

Arritmia como única forma de presentación de la miocarditis

Paula Quiroga¹, Miguel Tibaldi¹, Félix Zelaya¹, Guillermo Pacheco¹,
Carlos Balestrini², César Serra², José Sala²

Resumen

Introducción. Las arritmias ventriculares se presentan, en algunos pacientes, como único signo clínico de miocarditis, siendo ésta no incluida como probabilidad etiológica. La dificultad de la caracterización clínica de esta forma de presentación en esta patología no permite iniciar el tratamiento oportuno.

Objetivo. Analizar la evolución clínica y el tratamiento de pacientes con arritmias, como única manifestación clínica de miocarditis.

Materiales y método. Estudio descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo de diecinueve pacientes con diagnóstico de miocarditis, asistidos en nuestra institución, entre los años 2000 y 2009. Se seleccionaron siete pacientes (35%), que presentaron arritmias ventriculares como única forma de manifestación clínica. La edad media de estos pacientes fue de 18 ± 7 años, cinco hombres y dos mujeres. Todos tuvieron biopsia endomiocárdica positiva para miocarditis. Se examinaron las historias clínicas a fin de observar el tipo de arritmia, la función ventricular, la respuesta al tratamiento recibido y la evolución clínica a corto y largo plazo. Para el análisis estadístico, se empleó el programa estadístico InfoStat/Profesional versión 2009p.

Resultados. Todos los pacientes presentaron extrasístoles ventriculares frecuentes, 3 (43%) taquicardia ventricular no sostenida y 4 (57%) taquicardia ventricular sostenida, de éstos, 1 paciente padeció además fibrilación ventricular. La función ventricular fue normal en todos los pacientes (fracción de eyección: $62 \pm 8,08\%$). Seis pacientes (86%) fueron tratados con inmunosupresores (corticoides y azatioprina), de los cuales 5 (72%) evolucionaron con extrasístoles ventriculares aisladas. Sólo un paciente continuó con taquicardia ventricular sostenida, que requirió implante de cardiodesfibrilador y ablación por radiofrecuencia. No hubo óbitos, en un seguimiento de 6 ± 3 años.

Conclusiones. De los pacientes tratados con inmunosupresores se logró reducir la inflamación y controlar las arritmias. Se evidenció una buena evolución de los pacientes a corto y largo plazo.

Insuf Card 2011(Vol 6) 2:53-58

Palabras clave: Miocarditis - Arritmia ventricular - Biopsia endomiocárdica - Terapia inmunosupresora

Summary

Arrhythmia as the only presentation form of myocarditis

Background. Ventricular arrhythmias occur in some patients as the only clinical sign of myocarditis; still it is not included as an etiological probability. The complexity of its clinical characterization does not allow an appropriate treatment.

Aim. To analyze clinical evolution and treatment in those patients with arrhythmia as the only clinical manifestation of myocarditis.

¹ Médico cardiólogo. Instituto Modelo de Cardiología S.R.L. Córdoba. Córdoba. República Argentina.

² Director del Instituto Modelo de Cardiología S.R.L. Córdoba. Córdoba. República Argentina.

Correspondencia. Dra. Paula Quiroga.
Av. Sagrada Familia 359. CP 5003. Córdoba. Provincia de Córdoba. República Argentina.
E-mail: paulavquiroga@hotmail.com

Recibido: 13/09/2010

Aceptado: 05/04/2011

Materials and method. Descriptive, observational, transversal, retrospective study, enrolling nineteen patients diagnosed with myocarditis, attended in our institution within the period 2000-2009. Seven patients (35%) who presented ventricular arrhythmia as the only clinical manifestation were selected. Their mean age was 18 ± 7 years old, five men and two women. All of them underwent endomyocardial biopsy, resulting positive for myocarditis. Clinical histories were analyzed in order to examine arrhythmia type, ventricular function, response to received treatment, and clinical long and short-term evolution. Statistical analysis was performed with statistical program InfoStat/Profesional version 2009p.

