

Anestesia total intravenosa en fertilidad asistida avanzada

Dr. Carlos Ramírez-Paesano*

* Médico Anestesiólogo Cardiovascular-MTSVA,
Unidad de Fertilidad «UNIFERTES», Clínica
«El Ávila». Caracas, Venezuela.

Abreviaturas:

BIS = análisis biespectral
Ce = concentración en el sitio efecto (Biofase)
Cp = concentración plasmática
FIV = fertilización *in vitro*
MTSVA = Miembro Titular de la Sociedad Venezolana de Anestesiología
SART = The Society of Assisted Reproductive Technology
TCI = Target Controlled Infusion, Infusión Controlada por Diana
TIVA = total intravenous anesthesia
TRA = Técnicas de Reproducción Asistida Avanzada

Solicitud de sobretiros:

Dr. Carlos Ramírez-Paesano
Clínica «El Ávila».
Av. San Juan Bosco con Sexta Transversal, Altamira.
Departamento de Anestesiología, Piso 6,
Área Quirúrgica, Municipio Chacao,
Estado Miranda, Caracas, Venezuela, 1060.
Tel: 0058-212-2761695,
Fax: 0058-212-2618185
E-mail: carrampa@hotmail.com,

Recibido para publicación: 07-02-14.

Aceptado para publicación: 25-03-14.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

El número de procedimientos por año de fertilización *in vitro* y otras técnicas de fertilización asistida avanzadas, han ido incrementando vertiginosamente desde el año 1978 hasta la actualidad debido a múltiples razones médicas, ambientales, económicas, profesionales y culturales propias de sociedad actual. En el presente y mundialmente, la anestesia total intravenosa es la técnica de elección para estos procedimientos debido a que los fármacos de uso actual brindan un óptimo perfil de seguridad clínica, biológica y genética con una mínima afectación en la tasa de fecundación, división celular, tasa de implantación y embarazo. La asociación de midazolam/fentanyl/propofol en bolos o perfusión continua es la técnica más utilizada y preferida por los anestesiólogos debido a su fácil manejo, pocos efectos colaterales y rápida recuperación. La utilización del análisis biespectral es de gran ayuda para su manejo. Recientemente el uso de bombas de Infusión Controlada por Diana para propofol y el uso de remifentanyl están siendo cada vez más estudiados y podría proponerse como alternativa a las tradicionales técnicas con fentanyl o alfentanyl.

Palabras clave: Fertilidad asistida, fertilización *in vitro*, anestesia total intravenosa, sedación, propofol, fentanyl, remifentanyl, infusión controlada por Diana.

SUMMARY

The annual amount of *in vitro* fertilization procedures and other advanced assisted fertilization techniques have been increasing since 1978 until now due to many reasons such as medical, environment, economics, professionals and cultural issues of our society. Today, total intravenous anesthetic is the best option for fertilization procedures because current intravenous agents offer optimal profile about clinical, biological and genetically security with minimal affectation over fecundation rate, cellular division, implantation and pregnancy rate. Midazolam/fentanyl/propofol association is the most used and preferred technique by anesthesiologist because it's easy to use, and has few side effects and provides fast discharges. Bispectral analysis utilization is highly recommended to manage anesthetic. Recently, Target Controlled Infusion pump for propofol administration associated with remifentanyl infusion could be an alternative to traditional techniques with fentanyl or alfentanyl.

Key words: Assisted fertility, *in vitro* fertilization, total intravenous anesthesia, TIVA, sedation, propofol, fentanyl, remifentanyl, target controlled infusion, TCI.

Los procedimientos de fertilización asistida avanzada en la actualidad son unas de las indicaciones prácticamente constantes de anestesia total intravenosa (basada en propofol y un opioide de corta acción), ya que esta técnica anestésica brinda un muy aceptable perfil de bioseguridad sin interferir

en el proceso de desarrollo embrionario y tasa de embarazo, y además, permite que dichos procedimientos sean realizados en forma ambulatoria en laboratorios de fertilidad fuera del área quirúrgica⁽¹⁻⁴⁾. (Las salas de aspiración folicular deben contar con los recursos básicos de seguridad anestésica).

