

# Fístula rectovaginal posobstétrica: tratamiento quirúrgico mediante avance de colgajo endorrectal

Ulises Rodriguez-Wong, Juan Manuel Cruz-Reyes,  
José Refugio Santamaría-Aguirre, Javier García-Álvarez

## Resumen

**Introducción:** Las fistulas rectovaginales ocurren con una frecuencia menor a 5 % respecto a otros tipos de fistulas de la región anorrectal; el trauma obstétrico es la causa más común de este tipo de fistulas. Existen diversos procedimientos quirúrgicos para la reparación de las mismas.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio de 16 pacientes con diagnóstico de fistula rectovaginal posobstétrica, atendidas en el Hospital Juárez de México entre enero de 1992 y diciembre de 2006. Se analizó edad de las pacientes, tipo de trauma obstétrico, tiempo de inicio de la sintomatología después del parto, localización y tamaño de la fistula, índice de éxito y recidivas mediante el tratamiento con avance de colgajo endorrectal, y necesidad de esfinteroplastia complementaria.

**Resultados:** La edad promedio fue de 25.6 años. En todas las pacientes, la sintomatología inició después de un parto vaginal durante el cual se realizó episiotomía o hubo desgarro perineal. Todas las fistulas fueron menores de 2.5 cm de diámetro y de localización baja. Con el colon preparado, en todas las pacientes se reparó la fistula rectovaginal mediante avance de colgajo endorrectal. En dos pacientes se llevó acabo, además, esfinteroplastia del esfínter anal. Los resultados fueron satisfactorios en 15 pacientes (93.7 %); no hubo mortalidad operatoria y no fueron utilizados estomas de protección.

**Conclusiones:** El colgajo endorrectal es un procedimiento seguro para la reparación de fistulas rectovaginales de origen posobstétrico, algunos casos pueden requerir esfinteroplastia del esfínter anal.

**Palabras clave:** Fístula rectovaginal, trauma obstétrico, avance de colgajo endorrectal.

## Summary

**Background:** Rectovaginal fistulas account for <5% of all rectal fistulas. Obstetrical injuries are the most common cause of these types of fistulas. There have been a multitude of surgical approaches developed for operative repair.

**Methods:** Between January 1992 and December 2006, 16 patients with postobstetric rectovaginal fistula were treated at the Hospital Juárez of México. Age, type of obstetric trauma, time elapsed between delivery and beginning of symptoms, location, and size of the fistulas, rate of success and recurrence with the use of endorectal flap, and need for complementary sphincteroplasty were all evaluated.

**Results:** Median age of the patients was 25.6 years. All women reported that their symptoms began after a vaginal delivery that included an episiotomy or 4<sup>th</sup> degree laceration. All fistulas were low and small (<2.5 cm in diameter). Patients received bowel preparation and underwent rectovaginal repair using endorectal advancement flap. In two cases, additional overlap repair of the anal sphincter was performed. Result of repair was good to excellent in 15 patients (93.7%). There were no operative mortalities, and no covering stomas were used.

**Conclusions:** Endorectal flap repair provides successful postobstetric rectovaginal fistula closure. Concomitant sphincteroplasty may be necessary in some cases.

**Key words:** Rectovaginal fistula, obstetric trauma, endorectal advancement flap.

## Introducción

Las fistulas rectovaginales son poco frecuentes y ocurren con una frecuencia menor a 5 % respecto a otros tipos de fistulas de la región anorrectal y pueden tener diferentes causas,<sup>1</sup> que van desde los problemas de origen congénito, trauma, enfermedad inflamatoria intestinal, cirugía anorrectal o ginecológica previa, problemas infecciosos, neoplasias, radiaciones previas y trauma obstétrico, entre otras.<sup>2-4</sup> Las fistulas rectovaginales más frecuentes en las series publicadas<sup>5,6</sup> son las secundarias a trauma obstétrico espontáneo o iatrogénico (88 %). Generalmente ocurre impacto funcional, psicológico y social en las mujeres que presentan este problema.<sup>4,7</sup>

Servicio de Cirugía General, Hospital Juárez de México, D. F.

