

11237

120

201



Universidad Nacional Autónoma de México

Hospital Infantil de México

"Federico Gómez"

EMPIEMA POR *S. pneumoniae*.

Experiencia de 10 años.

Tesis de Postgrado

para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

P r e s e n t a :

Dr. Enrique Gerardo Ortiz de la O.

Asesor: Dr. Demóstenes Gómez Barreto



1989

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

INDICE.

INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	5
MATERIAL Y METODOS	6
RESULTADOS	7
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFIA	27

INTRODUCCION

Existen varias alteraciones patológicas que pueden afectar la pleura y el espacio pleural, constituyendo una causa importante de morbilidad en la edad pediátrica. El empiema pleural de el niño es una enfermedad grave, con severos trastornos pulmonares sistémicos, que pueden acompañarse de destrucción del parénquima pulmonar y fibrotórax (1).

Los gérmenes que con mayor frecuencia se aíslan en los empiemas de los niños son: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, estos tres gérmenes representan el 90% de las etiologías de los derrames pleurales bacterianos en niños (2).

En la época preantibiótica el germen más usual era el *Streptococcus pneumoniae* y actualmente el *Staphylococcus aureus* es el más frecuente. Bacterias anaerobias rara vez se aíslan de empiema en niños, en cambio en los adultos se han cultivado hasta en un 76% (2, 3, 4).

La mayoría de los empiemas pleurales son secundarios a infecciones o patología pulmonar como: neumonías, abscesos pulmonares o fistulas broncopleurales. En el 44% de las neumonías agudas bacterianas adquiridas en la comunidad podemos encontrar derrames paraneumónicos; la mayoría de ellos se resuelven con el tratamiento antibiótico de la neumonía, un 5% pueden evolucionar a empiema especialmente cuando el tratamiento con antibiótico no se instala en forma temprana (2, 5, 13).

En tres reportes recientes el empiema fué una complicación de 4/43 pacientes con neumonía por Haemophilus, Influenza tipo B, 9/21 pacientes con neumonía por streptococo pneumoniae y en 57/79 pacientes con neumonía por stafilococo aureus. (6,7,8).

El 60% a 70% de los empiemas se presenta durante los primeros 2 años de vida y un 40% a 50% en el grupo de edad entre 7 y 24 meses. (2,9).

En los países donde hay estaciones la incidencia de empiemas pleurales es mayor durante el invierno y primavera. (2).

En todos los grupos de edad, esta entidad ocurre más a menudo en hombres que en las mujeres.

Clinicamente los signos y síntomas más frecuentes son fiebre, tos y disnea. Los niños mayores se pueden quejar de dolor torácico o pleurítico durante la inspiración o con la tos por el estiramiento y compromiso de la pleura parietal. No es infrecuente encontrar pacientes con signos y síntomas que sugieren alteración abdominal cuando la verdadera causa del problema está a nivel pulmonar o pleural.

La radiografía de tórax es obviamente el examen más importante en el diagnóstico de un derrame pleural. Se requieren entre 250-500 mlts de líquido para que un derrame se pueda ver en la radiografía tomada de pie. Pneumatocele o pseudoquisto que contienen aire de paredes delgadas se aprecian en un 10% a 20% (2), de los niños con empiema especialmente en fase resolutiva. La presencia de neumatocelos es muy sugestiva de una etiología estafilocócica (2,10), sin ser patognomónica ya que se ha encontrado asociado con otras bacterias como Streptococo Pneumoniae, Streptococo B

hemolítico del grupo A., etc.

Los pneumatoceles en general desaparecen con el tratamiento médico en 2 o 3 meses. Se puede presentar Neumotorax como una complicación de la toracocentesis o por ruptura de un Neumatocela; ocurre en un 25% de los empiemas *Streptococo Aureus* y menos frecuente con otros germenés. (2,11).