Results. All patients presented frequent ventricular extrasystoles; 3 (43%) non sustained ventricular tachycardia; 4 (57%) sustained ventricular tachycardia, and 1 of these patients had ventricular fibrillation. Ventricular function was normal in all patients (ejection fraction $62 \pm 8,08\%$). Six patients (86%) received immunosuppressors (corticoids y azatioprin), of which 5 (72%) evolved with isolated ventricular extrasystoles. Only one patient continued with sustained ventricular tachycardia, requiring defibrillator implantation and radiofrequency ablation. There were no deaths in a follow up of 6 ± 3 years.

Conclusions. Immunosuppressive therapy allowed reducing inflammation and controlling arrhythmias. Patients showed a good short and long term evolution.

Keywords: Myocarditis - Ventricular arrhythmia - Endomyocardial biopsy - Immunosuppressive therapy

Resumo

Arritmia como a única forma de apresentação de miocardite

Introdução. As arritmias ventriculares ocorrem em alguns pacientes, como o único sinal clínico de miocardite, ainda não incluída como de probabilidade de diagnóstico. A dificuldade da caracterização clínica da doença não permite o tratamento adequado para controlá-lo.

Objetivo. Analisar a evolução clínica e tratamento de pacientes com arritmias, como a única manifestação clínica da miocardite.

Materiais e métodos. Estúdio descritivo, observacional, transversal, retrospectivo, com dezenove pacientes com diagnóstico de miocardite, atendidos em nossa instituição entre os anos 2000 e 2009. Foram selecionados sete pacientes (35%) com arritmia ventricular como única forma de manifestação clínica. A idade média desses pacientes foi de 18 ± 7 anos, cinco homens e duas mulheres. Todos foram submetidos à biópsia endomiocárdica, resultando positivo para miocardite. As histórias clínicas foram analisadas a fim de avaliar o tipo de arritmia, função ventricular, a resposta ao tratamento recebido e evolução clínica a longo e curto prazo. A análise estatística foi realizada com o programa estatístico InfoStat/Profesional versão 2009p.

Resultados. Todos os pacientes apresentaram extra-sístoles ventriculares freqüentes, 3 (43%) taquicardia ventricular não sustentada; 4 (57%) taquicardia ventricular sustentada, e um destes pacientes também sofreu fibrilação ventricular. A função ventricular era normal em todos os pacientes (fração de ejeção de $62 \pm 8,08\%$). Seis pacientes (86%) receberam imunossuppressores (corticóides e azatioprina), dos quais 5 (72%) evoluíram com extra-sístoles ventriculares isoladas. Apenas um paciente continuou com taquicardia ventricular sustentada, necessitando de implante de desfibrilador e ablação por radiofreqüência. Não houve mortes em um seguimento de 6 ± 3 anos.

Conclusões. A terapia imunossupressora permitiu reduzir a inflamação e controlar arritmias. Os pacientes apresentaram boa evolução a curto e longo prazo.

Palavras-chave: Miocardite - Arritmia ventricular- Biópsia endomiocárdica - Terapia imunossupressora

Introducción

En la literatura mundial publicada actualmente, existe la exposición de casos clínicos de pacientes que presentan arritmias ventriculares malignas, como signo clínico inicial secundario a miocarditis aguda^{1,2}.

La miocarditis es una enfermedad usualmente asintomática. Existen trabajos clínicos que demuestran que es una de las causas de muerte súbita inexplicable, en un 20% de adultos menores de 40 años y en atletas jóvenes³. Estudios retrospectivos y prospectivos demostraron inflamación miocárdica entre

el 1% y el 9% en exámenes *post-mortem* de rutina⁴.

La miocarditis es una patología de difícil caracterización clínica, que en muchas ocasiones no es incluida como probabilidad diagnóstica, ante un paciente con arritmia como única forma de manifestación, no permitiendo realizar el diagnóstico oportuno para iniciar un tratamiento o para el control de la progresión de la misma.

La resolución de la inflamación miocárdica parece no asegurar el control de la arritmia ventricular. Algunos pacientes que han permanecido asintomáticos durante años, en un momento de su evolución mueren súbitamente.

