



Sevoflurano en bolo: Inducción, mantenimiento y emersión en cirugía ortopédica ambulatoria

Dra. Gabriela de los Ángeles García-Olivera,* Dra. Ma. del Pilar Guevara-Ortigoza,**
Dra. Ma. Hilda Aguirre-Reyes,*** Dra. Elizabeth Pérez-Hernández****

* Residente 3er año de Anestesiología del Centro Médico Nacional «La Raza» IMSS.

** Jefa de Quirófano y del Servicio de Anestesiología del Hospital de Ortopedia «Dr. Victorio de la Fuente Narváez» IMSS.

*** Anestesióloga adscrita al Servicio de Anestesiología del Hospital de Ortopedia «Dr. Victorio de la Fuente Narváez» IMSS.

**** Jefa de División de Auxiliares de Diagnóstico del Hospital de Ortopedia «Dr. Victorio de la Fuente Narváez» IMSS.

Estudio realizado: Hospital de Ortopedia «Dr. Victorio de la Fuente Narváez» IMSS en el Departamento de Quirófano

Solicitud de sobretiros:

Dra. Ma. del Pilar Guevara Ortigoza.
Anestesiología. Hospital de Ortopedia «Dr. Victorio de la Fuente Narváez» Colector 113 SN. Col. Magdalena de las Salinas.
Delegación Gustavo A. Madero

Recibido para publicación: 15-01-07

Aceptado para publicación: 27-08-07

Abreviaturas: EVA: Escala visual análoga, HAS: Hipertensión arterial sistólica, PP: Pérdida de prensión, PRO: Pérdida de respuesta a órdenes, PRP: Pérdida de reflejo palpebral.

RESUMEN

Objetivo: Demostrar que el sevoflurano es un anestésico general útil para manejo en cirugías ortopédicas ambulatorias. **Material y métodos:** Se incluyeron 50 pacientes de 18 a 65 años de edad, sometidos a retiro de material de osteosíntesis, toma y aplicación de injerto cutáneo, movilización de hombro bajo anestesia, liberación de túnel del carpo, reducción cerrada y liberación de polea. En transanestésico la frecuencia cardíaca, tensión arterial, saturación de oxígeno se midieron a los 5, 10, 15, 20, 30 minutos. Análisis estadístico: análisis de varianza y t-Student. **Resultados:** La inducción se midió con pérdida de respuesta a órdenes: 51 segundos, pérdida de reflejo palpebral: 58 segundos, pérdida de prensión 63 segundos. El mantenimiento mostró estabilidad hemodinámica que fue más evidente en la FC. La emersión tuvo una duración de 7.71 minutos. **Conclusión:** Sevoflurano es el anestésico inhalatorio que por sus características, resulta idóneo para el manejo de pacientes para cirugía ambulatoria ortopédica. La evidencia de la estabilidad cardiovascular que proporciona es beneficiosa y cubre los requerimientos de seguridad para el paciente que va a ser egresado rápidamente de una unidad hospitalaria.

Palabras clave: Sevoflurano, inducción, mantenimiento, emersión, cirugía ortopédica ambulatoria.

SUMMARY

Objective: To demonstrate sevoflurane's usefulness as a general anesthetic for orthopedic ambulatory surgery. **Material and methods:** We include 50 patients from 18 to 65 years old, they underwent to removal of osteosynthesis material, capture and application of skin allograft, shoulder mobilization, wrist tunnel liberation, closed reduction of the shoulder and pulley release. Heart rate, blood pressure and hemoglobin oxygen saturation were measured at 5, 10, 15, 20, 30 minutes. Statistical analysis with analysis of variance and t Student. **Results:** The induction were measured with loss of command response: 62 seconds, loss of eye lash reflex: 79 seconds, and press loss in 100 seconds. The maintenance showed haemodynamic stability. This was mostly reflected in the heart rate. The Emersion was observed in 7.71 minutes. **Conclusions:** Due to its characteristics, sevoflurane is the most suitable inhaled anesthetic for handling patients on orthopedic ambulatory surgery. Obtained cardiovascular stability evidence is benefic and it covers security requirements for the ambulatory patient.

