

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

MORBIMORTALIDAD RELACIONADA A LA COLOCACION DE CATETERES DE ESTANCIA PROLONGADA EN PACIENTE ONCOLOGICO PEDIATRICO

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:

CIRUGÍA PEDIATRICA

P R E S E N T A

DR. HUGO RAFAEL RUEDA OCHOA

TUTOR DE TESIS DR. JOSÉ MANUEL RUANO AGUILAR

MÉXICO D.F. ABRIL 2015







UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Presenta

Dr. Hugo Rafael Rueda Ochoa.

Cirugía Pediátrica.

Dra. Claudia Cejudo Rodríguez.

Pediatría Médica

Tutor de Tesis.

Dr. José Manuel Ruano Aguilar.

Coautores:

Dr. Carlos Alberto Calderón Elvir *.

Dr. Pedro Gutiérrez Castrellón **.

^{*} Médico adscrito al departamento de cirugía oncológica INP.

^{*}Médico adscrito Departamento de Investigación y bioestadística INP.

HOJA DE APROBACION

Morbimortalidad relacionada a la colocación de catéteres de estancia prolongada en paciente oncológico pediátrico.

Dra. Alessandra Carnevale Cantoni. Directora general INP

Dr Luis Heshiki Nakandakari. Jele del departamento de enseñanza y posgrado INP

Dr. José Manuel Ruano Aguilar. Tutor de tésis Dr. Pedro Sánchez Márquez Subdirector gral. Enseñanza

Dr. Jorge E. Maza Matlejos. Profesor titular del curso.

Dr. Pedro Gutterrez Castrellón. Dpto. Estadística INP.

Agradecimientos.

A Dios por haberme permitido llegar hasta aquí.

A mis padres:

Niño y Estela, por su amor, ejemplo, educación a todo lo largo de mi vida.

A mis hermanos:

Paco, Ana, Celina, Aida e Ismael, por su cariño y ejemplo, dios nos puso en esta familia, que debe permanecer unida, aún sin Nano.

A Tere:

Por su amor, apoyo silente y comprensión, gracias, sigamos......

A mis hijas:

Karla y Eunice, por ser mi motivo para esforzarme y aprender más, falta aún como Padre.

A los Niños:

Por permitirme aprender de ellos, de sus enseñanzas diarias y ser motivo de mi quehacer.

A mis Maestros:

Por su amistad y enseñanza, mi gratitud eterna, por ayudarme a mi formación integral como cirujano y como persona.

A mis compañeros residentes:

Por su compañía, su enseñanza y apoyo, estamos unidos por esta gran escuela de Cirugía Pediátrica del INP.

ÍNDICE

1. RESUMEN		6
2. MATERIAL Y MÉT	ODOS	8
3. RESULTADOS		9
4. DISCUSIÓN		12
5. BIBLIOGRAFÍA		16

RESUMEN.

- Introducción.- La colocación de catéteres de estancia prolongada fue descrita por primera vez en 1973 por Broviac, para la administración de nutrición parenteral total, posteriormente modificado por Hickman en 1975, su colocación se ha incrementado, con la finalidad de disminuir las complicaciones de los accesos venosos, siendo los pacientes con enfermedades crónicas y hematoncológicas, los candidatos para su colocación y para los que es necesario obtener un acceso venosos central de larga duración, el que a su vez nos permita disminuir la morbiletalidad relacionada al catéter
- Objetivo.- Analizar los aspectos clínicos, hematólogicos, diagnóstico primario oncológico, edad de pacientes menores de 18 años a los que se les colocó un catéter de estancia prolongada y detectar sus complicaciones y determinar conducta para resolución de las mismas.
- **Diseño.-** Estudio retrolectivo, descriptivo, observacional y clínico
- Material y Métodos.- Se incluyeron los expedientes clínicos pacientes en quienes se les colocó un catéter de estancia prolongada en un periodo de Enero de 1990 a Diciembre 1995, se tabularon diagnóstico oncológico, edad, sexo, tipo de catéter colocado, vena utilizada para su colocación, complicaciones temprana y tardías, clasificándose en infecciosas y obstructivas, así como parámetros hematólogicos a su colocación y retiro y si se logró el aislamiento de germen del catéter o sangre periférica.
- Resultados.- Se incluyeron en este estudio un total de 119 pacientes, 68 del sexo masculino (42%) y 51 femeninos (58%), con edad media de 6 años, se colocaron 72 catéteres tipo externo y 47 tipo interno con estancia en días / catéter de 107 y 232 días respectivamente siendo estadísticamente significativo P=0.0006 (Anova). El diagnóstico oncológico a su colocación fue de Leucemia en 25 pacientes (21%) Osteosarcoma 20 (16.8%), Nauroblastoma 11 (9.2%) Tumor Wilms 11 (9.2%) El sitio anatómico de colocación fue vena yugular interna en 60 pacientes (59.4%). Yugular externa 44 (37%). Las complicaciones más frecuentes observadas tanto temprana como tardía para los dos tipos de catéteres fue la índole infecciosa con mayor presentación de las mismas en el catéter tipo externo con razón de momios 1.5. El germen se logró aislar en 49 pacientes (41.1%) de los que en 23 (47%) se identificó estafilococo epidermidis. El motivo de retiro en 46 pacientes fue el proceso infeccioso (36%) muerte no relacionada al catéter 24 (20%) fin de tratamiento oncológico 21 (18%) ruptura 7 (6%) la que se presentó únicamente en catéteres externos, endocarditis bacteriana 5 (4.5%).

