lípidos no debe exceder la capacidad metabólica de eliminación que es de 3.8 g/kg/día.²⁴ Los pacientes con cáncer

requieren una dieta alta en proteínas y deben recibir 1.2 a 1.5 g/kg/día; sin embargo, el aporte proteico excesivo puede condicionar azoemia o encefalopatía en pacientes con enfermedad renal o desnutrición profunda, respectivamente.²⁵ Los pacientes con fiebre, sepsis o cirugía reciente pueden requerir hasta 2 g/kg/día para favorecer la reparación de los tejidos y mantener el balance nitrogenado cercano a lo normal. El tratamiento para restituir fósforo es por vía intravenosa. En caso de hipofosfatemia moderada (0.32-0.35 mmol/L) a severa (< 0.32 mmol/L), se administran 0.02-0.03 mmol/kg/h hasta alcanzar una concentración sérica de 0.65 mmol/L.²⁶ Durante la reposición de fosfato pueden sobrevenir efectos adversos, como hiperfosfatemia, hipocalcemia, tetania, hipotensión, hipercalemia, hipernatremia y calcicosis. Ornstein y colaboradores²² demostraron que el nadir de la hipofosfatemia es hasta el día 7 de haber iniciado la realimentación, por lo que se requiere vigilancia diaria de electrolitos. Se recomienda que el tratamiento de pacientes con síndrome de realimentación se lleve a cabo en unidades cerradas con telemetría y monitoreo constante, porque puede haber alteraciones del ritmo.

CONCLUSIONES

El síndrome de realimentación es una complicación que se manifiesta en pacientes con desnutrición y factores de riesgo, en los que se inicia la terapia nutricional con elevado aporte de carbohidratos, causando cambios en el balance de líquidos, hiperglucemia, hiperinsulinemia y depleción de electrolitos séricos, en especial de fósforo. Las manifestaciones clínicas son multisistémicas. El aspecto más importante del tratamiento es reconocer la existencia del síndrome de realimentación, así como las diversas manifestaciones clínicas. El tratamiento de soporte en los pacientes oncológicos frecuentemente incluye soporte nutricional y metabólico, por lo que cualquier profesional de la salud

involucrado en el cuidado de enfermos con cáncer debe estar familiarizado con los factores de riesgo, manifestaciones y tratamiento del síndrome de realimentación.

