

Angiografía por resonancia magnética con gadolinio *versus* angiografía convencional en diagnóstico de vasculopatía de miembros inferiores

ALEJANDRO CHERRO¹, PABLO ALEGRONI², DIEGO GRINFELD³, PABLO FERRARI¹, RAÚL SOLERNO¹, JUAN GAGLIARDI⁴, GUSTAVO SAUBIDET⁵, RICARDO SARMIENTO⁶

RESUMEN

Introducción y objetivo

Evaluar la utilidad y la efectividad de la angiorresonancia magnética con gadolinio (ARM) como método diagnóstico en la patología vascular de miembros inferiores, comparada con la angiografía convencional (ANG).

Métodos

Se evaluaron 156 segmentos vasculares (16 pacientes) con ARM, con un resonador Magnetovision de 1.5 Tesla. En 5 ± 4 días se realizó ANG. Los segmentos arteriales se dividieron en: 28 ilíacos, 32 femorales, 24 tibiales anteriores, 24 tibiales posteriores, 24 peroneos y 24 troncos tibioperoneos. Las lesiones se dividieron en: oclusión total, lesiones $\geq 70\%$ y $< 70\%$ de la luz del vaso.

Resultados

Ilíacos: con ANG, 4 oclusiones, 8 lesiones $\geq 70\%$ y 16 $< 70\%$. ARM, 4 oclusiones, 11 lesiones $\geq 70\%$ y 13 $< 70\%$ (sensibilidad 100%, especificidad 84,2%, valor predictivo positivo (VPP) 80%). Femorales: 9 oclusiones, 6 lesiones $\geq 70\%$ y 17 $< 70\%$ por ANG. Con ARM: 9 oclusiones, 7 lesiones $\geq 70\%$ y 16 $< 70\%$ (sensibilidad 100%, especificidad 94,4%, VPP 93,7%). Tibiales posteriores por ANG: 11 oclusiones, 2 lesiones $\geq 70\%$ y 11 $< 70\%$. Con ARM: 10 oclusiones, 2 lesiones $\geq 70\%$ y 12 $< 70\%$ (sensibilidad 92,8%, especificidad y VPP 100%). Tibial anterior: 11 oclusiones, 4 lesiones $\geq 70\%$ y 9 $< 70\%$ con ANG. Con ARM: 10 oclusiones, 5 lesiones $\geq 70\%$ y 9 $< 70\%$ (sensibilidad, especificidad, VPP 100%). Peroneos: 7 oclusiones, 2 lesiones $\geq 70\%$ y 15 $< 70\%$ con ANG. Ocho oclusiones, 2 lesiones $\geq 70\%$ y 14 $< 70\%$ por ARM (sensibilidad 100%, especificidad 93,7%, VPP 90%). Tronco tibioperoneo: 3 oclusiones, 1 lesión $\geq 70\%$ y 20 $< 70\%$ con ANG *versus* 3 oclusiones, 1 lesión $\geq 70\%$ y 20 $< 70\%$ por ARM (sensibilidad, especificidad y VPP 100%).

Conclusiones

La ARM constituye un método seguro y preciso para la detección y la cuantificación de la patología vascular de los miembros inferiores.

REV ARGENT CARDIOL 2004;72:356-360

Recibido: 6/2004

Aceptado: 7/2004

Dirección para separatas:
Alejandro Cherro - La Rioja 951 -
(1221) Buenos Aires, Argentina -
Hospital Francés, Servicio de
Cardiología
Tel.-Fax: 54-11-4959-1500,
interno 2616
alechero@hotmail.com

Palabras clave

> Angiografía - Enfermedad arterial periférica - Angiografía por resonancia magnética

INTRODUCCIÓN

La vasculopatía arterial de los miembros inferiores es un problema grave en la población añosa de los países desarrollados, con una incidencia del 3% en menores de 60 años y de hasta el 20% en los mayores de 75 años. (1, 2) La toma de decisión de resolución quirúrgica o por métodos mínimamente invasivos como la angioplastia en los pacientes con enfermedad arterial

de los miembros inferiores depende de una delimitación certera del nivel, de la severidad de la estenosis y de la cantidad de lesiones presentes. (3-6)

