

# V PREMIO FRESENIUS MEDICAL CARE

## HDF en línea en nuestros pacientes: Calidad de vida y capacidad funcional

**Alfaro Cuenca, Antonia\***

**Beltrán Redondo, M<sup>a</sup> Isabel\***

**Gallego Jordán, Berta\***

**Martín Piñero, Mónica\***

**Romero Espinosa, Esther\*\***

**Sidrach de Cardona García, Virginia\* \***

\*H. Santa M<sup>a</sup> del Rosell

\*\*Nefroclub Carthago S.L.

Fresenius Medical Care

### RESUMEN

La Hemodiafiltración en línea (HDF) puede contribuir a una mejor depuración de toxinas urémicas, a una mejoría del estado nutricional, de la anemia y de la tolerancia hemodinámica, pudiendo contribuir a mejorar la Calidad de Vida (CDV) de los pacientes en hemodiálisis.

Con el objetivo de comparar la calidad de vida y capacidad funcional del paciente en hemodiálisis convencional (HD) versus HDF se ha llevado a cabo un estudio observacional en 11 pacientes que previamente se trataban con HD y posteriormente se trataron con HDF durante un año.

Se ha considerado: su estado nutricional, las complicaciones intradiálisis, la morbilidad y su calidad de vida relacionada con la salud medida mediante el Cuestionario de salud SF-36 y el Estado de funcionamiento de Karnofsky (KPS).

El peso seco, la ganancia interdiálisis, la sensación de sed de los pacientes fue significativamente menor con HDF, mejorando los parámetros nutricionales. Así mismo, con HDF disminuyeron los episodios de hipotensión y las cifras tensionales, mejoraron los niveles de hemoglobina, y se redujeron los días de ingreso hospitalario.

En cuanto a la CDV, los pacientes pasaron de una puntuación media en la escala de Karnofsky de 78 con HD a 85 con HDF, mejorando también las 8 dimensiones del estado de salud del cuestionario SF-36. Por tanto, en el grupo de pacientes estudiado, la HDF mejoró significativamente su calidad de vida y capacidad funcional.

PALABRAS CLAVE: HEMODIAFILTRACION  
HEMODIALISIS  
CALIDAD DE VIDA

### IN LINE HDF IN OUR PATIENTS: QUALITY OF LIFE AND FUNCTIONAL CAPACITY

#### ABSTRACT

In line haemodiafiltration (HDF) may contribute to a better purification of uremic toxins, to a better nutritional and anaemic state and to haemodynamic tolerance, and may help to improve the Quality of Life (QL) of patients under haemodialysis.

In order to compare the quality of life and the functional capacity of patients under conventional haemodialysis (HD) versus HDF, an observational study was carried out on 11 patients who had previously been treated with HD and then were passed over to HDF for a year.

The following were considered: their nutritional state, the intradialysis complications, morbidity and health-related quality of life measured with SF-36 Health Questionnaire and the Karnofsky Performance State (KPS).

Correspondencia:  
Antonia Alfaro Cuenca.  
Hospital "Santa María del Rosell".  
Servicio de Nefrología  
Pº Alfonso XIII, 61  
30203 Cartagena. Murcia.  
Correo electrónico: tonialfaro@msn.com

The dry weight, the interdialysis gain, and patients' sensation of thirst was significantly lower with HDF, and the nutritional parameters improved. Likewise, with HDF the episodes of hypotension and the tension figures fell, the haemoglobin levels improved, and the days in hospital were reduced.

As regards the QL, the patients passed from a mean score on the Karnofsky scale of 78 with HD to 85 with HDF, with an improvement too in the 8 dimensions of the state of health of the SF-36 questionnaire. Therefore, in the group of patients under study, HDF significantly improved their quality of life and functional capacity.

**KEYWORDS:** HAEMODIAFILTRATION  
HAEMODIALYSIS  
QUALITY OF LIFE

## INTRODUCCIÓN

La importancia de incluir indicadores de calidad de vida (CDV) en el seguimiento de los pacientes viene dada no sólo porque es una parte básica del concepto de salud, sino por la estrecha relación entre CDV, morbilidad y mortalidad<sup>1</sup>.

Los últimos adelantos en el tratamiento de la insuficiencia renal, como la utilización de membranas biocompatibles, bicarbonato y corrección de la anemia con eritropoyetina han venido a mejorar la calidad de vida de estos pacientes<sup>2</sup>. La aparición de diversas técnicas, como HD diaria, HD nocturna, HDF en línea, puede contribuir a esta mejora, por lo que es importante realizar estudios que evalúen la CDV de los pacientes en las distintas modalidades de hemodiálisis<sup>3</sup>.