Key words: Sevoflurane, induction, maintenance, emersion, orthopedic ambulatory surgery.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Los objetivos de la anestesia ambulatoria general son usualmente aceptados por dar lugar a una rápida inducción sin efectos colaterales, el mantenimiento suave, con un buen control fisiológico y amnesia y sin una profundidad excesiva que prolongue el despertar y recuperación; el rápido despertar, el alta con mínimos efectos postanestésicos y reintegrar al paciente rápidamente a su ambiente familiar, laboral y social⁽¹⁾.

Un anestésico general debe proporcionar un bloqueo de la respuesta motora y simpática a nivel de médula espinal o de los nervios periféricos y debe eliminar las respuestas hemodinámicas a la cirugía sin causar una depresión cardiovascular significativa⁽²⁾.

La anestesia general inhalatoria cayó en desuso durante muchos años con los efectos colaterales de los anestésicos volátiles.

El advenimiento de agentes intravenosos fue determinante para este hecho.

El propofol ha alcanzado una popularidad a lo largo del mundo como el agente de inducción preferido para la anestesia en procedimientos ambulatorios por razones fundamentales como la disipación rápida de su efecto y su farmacocinética. Sin embargo, su uso está asociado con ardor a la inyección, vasodilatación, depresión cardiovascular y respiratoria. Por otra parte altos costos de operatividad^(1,3).

En el momento actual contamos con un agente inhalatorio que ofrece una inducción suave y rápida gracias a su falta de pungencia que provoca que el laringoespasmo tan temido en la inducción se convierta en una posibilidad muy remota; un mantenimiento seguro debido a su nula toxicidad y a la falta de sensibilización del miocardio causado por la infiltración de catecolaminas durante el transanestésico, asimismo provee un corto tiempo de recuperación por su baja solubilidad sangre:gas^(4,5).

El sevoflurano fue sintetizado a finales de la década de los sesenta por Tallin et al. En los Laboratorios Travenol. Es un anestésico volátil que pertenece a la familia de los éteres halogenados.

La inducción con el uso de anestésicos inhalados (sevoflurano), es suave y rápida de la anestesia, eliminando la necesidad de punciones con agujas, sobre todo en pacientes pediátricos o adultos con dificultad para accesar una vía venosa periférica de inicio⁽⁶⁾.

El sevoflurano tiene poco olor, no es irritante para las vías aéreas; tiene un coeficiente de solubilidad sangre/gas bajo (0.66) y tiene facilidad de ajuste de dosis. Estas propiedades sugieren que puede ser específico para una inducción y emersión rápida⁽⁷⁾. Su control de la respuesta hemodinámica al estrés puede ser consecuencia a sus efectos en la médula espinal sobre la inmovilidad y el amortiguamiento

de la transmisión nociceptiva⁽²⁾. Debido a las características señaladas se considera un anestésico eficaz para su empleo en cirugías ambulatorias^(6,8).

Se han realizado estudios en preparaciones de médula espinal *in vitro* que han mostrado que los éteres halogenados pueden deprimir componentes específicos de los reflejos de la raíz ventral provocados por estimulación de la raíz dorsal. Se ha demostrado que el sevoflurano deprime el reflejo monosináptico⁽⁹⁾.

El bolo inhalatorio puede definirse como el uso dinámico del vaporizador y un flujo de gas fresco para controlar las respuestas hemodinámicas al estrés causadas durante la cirugía⁽⁶⁾.

Generalmente hay un retraso entre un cambio en el ajuste de vaporizador y la aparición o desaparición del efecto clínico deseado, con el bolo inhalatorio se reduce al mínimo esta histéresis a través del uso óptimo del aparato de anestesia, los ajustes del vaporizador y el flujo de gas fresco. Las contraindicaciones para realizar esta técnica incluyen sensibilidad al agente, antecedentes personales o familiares de hipertermia maligna, estómago lleno, inadaptabilidad de la mascarilla facial a la cara del paciente por anatomía o lesiones, rechazo voluntario del paciente al uso de la mascarilla⁽²⁾.