En la última década, la importancia de la arteriografía como único método diagnóstico de la enfermedad arterial de los miembros inferiores ha comenzado a dejar lugar a otros métodos no invasivos como la angiorresonancia magnética y la ultrasonografía Doppler. (7, 8)

Servicio de Hemodinamia y Radiología. Hospital Francés. Buenos Aires, Argentina

¹ Médico interno de Hemodinamia, Hospital Francés

² Médico interno de Radiología, Hospital Francés

³ Residente de 4to año de Cardiología, Hospital Francés

⁴ Médico interno del Servicio de Cardiología, Hospital Cosme Argerich

⁵ Jefe de Servicio de Radiología, Hospital Francés

⁶ Jefe de Servicio de Hemodinamia, Hospital Francés

Desde el reemplazo de la punción translumbar por las nuevas técnicas menos cruentas, la utilización de imágenes con sustracción digital y el desarrollo de nuevos medios de contraste han contribuido a que la angiografía convencional (ANG) sea un método de diagnóstico seguro. Sin embargo, la morbilidad y la mortalidad de este método, a pesar de ser baja, está bien documentada. (9) Complicaciones específicas, como los hematomas, la disección venosa o arterial y las embolizaciones distales, son inherentes a la ANG, sumado esto al requerimiento de mayor estadía hospitalaria luego de la realización del estudio, lo cual aumentaría sus costos.

A pesar de que la ANG es el método diagnóstico más ampliamente aceptado, con frecuencia las imágenes no son concluyentes, sobre todo en territorio distal de los miembros inferiores y cuando la arteria se posiciona sobre el borde óseo.

Avances recientes en la utilización de la ARM han facilitado una rápida y muy bien definida imagen del árbol arterial. (10-15) Esta técnica ha demostrado que es certera, confiable y altamente reproducible en la práctica clínica cotidiana, al tiempo que evita el riesgo de las complicaciones ya mencionadas de la ANG.

De lo dicho en los apartados anteriores se desprende que la ARM es una alternativa a la ANG para el diagnóstico de la enfermedad arterial de los miembros inferiores.

Las limitaciones que presentaba la ARM para el diagnóstico de esta enfermedad eran el tiempo excesivo que llevaba la reproducción de las imágenes, los artefactos causados por la elongación de los vasos, la superposición de las estructuras venosas y el flujo lento y pulsátil. (16, 17) Con el advenimiento de los nuevos contrastes, los equipos de mayor poder y velocidad para reproducir las imágenes, estas pequeñas limitaciones quedaron en el olvido y la ARM se convirtió en un método diagnóstico de primera línea para la enfermedad arterial periférica, (18, 19) aunque su utilización todavía no se encuentra aceptada a nivel mundial como método patrón oro para el diagnóstico de esta enfermedad.

Este trabajo se realizó con el objetivo de evaluar la utilidad de la ARM como método diagnóstico en la valoración de patología vascular de miembros inferiores, comparado con el estudio angiográfico convencional tomado como método patrón.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en este estudio 16 pacientes consecutivos que fueron derivados para la realización de una angiografía de miembros inferiores. Se excluyeron los pacientes con insuficiencia renal, alergia al yodo e imposibilidad de realizar ARM. Se evaluaron 156 segmentos vasculares en 16 pacientes con enfermedad arterial periférica a quienes se les realizó una ARM con gadolinio en un resonador Siemens Magnetovision de 1.5 Tesla y secuencia Flash 3D-itn-2b-488yk.

Se realizaron cortes localizadores en los tres planos del espacio y, una vez localizado el sitio de interés, la secuencia angiográfica utilizada fue: FL 3d-2b488yk; Tr: 5.0; TE: 2.0

ABREVIATURAS

ARM	Angiografía por resonancia magnética con gadolinio
ANG	Angiografía convencional

y FLIP-angle 30°, en orientación coronal, con un tiempo de adquisición de 40 segundos.

