

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION
“SALVADOR ZUBIRAN”

RELACION ENTRE OBESIDAD, PIROSIS NOCTURNA Y REFLUJO ACIDO
NOCTURNO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA

P R E S E N T A

MARIBAL GONZALEZ GUTIERREZ

ASESOR DE TESIS:

DR. MIGUEL ANGEL VALDOVINOS DIAZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGIA
JEFE DEL LABORATORIO DE MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

MEXICO, D.F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

	Página
1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. EPIDEMIOLOGÍA DEL ERGE	2
4. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS IMPLICADOS EN EL ERGE NOCTURNO	3
5. OBESIDAD COMO FACTOR DE RIESGO PARA ERGE	4
6. CONDICIONES ASOCIADAS A ERGE NOCTURNO	5
7. JUSTIFICACIÓN	6
8. OBJETIVO	6
9. MATERIAL Y MÉTODO	7
10. DEFINICIONES OPERACIONALES	8
11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	8
12. RESULTADOS	
12.1. Características demográficas	9
12.2. Prevalencia global de PN y RAN	9
12.3. Prevalencia de PN y RAN entre los grupos	9
13. DISCUSIÓN	10
14. ANEXOS	
14.1. Figura 1. Patrón de reflujo normal durante el día	12
14.2. Figura 2. Patrón anormal de reflujo al estar dormido	13
14.3. Figura 3. Respuestas normales al contacto de ácido con la mucosa	14
14.4. Figura 4. Cambios que ocurren durante el reflujo nocturno anormal	15
14.5. Figura 5. Porcentaje de pacientes con y sin obesidad	16
14.6. Figura 6. Clasificación de pacientes según grado de obesidad	17
14.7. Figura 7. Prevalencia global de PN y RAN.	18

14.8. Figura 8. Prevalencia de PN y RAN en pacientes obesos y no obesos.	19
14.9. Tabla. Resumen de resultados	20
15. REFERENCIAS	21

Palabras clave: obesidad, ERGE, pirosis nocturna, reflujo nocturno, phmetría.

RESUMEN

Introducción. Los síntomas de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) durante la noche, son más problemáticos que aquellos que ocurren durante el día. Aunque la obesidad ha sido asociada a un riesgo en el incremento de síntomas de ERGE y de esofagitis erosiva, no se conoce aún la relación con pirosis nocturna (PN) y reflujo ácido nocturno (RAN).

Objetivo. Comparar la prevalencia de PN y RAN tanto en pacientes obesos como no obesos con ERGE.

Material y método. Se incluyeron pacientes con síntomas de ERGE en los que se había llevado a cabo una pHmetría ambulatoria de 24 horas (pH 24h). De acuerdo al índice de masa corporal (IMC), los pacientes fueron clasificados en dos grupos: I) pacientes no obesos (IMC <30), y II) pacientes obesos (IMC \geq 30). Se evaluó la presencia de PN, episodios totales de reflujo, % de pH <4 total y nocturno y RAN.

Resultados. Se incluyeron setenta y nueve pacientes. Cincuenta correspondieron al grupo I y 29 al grupo II. Treinta y tres pacientes (42%) tuvieron PN y 41 (52%) RAN. La prevalencia de PN fue similar en ambos grupos. En contraste, la prevalencia de RAN fue significativamente mayor en pacientes obesos (RM 3.06, IC 95% 1.18-7.9, p=0.04). El número total de episodios de reflujo, los episodios de reflujo nocturno y el % de pH <4 fue también significativamente mayor en los pacientes del grupo II.

Conclusiones. La obesidad es un factor de riesgo para exposición anormal de ácido durante la noche. Sin embargo, la percepción sintomática durante la noche no se asoció con un IMC elevado. Estos hallazgos sugieren que para la percepción de síntomas de ERGE durante la noche, hay otros mecanismos implicados, además de la obesidad.

Introducción

La Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una condición muy frecuente. La pirosis y regurgitación son los síntomas más comunes reportados en pacientes con ERGE. ^[1,2] Los episodios de reflujo se dividen en eventos ocurridos durante el día y la noche. El ERGE nocturno ha sido asociado a formas más graves de enfermedad por reflujo. La pirosis durante el sueño es una manifestación común del ERGE nocturno. Un IMC elevado, el consumo de bebidas carbonatadas, ronquera y somnolencia diurna, insomnio, hipertensión, asma y el uso de benzodiazepinas, son factores de riesgo para pirosis durante el sueño, que han sido descritos recientemente.

