

REUNIÓN DE PRIMAVERA DE LA SCCALP

Mesa Redonda: Infección neumocócica desde distintas perspectivas

Neumonía complicada

F.J. ARACIL SANTOS

Sección de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Hospital Universitario La Paz, Madrid

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una de las principales causas de morbilidad en los países desarrollados, y es la primera causa de mortalidad infantil en el mundo. Entre los distintos tipos de NAC, la mayor morbilidad y mortalidad se debe a la neumonía típica, es decir, la producida por determinadas bacterias (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *Klebsiella pneumoniae*, principalmente).

El *Streptococcus pneumoniae* sigue siendo el principal patógeno en la NAC típica, con mucha diferencia respecto a las otras bacterias, y en nuestro país continúa siendo también el responsable de la gran mayoría de casos complicados. Comienzan a aparecer casos de neumonía por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, adquirido en la comunidad (SARM-AC) que, junto con el *Streptococcus pyogenes* provocan neumonías muy agresivas con rápido desarrollo de empiema pleural, abscesificación y sepsis.

Actualmente existe una preocupación general entre los pediatras sobre el aumento de casos de neumonía grave o neumonía complicada. Esta preocupación no es exclusiva de España, sino que se observa también en el resto de Europa, los EE.UU. y la mayoría de los países desarrollados.

COMPLICACIONES DE LA NEUMONÍA

Las principales complicaciones de las NAC son el desarrollo de derrame y empiema pleurales la abscesificación o neumonía necrotizante y, en menor medida, la sepsis.

Bacteriemia y sepsis

La neumonía bacteriémica se suele considerar como una forma más grave de neumonía. En la neumonía neumocócica en niños la bacteriemia es poco frecuente. Se estima que aparece aproximadamente en el 5% de los casos en el niño y con una frecuencia algo superior en el adulto. Sólo excepcionalmente la neumonía neumocócica cursa con un cuadro de sepsis en pacientes inmunocompetentes. Es cierto que el aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* en el hemocultivo ocurre con más frecuencia en pacientes con afectación multilobular o que desarrollan empiema, pero este hecho no añade gravedad *per se* a la neumonía. Sin embargo, en el caso del *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y anaerobios, sí es más frecuente que provoquen un cuadro clínico de sepsis grave.

Derrame y empiema pleural

El derrame pleural paraneumónico se suele clasificar en no complicado, complicado y empiema. Existen algunas diferencias entre distintos autores en las alteraciones que ha de presentar el líquido pleural para definir el derrame pleural complicado y el empiema pleural; en la tabla I se recoge una de las clasificaciones. El derrame pleural paraneumónico evoluciona rápidamente, en 24-72 horas, desde una fase inicial exudativa o derrame no complicado, en la que el contenido celular y proteico es menor y el líquido fluye libremente a una fase fibrinopurulenta. Durante la fase fibrinopurulenta o derrame pleural complicado, el incremento del número de células y proteínas hace que este se espese, se forman tabiques y loculaciones en el interior del derrame

TABLA I. CLASIFICACIÓN DEL DERRAME PLEURAL PARANEUMÓNICO

	Característica del líquido pleural
No complicado	pH >7,2; glucosa > 40 mg/dl; cultivo –
Complicado	pH 7,2-7 y/o glucosa < 40 mg/dl y/o LDH >1.000
Empiema	Pus libre o pH <7 o cultivo + o gram +

que impiden que este fluya libremente y hacen el drenaje difícil. Esta fase suele durar en torno a una semana. Finalmente, en la fase de derrame organizado se forma una gruesa capa sólida que cubre las pleuras y dificulta la expansión pulmonar, que se resuelve lentamente.