Se realizó una primera adquisición sin contraste para luego realizar la sustracción y posteriormente una inyección en bolo de 30 a 45 mililitros (ml) de gadolinio seguido de 20 ml de solución fisiológica en bolo (Figuras 1 y 2). La secuencia angiográfica se repitió tres veces sin variar los parámetros y sin interrupción, con selección del tiempo arteriográfico que permitiera mejor diagnóstico, reconstruyéndose bajo técnica MIP (proyección de máxima intensidad).

A estos mismos pacientes se les realizó una ANG a los 5 \pm 4 días posteriores a la ARM (Figura 3).

Los 156 segmentos vasculares estudiados se dividieron de la siguiente manera: 28 segmentos ilíacos, 32 femorales, 24 tibiales anteriores, 24 tibiales posteriores, 24 peroneos y 24 troncos tibioperoneos. En dos pacientes (4 segmentos) las arterias ilíacas no pudieron definirse debido a la interposición de gases colónicos sobre ellas. La diferencia en el número de segmentos estudiados se debe a que no a todos los pacientes se les realizó el procedimiento en ambos miembros inferiores.

Las lesiones se dividieron en: oclusiones totales, lesiones significativas aquellas con \geq 70% de oclusión de la luz del

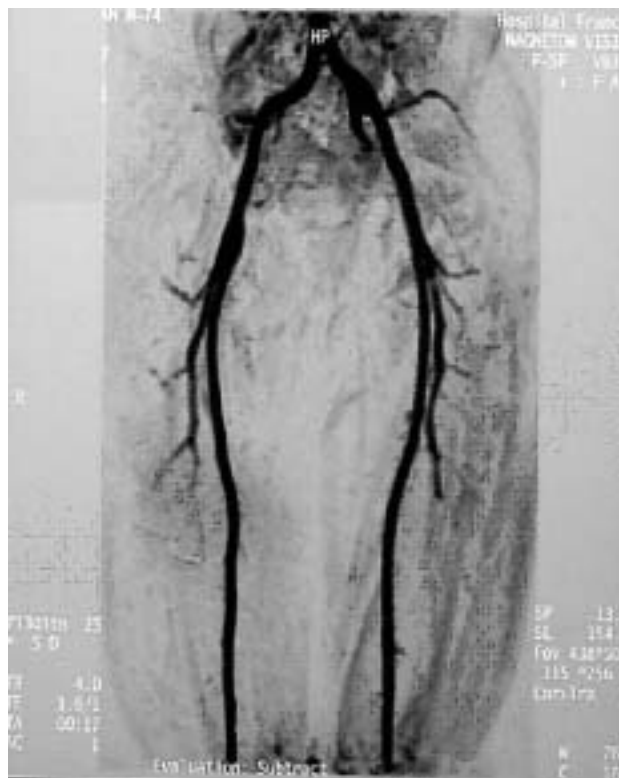


Fig. 1. ARM de ambos miembros inferiores desde la arteria ilíaca hasta la femoral.

vaso y lesiones no significativas aquellas con una oclusión < 70%.

Los informes de las ANG fueron realizados por hemodinamistas, quienes fueron ciegos para el resultado de la ARM.

Metodología estadística

Las variables discretas se evaluaron mediante la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fischer con dependencia de las características de las muestras, en tanto que las variables continuas se evaluaron con la prueba de la t de Student. La significación estadística se aceptó para $p < 0,05$.

RESULTADOS

La ARM con gadolinio fue diagnóstica en el 100% de estos pacientes.

Las lesiones se estudiaron y se dividieron según las arterias y el porcentaje de oclusión presentado de la siguiente manera: ilíaca (28 segmentos), femoral (32 segmentos), tibial posterior (24 segmentos), tibial anterior (24 segmentos), peronea (24 segmentos) y tronco tibioperoneo (24 segmentos); y con oclusión total, o lesión \geq o $<$ del 70% (Tabla 1).

