

Extubación temprana en pacientes sometidos a revascularización coronaria.

Dra. Rocío Areli Rojas Jaimes, Dr. Francisco Uriarte Molina, Dra. Yolanda Munguía Fajardo, Dr. Manuel Vergara Lozano.

RESUMEN

La extubación temprana permite disminuir la morbimortalidad cardiorrespiratoria, así como acortar la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y hospitalaria. Esta técnica se basa en la combinación de narcótico, benzodiazepinas, agentes inhalatorios a concentraciones variables con buena respuesta hemodinámica, permitiendo la extubación entre 4 y 8 h posteriores a la llegada a la UCI. Se estudiaron 40 pacientes de ambos sexos, elegidos al azar. Programados para revascularización coronaria, divididos en dos grupos: Grupo I, recibió midazolam, fentanilo, sevoflurano. Grupo II, recibió diazepam, fentanilo, isoflurano. Los criterios de inclusión fueron: Pacientes con fracción de expulsión de ventrículo izquierdo (FEVI) mayor a 50%; tiempo de circulación extracorpórea (CEC) entre 50 a 80 minutos, estabilidad hemodinámica, cirugía electiva, sin apoyo de inotrópicos. Tiempo quirúrgico menor de 6 h, ritmo sinusal, gasto urinario 0.5-1 ml/kg/h. No se presentaron variaciones significativas en los grupos de edad, sexo, talla, peso. Las constantes hemodinámicas, frecuencia cardíaca, presión arterial y presión venosa central mostraron pequeñas diferencias, significativas. Los pacientes se progresaron reuniendo condiciones necesarias para extubación dentro de las primeras 6 h a su llegada a la UCI. La técnica anestésica actualmente es segura y disminuye costos intrahospitalarios.

Palabras clave: Circulación extracorpórea (CEC), extubación, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), morbimortalidad, revascularización, respuesta hemodinámica, cardiopatía isquémica.

ABSTRACT

The early extubation allows to diminish the cardiorespiratory morbidity and mortality, as well as to shorten its stay in the intensive care unit (UCI) and the hospital unit. This technique is based on the narcotic combination and benzodiazepine, inhalant agents to variable concentrations with good hemodynamic responses, allowing the extubation among 4 to 8 hours later to its arrival to the UCI. 40 patients of both sexes were studied programmed for coronary revascularization, divided in two groups. The group I, received midazolam, fentanyl, sevoflurane. The group II, received diazepam fentanyl, isoflurane. The criteria of inclusion was patient with more of 50% ventricular left fraction of expulsion FEVI, time of extracorporeal perfusion (CEC) among 50 to 80 minutes, hemodynamic stability, elective surgery, without inotropic support, surgical time smaller than 6 hrs, sinus rhythm, expense normal urinal. Significant variations were not presented in the age groups, sex, carves, weight, the hemodynamic constants, heart frequency, blood pressure, central venous pressure showed small differences without being representative. The patients were progressed gathering necessary conditions for extubation inside the first 6 hrs to their arrival to the UCI., the anesthetic technique at the moment is safe and it diminishes postoperative complications, as well as intrahospitalary costs.

Key words: Extracorporeal circulation (CEC), extubation, left ventricular fraction expulsion (FEVI), mortality and morbidity, revascularization, hemodynamic responses, myocardial ischaemia.

Recibido: Marzo 3, 2001. Aceptado: Noviembre 4, 2001.

INTRODUCCIÓN.

La revascularización coronaria ha incrementado su frecuencia sobre todo en la población de ancianos.^{9,21} Cerca de un millón y medio de pacientes son llevados a procedimiento cardíacos. En nuestro país la cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte.⁵ Se sugiere la extubación temprana con objeto de disminuir los costos y egreso rápido de la UCI.^{12,17,18}

En la década de los 70, varios autores reportan el beneficio que se consigue con la extubación temprana en cirugía de corazón abierto. Prakash (1977), fue uno de los pioneros en cuanto a la utilización de esta técnica; reportó extubaciones 3 h posteriores a la cirugía, sin aumento de la morbilidad pulmonar; siendo esto reafirmado por Quasha.^{16,35}

