



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11202



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

**DISMINUCION EN LOS REQUERIMIENTOS ANESTESICOS
EN LA PREMEDICACION CON CLONIDINA VIA ORAL**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA
P R E S E N T A
DRA. SOLEDAD HERNANDEZ HERNÁNDEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. SALOME ALEJANDRA ORIOL LOPEZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. JUANA PEÑUELAS ACUÑA

MEXICO, D.F., FEBREBRO DEL 2005



m 343155



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACION DE TESIS



HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA

DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
Jefe de la División de enseñanza.

DRA. CLARA HERNANDEZ BERNAL
*Profesor Titular del Curso
Universitario de Especialización en Anestesiología*

DRA. ALEJANDRA SALOME ORIOL LOPEZ
Directora de Tesis

DRA. JUANA PEÑUELAS ACUÑA
Asesor de Tesis

NUMERO DE REGISTRO DE PROTOCOLO HJM 1004/04.08.04



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

*Gracias a Dios .Vives en mi y yo para ti.
En cada momento estas presente. Eres mi vida.*

*José Roberto, mi esposo y maestro;
Por tu amor, comprensión y paciencia.
Porque junto a ti es fácil librar las batallas.
Te amo, siempre será así.*

*Mami, me enseñaste a sobreponerme en la adversidad,
a perdonar y dar mi mayor esfuerzo.
Eres la mejor mujer, te amo.*

*Valeria, eres el ángel más lindo que ha tocado la tierra
Se lo mucho que dios me ama al tenerte cerca de mi
Te amo hija.*

CONTENIDO

ANTECEDENTES	01
OBJETIVO	02
HIPÓTESIS	02
MATERIAL Y MÉTODOS	02
TIPO DE ESTUDIO	02
CARACTERISTICAS DE LA POBLACIÓN	02
CALCULO DE LA MUESTRA	03
DEFINICION DE LA VARIABLES	03
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	03
RECURSOS HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS	04
ANALISIS ESTADÍSTICO	04
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	05
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	06
CRONOGRAMA	07
TABLA DE ALEATORIZACION DE LOS GRUPOS	08
RESULTADOS	09
DISCUSIÓN	13
CONCLUSIONES	14
BIBLIOGRAFIA	15

Antecedentes.

El clorhidrato de clonidina es un derivado imidazolínico, químicamente afín a la fentolamina y a la tolazolina. Debe sus acciones hipotensoras a la capacidad de estimular los receptores alfa-2 en el hipotálamo. Estos receptores son inhibidores y provocan depresión de los impulsos que vienen desde los centros vasomotores. Cualquier interrupción de las vías desde los centros vasomotores interfiere con esta acción. Agonista selectivo de los adrenorreceptores alfa-2. Inhibe el flujo simpático central a través de la activación de los adrenorreceptores alfa-2 en el centro vasomotor medular. La clonidina disminuye la presión arterial, la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y produce sedación en relación a la dosis. A diferencia de los opiodes y a diferencia de las benzodiacepinas no potencia la depresión respiratoria con opiodes. Una estimulación directa y transitoria de los receptores adrenérgicos alfa-2 periféricos provocan aumento de la presión arterial transitoria. Puede haber hipertensión arterial de rebote si se discontinúa el medicamento abruptamente. La clonidina suprime los síntomas de privación de opiodes por la inhibición simpática central de receptores alfa-2. La clonidina actúa sobre los adrenorreceptores alfa-2 localizados en las neuronas de las astas posteriores de la medula espinal. También inhibe la liberación de neurotransmisores nociceptivos como la sustancia P (presináptica) y disminuye la despolarización postsináptica. Estos efectos no son antagonizados por la naloxona, pero sí por los antagonistas alfa-2 como la fentolamina. Disminuye la respuesta hemodinámica durante la intubación endotraqueal, reduce los requerimientos de opiodes y anestésicos volátiles, prolonga el efecto de la anestesia regional y mejora la analgesia postoperatoria.

Los agonistas alfa 2 adrenergicos han tomado interés como coadyuvante anestésico, ya que tienen efectos sedantes, analgésicos y simpaticolítico, que origina una disminución en la liberación de catecolaminas como respuesta al estímulo quirúrgico y una menor respuesta hemodinámica a la laringoscopia e intubación endotraqueal (1)

En estudios realizados por Kahoru Nishina, y Shinichi Inomata han reportado disminución en los requerimientos de anestésicos inhalados en pacientes premedicados con clonidina por vía oral en un 15 a 25 % respectivamente.

Idit Matot ha realizado estudios al premedicar niños con clonidina a dosis de 4µg/kg y 2µg/kg vía oral administrada 2 h antes de iniciar la inducción, comprobando una disminución del MAC del sevoflurano al momento de la intubación endotraqueal.

