

Miocardopatía y enfermedad de Chagas

Guzzo Merello G, Mula Rey N, Bejarano Domínguez A, Sáez Béjar C, Olivera MJ, Jiménez Borreguero J

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana es una parasitosis originaria del continente americano. En la naturaleza, *Trypanosoma cruzi* se transmite vectorialmente a través de diversas especies de chinches triatomínicos. No obstante, se han descrito otros mecanismos de transmisión no vectorial, como la transmisión a través de productos sanguíneos o mediante el trasplante de órganos infectados, y la transmisión vertical. Según las nuevas estimaciones, entre 8 y 10 millones de personas son portadores de la Enfermedad de Chagas (Organización Panamericana de la Salud –OPS-. Montevideo, Uruguay, 2006). El proceso de urbanización en Sudamérica y los movimientos migratorios desde los países endémicos han posibilitado que la enfermedad de Chagas sea diagnosticada en zonas donde la infección no era endémica. Se considera que 20-30% de las personas infectadas por *T. cruzi* desarrollarán a lo largo de su vida alteraciones cardíacas. Las características diferenciales de la cardiopatía chagásica, el escaso conocimiento que se tiene de ella en nuestro medio y la elevada frecuencia de arritmias y muerte súbita como primeras manifestaciones potenciales de esta enfermedad, hacen prioritarias la elaboración y divulgación de protocolos diagnósticos y terapéuticos para la atención de estos pacientes a fin de mejorar el conocimiento de esta patología por los profesionales sanitarios potencialmente implicados en su detección y manejo.

CASO CLÍNICO

Mujer de 47 años de edad, nacida en Honduras y residente en España durante los últimos cinco años, que acudió a Urgencias por presentar un cuadro de una semana de evolución de debilidad y disminución de grado funcional hasta sufrir disnea de mínimos esfuerzos y ortopnea de dos almohadas.

En la exploración destacó un soplo sistólico mitral,

con un segundo tono aumentado y crepitantes bibasales en la auscultación pulmonar. No presentaba edemas ni claro aumento del pulso venoso yugular. En el ECG se encontró ritmo sinusal a unos 60 latidos por minuto, con múltiples extrasístoles supraventriculares y ventriculares de diferente morfología. Los hallazgos analíticos, incluyendo hemograma y bioquímica de rutina, fueron normales. La radiografía de tórax mostró cardiomegalia y signos de redistribución vascular.

Con estos hallazgos se avisó al cardiólogo de guardia que realizó ecocardiograma transtorácico. Se constató un ventrículo izquierdo dilatado, no hipertrófico, con una función sistólica global gravemente deprimida, con fracción de eyección del 25% debido a una hipokinésia difusa y a una aquinesia de segmentos apicales y posteriores. Las válvulas mitral y tricúspide presentaban una estructura normal, pero tenían insuficiencia de grado moderado en relación con dilatación de los respectivos anillos. La válvula aórtica era normal.

Con diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva y disfunción ventricular grave la paciente ingresó en el Servicio de Cardiología, donde mejoró clínicamente con tratamiento con oxígeno, diuréticos y fármacos inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). Se colocó Holter que detectó extrasistolia ventricular de elevada densidad, con rachas de taquicardia ventricular monomorfa no sostenida y ritmo nodal intercalado con frecuencia en torno a 35-40 latidos por minuto. Dentro del protocolo de estudio de disfunción ventricular grave, se realizó resonancia magnética cardíaca que demostró unos resultados superponibles a los ecocardiográficos y la existencia de una hipercaptación difusa de gadolínio intramiocárdico, compatible con fibrosis, que se manifestaba principalmente en los segmentos apicales y posteriores (*figuras 1-3*). La coronariografía objetivó unas arterias coronarias que no tenían lesiones (*figura 4*).

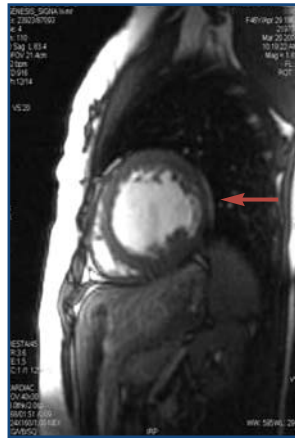


Figura 1. Imagen de resonancia magnética cardiaca con realce con gadolínico, que muestra fibrosis miocárdica difusa.
Figura 2. Resonancia magnética cardiaca. Plano transversal. Fibrosis miocárdica concentrada en la pared posterior del ventrículo izquierdo.