La técnica se amplía en infantes para corrección de defectos septales. Recomendada como guía práctica y de estabilidad. La función respiratoria en el postoperatorio, fueron definidos como neumonía, atelectasia, colapso lobar e intercambio gaseoso, disminuyendo las complicaciones previa extubación. **19,24,23**

La anestesia con altas dosis de narcóticos, proporciona gran estabilidad hemodinámica, con reserva cardíaca limítrofe y baja incidencia de colapso lobar, previniendo eventos isquémicos y la disminución de trabajo del miocardio, que se asocia con la ventilación mecánica. **19,27,28,34,36** Los pacientes con isquemia postoperatoria con extubación tardía no presentaban complicaciones cardíacas. **2**

Todos los agentes inhalados deprimen el miocardio, siendo estos dosis - dependiente, siendo el isoflurano el menor, sin embargo, con menos de 1 CAM (concentración alveolar mínima) de cualquier halogenado se conserva la estabilidad hemodinámica, éstos son usados como coadyuvantes de opioides. Aunque existen reportes de una redistribución de flujo coronario con isoflurano (robo coronario) en animales con estenosis coronaria, en el humano esto no ocurre.

La técnica de extubación temprana se practica dentro de las primeras 6 h en comparación con la técnica convencional. **3,4,6,12,30** El término extubación traqueal temprana, se refiere a la práctica de ésta dentro de las primeras 6 h, en comparación con la técnica convencional de 12 a 24 h. **4,6**

La extubación temprana no incrementa el riesgo de isquemia o infarto postoperatorio y disminuye el tiempo de estancia en la UCI. **30**

Algunos estudios en la década de los 80, evalúan el uso de fentanilo entre 75 a 100 mcg/kg y sufentanilo de 30 mcg/kg, administrándolos en conjunto con el propofol y sevoflurano. Se conoce que altas dosis de narcóticos no aseguran amnesia, administrándolos con benzodiazepinas como premedicación, siendo necesario agregar agentes inhalatorios, sedantes o hipnóticos. **1,20**

Los agentes inhalatorios son vasodilatadores y depresores miocárdicos cuando se usan como agentes primarios. La depresión miocárdica también la causan la morfina, el tiopental y el halotano, pero no con el fentanilo. **8** Todos los agentes volátiles pueden proteger contra la isquemia, disminuyendo la demanda de oxígeno cardíaco. **38**

Una de las indicaciones para mantener sedación y ventilación prolongada, es reducir la incidencia de isquemia postoperatoria, un avance en la anestesia con opioides durante las primeras horas del postoperatorio, en donde la incidencia de los episodios isquémicos miocárdicos y disfunción miocárdica es alta con la extubación temprana es relativo. **29**

La evaluación de la morbilidad como resultado de la seguridad de técnicas anestésicas, proporcionan sedación mínima y extubación temprana de 1 a 6 h. El 85% de pacientes que recibieron dosis bajas de narcótico se logró extubar en forma temprana, disminuyendo la presencia de infarto al miocardio en el postoperatorio.

Los estudios revisados sugieren beneficios fisiológicos potenciales con la técnica anestésica con narcóticos a dosis de 10-25 mcg/kg, ya que ofrece fenómenos biológicos vasculares que actualmente puede tener realce en la anestesia cardio estimuladora, con niveles bajos de anestésicos y acortar el tiempo de extubación. **24,28**

Se mejoran los cortocircuitos intrapulmonares, disminuyendo el grado e incidencia de atelectasias, acortando el tiempo de estancia en la UCI. **10,15**