La clonidina puede aumentar la profundidad de la anestesia con sevoflurano, disminuyendo los requerimientos del mismo (3), así como también disminuye los requerimientos y el tiempo para la inducción inhalatoria.

OBJETIVO

Valorar los efectos de la premedicación con clonidina, en los requerimientos de anestésicos inhalados y analgésicos intravenosos.

HIPÓTESIS

La premedicación con clonidina a dosis de $200\mu\text{g}$ vo, disminuye en un 25% los requerimientos transanestésicos de anestésico inhalatorios y opioides a diferencia de los pacientes premedicados con diazepam VO.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes del sexo femenino o masculino que serán sometidos a cirugía de abdomen bajo Anestesia General Balanceada.

TIPO DE ESTUDIO:

Estudio prospectivo, experimental, longitudinal, de fase IV.

GRUPO DE ESTUDIO:

A) CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Se estudiarán hombres y mujeres que serán sometidos a cirugía de abdomen

B) Criterios de inclusión

Pacientes del sexo femenino o masculino

18 a 70 años de edad

Sometidos a cirugía de abdomen.

Peso 45 a 75 kg

C) Criterios de Exclusión

Pacientes con antecedentes de hipertensión arterial, DM, insuficiencia renal, hipotiroidismo, enfermedades psiquiátricas. Enfermedades cardiacas.

Pacientes con tratamiento de antihipertensivos.

Antecedentes de abuso de drogas o tratamiento crónico con opioides.

Alergia a alfa 2 agonistas

D) Criterios de eliminación

Pacientes en las que se presente sangrado excesivo y secundario a este presenten inestabilidad hemodinámica.

Pacientes que presenten reacción anafiláctica posterior a la administración de clonidina

Se solicitará la autorización del Comité de Investigación del Hospital Juárez de México.

Se solicitará el consentimiento informado de cada paciente por escrito.

CALCULO DE LA MUESTRA.

El cálculo de la muestra con una potencia de 90, alfa de .10, y una diferencia del .25 se obtiene una muestra de 63 pacientes por cada grupo.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.

Descripción de las variables:

Variable independiente:

Edad.
Peso
Sexo

Variable dependiente

Cantidad de Halogenado utilizado.
Dosis de analgésico opioide utilizado.

Variables intercurrentes

Frecuencia cardíaca
Tensión arterial.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Las pacientes se dividirán en 2 grupos al azar, cada uno conformado por 62 pacientes, al grupo A se premedicará con clonidina de la forma siguiente: 1.5 horas previas a la cirugía, con el paciente canalizado y previa administración de sol. Hartmann carga de 5ml/kg se premedicará con clonidina a dosis de 200 μ g vía oral con 10mL de agua. (Catapresan, dos comprimidos de 100 μ g cada uno).

El grupo B se premedicará con 10mg de Diazepam vía oral 1.5 horas antes de inicio de la cirugía con 10 ml de agua.

Ambos grupos se manejarán con Anestesia General Balanceada de la misma forma.

En sala de quirófano se realizará monitoreo con, presión arterial no invasiva, EKG continuo en DII, oxímetro de pulso y estetoscopio precordial.

Se realizará el registro de los signos basales en recuperación y posteriormente al ingreso al quirófano, durante la inducción, intubación, y posteriormente a esta cada 15 minutos.

Medicamentos utilizados para la Inducción en ambos grupos:

La inducción se llevará a cabo con los siguientes fármacos en ambos grupos:

Analgesia basal Fentanil (3 μ g /kg/dosis)

Bloqueador neuromuscular Vecuronio (100 μ g/kg/dosis)

Inducción Tiopental (5mg/kg/dosis)

Se ventilara a la paciente con oxígeno a 5L/min con mascarilla facial y se realizará laringoscopia directa, procediendo a la intubación.

Utilizaremos máquina de anestesia, con ventilación controlada por volumen calculando volumen tidal a 10mL/kg, con oxígeno al 100%, FR 12, E:I 1-2. Vaporizador de iso fluorano, el cual previo al inicio del procedimiento anestésico se llenará.

Mantenimiento con oxígeno 3L/min e iso fluorano a 1.2 vol.%, modulando el dial en base a la respuesta hemodinámica del paciente, así como los requerimientos de Fentanyl los cuales serán calculados a ($2\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{dosis}$) por cada bolo administrado.

El uso de bloqueador neuromuscular de requerirse dosis subsecuentes se calculara a dosis de $40\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dosis}$ requerida.

Al concluir el acto anestésico se cuantificará la cantidad de Fentanyl requerido, así como la de iso fluorano. Todos los datos serán recolectados en hojas de registro y posteriormente se realizará el análisis estadístico correspondiente.

Cuantificación de Fentanyl serán en microgramos empleados en todo el acto anestésico. La cantidad de iso fluorano se medirá en base al contenido empleado en el vaporizador.