Neumonía abscesificada o necrotizante y absceso pulmonar

La necrosis y licuefacción del parénquima pulmonar se ha relacionado clásicamente con la agresividad del patógeno, neumonía por aspiración y situaciones favorecedoras en el paciente, como inmunodepresión, cardiopatías o mucoviscidosis. El patógeno principal en niños es actualmente el *Streptococcus pneumoniae* en la mayoría de las series publicadas, excepto en Texas y otras zonas del sur de los EE.UU., donde predomina el SARM-AC. Otros gérmenes implicados con menor frecuencia son el *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, anaerobios, *Legionella pneumophila*, *Klebsiella pneumoniae* y *Aspergillus*. El curso clínico suele ser el de una neumonía más grave, con fiebre persistente o recurrente. Se acompaña en la mayoría de los casos de derrame pleural complicado o empiema, pero en algunos casos no es así. Es fácilmente infradiagnosticada, al atribuirse al empiema pleural la gravedad del estado clínico del paciente y la persistencia de la fiebre. En los centros en los que realizan TC de tórax sistemáticamente a los derrames pleurales, se encuentra abscesificación en un porcentaje importante de casos (hasta el 50% de los empiemas). Puede evolucionar a la formación de cavidades de mayor tamaño (absceso pulmonar) y neumatoceles. Con frecuencia se complica con el desarrollo de fístula broncopleural y neumotórax localizados. Se resuelve favorablemente en la mayoría de los pacientes con la antibioterapia y drenaje del empiema pleural asociado.

Clásicamente se considera al absceso pulmonar una entidad distinta a la neumonía necrotizante, pero los límites entre ambas son poco nítidos y discutibles. Suelen catalogarse como absceso pulmonar a los casos en los que la fase ini-

cial de neumonía no ha sido diagnosticada y se encuentran en el paciente una o más cavidades redondeadas, de varios centímetros de diámetro, con contenido hidroaéreo. Está bien documentada su relación con la neumonía por aspiración y con infecciones por *Staphylococcus aureus*, pero también pueden formarse lesiones similares tras una neumonía por neumococo y otros patógenos. Una vez establecido, su curso es, generalmente, subagudo y en la mayoría de los casos evoluciona favorablemente tratado sólo con antibioterapia.

Fístula broncopleural y neumotórax

Pueden desarrollarse como complicación de los procedimientos quirúrgicos de drenaje pleural, video toracoscopia o toracostomía y, así, se interpretan habitualmente. En la neumonía abscesificada la aparición de fístulas broncopleurales es muy frecuente (en algunas series llega al 30-55%)^(1,2), con formación frecuentemente de neumotórax localizados. Estos neumotórax raramente se extienden, debido a las adherencias creadas en la pleura, pero pueden contribuir al colapso del pulmón afectado. La elevada frecuencia de fístula broncopleural en la neumonía abscesificada o necrotizante, hace que se pueda considerar una complicación de ésta, más que del procedimiento quirúrgico.

DIAGNÓSTICO DE LAS COMPLICACIONES

El diagnóstico y evaluación de las complicaciones de la neumonía se basa en las pruebas de imagen, radiografía de tórax, ecografía y tomografía computerizada (TC). El derrame pleural se diagnostica fácilmente con la radiografía simple y ecografía, pero el diagnóstico de la abscesificación/necrosis es más difícil.

El primer paso para el diagnóstico de la complicación en una neumonía es la sospecha clínica. La persistencia de fiebre y del estado general afectado, cambios en la auscultación pulmonar o el empeoramiento de los signos de dificultad respiratoria, el quejido o el incremento de las necesidades de oxígeno suplementario, deben hacer sospechar la aparición o empeoramiento de un derrame pleural. En estas situaciones debe realizarse sin demora una ecografía o radiografía de tórax. Una vez diagnosticado un derrame pleural, aunque sea inicialmente de pequeño tamaño, debe realizarse un estrecho seguimiento clínico y de imagen del

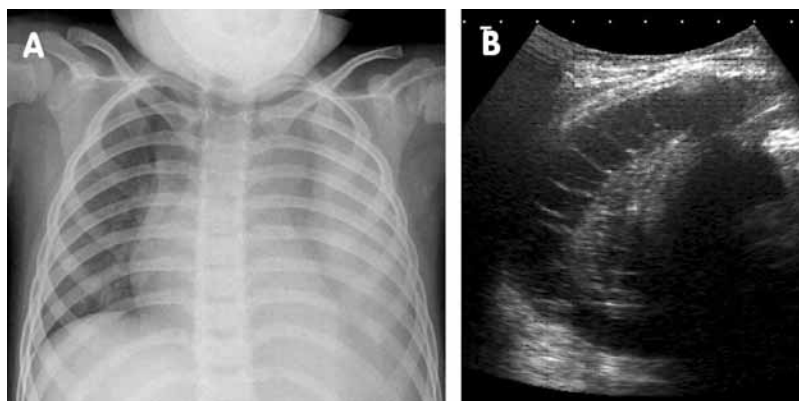


Figura 1. Derrame pleural complicado. A: radiografía de tórax. B: la ecografía muestra formación de tabiques de fibrina en el interior del derrame.