El tratamiento del Empiema Pleural secundario a proceso infeccioso continúa dando lugar a discusión sin embargo no hay duda que la base del tratamiento es la administración de antibióticos por vía parenteral quirúrgicamente la discusión estriba en hacer aspiraciones repetidas del Empiema o bien aplicar una sonda de drenaje o realizar toracotomía abierta en forma temprana sobre todo cuando hay falla de la terapia convencional. (6,12,14).

La corriente actual es la aplicación de medidas conservadoras como es la aplicación de sonda de drenaje más antioticooterapia y se ha llegado a la conclusión que en solo raras ocasiones es necesario la Toracotomía abierta, estas ocasiones podrían ser: persistencia de la fiebre, con una elevada cuenta de leucocitos, insuficiencia respiratoria y persistencia de líquido pleural ha pesar de un tratamiento adecuado con antibióticos y tubo de drenaje durante tres semanas, (12).

En relación a Empiemas por *Streptococo Pneumoniae*, Murphy señala en su estudio de 9 casos, que el solo tratamiento antibiótico con drenaje fué éxito en todos los casos, (6).

Hay que tomar en cuenta que en los últimos años se han reportado cepas de *Streptococo Pneumoniae* resistentes a penicilina por lo que en casos que es ten evolucionado torpidamente al tratamiento hay que solicitar sensibilidad

de la cepa aislada.

El propósito de nuestro estudio es reportar la experiencia del Hospital Infantil de México en relación a Epiemia por Streptococo y comparar nuestros resultados con los de la Literatura Internacional.

OBJETIVO

Conocer prevalencia del Emplema Pleural producido por streptococo pneumoniae así como su Historia Natural y respuesta al tratamiento médico y quirúrgico.

MATERIAL Y METODOS

Fué un estudio retrospectivo llevado a cabo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Se revisaron los expedientes desde Junio de 1979 hasta Junio de 1989.

Hubo 73,448 ingresos de estos 308 (0.41%) presentaron derrames pleurales de diferentes etiología y en sólo 12 (3.6%) pacientes se demostró en líquido pleural *streptococo pneumoniae*, se excluyeron de estudio a los pacientes que tenían frotis positivo de aspirado bronquial pero el cultivo fué negativo para *streptococo pneumoniae*.

Se tomó encuesta los datos referidos a edad, sexo, procedencia, estado nutricional, diagnóstico clínico de ingreso y patología subyacente, evolución clínica y tratamiento médico así como procedimientos quirúrgicos realizados.

A todos los pacientes se les realizó punción pleural, la mayoría se hizo al ingreso al hospital, todas las muestras se mandaron a cultivo, en todos los pacientes se buscó Bacilos Ácido Alcohol Resistente siendo estos negativos, a cinco pacientes se les tomó hemocultivo y citoquímico de líquido pleural. El Gram de secreción pleural se realizó a siete de nuestros pacientes.

RESULTADOS

Después de analizar los expedientes clínicos obtuvimos los siguientes resultados: ocho pacientes son del Estado de México, tres de provincia y uno del Distrito Federal. (Gráfica 1)

DERRAMES PLEURALES POR NEUMOCOCCO

LUGAR DE ORIGEN	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
Distrito Federal	1	8.3 %
Estado de México	8	66.6 %
Hidalgo	2	16.6 %
Guerrero	1	8.3 %

En relación al sexo se encontrarán siete pacientes del sexo femenino y cinco del sexo masculino. (Gráfica 2)

SEXO	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Femenino	7	58.3 %
Masculino	5	41.7 %
Totales	12	100.0 %

La edad de los pacientes va desde los cuatro meses hasta los once años con una media de 2.5 años y el grupo más afectado fueron los lactantes. (Gráfica 3)

DISTRIBUCION POR EDAD

	<u>EDAD</u>	<u>PORCENTAJE</u>
Lactantes	9	75.0 %
Preescolares	2	16.6 %
Escolares	1	8.3 %
Adolecentes	0	0.0 %
Totales	12	100.0 %

El estado nutricional se muestra a continuación: (Gráfica 4)

<u>ESTADO NUTRICIONAL</u>	<u>NÚMERO DE CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
Eutrofos	4	33.0 %
Desnutrición I Grado	3	25.0 %
Desnutrición II Grado	5	42.0 %
Desnutrición III Grado	0	0.0 %
Totales	12	100.0 %

Los medicamentos previos administrados a los pacientes fueron generalmente antihistamínicos o antipiréticos, sólo dos pacientes recibieron antibióticos a dosis adecuadas por un espacio de cinco y ocho días respectivamente.