Sloan et al demostraron que el sevoflurano puede ser usado para una inducción con bolo inhalatorio en pacientes adultos, comparado con una inducción inhalatoria convencional produce un rápido establecimiento de la anestesia con menor excitación⁽⁷⁾.

En un estudio realizado en 56 mujeres adultas con ASA I y II que se sometieron a procedimientos quirúrgicos ambulatorios realizado por Beverly et al, compararon la inducción inhalatoria con técnica de bolo inhalatorio de sevoflurano contra la inducción intravenosa con propofol, afirmando que los tiempos de inducción evaluados fueron significativamente más breves para el grupo sevoflurano⁽¹⁰⁾.

Ashworth et al estudiaron 90 pacientes comparando anestésicos endovenosos con inhalados y demostraron que el tiempo de emersión fue similar en ambos grupos⁽¹¹⁾.

MATERIAL Y MÉTODOS

CARACTERÍSTICAS DEL LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en el Quirófano y en el Servicio de Extensión Hospitalaria del Hospital de Ortopedia Victorio de la Fuente Narváez, previa autorización por el Comité Local de Investigación y obteniendo el consentimiento informado por escrito de los pacientes.

Diseño: Prospectivo, longitudinal, no aleatorizado, en pacientes programados para cirugía ortopédica ambulato-

ria. Con los siguientes criterios de inclusión: Pacientes adultos de 18-65 años de edad, sexo masculino y femenino, con un estado físico ASA I – III. Se excluyeron aquellos que durante el procedimiento quirúrgico requirieron anestésicos intravenosos.

El universo de estudio estuvo formado por los pacientes que fueron sometidos a los siguientes procedimientos: Retiro de material de osteosíntesis, toma y aplicación de injerto cutáneo, movilización de hombro bajo anestesia, liberación del túnel del carpo, reducción cerrada, liberación de polea.

El médico adscrito de anestesiología programado para realizar el procedimiento anestésico en la sala tomó los datos iniciales del paciente previamente informado de la técnica anestésica que iba a emplearse y se tomaron los signos vitales basales (FC, TANI, SpO₂%).

Técnica: Previa permeabilización de vena periférica con catéter No. 20 con solución Ringer Lactato y con requerimientos hídricos según fórmula de Hollyday-Segar, se administró metoclopramida 10 mg IV 30 minutos antes del inicio del procedimiento anestésico, se inició con monitoreo continuo tipo I, se procedió a efectuar inducción inhalatoria durante 2 minutos con oxígeno a 4 litros por minuto más sevoflurano a 8 volúmenes con retención de la inspiración después de una espiración forzada. Una vez obtenida pérdida de respuesta a órdenes verbales, pérdida del reflejo palpebral, pérdida de prensión, se disminuye la concentración de sevoflurano a 3% y el flujo de oxígeno a un litro por minuto. En caso de que existieran variantes importantes en la hemodinamia del paciente por arriba del 25% del valor basal, se elevó la concentración de sevoflurano nuevamente a las cifras iniciales, por un lapso máximo de 1 a 3 minutos.

El monitoreo inicial continuó durante el procedimiento quirúrgico (TA, FC y saturación de oxígeno) a los 5, 10, 15, 20, 30 minutos y a la emersión. Al término del evento quirúrgico, se cerró el dial de sevoflurano y se tomó el tiempo hasta que el paciente despertó, se observó al paciente durante 60 minutos en la Unidad de Cuidados Postanestésicos para descartar presencia de náusea, vómito y se mostró al paciente la escala visual analoga y si el paciente refería un EVA mayor de 4 se administró como analgésico ketorolaco 60 mg intravenoso dosis única, si no presentó ningún efecto colateral se egresó del servicio.

El análisis estadístico fue realizado con análisis de varianza y t-Student con el programa GraphPad. InStat versión 3.

