

LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA Y SU PREVENCIÓN

Autores

Sánchez Gómez E*, Garrido Cabañas ML**.

Resumen

La trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP) son relativamente frecuentes en pacientes hospitalizados, tanto médicos como quirúrgicos, y también en pacientes que han sido recientemente dados de alta. Según algunos estudios necrópsicos, el TEP es la causa del 20% de la mortalidad hospitalaria y de un 15% de la posquirúrgica. La aplicación de medidas profilácticas a pacientes posquirúrgicos disminuye la morbilidad y la mortalidad asociadas a la enfermedad tromboembólica (ETE) venosa.

Es necesaria para la prevención de estas patologías que enfermería adquiera los conocimientos necesarios y la puesta al día, ya que la base de nuestros cuidados es el mantenimiento de la salud y la prevención de complicaciones.

Conocer la triada de Virchow, signos y síntomas, factores de riesgo, los distintos tratamientos profilácticos (farmacológicos y mecánicos). La educación sanitaria sobre: factores de riesgo, anticoagulantes orales y estimulación de la circulación venosa en pacientes hospitalizados y de alta, nos llevó a realizar esta revisión para actualizar nuestros conocimientos en la práctica diaria.

Palabras claves: enfermedad tromboembólica, conocimientos, prevención.

THE DISEASE THROMBOEMBOLIC AND HIS PREVENTION

Abstract

The deep venous thrombosis (DVT) and the pulmonary thromboembolism (PTE) are relatively frequent in hospitalized patients, both medical and surgical, and also in patients who have recently been discharged from hospital. According to some necropsic studies, PTE is the cause of 20% of hospital mortality and a 15% of the postsurgical one. The application of prophylactic measures to postsurgical patients diminishes the morbidity and the mortality associated to the deep venous thrombosis (DVT).

It is necessary for the prevention of these pathologies that the nursing staff acquires the necessary knowledge and their update, because the aim of our cares is the maintenance of health and the prevention of complications.

The knowledge of Virchow's triad, signs and symptoms, risk factors, the different prophylactic treatments (pharmacological and mechanical). The sanitary education on risk factors, oral anticoagulants and stimulation of the venous circulation in hospitalized and discharged patients, led us to realise this review to update our knowledge in the daily practice.

Key words: thromboembolism, knowledge, prevention

Enferm Cardiol. 2005; Año XII: (34):29-33

Exposición de tema

La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETE) es una afección frecuente, potencialmente mortal y con elevada incidencia en los enfermos hospitalizados, en los que, la prevención de los factores predisponentes y el diagnóstico precoz, constituyen las estrategias con mayor eficacia para evitar las graves consecuencias de esta enfermedad. La Trombosis Venosa Profunda (TVP) y el Tromboembolismo Pulmonar (TEP) son

la fuente y consecuencia de la misma enfermedad tromboembólica venosa (ETE), lo que influirá en el diagnóstico y en las decisiones terapéuticas.

La incidencia de TEP es de 1 por 1000 habitantes/año. Es más frecuente en varones y la incidencia se incrementa el doble por cada década que sobrepasa los 40 años. El TEP es responsable del 1% de todos los ingresos hospitalarios. No es sospechado en el 70% de los pacientes que fallecen por esta enferme-

*Enfermera de hospitalización. Hospital San Pedro de Alcántara. Profesora Asociada Ciencias de la Salud. UEX. **Enfermera hospitalización Neumología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres

dad y sólo se demuestra en el 63% de los pacientes en los que se cree que han fallecido por su causa. Al TEP se le considera la principal causa de muerte hospitalaria y responsable de la tercera parte de las muertes hospitalarias en los países desarrollados (la mayoría durante la primera hora). La mejor solución de la ETEV es su prevención. Para ello, en lo posible, es preciso identificar los factores de riesgo asociados con TVP que será la causa del TEP en la mayoría de las ocasiones. El conocimiento de los factores de riesgo para TVP sirve también de gran ayuda para situar al paciente en el contexto clínico de la ETEV, ya que existen factores de riesgo identificables en el 60-90% de los casos y tienen un efecto acumulativo.