Epidemiología del ERGE

No tenemos estadísticas en México que nos permitan apreciar el impacto del ERGE. Es muy probable que sea un padecimiento frecuente subdiagnosticado y sujeto a automedicación. En Estados Unidos de América, 44% de la población adulta experimenta pirosis al menos una vez al mes, 14% la presentan semanalmente y 7% diariamente, ^[2,3] resultando en un impacto adverso sobre la calidad de vida. ^[2,4] Se ha reportado, que la prevalencia global de ERGE nocturno es de 10%. ^[4] Setenta y cuatro por ciento de los individuos con síntomas de ERGE frecuentes, también reportan síntomas nocturnos. En un estudio realizado por una Organización de Gallup, Nuevo México, mediante encuesta vía telefónica de 1000 adultos que padecían al menos semanalmente síntomas de ERGE, se reportaron síntomas nocturnos en el 79% de los respondedores. ^[5]

Mecanismos fisiopatológicos implicados en el ERGE nocturno

El impacto de los síntomas de ERGE nocturno sobre los síntomas durante el día, puede ser debido a diferencias en el patrón de secreción ácida fisiológica y respuesta a la acidificación, que ocurren durante el día comparado con lo que ocurre durante la noche. Los eventos de reflujo durante la noche, se ha demostrado que ocurren durante el sueño; es menos frecuente que ocurran eventos de reflujo cuando el paciente este despierto. ^[6] Aunque el ERGE ocurre menos durante el sueño, las consecuencias del contacto del ácido con la mucosa al estar dormido, parecen ser más perjudiciales. Por ejemplo, el patrón de ERGE al estar despierto es predominantemente postprandial, y consiste en múltiples eventos cortos de reflujo (Figura 1). Sin embargo, durante el sueño, el patrón es diferente. Como se muestra en la figura 2, los eventos de reflujo que ocurren durante el sueño son generalmente menos frecuentes, pero el aclaramiento del ácido es prolongado. ^[8] Además, la respuesta típica al contacto de la mucosa esofágica al ácido durante las horas de sueño es diferente a lo ocurrido durante el día. ^[7,8,9] (Figura 3) El contacto de ácido en la mucosa al estar despierto, típicamente resulta en:

- un incremento en el volumen de secreción de saliva y concentración de bicarbonato;
- un incremento en la deglución, lo cual mejora la disponibilidad de saliva al área afectada;
- una respuesta peristáltica, y
- la posibilidad de presentar pirosis.

Este proceso actúa para eliminar el reflujo y neutralizar la acidificación del esófago.^[10] Por lo que, cuando el reflujo ácido ocurre durante el sueño, la diferencia en la respuesta al contacto ácido con la mucosa resulta en una prolongación del aclaramiento de ácido y por lo tanto, riesgo de complicaciones.^[11] (Figura 4) Las respuestas típicas al ERGE durante el día, están ausentes durante la noche. Por lo que los mecanismos principalmente involucrados al reflujo ácido nocturno (RAN) son:

- baja producción y flujo de saliva,
- reducción en la presión del esfínter esofágico inferior y,
- alteración en el aclaramiento ácido del esófago.^[11]

Recientemente, se han relacionado otros factores de riesgo para el RAN, como el uso de benzodiazepinas, consumo de bebidas carbonatadas, ronquera, somnolencia diurna, insomnio, hipertensión, asma y la presencia de un IMC elevado.^[12]

Obesidad como factor de riesgo para ERGE

En algunos estudios transversales y un metaanálisis, se ha demostrado una asociación positiva entre un IMC elevado y síntomas de ERGE.^[13-16] La relación entre obesidad y ERGE es biológicamente factible. La obesidad se ha asociado con un incremento en la presión intraabdominal^[17], alteración del vaciamiento gástrico, disminución en la presión del esfínter esofágico inferior y un incremento en la frecuencia de relajaciones transitorias del mismo,^[18,19] y de esta manera, llevar a un incremento en la exposición esofágica anormal al ácido.