Dentro de los segmentos ilíacos, con ANG se observaron 4 segmentos con oclusión, 8 con lesión \geq 70% y 16 con lesión $<$ 70%; con ARM se diagnosticaron 4 oclusiones, 11 lesiones \geq 70% y 13 $<$ 70%. La sensibilidad para la ARM fue del 100%, con una especificidad del 84,2% y un valor predictivo positivo (VPP) del 80%.

En los segmentos femorales se observaron 9 oclusiones, 6 lesiones \geq 70% y 17 $<$ 70% por ANG, contra 9 oclusiones, 7 lesiones \geq 70% y 16 $<$ 70% con ARM (sensibilidad 100%, especificidad 94,4% y VPP 93,7%).

De los segmentos tibiales posteriores evaluados por ANG se detectaron 11 oclusiones, 2 lesiones \geq 70% y 11 $<$ 70%, y con ARM 10 oclusiones, 2 lesiones \geq 70% y 12 $<$ 70%, con una sensibilidad, especificidad y VPP del 92,8%, 100% y 100%, respectivamente.

En cuanto a los segmentos referentes de tibial anterior, con ANG se observaron 11 oclusiones, 4 lesiones \geq 70% y 9 $<$ 70% y con ARM 10 oclusiones, 5 lesiones \geq 70% y 9 $<$ 70%, lo cual corresponde a una sensibilidad, especificidad y VPP del 100% para este método.

En los segmentos arteriales peroneos se vieron 7 oclusiones, 2 lesiones \geq 70% y 15 $<$ 70% con ANG, y 8 oclusiones, 2 lesiones \geq 70% y 14 $<$ 70% por ARM, con sensibilidad, especificidad y VPP del 100%, 93,7% y 90%, respectivamente.

Finalmente, en el tronco tibioperoneo se observaron 3 oclusiones, 1 lesión \geq 70% y 20 $<$ 70% con ANG, versus 3 oclusiones, 1 lesión \geq 70% y 20 $<$ 70% por ARM, con sensibilidad, especificidad y VPP del 100% para esta última.

La definición y la calidad de imagen, así como la capacidad para realizar el diagnóstico mediante la ARM, tanto en las arterias nativas y de mayor diámetro como en las colaterales y de menor diámetro de los lechos distales, fueron de muy buena calidad, ya sea en fase positiva o negativa (Figuras 1, 2 y 3).

DISCUSIÓN

LA ARM es un método diagnóstico muy confiable y preciso para la detección de lesiones estenóticas \geq 70%

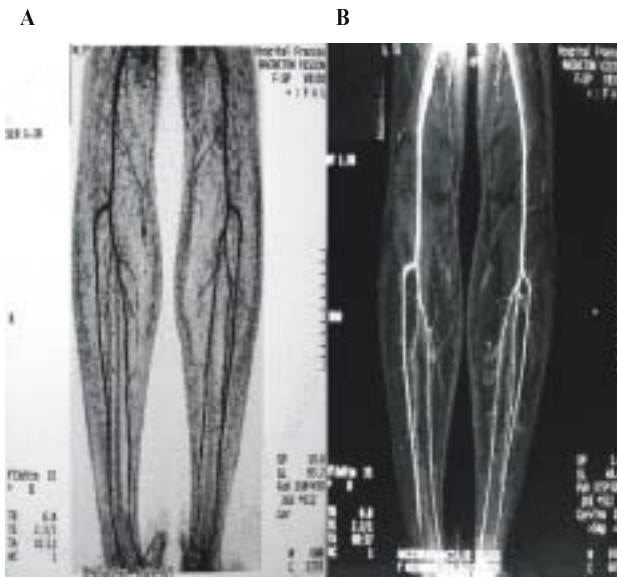


Fig. 2. ARM de ambos miembros inferiores desde la arteria femoral hasta sus ramas distales. A. Fase negativa. B. Fase positiva.



Fig. 3. Comparación de ARM y ANG. Se aprecia la diferencia en la definición de los lechos distales frente a una oclusión total y la visualización de una lesión en el ostium de la arteria tibial anterior por ARM que se ocultaba en la ANG.