La labor de la enfermería es fundamental en la ETEV, ya que el reconocimiento de los factores de riesgo y con una adecuada profilaxis se puede evitar la enfermedad. Igualmente, una vez instaurado el tratamiento, la educación sanitaria y el control de los pacientes anticoagulados es esencial para lograr la eficacia terapéutica y reducir las potenciales complicaciones hemorrágicas.

Patogenia

La triada de Virchow, todavía vigente en la patogenia de esta enfermedad, hace referencia a los tres mecanismos que favorecen la formación de trombos y sobre los que actúan los factores de riesgo para la TVP: 1) estados de hipercoagulabilidad o Trombofilia, 2) daño de la íntima y, 3) éstasis venosa. A continuación se detallan los factores de riesgo bien reconocidos en la ETEV.

- 1) Trombofilia: La predisposición genética sólo explica el 20% de los casos de TEP. Existen anomalías congénitas y adquiridas que pueden favorecer un estado de hipercoagulabilidad. Dentro de las primeras se pueden diferenciar los déficits de proteínas que inhiben la coagulación (déficit de proteína C, resistencia a dicha proteína por Factor V Leiden, déficit de proteína S, mutación G20210A del gen de la protrombina, mutación del gen que codifica la metiléntetrahidrofolato reductasa, las anomalías en el sistema fibrinolítico, etc.) Entre los defectos adquiridos se encuentra el anticuerpo antifosfolípido y anticoagulante lúpico, hiperhomocistinemia por déficit de folato o vitamina B. En los pacientes con trombofilia conocida es necesario evitar otros factores, como por ejemplo la toma de anticonceptivos orales aumenta en un 35% el riesgo de TEP en mujeres con factor V Leiden y, en caso de homocistinemia debe aconsejarse tratamiento permanente con ácido fólico y complejos vitamínicos del grupo B. En los pacientes no tratados debe advertirse de la necesidad de profilaxis en situaciones de riesgo (encamamiento, cirugía, embarazo, etc.)
- 2) Cirugía: La cirugía predispone a la ETEV incluso hasta un mes después. En un estudio sueco, el 25% de los casos de TEP sucedieron entre los días 15 y 30 poscirugía y un 15% ocurrió después

del día 30. Se considera cirugía general de riesgo para ETEV aquella que se realiza en pacientes de más de 40 años y tiene una duración mínima de 30 minutos. La cirugía traumatológica sobre todo de cadera y rodilla, la urológica por vía abdominal y la abdomino-pelviana sobre todo asociada a neoplasias son las de un mayor riesgo trombótico.

- 3) Factores de riesgo no quirúrgicos: Antecedentes de ETEV previa, traumatismos y fracturas sobre todo de MM.II., inmovilización mayor de 7 días, edad mayor de 40 años, neoplasia, anticonceptivos, embarazo y puerperio, quemados y enfermedades médicas como la insuficiencia cardíaca, ACVA, son otros factores de riesgo reconocidos para la ETEV.