Condiciones asociadas a ERGE nocturno

El ERGE nocturno, el cual puede resultar en pirosis durante el sueño, se ha asociado con una forma más grave de ERGE. A diferencia del reflujo presentado al estar de pie (despierto), el cual tiende a ser más corto y resuelve rápidamente, el reflujo en decúbito (experimentado durante el sueño) es más largo y se resuelve lentamente. ^[7,20]

Se ha demostrado que el ERGE nocturno es un importante factor para el desarrollo de ERGE complicada y manifestaciones extraesofágicas de ERGE. Por consiguiente, hay una asociación entre reflujo nocturno, y esofagitis erosiva, esófago de Barret y un riesgo mayor para adenocarcinoma esofágico. ^[21] Más aún, la acificación nocturna del esófago se ha asociado con manifestaciones extraesofágicas de ERGE, quizá debido a la migración de volúmenes de ácido tanto al esófago medio como al esófago proximal durante el sueño. ^[22] Se ha sugerido que tanto la laringitis, como el asma y la neumonía por broncoaspiración son más comunes en pacientes con ERGE que experimentan síntomas nocturnos comparados con aquellos que no los presentan. ^[26-28] Más importante es, que la calidad de vida global en pacientes con pirosis nocturna, parece ser significativamente peor que aquellos con síntomas solo durante el día. ^[4]

Justificación

El ERGE, es uno de los padecimientos más comúnmente visto por los especialistas en Gastroenterología. La obesidad se ha considerado como un factor de riesgo para ERGE. Sin embargo, no se ha evaluado previamente la asociación específica entre obesidad, RAN y PN.

Objetivo

Comparar la prevalencia de PN y RAN en pacientes obesos y no obesos con ERGE.

Material y métodos

Este estudio prospectivo y transversal fue realizado en un hospital de tercer nivel. Se incluyeron pacientes sometidos a pH 24h en el laboratorio de Motilidad Gastrointestinal, del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, entre Enero y Junio de 2005. Los pacientes presentaban síntomas de ERGE como pirosis, regurgitación o dolor torácico no cardíaco. Todos los pacientes habían suspendido fármacos como inhibidores de bomba de protones, inhibidores de receptores H₂ de histamina o antiácidos siete días antes. Se localizó el esfínter esofágico inferior por medio de manometría. Posteriormente se colocó un catéter nasal de pH, 5 cm por arriba del esfínter esofágico inferior. Una vez introducido el catéter, éste se conectó a una grabadora digital portátil (Digitraper MK III, Medtronic; Minneapolis, MN, USA) y el paciente fue instruido para que registrara el momento de sus síntomas (pirosis), sus comidas y al estar en posición supino por la noche. Durante el estudio, se recomendó a los pacientes que continuaran, tanto con su dieta habitual, como con sus actividades cotidianas. El análisis de los datos grabados se realizó usando un software (Medtronic, Minneapolis MN). De acuerdo al índice de masa corporal, los pacientes fueron clasificados en 2 grupos: I) pacientes no obesos (IMC <30), y II) obesos (IMC ≥30).

Definiciones operacionales

- Pirosis nocturna: Presencia de síntomas por la noche, en posición de decúbito y que interfirió con el sueño.
- Episodio de reflujo: Caída del pH esofágico <4 por más de 5 segundos.
- Síntoma relacionado a reflujo: Ocurrido dentro de los 2 minutos del episodio de reflujo.
- pH 24h anormal: % de tiempo de pH <4 fue $>4.2\%$.⁽¹²⁾
- Reflujo ácido nocturno: % de pH <4 fue $>1.2\%$ en la noche y en posición de decúbito.⁽¹³⁾

Análisis estadístico

Se comparó la prevalencia de PN y RAN entre los 2 grupos. El análisis de los datos se realizó con el software SPSS (version 10). Los datos fueron analizados usando χ^2 , U de Mann-Whitney, y prueba de Kruskal-Wallis, cuando se consideró necesario. Los valores de p menores a 0.05 fueron considerados estadísticamente significativos.

Resultados

Características demográficas

Se incluyeron 79 pacientes. Sesenta (76%) fueron mujeres. La media de edad fue de 45 ± 14 años (rango 20-79). Hubo 50 pacientes en el grupo I (no obesos) y 29 en el grupo II (obesos). (Figura 5) No hubo diferencia en edad y género entre los 2 grupos. De acuerdo a los subgrupos de obesidad, 15 tuvieron obesidad grado I, 9 grado II y 5 obesidad grado III. (Figura 6)

Prevalencia global de PN y RAN

Treinta y tres pacientes (42%) tuvieron PN y 41 (52%) RAN. (Figura 7) Sin embargo, solo 17 con PN (48%) tuvieron RAN anormal. ($p=0.7748$). Por lo tanto, no hubo correlación entre PN y RAN.