Teniendo en cuenta que se han efectuado escasos estudios que evalúen y avalen el tratamiento específico para este tipo de presentación clínica de miocarditis, referimos los casos clínicos de pacientes asistidos en nuestra institución, con el objetivo de analizar la evolución y el tratamiento de pacientes con arritmias, como única manifestación de miocarditis.

Material y métodos

Diecinueve pacientes con diagnóstico de miocarditis fueron internados en el Instituto Modelo de Cardiología de la ciudad de Córdoba (Córdoba, Argentina), desde el año 2000 al 2009. De éstos, se seleccionaron para nuestro estudio siete pacientes (35%), que presentaron arritmias ventriculares (Figura 1) como única forma de manifestación clínica, y a los que se llegó al diagnóstico de miocarditis mediante biopsia endomiocárdica (Figura 2) positiva, según los criterios de Dallas⁵.

Los datos fueron obtenidos a través del análisis de las historias clínicas de la fase aguda y del seguimiento de los mismos pacientes por consultorio externo.

Para el análisis estadístico, se evaluaron las siguientes variables: la edad, el género, el tipo de arritmia, la función ventricular, el tratamiento recibido, la respuesta al mismo y

la evolución clínica a corto y mediano plazo.

Análisis estadístico

Estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo de variables expresadas como porcentaje y desviación estándar.

Para el análisis estadístico, se empleó el programa estadístico InfoStat/Profesional versión 2009p, con matrícula autorizada.

Resultados

De los siete pacientes analizados, cinco (71%) fueron hombres y dos (29%) mujeres, siendo la edad media de 18 ± 7 años.

Todos nuestros pacientes presentaron como signo inicial arritmia ventricular, que fueron objetivadas por electrocardiograma y monitoreo continuo, durante su internación en unidad de cuidados coronarios (Figura 3). Siendo el 43% (3 pacientes) taquicardia ventricular (TV) no sostenida y el 57% (4 pacientes) taquicardia ventricular sostenida (TVS); de éstos últimos, 1 paciente padeció además fibrilación ventricular.

Se evaluó por ecocardiograma, mediante el método de Simpson, la fracción de eyección de los pacientes durante la

