

A. Valdivielso Serna, A. Morales Sánchez<sup>1</sup>,  
E. Mora Muñoz, J. Casado Flores

*An Esp Pediatr* 1996;45:189-192.

### Introducción

La distrofia simpática refleja (DSR) es un síndrome doloroso de tipo neuropático en el que está implicado el sistema nervioso autónomo<sup>(1)</sup>. Aunque esta enfermedad es fácilmente reconocible por los profesionales que trabajan en unidades de dolor y a menudo sospechada por los especialistas en rehabilitación, traumatología y ortopedia, no es una entidad frecuente en la práctica pediátrica. Esto puede ocasionar retrasos en el diagnóstico y tratamiento, prolongando el sufrimiento del paciente y ensombreciendo el pronóstico, debido a que la enfermedad evolucionada es muy invalidante, produce trastornos tróficos irreversibles y es refractaria al tratamiento<sup>(2)</sup>. El propósito de esta nota clínica es facilitar al pediatra generalista el reconocimiento de la enfermedad, para evitar un diagnóstico erróneo y/o tardío.

### Caso clínico

Varón de 12 años de edad y 32 kg de peso, ingresado en UCIP para control postquirúrgico de íleo mecánico por bridas a nivel yeyunal. Ocho años antes fue apendicectomizado necesitando reintervención temprana por íleo secundario a bridas peritoneales. Durante su estancia en UCIP presentó cuatro nuevos episodios obstructivos debido a adherencias fibróticas, que fueron resueltas mediante cirugía. En una de las laparotomías se encontraron múltiples perforaciones yeyunales, que precisaron la resección de 75 cm de yeyuno e íleo proximal. Además presentó una peritonitis por *P. aeruginosa* y *Citrobacter*, y una sepsis por *P. aeruginosa*.

Al séptimo día de la última intervención quirúrgica, refirió parestesias e impotencia funcional en la extremidad inferior (EI) izquierda. Cuatro días más tarde comenzó con dolor continuo en el dorso, planta y dedos del pie izquierdo. El dolor era muy intenso (8 a 10 puntos en la escala numérica de autoevaluación: 10 puntos = máximo dolor imaginable; 0 puntos = ausencia de dolor), de carácter «ardiente», exacerbándose con la movilización, la presión y el roce. El paciente percibía la sensación con retraso respecto al estímulo, siendo el dolor de duración superior a lo esperado. La impotencia funcional era intensa, manteniendo el

## Distrofia simpática refleja: Una entidad poco frecuente en la infancia

miembro continuamente contracturado en flexión. El electromiograma (músculo tibial anterior derecho) fue normal y el electroneurograma (nervio perineal derecho) mostró una latencia proximal de 11,2 ms para 37,5 cm, una latencia distal de 4,4 ms para 8 cm ( $N \leq 5$  m/s) y una velocidad de conducción de 42,8 m/s ( $N = 53 \pm 9,3$  m/s). El tratamiento inicial consistió en antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (metamizol magnésico y ketorolac), clonacepam y fisioterapia. La respuesta terapéutica fue escasa, no permitiendo el intenso dolor la realización de los ejercicios de rehabilitación. A los 15 días de evolución se plantea el diagnóstico de DSR. La piel de la zona afecta no presentaba edema ni trastornos tróficos, pero estaba más fría que la extremidad contralateral. La temperatura cutánea (termistor de superficie Siemens 409JTP14/Monitor Siemens Sirecurt 720) a nivel del dorso de ambos pies mostró una diferencia de 2,2°C entre el lado derecho (31,6°C) y el izquierdo (29,4°C). Se efectuó un test con fentolamina i.v.<sup>(3)</sup>, disminuyendo la intensidad del dolor de 9 a 2,5 puntos y aumentando la temperatura del pie afecto en 2,3 °C (31,7°C). La radiografía de la extremidad no presentó anomalías óseas ni articulares, excepto osteoporosis discreta a nivel del pie afecto. La gammagrafía con Tc99 mostró alteraciones de captación compatibles con DSR (Fig. 1).