Prevalencia de PN y RAN entre los grupos

La prevalencia de PN en el grupo I fue de 46% ($n=23$) y en el grupo II de 35% ($n=10$) (Figura 8). Sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo. ($p=0.35$) Los pacientes obesos, tuvieron significativamente mayor prevalencia de ERGE nocturno comparado con el grupo I (68% vs. 42%, $p= 0.03$, OR 3.06, CI=1.19-7.9) (Figura 8). Más aún, como se muestra en la tabla 2, los pacientes obesos, tuvieron significativamente mayor número de episodios de reflujo totales, así como episodios de reflujo por la noche cuando se compara con los pacientes no obesos. Además, el % de tiempo total y nocturno de $\text{pH} <4$, fue también significativamente mayor en pacientes obesos. (Tabla 2) Sin embargo, cuando se analizaron estos hallazgos entre los subgrupos de obesos, no encontramos significancia estadística.

Discusión

El ERGE continua siendo un problema de salud pública serio, por lo que es importante crear consciencia acerca de sus complicaciones y aportar nueva información tanto para su tratamiento como para causas específicas que impactan en la calidad de vida del paciente como lo es en reflujo nocturno. También es importante conocer la patogénesis de las complicaciones esofágicas y supraesofágicas del ERGE. Cada vez más se reportan publicaciones sobre datos epidemiológicos del ERGE. En un estudio de 1000 pacientes con ERGE, 79% tenían PN y 57% experimentaron PN durante el sueño. ^[5] En otra publicación, ^[2] se encontró que 47 y 34% de los pacientes con ERGE, tenían PN y regurgitación por la noche respectivamente. Además en un estudio grande, prospectivo de cohorte de 15,699 pacientes que experimentaban PN, una cuarta parte de los pacientes eran significativamente más jóvenes y con un índice de masa corporal elevado, comparado con aquellos sin PN. ^[12]

El esfínter esofágico inferior (EEI) en pacientes obesos se ha estudiado poco, comparado a lo que ocurre en no obesos. En algunas publicaciones que se han hecho, la presión basal del EEI en el obeso mórbido parece ser similar que aquellos con peso ideal. ^[19] Varios estudios han mostrado un incremento en la presencia de hernia hiatal en pacientes obesos con ERGE. ^[26,27] Es posible que estos pacientes tengan un incremento en la presión intraabdominal, lo cual pueda incrementar el movimiento de la hernia y predisponer a eventos de reflujo. En un estudio se mostró un incremento en la sensibilidad al ácido en pacientes obesos comparado con aquellos con peso normal ^[28]. Además, el vaciamiento gástrico está retardado después de una comida abundante y con alimentos con gran cantidad calórica, por lo que la comida abundante con alto grado de grasa, puede predisponer a relajaciones transitorias de EEI y por lo tanto riesgo para reflujo.

Nosotros encontramos que la obesidad se asocia más frecuentemente a reflujo nocturno. Los pacientes obesos tienen al menos el doble de riesgo para desarrollar reflujo ácido nocturno comparado con no obesos. Sin embargo, la percepción de síntomas durante la noche, no se asoció con un IMC alto. La prevalencia de PN fue similar en obesos y no obesos. Estos hallazgos sugieren que para el ERGE nocturno, la percepción de síntomas en el ERGE nocturno, otros mecanismos son más importantes que la obesidad. Se necesitan más estudios para evaluar los mecanismos implicados en la baja percepción de los síntomas de reflujo en pacientes con obesidad, a pesar de la alta frecuencia de reflujo nocturno que dichos pacientes presentan, la cual es persistente en este y otros estudios.

Figura 1. Patrón de reflujo normal durante el día, el cual muestra algunos eventos cortos de reflujo postprandial. Los eventos de reflujo se definen como una caída en el pH <4 por más de 5 segundos. Los eventos de reflujo en esta gráfica son repetitivos y de corta duración.