(Gráfica 5)

MEDICAMENTOS PREVIOS ADMINISTRADOS	NÚMERO DE PACIENTES
Antihistamínicos	3
Antipiréticos	10
Penicilina Procaínica	2
No especificados	2

Los síntomas principales fueron: fiebre, dificultad respiratoria y tos (Tabla inferior), dos de nuestros pacientes presentaron distensión abdominal, se les tomó Radiografía donde se encontraron niveles hidroaéreos haciendo el Diagnóstico Ileo, el cual se resolvió médicamente. (Gráfica 6)

DERRAMES PLEURALES POR NEUMOCOCCO

SIGNOS Y SÍNTOMAS PRINCIPALES	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
Fiebre	11	91.6 %
Dificultad respiratoria	11	91.6 %
Tos	10	83.3 %
Dolor Torácico	2	16.6 %
Diarrea	3	25.0 %
Rinorrea	2	16.6 %
Distensión abdominal	2	16.6 %
Irritabilidad*	1	8.3 %

* Ha éste paciente se le realizó Punción pleural la cual fue negativa.

La duración de la fiebre después de iniciar el manejo antimicrobiano

adecuado fué variable, va desde tres días hasta veintiocho días con una media de 16.5 días.

DERRAMES PLEURALES POR NEUMOCOCCO

NÚMERO DE PACIENTE	DURACION DE LA FIEBRE
1	13 días
2	18 días
3	28 días
4	20 días
5	11 días
6	20 días
7	26 días
8	17 días
9	20 días
10	3 días
11	6 días
12	17 días
Promedio	16.5 días

En relación a los exámenes de laboratorio la Biometría Hemática nos mostro una Hemoglobina menor de 10 en tres pacientes y cinco pacientes presentarán leucitosis mayor de 20,000. (Gráfica 8)

No. de Pacientes	Hb	Hto	Leucocitos	Segmentados	Bandas
1	10.7	33	11,100	54	6
2	6.4	25	43,700	74	4
3	12.9	41	8,000	81	2
4	11.7	36	14,200	63	3
5	10.0	30	34,300	73	1
6	11.4	36	6727	71	1
7	10.1	30	22,500	64	10
8	10.5	32	21,700	62	1
9	11.0	39		53	20
10	9.4	28	22,400	49	9
11	10.2	38	12,000	46	3
12	6.9	25	14,300	22	27
Promedio	10.2		19,176	59%	

En todos nuestros pacientes se observo una Biometría Hemática con franca desviación a la izquierda con cifras de leucocitos que van desde 6.727 hasta 43,700.

En la siguiente tabla se dan algunas características de los líquidos pleurales realizados algunos de los pacientes.

NO. DE PACIENTE	LEUCOCITOS	PROTEINA	GLUCOSA	PMN	MN	QHL
7	15,200	3600	43	90%	10%	No hay
8	30,000	3200	6	98%	2%	1719
9	Incontable	5380	12	85%	15%	----
10	5,000	859	75	-----		
11						
12 **	Incontable	520	16	-----		

** En los primeros seis pacientes no se realizó citoquímico del líquido pleural.

Todos los pacientes reportaron cultivo de líquido pleural positivo para neumococo en medios convencionales pero en uno sólo creció en cultivo para anaerobios y en el de aerobios fué negativo.