Se inició tratamiento con imipramina vía enteral a 0,5 mg/kg/día, en una sola dosis nocturna, con incrementos de 0,5 mg/kg cada 3 días hasta la dosis total máxima recomendada (80 mg/día), y tramadol vía i.v. titulando desde 3 mg/kg/día hasta 6,5 mg/kg/día. Al no observarse mejoría, al cuarto día de tratamiento se procedió a bloqueo simpático (BS) regional a nivel epidural lumbar. Se utilizó un equipo Portex Minipack con aguja de Tuohy de 19 G. Para la inserción se empleó la técnica de «pérdida de resistencia hidráulica»<sup>(4)</sup> y la localización epidural y extravascular del catéter se comprobó mediante test de lidocaína al 1% + adrenalina al 1/100.000. Se administró una dosis de carga 2 mg/kg de bupivacaína al 0,5%, continuando con bupivacaína al 0,1% en perfusión continua, obteniéndose BS mantenido y alivio del dolor con 0,3 mg/kg/hora. Al tercer día de instaurado el BS se asoció al tratamiento calcitonina a 50 UI/día en dosis única intranasal. El BS se suspendió al décimo día por dolor y enrojecimiento en la zona de inserción del catéter. La fisioterapia se mantuvo durante todo el proceso hasta la total recuperación funcional. Se proporcionó apoyo psicológico al paciente y a su familia. El tratamiento con imipramina y calcitonina se mantuvo durante 2 meses y el tramadol durante 40 días.

Unidad de Tratamiento del Dolor, UCIP, Servicio de Rehabilitación<sup>1</sup>. Hospital del Niño Jesús. Madrid.

Correspondencia: A. Valdivielso Serna. Unidad de Tratamiento del Dolor. Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital del Niño Jesús. Avda. Menéndez y Pelayo, 65. 28009 Madrid.

Recibido: Mayo 1995

Aceptado: Julio 1995



**Figura 1.** Gammagrafía con Tc99 de extremidades inferiores. Fase temprana: Hipervascularización en pierna, tobillo y tarso izquierdos. Fase tardía: Mayor captación periarticular difusa a nivel de tobillo y tarso izquierdos.

No hubo recidiva ni agudización al suspender el BS, ni tras la retirada del resto de la medicación. El niño permanece asintomático en la actualidad.

### Comentarios

Este paciente cumple los criterios diagnósticos de DSR (Tabla I)<sup>(5)</sup>. El dolor continuo de calidad ardiente, con hiperestesia (dolor intenso provocado por estímulos poco dolorosos), alodinia mecánica (dolor ante estímulos no dolorosos, como tacto o presión ligera) e hiperpatía (percepción de la sensación dolorosa ligeramente retardada respecto al estímulo, persistiendo el dolor después que éste ha cesado), son características del dolor neuropático. Aunque la disregulación autonómica no se presenta en nuestro paciente en toda su expresión (posiblemente por tratarse de un estadio precoz), la diferencia de temperatura cutánea superior a 2°C en la zona afecta respecto a la sana, y la respuesta al BS, permiten definir el cuadro como «dolor simpático mantenido». La distribución no dermatómica del dolor (en «calcetín»)

**Tabla I** Distrofia simpática refleja: Criterios diagnósticos

Síntomas y signos clínicos	Pruebas clínicas
Dolor de carácter «ardiente»	Diferencia T <sup>o</sup> cutánea > 2°C
Hiperpatía-Hiperestesia-Alodinia	Radiografía ósea
Cambios de temperatura y coloración	Gammagrafía ósea en tres fases
Edema	Prueba cuantitativa del sudor
Alteraciones tróficas en pelo y uñas	Pruebas cuantitativas de sensibilidad
Debilidad-Atrofia-Contractura	Respuesta al bloqueo simpático

**> 6: DSR probable; 3-5: DSR posible; < 3: DSR improbable**

*Modificado de Wilson PR. Sympathetically maintained pain principles of diagnosis and therapy. En: Reflex sympathetic dystrophy. Stanton-Hicks M, Jänig W, Boas RA (eds). Boston, 1989. Kluwer Academic Publishers.*

y la imagen gammagráfica ósea son compatibles con el diagnóstico de DSR. La electroneurografía mostró como única alteración una disminución leve a inespecífica de la velocidad de conducción. La ausencia de un factor etiológico que apoye la lesión subyacente de un tronco nervioso principal, nos induce a excluir el término de «causalgia» dentro de los diferentes tipos de DSR (algodistrofia, atrofia ósea de Sudek, causalgia menor, etc.)<sup>(6)</sup>.