En aquellos pacientes que se presente hipotensión mayor del 20% de la basal se administrará efedrina bolos de 10 m un máximo de 4 bolos.

Y en los pacientes que presenten bradicardia menor del 20% de la cifra basal, bolo de atropina calculados a dosis de $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dosis}$. Un máximo de 3 bolos.

RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS

Recursos Humanos: Investigador, pacientes.

Recursos Físicos: Hospital Juárez de México. Hoja de registro transanestésico, hojas de registro, máquina de anestesia, vaporizador de iso fluorano, monitor con EKG, oxímetro de pulso, esfingomanómetro, equipo para intubación. Medicamentos: Clonidina, diazepam, Iso fluorano, Fentanyl, Tiopental, Vecuronio, atropina, efedrina, soluciones cristaloides.

Recursos financieros: Serán aportados por el Hospital Juárez de México, a excepción de los comprimidos de Clonidina.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Estadística descriptiva se calcularan las medidas de tendencia central y de dispersión variable de signos vitales, cantidad de halogenado y opioide. Estadística analítica T de Student de la cantidad de halogenado y opioide.

HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO
SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA, TERAPIA RESPIRATORIA Y CLINICA DEL
DOLOR

Protocolo: "Disminución de requerimientos anestésicos en la premedicación con clonidina vía oral".

PACIENTE: _____

DIAGNOSTICO: _____ Cx REALIZADA _____

GENERO: _____ EDAD: _____

GRUPO: _____ NUMERO: _____ EXPEDIENTE: _____

SBasales	S Quiróf	Induccio	15min	30min	45min	60min	75min	90min	105min
TA									
FC									
120min	135min	150min	165min	180min	195min	210min	225min	240min	255min
TA									
FC									

TOTAL DE ISOFLUORANO _____

TOTAL DE FENTANIL _____

ATROPINA: DOSIS _____

EFEDRINA: DOSIS _____

COMPLICACIONES _____

OBSERVACIONES _____

**HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO
SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA, TERAPIA RESPIRATORIA Y CLINICA DEL
DOLOR**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Estudio: "Disminución requerimientos anestésicos en la premedicación con clonidina vía oral."

Se me solicita participar en el estudio que lleva por título "Disminución de requerimientos anestésicos en la premedicación con clonidina vía oral". En el cual se ingresarán 124 pacientes los cuales serán divididos en 2 grupos al azar, a un grupo se darán dos tabletas de un medicamento de nombre catapresan y al otro grupo una tableta de diazepam, el medicamento se tomará 1 hora y media antes de la cirugía. El catapresan y el diazepam son medicamentos que provocan disminución en los latidos cardiacos y la presión arterial, analgesia, disminución del nerviosismo y un poco de sueño. El propósito de este estudio es disminuir la cantidad de medicamentos anestésicos utilizados durante la cirugía. Se me explicó que durante la cirugía puedo presentar una disminución en los latidos cardiacos y la presión arterial, y de presentarse se me administraran medicamentos como la efedrina y atropina los cuales aumentan los latidos cardiacos y la presión arterial.

El ingreso a este estudio es totalmente voluntario, se puede abandonar en el momento que así lo decida sin que esto afecte la atención médica que reciba. Puedo ser eliminado del estudio en el momento que el investigador lo considere. De no aceptar ingresar al estudio se continuara con el manejo anestésico de la forma habitual.

ACEPTO

NO ACEPTO

TESTIGO

TESTIGO

INVESTIGADOR

México, DF a de del 2004.

CRONOGRAMA

Recolección de datos:	Julio, agosto, septiembre del 2003
Realización de protocolo:	Octubre, noviembre, diciembre 2003 Enero, febrero 2004.
Registro de protocolo:	Agosto del 2004.
Captura de pacientes:	Agosto del 2004-Diciembre 2004.
Resultados y estadística:	Enero del 2005.
Impresión:	Enero del 2005.

HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO
SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA, TERAPIA RESPIRATORIA Y CLÍNICA DEL
DOLOR

Protocolo: "Disminución de los requerimientos anestésicos en la premedicación con clonidina vía oral.

	A	B
1	X	
2		X
3	X	
4	X	
5	X	
6		X
7		X
8	X	
9		X
10		X
11	X	
12		X
13		X
14	X	
15	X	
16		X
17	X	
18	X	
19		X
20		X
21		X
22		X
23		X
24	X	
25	X	
26	X	

	A	B
27		X
28	X	
29	X	
30	X	
31		X
32	X	
33		X
34	X	
35		X
36		X
37	X	
38		X
39		X
40		X
41	X	
42	X	
43		X
44		X
45	X	
46		X
47	X	
48		X
49		X
50	X	
51		X
52		X