Se tomarón hemocultivos a cinco pacientes siendo todos negativos. La sensibilidad *in vitro* fué realizada a seis de los pacientes siendo estos sensibles a Eritromicina, Ampicilina y Penicilina.

Todos los pacientes tenían antecedentes de infecciones respiratorias previas frecuentes.

Nueve pacientes tenían afectado hemitorax derecho, dos pacientes hemitorax izquierdo y un paciente bilateral.

HEMITORAX AFECTADO	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
Derecho	9	75.0 %
Izquierdo	2	16.7 %
Bilateral	1	8.3 %
Totales	12	100.0 %

Los hallazgos radiográficos fueron los siguientes: en 4 pacientes reportaron imágenes compatibles con Neumatoceles, 4 pacientes con neumonía basal derecha, 3 pacientes con neumonía apical derecha y 1 paciente con neumonía basal izquierda.

REPORTE RADIOGRÁFICO	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
Neumatoceles	4	33.3 %
Neumonía Basal Derecha	4	33.3 %
Neumonía Apical Derecha	3	25.0 %
Neumonía Basal Izquierda	1	8.3 %
Total	12	100.0 %

En relación al tratamiento médico a 9 pacientes se inicio manejo con Diclouxacilina y Cloranfenicol cambiando posteriormente al cuarto día al recibir el resultado del cultivo a Penicilina hasta completar 21 días.

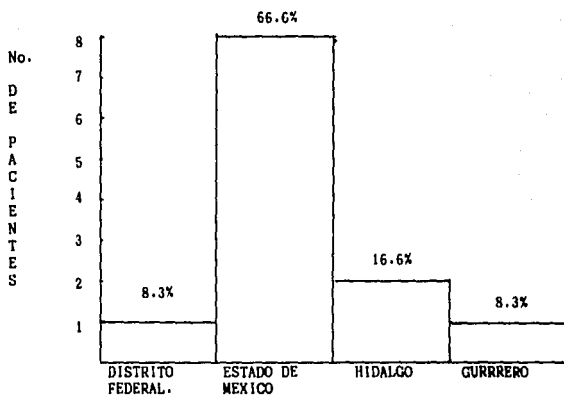
Un paciente inició con Cefuroxina y otro con Prostaflina y después continuarón con Penicilina en ambos casos. Sólo en un paciente se inició con Penicilina desde su ingreso.

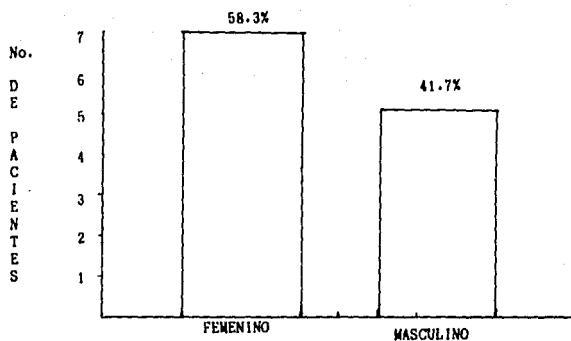
A tres pacientes sólo se les realizó punción diagnóstica, dos evolucionaron favorablemente y el tercero se le realizó decortificación izquierda por observarse imagen de absceso pulmonar. A los nueve pacientes restantes se les realizó punción pleural y colocación de sello de agua con succión continua. Seis pacientes presentaron fístula broncopleural la cual desapareció antes del retiro de la sonda, un paciente se operó seis días después de la colocación de la sonda pleural por presentar fístula broncopleural importante, se le realizó decortificación y segmentectomía.

Los datos encontrados en los reportes de Patología son los siguientes: en el primer paciente fibrosis pleural y pulmonar, necrosis e inflamación crónica inespecífica, en el segundo paciente reportaron Pleuritis fibrinopurulenta con fibrosis extensa, hemorragia y colapso alveolar.