Prevención de la ETEV

La prevención es de gran importancia ya que el diagnóstico de la ETEV es difícil y el tratamiento no es siempre eficaz. La profilaxis de la ETEV tiene por objeto la prevención de la TVP, originada en el 90% en las extremidades inferiores. Se establecen distintos grupos según los factores de riesgo predispongan a ETEV en mayor o menor grado. Según el grupo de trabajo de circulación pulmonar de la SEPAR, consideraríamos con riesgo bajo de ETEV los pacientes mayores de 40 años con cirugía de duración menor de 30 min. y los menores de 40 años con cirugía mayor de 30 min. sin otros factores de riesgo. La frecuencia de TVP dístales sería de menos del 10%, de TVP proximales menor del 1% y de TEP letal del 0,01%, por lo que no está indicada la profilaxis farmacológica de forma rutinaria. El riesgo de embolia pulmonar aumenta con la duración de viajes aéreos con una incidencia de 1,65 por millón de pasajeros de más de 8 horas de duración. En estos casos pueden sugerirse medidas preventivas simples, como el empleo de medias elásticas (Scholl Flight Socks®) ya que han demostrado su eficacia. El grupo de riesgo moderado estaría formado por: a) cirugía mayor de más de 30 min. de duración en mayores de 40 años o con factores de riesgo asociados, b) cesárea, c) ingresos médicos de más de 4 días de encamamiento por cáncer, cardiopatía o enfermedad crónica, d) traumatismos importantes, e) quemados graves, f) cirugía y ortopedia menor o cualquier enfermedad en pacientes con antecedentes de ETEV previa o hipercoagulabilidad. En este la frecuencia de TVP distal es del 10-40%, de la TVP proximal del 10-30% y TEP mortal del 0,1-1%. La profilaxis se recomienda con HBPM a dosis de bajo riesgo. En el grupo de alto riesgo se contempla a) cirugía mayor u ortopédica en mayores de 40 años con ETEV previa, b) cirugía abdominal o pélvica por cáncer, c) cirugía ortopédica de cadera o rodilla, d) fractura de cadera, e) parálisis de miembros inferiores o amputaciones de miembros inferiores. La frecuencia de TVP distal es del 40-80%, TVP proximal del 10-30% y TEP letal del 1-10%. En este grupo la profilaxis es obligada y

se recomiendan las HBPM a dosis de alto riesgo. En reemplazo de cadera o rodilla deben mantenerse 4 a 6 semanas como mínimo. En un estudio reciente se ha demostrado que la hirudina recombinante (15 mg sc/12h de desirudina) administrada 30 minutos antes de la cirugía de prótesis de cadera es más eficaz que la enoxaparina a dosis de alto riesgo con un mismo perfil de seguridad. Recientemente se ha aprobado el uso de Fondaparinux (Arixtra®), un inhibidor indirecto del factor Xa, para la prevención de TVP en cirugía de cadera y rodilla, ya que ha demostrado una eficacia superior a las HBPM y que se utiliza a las 6 horas de la intervención.

Debe evaluarse el riesgo individual de cada paciente y favorecerse, si es posible, una movilización temprana. Pueden utilizarse sistemas de compresión neumática de pantorrillas en pacientes con riesgo para la anticoagulación. La heparina no fraccionada 2 horas antes de la cirugía hasta el alta ha demostrado su utilidad en prevención de ETEV secundaria a cirugía, reduciendo en 2/3 partes la incidencia de TVP, la mitad de episodios de TEP sintomático y el 70% de TEP letal. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) tienen una mejor biodisponibilidad, vida media más larga y más fácil dosificación, así como una menor incidencia de trombopenia por lo que han sustituido a las heparinas no fraccionadas. Las HBPM son fragmentos de heparina convencional obtenidos por despolimerización. Inactivan los factores Xa, XIIa y calicreína, pero no la trombina, IXa y XIa, por lo que mantienen el efecto antitrombótico (capacidad para inhibir in vivo la formación o crecimiento de un trombo) sin apenas efecto anticoagulante (capacidad para prolongar los tests de coagulación). Debe comenzarse 2 horas antes de la intervención con dosis normal o mitad. También puede comenzarse la noche del preoperatorio o en el postoperatorio. En cirugía ortopédica debe continuarse la profilaxis hasta pasadas 4-6 semanas. Las heparinas de bajo peso molecular disponibles en España son: bempiparina (Hibor®), enoxaparina (Clexane®, Decipar®), dalteparina (Boxol®, Fragmin®), nadroparina (Fraxiparina®) tinzaparina (Innohep®).

En el tratamiento de la TVP, la utilización de medias de compresión fuerte puede reducir a la mitad el síndrome postflebítico que aparece en el 60% de los casos.

Tratamiento

Tradicionalmente se había recomendado reposo en cama en los pacientes con TVP proximal para prevenir la liberación de émbolos que produjeran un TEP. Dos ensayos controlados y aleatorizados, han demostrado que no hay diferencias estadísticas entre los pacientes que permanecen en reposo y los que se levantan, por lo que actualmente se recomienda la deambulación precoz y utilización de medias de compresión ascendente para evitar el síndrome postflebítico.