- Conclusiones.- Los catéteres de estancia prolongada son ideales para pacientes que requieren un acceso vascular de tiempo prolongada, siendo los catéteres de tipo interno los más recomendables por su estancia en el paciente y menos complicaciones, solo influye en su estancia la edad, en menores de un año, la complicación más frecuente es la infección por lo que se justifica el manejo empírico de la misma a sabiendas de que el germen más frecuente es el estafilococo epidermidis.
- Palabras Clave.- Acceso vascular, catéter de estancia prolongada, complicación.

<u>Material y Métodos.-</u> Se revisaron retroelectivamente los expedientes de todos los pacientes con padecimiento oncológico en quienes se instaló un catéter de estancia prolongada en el periodo de Enero de 1990 a Diciembre de 1995, por el departamento de cirugía oncológica del INP de la SS en la Ciudad de México.

Se registró el género, la edad al momento de la cirugía, el diagnóstico oncológico primario, sitio anatómico de la colocación (vena utilizada). Se determinó en forma preoperatoria en todos los casos: hemoglobina, leucocitos, neutrofilos y plaquetas, al momento del retiro estas misma determinaciones fueron realizadas, se investigó también en que se utilizó el catéter (quimioterapia, alimentación parenteral, antibióticos).

La técnica de instalación del catéter fue de acuerdo al tipo del mismo, en caso de catéter interno, el que es un sistema implantable que consiste en una línea de acceso vascular y un reservorio, unidos por medio de un conector (Gynes). El reservorio consta de una pequeña membrana de silicón rodeado por un material biocompatible que puede ser de titanio, titanio recubierto de plástico ligero llamado polisulfona. (foto Clínica 1)

El reservorio se implanta bajo la piel si fijarlo a las fascia muscular. Dicho reservorio es conectado en forma segura y confiable a un catéter que puede ser de silicón o poliuretano. Generalmente es de una sola vía. Los catéteres externos tipo Hickman y Broviac, están especialmente diseñados con silicón grado médico, con un colchón de dacrón, el que una vez instalado en el tejido subcutáneo produce fibrosis y previene la migración o movilización accidental del catéter. (foto Clínica 2)

El catéter Broviac mide 90 cms de longitud y 0.6mm de diámetro y está impregnado de bario para ser radioopaco; el catéter Hickman es una modificación con un diámetro mayor para facilitar la administración y toma de líquidos espesos (sangre etc.), posee además en la parte final un tapón de plástico adaptado para inyectar a través de él. El túnel subcutáneo que se realiza entre el acceso vascular y la salida del catéter es mayor de 15 cms.

El colchón de dacrón debe de quedar localizado a la mitad de las dos incisiones. Todos los catéteres fueron colocados en la sala de operaciones mediante venodisección, con anestesia general o sedación intravenosa con vigilancia de un médico anestesiólogo y con control radiológico trans y posoperatorio para verificar la posición de la punta del catéter en la vena a su entrada a la aurícula derecha.

En ambos tipos de catéteres se investigó el tiempo de estancia (días/catéter), motivo del retiro del catéter, complicaciones tempranas (<30 días) y tardías (>30 días), así como la frecuencia del germen infeccioso aislado tanto el catéter como de sangre periférica.