El propofol puede ser una técnica anestésica satisfactoria en la extubación, con especial énfasis en aquellos pacientes con falla ventricular con dosis de 3 a 5 mg/kg, en bolo antes de la esternotomía y de 3 mg/kg, inmediatamente asociado a sevoflurano a dosis bajas de 0.2 a 1%, con dosis adicionales de fentanilo de 5 a 10 mcg/ kg/h, respectivamente. **11** La adecuada profundidad anestésica, estabilidad hemodinámica, perfusión coronaria y obtener una rápida recuperación de sus funciones mentales y ventilación espontánea, es el principal objetivo de la anestesia cardíaca.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio comparativo, retrospectivo, aleatorio en 40 pacientes de ambos sexos. De edades entre 51 a 67 años; con estado físico ASA II-III, Goldman I-II, NYHA I-III, SCC I-III. Del periodo comprendido de marzo a octubre del año 2000. Programados para cirugía cardíaca electiva, específicamente revascularización coronaria. Con antecedentes de cardiopatía isquémica, hipertensión arterial sistémica; con tratamiento a base de beta bloqueadores o vasodilatadores coronarios. Los cuales se dividieron en dos grupos al azar para comparar la técnica anestésica, estabilidad hemodinámica y valorar la posibilidad de extubarlos tempranamente. Los pacientes fueron monitorizados en forma invasiva y no invasiva, que incluyó: medición de la presión venosa central, frecuencia cardíaca, oximetría de pulso, trazo electrocardiográfico (ECG) continuo, con derivaciones DII y V5; presión arterial no invasiva, temperatura corporal, frecuencia respiratoria, diuresis, presión arterial invasiva, gasometría arterial y venosa.

El Grupo I recibió: inducción, midazolam 0.05 mg/kg IV, narcosis; fentanilo 10 a 15 mcg/kg/h IV, relajante muscular; bromuro de pancuronio 0.1 mg/kg IV, mantenimiento; fentanilo 10 a 15 mcg/kg/h IV, sevoflurano 0.5 a 1% volumen (menos de 1 MAC), propofol de 1.5 a 3 mg/kg/h al iniciar la circulación extracorpórea, el cual se suspendió 10 minutos antes de finalizar la circulación extracorpórea, metilprednisolona 20-30mg/kg en CEC.

El Grupo II recibió: inducción, diazepam 0.1 a 0.3 mg/kg IV, narcosis; fentanilo 10 a 15 mcg/kg/h IV, relajante muscular; bromuro de pancuronio 0.1 mg/kg IV, mantenimiento; fentanilo 10 a 15 mcg/kg/h IV, isoflurano 0.5 a 1% volumen (menos de 1 MAC), tiopental sódico a 5 mg/kg/dosis única y metilprednisolona 20 a 30 mg/kg en CEC.

Todos los pacientes se oxigenaron con mascarilla y flujo de oxígeno al 100%, durante tres minutos. Se intubo bajo laringoscopia directa, con sonda endotraqueal de calibre adecuado. El mantenimiento se continuó con oxígeno al 100% a 3 L/minuto. En ese momento se tomaron signos vitales, presión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno y presión venosa central.

Los criterios de inclusión: FEVI mayor a 50%, tiempo corto de revascularización coronaria entre 50 y 80 minutos. Hipotermia sostenida entre 28 a 32 grados centígrados y sin arritmias severas. Criterios de exclusión: pacientes que llegaron a sala de quirófano en estado de choque cardiogénico, mala función ventricular, emergencia cardíaca, fracción de eyección menor a 50%.

Paciente con angina inestable, infarto al miocardio menor de 6 meses; pacientes con inestabilidad hemodinámica, operación cardíaca previa. Edad mayor a 70 años, enfermedad vascular previa, enfermedad vascular cerebral, con periodo de revascularización mayor a 120 minutos, coagulopatía, hipotermia profunda y tiempo de CEC mayor a 100 minutos.

Los criterios que se tomaron para poder extubar a los pacientes fueron:

Factores operatorios para extubación temprana.

1. Tiempo operatorio menor a 6 horas.
2. Tiempo de revascularización coronaria no complicado menor a 2.5 horas.
3. No inotrópico o dosis mínima al llegar a la UCI.
4. Estabilidad hemodinámica y ritmo sinusal.
5. Gasto urinario 0.5-1 ml/kg/hora.

Condiciones necesarias para extubación:

1. Despierto y respondiendo a órdenes verbales.
2. Adecuado reflejo de la deglución.

3. pH mayor a 7.35.
4. Estabilidad hemodinámica sin arritmias.
5. Sangrado mediastinal menor a 100 ml/h por más de 2 horas.
6. Temperatura mayor a 36 grados centígrados.
7. Buena perfusión y adecuado gasto urinario.
8. Volumen corriente mayor a 6 ml/kg.
9. Fuerza inspiratoria -20 cms agua.
10. Gases arteriales satisfactorios con FiO₂ al 60%, con tubo en T.
11. Rx.Tórax, sin presencia de atelectacia.
12. Espirometría adecuada.
13. Posterior a la extubación oxigenación con mascarilla y oxígeno al 100%.