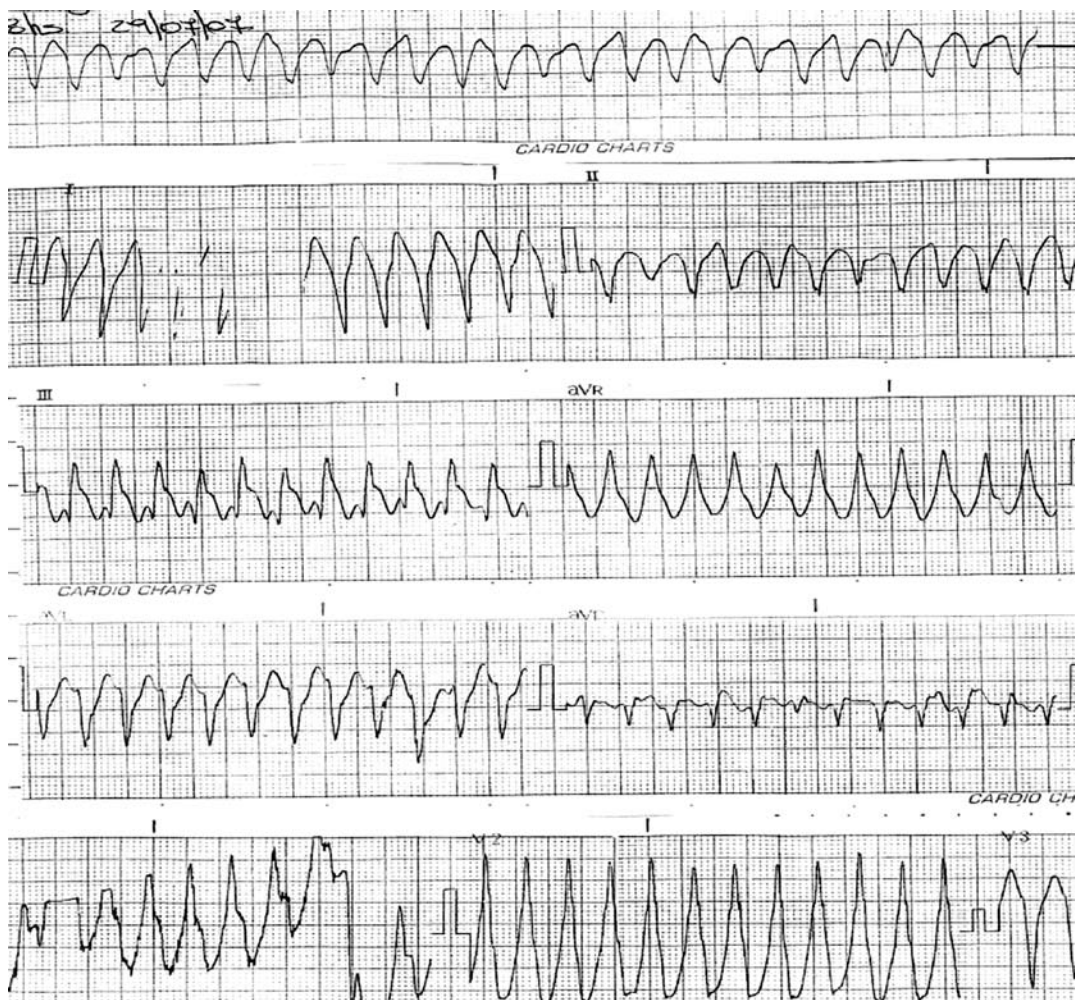


Figura 1. Taquicardia ventricular sostenida detectada al ingreso de un paciente.

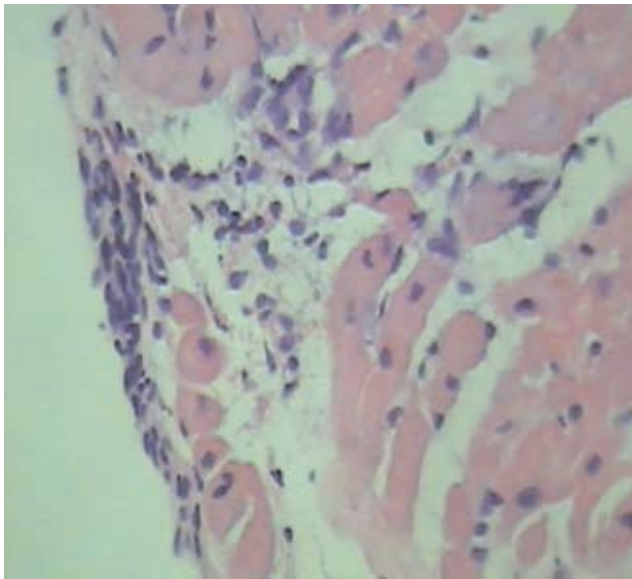


Figura 2. Biopsia endomiocárdica de ventrículo derecho: numerosas células inflamatorias mononucleares alrededor de los miocitos.

internación y de manera ambulatoria, siendo la misma normal con valores de $62 \pm 8,08\%$.

De los pacientes estudiados se le realizó tratamiento con antiarrítmicos (beta bloqueantes y amiodarona) al 100% (7 pacientes) y con inmunosupresores (corticoides y azatioprina) al 86% (6 pacientes). Respondieron favorablemente disminuyendo a extrasístoles ventriculares aisladas, con sólo tratamiento antiarrítmico el 14% (1 paciente). A los pacientes que continuaron con arritmia ventricular frecuente, se les administró inmunosupresores, reduciendo las arritmias al 72% (5 pacientes) (Figura 4).