Tabla 1
Resultados

	Angiografía			Angiorresonancia magnética					
	Oclusión	> 70%	< 70%	Oclusión	> 70%	< 70%	Sensibilidad	Especificidad	VP+
Iliacas	4	8	16	4	11	13	100%	84,2%	80%
Femorales	9	6	17	9	7	16	100%	94,4%	93,7%
Tp	11	2	11	10	2	12	92,8%	100%	100%
Ta	11	4	9	10	5	9	100%	100%	100%
Pr	7	2	15	8	2	14	100%	93,7%	90%
Ttp	3	1	20	3	1	20	100%	100%	100%

Tp: tibial posterior. Ta: tibial anterior. Pr: peronea. Ttp: tronco tibioperoneo. VP+: valor predictivo positivo.

u oclusiones del árbol arterial de miembros inferiores. Según la literatura, para este método la sensibilidad y la especificidad aproximada son del 94% con ARM 3-D y del 90% con ARM 2-D. (22, 23) Es esperable que la ventaja de la ARM 3-D sea mayor en la porción arterial aortoiliaca, sobre todo si es un segmento tortuoso; sin embargo, no se ha encontrado una diferencia importante en la definición de los tractos arteriales de miembros inferiores. (19)

En los últimos años han evolucionado numerosos aspectos técnicos de la ARM. El tiempo necesario para la adquisición de imágenes se ha disminuido de más de 1 hora a escasos minutos, la susceptibilidad a artefactos por alteraciones en el flujo y la calidad de imagen han mejorado gracias a la inclusión del gatillado por electrocardiograma, la utilización de gadolinio y las técnicas de sustracción. (25-27)

El uso de ARM en oclusiones totales ha detectado arterias infrapatelares que no se habían evaluado en la ANG y que podrían ser pasibles de revascularización quirúrgica. Algunos consideran insuficiente a la ANG para la evaluación de lechos vasculares en oclusiones totales y realizan angiografías intraoperatorias. (28-30)

Debido a que la ARM aún no es una técnica bien estandarizada, debería realizarse un número mayor de estudios aleatorizados para así facilitar la difusión de esta técnica como método diagnóstico útil en la enfermedad arterial de los miembros inferiores.

CONCLUSIÓN

Como conclusión de nuestro estudio y basados en los resultados obtenidos, podemos decir que la ARM con contraste constituye un método seguro y efectivo para la detección y la cuantificación de la patología vascular de miembros inferiores, con mayor sensibilidad y especificidad en los segmentos distales, y puede llegar a reemplazar a la ANG por la facilidad del método y la ausencia de potenciales complicaciones que pueden existir en cualquier estudio diagnóstico invasivo.

SUMMARY

Gadolinium enhanced magnetic resonance angiography vs. conventional angiography for lower extremity arterial disease diagnostic

Study objective

To evaluate the accuracy and utility of the gadolinium enhanced magnetic resonance angiography (MRA) in lower limb arterial disease diagnosis vs. conventional angiography (ANG).

Research Design and Methods

One hundred and fifty six vascular segments were evaluated (16 patients). MRA was performed using a Magnetovision 1.5 Tesla Resonator. ANG was performed 5±4 days after MRA. The 156 vascular segments were divided into 28 iliac, 32 femoral, 24 anterior tibial, 24 posterior tibial, 24 peroneal, 24 tibio-fibular trunk. We tabulated the lesions as: total occlusion, =70% and <70% of the arterial lumen.