Inicio de la anticoagulación

La mortalidad del TEP no tratado es del 30% y el tratamiento de la TVP y del TEP es el mismo ya que son distintas manifestaciones de la misma enfermedad. La piedra angular del tratamiento de la ETEV es la anticoagulación. Este tratamiento ha demostrado que disminuye la incidencia de recurrencia y embolismo mortal. La heparina acelera la acción de la antitrombina III, evitando la formación de nuevos trombos y permitiendo la fibrinólisis endógena.

Debe comenzarse la anticoagulación cuando exista una sospecha alta o moderada de TEP antes de ser demostrado por otros estudios. Se recomienda una dosis de carga de heparina de 5.000 a 10.000 UI, seguido de 400-500 UI/kg/día (18 u/kg./hora) y no menos de 30.000 U/día ya que menos dosis se asocian con mayores tasas de recurrencia. El efecto se controla con el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA) manteniéndolo entre 1,5 y 2,5 veces los controles normales (45-75 seg.). También pueden ser medidos los niveles de heparina, bien por titulación con protamina o por medición del anti-factor Xa cromogénico. Concentraciones de heparina de 0,2 a 0,4 U/ml del método de titulación con protamina es equivalente a 0,4 a 0,7 U/ml del método del anti-factor Xa. Los tests de coagulación se realizan a las 4-6 horas del comienzo y a las 6-10 horas de cada modificación. Se debe mantener la heparina un mínimo de 5 días y no suspender hasta que se ha conseguido la anticoagulación con acenocumarol en un INR (International Normalised Ratio) entre 2 y 3 durante dos días. El acenocumarol inhibe la síntesis de los factores vitamina K dependientes (II, VII, IX y X). Debe tenerse en cuenta que la heparina prolonga el INR 0.5 y tomarse en consideración antes de suspender la heparina. El tratamiento inicial con un anticoagulante oral sin heparina puede intensificar paradójicamente la hipercoagulabilidad e incrementar la frecuencia de recurrencia de TVP. La carga oral con acenocumarol no acorta el periodo de 5 días de anticoagulación con heparina ya que aunque el factor VII (el principal factor que afecta el TP) tiene una vida media de 6 horas, para la depleción de trombina (verdadera anticoagulación) son necesarios 5 días.

En Europa, el tratamiento de la TVP y TEP no masivo se realiza mayoritariamente con heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Cada una tiene una acción biológica diferente por lo que se debe seguir la dosificación recomendada por el fabricante y no extrapolar los resultados de los ensayos clínicos. Se han realizado estudios con eficacia en tratamiento de HBPM en TVP y TEP utilizando dosis cada 12 horas e incluso en algún estudio cada 24 horas sin diferencias o con alguna ventaja con respecto a la heparina i.v. no fraccionada. En estos tratamientos no es preciso monitorizar con controles de anticoagulación.

Mantenimiento de la anticoagulación

La tasa de recurrencias de pacientes tratados es

de un 4% en los primeros 7-10 días (el 50% por bajo nivel de anticoagulación). Al año de seguimiento se estiman recurrencias de un 8,3%. Si los factores de riesgo son temporales y no hay alteraciones por hipercoagulabilidad, algunos autores consideran suficiente tratar 6 semanas a 3 meses. No obstante, se ha demostrado que tras un primer episodio de TEP, un tratamiento de 6 meses es claramente más eficaz, en la prevención de recurrencias, que un periodo de 6 semanas. En caso de recurrencia debe mantenerse largo tiempo o incluso permanentemente si ha sido causado por hipercoagulabilidad. El riesgo de recurrencia tras un episodio de TEP idiopático tras 3 a 6 meses de anticoagulación es de 5-10% por año. Tras una segunda ETEV, el riesgo de un nuevo episodio es de 21% si se anticoagula 6 meses y del 2,6% si se anticoagula indefinidamente, pero el riesgo de sangrado en los tratados 6 meses es del 2,7% y del 8,6% en los anticoagulados de forma indefinida. Algunos autores aconsejan 6 meses de anticoagulación tras un episodio idiopático, 1 año tras un segundo episodio y de por vida tras tres episodios.