*Solicitud de sobretiros:*

Ulises Rodriguez-Wong.  
Tepic 113-611,  
Col. Roma Sur, Del. Cuauhtémoc,  
06760 México, D. F.  
Tel.: (55) 5264 8266.  
E-mail: ulisesromed@prodigy.net.mx

Recibido para publicación: 23-07-2008

Aceptado para publicación: 25-03-2009

Se han descrito diversas técnicas quirúrgicas para el tratamiento de las fistulas rectovaginales, una es mediante la utilización de un colgajo endorrectal.<sup>8</sup> El objetivo del presente trabajo es evaluar el índice de éxito con este tipo de tratamiento en el Hospital Juárez de México.

## Material y métodos

Se realizó estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de las pacientes atendidas en la Clínica de Coloproctología del Servicio de Cirugía General del Hospital Juárez de México con el diagnóstico de fistula rectovaginal posobstétrica, durante el periodo comprendido entre enero de 1992 y diciembre de 2006, intervenidas quirúrgicamente mediante avance de colgajo endorrectal.

De los expedientes analizados se registraron las siguientes variables: edad, antecedentes personales patológicos (cirugía previa, enfermedades concomitantes), padecimiento actual, exploración proctológica y ginecológica, exámenes de laboratorio y gabinete, técnica quirúrgica, complicaciones, seguimiento posoperatorio y recidivas.

Dentro de los exámenes de gabinete se realizó prueba de azul de metileno, ultrasonografía endorrectal y manometría anorrectal, estas dos últimas sobre todo en pacientes en quienes se sospechaba lesión asociada del esfínter anal. Durante la intervención quirúrgica se realizó exploración del trayecto fistuloso con un estilete maleable. De acuerdo con su localización en el tabique rectovaginal, las fistulas pueden ser bajas, medianas y altas de acuerdo con la clasificación de Daniels. En cuanto a su diámetro, pueden ser pequeñas cuando son menores de 2.5 cm o grandes cuando sobrepasan esta dimensión.<sup>9</sup>

Se incluyeron todas las pacientes con fistula rectovaginal de origen posobstétrico que no habían sido intervenidas quirúrgicamente con anterioridad por este motivo.

Todas las pacientes recibieron preparación mecánica del colon con solución de polietilenglicol, 1 g de neomicina vía oral cada seis horas y 500 mg de metronidazol por vía intravenosa cada ocho horas, durante las 24 horas previas a la cirugía.

Las pacientes fueron intervenidas quirúrgicamente con la técnica de avance de colgajo endorrectal; se utilizó bloqueo epidural con lidocaína a 2 % y las pacientes fueron colocadas en posición proctológica. Mediante anoscopio de Pratt se identificó el orificio fistuloso en la cara anterior del recto y se exploró nuevamente el trayecto fistuloso utilizando un estilete maleable. Se levantó el colgajo endorrectal, el cual debe tener una forma de pirámide truncada invertida con la base en dirección cefálica para asegurar la vascularidad del mismo; debe incluir, además, la capa mucosa, la submucosa y parte de las fibras del esfínter anal interno. En el ápice del colgajo se incluye el orificio fistuloso, ya que al deslizar el colgajo se corta esta parte; la base del colgajo debe medir el doble de ancho que el ápice y tener una longitud de 4 a 5 cm; no debe existir tensión al movilizarlo.

Previa a la fijación del colgajo se cerró el orificio fistuloso por vía rectal con vicryl 3-0, dejando abierto el lado vaginal del trayecto a manera de drenaje. Finalmente, el colgajo es fijado con puntos separados de vicryl 3-0 por sus bordes laterales y en el ápice. En algunas pacientes con incontinencia anal concomitante se agregó plastia del esfínter anal.

En el posoperatorio se mantuvo a las pacientes con ketorolaco intravenoso, reposo relativo, ayuno en las primeras horas del posoperatorio y dieta de líquidos durante 72 horas, con la finalidad de retrasar la evacuación; el egreso hospitalario sucedió el cuarto día. Se indicó suspender relaciones sexuales por dos meses. Las pacientes fueron citadas en la consulta externa manteniendo un seguimiento de por lo menos seis meses.

Fueron excluidas las pacientes con fistula rectovaginal con etiología diferente a la posobstétrica o fistula rectovaginal posobstétrica intervenidas quirúrgicamente de manera inicial con algún procedimiento quirúrgico diferente al avance de colgajo endorrectal.

