

Fasitis Necrotizante Un reto para el Cirujano Pediátrico

Everardo Rodríguez-Franco, Sergio René Gómez-Gutiérrez,
Oscar Aguirre-Jáuregui, Guillermo Yanowsky-Reyes,
Ma. Luisa García-García, Sergio René Gómez-Gutiérrez

Hospital Civil “Fray Antonio Alcalde”,
Hospital Civil “Fray Antonio Alcalde”, Hospital No. 278,
Entre Belén y Coronel Calderón, Col. El Retiro CP. 45235
Salvador de Quevedo y Zubieta No. 750 Esq. Sierra Nevada
Col. Independencia CP. 44340
Guadalajara, Jal., México

Solicitud de sobretiros: Dr. Everardo Rodríguez Franco
Hospital Civil “Fray Antonio Alcalde”, Hospital No. 278,
Entre Belén y Coronel Calderón, Col. El Retiro CP. 45235
Salvador de Quevedo y Zubieta No. 750 Esq. Sierra Nevada
Col. Independencia CP. 44340
Guadalajara, Jal., México

Resumen

Introducción: Existen múltiples referencias de esta entidad desde la remota antigüedad en descripciones hechas por Hipócrates, Galeno y Avicena, en 1871 durante la guerra civil de EE.UU, el cirujano militar Joseph Jones realizó la primera referencia detallada y la designó como “gangrena de hospital”. B Wilson en 1952 acuñó el término de Fasitis necrotizante y emitió el concepto hasta la fecha, el cual incluye a las infecciones causadas por gérmenes aerobios y anaerobios. El propósito del presente trabajo es mostrar nuestra experiencia en el manejo de tres casos de fasitis necrotizante.

Presentación de los Casos: Caso 1. Paciente femenina de seis años de edad, con lesión en la región interglútea eritematosa de 10 cm de diámetro con secreción purulenta muy fétida y restos de piel necrótica. Se inicia manejo con antibióticos de amplio espectro, realizando una debridación amplia, se toman muestras de tejido para cultivo, se lleva a cabo aseo quirúrgico cada tercer día y se realiza colostomía. Como protección se utiliza una pasta simple (a base de óxido de zinc, aceite vegetal y



vaselina blanca) con notable mejoría presentando granulación adecuada y recuperación parcial de tejido. Posteriormente se realiza colgajo de piel para cerrar el defecto.

Caso 2. Femenina de dos años de edad, se somete a appendicectomía en fase perforada, presentando múltiples adherencias asa-asa y asa-pared, se deriva en ileón, dos meses después se reinstala el intestino, pero 24 horas posteriores, presenta fiebre, herida quirúrgica con leve eritema y edema, con zonas necróticas alrededor de la herida. Se realiza debridación de la zona mencionada tomando cinco centímetros del borde libre, pero a pesar del manejo establecido continua el avance de la necrosis hasta llegar a la línea axilar anterior, línea media abdominal, borde costal inferior, región inguinal y labio mayor izquierdo. En un lapso de 48 hrs. requiere debridación y aseo quirúrgico temprano, realizándose el diagnóstico de fasitis necrotizante. A los tres meses fallece por Choque séptico refractario a las medidas terapéuticas.

Caso 3. Paciente Masculino de dos años de edad, el cual presenta lesiones vesiculares por varicela en cara, tronco y pelvis. Se agrega dolor abdominal, generalizándose las lesiones y aumento de la temperatura. A nivel testicular en su región inferior y en pene presenta necrosis y edema. Requiere debridación con exposición de los testículos, la base del pene, zona inguinal y lumbar. El paciente presenta granulación con tejidos libres de infección, por último se colocan injertos y el paciente es dado de alta.

Discusión: Estamos ante una entidad de alta mortalidad, su aparición esporádica y súbita nos obliga a divulgarla y entenderla, en especial el cirujano pediatra ya que cumple un papel fundamental en la detección y manejo oportuno de esta patología.

Es importante determinar si se trata de una infección localizada en piel y tejido celular subcutáneo superficial, o si la misma involucra a planos profundos.

La presencia de afectación del estado general y dolor desproporcionado con relación a los signos locales hace sospechar una fasitis necrotizante ante lo cual deberá de tomarse conducta quirúrgica agresiva.

Palabras clave: Fasitis necrotizante; Infecciones causadas por gérmenes aerobios y anaerobios.