En casos seleccionados (no en enfermos con mala reserva cardiorrespiratoria) de gammagrafía indeterminada sin trombos en los MM.II., puede ser retirada la anticoagulación ya que la tasa de recurrencias es baja y habitualmente no son mortales. Debe descartarse antes un estado de hipercoagulabilidad.

Educación del enfermo con anticoagulación oral (SINTROM®)

Un aspecto muy importante es la educación sanitaria de los enfermos anticoagulados ya que los anticoagulantes interactúan con fármacos y alimentos. El paciente debe advertir que está anticoagulado antes de comenzar un nuevo tratamiento y es conveniente documentar en un listado los medicamentos que pueden interactuar con esta medicación. Los aguacates, espinacas, berzas, ajos, ginseng y alimentos ricos en vitamina K, pueden inhibir el efecto anticoagulante, aunque se precisan grandes cantidades. Por el contrario ginkgo puede aumentar el efecto anticoagulante del Sintrom.

Debe advertirse a los pacientes de la posible interacción de medicinas alternativas con la anticoagulación.

Manejo de la anticoagulación antes de cirugía electiva

Después de suspender los dicumarínicos son necesarios 4 días para que el INR alcance 1,5 (considerado el rango de seguridad de la cirugía) en prácticamente todos los pacientes. Una vez reintroducidos de nuevo, los dicumarínicos tardan 3 días en alcanzar un INR de 2. Considerando una protección parcial durante los primeros días, se estima que el riesgo sin anticoagulación eficaz es de 1 día antes y otro después de la cirugía. Después de un episodio agudo de ETEV, el riesgo de recurrencia en los tres

primeros meses es de un 50% sin anticoagulación. Durante el primer mes, el riesgo es del 40% y los dos meses posteriores del 10%. En los pacientes con TEP recurrentes, estados de hipercoagulabilidad o cáncer que reciben tratamiento anticoagulante de larga duración, el riesgo de recurrencia tras suspender el tratamiento es de 15% por año. La anticoagulación reduce el riesgo de tromboembolismo venoso recurrente en el 80%. El 6% de los episodios de ETEV recurrente se considera que puede ser fatal y en un 2% puede suponer una afectación grave.

Un 11% de pacientes tienen un alto riesgo de sangrado los 5 primeros días postoperatorios. El 3% de los episodios de sangrado importante postquirúrgico tiene consecuencias fatales. Dos días de heparina intravenosa postoperatoria se estima que originaría un 3% de sangrados mayores, de éstos un 3% sería fatal o discapacitante. Cuantificando los riesgos y beneficios de distintas estrategias en las que se considera el tratamiento o no con heparina, se recomienda:

Durante el primer mes después de un episodio agudo de ETEV, cada día sin anticoagulación se asocia con un 1% de aumento absoluto en el riesgo de recurrencia por lo que se recomienda evitar cirugía electiva o si no puede ser evitada, tratamiento con heparina i.v. mientras el INR sea subterapéutico (<2). El tratamiento con heparina se suspende 6 horas antes de la cirugía y se reintroduce 12 horas después, sin bolo y a la dosis establecida con anterioridad a la cirugía. Si el TEP ha sucedido en las dos semanas anteriores y el riesgo de sangrado es inaceptable, se debe considerar colocar un filtro de cava. Durante el segundo y tercer mes después de un episodio agudo de ETEV, el riesgo de recurrencias se reduce lo suficientemente para no aconsejarse heparina preoperatoriamente, pero en el postoperatorio, el riesgo se incrementa 100 veces por lo que se aconseja tratamiento con heparina iv.

A partir del tercer mes, sólo se aconseja profilaxis postoperatoria.

Complicaciones del tratamiento anticoagulante

La hemorragia es la complicación más importante del tratamiento con heparina o trombolíticos. Secundario a la heparina sucede en el 10% de los sujetos con factores de riesgo para sangrado y en el 1% de los que no los tienen (5% global). Se estiman un 20 a 30% de hemorragias mayores secundarias a fibrinolíticos, con una mortalidad del 1%, casi siempre por hemorragia cerebral.