Los datos recolectados se anotaron en la hoja de recolección de datos y el análisis de los resultados se efectuó con medidas de tendencia central, dispersión y "t" de Student no pareada.

RESULTADOS.

Los resultados obtenidos fueron: Grupo I, formado por 20 pacientes: 15 hombres y 5 mujeres, a los que se les administró: midazolam 0.05 mg/kg, fentanilo de 10 a 15 mcg/kg/h, propofol 1.5 a 3 mg/kg/h en CEC, sevoflurano menos de 1 MAC. La edad promedio del grupo fue de 61,6 años, peso promedio de 71.5 kg, talla de 168.7 cms, fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 60.7%.

Grupo II formado por 20 pacientes, a quienes se les administró: diazepam 0.1 a 0.3 mg/kg, fentanilo de 10 a 15 mcg/kg/h, isoflurano menos de 1 MAC, tiopental sódico 5 mg/kg/dosis única. La edad promedio del grupo fue de 57,6 años, de los cuales del sexo femenino fueron 5 y del sexo masculino 15 con peso promedio de 71.9 kg, talla de 168 cms, fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 59.7%.

No se mostraron diferencias significativas en relación con la edad (tabla 1). Así como tampoco en el peso y talla (tabla 2). Con diagnóstico de cardiopatía isquémica, siendo sometidos a revascularización coronaria en los 40 pacientes, se tomaron cifras promedio de las constantes vitales evaluadas principalmente, la presión arterial media donde el Grupo I respecto al Grupo II se mantuvieron constantes hemodinámicas semejantes no habiendo diferencias significativas importantes. Los resultados obtenidos fueron: Grupo I presión arterial media (PAM) 98.6 mmHg. Grupo II 98.9 mmHg, con una $p < 0.0009$ siendo no significativa (tabla 3). La frecuencia cardíaca para el Grupo I de 81.8 lpm y para el Grupo II de 74.8 lpm, con diferencia significativa de 0.007 a la postesternotomía, de 0.005 postbomba y de 0.009 a las 48 h (tabla 4).

La presión venosa central en el Grupo I de 9.2 cm H₂O y en el Grupo II de 9.1 no habiendo diferencias significativas (tabla 5).

El tiempo de bomba extracorpórea no fue significativo prácticamente en ambos grupos, en el Grupo I con 108.9 minutos y el Grupo II con 105.12 minutos con una p de 0.35, sin diferencias significativas (tabla 6).

Sin embargo, en el tiempo de pinzamiento aórtico si se mostró con un tiempo en el Grupo I de 74.9 minutos y el Grupo II de 68.9 minutos, con una p de 0.05 siendo significativa (tabla 7). Los pacientes pudieron progresar en forma satisfactoria ya que reunían las condiciones previas necesarias para la extubación. El tiempo óptimo de la extubación se realizó en la UCI en el Grupo I con 413.64 minutos; en el Grupo II con 380.103 minutos, con una p de 0.23, no mostrando diferencias significativas entre ambos grupos.

DISCUSIÓN.

La extubación temprana es un recurso para los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, ya que preserva la función pulmonar y ventricular izquierda. Ésta tiene como objetivo el uso de técnicas que utilizan la combinación de agentes

inhalatorios así como opioides intravenosos.¹⁰

Los métodos existentes incluían dosis elevadas de opioides intravenosos y por tanto, mayor depresión acortando el tiempo de estancia en la UCI y en la unidad hospitalaria.²⁹

Se ha comprobado que la ventilación mecánica prolongada, da como resultado la presencia de atelectasias y colapso lobar, lo que no sucede con los pacientes que se extuban tempranamente, ya que conservan la relación FEVI / FVC, lo que disminuye el porcentaje de obstrucción de la vía aérea.