RESULTADOS

Se estudiaron 50 pacientes sometidos a cirugía ortopédica ambulatoria, con un estado físico ASA I-III (I n: 20, II n 27, III n: 3). El peso corporal de todos los pacientes fue de 71.8

Cuadro I. Datos demográficos.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad	50	18	65	48.46	12.81
Peso	50	42	131	71.80	15.65
Talla	50	1.41	1.78	1.59	8.85

Cuadro II. Procedimientos quirúrgicos realizados.

	N	Porcentaje (%)
Retiro material de osteosíntesis	17	34
Toma y aplicación de injerto	4	8
Movilización bajo anestesia	11	22
Liberación del túnel del carpo	12	24
Reducción cerrada	1	2
Liberación de polea	5	10

kg (rango de 42 – 131 kg), con una talla promedio 1.59 m (rango de 1.41 – 1.78) (Cuadro I).

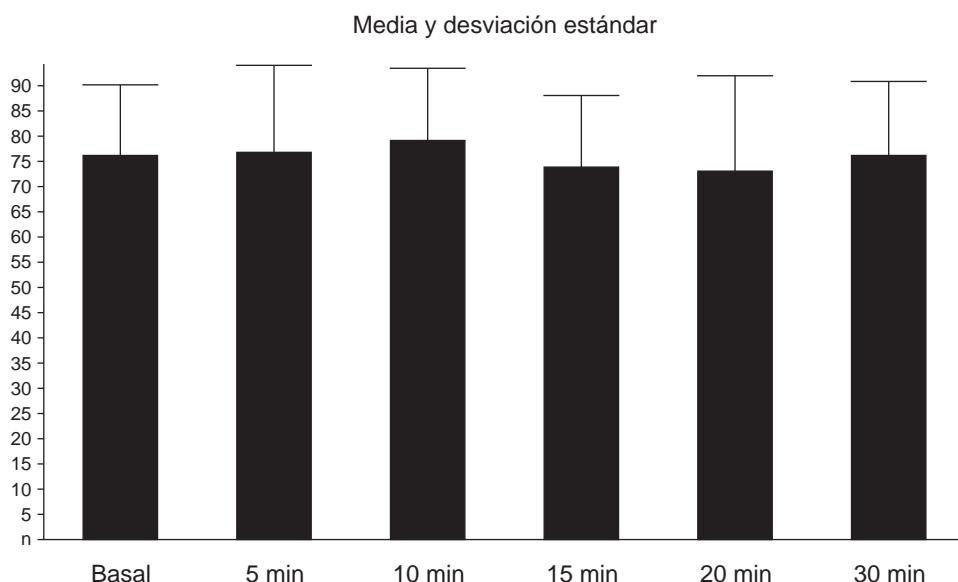
De todo el universo de estudio 29 pacientes correspondían a mujeres y 21 hombres; con una edad promedio de 48.46 (rango de 18-65 años).

Los procedimientos quirúrgicos realizados fueron: Retiro de material de osteosíntesis (n:17), toma y aplicación de injerto (n:4), movilización de hombro bajo anestesia (n:11), liberación del túnel del carpo (n:12), reducción cerrada (n:1) y liberación de polea (n:5). Con una duración promedio de 17.7min (rango de 5-30 min) (Cuadro II).

Las patologías agregadas que presentaron los pacientes fueron: Diabetes mellitus tipo 2 n:12, hipertensión arterial n:12, dislipidemia n:3, insuficiencia renal crónica n:1, obesidad n:2, hiperuricemia n:1, gastritis n:1, migraña n:1, asma n:1.

La inducción a la anestesia con bolos de sevoflurano se midió con el tiempo necesario en segundos para la pérdida de respuesta a órdenes (PRO), pérdida de respuesta palpebral (PRP) y pérdida de prensión (PP); encontrándose los siguientes resultados: PRO 51 segundos, PRP 58 segundos, PP 63 segundos. Valor de p > 0.05 considerándose sin diferencia significativa (Cuadro III y Figura 1).