El riesgo de hemorragia con trombolíticos aumenta con la edad y obesidad. En caso de anticoagulación excesiva (INR > 4) sin sangrado, la suspensión de una o varias dosis puede ser suficiente. Si se quiere acelerar la recuperación del INR, puede ser suficiente administrar 1 mg de Vitamina K1 oral o 0,5 mg iv (en sangrados leves). En sangrado grave es necesario utilizar factores plasmáticos protrombóticos, ya que el efecto de la vitamina K tarda 12-24 horas. Otra

complicación menos frecuente es la trombocitopenia inducida por heparina origina trombosis venosas más frecuentemente que arteriales. Sucede en un 3% de los pacientes tratados con heparina y es debido a un mecanismo inmunológico IgG contra el complejo heparina-factor 4 plaquetario. Debe sospecharse cuando las cifras de plaquetas descienden de 100.000 por mm³ o a menos del 50% de las cifras basales a los 5 o 15 días de comienzo del tratamiento o an-

tes si se ha recibido heparina anteriormente. Puede tratarse con anticoagulantes orales (con cuidado de no favorecer la hipercoagulabilidad por descenso de proteína C) o con heparinoides e inhibidores directos de la trombina. Otra complicación es la osteoporosis ocasionada por la heparina en pacientes que la reciben a largo plazo o embarazadas. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) tienen menor efecto secundario sobre la osteoporosis.

Dirección correspondencia

Esperanza Sánchez Gómez - Avda. Antonio Hurtado, 24 - 3G - 1002 Cáceres
Hospital San Pedro de Alcantara. Cáceres.
Correo electrónico: niesan@infonegocio.com

Referencias bibliográficas

1. Gil Suay V. factores de riesgo de la enfermedad tromboembólica venosa. En: Blanquer Olivas J, Fernández Fau L (Eds.) Profilaxis de la Enfermedad Tromboembólica Venosa. Manuales SEPAR, Vol 2. Madrid: SEPAR, 1996; 33-44.
2. Ruiz Manzano J, Alberich Sotomayor P, Blanquer Olivas JM, Capelastegui Sáiz A, Cabezudo Hernández MA, De Gregorio Ariza MA, Rodríguez Panadero F. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. En: Caminero Luna JA, Fernández Fau L (Eds.) Recomendaciones SEPAR. Barcelona: Doyma, 1988: 171-188.
3. Belcaro G, Cesarone MR, Nicolaides AN et al. Prevention of venous thrombosis with elastic stockings during long-haul flights. The LONFLIT 5 JAP study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2003; 9: 197-201
4. Eriksson BI, Wille-Jørgensen P, Kälebo P, Mouret P, Rosencher N, Bösch P, Baur M, Ekman S, Bach D, Lindbratt S, Close P. A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med.* 1997; 337: 1329-35.
5. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1298-1304
6. Prandoni P, Bruchi O, Sabbion P et al. Prolonged thromboprophylaxis with oral anticoagulants after total hip arthroplasty. A prospective controlled randomized study. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 1966-1971
7. Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H et al. Randomized trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet.* 1997; 349: 759-762
8. Aschwanden M, Labs KH, Engelk H et al. Acute deep vein thrombosis: early immobilization does not increase the frequency of pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2001; 85: 42-6
9. Schellong SM, Schwarz TH, Krapp J et al. Bed rest in deep vein thrombosis and the incidence of scintigraphic pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 1999; 82: 127-9
10. Uresandi F, Iruin G. Las heparinas de bajo peso molecular en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. Cuadernos de Formación Continuada SEPAR, nº 1, mayo 1995.
11. Schulman S, Granqvist S, Holmstöm M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, Eklund S, Nordlander S, Lärfars G, Leijd B, Linder O, Loogna E and the duration trial study group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 1997;336:393-8.
12. Schulman S. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med.* 2003; 349: 675-683.
13. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1506-1511