En 1978, el nacimiento del primer bebé por fecundación *in vitro* (FIV)⁽⁵⁾ validó la fecundación extracorpórea y dio pie al desarrollo de las diferentes técnicas de reproducción asistida avanzada (TRA). Desde entonces, el número de procedimientos se ha incrementado exponencialmente, pues los avances metodológicos basados en medios de cultivos secuenciales de embriones, entre otros, han mejorado las tasas de embarazos; así mismo, se ha incrementado el número de pacientes que requieren anestesia para llevar a cabo dichos procedimientos debido a causas multifactoriales tales como médicas, ambientales, económicas, profesionales, laborales y sociales.

La indicación formal de anestesia para todos estos procedimientos es la presencia del dolor durante su ejecución. Las TRA en las cuales la asistencia del anestesiólogo es requerida son:

- Aspiración de folículos ováricos (la obtención de ovocitos es el procedimiento más frecuente).
- Inseminación intrafolicular.
- Aspiración epidídimo-testicular (obtención de espermatozoides).
- Biopsia testicular (diagnóstica y/o para obtención de espermatozoides).
- Dilatación cervical.
- Transferencia intrauterina de embriones (en casos de alteraciones del canal cervical o por razones particulares del paciente, por ejemplo, ansiedad extrema).
- Histeroscopia diagnóstica o quirúrgica.

En los inicios de la FIV, la obtención de ovocitos se realizaba mediante punción ovárica por laparoscopia bajo anestesia general inhalatoria. Esta técnica era relativamente engorrosa y presentaba una tasa de recuperación ovocitaria baja comparándola con la técnica actual. Hoy en día, la obtención de ovocitos se realiza mediante punciones ováricas transvaginales guiadas por ecosonografía bajo TIVA. La recuperación ovocitaria sigue siendo uno de los pasos más estresantes del tratamiento durante la reproducción asistida, tanto para el grupo médico como para las pacientes, ya que éstas últimas llegan frecuentemente ansiosas después de múltiples inyecciones intramusculares o subcutáneas durante el proceso de estimulación hormonal, y todos en general (pacientes, médicos y biólogos) están a la expectativa de una adecuada tasa de recuperación ovocitaria para la FIV.

Los procedimientos anestésicos empleados durante las TRA deben cumplir con los siguientes objetivos: brindar bienestar y confort al paciente, aumentar el éxito del procedimiento (garantizando inmovilidad de la paciente para favorecer el trabajo del ginecólogo), proveer seguridad clínica y biológica, rápida recuperación (son procedimientos ambulatorios)⁽⁶⁾.

Ditkoff y cols. realizaron un reporte sobre los 207 programas de fertilidad registrados en «*The Society of Assisted Re-*

productive Technology (SART)» y consiguieron que el método anestésico más usado (95%) fue TIVA⁽⁷⁾. La combinación más frecuente de medicamentos encontrada fue midazolam, fentanyl y propofol en sedación consciente o TIVA. Otros métodos anestésicos usados con mucho menos frecuencia incluyeron local, regional o general⁽¹⁾.

En los años ochenta, se inició la aspiración folicular vía transvaginal con anestesia paracervical, pero se abandonó rápidamente como método de rutina debido al alto nivel de discomfort del paciente, ya que esta técnica sólo provee anestesia a la pared vaginal y no sobre el lecho ovárico y un alto porcentaje de pacientes requerían sedación adicional. Además, contribuyeron a su desuso el riesgo de absorción sistémica del anestésico local a través del lecho vascular paracervical y la posibilidad de toxicidad de los anestésicos locales por altas concentraciones en el líquido folicular por difusión locorregional⁽⁸⁻¹⁰⁾. Christiaens y cols. realizaron un estudio prospectivo y controlado, comparando 101 mujeres bajo bloqueo paracervical y 101 mujeres bajo anestesia general basada en propofol no encontraron diferencias en las tasas de fertilización, clivaje embrionario, tasas de implantación y embarazos⁽¹¹⁾.

La anestesia neuroaxial es una opción que ofrece un perfil de bioseguridad y exposición farmacológica mínima para los gametos⁽¹²⁾ pero tiene desventajas idiosincrásicas tales como: dificultad para su aplicación, retardo en el inicio del procedimiento, bloqueo motor prolongado, retención urinaria, posibilidad de cefalea post-punción y retardo en el alta del paciente, entre otras^(1,6).