Results

Iliac: with ANG we detected 4 occlusions, 8 =70% and 16 <70% lesions. With MRA, we found 4 occlusions, 11 =70% and 13 <79% lesions (sensitivity 100%, specificity 84.21%, positive predictive value (PPV) 80%). Femoral: 9 occlusions, 6 lesions =70% and 7 <70% with ANG vs. 9 occlusions, 7 lesions =70% and 16 <70% with MRA (100% Sensibility, 94.44% Specificity, 93.75% PPV). Posterior tibia: ANG, 11 occlusions, 2 lesions =70% and 11 <70%. MRA: 10 occlusions, 2 lesions =70 % and 12 <70% (sensitivity 92.85%, specificity and PPV 100%). Anterior tibia: 11 occlusions, 4 lesions =70% and 9 <70% with ANG vs. 10 occlusions, 5 lesions =70% and 9 <70% with MRA (sensitivity, specificity, PPV 100%). Peroneal: ANG, 7 occlusions, 2 lesions =70% and 15 <70%. MRA: 8 occlusions, 2 lesions =70% and 14 <70% (sensitivity 100%, specificity 93.75%, PPV 90%). Trunk: 3 occlusions, 1 lesions =70% and 20 <70% with ANG vs. 3 occlusions, 1 lesion =70% and 20 <70% (sensitivity, specificity, PPV 100%).

Conclusion

Gadolinium enhanced magnetic resonance angiography is a safe and accurate method in the diagnosis of lower limb arterial disease.