Figura 2. Neumonía abscesificada o necrotizante. A: radiografía simple. B: reconstrucción mediante TC.

paciente. La persistencia de fiebre o su reaparición, a pesar de un drenaje eficaz del derrame pleural o en ausencia de éste, debe hacer sospechar la existencia de abscesificación.

La ecografía de tórax es de extraordinaria utilidad para el diagnóstico y seguimiento del derrame pleural en los primeros días. Recordemos que el derrame pleural puede acumularse en gran cantidad en pocas horas, evolucionando también rápidamente de un derrame pleural libre a loculación y tabicación (Fig. 1). La realización de ecografías seriadas ofrece una información más útil que las radiografías de tórax, permitiendo valorar, tanto la extensión del derrame pleural como su grado de organización. La ecografía debe sustituir a la radiografía de tórax en decúbito lateral en la evaluación de los derrames pleurales. En los derrames pleurales de larga evolución, cuando el derrame está muy organizado y después de realizar procedimientos quirúrgicos, la realización e interpretación de la ecografía se complican, pero continúa ofreciendo información complementaria a la obtenida con la TC.

Si el paciente desarrolla una abscesificación, en los primeros días la ecografía puede mostrar zonas de distinta eco-

genicidad en el interior de la condensación, con ausencia de flujo sanguíneo mediante Doppler. Tardíamente, cuando la zona abscesificada se vacía parcialmente y el material necrótico es sustituido por aire, se aprecian mediante radiografía simple zonas radiolúcidas en el interior de la neumonía, que pueden evolucionar a neumatoceles o abscesos. En muchos casos estas alteraciones son difíciles de distinguir en la radiografía simple de zonas de mejoría de la condensación, adherencias y bandas de fibrosis pleurales o burbujas de aire en el interior del derrame pleural ya organizado.

La TC de tórax con contraste es la herramienta más útil para el diagnóstico de la abscesificación (Fig. 2) y de la fistula broncopleurales. No obstante, dado su potencial oncológico y la necesidad de sedación en los niños más pequeños, su indicación debe sopesarse con la utilidad para el paciente. En una primera fase las zonas de abscesificación se aprecian como áreas que no captan contraste. Posteriormente, cuando el material necrótico es evacuado, se aprecian cavidades aéreas de contornos irregulares en el parénquima pulmonar. La TC permite también distinguir

TABLA II. DIAGNÓSTICO DE NEUMONÍA ABSCESIFICADA O NECROTIZANTE

Características	
Rx tórax	Presencia de una o más áreas radiotrasparentes en la zona de condensación o en el parénquima pulmonar. La imagen persiste en varias radiografías. Pueden presentar nivel hidoaéreo
TC	Zonas de parénquima pulmonar que no captan contraste. Cavidades irregulares en el parénquima pulmonar ocupadas con aire, con o sin contenido líquido
Ecografía	Áreas de distinta ecogenicidad en el interior de la condensación, que no presentan flujo sanguíneo con el Doppler

los neumotórax localizados por fistula broncopleurales de los neumatoceles, pero la confirmación diagnóstica no siempre es útil para el paciente, dado que ambos tienden a resolverse espontáneamente en unas semanas o pocos meses.

Probablemente la indicación más útil del TC sea su realización previa a la realización de video toracoscopia. Al cirujano le puede resultar muy útil a información que ofrece de la TC sobre la extensión y localización de las condensaciones y el derrame pleural, así como sobre la existencia de zonas de necrosis o abscesos, en cuya proximidad no conviene desbridar⁽³⁾. Si el realizar una TC de tórax como prueba urgente conlleva el utilizar una TC con menor resolución o que no se administre contraste, se perderá información valiosa y hay que sopesar su utilidad.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

Previamente a la realización de cualquier procedimiento de evacuación del derrame, las variables que han de contemplarse son la cantidad y grado de organización del derrame pleural y el estado del paciente (compromiso respiratorio, fiebre, estado general y necesidad de oxígeno).