Cada vez tenemos más evidencia de la relevancia clínica que puede tener aplicar tratamiento convectivo<sup>3</sup> en las sesiones de diálisis (HDF en línea), con el objetivo de depurar toxinas urémicas de diferentes pesos moleculares. Además, se han comunicado otros hallazgos positivos: mejoría del estado nutricional, de la anemia y buena tolerancia hemodinámica. Todo ello podría contribuir a mejorar la CDV de los pacientes en hemodiálisis.

En este trabajo pretendemos evaluar de qué manera afecta esta técnica a la capacidad funcional y la calidad de vida del paciente.

## OBJETIVO

Comparar la calidad de vida y capacidad funcional del paciente en hemodiálisis convencional (HD) y en hemodiafiltración en línea (HDF).

## PACIENTES Y MÉTODO

Pacientes mayores de 18 años de nuestra Área de Salud, en HD convencional durante más de 12 meses, portadores de acceso vascular que permita alcanzar flujos sanguíneos mayores de 300 ml/min. Se estudió de forma retrospectiva los datos referentes a la hemodiálisis y prospectivamente, los obtenidos tras 12 meses de tratamiento con HDF

Las variables a estudio son:

- Variables independientes:

- Hemodiálisis convencional (HD).
- Hemodiafiltración en línea (HDF en línea).

- Variables dependientes:

- Estado nutricional: parámetros bioquímicos (albúmina, proteínas totales, colesterol, creatinina, transferrina, PCR), peso seco, ganancia interdiálisis, sensación de sed.
- Complicaciones intradiálisis: número de hipotensiones, calambres y cefaleas.
- Morbilidad: cifras de tensión arterial pre y postdiálisis, anemia (hemoglobina y ferritina), número de ingresos hospitalarios y número de días de ingreso.
- Medidas de calidad de vida relacionada con la salud: Cuestionario de salud SF-36 y Estado de funcionamiento de Karnofsky (KPS).

Todos los parámetros clínicos de laboratorio corresponden al protocolo de extracciones analíticas de nuestra unidad, para evitar extracciones de sangre adicionales.

Las variables de peso seco, ganancia interdiálisis, complicaciones intradiálisis, número de ingresos y días de ingreso, y cifras de TA se han recogido de las gráficas de hemodiálisis.

Los cuestionarios utilizados para medir la calidad de vida de los pacientes se realizan de forma anónima, al final de ambos períodos. El cuestionario de salud SF-36 se desarrolló a partir de una extensa batería de cuestionarios utilizados en el Estudio de los Resultados Médicos (Medical Outcomes Study). Detecta tanto estados positivos de salud como negativos y explora salud física y salud mental. Se encuentra adaptado en nuestro país por Alonso y cols., y la validez de la versión española ha sido analizada por Ayuso-Mateos. Se trata de un cuestionario auto administrado. Consta de 36 ítems, que exploran 8 dimensiones del estado de salud:

función física (10 ítems), función social (2), limitaciones del rol: problemas físicos (4), limitaciones del rol: problemas emocionales (3), salud mental (5), vitalidad (4), dolor (2) y percepción de la salud general (5). Existe una cuestión, no incluida en estas ocho categorías, que explora los cambios experimentados en el estado de salud en el último año. Para cada dimensión los ítems se codifican, agregan y transforman en una escala que tiene rango desde 0 (el peor estado de salud) hasta 100.

El Estado de funcionamiento de Karnofsky (KPS) ha mostrando buena correlación con otras medidas funcionales y del bienestar, se ha utilizado como medida de funcionamiento físico general en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal. En nuestro país, también ha sido ampliamente utilizado, como índice general de calidad de vida, y patrón de calidad de vida en pacientes sometidos a hemodiálisis periódica. Clasifica a los pacientes en 11 categorías, según el grado de autonomía y capacidad funcional que presentan, donde 100 representa un grado de autonomía y capacidad funcional normal y 0 se asocia a la muerte. Es el clínico el que determina la categoría en la que encaja el paciente tras llevar a cabo su evaluación.

Para el estudio de la sensación de sed del paciente se utilizó una escala subjetiva (1 = ausencia de sed, 2 = sed leve, 3 = sed moderada, 4 = sed intensa, 5 = sed extrema; utilizándose esta equivalencia numérica para el análisis estadístico). Se preguntó a los pacientes cada 3 meses.