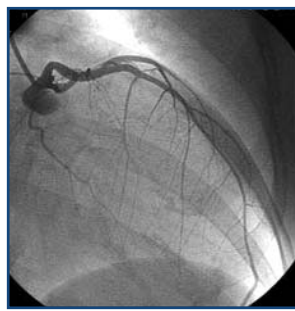


Figura 3. Resonancia magnética cardiaca. Plano de cuatro cámaras. Fibrosis y adelgazamiento en ápex del ventrículo izquierdo.
Figura 4. Coronariografía que muestra coronarias angiográficamente normales.

Con estos hallazgos compatibles con miocarditis pasada, y teniendo en cuenta las características epidemiológicas de la paciente, se realizó estudio serológico para *T. cruzi* que resultó positivo.

Con diagnóstico de miocardiopatía dilatada por enfermedad de Chagas y disfunción ventricular grave, asociado a los hallazgos del estudio Holter, se decidió colocar desfibrilador automático implantable (DAI) como profilaxis primaria de eventos arrítmicos graves. Se completó el tratamiento farmacológico para disfunción ventricular grave con betabloqueante, IECA y espironolactona hasta las dosis máximas toleradas y se decidió anticoagular con acenocumarol por el alto

riesgo embólico de esta patología. En su evolución se ha mantenido en grado funcional I-II, sin eventos arrítmicos importantes, por lo que por ahora no se considera la posibilidad del trasplante cardiaco.

COMENTARIO

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana es una parasitosis originaria del continente americano. Carlos Chagas la describió a principios del siglo XX y es uno de los retos de salud pública más importantes de Sudamérica.

En la naturaleza, *Trypanosoma cruzi* se transmite vectorialmente a través de diversas especies de chinches triatominos. No obstante, se han descrito otros mecanismos de transmisión no vectorial a través de productos sanguíneos, el trasplante de órganos y la transmisión vertical. En las zonas donde la infección es endémica, también se ha descrito la transmisión oral por la ingestión de alimentos contaminados con heces de las chinches infectadas.

España se ha convertido en uno de los países europeos que recibe más inmigrantes procedentes de Sudamérica. La reciente reunión de la OPS en Montevideo se hizo eco de esta realidad. En su informe final hizo alusión a las necesidades que tienen los países receptores de inmigrantes de áreas endémicas para hacer frente a la enfermedad de Chagas y poder atender adecuadamente a las personas afectadas.

Después de la fase aguda de la infección, la enfermedad de Chagas no tratada entra en una fase crónica, inicialmente con una forma asintomática, también denominada indeterminada. Posteriormente, 20-30% de los pacientes desarrolla alteraciones cardiacas (forma cardiaca), 10% alteraciones digestivas (forma digestiva) o ambas (forma mixta). Menos de 5% padece una forma neurológica. El resto permanecerá en la forma indeterminada, sin ningún tipo de manifestaciones clínicas durante toda su vida.

La cardiopatía chagásica presenta algunas características diferenciales con otras cardiopatías más comunes en nuestra área:

- Se trata de una cardiopatía fibrosante, que

generalmente se localiza en la región posteroinferior y apical del ventrículo izquierdo, el nódulo sinusal y el sistema de conducción por debajo del haz de His y cursa con afectación predominantemente segmentaria de la contractilidad.

- Es una miocardiopatía dilatada con tendencia a la formación de aneurismas, sobre todo apicales.
- Tiene gran potencial arritmogénico y son frecuentes las arritmias ventriculares, muchas veces asociadas a bradiarritmias (de origen sinusal y/o auriculoventricular).
- Presenta elevada frecuencia de fenómenos tromboembólicos.
- Puede presentarse como dolor precordial, generalmente atípico, aunque eventualmente puede simular una cardiopatía isquémica.