El derrame pleural puede dejarse sin drenar en algunos casos, cuando no es muy importante y el paciente está estable o cuando se encuentra ya muy organizado y puede anticiparse escaso éxito en las medidas de drenaje. En los derrames no complicados poco importantes, puede ser suficiente la evacuación mediante toracocentesis, sin dejar drenaje pleural. En estos casos se debe vigilar estrechamente la reaparición del derrame. La colocación de un tubo de toracostomía puede ser suficiente en derrames no complicados importantes y en algunos derrames complicados con escasa formación de tabiques de fibrina.

En el derrame pleural complicado, con formación de septos abundantes y líquido muy ecogénico, no es habitualmen-

te eficaz el simple drenaje mediante colocación de un tubo de tórax. En esta situación el desbridaje mediante video toracoscopia o la administración de fibrinolíticos intrapleurales a través del tubo de drenaje pleural, son claramente superiores al drenaje simple. En algunos ensayos clínicos se ha encontrado que el drenaje, junto a la administración de fibrinolíticos intrapleurales son tan eficaces, como la videotoracoscopia en el derrame pleural complicado^(4,5). Otros autores continúan prefiriendo la video toracoscopia precoz, y ésta es la práctica habitual en nuestro hospital^(6,7). En la actualidad se recurre raramente a la toracotomía y decorticación pleural en los derrames muy organizados, nuestra práctica habitual es dejarlos evolucionar con tratamiento antibiótico exclusivamente.

El momento evolutivo del derrame es crítico para el éxito de las distintas medidas de drenaje. La regla general es que si hay que hacer algo, hágalo rápidamente. Las características del derrame pleural cambian con rapidez y si se demora una determinada intervención puede que pierda eficacia, precisando el paciente ser reintervenido.

En la neumonía abscesificada las únicas medidas quirúrgicas necesarias suelen ser las del drenaje del empiema pleural asociado. En caso de desarrollarse una fistula broncopleurales, si como es habitual el neumotórax es pequeño y localizado, basta con vigilarlo hasta que se resuelve sin drenaje. Los neumotórax que causan compromiso respiratorio precisarán evacuación. En la antibioterapia de la neumonía abscesificada procuramos cubrir el *Staphylococcus aureus*, hasta que se conoce el patógeno. También se deben cubrir los anaerobios respiratorios, incluso aunque se sepa que el agente causal ha sido un neumococo, ya que aquellos pueden producir sobreinfección secundaria. Una combinación de ampicilina y clindamicina es suficiente si el paciente está estable clínicamente. El meropenem o la amoxicilina con ácido clavulánico son buenas alternativas, en función del estado del paciente y de si se ha identificado o no el germen causal. Cuan-

do el estado del paciente mejora, se retira el drenaje pleural y los indicadores analíticos de inflamación han mejorado, se puede continuar tratamiento oral ambulatorio hasta completar al menos 4 semanas. En esta fase utilizamos habitualmente amoxicilina con ácido clavulánico. El tratamiento puede prolongarse varias semanas más, si persisten colecciones líquidas pleurales, abscesos o cavidades importantes.

PRONÓSTICO

Las complicaciones pleurales y parenquimatosas de las neumonías tienen un buen pronóstico. La mortalidad de la NAC en nuestro medio es inferior al 1/1.000. A los 6 meses de evolución la radiografía de tórax y las pruebas funcionales respiratorias son normales en la práctica totalidad de los pacientes. Algunos pacientes desarrollan bronquiectasias, pero la incidencia actual de esta complicación no está establecida.

Incidencia de complicaciones en las neumonías

Si la neumonía típica ha aumentado o disminuido en incidencia es muy difícil de precisar. Lo que sí se puede estimar con mayor precisión es la incidencia de las neumonías más graves, que necesitan hospitalización imprescindiblemente.