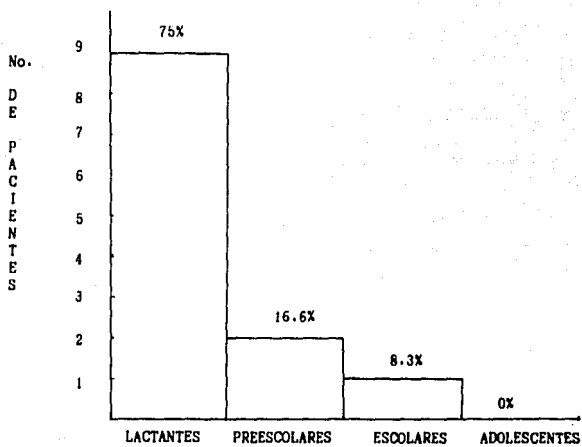
La duración promedio de la sonda pleural fué de 12 días con un rango de 4 a 25 días. El Gasto promedio de la sonda pleural en los primeros 5 días fué de 48.8 ml. y de la duración total de la sonda pleural fué de 39ml. día.

El tiempo promedio de hospitalización de los pacientes fué de 25.5 días con un rango de 13 días mínimo y 40 días máximo.

PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES**GRAFICA 1**

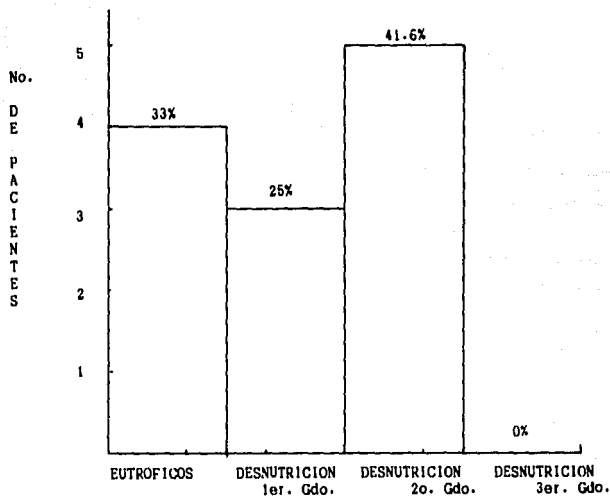
SEXO DE LOS PACIENTES**GRAFICA 2**

DISTRIBUCION POR EDAD

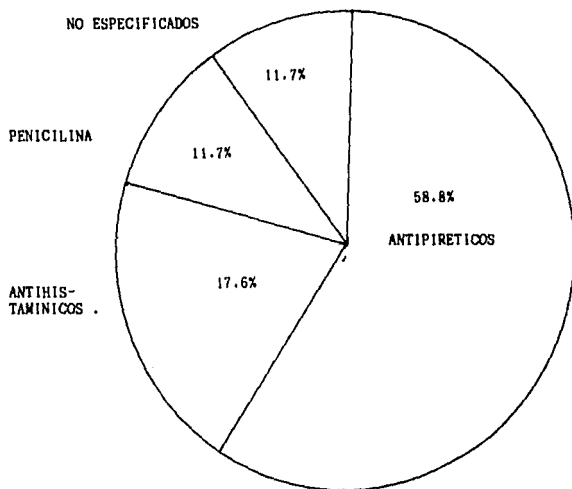


GRAFICA 3

GRADO DE NUTRICION



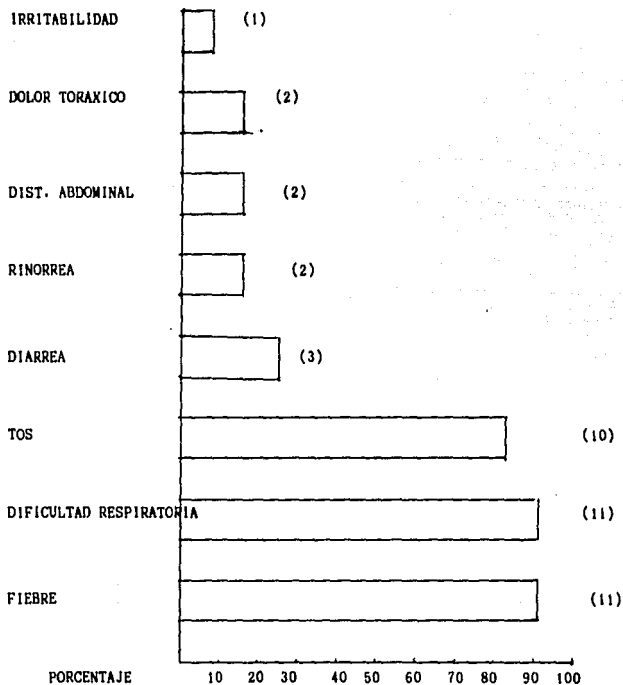
GRAFICA 4

**MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS ANTES
DE SU INGRESO****GRAFICA 5**

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

SINTOMAS PRINCIPALES

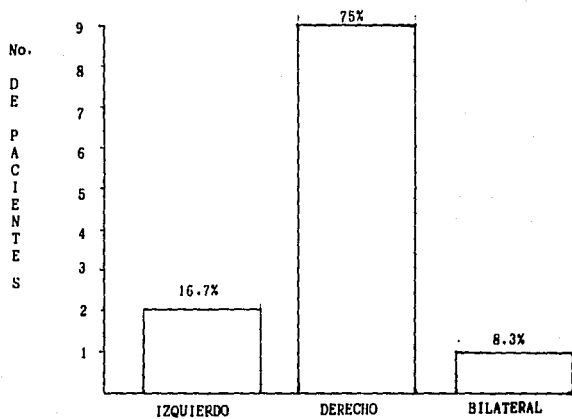
20



() No. DE PACIENTES.

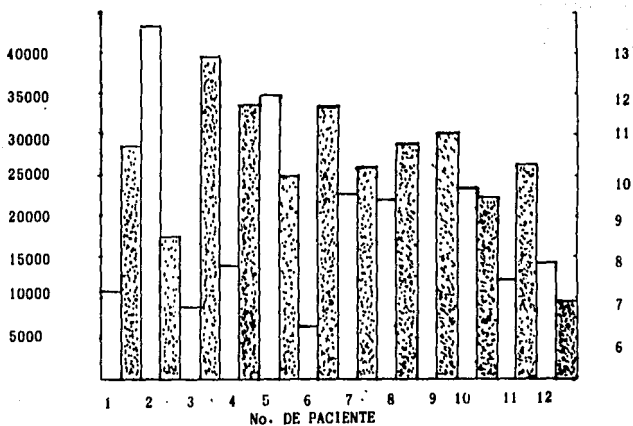
GRAFICA 6

HEMITORAX AFECTADO



GRAFICA 10

DATOS DE LABORATORIO



LEUCOCITOS.



HEMOGLOBINA.

GRAFICA 8

COMENTARIO

En la última década se han reportado diferencias en los procedimientos terapéuticos del empiema en la edad pediátrica. Estas diferencias reflejan no solamente diferencias en actitudes conservadoras