Fasitis Necrotizing a challenge for the Pediatric Surgeon

Abstract

Introduction: There are many references to this entity since ancient times in descriptions by Hippocrates, Galen and Avicenna, in 1871 during the U.S. civil war, the Army surgeon Joseph Jones made the first detailed reference and designated as "gangrene hospital. B Wilson in 1952 coined the term necrotizing fasciitis and gave the concept so far, which include infections caused by aerobic and anaerobic bacteria. The purpose of this paper is to show our experience in the management of three cases of necrotizing fasciitis.

Presentation of Cases: *Case 1.* A female patient, six years of age with cleft injury erythematous area of 10 cm in diameter with very offensive purulent discharge and remnants of necrotic skin. Treatment with antibiotics is wide spectrum, performing a wide debridement, tissue samples are cultured, cleaning is done every third day surgery and a colostomy performed. To protect using a simple pasta (made from zinc oxide, vegetable oil and white petrolatum) showing marked improvement with adequate granulation tissue and partial recovery. Later followed a skin flap to close the defect.

Case 2. Women's two years of age, undergoes appendectomy in perforated stage, presenting multiple adhesions loop-handle and handle-wall, resulting in ileum, two months after reinstalling the intestine, but 24 hours later, fever, surgical wound Mild erythema and edema with areas of necrosis around the wound. Debridement was performed in the area on five centimeters above the free edge, but in spite of established ongoing progress management of necrosis up to the anterior axillary line, midline abdominal, lower costal margin, groin and left labia majora. In a span of 48 hrs. requires early surgical debridement and cleaning, making the diagnosis of necrotizing fasciitis. For the three months die from septic shock refractory to therapeutic measures.



Case 3. Male patient, two years old, which presents varicella vesicular lesions on the face, trunk and pelvis. It adds abdominal pain, injuries and generalized increase in temperature. Testicular level in their region and penis becomes less necrosis and edema. Requires debridement with exposure of the testicles, the penis, groin and lower back. The patient had granulation tissue free of infection, finally placed grafts and the patient is discharged.

Discussion: We have an entity with high mortality, its sudden onset sporadic and requires us to disclose it and understand it, especially the pediatric surgeon and that plays a key role in the detection and timely management of this disease. It is important to determine whether it is a localized infection of skin and subcutaneous tissue superficial, or if it involves deeper layers. The presence of malaise and pain disproportionate to local signs to suspect necrotizing fasciitis to which must be taken aggressive surgical treatment.

Index words: Necrotizing fasciitis; Infections caused by aerobic and anaerobic bacteria.

Historia

Existen referencias incompletas de esta entidad desde la remota antigüedad en descripciones hechas por Hipócrates, Galeno y Avicena; así como por Ambroise Paré, en la Edad Media.

En 1871, durante la guerra civil de EE.UU, el cirujano militar Joseph Jones, realizó la primera referencia detallada y la designó como "gangrena de hospital".

En 1884, A Fournier publicó su clásica descripción de la infección gangrenosa del perineo y los genitales. En 1918 W. Pfanner (Alemania) la describió como "erisipela necrotizante".

En 1924 F Meleney la describió como "gangrena estreptocócica aguda hemolítica" y posteriormente reconoció su asociación sinérgica entre anaerobios, estreptococos.

B Wilson en 1952, acuñó el término de Fasitis necrotizante y emitió el concepto que tenemos hoy de la misma, el cual incluye a las infecciones causadas por gérmenes aerobios y anaerobios.¹

En los pasados 500 años la fasitis necrotizante ha tenido consecuencias devastadoras de la piel frecuentemente sin trauma o evento incitante.²

Epidemiología

Algunos estudios han cuantificado la incidencia de Fasitis Necrotizante. Sugiriendo la prevalencia de infección por estreptococo del grupo A como causa de 1-5 casos por 100 mil de la población; probablemente la infección sea mayor, ya que hay mas de 80 subtipos de Streptococo en el mundo.

Otros estudios han evidenciado que puede ser causada por flora polimicrobiana o simbiosis

multimicrobiana. Explicando la incidencia de FNT reportada en 2.73 casos por 10 mil admissions por más de 14 años.²

Patogénia

Esta afección abarca 2 entidades bacteriológicas.

Tipo I: producido por, al menos, una especie anaerobia (bacteroides, peptoestreptococos) junto con especies anaerobias facultativas (estreptococos diferentes del grupo A) y enterobacterias.