En la evolución natural de la enfermedad las alteraciones cardiacas aparecen de forma progresiva a los 20-30 años de la infección. No obstante, 5-10% de los pacientes presenta durante la fase aguda una miocarditis de evolución rápida hacia una forma grave de cardiopatía de Chagas. Más raramente, pacientes que se encuentran en la fase crónica de la enfermedad, con afectación cardiaca leve, pueden presentar una agudización súbita con intensa parasitemia y clínica de insuficiencia cardiaca aguda; los tratamientos inmunosupresores favorecen también estas reagudizaciones.

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la coexistencia de dos criterios:

- Antecedente epidemiológico compatible: el paciente debe tener por lo menos un antecedente epidemiológico (personas originarias o hijos de madres originarias de zonas endémicas; viajeros con estancias en área endémica y estilo de vida de riesgo de infección) que haya hecho posible la transmisión de *T. cruzi* a través de cualquiera de las vías de infección descritas.
- Diagnóstico microbiológico. Se consideran infectadas todas las personas con un resultado parasitológico positivo o si tienen dos resultados positivos con dos técnicas serológicas que utilicen diferentes antígenos. En caso de resultados dudosos o de discordancia entre los mismos, debe realizarse una tercera técnica.

Existen diversas pruebas serológicas para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas que utilizan técnicas distintas (ELISA, ELISA modificado o con antígenos recombinantes, inmunofluorescencia, hemaglutinación indirecta, inmunocromatografía...). La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es posiblemente la técnica parasitológica más sensible en el Chagas crónico, pero su práctica no exige de utilizar las pruebas serológicas.

Para descartar que un paciente con infección por *T. cruzi* tenga afectación cardiaca, se debe realizar anamnesis y exploración física completas, electrocardiograma, radiografía de tórax y ecocardiograma. Los síntomas y signos de exploración física en la cardiopatía chagásica son los propios de las miocardiopatías en general y ninguno de ellos es patognomónico de esta enfermedad.

ANAMNESIS

El principal objetivo de la anamnesis es detectar síntomas de una posible cardiopatía subyacente. Es importante recoger asimismo la existencia de alteraciones digestivas (disfagia, estreñimiento...), ya que ocasionalmente pueden coexistir ambas formas.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Debe realizarse una exploración física detallada, prestando especial atención a la exploración cardiovascular. Los soplos cardiacos de disfunción valvular pueden aparecer como consecuencia de la dilatación de las cavidades. En fases más avanzadas se detectan los signos habituales de congestión e hipoperfusión periférica. La caquexia cardiaca es también una manifestación de estados más avanzados de la cardiopatía chagásica y tiene un valor pronóstico importante.

ELECTROCARDIOGRAMA

A todo paciente con infección por *T. cruzi* debe practicarse un electrocardiograma (ECG) convencional de 12 derivaciones, con un registro largo,

de 30 segundos en D-II. En la fase crónica de la infección las alteraciones electrocardiográficas preceden en años a la aparición de los síntomas y de cardiomegalia. Aunque no existe un patrón electrocardiográfico patognomónico, estas alteraciones, especialmente el bloqueo de rama derecha, aislado o asociado a hemibloqueo anterior izquierdo en pacientes con serología positiva, pueden considerarse indicativas de cardiopatía chagásica crónica. No obstante, dada su falta de especificidad, el diagnóstico requiere confirmación, ya que su presencia no significa necesariamente origen chagásico.

Las alteraciones de la conducción intraventricular y el ensanchamiento del QRS aparecen precozmente en el ECG, cuando todavía no existen alteraciones de la contractilidad miocárdica, por lo que carecen del valor pronóstico que tienen en otras cardiopatías.

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

Es una exploración de baja sensibilidad para la detección de la cardiopatía chagásica, ya que puede existir disfunción ventricular con radiografía normal. Sin embargo, la demostración de cardiomegalia puede ser un factor predictivo de riesgo de muerte súbita en pacientes con Chagas crónico. Se debe realizar con el paciente en situación clínicamente compensada y valorar como positivos los signos de hipertensión venocapilar, crecimiento de cavidades o un índice cardiotorácico superior a 0,60.

ECOCARDIOGRAFÍA

Se aconseja realizar un estudio ecocardiográfico transtorácico convencional, que atienda principalmente a:

- La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI), que es probablemente el marcador pronóstico más importante y que guiará la actitud terapéutica.
- Análisis de la contractilidad segmentaria. Se debe realizar un corte transversal para el análisis segmentario, frecuentemente afectado en la región inferoposterior; y otro apical de dos y cuatro cámaras para detectar la posible existencia de aneurismas apicales.