El control del mantenimiento se midió mediante las siguientes variables: frecuencia cardíaca (FC), tensión arterial sistólica (TAS) y tensión arterial diastólica (TAD); basal, a los 5, 10, 15, 20, 30 minutos. Respecto a la FC se encontró que no hubo diferencia significativa, (p > 0.05) (Cuadro IV). Con la TAS y la TAD se encontró una diferencia extremadamente significativa (p < 0.0001) (Cuadros V, VI; Figuras 2 y 3).

**Figura 1.** FC en mantenimiento anestésico.**Cuadro III.** Inducción con sevoflurano.

	N	Media	Desviación estándar
PRO	50	51 seg.	10.38
PRP	50	58 seg.	10.17
PP	50	63 seg.	10.50

PRO Pérdida de respuesta a órdenes, PRP Pérdida de respuesta palpebral, PP Pérdida de presión.

Valor de p > 0.05

Cuadro IV. Frecuencia cardíaca en mantenimiento anestésico.

Grupo	N	Media	Desviación estándar
FC basal	50	76.5 lat/min	13.88
5 minutos	50	77.0 lat/min	17.29
10 minutos	48	79.3 lat/min	14.33
15 minutos	29	74.1 lat/min	14.35
20 minutos	23	73.3 lat/min	19.11
30 minutos	13	76.2 lat/min	14.76

Valor de p > 0.05.

La emersión se midió con el tiempo en minutos necesario desde que se cierra el dial de sevoflurano hasta que el paciente presenta apertura ocular espontánea, donde se encontró 7.71 minutos (Cuadro VII).

Con respecto a la escala visual análoga (EVA) se observó que 24 pacientes refirieron un valor > 4 que requirió la ad-

Cuadro V. Tensión arterial sistólica en el mantenimiento anestésico.

Grupo	N	Media	Desviación estándar
TAS basal	50	141.3 mmHg	20.76
5 minutos	50	117.2 mmHg	23.30
10 minutos	48	132.6 mmHg	19.81
15 minutos	29	118.7 mmHg	22.41
20 minutos	23	117.8 mmHg	20.32
30 minutos	13	119.0 mmHg	17.03

Valor de p < 0.0001

Cuadro VI. Tensión arterial diastólica en mantenimiento anestésico.

Grupo	N	Media	Desviación estándar
TAD Basal	50	83.1 mmHg	11.51
5 minutos	50	71.9 mmHg	15.32
10 minutos	48	80.4 mmHg	14.48
15 minutos	29	71.5 mmHg	14.56
20 minutos	23	70.5 mmHg	13.30
30 minutos	13	75.2 mmHg	12.60

Valor de p < 0.0001

ministración de ketorolaco 60 mg IV DU en la Unidad de Cuidados Postanestésicos, el resto de los pacientes se manejaron con analgésicos vía oral para su domicilio (Figura 4).

Ningún paciente refirió efectos colaterales como: mareo, náusea o vómito en la Unidad de Cuidados Postanestésicos.

Sólo 2 pacientes salieron de sala con calificación de Aldrete de 9, el resto al salir de sala presentó una calificación de Aldrete de 10.

DISCUSIÓN

La cirugía ambulatoria ha ido en aumento de un 26% en EUA a un 67% en 1981 y ha seguido creciendo hasta el momento actual.

Esto refleja la importancia de ofrecer calidad, eficacia y eficiencia en la anestesiología, propiciada afortunadamen-

te por los cada vez mejores anestésicos con los que contamos en la actualidad. De hecho el desarrollo de todas las especialidades quirúrgicas se ha efectuado a la par de los avances de la anestesiología, dando como resultado el permitir efectuar cirugía de mínima invasión cerrando el círculo en beneficio del paciente.

El concepto de bolo inhalatorio ha sido introducido en un intento de optimizar la administración de agentes inhalados, el propósito es aumentar la concentración de volumen tidal del agente volátil lo más rápido posible llevando a efectos clínicos en corto tiempo⁽¹²⁾.