## Resultados

Entre enero de 1992 y diciembre de 2006 se atendieron en el Hospital Juárez de México, 16 pacientes con diagnóstico de fistula rectovaginal posobstétrica que para su tratamiento fueron intervenidas mediante la técnica de avance de colgajo endorrectal. El rango de edad varió de 19 a 35 años, con un promedio de 25.6 años y una mediana de 25.5. El tiempo entre el antecedente obstétrico y la fecha de atención de la paciente varió de tres a 24 meses, con un promedio de 10.6 meses. En los antecedentes, una paciente refirió padecer diabetes mellitus tipo 2 de dos años de evolución bajo control con hipoglucemiantes orales.

Todas manifestaron que sus síntomas iniciaron después de su último parto vaginal, con la salida de materia fecal y gases a través de la vagina; en siete pacientes (43.7 %) se había realizado episiotomía y nueve (56.2 %) habían sufrido desgarro perineal completo durante el parto; a las 16 pacientes se les había reparado la herida perineal en forma aparentemente satisfactoria. En dos pacientes se presentó incontinencia parcial del esfínter anal. En 12 (75 %) hubo disminución en la frecuencia de sus relaciones sexuales y suspensión de las mismas en cuatro (25 %). En todas se realizó historia clínica con exploración ginecológica y exploración proctológica completa, incluyendo tacto bidigital para palpar el tabique rectovaginal. Se efectuó rectosigmoidoscopia en todas, sin encontrar enfermedad intestinal asociada y apreciando adecuada distensibilidad del recto.

En cuanto a los exámenes de laboratorio preoperatorios, a todas se les realizó biometría hemática completa, química sanguínea, tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina, así como determinación de grupo sanguíneo y factor Rh. En dos se encontró anemia leve y en la paciente con diabetes mellitus se identificó hiperglucemia de 120 mg/dl.

Se realizó prueba de azul de metileno en dos pacientes, positiva en ambas. El estudio de manometría anorrectal se efectuó en cuatro pacientes, demostrándose en una lesión del esfínter anal interno y externo. El ultrasonido endorrectal se llevó a cabo en dos pacientes, una tenía lesión del esfínter anal interno y externo, con adelgazamiento de la masa muscular del tabique rectovaginal.

Todas las fistulas fueron bajas, según la clasificación de Daniels, y menores de 2.5 cm de diámetro (figura 1). A las 16 pacientes se les realizó tratamiento quirúrgico de la fistula rectovaginal mediante avance de colgajo endorrectal, en dos pacientes se efectuó, además, plastia del esfínter anal con técnica de sobreposición.

El tiempo de seguimiento de las pacientes varió entre seis y 14 meses, una presentó recidiva de la fistula (6.2 %) a los tres meses, por lo que fue reintervenida utilizando la técnica quirúrgica de conversión en una laceración perineal completa, con resección del trayecto fistuloso y reparación por planos. Las 15 pacientes restantes no presentaron recidivas, por lo que el índice de éxito con la técnica de avance de colgajo endorrectal para el tratamiento de fistula rectovaginal posobstétrica fue de 93.7 %.

## Discusión

La mayor parte de los autores coinciden en que la principal causa de fistula rectovaginal es el trauma obstétrico, con índice hasta de 88 %.<sup>4,5</sup> Mazier en una serie de 95 pacientes consecutivas encontró 77 casos (81 %) de fistulas rectovaginales de origen posobstétrico;<sup>10</sup> sin embargo, algunos autores como Bannura<sup>7</sup> señalan una incidencia de 16 % de fistulas rectovaginales de origen posobstétrico y mayor cantidad de fistulas de origen neoplásico y posterior a radiación. El éxito en la reparación de una fistula rectovaginal depende en gran medida de la etiología de la misma.<sup>4</sup>



**Figura 1.** Fistula rectovaginal posobstétrica con lesión del esfínter anal. Se aprecia el paso del estilete a través de la fistula y el ano entreabierto por la pérdida de tono del esfínter anal.