**Análisis estadístico.** Para el análisis estadístico de los datos obtenidos se utilizó el programa SPSS 13.0 para Windows (Chicago Inc.). Las variables cuantitativas se expresan como media, rango y desviación estándar; y las cualitativas como frecuencias y porcentajes. Para la comparación de muestras cuantitativas pareadas se usó la prueba de Wilcoxon y "t" de student; y Chi cuadrado para muestras cualitativas. Se realiza la prueba de Friedman para comprobar la fiabilidad clínica de los resultados. Se ha aceptado significación estadística para  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

**Análisis de la muestra.** Seleccionamos un total de 11 pacientes (6 hombres, 5 mujeres), y todos finalizaron el estudio. La edad media fue de 56 años, con una permanencia media en diálisis de 111 meses.

### Estado nutricional

La tabla 1 muestra la evolución del peso seco y la ganancia interdiálisis de los pacientes a lo largo del estudio, y la comparación entre ambas técnicas; donde se observa una disminución significativa en el periodo de HDF en ambos

casos. La ganancia interdiálisis se reduce en la HDF en línea de 2365,32 gr a 1509 gr con una significación de 0,003 (Prueba de Wilcoxon).

		3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	p*
PESO SECO	HD	64,118 ± 14,22	64,236 ± 14,84	64,09 ± 13,77	64,045 ± 13,51	0,008
	HDF	63,41 ± 13,33	62,881 ± 13,11	62,545 ± 12,79	62,318 ± 12,44	
GANANCIA Interdiálisis	HD	2349,36 ± 543,40	2493,18 ± 630,65	2364,09 ± 552,40	2254 ± 628,63	<0,001
	HDF	1630,36 ± 631,40	1527,73 ± 408,96	1480,45 ± 447,33	1399,36±351,46	

Los datos se expresan como la media y la desviación estándar de la media. \*Prueba Friedman

Tabla 1. Evolución del peso seco y ganancia interdiálisis.

La tabla 2 muestra los resultados de la encuesta realizada cada 3 meses para valorar la sensación de sed en los pacientes en ambas técnicas, medidos con una escala subjetiva ( $n = 44$ ). La sensación de sed se reduce con la HDF en línea.

Sensación de sed	HD	HDF
1 (ausencia de sed)	0	8
2 (sed leve)	2	31
3 (sed moderada)	20	3
4 (sed intensa)	18	2
5 (sed extrema)	4	0

Los resultados se expresan como frecuencias. La sensación de sed se reduce en el 2º periodo (HDF en línea) con una significación de 0,000 (Prueba Chi cuadrado).

Tabla 2. Sensación de sed en ambos períodos.

La tabla 3 muestra los parámetros nutricionales finales en ambos períodos y su comparación, donde se observa mejoría en todos ellos con la HDF, de forma significativa en el caso de la albúmina, proteínas totales, creatinina y transferrina. Al realizar la prueba de Friedman se confirma que la albúmina y las proteínas totales aumentan en el periodo de HDF de forma clínicamente significativa ( $p < 0,000$ , los dos parámetros), y el PCR disminuye ( $p 0.046$ ), desde los 3 primeros meses de HDF en línea.

	HD	HDF	P*
Albúmina (mg/l)	3,54 ± 0,34	4,15 ± 0,37	0,003
Proteínas Totales (gr/dl)	6,49 ± 0,37	6,96 ± 0,35	0,007
Colesterol (mg/dl)	162,90 ± 41,88	154,90 ± 31,75	ns
Creatinina (mg/dl)	7,27 ± 2,19	8 ± 2,71	0,036
Transferrina (mg/dl)	173,40 ± 38,43	182,90 ± 32,39	0,041
PCR (mg/dl)	0,96 ± 0,61	0,66 ± 0,63	ns

Los datos se expresan como la media y la desviación estándar de la media. \*Prueba de Wilcoxon.

Tabla 3. Parámetros bioquímicos nutricionales finales en ambos períodos.

## Complicaciones intradiálisis

La tabla 4 refleja las complicaciones intradiálisis más frecuentes que aparecen en ambas técnicas, y su comparación. En el segundo periodo hay una disminución de éstas, en el caso de los episodios de hipotensión de forma significativa. En el figura 1 se refleja el número de pacientes que se hipotensan en ambos períodos divididos en 3 grupos: los que sufren < 5 hipotensiones, de 5 – 10 y >10 hipotensiones. La frecuencia de hipotensiones se reduce en el segundo periodo (HDF en línea) con una significación de 0,012 (Prueba Chi cuadrado).