El uso de la anestesia general inhalatoria con óxido nitroso ha reportado efectos adversos en el resultado de las TRA. Gonen y cols. estudiaron el impacto de diferentes técnicas anestésicas sobre el resultado de FIV compararon las tasas de embarazo entre 139 mujeres con anestesia epidural, 120 mujeres con bloqueo paracervical y 173 mujeres con anestesia general inhalatoria con óxido nitroso para aspiración folicular y reportaron una significativa disminución de la tasa de embarazos en el último grupo en comparación a los dos anteriores⁽¹³⁾. Wilhelm y cols. encontraron una reducción significativa de la tasa de embarazos (17.9 versus 30.6%) en pacientes sometidas a anestesia general con isoflurano/N₂O para aspiración folicular en comparación al grupo con TIVA a dosis variables de remifentanyl (0.1-0.4 µg/kg/min). Otros autores⁽¹⁴⁾ han sugerido una influencia negativa de la anestesia general inhalatoria con N₂O sobre la tasa de fecundación y patrón mitótico en los embriones. Estos efectos adversos sobre los resultados reproductivos de la anestesia general pueden estar relacionados con elevaciones en los niveles séricos de prolactina y supresión de la producción de progesterona por el cuerpo lúteo. Por otro lado, la anestesia general inhalatoria es frecuentemente asociada con náuseas y vómitos que pueden retrasar el alta de las pacientes. Por otro lado, usar

anestesia general inhalatoria requeriría en la mayoría de los casos algún tipo de manipulación de la vía aérea, tal y como el uso de máscara facial con cánula orofacial, dispositivos supraglóticos o intubación endotraqueal (la posibilidad de irritación de las vías aéreas es otra desventaja). En general, sigue siendo controvertido el uso del óxido nítrico en TRA, especialmente por sus efectos (teratogénicos) reportados experimentalmente sobre el ADN mediante la reducción en la actividad de la metionina sintetasa y sobre la tasa de embarazos^(1,6). Handa-Tsutsui F y Kodaka M en el 2007 estudiando el efecto del N₂O en los requerimientos de propofol-TCI para aspiración folicular, no encontraron diferencias en la tasa de embarazo en una pequeña muestra de 42 pacientes (n = 23 O₂/aire/propofol, n = 24 O₂/N₂O/propofol)⁽¹⁵⁾.

En la actualidad existen evidencias de tipo experimental y clínico de que los anestésicos endovenosos tales como propofol^(2,4,16-18), midazolam^(19,20), fentanyl⁽²¹⁾, alfentanyl^(22,23), y remifentanyl^(3,24-26) ofrecen un elevado perfil de bioseguridad a nivel celular sin afectación de la tasa de embarazo, y usados en forma apropiada, son la opción anestésica para cumplir los objetivos al inicio señalados.

A partir de finales de la década de los noventa hasta el presente, las técnicas endovenosas ocupan el lugar número uno de mayor aceptación para las TRA. La combinación más frecuentemente usada en los centros de fertilidad mundialmente es midazolam-fentanyl-propofol (con ventilación espontánea y oxígeno suplementario) por ser muy segura en estos pacientes (generalmente son jóvenes y ASA I), cumplir con requerimientos ambulatorios de «Ultra-Fast Track» con un porcentaje muy pequeño de complicaciones o necesidad de hospitalización por causa anestésica^(1,27). En ocasiones existe una línea muy delgada entre la sedación consciente con óptimo control del dolor y anestesia general total endovenosa con necesidad de asistencia ventilatoria temporal; sin embargo, la monitorización con análisis bispectral (BIS) entre 50 y 60 nos dará la respuesta del grado de profundidad anestésica ideal para este procedimiento⁽²⁸⁾.