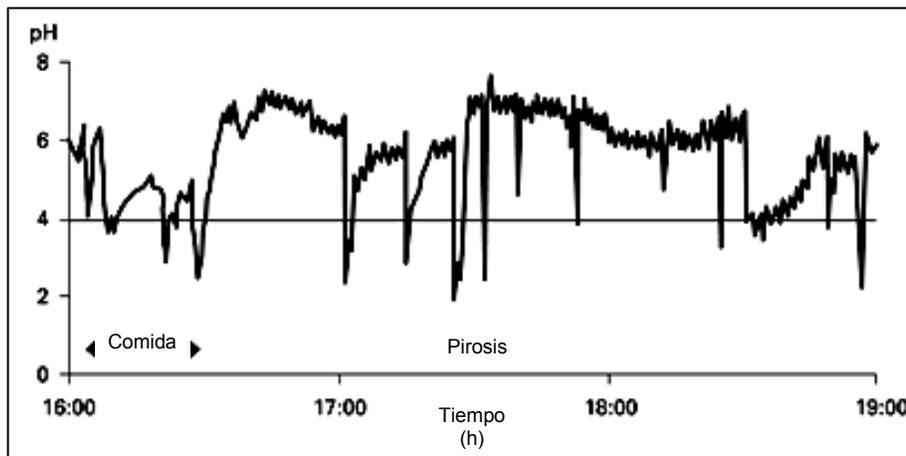


Figura 2. Patrón típico de reflujo al estar dormido. Comparado con los eventos de reflujo al estar despierto, el aclaramiento del ácido es marcadamente prolongado.

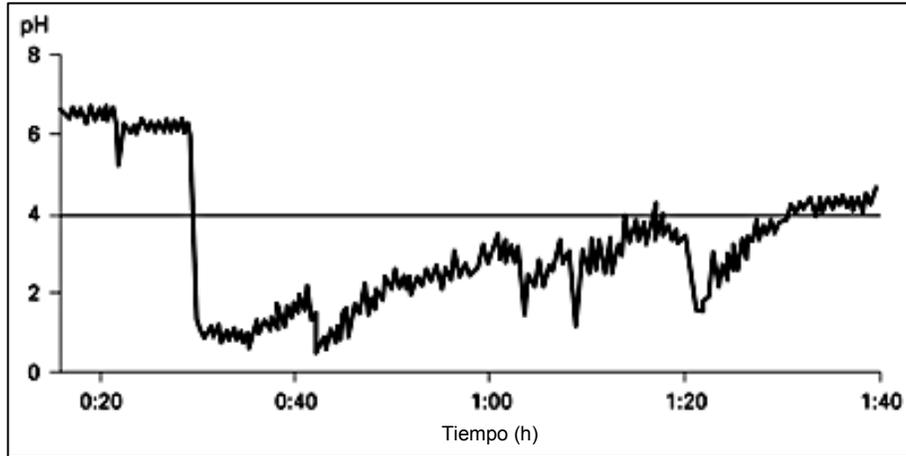


Figura 3. Respuestas normales al contacto de ácido con la mucosa.

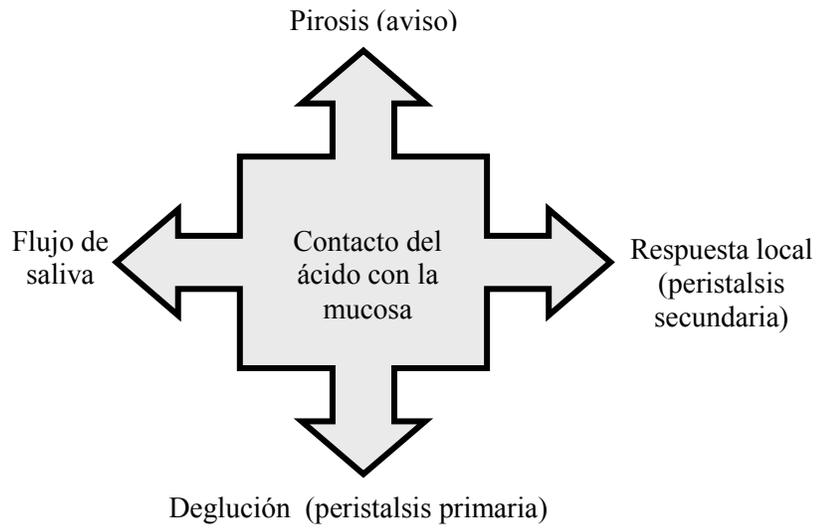


Figura 4. Cambios que ocurren durante el reflujo nocturno anormal.