La incidencia de la DSR en la infancia se desconoce y ha sido considerada como una afección rara. La referencia pediátrica más antigua corresponde a 1948<sup>(7)</sup>, no habiéndose publicado ningún nuevo caso hasta 1971<sup>(8)</sup>. Artículos más recientes<sup>(3,9-24)</sup> indican que no es tan excepcional, y posiblemente ha sido infra o erróneamente diagnosticada. La edad de presentación más frecuentemente descrita es la adolescencia<sup>(11,22,24)</sup>, aunque hay un caso publicado en un niño de 3 años y medio<sup>(9)</sup> y algunos más en preadolescentes<sup>(18)</sup>. La etiología es muy variada (Tabla II). En el niño, la DSR tipo causalgia, se debe a lesión nerviosa por heridas de arma de fuego, cirugía de tumores óseos<sup>(25)</sup>, o inyección glútea intramuscular<sup>(9,10)</sup>. En la DSR no secundaria a lesión nerviosa, es difícil precisar un factor etiológico en la mitad de los pacientes<sup>(11,21)</sup>, lo que no excluye la existencia de un trauma mínimo que puede haber sido ignorado u olvidado. En el adolescente a menudo hay antecedentes de ejercicio físico intenso y continuado<sup>(24)</sup>. En nuestro caso no hemos encontrado causa determinante aunque previamente fue sometido a múltiples intervenciones terapéuticas (venopunciones centrales y periféricas, cirugía abdominal, etc.). En la infancia, al contrario que en el adulto, la DSR es seis veces más frecuente en el sexo femenino<sup>(11,22-24)</sup>, aunque nuestro paciente sea un varón. La localización también es diferente, siendo la EI la más afectada en vez de la superior, y más el pie que la rodilla<sup>(11,22-24)</sup>. Se desconocen la patogénesis y los mecanismos fisiopatológicos que desencadenan y perpetúan el cuadro. No es nuestro propósito describir las diferentes hipótesis, remitiendo al lector a una reciente revisión<sup>(26)</sup>.

Tabla II Dolor simpático mantenido y DSR: Factores precipitantes y enfermedades asociadas

<i>Periféricos (lesión de nervios)</i>	<i>Centrales</i>
Avulsión de raíces nerviosas	Tumor cerebral
Proyectiles a gran velocidad	Traumatismo craneal severo
Lesión tejidos blandos	Infarto cerebral
Venopunciones-Inyección glútea i.m.	Hemorragia cerebral
Lesión por sobreexceso repetitivo	Absceso cerebral
Fracturas-Luxaciones	Traumatismo medular
Fascitis-Tenosinovitis-Bursitis	Siringomielia
Artritis-Artroscopia	Poliomielitis
Inmovilización: Escayolas-Férulas-Corsés	Esclerosis lateral amiotrófica
Mielografía-Anestesia espinal	
Hernia discal-Radiculopatías	
Herpes zoster	
Polimialgia reumática	
Procedimientos quirúrgicos	
Infección	
Vasculitis-Trombosis arterial o venosa	
Infarto de miocardio	
Aneurismas	
Quemaduras	
Neuropatía diabética	
Lesiones por congelación	

Dejada a su libre evolución, la DSR presenta tres estadios: agudo o hiperémico; distrófico o isquémico, y atrófico<sup>(1,6)</sup>. En los dos primeros, los hallazgos clínicos más destacables son el dolor, la impotencia funcional y los signos de disfunción autonómica. La radiología es normal en el primer estadio, pero la gammagrafía ósea es ya patológica. En el segundo comienzan a aparecer trastornos tróficos y radiológicamente hay osteoporosis. En el tercero el dolor puede haber desaparecido, siendo lo más destacable las alteraciones tróficas con contractura muscular, atrofia y anquilosis. Nuestro paciente corresponde a un primer estadio.

El perfil psicológico influye en el modo de presentación y la intensidad del cuadro. Se trata de pacientes lábiles, depresivos, sometidos a estrés o con un ambiente familiar desfavorable, surgiendo en el curso de la enfermedad trastornos psicológicos reactivos (ansiedad, depresión, etc.) que exacerban el síndrome doloroso<sup>(2,11,15)</sup>.