Debido a que la gran mayoría de las pacientes presentan una carga de emotividad y estrés importante, la aplicación de midazolam inicialmente, a dosis entre 1 a 3 mg (0.04 mg/kg) nos brindaría ansiólisis, ayuda con la amnesia anterógrada y ayuda a disminuir los requerimientos de propofol. Jeong-Yeon Hong y cols. (2003 y 2005) demostraron que a mayor nivel de ansiedad previo a la aspiración mayores son los requerimientos de propofol durante el procedimiento^(29,30). Posteriormente al efecto del midazolam, se administra fentanyl como analgésico entre 1.5 a 2 µg/kg (iniciar con 25 µg titulando hasta llegar de 50-100 µg). Pasados 3 a 5 minutos de la dosis de fentanyl, se inicia el propofol, titulándose progresivamente por bolos de 20 en 20 mg durante 2 a 3 minutos hasta que el paciente llegue a un BIS entre 50-60 o una escala de Ramsay 4/5 manteniéndose una tasa de infusión de

propofol entre 75-150 µg/kg/min. Igualmente puede utilizarse infusión de propofol por TCI iniciándose con Diana de Cp 1.0 µg/mL hasta establecerse una infusión a Cp 2.5-3.5 µg/mL para mantener inmovilidad durante el procedimiento y según escala de sedación o BIS^(1,6). El uso previo de fentanyl combinado al propofol reduce las dosis de mantenimiento de propofol en comparación al propofol solo y reduce tiempo de recuperación de la conciencia y puede ser útil para acelerar el alta⁽³¹⁾.

Con el objetivo de valorar la eficacia de propofol a Cp 2.5 µg/mL en pacientes latinoamericanas (la misma Cp inicial utilizada por Hong J-Y y cols. en el 2003 y 2005 con propofol como agente único) realizamos en UNIFERTES (*in press*) estudio descriptivo en 72 pacientes femeninas, ASA I-II, entre 18 y 50 años sometidas a aspiración folicular vía transvaginal para recuperación ovocitaria. Se administró medicación (5 min. previos) con midazolam 0.04 µg/kg y fentanyl 2 µg/kg y se inició administración de propofol al 1% con bomba de infusión para TCI (Marca Alaris Pk, Cardinal Health 1180 Switzerland) según modelo farmacocinético de Marsh 1.21 Ke0 («modificado») modo plasma fijando una concentración diana inicial de 1.0 µg/mL y se incrementó a razón 0.5 µg/mL cada dos minutos hasta fijar la Cp en 2.5 µg/mL. Una vez llegado al estado de equilibrio en la concentración plasmática, se certificó que permaneciera la ventilación espontánea regular y la saturación de oxígeno por encima de 95% para iniciar el procedimiento de aspiración folicular. Una vez culminada la aspiración se colocó ketoprofeno 100 mg endovenoso a cada paciente. En esta serie el 93% de las pacientes tuvieron un BIS menor de 60, la ausencia de movimientos durante el procedimiento se correlacionó fuertemente con BIS entre 40-50 y el tiempo de recuperación hasta el alta fue en promedio 25 min (min.15-máx. 60 minutos). Queda claramente sugerido que la premedicación con midazolam y fentanyl disminuye los requerimientos de propofol y que una Cp de propofol entre 2.5-3.0 µg/mL pudiera ser suficiente para mantener un BIS entre 40-60 en la población latinoamericana durante la recuperación ovocitaria. Handa-Tsutsui F y Kodaka M en el 2007⁽¹⁵⁾, utilizando propofol con Diprifusor™ (TCI. AstraZeneca, London, UK) determinaron en una serie de 47 mujeres japonesas sometidas a aspiración folicular una Cp95 calculada en 5.1 µg/mL de propofol/O₂ y Cp95 calculada 4.0 µg/mL de propofol usado con 50% N₂O/O₂. Aunque estos resultados no son exactamente extrapolables a nuestra población latinoamericana, parece evidente que el uso de midazolam/fentanyl es más eficiente que el N₂O en disminuir los requerimientos de propofol y con menos efectos adversos sobre el proceso de fertilidad.

También el remifentanyl ha sido demostrado ser útil y seguro para ser usado durante TRA pues facilita la aspiración folicular sin interferir con la calidad de los embriones ni con los resultados finales de fertilización y tasas de embarazos⁽²⁴⁾.

Matsota P y cols. en el 2012⁽³⁾, comparando midazolam/remifentanil con propofol/alfentanil, no consiguieron diferencias en cuanto al número de ovocitos recuperados, madurez de los ovocitos, rata de fertilización y clivaje embrionario, calidad de embriones, tasa de implantación y embarazo.