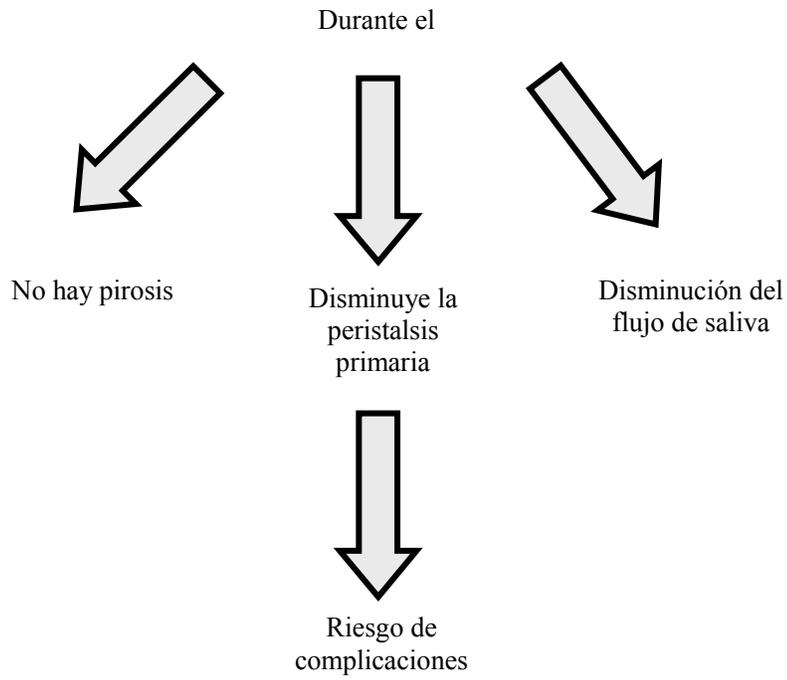


Figura 5. Porcentaje de pacientes con y sin obesidad incluidos en el estudio.

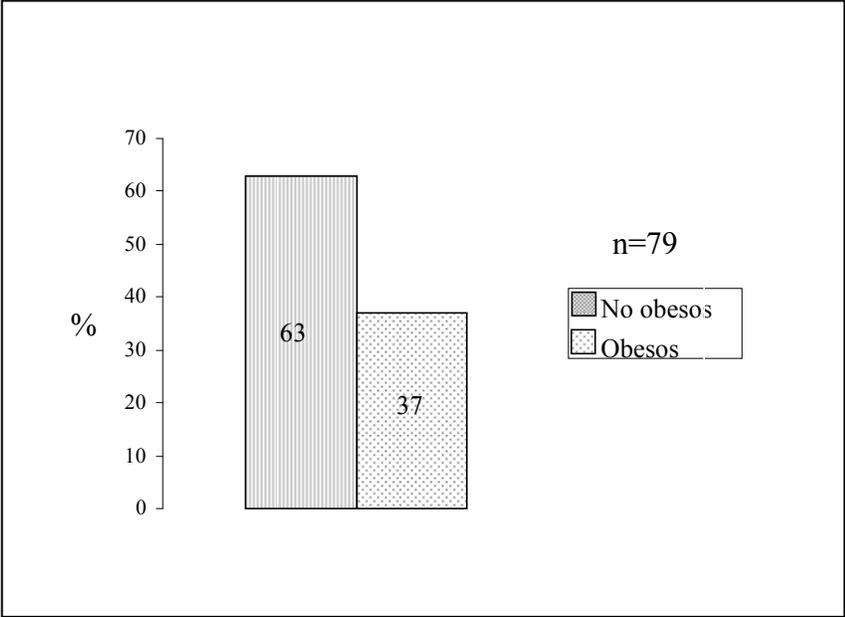


Figura 6. Clasificación de pacientes según grado de obesidad.

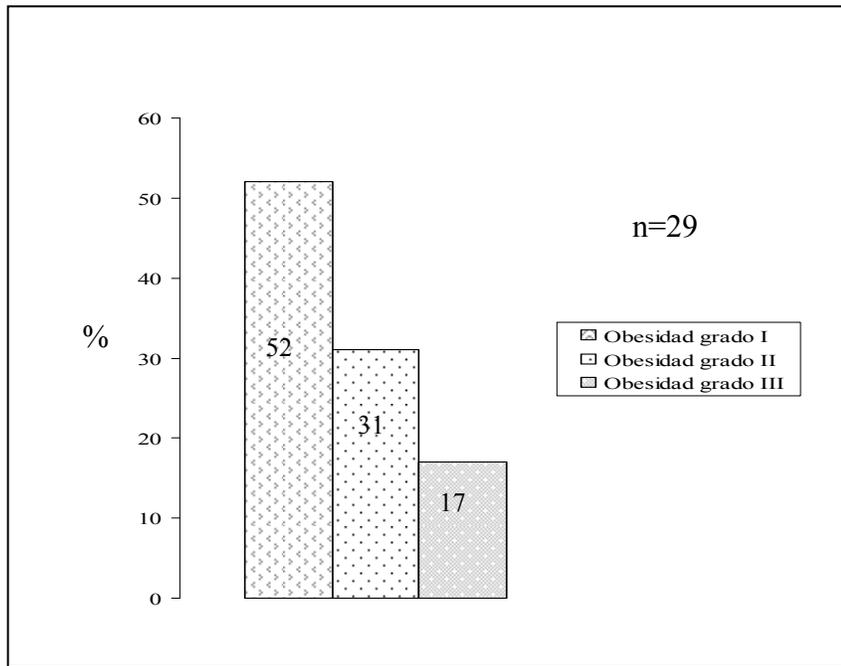


Figura 7. Prevalencia global de PN y RAN.