El diagnóstico se basa en la clínica y la exploración junto con las pruebas complementarias que demuestran la participación autonómica (Tabla I)<sup>(1,5)</sup>. La medición de la temperatura diferencial entre la extremidad sana y la afecta mediante termistor o termografía es técnicamente sencilla y de fácil interpretación<sup>(14)</sup>, al contrario de la medición del flujo sanguíneo periférico y las pruebas cuantitativas del sudor y la sensibilidad, poco asequibles en la práctica<sup>(2)</sup>. La radiografía ósea o la densitometría son pruebas confirmatorias tardías y no específicas, mientras que la gammagrafía ósea con Tc99 es ya diagnóstica en la fase aguda<sup>(12,13,27)</sup>, con

sensibilidad del 60% y especificidad del 89%<sup>(28)</sup>. La eliminación del dolor y la elevación de la temperatura mediante BS es muy específica y diferencia los pacientes que van a beneficiarse del BS<sup>(3)</sup>. En algunos pacientes no puede lograrse un bloqueo eferente completo, siendo imposible revertir la disfunción simpática, pero si el dolor queda abolido y se cumplen seis o más de los criterios de Wilson (Tabla I)<sup>(5)</sup>, es suficiente para hacer el diagnóstico<sup>(2)</sup>. En el diagnóstico diferencial hay que excluir el dolor por síndrome de atrapamiento, neuroma, eritromegalia, patología osteoarticular y dolor miofascial e isquémico<sup>(22)</sup>.

Si el tratamiento se inicia en el primer estadio, es posible la remisión completa. La instauración precoz del BS es esencial<sup>(2)</sup>, aunque los casos leves o poco evolucionados pueden ser tratados con fisioterapia asociada a intervención psicológica sobre las alteraciones subyacentes (ansiedad, estrés, depresión, etc.)<sup>(15,24)</sup>. La fisioterapia es fundamental para un rápido retorno de la función motora ya que mejora la circulación y la mineralización ósea y rompe el círculo vicioso del dolor, siendo esencial que sea indolora y mantenida hasta la total recuperación funcional<sup>(11,15)</sup>. La estimulación eléctrica transcutánea puede disminuir el dolor, especialmente durante los ejercicios de rehabilitación, mejorando el rendimiento de éstos<sup>(14,17)</sup>. La inmovilización con escayolas está contraindicada pero pueden emplearse férulas durante los períodos de reposo para evitar la contractura y posiciones anormales. Cuando no hay respuesta al tratamiento conservador, se procede al BS regional con guanetidina, bretilio o un anestésico local (AL)<sup>(6)</sup>. En principio se realiza BS discontinuo paravertebral (ganglio estrellado en ES<sup>(20)</sup> y lumbar, en EI), o intravenoso (técnica modificada de Bier)<sup>(6,21,29)</sup>. En los casos severos o que precisan bloqueos repetidos, debe hacerse un BS prolongado, implantando un catéter paravertebral para perfusión continua del fármaco<sup>(6)</sup>. Es posible conseguir BS regional utilizando la vía epidural. Para la ES se coloca el catéter a nivel cervicotorácico (C7-T1) y a nivel lumbar (L2-L3) para la EI<sup>(19)</sup>. Se perfunde un AL, por lo general bupivacaína durante una o dos semanas. La dosis debe titularse de modo que respete las fibras somatosensoriales y motoras. Si no se consigue alivio completo del dolor (implicación de fibras mielinizadas) es necesario asociar analgesia somatosensorial utilizando un opiáceo (morfina o fentanilo) epidural, ya que en la DSR no son activos por otra vía<sup>(2)</sup>. La utilización en nuestro paciente de un derivado opioide (tramadol) fue empírica, basándonos en que impide la recaptación de noradrenalina y serotonina a nivel periférico<sup>(30)</sup> y teóricamente puede mejorar el componente autónomo del dolor. Cuando la respuesta al BS continuo es sólo temporal se procede a simpatectomía quirúrgica o química<sup>(1,6)</sup>. Los AINE no son eficaces y sólo deben emplearse si existe inflamación local asociada (tendinitis, artritis, bursitis, etc.), como puede ocurrir en la DSR de larga evolución<sup>(2)</sup>. Los antidepressivos tricíclicos bloquean la recaptación de serotonina por el SNC, implicada en la modulación espinal descendente del dolor, y además pueden influir en el componente psicológico asociado<sup>(24)</sup>. La calcitonina posee cierto efecto analgésico y es vasodilatador a nivel óseo y cutáneo. Se administra por vía subcutánea o preferentemente intranasal a una dosis empírica entre 100 y 400 UI/día