La información se descubrió numéricamente mediante medidas de tendencia central y de dispersión. Respecto a la estadística inferencial el tipo de catéter de estancia prolongada

instalado. Cuando la variable respuesta fue de tipo continuo, se contrastó mediante análisis de varianza.

Resultados.- Se incluyeron los expedientes clínicos de 119 pacientes con diagnóstico oncológico en quienes se les instaló un catéter de estancia prolongada que fueron atendidos en el departamento de cirugía oncológica del Instituto Nacional de Pediatría y en quienes se cumplieron criterios de inclusión. Presentamos nuestra experiencia en el INP en el periodo de Enero de 1990 a Diciembre de 1995, en el que se incluyeron 119 pacientes, 68 del sexo masculino (58%) y 51 femeninos (42%) al momento de la cirugía se presentó un promedio de 6 años de edad (con rango desde 0.17 a 16 años) que requirieron de un acceso vascular, se empleó el catéter tipo externo, con una frecuencia de 72 y el catéter tipo interno en 47 pacientes.

La distribución de acuerdo con los principales padecimientos oncológicos en orden de frecuencia fueron: leucemia 25 pacientes (21%), Osteosarcoma 20 pacientes (16.8%) Neuroblastoma y tumor de Wilms en 11 pacientes (9.2%) respectivamente, Rabdomiosarcoma, Retinoblastoma y tumor de senos endodermicos en nueve casos cada uno (7.6%), tumor germinal 5 pacientes (4.2%) tumor neuroectodermico 3 pacientes (2.5%) y otros padecimientos en 15 pacientes (12.6%)

Diagnóstico	No.	%	Diagnóstico	No.	%	Diagnóstico	No.	%
Leucemia	25	21	RMS	9	7.6	TNE	3	2.5
Osteosarcoma	20	16.8	RTB	9	7.6	Otros	15	12.6
Neuroblastoma	11	9.2	TSE	9	7.6			
T. Wilms	11	9.2	T. germinal	5	4.2	total = 119 (100%))

RMS=rabdomiosarcoma. RTB=retinoblastoma. TSE=tumor de senos endodermicos. TNE=tumor neuroectódermico

En 104 pacientes (87.4%) fueron colocados en la vena cava superior se utilizó como acceso vascular la vena yugular interna en 60 pacientes (59.4%) y la vena yugular externa en 44 pacientes (37%). Los 15 catéteres restantes (12.6%) se instalaron en la vena cava inferior en 9 se utilizó la vena safena como acceso (7.6%) y en 6 (5%) la vena femoral. Al finalizar el procedimiento de manera invariable siempre se corroboró la posición correcta mediante rayos X.

	C. Interno N°	(%)	C. Externo N°	(%)	total	total (%)
V. Yugular Int.	29	24.36	31	26.05	60	59.4
V. Yugular ext.	15	12.69	29	24.36	44	37
V. femoral.	-	-	6	5.04	6	5
V. safena.	3	2.52	6	5.04	9	7.6

Una vez instalados se utilizó para quimioterapia en 60 pacientes (59.42%) quimioterapia y antibióticos en 57 (47.8%) y quimioterapia con nutrición parenteral total en 2 (16.8%) realizamos análisis estadístico para determinar las complicaciones tempranas y tardías de acuerdo al tipo de catéter de permanencia.

Complicaciones tempranas por tipo de catéter

	Frecuencia +(%)	Frecuencia -(%)	Total
Catéter externo	17 (23.6%)	55 (76.4%)	72
Catéter interno	8 (17%)	39 (83%)	47

razón de momios = 1.5

Complicaciones tardías por tipo de catéter

	Frecuencia +(%)	Frecuencia -(%)	Total
Catéter externo	38 (52.7%)	34 (47.3%)	72
Catéter interno	24 (51%)	23 (49%)	47

razón de momios = 1

Complicaciones tempranas y tardías más frecuentes

Tempranas	N°	(%)	Tardías	N°	(%)	total N°	(%)
Infección	11	44	Infección	50	80.6	61	51.26
Ruptura	5	20	Obstrucción	4	6.4	9	7.56
Obstrucción	3	12.5	Endocarditis	3	4.8	6	5.04
Dislocación	3	12.5	Ruptura	3	4.8	6	5.04
otros	2	8	Exposición	2	3.2	4	3.36