- Se recomienda prestar especial atención a la búsqueda de ecocontraste espontáneo y a la existencia de trombos intracavitarios.

- Valorar específicamente la función diastólica y la función del ventrículo derecho en todos los pacientes con sospecha de cardiopatía chagásica. La alteración de la función diastólica del VI ocurre de forma precoz en la enfermedad de Chagas, y su gravedad generalmente se correlaciona con el grado de disfunción sistólica.

- El estudio transesofágico está indicado cuando la ventana transtorácica no permite valorar las cavidades izquierdas.

La reducción de la fracción de eyección del VI, el aumento del diámetro telesistólico y el patrón restrictivo del flujo mitral son los predictores ecocardiográficos pronósticos más importantes en los pacientes con cardiopatía chagásica.

En las fases avanzadas, cuando existe insuficiencia cardiaca congestiva, el patrón ecocardiográfico predominante es el de una hipocinesia difusa biventricular con aumento de las cuatro cavidades.

OTRAS EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Además de los estudios básicos comentados, otras exploraciones complementarias pueden ser útiles en determinados pacientes o circunstancias:

- Estudio Holter de 24 horas. En aproximadamente 90% de los pacientes con cardiopatía chagásica y disfunción ventricular o insuficiencia cardiaca se registran episodios de taquicardia ventricular no sostenida.

- Estudio electrofisiológico. El objetivo de este estudio es identificar alteraciones de la conducción auriculoventricular e intraventricular, así como analizar la posibilidad de inducir arritmias ventriculares malignas.

- Coronariografía. El análisis angiográfico coronario permite descartar la existencia de obstrucciones al flujo coronario, otra posible causa de disfunción ventricular y de alteraciones segmentarias de la contractilidad miocárdica.

- Biopsia miocárdica. No se considera actualmente una técnica diagnóstica en la cardiopatía chagásica, debido a sus riesgos y escasa especificidad.

EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO

PACIENTE ASINTOMÁTICO CON ELECTROCARDIOGRAMA Y RADIOGRAFÍA DE TÓRAX NORMALES

El riesgo de cardiopatía chagásica es mayor durante la segunda y tercera décadas después de la infección. En los pacientes con infección demostrada por *T. cruzi* y con ECG normal o con mínimas alteraciones, el riesgo anual de progresión hacia la cardiopatía es de 2-5%. Por este motivo se recomienda un ecocardiograma basal.

PACIENTE ASINTOMÁTICO CON ECG ANORMAL

En este grupo de pacientes se recomienda realizar un estudio ecocardiográfico basal. Los hallazgos son muy variables; en aproximadamente 30% de los casos se detecta disfunción de VI (fracción de eyección –FE– inferior a 40%). En general, el pronóstico viene determinado por el grado de disfunción ventricular.

La frecuencia con que debe repetirse el ecocardiograma depende de la situación clínica del paciente. A pesar de que no existen estudios al respecto, la progresión de la enfermedad en los pacientes asintomáticos con ecocardiografía normal es lenta, por lo que en este grupo basta con repetirla dentro de los cinco años siguientes, siempre que no aparezcan síntomas. Cuando el estudio inicial muestra alteraciones se debe repetir en un período de 1-3 años debido al mayor riesgo de progresión, especialmente si hay disfunción ventricular significativa (FE menor de 40). En cualquier paciente, la aparición de nuevos síntomas o alteraciones electrocardiográficas debe considerarse como indicación de un nuevo estudio ecocardiográfico.

El objetivo del seguimiento ecocardiográfico es identificar a los pacientes con disfunción moderada o grave, muchas veces todavía asintomáticos, pero que pueden beneficiarse precozmente de fármacos para el manejo de la cardiopatía.

PACIENTE SINTOMÁTICO

El paciente con cardiopatía chagásica sintomática debe considerarse con elevado riesgo de muerte súbita. Síntomas tan inespecíficos como la debilidad o la sensación de inestabilidad tienen en este contexto mucha

importancia debido a que pueden ser premonitorios de un episodio de síncope. Es importante recordar que la muerte súbita puede ser con frecuencia la primera manifestación de la cardiopatía chagásica.