Resulta tentador relacionar el incremento de las neumonías complicadas con los cambios ecológicos en los serotipos prevalentes de *Streptococcus pneumoniae*, y quizás también en otras bacterias, que ha provocado la utilización de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (VANC7v). Lo cierto es que el incremento en los empiemas pleurales se detectó al inicio de la década de los 1990, varios años antes de la introducción de la VANC7v. En los primeros años tras la introducción de la VANC7v se produjo una reducción en la incidencia de neumonía y empiemas pleurales en los EE.UU., pero en los últimos años esta tendencia se ha invertido⁽⁸⁾. En España, con una prevalencia de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) notablemente inferior a la de EE.UU., el efecto ha sido heterogéneo. En algunas series publicadas en España, también se apreció una reducción en la incidencia de empiemas pleurales en los 2-3 primeros años tras la introducción de la VANC7v, que se ha seguido de un incremento gradual en los años siguientes⁽⁹⁾. En otras series no se ha apreciado este efecto, y la tasa de hospitalización por neumonía y complicaciones pleurales continuó incrementándose⁽¹⁰⁻¹³⁾. La mayoría de las series publicadas recientemente en nuestro país, coin-

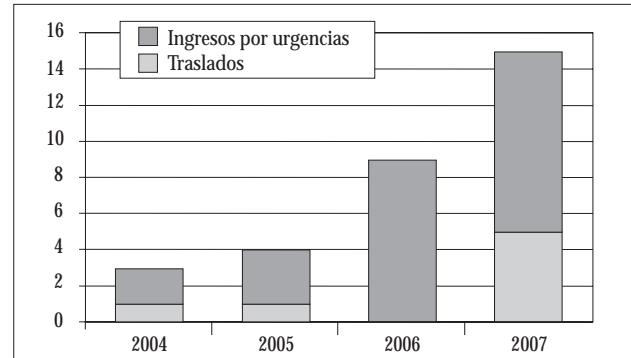


Figura 3. Casos diagnosticados de neumonía abscesificada/necrotizante en niños, como complicación de una NAC. Hospital Universitario La Paz.

ciden en mostrar tasas actuales de hospitalización por neumonía y empiema pleural superiores a las de los años 2000-2001. Es evidente que el problema dista de estar resuelto.

En nuestra Área de Salud apreciamos un incremento de los derrames pleurales paraneumónicos desde 16 casos/100.000 niños menores de 15 años entre 1993-2000 a 42 casos/100.000 en 2003⁽¹⁴⁾. También hemos comprobado en los últimos años a un incremento progresivo en los casos de NAC que son diagnosticados de neumonía abscesificada o necrotizante (Fig. 3); creemos que esto se debe en gran medida a un incremento real de la incidencia, pero también a un mejor diagnóstico. El *Streptococcus pneumoniae* ha sido también el principal patógeno implicado.

¿POR QUÉ SE COMPLICAN ALGUNOS PACIENTES CON NEUMONÍA?

Pocos estudios han intentado predecir qué pacientes son más susceptibles de desarrollar complicaciones de una neumonía bacteriana, tales como empiema pleural y necrosis. Tan y colaboradores encontraron en que los pacientes con neumonía neumocócica que desarrollaban complicaciones pleurales tenían con más frecuencia una radiografía de consolidación, afectación de múltiples lóbulos, duración de la fiebre superior a 3 días antes del ingreso y una edad media superior (4 años frente a 2)⁽¹⁵⁾. Se aislaron serotipos 1 en el 24,4% de los complicados, frente a 3,6% en los no complicados, pero no hubo diferencias relevantes en el resto de los serogrupos. En el estudio de Lin y cols., los factores al ingreso que se relacionaron independientemente con el desarrollo

TABLA III. CAUSAS POSIBLEMENTE RELACIONADAS CON EL INCREMENTO PROGRESIVO DE LAS NEUMONÍAS COMPLICADAS

Causas:

- Incremento de los serotipos 1 y 3 de *Streptococcus pneumoniae*, debido al reemplazo de cepas inducido por la VANC7v
- Retraso en el diagnóstico y tratamiento
- Política de restricción del uso de antibióticos
- Descenso de la edad de escolarización obligatoria y aumento de la asistencia a guarderías
- Incremento de otros patógenos (SARM-AC, *Streptococcus pyogenes*)