De 72 pacientes con catéter externo su estancia en días catéter su promedio fue de 107 + - 125 días con una mediana de 71.5 días para catéter tipo interno que fueron 47 años instalados con una estancia promedio de 2342.7 +- 242 días con una mediana de 190 días de estancia en días catéter, siendo esto estadísticamente significativo (p=0.0006 Anova)

Tipo de Catéter	Número instalado	Estancia días/catéter	Mediana días catéter
Catéter externo	72	107.1 +- 125	71.5
Catéter interno	47	232.7 +- 242	190

P=0.0006 (Anova)

El proceso infeccioso juega un papel muy importante en cuanto al retiro del mismo, así como el germen encontrado para cada tipo de catéter, coincidiendo con lo descrito en la literatura como la complicación más grave y frecuente en este tipo de catéteres.

Motivo de retiro del catéter

Causa	Número	%
Infección	46	86.13%
Muerte no relacionada a catéter	24	20.2%
Finalizaron tratamiento oncológico	21	17.6%
Ruptura del catéter	7	5.9%
Endocarditis	5	4.2%

El germen lo logramos aislar del catéter o bien de sangre periférica con un aislamiento de germen similar para ambos tipo de catéter.

	(+)	(%)	(-)	(%)	total
Catéter externo	29	40	43	60	72
Catéter interno	20	42	27	58	47

De los cultivos positivos obtenidos en ambos tipos de catéteres (41.1%) el germen aislado con mayor frecuencia fue el Estafilococo epidermidis.

Agente cultivado	Número	(%)
Estafilococo epidermidis	23	49
Candida a	8	16.3
e. Coli.	7	14.2
Klebsiella sp.	5	10.2
Otros	6	12.2

La obstrucción intraluminal del catéter ocurrió en 13.4% por lo que se utilizaron medicamentos para su resolución, como la heparina en 12 casos (79%), estreptoquinasa, cuando estuvo disponible en dos casos (12.5%), uroquinasa en uno (6.2%) y bicarbonato de sodio en un pacientes (6.5%).

En nueve pacientes se resolvió la obstrucción (56.25%), en el restante no fue así y en algunas ocasiones se produjo ruptura del catéter, principalmente de los tipo externo por su propia condición en la que queda un segmento de catéter extracorporal.

Una vez obtenidos los datos generales del estudio tratamos de dilucidar el por qué los catéteres tipo interno permanecen más tiempo en nuestros pacientes, así como presentan menos complicaciones, algunas de estas se explican por el propio manejo del catéter tal y

como: ruptura de la parte externa, mal manejo para su canulación (sin reglas de asepsia y antisepsia adecuadas) así mismo, queda expuesto a que el propio paciente ejerza tracción sobre el y lo retire de manera accidental.

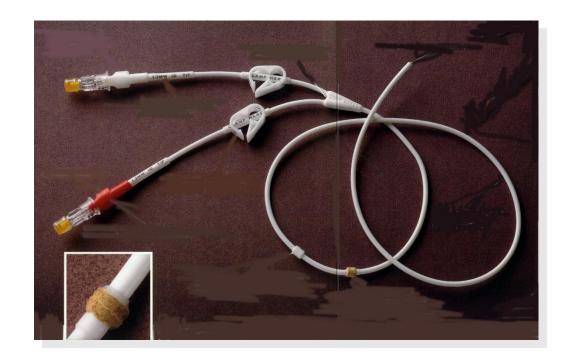
Analizamos todos los factores tal y como, edad, sexo, sitio de acceso vascular utilizado, parámetros hematológicos al colocarlo y al realizar su retiro encontrando, que en el grupo de edad, menores de un año que fueron 18 pacientes (5 del catéter tipo interno y 13 del tipo externo, que la duración fue menor en relación a el otro grupo de edad mayores de 1 año, con Kruskall Wallis de 0.002 y 0.058 respectivamente.