Sólo un paciente continuó con taquicardia ventricular sostenida, que no pudo ser controlada a pesar del tratamiento antiarrítmico e inmunosupresor. A este paciente se decidió colocarle un cardioresfibrilador automático implantable (CDI) y realizarle una ablación por radiofrecuencia (Figura 5) con el que se logró el control de las taquicardias ventriculares sostenidas y no sostenidas, permaneciendo con extrasístoles

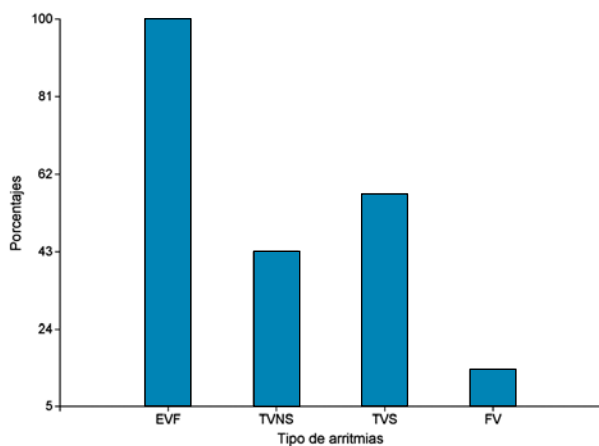


Figura 3. Distribución según tipo de arritmia.

EVF: extrasístoles ventriculares frecuentes. TVNS: taquicardia ventricular no sostenida. TVS: taquicardia ventricular sostenida. FV: fibrilación ventricular.

ventriculares frecuentes.

Durante el seguimiento de 6 ± 3 años, no hubo óbitos.

Discusión

El porcentaje de pacientes que sobrevive a una muerte súbita cardíaca, sin encontrarse evidencia de cardiopatía estructural es del 5%⁶. Existen estudios clínicos donde la miocarditis es la causa de muerte súbita en el 10% de los casos^{7,8}.

Frente a la presentación clínica de arritmias ventriculares malignas de pacientes con corazón estructuralmente normal, se debe tener en cuenta que son necesarios estudios más complejos a fines de descartar o confirmar la posibilidad de estar frente a una miocarditis y en algunos casos se detectan mediante biopsia endomiocárdica (BEM), alteraciones compatibles con miocardiopatías o miocarditis¹. La sensibilidad diagnóstica de la BEM puede incrementarse por técnicas de inmunohistoquímica².

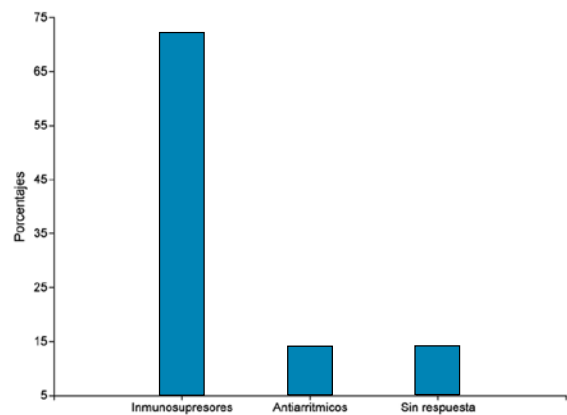


Figura 4. Distribución según respuesta al tratamiento.

A pesar de que en nuestra presentación se llegó al diagnóstico definitivo de miocarditis mediante biopsia endomiocárdica, el diagnóstico histopatológico no siempre es confirmado mediante este método. Mason y colaboradores^{9,10} confirmaron el diagnóstico de miocarditis, sólo en el 10% de su serie de 2.233 pacientes. En circunstancias, la BEM puede ser negativa, pero no excluyente, debido a la presencia de miocarditis focal, que puede precipitar una arritmia ventricular maligna con función ventricular normal y ausencia de síntomas prodrómicos.

A los fines de efectuar un diagnóstico precoz, de evaluar la localización y extensión del compromiso miocárdico y de monitorizar la progresión de la enfermedad, debemos tener en cuenta la utilidad de la resonancia magnética nuclear como método diagnóstico no invasivo y seguro¹¹.

Hasta la fecha se han publicado numerosos estudios, que intentan evaluar la eficacia de la inmunosupresión, pero existen resultados discordantes⁸. En los casos presentados, podemos evidenciar un mayor control de la miocarditis y de las arritmias, con el inicio del tratamiento con inmunosupresores.