y ha demostrado ser útil en algunas series<sup>(22,31,32)</sup>. La experiencia con antagonistas del Ca<sup>2+</sup> y simpaticolíticos orales (propranolol) es escasa y controvertida ya que los estudios disponibles son pocos y no controlados<sup>(2,6)</sup>. En alguna serie se han empleado corticoides a dosis altas con buenos resultados, aunque no está clara su utilidad, ya que los criterios de selección de los pacientes no fueron muy estrictos<sup>(33)</sup>. Deben reservarse para los casos en que el BS está contraindicado o no es aceptado por el paciente<sup>(6)</sup>.

En nuestro paciente el BS fue esencial en la primera etapa del tratamiento. La fisioterapia tuvo un papel fundamental durante todo el proceso y también fue importante el apoyo psicológico. La utilización de imipramina, tramadol y calcitonina pudo contribuir a la estabilización de la función simpática y posiblemente impidió la reactivación cuando se retiró el BS. No obstante, no podemos demostrar esta hipótesis, ni determinar cuál o cuáles de los tres fármacos empleados estuvo más implicado en el efecto terapéutico. En cualquier caso, los fármacos sistémicos deben ser considerados como coadyuvantes, pudiendo ser efectivos en los casos leves o poco evolucionados. En los graves se impone iniciar el tratamiento con el BS para romper el círculo vicioso del dolor, asociando a continuación el resto de las medidas terapéuticas, lo que en nuestro criterio debe realizarse preferentemente en unidades de tratamiento del dolor que dispongan de la experiencia necesaria en el manejo de estas técnicas y coordinen al equipo multidisciplinario (rehabilitadores, traumatólogos, psicoterapeutas, etc.) que requiere el abordaje terapéutico de esta entidad.

## Agradecimientos

Al Servicio de Medicina Nuclear de la Clínica Puerta de Hierro por su colaboración en el estudio isotópico.