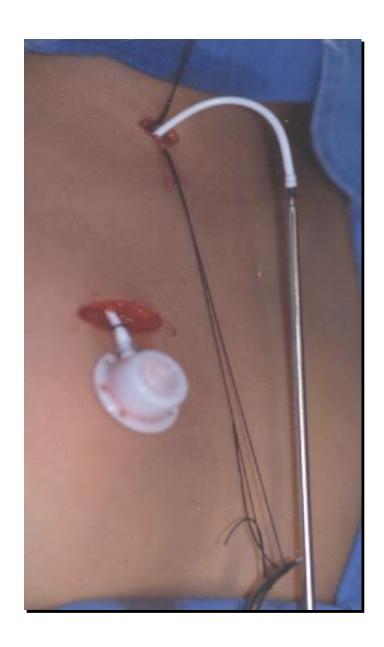
	0-1 año	estancia X/d	> 1 año	total	estancia X/d	K. Wallis
Catéter interno	5	159 d.	42	47	241 d.	0.058
Catéter externo	13	44 d.	59	72	121 d.	0.022

Discusión.- Desde la primera descripción de catéteres de estancia prolongada por Broviaca (1,2) su uso se ha incrementado enormemente, sin embargo, las complicaciones por su manejo son muchas por lo que se debe de realizar educación de el personal médico hasta los propios familiares del paciente, el proceso infeccioso reportado como el más importante, tanto para retiro, como causa de muerte o cuadros de sepsis (3, 5, 11, 12, 16, 17) continúa siendo el principal problema, tal y como lo demostramos en nuestro estudio en un 86%, y lo reportado en la literatura varía desde un 3% a hasta 60% (19, 20, 21) esto en países desarrollados o tercer mundo, en nuestro país no encontramos reportes similares en cuanto a la duración ni seguimiento de catéteres de permanencia en el paciente oncológico Pediátrico, por lo que concluimos lo siguiente.

- 1.- Son idóneos para obtener un acceso vascular de larga duración principalmente en pacientes con patología hematooncológica.
- 2.- se pueden colocar a cualquier edad, sin embargo se debe de realizar con precaución en paciente menores de 1 años ya que se demostró menor duración y si la colocación en estos es necesaria se debe de colocar el catéter tipo interno y de no contarse con este tipo de catéter y ser colocado un catéter tipo externo, se debe instruir adecuadamente a los familiares y personal médico y paramédico para uso y manejo adecuado y disminuir la morbilidad (20, 21)
- 3.- Indiscutiblemente el catéter de mayor duración menor complicaciones es el tipo interno, por lo que se debe instalar este siempre que sea posible.
- 4.- El agente infeccioso que se logró aislar con más frecuencia fue el estafilococo epidermidis, por lo que ante la sospecha de proceso infeccioso, está justificado el inicio de antibióticos específicos, independientemente si el proceso infeccioso es en el trayecto del catéter, reservorio, salida del catéter o bien, sepsis relacionada al uso del catéter.

- 5.- No tiene importancia alguna, en cuanto a la duración del catéter, el diagnóstico oncológico primario al realizar su colocación, ni parámetros hematológicos algunos.
- 6.- El acceso vascular para la línea venosa no tiene tampoco implicación en cuanto a la duración del catéter, sin embargo se debe de valorar cada paciente individualmente y tener en consideración que la punción de venas con técnica de seldinger puede producir lesiones a órganos vecinos (neumotórax, punción subclavia, etc) (18,19).
- 7.- Las indicaciones absolutas de su retiro son: Endocarditis que no responde al manejo antibiótico adecuado, datos de sepsis al usar del catéter, cultivo de catéter con más de 1000 UFC/ ml. colonización de el catéter por hongos (candida a) (22, 23, 24).