Tipo II: producido por estreptococos Beta hemolítico del grupo A (gangrena estreptocócica).¹

Factores de Riesgo para infección de Tejidos Blandos:

Gangrena progresiva sinérgistica bacteriana
Cirugía, drenajes, trauma

Celulitis necrotizante sinérgistica

Diabetes, trauma

Gangrena streptococica

Trauma, diabetes, mixedema, cirugía abdominal, antíinflamatorios esteroideos y no esteroideos, varicela.

Mionecrosis por clostridio (gangrena gaseosa)

Diabetes, terapia con esteroides, trauma.

Mucormicosis cutanea necrotizante

Diabetes, terapia con esteroides

Celulitis gangrenosa bacterial por pseudomonas

Quemaduras, inmunosupresión

Hypoderma gangrenosa

Colitis ulcerativa, fiebre reumática³



Fisiopatología

De capital importancia para el entendimiento de las presentaciones clínicas y el manejo es entender la fisiopatología.

El microorganismo invade la piel superficial y produce citocinas incluyendo IL-2; FNT; IFgamma; las cuales causan choque y falla orgánica estas citocinas en combinación con las toxinas (estreptoquinasa, hemolisinas) y exotoxinas (A,B,C) causan cambios patológicos a la piel; infiltración de las células plasmáticas a la dermis, el tejido celular subcutáneo se edemataiza con infiltración de células plasmáticas, los cambios vasculares son los más notables, ocurriendo coagulación intravascular no inflamatoria, causando isquemia, gangrena incluyendo la fascia y la piel y consiguiente proliferación bacteriana sinergista y progresión horizontal de la lesión.

La fascia al final se destruye con daño muscular subsiguiente y mionecrosis.²

Anatomía Patológica

Las lesiones más sobresalientes son la necrosis severa y extensa de la superficie facial y tejido celular subcutáneo, con destrucción y licuificación de la grasa. En su fase inicial no compromete la piel suprayacente ni los músculos subyacentes.¹

Existen criterios histológicos definidos por Stamenkovic y Lew que son necrosis superficial, infiltración por polimorfonucleares y piel trombosis de los vasos, microorganismos y ausencia de lesión muscular.⁴

Presentación Clínica

La presentación clínica ha sido discutida por múltiples autores, pero se propone en la bibliografía actual una clasificación por severidad:⁴

Estadio 1

Tumefacción a la palpación

Eritema

Edema

Aumento de la temperatura

Estadio 2

Ampollas o bulas

Piel fluctuante

Induración de la piel

Estadio 3

Bulas hemorrágicas

Anestesia de la piel

Crepitos

Diagnóstico

El diagnóstico es principalmente clínico y en base a los hallazgos quirúrgicos, se encuentra la fascia grisácea, con falta de resistencia, se deben tomar especímenes para cultivo e histología.

Existen criterios histológicos ya definidos y comentados anteriormente.

De los estudios de gabinete los Rayos X simple, TAC, USG, RMN: muestran gas y líquido abundante en los planos de tejidos blandos.¹⁻⁴

Exámenes de Laboratorio

- Anemia intensa
- Leucocitosis (15 x 10⁹/L)
- Hipalbuminemia (por debajo de 3 g/dl)
- Hipocalcemia por saponificación de la grasa
- Aumento de CPK (marcador de compromiso infeccioso muscular)
- Estudios microbiológicos positivos a gérmenes aerobios y anaerobios.

Tratamiento

1. Exploración precoz de la herida o sitio sospechoso de fasitis necrotizante para confirmar el diagnóstico y establecer la extensión del compromiso de partes blandas.

2. Si alguno de los factores que empeoran el pronóstico está presente, trasladar al paciente a una unidad de cuidados intensivos en condiciones de aislamiento, donde se implementarán las medidas siguientes:

A) Recuperación y estabilización de la condición hemodinámica, mediante uso de soluciones electrolíticas, dopamina, albúmina, glóbulos, etc.

B) Terapia antimicrobiana de amplio espectro (incluido anaerobios).

Posibles opciones:

- Cefuroxima (2 - 4,5 g/24 h)
- Metronidazol (2 g/24 h)
- Penicilina G (9 - 12 000 000 U/24 h) o
- Gentamicina (5 mg/kg/24 h) · Quemicetina (3 - 4 g/24 h)
- Enicilina G (9 - 12 000 000 U/24 h) o
- Imipenem - cilastatin (500 mg - 1 g EV c/8 h)
- Vancomicina (40 - 60 mg/kg/2-4 v/d) o
- Vancomicina o ampicillín
- Gentamicina



- Clindamicina (esta última por su espectro confiere mayor eficacia al tratamiento)22 (600 - 900 mg EV c/6 h)

En general:

- Para infecciones anaerobias localizadas por encima del diafragma se prefiere la penicilina G como primera opción.
- Para infecciones anaerobias por debajo del diafragma son primeras opciones: clindamicina y metronidazol u ornidazol; con cefoxitin, cloranfenicol y piperacillina como posibles alternativas.
- La terapéutica debe mantenerse al menos durante 15 d.
- La mortalidad no ha experimentado grandes cambios, aun con la introducción de modernos antimicrobianos en el arsenal médico.