Coskun D y cols.⁽²⁶⁾ compararon 3 tasas de infusión de remifentanil por TCI (Minto) durante el uso de propofol por TCI (Schnider) para recuperación ovocitaria manteniendo respiración espontánea y determinaron que remifentanil con TCI modo efecto a Ce 1.5 y 2.0 µg/mL junto a propofol a Ce 1.5 µg/mL puede ser superior y con más rápida recuperación que remifentanil a Ce 2.5 µg/mL haciendo la observación del potencial riesgo dosis-dependiente de náuseas y vómitos con el remifentanil. En la sedoanalgesia con TCI propofol/remifentanil es aconsejable para mantener respiración espontánea realizar incrementos de remifentanil titulados en Ce de 0.5 µg/mL y contemplar el uso de analgésicos postoperatorios (el remifentanil no proporciona analgesia residual debido a su

ultra-corto tiempo de vida media en comparación al fentanyl). Estos autores utilizaron paracetamol 500 mg vía oral en el postoperatorio.

Como reflexión, sería interesante realizar una comparación de la técnica tradicional de midazolam/fentanyl/propofol con midazolam/remifentanil/propofol, ambas por TCI, para mantener un BIS 50-60, ver el grado de movimiento durante el procedimiento de aspiración folicular, requerimientos de propofol, tiempo de recuperación, náuseas, vómitos y dolor postoperatorio, grados de satisfacción del paciente y del ginecólogo.

En conclusión, hoy en día el uso de técnicas endovenosas son de elección en las TRA debido a su adecuado perfil de seguridad biológica y clínica, los medicamentos actuales utilizados en TIVA son de fácil manejo, brindan la posibilidad de una muy rápida recuperación y permiten la realización de las TRA con un grado elevado de satisfacción para el paciente y el ginecólogo.