o agresivas si no también diferencias en el tipo de pacientes. (15,16) La sociedad americana de torax, divide a los empiemas en tres estados, de acuerdo al curso y evolución de la enfermedad: 1.- Fase exudativa, 2.- fase fibrinopurulenta y 3.- fase organizativa. Considerando que los empiemas que se encuentran en fase exudativa son aquellos que se caracterizan por la presencia de líquido claro, escaso, con pocas células y el pulmón es fácilmente reexpandible. En la fase fibrinopurulenta existe gran cantidad de leucocitos polimorfonucleares y acumulo de fibrina siendo el pulmón menos reexpandible. La fase organizativa que se caracteriza por engrosamiento pleural con gran cantidad de fibroblastos que restringen la expansión pulmonar; definitivamente el conocimiento de esta diferencia nos puede ubicar e indicar la forma más adecuada de tratamiento. (2)

De nuestros 12 casos estudiados en 3 de ellos se llevo a cabo toracotomía con decorticación, ha pesar de haberse iniciado drenaje con sonda pleural lo que nos indica que estos pacientes llegaron en fase organizativa o fibrinopurulenta; el resto de los pacientes evoluciono satisfactoriamente solo con drenaje con sonda pleural los que se encontraban probablemente en fase exudativa o en el inicio de la fase organizativa.