C) Intubación, oxigenación y ventilación mecánica en caso de distress respiratorio.

D) Diálisis si hay insuficiencia renal aguda, teniendo como posibles criterios para su realización:

- pH ≤ 7,1.
- Creatinina sérica: 5 mg/dL.
- Hipercaliemia: 7 mEq/L.
- Hipervolemia.

E) Sedación y analgesia (midazolam, morfina, etc.).

3. Tratamiento quirúrgico local (clave del éxito y único medio capaz de modificar de forma drástica el pronóstico de la enfermedad).

a) Necrectomía y debridamiento urgentes, precoces y agresivos (consideramos que debe resecarse como margen de seguridad, 3-5 centímetros de tejido sano alrededor de la lesión) (Figura 3).

Obtener muestras para exámenes histopatológicos y microbiológicos.

Lavado con agua oxigenada y solución salina.

Cubrir el defecto con sulfadiazina de plata, iodopovidona, nitrofurazona o antimicrobianos tópicos asociados a vendaje compresivo.

b) Repetir necrectomías y debridamientos cada 8-12 h bajo sedación y analgesia, dependiendo del estado del paciente; hasta el control de la infección local.

Posteriormente, curar a diario en la sala.

c) Cobertura precoz y progresiva con injertos de piel de áreas libres de infección.

d) Amputación abierta en caso de infección

fulminante o persistente a pesar de resecciones repetidas.

e) Mantener los mismos parámetros en fasitis perineal (gangrena de Fournier), realizar colostomía si hay destrucción completa del aparato esfinteriano,^{10,23} y según criterio médico.

La derivación urinaria, siempre mediante catéter de Foley o citostomía suprapública.

4. Otras medidas

Oxigenación hiperbárica: se justifica por la posibilidad de revertir la deprimida capacidad fagocitaria de los leucocitos en el margen del tejido isquémico infectado.⁸

No sustituye ninguno de los tratamientos anteriores expuestos y es poco factible llevarla a cabo en caso de pacientes ventilados o con compromiso cardiorrespiratorio importante.

Dosificación: Exposición 90 - 120 min 2 v/d a 2 - 3 atmósferas, durante 7 d como mínimo.^{1,3}

Objetivo

1. Presentar dos casos clínicos de FN, en los que la demora en el diagnóstico y tratamiento determinó su evolución final.

2. Señalar los signos clínicos de valor para un diagnóstico oportuno de esta grave infección

3. Señalar las pautas de manejo después del diagnóstico oportuno

Reporte de casos

Caso 1. Paciente Femenina de seis años de edad, con un peso de 22 kgs. La cual presenta el antecedente de haber sufrido una herida penetrante en abdomen.

Se somete a cirugía para reparación quirúrgica, se mantiene con ventilación mecánica en el post quirúrgico, se extuba presentando hipoxia y paro cardíaco con daño cerebral permanente secundario al evento, se le practica traqueostomía y posteriormente es dada de alta.

Un año después se hospitaliza por una rozadura en la zona del pañal y la presencia de una úlcera pequeña.

En el examen clínico se le encuentra con palidez generalizada, llenado capilar de dos segundos, deshidratada y lesiones con placas blanquecinas en la cavidad oral desprendibles a la manipulación, con traqueostomía funcional pero con abundantes secreciones hialinas.

En la región interglútea presenta lesión hereditaria con una lesión de diez centíme-





Caso 1. A



Caso 1. B



Caso 1. C



Caso 1. D



Caso 1. E

etros de diámetro en el glúteo derecho, con secreción purulenta muy fétida y restos de piel necrótica.

Los leucocitos presentan una elevación hasta 22,800, se inicia manejo con antibióticos de amplio espectro y se policultiva.

Se realiza una debridación amplia de los tejidos necróticos, se toman muestras de tejido para cultivo del cual se aísla Estafilococo epider-

midis, iniciando su manejo con clindamicina, y posteriormente con meropenem y vancomicina, agregando tambien anfotericina ya que se aísla una levadura en orina.