de complicaciones en pacientes con neumonía lobar, fueron unas cifras más elevadas de PCR (> 120 mg/L), una duración de la fiebre antes del ingreso superior a una semana y la afectación multilobular⁽¹⁶⁾. Varios estudios, realizados antes de la introducción de la VANC7v, no encontraron que la resistencia a la penicilina en los neumococos aislados influyera en el desarrollo de complicaciones^(17,18). En la tabla III se resumen las principales variables que se han relacionado con el incremento progresivo de las complicaciones de la neumonía; ninguna de ellas explicará todos los casos y ninguna ha sido de finitivamente demostrada en nuestro país. Una extensa revisión sobre el incremento de los empiemas pleurales en España y sus posibles causas, puede encontrarla en una reciente publicación del Comité Asesor de Vacunas de la AEP⁽¹⁹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hacimustafaoglu M, Celebi S, Sarimehmet H, Gurpinar A, Ercan I. Necrotizing pneumonia in children. *Acta Paediatr* 2004; 93 (9): 1172-7.
2. Hsieh YC, Hsueh PR, Lu CY, Lee PI, Lee CY, Huang LM. Clinical manifestations and molecular epidemiology of necrotizing pneumonia and empyema caused by *Streptococcus pneumoniae* in children in Taiwan. *Clin Infect Dis*. 2004; 38 (6): 830-5.
3. Hodina M, Hanquinet S, Cotting J, Schnyder P, Gudinchet F. Imaging of cavitory necrosis in complicated childhood pneumonia. *Eur Radiol* 2002; 12 (2): 391-6.
4. Sonnappa S, Cohen G, Owens CM, van Doorn C, Cairns J, Stanojevic S, et al. Comparison of urokinase and video-assisted thoracoscopic surgery for treatment of childhood empyema. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174 (2): 221-7.
5. Sonnappa S, Jaffe A. Treatment approaches for empyema in children. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8 (2): 164-70.
6. Kurt BA, Winterhalter KM, Connors RH, Betz BW, Winters JW. Thoracoscopic surgery versus conventional thoracostomy drainage. *Pediatrics* 2006; 118 (3): e547-53.
7. Schultz KD, Fan LL, Pinsky J, Ochoa L, Smith EO, Kaplan SL, et al. The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management. *Pediatrics* 2004; 113 (6): 1735-40.
8. Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA, et al. Invasive pneumococcal disease caused by non-vaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA* 2007; 297 (16): 1784-92.
9. Bueno Campaña M, Agúndez Reigosa B, Jimeno Ruiz S, Echavarrri Olavarria F, Martínez Granero MA. ¿Está aumentando la incidencia de derrames pleurales paraneumónicos? *An Pediatr (Barc)* 2008; 68: 92-8.
10. Del Castillo Martín F, Lodoso Torrecilla B, Baquero Artigao F, García Miguel MJ, de José Gómez MI, Aracil Santos FJ, et al. Incremento de la incidencia de neumonía bacteriana entre 2001 y 2004. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68: 99-102.
11. Calbo E, Díaz A, Canadell E, Fabrega J, Uriz S, Xercavins M, et al. Invasive pneumococcal disease among children in a health district of Barcelona: early impact of pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (9): 867-72.
12. Obando I, Arroyo LA, Sánchez-Tatay D, Tarrago D, Moreno D, Hausdorff WP, et al. Molecular epidemiology of paediatric invasive pneumococcal disease in southern Spain after the introduction of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13 (3): 347-8.
13. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, García-García JJ, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2008; 46(2): 174-82.
14. Deiros Bronte L, Baquero-Artigao F, García-Miguel MJ, Hernández González N, Pena García P, del Castillo Martín F. Derrame pleural paraneumónico: revisión de 11 años. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 64 (1): 40-5.
15. Tan TQ, Mason EO Jr., Wald ER, Barson WJ, Schutze GE, Bradley JS, et al. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 2002; 110 (1 Pt 1): 1-6.
16. Lin CJ, Chen PY, Huang FL, Lee T, Chi CS, Lin CY. Radiographic, clinical, and prognostic features of complicated and uncomplicated community-acquired lobar pneumonia in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39 (6): 489-95.
17. Camou T, Palacio R, Di Fabio JL, Hortal M. Invasive pneumococcal diseases in Uruguayan children: comparison between serotype distribution and conjugate vaccine formulations. *Vaccine*. 2003; 21 (17-18): 2093-6.
18. Camargos P, Fischer GB, Mocelin H, Dias C, Ruvinsky R. Penicillin resistance and serotyping of *Streptococcus pneumoniae* in Latin America. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7 (3): 209-14.
19. Martínón-Torres F, Bernalola Iturbe E, Giménez Sánchez F, Baca Cots M, de Juan Martín F, Díez Domingo J, et al. ¿Por qué hay más empiemas pediátricos en España? *An Pediatr (Barc)* 2008; 68: 158-64.