En la actualidad, no existe evidencia de que la resolución de la miocarditis asegure el control de las arritmias ventriculares asociadas¹²⁻¹⁴. Friedman y col.¹⁵ estudiaron retrospectivamen-

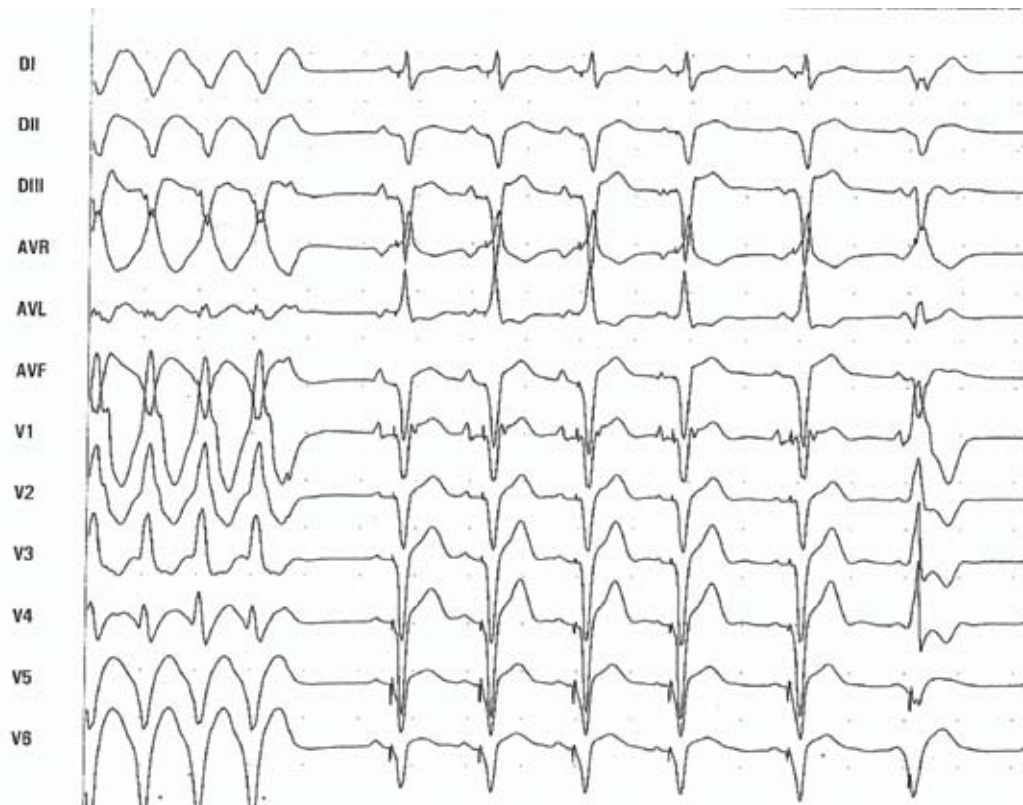


Figura 5. Ablación por radiofrecuencia.

te a doce pacientes jóvenes, diagnosticados de miocarditis mediante biopsia endomiocárdica, que presentaban TV. La arritmia ventricular persistió a pesar de haberse resuelto la miocarditis y el tratamiento con corticoides no influyó en el control de la arritmia. Hay que tener en cuenta, que pacientes con miocarditis que presentan TV, deben ser seguidos estrechamente a pesar de la resolución de la inflamación miocárdica.

Estudios recientes han evidenciado la correlación entre el grado de alteración del sistema inmunológico y la presencia de arritmias malignas en pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática y con presencia de miocarditis crónica activa¹⁶.

El diagnóstico diferencial de esta entidad es importante realizarlo, con otro tipo de arritmias ventriculares malignas, como las taquiarritmias ventriculares idiopáticas, el síndrome del QT largo asociado a TV polimórficas del tipo *torsades de pointes*¹⁷, la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica¹⁸ y el síndrome de Brugada¹⁹.