En un estudio realizado por Fredman et al en el que comparó propofol y sevoflurano para inducción, mantenimien-

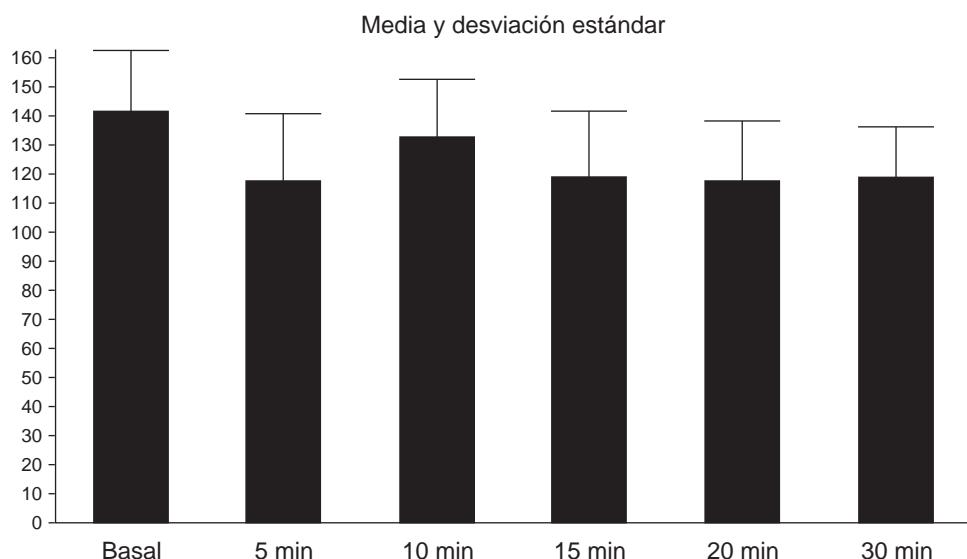


Figura 2. Tensión arterial sistólica en mantenimiento anestésico.

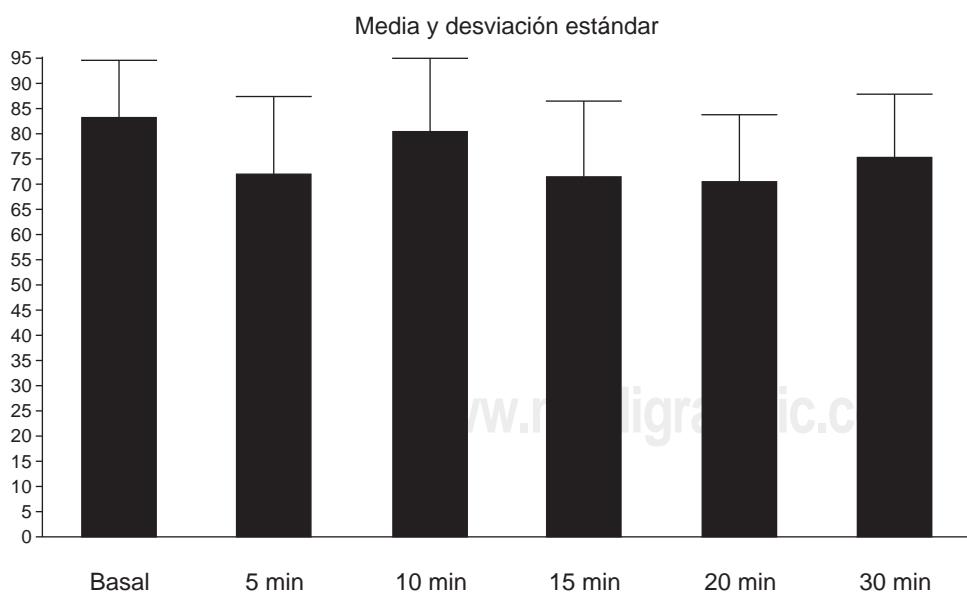
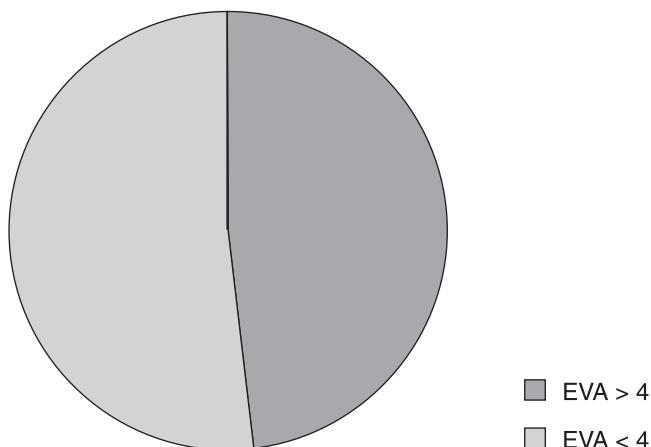