Se lleva a cabo aseo quirúrgico cada tercer día y se realiza colostomía, se aplica en zona ulcerada como protección una pasta simple (a base de óxido de zinc, aceite vegetal y vaselina blanca) con notable mejoría, presentando granulación adecuada y recuperación parcial de tejido.

Posteriormente se cubre con colgajo de piel para cerrar el defecto.

Caso 2. Paciente Femenina de dos años de edad, con un peso de 11 kgs.

A su ingreso se le encuentra irritable con temperatura inestable, dolor abdominal y diarrea, haciéndose el diagnóstico de apendicitis por lo cual se somete a cirugía, encontrando una apéndice en fase perforada.

La evolución post quirúrgica es tórpida con datos de oclusión intestinal, sometiéndose a, una nueva intervención quirúrgica a los 13 días





Caso 2. A



Caso 2. B



Caso 2. C



Caso 2. D

Debido a la gravedad del cuadro se realiza la debridación completa retirando hasta la fascia aponeurotica y dejando bordes limpios, con pared muscular limpia.

de la primera intervención, encontrando múltiples adherencias asa-asa y asa-pared, con una zona desvitalizada y perforación de íleo, realizando ileostomía a este nivel.

Presenta una buena evolución clínica y a los dos meses se realiza reinstalación intestinal.

24 horas posteriores al evento quirúrgico se le encuentra febril con hipertermia de hasta 39°C., abdomen y herida quirúrgica con leve eritema y edema sin secreción, con pequeñas zonas necróticas alrededor de la herida, con leucocitos de 23,000, Neutrófilos de 10, Linfocitos de 160, plaquetas de 86,000.

Se practica debridación de la zona mencionada, tomando cinco centímetros del borde de la herida, dejándola limpia con aseo quirúrgico, haciendo el diagnóstico de fasitis necrotizante.

Se maneja con los antibioticos meropenem y vancomicina. A pesar del manejo establecido continua el avance de la necrosis hasta llegar a

la linea axilar anterior, linea media abdominal, borde costal inferior, región inguinal y labio mayor izquierdo en un lapso de 48 hrs.

Otros tratamientos coadyuvantes utilizados fueron oxígeno hiperbárico y gammaglobulina.

En el hemocultivo desarrollo, Pseudomona Aeruginosa.

Fallece por Choque séptico refractario a las medidas terapéuticas

Caso 3. Se trata de paciente Masculino de dos años de edad con 13 kgs, de peso el cual inicia su padecimiento tres días previos a su ingreso con la presencia de lesiones vesiculares en cara y tronco así como en región pélvica, con fiebre de 38-39 grados.

El día anterior inicia con dolor en región abdominal, generalizándose las lesiones además de notar en región costal derecha edema y eritema en una de ellas, aumento de la temperatura, lesiones pequeñas en caras laterales de hipogastrio con material seroso.



Caso 2. E



Caso 2. F



La paciente continua con la antibioticoterapia ya establecida, se cultivan de la piel bacterias Coagulasa G- y Coagulasa G+. Continua con aseos quirúrgicos cada tercer día con aplicación de parche hidrocoloide y Ulcoderma para debridar zonas que aun presentan necrosis, permitiendo la adecuada debridación humeda de la zona pero quedando asas intestinales expuestas.

Continuando su manejo con alginato de calcio, lavado con irrigación esteril, y uso de malla bacteriostática.

Caso 2. G



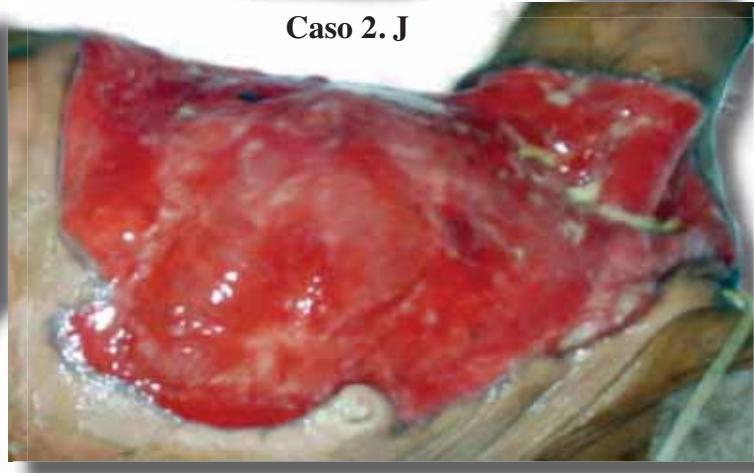
Caso 2. H



Caso 2. I



Caso 2. J



A nivel testicular en su región inferior presenta necrosis y edema, pene edematizado y eritematoso con pequeñas zonas de necrosis.