Lo que observamos en este estudio es que el empleo de dosis bajas de narcóticos y benzodiazepinas así como de halogenados, se logra en una mejora de la ventilación, sin efectos de morbilidad pulmonar, disminuyendo también los efectos hemodinámicos, así como su estancia en la UCI y ello reduce los costos intrahospitalarios.

Así mismo, observamos que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las técnicas anestésicas utilizadas, siendo satisfactorias para la extubación temprana en cirugía de corazón abierto, específicamente en revascularización coronaria.

En nuestro estudio podemos concluir que ambas técnicas ofrecen varias ventajas para aquellos pacientes sometidos a cirugía cardíaca, proporcionándonos estabilidad hemodinámica, reduciendo el tiempo de extubación entre 4 a 6.5 h en promedio; permitiendo un mejor control en el manejo de la vía aérea, ya que el tiempo de la ventilación mecánica se acorta, al abolir por menos tiempo el reflejo de la tos y el movimiento mucociliar, reduce días intrahospitalarios y favorece la integración del paciente a sus actividades cotidianas más tempranamente.

El objetivo de esta técnica es mantener la estabilidad hemodinámica y un balance entre el aporte y consumo de oxígeno miocárdico, minimizando la incidencia de episodios de isquemia severa; así como observar los cambios farmacocinéticos en el bypass cardiopulmonar.

*Medico adscrito anestesiología C.M.N. 20 de Noviembre. ** Medico residente de tercer año anestesiología C.M.N. 20 de Noviembre. *** Medico residente de tercer año anestesiología C.M.N. 20 de Noviembre.

REFERENCIAS.

1. Brunner MD, Braitwaite P, Jhaveri R. The MAC reduction isoflurane by sufentanyl. Br J Anesth 1994;72:42-46.
2. Cheng DCH. Early extubation after cardiac surgery decrease intensive care unit stay and cost. Pro-early extubation after cardiac surgery decrease intensive unit stay and cost. J cardiothorac vasc anesth 1995;9:460-464.
3. Cheng DCH, Karski J, Peniston C. Safety of early extubation following coronary artery bypass graft surgery. A prospective randomized controlled study of postop myocardial ischemia and infarction. Anesthesiology 1994;81:A81.
4. Cheng DCH, Karski J, Peniston C. A prospective randomized controlled study of early versus conventional tracheal extubation following coronary artery bypass graft. Postoperative complications with ICU and hospital discharge. Anesthesiology 1994;81:A145.
5. Current population reports. US department of commerce bureau of census series No.138:23-1998.
6. Glass PSA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics principle in providing "Extubación temprana" recovery. J cardiothorac vasc. anesth 1995;9:16-20.
7. Glass PSA, Shafer SL, Jacobs JR. Intravenous drug delivery systems in Miller R Anaesthesia NY Churchill, Livingstone. 1994;389-416.
8. Gourlay GK, Kowalski SR, Plummer JL. Fentanyl blood concentration analgesic response relationship in the treatment of postoperative pain. Anesth analg 1988;67:329-337.
9. Higgins TL. Early endotracheal extubation is preferable to late extubation in patients following coronary artery surgery. J Cardiovasc Vasc Anesth 1992;6:488-493.
10. Higgins TL, Estafanous Fawcay G, Loop FD, Beck GJ, Blum JM, Paramandi L. Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. JAMA 1992;Vol.267,No.17.
11. Higgins TL, Starr NT. Risk stratification and outcome assessment of the adult cardiac surgical patient. Seminars in cardiothoracic and cardiovascular surgery. 1991;1:88-94 Vol.3.