Las fistulas rectovaginales pueden presentarse en el puerperio inmediato como consecuencia de una lesión del tabique rectovaginal no detectada durante el parto, o aparecer siete a 10 días después de la reparación de una lesión del tabique rectovaginal, debido a infección de la herida quirúrgica o dehiscencia de la sutura.<sup>4</sup> Se calcula que en aproximadamente 5 % de los partos vaginales ocurre laceración perineal de tercer o cuarto grado, la cual cuando es reparada adecuadamente en ese momento cicatriza en 90 a 95 % de los casos.<sup>11</sup> En nuestra serie, nueve pacientes tenían antecedente de laceración perineal completa (56.2 %) y a siete se les había realizado episiotomía.

En la evaluación de las pacientes con fistula rectovaginal es importante la historia clínica, con especial énfasis en los antecedentes de cirugía anorrectal previa, partos vaginales difíciles, antecedente de radiación previa y de enfermedad inflamatoria intestinal. También es importante determinar el grado de continencia de la paciente. Durante la exploración física se debe palpar el tabique rectovaginal mediante tacto bidigital, lo que en muchas ocasiones permite palpar la zona de fibrosis correspondiente a la fistula; también es útil identificar si existe o no cicatriz posquirúrgica previa en el perineo.

La rectosigmoidoscopia rígida sigue siendo de utilidad pues brinda información sobre la complianza rectal y el estado de la mucosa; si la vagina es llenada con agua, el sitio de la fistula puede ser identificado por el escape de burbujas de aire.<sup>4</sup> Otra forma de localizar la fistula es colocando un taponamiento vaginal e instilando azul de metileno a través del recto, después de 10 a 15 minutos el tapón es retirado; si existen manchas de azul de metileno, se considera prueba positiva.<sup>9</sup> En dos de nuestras pacientes se realizó prueba de azul de metileno para confirmar el diagnóstico.

En las fistulas rectovaginales altas, el diagnóstico puede ser confirmado mediante estudios contrastados; el vaginograma con medio hidrosoluble tiene una sensibilidad diagnóstica de 79 a 100 %.<sup>12,13</sup> De manera alternativa se puede realizar colon por enema a doble contraste; aunque en muchas ocasiones la fistula no puede ser identificada, este estudio brinda información acerca de las condiciones del colon y recto de la paciente. La tomografía computarizada de pelvis y abdomen con medio de contraste por vía intestinal es generalmente útil, ya que frecuentemente es posible apreciar la fuga del material de contraste hacia la vagina.<sup>4</sup>

El ultrasonido es importante, sobre todo cuando la paciente refiere síntomas de incontinencia anal y cuando existe antecedente de trauma obstétrico. Los hallazgos ultrasonográficos en las pacientes con fistula rectovaginal posobstétrica frecuentemente incluyen disruptión de las fibras musculares del esfínter anal, adelgazamiento o atenuación de la masa muscular en el tabique rectovaginal y acortamiento de la zona de mayor presión en el canal anal; el grosor normal del tabique rectovaginal medido desde la mucosa rectal hasta la pared posterior de la vagina es de 12 mm.<sup>14</sup> En dos pacientes se realizó ultrasonografía endorrectal; en una hubo lesión del esfínter anal y adelgazamiento del tabique rectovaginal.

La manometría anorrectal tiene un papel muy importante en la evaluación de las pacientes con fistula rectovaginal, ya que permite medir la presión en reposo y durante la contracción del esfínter anal y evaluar la capacidad del recto como reservorio al mediar la complianza rectal, alterada en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y con proctitis posterior a radiación.<sup>15</sup> Por otra parte, la manometría anorrectal hace posible valorar los resultados de la reparación del esfínter anal después de trauma posobstétrico.<sup>16</sup> En cuatro de nuestras pacientes se realizó manometría anorrectal; en una se identificó lesión del esfínter anal. Todas nuestras pacientes presentaron fistulas pequeñas y de localización baja.