	HD Convencional	HDF On Line	p*
<b>Hipotensiones (nº)</b>	31 ± 30,33	7,73 ± 10,80	0,025
<b>Calambres (nº)</b>	7,91 ± 12,2	3,55 ± 6,48	ns
<b>Cefaleas (nº)</b>	6,45 ± 12,28	2,36 ± 4,15	ns

Los resultados se expresan como la media ± desviación estándar.\*  
Prueba de Wilcoxon.

Tabla 4. Complicaciones intradiálisis más frecuentes que aparecen en ambas técnicas.

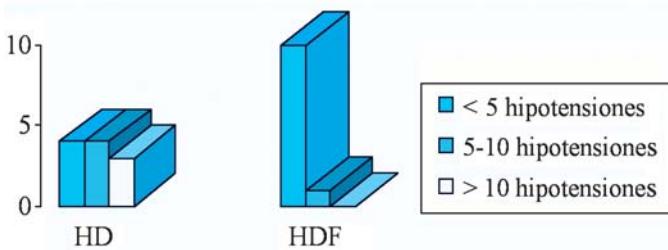


Figura 1. Número de pacientes que se hipotensan en ambos períodos divididos en 3 grupos: los que sufren < 5 hipotensiones, de 5 – 10 y >10 hipotensiones.

Los resultados se expresan como frecuencias. La frecuencia de hipotensiones se reduce en el 2º periodo (HDF en línea) con una significación de 0,012 (Prueba Chi cuadrado).

## Morbilidad

En cuanto a las cifras de TA registradas (tabla 5), los resultados muestran que éstas mejoran en el periodo de HDF de forma significativa, tanto pre como postdiálisis, alcanzando los niveles recomendados por las guías DOQUI, y reduciéndose la necesidad de tratamiento farmacológico en todos los pacientes.

Los niveles de hemoglobina de los pacientes mejoran significativamente ( $p 0,003$ ) durante el segundo periodo, alcanzando los niveles recomendados en las guías de tratamiento de la anemia renal. En cuanto a los niveles de ferritina no encontramos diferencias significativas entre ambos períodos (tabla 6).

			3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	p*
Pre.	Sist	HD	143,72±16,11	143,54±19,43	142,72±15,51	148,36 ± 13,88	<0,001
		HDF	135 ± 14,57	130,63±12,08	130,63±12,65	130,27 ± 10,95	
	Dia	HD	76,54 ± 6,28	76,36 ± 4,28	77,90 ± 4,90	79,18 ± 6,88	
		HDF	73,72 ± 6,18	70,72 ± 5,10	72,72 ± 6,0	71,63 ± 6,21	
Post.	Sist	HD	136,36±17,65	133,54±18,39	136,90±16,32	139,90 ± 16,14	<0,001
		HDF	126,36±13,82	125,81±13,50	125,27±14,90	122,18 ± 10,56	
	Dia	HD	75,72 ± 6,81	74,54 ± 6,54	76,18 ± 7,96	78,09 ± 8,17	
		HDF	71,18 ± 5,91	70,81 ± 7,25	68,81 ± 6,52	68,45 ± 5,29	

Los datos se expresan como la media ± desviación estándar de la media.

\*Prueba Friedman. Las unidades de medida son mmHg.

Tabla 5. Evolución de las cifras de tensión arterial (sistólica y diastólica) de los pacientes, pre y posthemodiálisis en las dos técnicas.

	HD	HDF	p*
<b>Hemoglobina (mg/dl)</b>	11,46 ± 1,41	13,75 ± 1,30	0,003
<b>Ferritina (ng/ml)</b>	331,92 ± 269,75	315,93 ± 182,37	ns

Los resultados se expresan como la media ± desviación estándar.

\*Prueba de Wilcoxon.

Tabla 6. Niveles finales de hemoglobina y ferritina en ambos períodos.

Los ingresos hospitalarios pasaron de  $1 \pm 0,90$  y  $5,64 \pm 5,73$  días con HD, a  $0,18 \pm 0,41$  y  $1 \pm 2,24$  días con HD.

## Medidas de calidad de vida relacionada con la salud

La figura 2 muestra los resultados del Estado de funcionamiento de Karnofsky (KPS). En esta figura se puede ver que en el segundo periodo todos los pacientes mejoran el estado de funcionamiento de Karnofsky, pasando de una puntuación media de 78 (HD) a 85 (HDF), con significación estadística ( $p 0,011$ ).