12. Jones I, Weintraub W, Creaver J. Coronary bypass surgery: is operation different today. *J thorac cardiovasc surg* 1991; 101:108-115.
13. Kissin I, Vinik HR, Castillo R. Alfentanil potentiates midazolam-induced unconsciousness in subanalgesic doses. *Anesth analg* 1990; 71:65-69.
14. Lausen, Peter C MD, Reid Robert y Cols. Extubación traqueal en niños en el quirófano después de la reparación del defecto septal auricular como parte del protocolo en la práctica clínica. *Anesth analg* Vol.82 (5), Mayo 1996; 988-993.
15. Lázaro y de Mercado P. Angioplastia coronaria y cirugía coronaria; algunas consideraciones socioeconómicas: *Revista española de cardiología*. Vol.46, suplemento 3 1-12, 1993.
16. Lowenstein E, Hollowell P, Levine FH. Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man. *NJ Engl J med*. 1969; 281:1389-1393.
17. Lefamine A, Harkken. Care following open heart operations: Routine use of controlled ventilation. *J thorac cardiovasc surg*. 1966; 52:207-216.
18. Managano DT. Preoperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990; 72:153-184.
19. Mangano DT, Siliciano D, Hollenberg M. Postoperative myocardial ischemia. Therapeutic trial using intensive analgesia following surgery. *Anesthesiology* 1992; 76:342-353.
20. Mc Ewan AI, Smith C, Dyar O. Isoflurane MAC reduction by fentanyl. *Anesthesiology* 1993; 78:864-886.
21. Naylor CD, Ugart AM, Weinkauf D. Coronary artery bypass grafting in Canada. *Can Med Assoc J* 1992; 146:851-859.
22. Prakash O, Jonson B, Meji S. Criteria for early extubation after intra-cardiac surgery adults. *Anesth analg* 1977; 56:703-708.
23. Quasha AL, Loeber N, Feeley TW. Postoperative respiratory care. A controlled trial of early and late extubation following coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1980; 52:135-141.
24. Reiz S, Balfors E, Sorensen MB. Isoflurane a powerful coronary vasodilator in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 1983; 59:91-97.
25. Reves JG, Kissin I, Fournier SE. Additive negative inotropic effect of a combination of diazepam and fentanyl. *Anesth. Analg*. 1984; 63:93-100.
26. Reyes Antonio MD, Vega Gema MD, Blancas Rafael MD, Morato . Early vs. Conventional extubation after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Chest* Vol.112 (1), July 1997; 193:201-27.
27. Roekaerts PM, Huygen FJ, De Lange S. Infusion of propofol versus midazolam for sedation in the intensive care unit following coronary artery surgery. *J cardiothorac vasc anesth* 1993; 7:142-147.
28. Samuelson PN, Reves JG, Kiridin JK. Comparison of sufentanil and enflurane-nitrous oxide anesthesia for myocardial revascularization. *Anesth Analg*. 1986; 65:217-226.
29. Sanford TJK, Smith NT. A comparison of morphine fentanyl and sufentanil anesthesia for cardiac surgery induction, emergence and extubation. *Anesth analg* 1986; 65:259-266.
30. Schwilden H, Schuttler J, Stoekel H. Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia. Theoretical considerations. *Anaesthesia* 1983; 38:53-56.
31. Schuller JL, Sebel PS, Bovill. Early extubation after fontain operation. *Br J anaesth* 1980; 52:999-1003.
32. Short TG, Plummer JL, Chui PT. Hypnotic and anaesthetic interactions between midazolam, propofol and alfentanil. *Br J anaesth*. 1992; 69:162-167.
33. Schuttler J, Schwilden H, Stokel H. Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia. Practical implications. *Anaesthesia* 1983; 38:53-56.
34. Slogoff S, Keats AS. Randomized trial of primary anesthetic agent on outcome of coronary bypass operations. *Anesthesiology* 1989; 70:179-198.
35. Stanley TH, Webster LR. Anesthetic requirements and cardiovascular effects of fentanyl oxygen and fentanyl - diazepam - oxygen anesthesia in man. *Anesth analg* 1976; 57:411-416.
36. Tuman KJ, Mc Carthy RJ, Spleess BD. Does choice of anesthetic agent significantly affect outcome after coronary surgery. *Anesthesiology* 1989; 70:189-198.
37. Wynands JE, Wong P, Townsend GE. Narcotic requirements for intravenous anesthesia. *Anesth Analg*. 1984; 63:101-105.
38. Zurick AM, Urzua J, Yared P. Comparison of hemodynamic and hormonal effects of large single-dose fentanyl anesthesia and halotane/nitrous oxide anaesthesia for coronary artery surgery. *Anesth analg* 1982; 61:521-526.