## Bibliografía

- Payne R. Neuropathic pain syndromes, with special reference to causalgia and reflex sympathetic dystrophy. *Clin J Pain* 1986;**2**:59-73.
- Stanton-Hicks M. Dolor en las extremidades superiores e inferiores: En: Tratamiento práctico del dolor. Prithvi Raj (ed). Mosby Year Book, 1994; págs. 304-320.
- Arnés S. Intravenous phentolamine: diagnostic and prognostic use in reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1991;**46**:17-22.
- Bromage PR. Continuous Epidural Analgesia. En: Epidural Analgesia. Bromage PR (ed). W.B. Saunders. Philadelphia, 1978;215.
- Wilson PR. Sympathetically maintained pain principles of diagnosis and therapy. En: Reflex sympathetic dystrophy. Stanton-Hicks M, Jänning W, Boas RA (eds). Kluwer Academic Publishers. Boston, 1989.
- Schwartzman RJ, McLellan TL. Reflex sympathetic dystrophy. *Arch Neurol* 1987;**44**:555-561.
- Livingston WK. Post-traumatic pain syndromes. *West J Surg* 1948;**46**:426-429.
- Guntheroth WG, Chakmajian S, Brena SC y cols. Post-traumatic sympathetic dystrophy. *Am J Dis Child* 1971;**121**:511-515.
- Kozin F, Haughton V, Ryan L. The reflex sympathetic dystrophy syndrome in a child. *J Pediatr* 1977;**90**:417-419.
- Richlin DM, Carron H, Rowlingson JC, Sussman MD, Baugher WH, Goldner RD. Reflex sympathetic dystrophy: Successful treatment by transcutaneous nerve stimulation. *J Pediatr* 1978;**93**:84-86.
- Bernstein BH, Singsen BH, Kent JT, Kornreich H, King K, Hicks R, Hanson V. Reflex neurovascular dystrophy in childhood. *J Pediatr* 1978;**93**:211-215.
- Laxer RM, Allen RC, Malleon PN, Morrison RT, Petty RE. Technetium 99m-methylene diphosphonate bone scans in children with reflex neurovascular dystrophy. *J Pediatr* 1985;**106**:437-440.
- Ter Meulen DC, Majd M. Bone scintigraphy in the evaluation of children with obscure skeletal pain. *Pediatrics* 1987;**79**:587-592.
- Lightman HI, Pochaczewsky R, Aprin H, Ilowite NT. Termography in childhood reflex sympathetic dystrophy. *J Pediatr* 1987;**111**:551-555.
- Sherry DD, Weisman R. Psychologic aspects of childhood reflex neurovascular dystrophy. *Pediatrics* 1988;**81**:572-578.
- Lemahieu RA, Van Laere C, Verbruggen LA. Reflex sympathetic dystrophy: an underreported syndrome in children?. *Eur J Pediatr* 1988;**147**:47-50.
- Kesler RW, Sulsbury FT, Miller MT, Rowlingson JC. Reflex sympathetic dystrophy in children: treatment with transcutaneous electric nerve stimulation. *Pediatrics* 1988;**82**:728-731.
- Greipp ME, Thomas AF, Renkun C. Children and young adults with reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Clin J Pain* 1988;**4**:217-221.
- Berde CB, Sethna NF, Micheli LJ. A technique for continuous lumbar sympathetic blockade for severe reflex sympathetic dystrophy in children and adolescents. *Anesth Analg* 1988;**67**:S1-S266.
- Lunn RJ, Berde CB, Sethna NF, Johnson C, González MR. Stellate ganglion blockade in children and adolescents. *Anesthesiology* 1989;**71**:3A-A1023.
- Olson GI, Arnér S, Hirsch G. Reflex sympathetic dystrophy in children. *Advances of pain research and therapy* 1990;**15**:323-331.
- Touzet Ph, D'Ornano Ph, Chaumien JP, Prieur AM, Rigault P. Les formes trompeuses de l'algoneurodystrophie de l'enfant et de l'adolescent. *Ann Pédiatr* 1991;**38**:673-681.
- Stanton RP, Malcolm JR, Wesdock KA, Singsen BH. Reflex sympathetic dystrophy in children: an orthopedic perspective. *Orthopedics* 1993;**16**:772-779.
- Wilder RT, Berde CB, Wolohan M, Vieyra MA, Masek BJ, Micheli LJ. Reflex sympathetic dystrophy in children. *J Bone Joint Surg* 1992;**74A**:910-919.
- Olsson G, Berde CB. Neuropathic pain in children and adolescents. En: Pain in infants, children and adolescents. Schechter NL, Berde CB, Yaster MA. Williams & Wilkins. Baltimore, 1993; págs. 473-484.
- Schwartzman DJ. Reflex sympathetic dystrophy and causalgia. *Neurologic Clinics* 1992;**10**:953-973.
- Arriagada M, Arinovich R. X-ray bone densitometry in the diagnosis and follow-up of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *J Rheumatol* 1994;**21**:498-500.
- Kozin F, Soin JS, Ryan LM y cols. Bone scintigraphy in the reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Radiology* 1981;**138**:437-443.
- Hannington-Kiff JE. Intravenous regional sympathetic block with guanethidine. *Lancet* 1974;**7858**:1019-1020.
- Raffa RB, Friederichs E, Reimann W, Shank RP, Cood EE, Vaught JL. Opioid and no opioid components independently contribute to the mechanisms of action of Tramadol, an «atypical» opioid analgesic. *J Pharmacol Experimental Therap* 1992;**260**:275-285.
- Bickerstaff DR, Kanis JA. The use of nasal calcitonin in the treatment of posttraumatic algodystrophy. *Br J Rheumatol* 1991;**30**:291-294.
- Gobelet C, Waldburger M, Meier JL. The effect of adding calcitonin to physical treatment on reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1992;**48**:171-175.
- Kozin F, Ryan LM, Carrera GF y cols. The reflex sympathetic dystrophy syndrome: III. Scintigraphic studies, further evidence for the therapeutic efficacy of systemic corticosteroids, and proposed diagnostic criteria. *Am J Med* 1981;**70**:23-30.