REFERENCIAS

1. Vlahos N, Giannakikou I, Vlachos A, Vitoratos N. Analgesia and anesthesia for assisted reproductive technologies. *Int J Gyn and Obst*. 2009;105:201-205.
2. Huang HW, Huang FJ, Kung FT, Tsai MY, Lin H, Chang SY, et al. Effects of induction anesthetic agents on outcome of assisted reproductive technology: a comparison of propofol and thiopental sodium. *Chang Gung Med J*. 2002;23:513-519.
3. Matsota P, Sidiropoulou T, Batistaki Ch, Ginnaris D, Pandazi A, Krepi H, et al. Analgesia with remifentanil versus anesthesia with propofol-alfentanil for transvaginal oocyte retrieval: a randomized trial on their impact on in vitro fertilization outcome. *MEJ Anesth*. 2012;21:685-692.
4. Ben-Shlomo I, Moskovich R, Golan J, Eyal V, Tabak A, Shalev E. The effect of propofol anesthesia on oocyte fertilization and early embryo quality. *Hum Reprod*. 2000;15:2197-2199.
5. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of the human embryo. *Lancet*. 1978;2:366.
6. Ramírez PC. Anestesia para procedimientos en reproducción asistida. En: Urbina-Lerner Biber. Fertilidad asistida y reproducción. Ed. Med. Panamericana. Caracas. 2008:399-403. ISBN 978-980-6908-16-1.
7. Dittkoff ECX, Pluma J, Selick A, Sauer MV. Anesthesia practices in the United States common to in vitro fertilization (IVF) centers. *J Assit Reprod Genet*. 1997;14:145-147.
8. Hammarberg K, Wikland M, Nilsson L, Enk L. Patients' experience to transvaginal follicle aspiration under local anesthesia. *Ann NY Acad Sci*. 1988;541:135-137.
9. Tsen LC, Arthur GR, Datta S, Hornstein MD, Bader AM. Estrogen induced changes in protein binding of bupivacaine during *in vitro* fertilization. *Anesthesiology*. 1997;87:879-883.
10. Schnell VL, Sacco AG, et al. Effects of oocyte exposure to local anesthetics on in vitro fertilization and embryo development in the mouse. *Reprod Toxicol*. 1992;6:323-327.
11. Christiaens F, Janssenswillen C, Verborgh C, et al. Comparison of assisted reproductive technology performance after oocyte retrieval under general anaesthesia (propofol) vs. paracervical local anaesthesia block: a case controlled study. *Hum Reprod*. 1998;13:2456-2460.
12. Kogosowski A, Lessing JB, Amit A, et al. Epidural block: a preferred method of anesthesia for ultrasonically guided oocyte retrieval. *Fertil Steril*. 1987;47:166-168.
13. Gonen O, Shulman A, Ghetler Y, et al. The impact of different types of anesthesia on *in vitro* fertilization-embryo transfer treatment outcome. *J Assit Reprod Genet*. 1995;12:678-682.
14. Levebvre G, Vauthier D, Seebacher J, et al. *In vitro* fertilization: a comparative study of cleavage rates under epidural and general anesthesia-interest for gamete intrafallopian transfer. *J In Vitro Fertil Embryo Transfer*. 1988;5:305-306.
15. Handa-Tsutsui F, Kodaka M. Effect of nitrous oxide on propofol requirement during target-controlled infusion for oocyte retrieval. *Int J Obst Anesth*. 2007;16:13-16.
16. Tontisirin O, Rojanasakul A, Srisombut C, et al. Propofol anesthesia for transvaginal ultrasound guided oocyte retrieval. *J Med Assoc Thai*. 1996;79:618-623.
17. Alsallil M, Thornton S, Fleming S. The effect of the anaesthetic, Propofol, on in vitro oocyte maturation, fertilization and cleavage in mice. *Hum Reprod*. 1997;12:1271-1274.
18. Rosenblatt MA, Bradford CN, Bodian CA, Grunfeld L. The effect of a propofol-based sedation technique on cumulative embryo score, clinical pregnancy rates and implantation rates in patients undergoing embryo transfers with donor oocytes. *J Clin Anesth*. 1997;9:614-617.
19. Chopineau J, Bazin JE, Terrisse MP, et al. Assay for midazolam in liquor follicular during *in vitro* fertilization under anesthesia. *Clin Pharm*. 1993;12:770-773.
20. Swanson R, Leavitt M. fertilization and mouse embryo development in the presence of midazolam. *Anesth Analg*. 1992;74:549-554.
21. Bruce DL, Hinkley R, Norman PF. Fentanyl does not inhibit fertilization or early development of sea urchin eggs. *Anesth Analg*. 1985;64:498-500.
22. Shapira SC, Chrusasik S, Hoffmann A, et al. Use of alfentanil for *in vitro* fertilization oocyte retrieval. *J Clin Anesth*. 1996;8:282-285.
23. Edwards JA, Kinsella J, Shaw A, et al. Sedation for oocyte retrieval using target controlled infusion of propofol and incremental alfentanil delivered by non-anaesthetists. *Anaesthesia*. 2010;65:453-461.
24. Milanini MN, D'Onofrio P, Melani Novelli Am, et al. Local anesthesia versus intravenous infusion of remifentanil for assisted reproductive technologies. A retrospective study. *Minerva Ginecol*. 2008;60:203-207.
25. Arndt M, Kreienmeyer J, Vagts DA, et al. Remifentanil analgesia for aspiration of follicles for oocyte retrieval. *Anaesthesiol Reanim*. 2004;29:69-73.

26. Coskun D, Gunaydin B, Tas A, et al. A comparison of three different target-controlled remifentanyl infusion rates during target-controlled propofol infusion for oocyte retrieval. *Clinics*. 2011;66:811-815
27. Yasmin E, Dresner M, Balen A. Sedation and anaesthesia for transvaginal oocyte collection: an evaluation of practice in UK. *Hum Reprod*. 2004;19:942-945.
28. Circeo L, Grow D, Kashikar A, Gibson C. Prospective, observational study of the depth of anesthesia during oocyte retrieval using a total intravenous anesthetic technique and the Bispectral index monitor. *Fertil Steril*. 2011;96:635-637.
29. Hong JY, Kang IS, Koong MK, et al. Preoperative anxiety and propofol requirement in conscious sedation for ovum retrieval. *J Korean Med Sci*. 2003;18:863-868.
30. Hong JY, Jee YS, Luthardt FW. Comparison of conscious sedation for oocyte retrieval between low-anxiety and high-anxiety patients. *J Clin Anesth*. 2005;17:549-553.
31. Liu GW, Shi YS, Xu JS, Chen SL, Chen Y. Intravenous propofol combined with fentanyl for anesthesia during ultrasound-guided transvaginal oocyte retrieval. (abstract) *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2004;24:1304-1305.