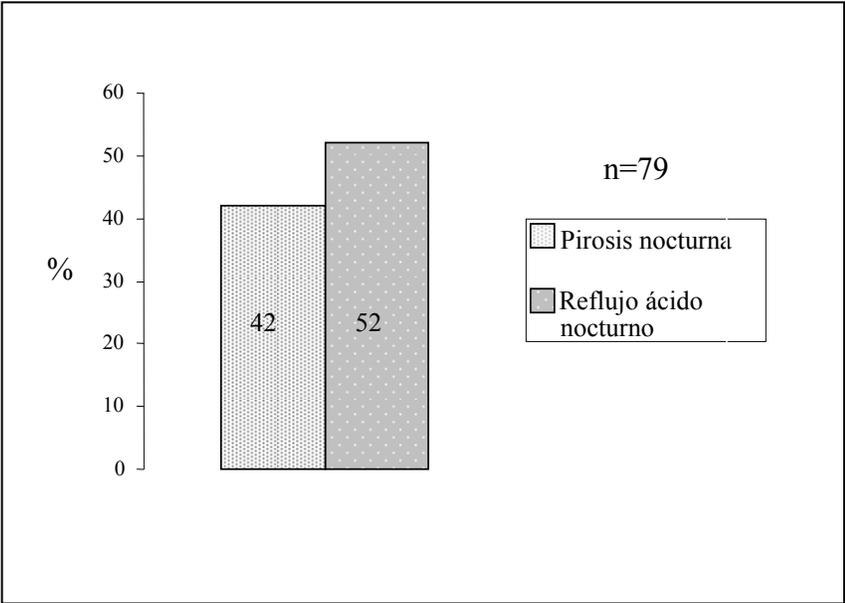


Figura 8. Prevalencia de PN y RAN en pacientes obesos y no obesos.

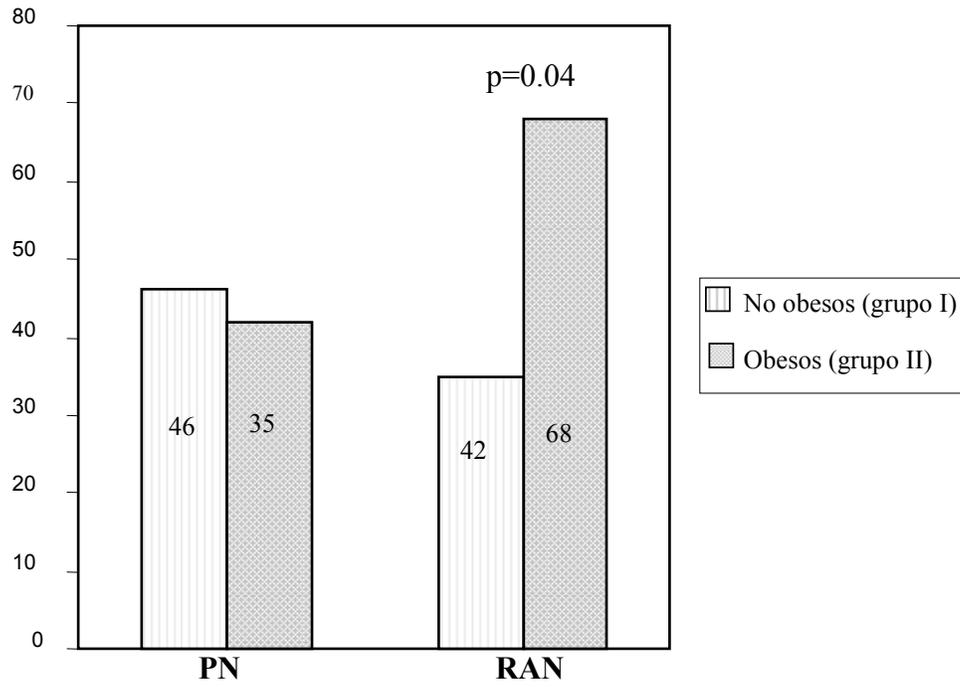


Tabla 1

	No obesos (Grupo I)	Obesos (Grupo II)
Prevalencia de PN (%)	46	35
Prevalencia de RAN (%)	42	68 *
# Total de episodios de reflujo	100 ± 19	158 ± 24 *
# Episodios de reflujo nocturnos	30 ± 5	49 ± 7 *
% Total pH <4	9 ± 1	15 ± 2 *
% pH <4 nocturno	12 ± 2	16 ± 2 *