Figura 3. Tensión arterial diastólica en mantenimiento anestésico.

Cuadro VII. Emersión de la anestesia.

	N	Media	Desviación estándar
Emersión	50	7.71 min	3.42

Valor de p < 0.0001

**Figura 4.** EVA en la emersión.

to y emersión en 48 pacientes sometidos a cirugía ambulatoria demostró que el sevoflurano produjo condiciones quirúrgicas y anestésicas altamente satisfactorias con pocas complicaciones perioperatorias.

La inducción con sevoflurano fue bien tolerada en pacientes sometidos a cirugía ambulatoria sin premedicación.

La inducción en nuestro estudio no mostró diferencia significativa ya que las 3 variables que se estudiaron (PP, PRO, PRP) presentaron una $p > 0.05$.

Fredman concluyó que la inducción de la anestesia con sevoflurano es más lenta que la inducción intravenosa con propofol pero es igualmente tolerada para este grupo de pacientes no premedicados. El sevoflurano puede ser una alternativa útil para la inducción y/o mantenimiento de anestesia general durante cirugía ambulatoria⁽³⁾.

Con respecto al control hemodinámico y respuesta al estrés nosotros encontramos una FC sin diferencia significativa de los valores basales, 5, 10, 15, 20 y 30 minutos; reflejando una estabilidad hemodinámica; en las cifras de tensión arterial sí encontramos diferencia significativa; probablemente causada porque 12 pacientes incluidos en el estudio padecían HAS controlada, pero su respuesta al estrés fue mayor; ya que se vio reflejado con sus cifras de tensión arterial basales, las cuales fueron mayores en comparación con pacientes que no presentaban este padecimiento. Matu-

te et al comparó a 2 grupos de 60 pacientes de bolo inhalatorio de sevoflurano frente a bolo intravenoso de remifentanil para el control de las respuestas hemodinámicas al estrés quirúrgico en cirugía mayor, concluyendo que el bolo inhalatorio de sevoflurano no es suficiente para la inducción de la anestesia, pero parece más efectivo que el bolo de remifentanil durante el mantenimiento de la anestesia. El sevoflurano se asoció a un mejor control de las respuestas hemodinámicas al estrés quirúrgico y esto se consiguió sin afectar la calidad de la recuperación⁽²⁾.

En el estudio se incluyeron pacientes sometidos a 6 diferentes procedimientos quirúrgicos, los cuales presentaron una duración que variaba de 2 a 30 minutos, por lo que el tiempo de exposición al sevoflurano fue muy heterogéneo y el tiempo de despertar del paciente mínimo fue de 2 minutos hasta los 19.5 minutos dependiendo del procedimiento quirúrgico y de la habilidad del cirujano. El tiempo de emersión promedio fue de 7.71 minutos con una diferencia significativa entre los pacientes.

En estudio realizado por Jellish et al donde comparó los efectos de sevoflurano *versus* propofol en la inducción y mantenimiento de anestesia en pacientes adultos demostró que no hubo diferencia significativa en la inducción y emersión, ambos grupos presentaron una incidencia similar de náusea y vómito. El sevoflurano puede ser usado en pacientes sometidos a procedimientos anestésicos donde se desea una rápida emersión y recuperación de las funciones cognoscitivas⁽⁵⁾.