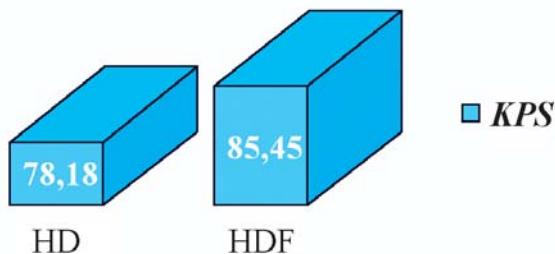


Figura 2. Resultados del Estado de funcionamiento de Karnofsky (KPS).

Hay un aumento significativo en el periodo HDF en línea,  $p 0,011$  (Prueba de Wilcoxon).

La figura 3 muestra los resultados de la cuestión: ¿cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año? (no incluida en las ocho categorías del SF-36). Los

pacientes en el periodo de HD consideraban que su salud era peor con respecto a la del año anterior, sin embargo en el periodo de HDF consideran que esta mejora, de forma significativa.

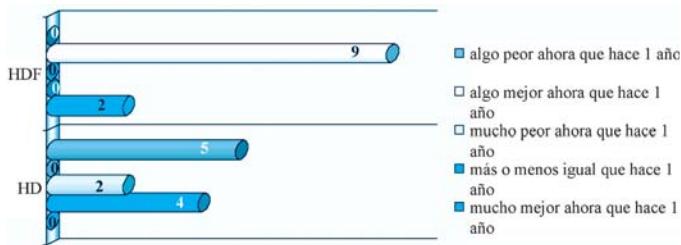


Figura 3. Resultados de la cuestión: ¿cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año? Los resultados se expresan como frecuencias ( $n = 11$ ). En el periodo de HDF los pacientes consideran que su salud actual es mejor, con significación  $p < 0,001$  (Chi cuadrado).

Los resultados del cuestionario SF-36 en sus 8 dimensiones del estado de salud, en los dos períodos se reflejan en la tabla 7, donde vemos que los pacientes mejoran de forma significativa en el periodo de hemodiafiltración.

	HD	HDF	P*
<b>Función Física</b>	$54,09 \pm 35,83$	$63,64 \pm 31,15$	0,042
<b>Rol Físico</b>	$38,64 \pm 32,33$	$65,91 \pm 32,16$	0,006
<b>Dolor</b>	$43,27 \pm 28,81$	$74,82 \pm 24,06$	0,003
<b>Salud General</b>	$32,55 \pm 28,50$	$61,64 \pm 23,08$	0,003
<b>Vitalidad</b>	$40,91 \pm 23,22$	$61,36 \pm 19,25$	0,003
<b>Función Social</b>	$59,09 \pm 32,16$	$84,09 \pm 16,86$	0,011
<b>Rol Emocional</b>	$66,63 \pm 25,83$	$87,85 \pm 16,85$	0,026
<b>Salud Mental</b>	$69,82 \pm 26,07$	$85,09 \pm 10,13$	0,011

Los resultados se expresan como la media  $\pm$  desviación estándar. \* Prueba de Wilcoxon.

Tabla 7. Resultados del cuestionario SF-36 en sus 8 dimensiones del estado de salud.

## DISCUSIÓN

La diálisis será adecuada cuando sea bien tolerada física y psíquicamente y al mismo tiempo efectiva y suficiente para mantener una baja morbilidad, con una adecuada calidad de vida. Este es el objetivo de las nuevas modalidades de HD, entre las que destaca la HDF en línea.

Numerosos estudios han demostrado que los pacientes en hemodiálisis presentan alta incidencia de malnutrición<sup>4,5</sup>. Diferentes parámetros utilizados como indicadores del estado nutricional han sido correlacionados con la supervivencia de los pacientes en diálisis<sup>6</sup>. En nuestros resultados se aprecia

la mejoría significativa del estado nutricional en el periodo de HDF (albúmina, proteínas totales, creatinina y transferrina), probablemente favorecido por la mayor biocompatibilidad de esta técnica<sup>7</sup>, el aumento significativo de la dosis de diálisis (Kt/V en HD: 1,16; Kt/V en HDF: 1,77)<sup>8</sup> y una menor respuesta inflamatoria<sup>7</sup>.