BIBLIOGRAFÍA

- 1. Broviac JW Cole JJ. Scribner BH: A silicone rubber atrial catheter for prolongued parerteral alimentation. Surg Gynecol Obst. 136:602-6, 1973.
- 2. Hickman RO, Bucker CP, Clift RA, et al: A modified right atrial catheter for acces to the venous system in marrow trasplant recipient. Surg Gynecol Obstet. 148:871-5, 1979.
- 3. King DM, Komer M, Hoffman J y Cols: Broviac catheter sepsis the natural history of an iatrogenic infection. J Pediatr Surg, 16:728-33, 1985.
- 4. Weber TR, West KW, Grosfield JL: Broviac central venous catheterization in infants and children. Am J Surg, 145:202-4, 1983.
- 5. Wiener ES: Catheter sepsis: The central venous line Achilles' Hell. Sem Pediatr Surg 4:207-13, 1995
- 6. Sadig HF, Devaskar S, Keenan W J, et al: Broviac catheterization in low blith weight infants: incidence an treatment of associated complications. Crit Care Med, 15:47-50, 1987.
- 7. Elchelberger M R, Rous P G, Hoelzer D J, et al: Percutaneos subclaur an venous catheters in neonates an children. J. Pediatr Surg 16: 547-53, 1981.
- 8. Wesley J R: Permanent central venous access devices. Semin Pediatr Surg 1: 188-121, 1992.
- 9. Wesenberg F, Flaatten H, Tanssen C W Jr. Central venous catheter with subcutaneous infection porth (port A Pediatr Hematol Oncol 10:223-9, 1993.
- Riikonen P, Saarinen U M, Lahteenoja et al: Management of indwelling central venous catheters in pediatric cancer patients with fever and neutropenia Scand J Infect Dis 25: 355-64, 1993.
- Ruano A J. Colocación y manejo de catéteres a permanencia. Rivera L R, (De).
 Diagnóstico del niño con cáncer. 1a de Madrid Mosby/Doyma Libros 1994;91-94
- Goutail-Falud M, Sfez M, Berg A y Cols: Central venous catheter-related complications in newborns and infants, a 587 case survey. J Pediatr Surg, 26:645-50, 1991.
- 13. Loeff DS, Matesk ME, Black RE y Cols: Insertation of small central venous catheter in neonates and young infants J. Pediatr Surg, 17:944-49, 1982.
- 14. Dolcour J L, Bose C L: Percutaneous insertion of silastic central venosus catheter in newborn infant, Pediatr 70:484-86, 1982.
- 15. Barzagui A, Dem Orto N, Rovelli A, Rizzari C, et al: Central venous catheter care in patients with hematoess in children with inmalignancy. J Pediatr Surg, 27:609-11, 1992.

- 16. Wang EE, Prober CG, Ford-Jones L, et al: The management of central intravenous catheter infections. Pediatr Infect Dis, 3:110-13, 1984.
- 17. Sitzmann JV, Towwnsend TR, Suker MC, et al: Septic an technical complications of central venous catheterization: A prospective study of 206 consecutive patients. Ann Surg 202:766-70, 1985.
- 18. Kohli-Kumar M, Rich AJ, Pearson AW, et al: Comparison of saphenous versus yugular veins for central acces en children with inmalignancy. J Pediatr Surg, 27:609-11, 1992.
- 19. Ingram J, Weitzman S, Greenberg M L, et al: Complications of indwelling venous access lines in the pediatric hematology patient: A prospective comparison of external venous catheters and subcutaneous ports. Am J Pediatr Hematol Oncol 13:130-36, 1991.
- 20. Wiener E S, Mc Guire P, Stolar CJH, et al: The CCSG prospective study of venous access devices: An analysis of insertions and causes for removal J Pediatr Surg 27:153-64, 1992.
- 21. Gorelick M H, Owenr W C, Seibel N L, et al: Lack of association between neutropenia and the incidence of bacteremia associated with indwelling central venous catheters in febrile pediatric cancer patients. Pediatr Infect Dis J, 108:71-81, 1988
- 22. Breaux C W Jr, Duke D, Georgeson K E. et al: Calcium phosphate crystal occlusion of central venous catheters used for total parenteral nutrition in infants and children. Prevention and treatment. J Pediatr Surg 22:829-32, 1987.
- 23. Shulman R J, Reed T, Pitre D et al: Use of hydrochloric acid to clear obstructed central venous catheters. J Parenter Enter Nutr 12:509-10, 1988.
- 24. Winthrop AL, Wesson DE: Urekinasa in the treatment of occluded central venous catheters in children. J Pediatr Surg, 19:536-38, 1984.
- 25. La Quaglia M P, Caldwell C, Lucas A, et al: A prospective randomized double-blind trial of bolus urokinase in the treatment of established Hickman catheter sepsis in children J Pediatr Surg 29:742-5, 1994.
- 26. Pottercher T y cols: tromogenicity of central venous catheters: Prospective study of polythene silicone and polyurethane catheters with phlebography or post mortem examination. Europ J Anesth, 1:361-65, 1984.
- 27. Fonkalsrud E W, Ament M E, Berguist W E, Burke M: Occlusion of the vena cava in infants receiving central venous hyperalimentations. Surg GynecolObstet 154:189-92, 1982.

28. Clark-Christoff N, Watters VA, Sparks W, et al: Use of triple-lumen subclavian catheters for administration of parenteral nutrition. J. Parenter Enter Nutr 16:403-7, 1992.