MANEJO DE LA DISFUNCIÓN VENTRICULAR Y DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

En general, el manejo de estos pacientes tiene muchos puntos en común con el de otras cardiopatías. También hay que tener en cuenta que en muchas ocasiones se aplican a la cardiopatía chagásica estrategias generales no validadas específicamente para esta enfermedad. Los betabloqueantes y los IECA son los fármacos recomendados en pacientes con disfunción ventricular moderada o grave (FE menor de 40%). A pesar de no haber demostración científica de su beneficio, la amiodarona se utiliza en estos pacientes debido a la presencia de arritmias complejas.

Existen peculiaridades de la cardiopatía chagásica que son importantes de recordar a la hora de plantear el manejo terapéutico de los pacientes:

- Presenta una elevada frecuencia de bradiarritmias (bloqueos auriculoventriculares, disfunción sinusal...). Por este motivo, fármacos como los digitálicos, los betabloqueantes, algunos antagonistas de los canales de calcio y la amiodarona deben utilizarse con precaución: iniciar el tratamiento con dosis bajas y vigilar estrechamente la aparición de complicaciones.

- Los pacientes con insuficiencia cardiaca refractaria pueden valorarse como candidatos a trasplante cardiaco. A pesar de que se ha descrito algún caso de reactivación de la enfermedad de Chagas, las series publicadas muestran resultados satisfactorios y una mayor supervivencia en estos pacientes comparados con los pacientes con cardiopatía isquémica o miocardiopatía dilatada idiopática.

- No existe indicación para la cardiomioplastia o la cirugía reconstructiva en esta patología.

- La utilidad de la terapia de resincronización en estos pacientes está aún en discusión y se deberían utilizar criterios ecocardiográficos y electrocardiográficos para valorar su indicación.

- Existen experiencias preliminares, aún no publicadas, con células madre para mejorar la función miocárdica de pacientes con enfermedad de Chagas.

MANEJO Y PREVENCIÓN DEL TROMBOEMBOLISMO

Se debe tener en cuenta la elevada frecuencia de fenómenos trombóticos y embólicos en los pacientes con enfermedad de Chagas. La mayoría de los eventos son accidentes isquémicos cerebrales, y muchos pacientes presentan causas cardiológicas que justifican el fenómeno, aunque hay otros factores implicados.

MANEJO DE LAS BRADIARRITMIAS

Las bradiarritmias sintomáticas son, en ocasiones, candidatas a la implantación de marcapasos. Las guías internacionales para la implantación de marcapasos son útiles en los pacientes con cardiopatía chagásica.

MANEJO DE LAS ARRITMIAS VENTRICULARES

Los pacientes con cardiopatía chagásica presentan frecuentemente extrasístoles y taquicardias ventriculares, la mayoría de veces en relación con daño miocárdico localizado que origina fenómenos de reentrada. La mayoría de las taquiarritmias ventriculares sostenidas en los pacientes con cardiopatía chagásica no se originan en el aneurisma apical del ventrículo izquierdo, sino en la porción inferolateral.

Por tratarse de una afección progresiva con múltiples focos arritmogénicos, la ablación por radiofrecuencia no debe considerarse una técnica de primera elección; por el contrario, y a pesar de no existir estudios específicos en la cardiopatía chagásica crónica, se recomienda la implantación de un desfibrilador automático implantable (DAI) para reducir la posibilidad de muerte súbita en las siguientes situaciones:

- Taquicardia ventricular sostenida (TVS). Además, en estos pacientes y de forma empírica se aconseja administrar amiodarona con el objetivo de disminuir la frecuencia de descargas y reducir la posibilidad de una tormenta eléctrica. Si a pesar de estas medidas el paciente recibe demasiadas descargas, se debe valorar la ablación por radiofrecuencia.

- TVS monomórfica inducida durante el estudio electrofisiológico.

En pacientes con taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) y estudio electrofisiológico normal (no inducibles), existe la posibilidad de administrar amiodarona.

MANEJO DEL DOLOR ANGINOIDE

Ocasionalmente el dolor torácico constituye una manifestación clínica de la cardiopatía chagásica, e incluso de la esofagopatía chagásica. Fisiopatológicamente se postula la alteración de la microvasculatura miocárdica como causa de este síntoma.