CONCLUSIONES

Sevoflurano es el anestésico inhalatorio que por sus características, resulta idóneo para el manejo de pacientes para cirugía ambulatoria ortopédica.

La evidencia de la estabilidad cardiovascular que proporciona es benéfica y cubre los requerimientos de seguridad para el paciente que va a ser egresado rápidamente de una unidad hospitalaria.

Es inevitable mencionar que el costo-beneficio que proporciona es por demás ventajoso pues provee las condiciones necesarias comparativamente con los anestésicos endovenosos actuales, reflejándose finalmente en una erogación con un costo en pesos mucho menor, lo cual en la actualidad resulta de gran relevancia, dadas las condiciones económicas prevalecientes a nivel mundial.

El dolor en este tipo de procedimientos es bien manejado con las altas concentraciones de sevoflurano más un analgésico no esteroideo, sin necesidad de ocasionarle depresión respiratoria por el uso de narcóticos.

En relación a los efectos colaterales, como se puede observar en el análisis estadístico estamos fuera de presentar la náusea o el vómito como un problema.

REFERENCIAS

1. Beverly KP. ¿Cuáles son los mejores agentes para la anestesia ambulatoria general; son estos agentes costo-efectivos? Anestesia Ambulatoria 1996;1-21.
2. Matute E, Alsina E, Roses R, Blanc G, Perez C y cols. Bolo inhalatorio de sevoflurano frente a bolo intravenoso de remifentanil para el control de las respuestas hemodinámicas al estrés quirúrgico durante la cirugía mayor: ensayo prospectivo aleatorizado. Anesth Analg 2002;94:1217-22.
3. Friedman B, Nathanson M, Smith I, Wang J, Klein K, et al. Sevoflurane for outpatient anesthesia: A comparison with propofol. Anesth Analg 1995;81:823-28.
4. Castagnini E. Inducción inhalatoria con sevoflurano en adultos. Biblioteca práctica de Abbott. Laboratorios Argentina 2004.
5. Jellish S, Lien C, Fontenot J, Hall R. The comparative effects of sevoflurane *versus* propofol in the induction and maintenance of anesthesia in adult patients. Anesth Analg 1996;82:479-485.
6. Edmon E, Weiskopf R. Historia de los anestésicos inhalados modernos en farmacología de los anestésicos inhalados; Editorial Intersistemas S.A de C.V, México, D.F., 2002.pp 1-6.
7. Sloan M, Conard P, Karsunky P, Gross J. Sevoflurane *versus* isoflurane: Induction and recovery characteristics with single-breath inhaled inductions of anesthesia. Anesth Analg 1996;82:528-32.
8. Beverly P, Surinder K, Martin B, Scheller M, Wetchler B. A multicenter comparison of maintenance and recovery with sevoflurane or isoflurane for adult ambulatory anesthesia. Anesth Analg 1996;83:314-9.
9. Matute E, López J. Caracterización de los efectos de sevoflurano sobre la transmisión somatomotora espinal nociceptiva y no nociceptiva en médula espinal de ratas recién nacidas: Un estudio electrofisiológico *in vitro*. Neuropharmacology 2003;44:811-816.
10. Beverly P, Lombard L, Roaf E, Drager L, Calalang I y cols. Comparación entre la inducción inhalatoria por capacidad vital, con sevoflurano, y la inducción intravenosa con propofol, para la anestesia ambulatoria en adultos. Anesth Analg 1999;89:623-7.
11. Ashworth J, Smith I. Comparison of desflurane with isoflurane or propofol in spontaneously breathing ambulatory patients. Anesth Analg 1998;87:312-8.
12. Baerdemaeker L, Struys M, Jacobs S, Den Blauwen N, Bossuyt G, et al. Optimization of desflurane administration in morbidly obese patients: a comparison with sevoflurane using an inhalation bolus technique. Br J Anesth 2003;91:638-50.