Numerosas técnicas han sido descritas para el tratamiento de las fistulas rectovaginales;<sup>8</sup> las vías más comunes de reparación son perineal, transanal, transvaginal y abdominal.<sup>9</sup> Uno de estos procedimientos es el avance de colgajo endorrectal; esta técnica fue descrita inicialmente por Noble en 1902, según cita Bauer en su artículo,<sup>17</sup> como “colgajo deslizante”, y modificada en 1948 por Laird.<sup>18</sup> El principio fundamental de esta cirugía es la obliteración del orificio fistuloso por vía anorrectal, sin seccionar el esfínter anal, y sin la formación de heridas quirúrgicas dolorosas, como ocurre cuando se realiza fistulotomía. El avance de colgajo endorrectal ha sido utilizado para el tratamiento de fistulas de diversos orígenes como criptoglandular, trauma, posobstétrico y enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>6</sup>

El abordaje transanal es la vía preferida por la mayoría de los cirujanos colorrectales, en tanto que los ginecólogos prefieren el transvaginal. Aunque existen resultados exitosos con ambos procedimientos, el transanal tiene la ventaja de permitir un acceso directo para reparar el orificio del lado rectal de la fistula, considerado el de mayor presión de la fistula rectovaginal; sin embargo, la exposición es limitada comparada con la que permite el abordaje transvaginal.<sup>19-21</sup>

La técnica de avance de colgajo endorrectal ofrece mayores ventajas en pacientes con fistulas rectovaginales bajas y pequeñas. Las tasas de éxito varían debido a que con frecuencia se realiza concomitantemente reparación del esfínter anal. Lowry,<sup>5</sup> en un estudio de 81 pacientes con fistula rectovaginal simple tratadas mediante avance de colgajo endorrectal, informó una tasa de éxito de 88 % en quienes no habían tenido intento previo de reparación de la fistula. Athanasiadis<sup>22</sup> señaló una tasa de éxito de 85 % con el avance de colgajo endorrectal; Charúa<sup>9</sup> informó 88 %. Khanduja<sup>23</sup> realizó un estudio de 20 pacientes con fistula rectovaginal e incontinencia anal; para el tratamiento utilizó el avance de colgajo endorrectal con esfinteroplastia, obteniendo 100 % de éxito en el cierre de la fistula rectovaginal y en 70 %, restablecimiento completo de la continencia anal. En la serie aquí descrita alcanzamos una tasa de éxito de 93.7 % con la utilización de avance de colgajo endorrectal; en dos casos se realizó también plastia del esfínter anal.

Se ha sugerido que en fistulas rectovaginales complejas es recomendable efectuar estoma de protección;<sup>24</sup> en ninguna de nuestras pacientes se realizó, lo que concuerda con lo señalado por otros autores.<sup>10</sup>

La sepsis anorrectal, enfermedad inflamatoria intestinal activa, fistula rectovaginal grande (diámetro mayor de 2.5 cm) y fistula de reciente formación (menos de seis semanas) son contraindicaciones para la reparación mediante avance de colgajo endorrectal.<sup>25</sup> En nuestra serie, ninguna paciente presentó alguna de estas condiciones.

## Conclusiones

La técnica de avance de colgajo endorrectal para el tratamiento de fistulas vaginales posobstétricas simples, de localización baja y tamaño pequeño, es un procedimiento quirúrgico con alto índice de éxito. Es importante investigar en la historia clínica, los antecedentes de cirugía anorrectal previa, trauma obstétrico, enfermedad inflamatoria intestinal o radiación previa; las pacientes deben ser también evaluadas desde el punto de vista de la función del esfínter anal, en virtud de que si existiera disrupción del mismo debe realizarse reparación concomitante del esfínter anal.

Es importante una adecuada selección de las pacientes, ya que se ha determinado que algunas situaciones concomitantes como la infección anorrectal, la enfermedad inflamatoria intestinal activa, el antecedente de radiación en esta región, fistulas rectovaginales mayores de 2.5 centímetros de diámetro y con menos de seis semanas de evolución, son contraindicaciones para el avance de colgajo endorrectal, por lo que en este tipo de pacientes deberá optarse por otro tipo de reparación.