En caso de que el dolor torácico sea el síntoma inicial o predominante de la cardiopatía chagásica, se debe realizar el diagnóstico diferencial con una cardiopatía isquémica asociada mediante un cateterismo cardiaco. Se pueden utilizar las técnicas de perfusión miocárdica con isótopos radiactivos, aunque su valor para el diagnóstico diferencial del dolor anginoide está limitado por la presencia de áreas de fibrosis miocárdica en los pacientes con cardiopatía chagásica. No existe tratamiento específico para estos casos.

TRATAMIENTO ETIOLÓGICO EN EL CHAGAS CRÓNICO

Clásicamente se sabe que en la fase crónica de la enfermedad la tasa de curación en personas adultas es de 8-25%. La disminución de los títulos de anticuerpos séricos se utiliza como marcador de curación, pero la lentitud de los cambios serológicos, las posibles reinfecciones en las áreas endémicas y la falta de marcadores clínicos han dificultado el conocimiento real de la eficacia del tratamiento. Por ello y los potenciales efectos adversos de la medicación, no hay un consenso internacional para el tratamiento etiológico en esta fase de la enfermedad. Sin embargo, un estudio reciente demuestra una reducción de la progresión de la enfermedad de Chagas en pacientes tratados con benznidazol. Siguiendo el documento de consenso del año 2005, los pacientes con pruebas parasitológicas positivas deben recibir tratamiento etiológico y debe considerarse para el resto, mediante el establecimiento de un acuerdo entre médico y paciente y la información adecuada acerca de los potenciales efectos adversos del fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Laranja FS, Dias E, Nobrega G, Miranda A. Chagas' disease: a clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation* 1956;14:1035-60.
2. Milei J, Mautner B, Storino R, Sanchez JA, Ferrans VJ. Does Chagas' disease exist as an undiagnosed form of cardiomyopathy in the United States? *Am Heart J* 1992; 123:1732-5.
3. Kirchhoff LV. American Trypanosomiasis (Chagas' disease): a tropical disease now in the United States. *N Engl J Med* 1993;329:639-44.
4. Morris SA, Tanowitz HB, Witner M, Bilezikian JP. Pathophysiological insights into the cardiomyopathy of Chagas' disease. *Circulation* 1990;82:1900-9.
5. Rossi MA, Ramos SG. Coronary microvascular abnormalities in Chagas' disease. *Am Heart J* 1996;132:207-10.
6. Acquatella H, Schiller NB, Puigbó JJ, Giordano H, Suárez JA, Casal H et al. M-mode and two dimensional echocardiography in chronic Chagas' heart disease. *Circulation* 1980; 62:787-99.
7. Mendoza I, Camardo J, Moleiro F, Castellanos A, Medina V, Gómez J et al. Sustained ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis: electrophysiologic and pharmacologic characteristics. *Am J Cardiol* 1986;57:423-427.
8. Torres FW, Acquatella H, Condado J, Dinsmore R, Palacios IF. Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas' heart disease. *Am Heart J* 1995;129:995-1001.
9. Ferreira H de O. Treatment of the undetermined form of Chagas' disease with nifurtimox and benznidazole. *Rev Soc Bras Med Trop* 1990;23:209-11.
10. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am Heart J* 1994;127:151-62.
11. Acquatella H, Cataliotti F, Gómez-Mancebo JR, Dávalos V, Villalobos L. Long-term control of Chagas' disease in Venezuela: effects on serologic findings, electrocardiographic abnormalities, and clinical outcome. *Circulation* 1987; 76:556-62.
12. Milei J, Pesce R, Valero E, Muratore C, Beigelman R, Ferrans VJ. Electrophysiological structural correlations in chagasic aneurysms causing malignant arrhythmias. *Int J Cardiol* 1991;32:65-73.
13. Valero de Pesce EM, Favaloro M, Pesce RA, Favaloro RG. Automatic implantable cardioverter-defibrillator: 4 year experience. *Rev Arg Cardiol* 1991;59.
14. Bocchi EA, Bellotti G, Mocelin AO, Bacal F, Higuchi ML, Amato-Neto V et al. Heart transplantation for chronic Chagas' heart disease. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1727-33.