* p < 0.05

Referencias

- 1.- Nebel Clark, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis* 1976; 21:953-956.
2. Locke G III, Talley NJ, Fett S, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 1997;112:1448-1456.
3. A Gallup Organization national survey: heartburn across America. Princeton, NJ: The Gallup Organization, 1988.
4. Farup C, Kleinman L, Sloan S, Ganoczy D, Chee E, Lee C, Revicki D. The impact of nocturnal symptoms associated with gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Arch Intern Med* 2001; 161: 45–52.
5. Shaker R, Castell DO, Schoenfeld PS, Spechler SJ. Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: the results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1487–1493.
6. Freidin N, Fisher MJ, Taylor W, et al: Sleep and nocturnal acid reflux in normal subjects and patients with reflux oesophagitis. *Gut* 1991;32:1275-1279.
7. Orr WC, Allen ML, Robinson M. The pattern of nocturnal and diurnal esophageal acid exposure in the pathogenesis of erosive mucosal damage. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:509- 512.
8. Orr WC: Sleep issues in gastroesophageal reflux disease: beyond simple heartburn control. *Rev Gastroenterol Disord* 2003;3(suppl 4):S22-S29.
9. Dhiman RH, Saraswat VA, Mishra A, Naik SR: Inclusion of supine period in short-duration pH monitoring is essential in diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 1996;41:764-772.
10. Kulig M, Nocon M, Vieth M, et al. Risk factors of gastroesophageal reflux disease: methodology and first epidemiological results of the ProGERD study. *J ClinEpidemiol* 2004;57:580-9.
11. Orr WC, Johnson LF, Robinson MG. Effect of sleep on swallowing, esophageal peristalsis, and acid clearance. *Gastroenterology*. 1984;86:814-819.

12. Fass R, Quan SF, Howard BV, et al. Predictors of nocturnal heartburn in a large population-based study. *Chest*. 2005;127:1658-1666.
13. Jacobson et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med*. 2006 Jun 1;354(22):2340-8.
14. El-Serag HB, Graham DY, Satia JA, Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1243-50.
15. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA* 2003;290:66-72.
16. Hampel H et al. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005 Aug 2;143(3):199-211.
17. Barak N, Ehrenpreis ED, Harrison JR, Sitrin MD. Gastro-oesophageal reflux disease in obesity: pathophysiological and therapeutic considerations. *Obes Rev*. 2002;3:9-15.
18. O'Brien TF Jr. Lower esophageal sphincter pressure (LESP) and esophageal function in obese humans. *J Clin Gastroenterol*. 1980;2:145-8.
19. Orlando RC. Overview of the mechanisms of gastroesophageal reflux. *Am J Med*. 2001;111 Suppl 8A:174S-177S.
20. Helm JF, Dodds WJ, Pelc LR, et al. Effect of esophageal emptying and saliva on clearance of acid from the esophagus. *N Engl J Med* 1984; 310:284-288.
21. Lagergren J, Bergstrom R. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825-831.
22. Orr WC, Elsenbruch S, Harnish MJ, et al. Proximal migration of esophageal acid perfusions during waking and sleep. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:37-42.
23. Jacob P, Kahrilas PJ, Herzon G. Proximal esophageal pHmetry in patients with "reflux laryngitis." *Gastroenterology* 1991; 100:305-310
24. Pellegrini CA, DeMeester TR, Johnson LF, et al. Gastroesophageal reflux and pulmonary aspiration: incidence, functional abnormality, and results of surgical therapy. *Surgery* 1979; 86:110-119
25. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:34-39.

26. Stene-Larsen G, Weberg R, Froyshov Larsen I, et al. Relationship of overweight to hiatus hernia and reflux oesophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:427–32.
27. Wilson LJ, Ma W, Hirschowitz B. Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2840–4.
28. Mercer CD, Wren SF, DaCosta LR, et al. Lower esophageal sphincter pressure and gastroesophageal pressure gradients in excessively obese patients. *J Med* 1987;18:135–46.