Se preactica debridación quedando expuestos los testículos hasta el dartos y toda la base del pene, zona inguinal y lumbar.

Se continua con aseos quirúrgicos seriados, y antibioticoterapia. Se aíslan bacterias Coagulasa G+ y Coagulasa G-.

A pesar de la gravedad de las lesiones el paciente presenta granulación con tejidos libres de infección.

Se colocan injertos y el paciente es dado de alta.



Conclusiones

La fasitis necrotizante mantiene un elevado grado de mortalidad, dada su aparición esporádica y súbita, por lo cual debe ser divulgada y entendida por nuestra comunidad médica en especial el cirujano pediatra ya que cumple un papel fundamental en la detección y manejo oportuno de esta patología.

Es importante determinar si se trata de una infección localizada en piel y tejido celular subcutáneo superficial, o si la misma involucra a planos profundos.

La presencia de afectación del estado general y dolor desproporcionado con relación a los signos locales hace sospechar una fasitis necrosante.

Algunos signos pueden ayudar a diferenciar la fasitis necrosante de la celulitis como son el aspecto tóxico, un exantema eritematoso generalizado, fiebre alta, taquipnea y recuento plaquetario bajo.

La presencia de hipoestesia, necrosis cutánea, coloración pardusca de la piel y bullas hemorrágicas son signos evidentes pero tardíos de procesos severos, profundos y necrosantes y no son reconocidos en las primeras exploraciones, por lo que retrasan el tratamiento e incrementan la morbimortalidad.^{1,4,7}

Ante la sospecha se debe iniciar antibioterapia empírica con cobertura para gérmenes aerobios y anaerobios.

La pauta de elección es una cefalosporina de tercera generación más un antibiótico antianaerobio como metronidazol o clindamicina.

La clindamicina inhibe la síntesis proteica, la producción de toxina y la expresión de la proteína M, y posee acción sinérgica con betalactámicos.

Además, debe procederse precozmente a la exploración quirúrgica con resección de tejidos necróticos y toma de cultivos, y revisión diaria de la lesión.

En la literatura se concluyeron que la mortalidad se eleva al doble cuando la cirugía se retrasa más de 24 h.

El tratamiento quirúrgico precoz disminuye la mortalidad del 47 % hasta el 12 %.⁶

Finalmente, es importante conocer esta entidad y su rápida evolución para iniciar precozmente el tratamiento, ya que mejora el pronóstico.

Referencias

1. Fascitis Necrotizante. Por Dr Pedro M bueno. Bueno Rodríguez y Col. Rev. Cubana de Ortopedia y Trauma 1999;13(1-2):47-53. Hospital Pediatrico Provincial " Eduardo Agramante Piña"
2. Burn Center Treatment Of Necrotizing Sofá Tissue Infections: Necrotizing Fasciitis, Fournier Gangrene, and Purpura Fulminans. Por Daniel M. Caruso, MD, Kevin N. Foster, MD, and Annapoorani Chellappan.. Problems in General Surgery Vol. 20. No1. pp 138-145.
3. Microbiology and Management of Infectious Gangrene in Children. Por Itzhak Brook, MD, MSc. J Pediatr Orthop. Volume 24, Numero 5, September/ October 2004
4. The diagnosis of necrotizing fascitis. For Chin-Ho Wong and Yi-shi Wang. Current Opinion in Infectious Diseases. 2005 18: 101 – 106.
5. Acute Appendicitis With Fulminant Necrotizing Fascitis in a Neonate. By Abhay Lodha, Paul W. Wales, and cols. From the Divisions of Neonatology, General Surgery and Pathology, Hospital for Sick Children and University of Toronto, Ontario, Canada. Journal of Pediatric Surgery, Vol 38, No 11 (November), 2003: 5,6
6. Treatment of Necrotizing Soft tissue infections. The need for a new approach. For Freischlag J.A., Ajalat G. Busutil RW. Am. J. Surg. 1985 Jun; 149 (6): 751-5
7. Necrotizing Fascitis secondary to Chickenpox infection in children for Clark P, Davidson D, Lehs M. Lawton. L. Jowadi A. Can J. Sug. 2003 Feb; 46 (1): 9-14