Nos ha llamado la atención la disminución de la sensación de sed de los pacientes en el periodo de HDF, quizás favorecido por la disminución del sodio en el líquido de diálisis (en nuestra unidad, por protocolo, se disminuye el sodio del baño a 138 mEq/L en la HDF en línea). Esto ha podido influir en la disminución significativa de la ganancia interdiálisis, lo que permite un mejor ajuste del peso seco, con la normalización de las cifras de tensión arterial pre y posthemodiálisis, factores que juegan un papel importante en la morbilidad cardiovascular<sup>9</sup>.

Las complicaciones intradiálisis repercuten negativamente en la eficacia, en la tolerancia a la hemodiálisis y morbilidad. En nuestro estudio encontramos una disminución de calambres, cefaleas e hipotensiones en la HDF, resultado que coincide con el estudio de Bolasco y cols<sup>10</sup>. Se reduce el número de pacientes que sufren hipotensión en el segundo periodo (26%), y en los que se hipotensan, disminuye el número de episodios que precisan tratamiento, lo que favorece la tolerancia a la diálisis.

En muchos trabajos se ha comprobado una relación entre los niveles de hemoglobina y distintos indicadores de calidad de vida. Relacionándose niveles bajos de hemoglobina (< 11 g/dl) con el incremento de la morbilidad cardiovascular y mayor riesgo de hospitalización<sup>1</sup>. En nuestro estudio todos los pacientes ven incrementados de forma significativa los niveles de hemoglobina en el periodo de HDF desde los 3 primeros meses.

En nuestro estudio hemos comprobado que los resultados sobre la calidad de vida de los pacientes en el periodo de HDF en línea mejoran, acercándose a los valores de la población sana. Destacando que en el periodo de HD, el 64% de los pacientes considera que su salud empeora con respecto a la que tenían 1 año antes, y en HDF, el 100%, afirma que su salud mejora.

El aumento de la dosis de diálisis, la mejoría de la anemia renal, la disminución de las complicaciones intradiálisis, la mejora de las cifras de tensión arterial y parámetros nutricionales, contribuyen a la disminución significativa del número y días de ingresos hospitalarios y al aumento significativo de la calidad de vida de los pacientes en el periodo de hemodiafiltración en línea.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jofré R, López Gómez JM, Rodríguez Benítez P. Calidad de vida en pacientes en hemodiálisis. En: Valderrában F. Tratado de Hemodiálisis. Barcelona: Médica Jims; 1999:515.
2. González L, Camarena Olenza NA, De Miguel Olalla V, Mansilla Paco MC, Lurita Ramos R, et al. Estudio evolutivo de calidad de vida en pacientes de una unidad de hemodiálisis. 1998/1999. Libro de comunicaciones del XXV Congreso de la SEDEN. Oviedo, 2000:128.
3. Oliva Vilaró AM, Pérez Boix G, Moncho Ferrá C, Pascual Furio A, et al. El paso de HD convencional a HDF puede mejorar la calidad de vida de pacientes jóvenes en HD. Libro de comunicaciones del XXIX Congreso de la SEDEN. Tenerife, 2004: 216.
4. Manzano Anguan JM, Nieto Granados MD, Sánchez Cornejo MC. Valoración nutricional de enfermería de los pacientes tratados con hemodiálisis en un centro periférico. Libro de comunicaciones del XXVIII Congreso de la SEDEN. Mallorca, 2003:50.
5. Escudero Uribe M, Crespo Ruano MV. Valoración del estado nutricional en pacientes hipoalbuminémicos en HD. Importancia de un seguimiento dietético. Libro de comunicaciones del XXIII Congreso de la SEDEN. Sevilla, 1998:109.
6. Hernández Herrera G, Rodríguez Benot A, Martín Mallo A. Resultados a corto y largo plazo: factores pronósticos de la diálisis. En: Valderrában F. Tratado de Hemodiálisis. Barcelona: Médica Jims; 1999:294.
7. Jofré R, Lorenzo I, López Gómez JM. HDF en línea. En: Valderrában F. Tratado de Hemodiálisis. Barcelona: Médica Jims; 1999:170.
8. Carlos Riella M. Causas de desnutrición en la IRC. En: Nutrición y riñón. Madrid: Panamericana; 2001: 77.
9. Jofré R, Lorenzo I, López Gómez JM. Balance hidrosalino en pacientes en HD y su repercusión vascular. En: Valderrában F. Tratado de HD. Barcelona: Médica Jims; 1999:170.
10. Bolasco P, Altieri P, Sorba G, Cabidu G, Ferrara R, Serra G, et al, Adequacy in pre-dilution haemodiafiltration: Kt/v or infusión volume? Nephrol Dial Transplant 2000; 15 (Suppl 2): 60-64.