REFERENCIAS

1. Marinella MA. Refeeding syndrome: implications for the inpatient rehabilitation unit. *Am J Phys Med Rehabil* 2004;83:65-8. doi: 10.1097/01.PHM.0000104666.88102.99.
2. Miller SJ. Death resulting from overzealous total parenteral nutrition: the refeeding syndrome revisited. *Nutr Clin Pract* 2008;23:166-71. doi: 10.1177/0884533608314538.
3. Gonzalez Avila G, Fajardo Rodriguez A, Gonzalez Figueroa E. [The incidence of the refeeding syndrome in cancer patients who receive artificial nutritional treatment]. *Nutr Hosp* 1996;11:98-101.
4. Saito T, Tojo K, Miyashita Y, Tominaga M, Masai A, Tajima N. Acute liver damage and subsequent hypophosphatemia in malnourished patients: case reports and review of literature. *Int J Eat Disord* 2008;41:188-92. doi: 10.1002/eat.20476.
5. Lauts NM. Management of the patient with refeeding syndrome. *J Infus Nurs* 2005;28:337-42. doi: 10.1097/00129804-200509000-00007.
6. O'Connor G, Nicholls D. Refeeding hypophosphatemia in adolescents with anorexia nervosa: a systematic review. *Nutr Clin Pract* 2013;28:358-64. doi: 10.1177/0884533613476892.
7. Mehler PS, Winkelman AB, Andersen DM, Gaudiani JL. Nutritional rehabilitation: practical guidelines for refeeding the anorectic patient. *J Nutr Metab* 2010;2010. <https://doi.org/10.1155/2010/625782>.
8. Barak V, Schwartz A, Kalickman I, Nisman B, Gurman G, Shoenfeld Y. Prevalence of hypophosphatemia in sepsis and infection: the role of cytokines. *Am J Med* 1998;104:40-7. doi: 10.1016/s0002-9343(97)00275-1.
9. Fan CG, Ren JA, Wang XB, Li JS. Refeeding syndrome in patients with gastrointestinal fistula. *Nutrition* 2004;20:346-50. doi: 10.1016/j.nut.2003.12.005.
10. Solomon SM, Kirby DF. The refeeding syndrome: a review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:90-7. DOI: 10.1177/014860719001400190.
11. Shiber JR, Mattu A. Serum phosphate abnormalities in the emergency department. *J Emerg Med* 2002;23:395-400. doi: 10.1016/s0736-4679(02)00578-4.
12. Dwyer K, Barone JE, Rogers JF. Severe hypophosphatemia in postoperative patients. *Nutr Clin Pract* 1992;7:279-83. doi: 10.1177/0115426592007006279.
13. Brooks MJ, Melnik G. The refeeding syndrome: an approach to understanding its complications and preventing its occurrence. *Pharmacotherapy* 1995;15:713-26.
14. Marinella MA. Refeeding syndrome and hypophosphatemia. *J Intensive Care Med* 2005;20:155-9. doi: 10.1177/0885066605275326.
15. Schnitker MA, Mattman PE, Bliss TL. A clinical study of malnutrition in Japanese prisoners of war. *Ann Intern Med* 1951;35:69-96. doi: 10.7326/0003-4819-35-1-69.
16. Crook MA, Hally V, Panteli JV. The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition* 2001;17:632-7. doi: 10.1016/s0899-9007(01)00542-1.
17. Newman JH, Neff TA, Ziporin P. Acute respiratory failure associated with hypophosphatemia. *N Engl J Med* 1977;296:1101-3. DOI: 10.1056/NEJM197705122961908.
18. Kagansky N, Levy S, Koren-Morag N, Berger D, Knobler H. Hypophosphataemia in old patients is associated with the refeeding syndrome and reduced survival. *J Intern Med* 2005;257:461-8. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01457.x.
19. Marinella MA, Markert RJ. Admission serum albumin level and length of hospitalization in elderly patients. *South Med J* 1998;91:851-4. doi: 10.1097/00007611-199809000-00009.
20. Marinella MA. Refeeding syndrome in cancer patients. *Int J Clin Pract* 2008;62:460-5. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01674.x.
21. Crook MA. Lipid clearance and total parenteral nutrition: the importance of monitoring plasma lipids. *Nutrition* 2000;16:774-5. DOI: 10.1016/S0899-9007(00)00381-6.
22. Ornstein RM, Golden NH, Jacobson MS, Shenker IR. Hypophosphatemia during nutritional rehabilitation in anorexia nervosa: implications for refeeding and monitoring. *J Adolesc Health* 2003;32:83-8. doi: 10.1016/s1054-139x(02)00456-1.
23. Btaiche IF and Khalidi N. Metabolic complications of parenteral nutrition in adults, part 1. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61:1938-49. DOI: 10.1093/ajhp/61.18.1938.
24. Marinella MA, Burdette SD. Visual diagnosis in emergency medicine. Hypokalemia-induced QT interval prolongation. *J Emerg Med* 2000;19:375-6. doi: 10.1016/s0736-4679(00)00265-1.
25. Crook MA, Panteli JV. The refeeding syndrome and hypophosphatemia in the elderly. *J Intern Med* 2005;257:397-8. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01492.x.
26. Rosen GH, Boullata JI, O'Rangers EA, Enow NB, Shin B. Intravenous phosphate repletion regimen for critically ill patients with moderate hypophosphatemia. *Crit Care Med* 1995;23:1204-10. doi: 10.1097/00003246-199507000-00009.