El empiema pleural es más frecuente en preescolares y lactantes y en menor índice escolares y adolescentes datos que se reportan por diferentes autores, en nuestro estudio predominaron los lactantes y preescolares.(1,2,12) Sin embargo en la serie de Murphy en donde se estudiaron 12 pacientes de empiema por streptococo pneumoniae encontro que la edad promedio fue de 7.3 años dato el cual difiere a lo encontrado en nuestro estudio.

El 66% de nuestros casos presentaron desnutrición de primero o segundo grado, considerando que la desnutrición no jugo ningún papel en la evolución de nuestro pacientes, en la literatura se reporta que el estado nutricional no afecta a los pacientes con afección pleuropulmonar.(3,4)

En relación al sexo no encontramos ninguna diferencia significativa, en contraste con lo publicado por otros autores en que señalan predominio de sexo masculino y/o femenino.(2, 12)

En nuestra serie las manifestaciones clínicas predominantes fueron: fiebre tos y dificultad respiratoria, datos similares a todas las series reportadas de empiema; sin embargo es importante señalar que en caso de empiema por streptococo pneumoniae Murphy en su serie de 12 pacientes reporta que la fiebre en estos pacientes tuvo un promedio de 7.1 días, ha pesar de la esterilización temprana.(12) En nuestros casos la fiebre tuvo una duración promedio de 16.5 días que nos indica probablemente que no existió relación en función del tratamiento sino el tiempo de evolución que tenían antes de llegar al hospital.

A todos nuestros pacientes se les practico estudios bacteriologicos completo del empiema de los cuales cuatro reportaron en el gram diplococos gram positivos y en todos se pudo cultivar streptococo pneumoniae, sin embargo hay que señalar que de los 308 empiemas revisados solo 3.8% correspondieron a s. pneumoniae, esto nos indica como se reporta en la literatura la disminucion de la incidencia de este padecimiento en los últimos años o bien que nuestros pacientes han recibido tratamiento antibiotico multiple, por lo que no se estan aislando el agente agresor de nuestros casos.(11) Todos los streptococos pneumoniae se reportaron sensibles a penicilina sin embargo dado que en la literatura ya se reportan cepas resistentes o tolerantes a la penicilina se considera razonable practicar sensibilidad en aquellos casos en que la evolución sea tórpida. Creemos importante señalar como Murphy en su serie comenta que la evolución de la fiebre no es un buen parametro de evidencia de mejoría o no ya que esta como se comento puede durar varios dias ha pesar de cura bacteriologica por lo que es recomendable tener otros paramentros tanto clinicos como radiologicos, como mejoría de la insuficiencia respiratoria o mejoría del estado toxoinfecciosos de nuestro paciente.

El valor del estudio radiologico para el diagnostico es importante sin embargo es señalar que la mejoría radiologica se hace aparente no antes

de una o dos semanas despues de haber iniciado una terapia adecuada con antimicrobianos y drenaje, tambien es necesario comentar que el engrosamiento pleural y zonas destructivas como pneumatocele pueden durar meses.(12) A nuestros pacientes no se le hizo un seguimiento radiologico pero queremos señalar que en el 33% (4 casos) presentaban pneumatocele que Freij y colaboradores en su estudio fue encontrado en el 42% de los pacientes siendo s. pneumoniae en 8% y H. influenza 5%; esto nos debe ha| siempre hacer pensar que cualquier tipo de bacterias pueden cursar que este tipo de lesiones radiologicas.