López y col. reportaron un caso de fibrilación ventricular asociada a síndrome de Wolff Parkinson White (WPW). Por ser poco frecuente, este tipo de presentación clínica, se le realizó una BEM, con histología positiva de miocarditis linfocítica, llegando a la conclusión de que es importante recordar que el diagnóstico de la etiología de arritmias ventriculares asociadas al WPW debe ser individualizada al contexto clínico de cada paciente, teniendo en cuenta este tipo de patología²⁰. En un estudio realizado por Calabrese y col. se ha descrito la presencia de virus cardiotrópicos como posibles agentes etiológicos de apoptosis miocárdica, inflamación crónica y fibrosis que contribuye al desarrollo de arritmias ventriculares en pacientes con displasia arritmio-

génica del ventrículo derecho²¹.

En la actualidad, existen tres formas de tratar a los pacientes con arritmias ventriculares, dependiendo de la respuesta a los distintos tratamientos y a la recurrencia de ellas (drogas antiarrítmicas, CDI y ablación por radiofrecuencia).

En el tratamiento de estos pacientes, se siguieron las conductas terapéuticas recomendadas por guías prácticas, para el manejo de arritmias ventriculares y prevención de muerte súbita²².

Como tratamiento de primera elección, se prescribió beta bloqueantes²³, que al no lograr un control de las arritmias a dosis máximas, se agregó amiodarona. Existen estudios clínicos que demuestran un beneficio mayor en este tipo de asociación²⁴.

Según la condición metabólica e inflamatoria, de acuerdo a las guías prácticas, las indicaciones de CDI, en estos pacientes, son de clase IIa: implantación de CDI, para aquellos con arritmias ventriculares, que pongan en riesgo su vida, que no estén en fase aguda de miocarditis, que reciban medicación óptima de forma crónica y que tengan una expectativa de vida razonable²².

La colocación de CDI en pacientes con TV causantes de muerte súbita y sin cardiopatía estructural se considera obligatoria²⁵. Sin embargo, cada caso es particular y hasta que no se delimite con claridad el tratamiento con CDI, será la experiencia personal y la de otros autores, la que determine el abordaje para estos enfermos.

A la hora de realizar el tratamiento con ablación por radiofrecuencia, se tuvo en cuenta las recomendaciones de las guías prácticas, clase I-3: pacientes con CDI, que reciben múltiples descargas como consecuencia de una TVS, que no puede

manejarse, con reprogramación o cambiando el tratamiento farmacológico²². Actualmente existen estudios clínicos donde recomiendan esta técnica como tratamiento para el control de arritmias para prevenir su recurrencia^{26,27}. En la literatura se describen algunos casos de pacientes con este tipo de presentación clínica a los que se les realiza un trasplante cardíaco como recurso para prevenir la muerte súbita^{28,29}.

Limitaciones

El número de pacientes incorporados es relativamente pequeño para obtener conclusiones definitivas, y es necesario el desarrollo de estudios multicéntricos y de guías prácticas el tratamiento específico de este tipo de presentación clínica de miocarditis.

Debido a que por razones económicas no se pudo realizar inmunohistoquímica para valorar la detección de genoma viral, lo que contraindica la utilización de inmunosupresores, a pesar de ello hemos obtenido resultados favorables, con nuestros pacientes.

Conclusiones

Existe una frecuencia importante en este tipo de presentación clínica de miocarditis. Todos nuestros pacientes con esta forma de manifestación clínica, tuvieron una buena función ventricular, que conservaron durante el seguimiento. En estos pacientes se logró un mayor control de las arritmias con el inicio del tratamiento inmunosupresor se logró reducir la inflamación y controlar las arritmias. Se evidenció una buena evolución de los pacientes a corto y largo plazo.

Recursos financieros

No hubo apoyo financiero para este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores no poseen conflictos de intereses que declarar.