## Referencias

1. Frileux P, Berger A, Zinzindohoue F, Cugnenc PH, Parc R. Rectovaginal fistulas in adults. Ann Chir 1994;48:412-420.
2. Scott NA, Nair A, Hughes LE. Anovaginal and rectovaginal fistula in patients with Crohn's disease. Br J Surg 1992;78:1379-1380.
3. Harms BA, Hamilton JW, Starling JR. Management of chronic ulcerative colitis and rectovaginal fistula by simultaneous ileal pouch construction and fistula closure. Report of a case. Dis Colon Rectum 1987;30:611-614.
4. Saclarides TJ. Rectovaginal fistula. Surg Clin North Am 2002;82:1261-1272.
5. Lowry AC, Thorson AG, Rothenberger DA, Golberg SM. Repair of simple rectovaginal fistulas: influence of previous repairs. Dis Colon Rectum 1988;31:676-678.
6. Hibbard LT. Surgical management of rectovaginal fistulas and complete perineal tears. Am J Obstet Gynecol 1978;130:139-140.
7. Bannura G, Contreras J, Melo C, Barrera A. Espectro clínico de la fistula rectovaginal: análisis de 38 pacientes. Rev Chil Obstet Ginecol 2002;67:219-225.
8. Sonoda T, Hull T, Piedmonte MR, Fazio VW. Outcomes of primary repair of anorectal and rectovaginal fistulas using the endorectal advancement flap. Dis Colon Rectum 2002;45:1622-1628.
9. Charúa-Guindic L, Retama L, Avendaño O. Manejo de la fistula rectovaginal. Revisión de cinco años en la unidad de coloproctología del Hospital General de México. Ginecol Obstet Mex 2004;72:209-214.
10. Mazier WP, Senagore AJ, Schiesel EC. Operative repair of anovaginal and rectovaginal fistulas. Dis Colon Rectum 1995;38:4-6.

11. Venkatesh KS, Ramanujum PS, Larson DM. Anorectal complications of vaginal delivery. *Dis Colon Rectum* 1989;32:1039-1041.
12. Giordano P, Drew PJ, Taylor D. Vaginography-investigation of choice for clinically suspected vaginal fistulas. *Dis Colon Rectum* 1996;39:568-572.
13. Arnold MW, Aguilar PS, Stewart WRC. Vaginography: an easy and safe technique for diagnosis of colovaginal fistulas. *Dis Colon Rectum* 1996;39:568-572.
14. Yee LF, Birnbaum EH, Read TE. Use of endoanal ultrasound in patients with rectovaginal fistulas. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1141-1146.
15. Rodríguez-Wong U. Manometría ano-rectal, perspectivas actuales. *Rev Hosp Juárez Mex* 2006;73:28-32.
16. Fleshman JW, Dreznik Z, Fry RD. Anal sphincter repair for obstetric injury: manometric evaluation of functional results. *Dis Colon Rectum* 1990;33:479-486.
17. Bauer JJ, Sher ME, Jaffin H, Present D, Gelernt I. Transvaginal approach for repair of rectovaginal fistulae complicating Crohn's disease. *Ann Surg* 1991;213:151-158.
18. Laird DR. Procedures used in the treatment of complicated fistulas. *Am J Surg* 1948;76:701-708.
19. Casadesus D, Villasana L, Sánchez IM, Díaz H, Chávez M, Díaz A. Treatment of rectovaginal fistula: a 5-year review. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2006;46:49-51.
20. Ayhan A, Tuncer ZS, Dogan L, Pekin S, Kisanici HA. Results of treatment in 182 consecutive patients with genital fistulas. *Int J Gynecol Obstet* 1995;48:43-47.
21. Rahman MS, Al-Suleiman SA, El-Yahia AR, Rahman J. Surgical treatment of rectovaginal fistula of obstetric origin: a review of 15 years' experience in a teaching hospital. *J Obstet Gynaecol* 2003;23:607-610.
22. Athanasiadis S, Oladeine I, Kuprian A, Keller B. Endorectal advancement flap-plasty vs. transperineal closure in surgical treatment of rectovaginal fistulas. A prospective long term study of 88 patients. *Chirurg* 1995;66:493-502.
23. Khanduja KS, Padmanabhan A, Kerner BA, Wise WE, Aguilar PS. Reconstruction of rectovaginal fistula with sphincter disruption by combining rectal mucosal advancement flap and anal sphincteroplasty. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1432-1437.
24. Kelly J. Repair of obstetric fistulae. Review from an overseas perspective. *Obstet Gynaecol* 2002;4:205-211.
25. Kodner IJ, Mazor A, Shemesh EI, Fry RD, Fleshman JW, Birnbaum EH. Endorectal advancement flap repair of rectovaginal and other complicated anorectal fistulas. *Surgery* 1993;114:682-690.