De los 12 casos que se estudiaron todos tubieron un resultado satisfactorio con tratamiento con penicilina por 21 dias y drenaje por sonda pleural solo 3 fueron sometidos a procedimientos de toracotomia abierta ningún caso fallecio.

Freij y colaboradores de 227 casos estudiados reporta 19 muertes de las cuales 11 corresponden a estafilococo grupo A, la serie de Murph de 12 casos de streptococos pneumoniae ninguno murio, por lo que se considera que las muestas por empiema se deben de relacionar principalmente por las características inamologicas del huesped y el agente etiologico responsable. Por lo tanto el pronostico para una recuperacion completa del empiema es muy bueno.(17)

Murphy de los 12 casos estudiados de empiema por streptococ pneumoniae señala que un tratamiento adecuado con antibioticos y un drenaje conservador con sonda pleural llevaron a sus 12 pacientes con buenos

resultados.

Nosotros concluimos que efectivamente un rapido diagnostico clinico y de gabinete, asi como una terapia adecuada con antibioticos y un drenaje pleural adecuado llevarón a una buena evolución a 9 de nuestro 12 pacientes, sabiendo que el tiempo de evolución desde el inicio del problema hasta llegar al hospital es capital para tener mejores resultados.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Mórán-Vázquez JO, Torres-Franco H, Arcedo-Díaz JL y col: Emplema pleural posneumonía en el niño. Bol Med Hosp Infant Méx 1982; 39(4): 279-284.
- 2.- Levy A: Derrames pleurales y empiema. Levy A ed: Infección alérgica y enfermedades respiratorias en el niño. Pag 293-311.
- 3.- Bartlett JG, Gorbach SL, Thadepalli H y col: Bacteriology of empyema. Lancet 1974; March 2: 338-340.
- 4.- Bartlett JG, Finegold SM: Anaerobic pleuropulmonary infections. Medicine 1972; 51(6): 413-449.
- 5.- Brown RB and Weinstein L: Pleural Effusion. En Feigin RD and Cherry JM Ed: Textbook of Pediatric Infectious Diseases. W.B. Saunders Company 1987: 340-352.
- 6.- McLaughlin FJ, Goldmann DA, Rosenbaum DM y col: Empyema in children: Clinical Course and Long-term Follow-up. Pediatrics 1984; 73(5): 587-593.
- 7.- Gonzalez N, Arredondo JL, Calderon E y col: Lesiones pleuropulmonares por H. influenzae. Bol Med Hosp Infant Mex 1977; 34(1): 59-70.
- 8.- Asmar BI, Slovis TL, Reed JO y col: Hemophilus influenzae type b pneumonia in 43 children. J Pediatr 1978; 93: 389-393.

9.- Groff DB, Randolph JG, and Blades B: Empyema in childhood. JAMA 1966; 195(7): 164-166.

10.- wise MB, Beaudry PH, Bates DV: Long-term follow-up of staphylococcal pneumonia. Pediatrics 1966; 38(3): 398-401.

11.- LaForce FM: Diagnosis and management of infection in the pleural space. En Current clinical topics in infectious diseases. 1-10.

12.- Murphy D, Lockhart CH, Todd JK: Pneumococcal empyema: Outcome of medical management. Am J Dis Child 1980; 134: 659-662.

13.- Chartrand SA, McCracken GH: Staphylococcal pneumonia in infants and children. Pediatr Infect Dis 1980; 15: 422-429.

14.- Varkey B: Pleural effusions caused by infection. Postgraduate Medicine 1986; 80(5): 213-223.

15.- Stephen MC, MD and Kilman W, Surgical therapy of empyema in children. Arch Surg vol 106 April 1973

17.- Freij BJ, Kusmiesz H, Nelson JD, Parapneumonic effusions and empyema in hospitalized children: A retrospective review of 227 cases. Pediatr Infect dis 3: 378-591 . 1984.