Referencias bibliográficas

- Vignola P, Aonuma K, Swaye P, Rozanski J, Blankstein R, Benson J, Gosselin A, Lister J. Lymphocytic **myocarditis** presenting as unexplained ventricular **arrhythmias**: diagnosis with endomyocardial biopsy and response to immunosuppression. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:812-819.
- Stulova MA, Konstantinova EV. Ventricular extrasystole as manifestation of viral myocarditis and myopericarditis in young patients. *Ter Arkh* 2007;79(12):28-34.
- Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, et al. Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. *Am J Cardiol* 1991;68:1388-1392.
- Feldman A, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000;9:1388-1398.
- Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ, Olsen EGJ, Schoen FJ. Myocarditis: a histopathological definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987;1:3-14.
- Meissner MD, Lehmann MH, Steinman RT, Mosteller RD, Akhtar M, Calkins H, et al. Ventricular fibrillation in patients without significant structural heart disease: a multicenter experience with implantable cardioverter-defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1406-1412.
- Chugh S, Kelly K, Titus J. Sudden cardiac death with apparently normal heart. *Circulation* 2000;102:649-654.
- Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc Res* 2001;50:399-408.
- Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The myocarditis treatment. Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995;333:269-275.
- Mason JW, Billingham ME, Ricci DR. Treatment of acute inflammatory myocarditis assisted by endomyocardial biopsy. Abstract. *Am J Cardiol* 1980;45(5):1037.
- Nelson KH, Li T, Afonso L. Diagnostic approach and role of MRI in the assessment of acute myocarditis. *Cardiol Rev* 2009;17:24-30.
- Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, Pieroni M, Thiene G, Maseri A. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis. *Circulation* 2003;107:857-863.
- Maisch B, Hufnagel G, Schonian U, Hengstenberg C. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Disease (ESETCID). Abstract. *Eur Heart J* 1995;16:173-175.
- Maisch B, Herzog M, Hufnagel G, Schonian U. Immunosuppressive and immunomodulatory treatment for myocarditis. *Curr Opin Cardiol* 1996;11(3):310-324.
- Friedman RA, Kearney DL, Moak JP, Fenrich AL, Perry JC. Persistence of ventricular arrhythmia after resolution of occult myocarditis in children and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:780-783.
- Bekbosynova MS, Pichugin AV, et al. Immune status of patients with cardiac arrhythmias: idiopathic and primary heart disease. *Ter Arkh* 2006;78(9):52-60.
- Leenhardt A, Glaser E, Burguera M, Nürnberg M, Maison-Blanche P, Coumel P. Short-coupled variant of torsade de pointes. A new electrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventricular tachycardias. *Circulation* 1994;89:206-215.
- Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Do Ngoc D, Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995;91:1512-1519.
- Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391-1396.
- Lopez J, Treisman B, Massumi A. Myocarditis associated ventricular fibrillation. *Tex Heart Inst J* 1995;22:335-338.
- Calabrese F, Basso C, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: is there a role for viruses? *Cardiovasc Pathol* 2006;15(1):11-17.
- Zipes D, Camm A, Borggrefe M, Buxton A, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Circulation* 2006;114:385-484.
- Ellison KE, Hafley GE, Hickey K, et al. Effect of beta-blocking therapy on outcome in the Multicenter UnSustained Tachycardia Trial (MUSTT). *Circulation* 2002;106:2694-2699.
- Boutitie F, Boissel JP, Connolly SJ, et al. Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. The EMIAT and CAMIAT Investigators. *Circulation* 1999;99:2268-2275.
- Subdirección General de Prestaciones y Evaluación de Tecnología Sanitarias. Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe sobre el desfibrilador automático implantable. *Rev Esp Cardiol* 1993;46:329-334.
- Bode K, Hidricks G, et al. Ablation of polymorphic ventricular tachycardias in patients with structural heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31(12):1585-1591.
- Zeppenfeld K, Blom NA, et al. incessant ventricular tachycardia or in fulminant lymphocytic myocarditis: Evidence for origin in the Purkinje system and successful treatment with ablation. *Heart Rhythm* 2007;4(1):88-91.
- Das B, Recto M, et al. Cardiac transplant for pediatric giant cell myocarditis. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(4):474-478.
- Bharati S, Olshansky B, Lev M. Pathological study of an explanted heart due to intractable ventricular fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1992;3:437-441.