Key words: Angiography, Peripheral Arterial Disease, Magnetic Resonance Imaging, Cine.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vogt MT, Wolfson SK, Kuller LH. Lower extremity arterial disease and the aging process: a review. *J Clin Epidemiol* 1992;45:529-42.
2. Malone JM. Lower extremity amputation. Moore WS (editor). *Vascular Surgery: a comprehensive review*. Philadelphia; 1993. p. 809-54.
3. Bron KM. Femoral arteriography. Abrams HL (editor). *Abrams angiography: vascular and interventional radiology*. Boston, Mass; 1983. 1835-76.
4. Smith TP, Cragg AH, Berbaum KS, Nakagawa N. Comparison of the efficacy of digital subtraction and film-screen angiography of the lower limb: prospective study in 50 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1992;158:431-6.
5. Malden ES, Picus D, Vesely TM, Darcy MD, Hicks ME. Peripheral vascular disease: evaluation with stepping DSA and conventional screen-film angiography. *Radiology* 1994;191:149-53.
6. Picus D, Hicks ME, Darcy MD, Kleinhoffer MA. Comparison of nonsubtracted digital angiography and conventional screen-film angiography for the evaluation of patients with peripheral vascular disease. *J Vasc Interv Radiol* 1991;2:359-64.
7. Fernández CC, Obregón R. Resonancia magnética nuclear en cardiología, "cardiorresonancia". *Rev Argent Cardiol* 2003;71:210-16.
8. Salerno R, Cherro A, García H, Grinfeld D, Campo A, Miltman V y col. Valor de la angiorresonancia magnética con gadolinio como método diagnóstico en la vasculopatía de aorta y miembros inferiores. *Rev Argent Cardiol* 2003;71(Supl 3): 180(Abstract).
9. Waugh JR, Sacharias N. Arteriographic complications in the DSA era. *Radiology* 1992;182:243-6.
10. Prince MR. Gadolinium-enhanced MR aortography. *Radiology* 1994;191:155-64.
11. Prince MR, Narasimham DL, Stanley JC, Chenevert TL, Williams DM, Marx MV, et al. Breath-hold gadolinium-enhanced MR angiography of the abdominal aorta and its major branches. *Radiology* 1995;197:785-92.
12. Bosmans H, Marchal G. Contrast-enhanced MR angiography. *Radiology* 1996;36:115-23.
13. Earls JP, Rofsky NM, DeCorato DR, Krinsky GA, Weinreb JC. Breath-hold single-dose gadolinium-enhanced three-dimensional MR aortography: usefulness of a timing examination and MR power injector. *Radiology* 1996;201:705-10.
14. Holland GA, Dougherty L, Carpenter JP, Golden MA, Gilfeather M, Slossman F, et al. Breath-hold ultrafast three-dimensional gadolinium-enhanced MR angiography of the aorta and the renal and other visceral abdominal arteries. *Am J Roentgenol* 1996;166:971-81.
15. Cherro A, Alegioni P, Salerno R, Parlato M, Andersen G, Ferrari P y col. Tratamiento de la vasculopatía periférica guiada por angiorresonancia magnética con gadolinio. *Rev Argent Cardiol* 2002;(Supl)3: 155(Abstract).
16. Carpenter JP, Baum RA, Holland GA, Barker CF. Peripheral vascular surgery with magnetic resonance angiography as the sole preoperative imaging modality. *J Vasc Surg* 1994;20:861-9.
17. Steffens JC, Link J, Muller-Hulsbeck S, Freund M, Brinkmann G, Heller M. Cardiac-gated two-dimensional phase-contrast MR angiography of lower extremity occlusive disease. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:749-54.
18. Hentsch A, Aschauer MA, Balzer JO, Brossmann J, Busch HP, Davis K, et al. Gadobutrol-enhanced moving-table magnetic resonance angiography in patients with peripheral vascular disease: a prospective, multi-centre blinded comparison with digital subtraction angiography. *Eur Radiol* 2003;13:2103-14.
19. Koelemay MJ, Lijmer JG, Stoker J, Legemate DA, Bossuyt PM. Magnetic resonance angiography for the evaluation of lower extremity arterial disease: a meta-analysis. *JAMA* 2001;285:1338-45.
20. Pellerin M, Coquille F, Hubert M, Lagrange C, Piquois A, Scherrer A. Comparison between arteriography and magnetic resonance angiography in patients with leg peripheral arterial disease. *J Radiol* 2001; 82:237-43.
21. Laissy JP, Debray MP, Menegazzo D, Rangheard AS, Benamer H, Charlier P, et al. Prospective evaluation of peripheral arterial occlusive disease by 2D MR subtraction angiography. *J Magn Reson Imaging* 1998;8:1060-5.
22. Currie IC, Jones AJ, Wakeley CJ, Tennant WG, Wilson YG, Baird RN, et al. Non-invasive aortoiliac assessment. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;9:24-8.
23. Snidow JJ, Harris VJ, Trerotola SO, Cikrit DF, Lalka SG, Buckwalter KA, et al. Interpretations and treatment decisions based on MR angiography versus conventional arteriography in symptomatic lower extremity ischemia. *J Vasc Interv Radiol* 1995;6:595-603.
24. Hoch JR, Kennell TW, Hollister MS, Sproat IA, Swan JS, Acher CW, et al. Comparison of treatment plans for lower extremity arterial occlusive disease made with electrocardiography-triggered two-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography and digital subtraction angiography. *Am J Surg* 1999;178:166-72.
25. Quinn SF, Sheley RC, Szumowski J, Shimakawa A. Evaluation of the iliac arteries: comparison of two-dimensional time of flight magnetic resonance angiography with cardiac compensated fast gradient recalled echo and contrast-enhanced three-dimensional time of flight magnetic resonance angiography. *J Magn Reson Imaging* 1997;7:197-203.
26. Ho KY, de Haan MW, Kessels AG, Kitslaar PJ, van Engelshoven JM. Peripheral vascular tree stenoses: detection with subtracted and nonsubtracted MR angiography. *Radiology* 1998;206:673-81.
27. Yamashita Y, Mitsuzaki K, Ogata I, Takahashi M, Hiai Y. Three-dimensional high-resolution dynamic contrast-enhanced MR angiography of the pelvis and lower extremities with use of a phased array coil and subtraction: diagnostic accuracy. *J Magn Reson Imaging* 1998;8:1066-72.
28. McDermott VG, Meakem TJ, Carpenter JP, Baum RA, Stolpen AH, Holland GA, et al. Magnetic resonance angiography of the distal lower extremity. *Clin Radiol* 1995;50:741-6.
29. Baum RA, Rutter CM, Sunshine JH, Blebea JS, Blebea J, Carpenter JP, et al. Multicenter trial to evaluate vascular magnetic resonance angiography of the lower extremity. American College of Radiology Rapid Technology Assessment Group. *JAMA* 1995;274:875-80.
30. Owen RS, Carpenter JP, Baum RA, Perloff LJ, Cope C. Magnetic resonance imaging of angiographically occult runoff vessels in peripheral arterial occlusive disease. *N Engl J Med* 1992;326:1577-81.