	A	B
53	X	
54	X	
55		X
56	X	
57	X	
58		X
59		X
60	X	
61		X
62	X	
63		X
64		X
65		X
66	X	
67		X
68	X	
69	X	
70	X	
71		X
72	X	
73		X
74		X
75	X	
76	X	
77		X
78		X

	A	B
79	X	
80		X
81	X	
82		X
83		X
84	X	
85		X
86		X
87		X
88		X
89	X	
90		X
91	X	
92	X	
93	X	
94		X
95		X
96		X
97		X
98		X
99	X	
100		X
101	X	
102		X
103		X
104		X

	A	B
105	X	
106		X
107	X	
108	X	
109	X	
110		X
111		X
112		X
113	X	
114	X	
115	X	
116	X	
117	X	
118	X	
119	X	
120	X	
121	X	
122	X	
123	X	
124	X	

RESULTADOS

Previo autorización del comité de Investigación del Hospital Juárez de México, y carta de consentimiento informado, se incluyeron 126 pacientes de ambos sexos, sometidos a cirugía de abdomen divididos en dos grupos asignados de forma aleatoria, el grupo A Se premedicó con clonidina 200 µg vía oral, el grupo B con Diazepam 10 mg vía oral ambos hora y media previa a la realización de la cirugía. Las características de ambos grupos fueron semejantes con distribución similar en género; como lo muestra la tabla 1. La media de la edad fue de 42.4 años para los dos grupos. La diferencia en relación al tiempo anestésico con media de 112min en el grupo A y media de 136min en el grupo B. Igual que el tiempo quirúrgico; media de 76min para el grupo A y 104min en el grupo B.

CARACTERISTICAS DE LA POBLACION

TABLA 1

	GRUPO A		GRUPO B	
GENERO	FEM	43	FEM	42
	MASC	15	MASC	16
EDAD	MAX	70	MAX	76
	MIN	18	MIN	18
TIEMPO ANESTESICO	MAX	200	MAX	285
	MIN	40	MIN	30
TIEMPO QUIRUGICO	MAX	180	MAX	250
	MIN	25	MIN	30

La tabla 2 y 3 muestra el consumo de isoflurano y fentanyl en ambos grupos, así como el empleo de atropina que fue mayor en el grupo A, estos pacientes mostraron una disminución del 20% en la frecuencia cardíaca basal. La efedrina se empleo en 4 pacientes del grupo A, estos pacientes mostraron una disminución mayor del 20% en la tensión arterial basales. En el grupo B no fue necesaria la administración de efedrina en ningún paciente.

FARMACOS EMPLEADOS EN EL GRUPO A				
TABLA 2				
FARMACO	ISOFLURANO	FENTANYL	ATROPINA	EFEDRINA
MAXIMO	30 ml	650 µg	600 µg	10 mg
MINIMO	9 ml	100 µg	400 µg	5 mg

TABLA 2

FARMACOS EMPLEADOS EN EL GRUPO B				
TABLA 3				
FARMACO	ISOFLURANO	FENTANYL	ATROPINA	EFEDRINA
MAXIMO	60 ml	800 µg	500 µg	
MINIMO	12 ml	100 µg	500 µg	

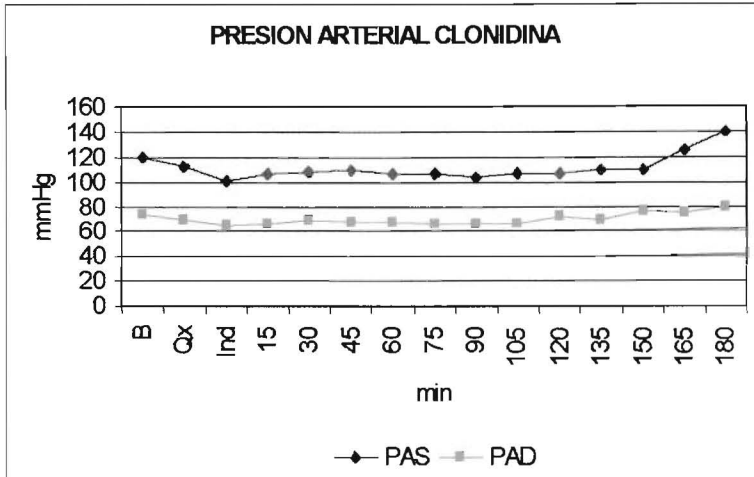
TABLA 3

		HORAS	ISOFLURANO	FENTANYL
MAXIMO	GRUPO A	3.33 h	9 ml/h	195 µg/h
	GRUPO B	4.75 h	12.63 ml/h	168 µg/h
PROMEDIO	GRUPO A	1.89 h	10.52 ml/h	124.17 µg/h
	GRUPO B	2.26 h	11.64 ml/h	130.28 µg/h
MINIMO	GRUPO A	0.66 h	13.63 ml/h	151.51 µg/h
	GRUPO B	0.5 h	24 ml/h	200 µg/h

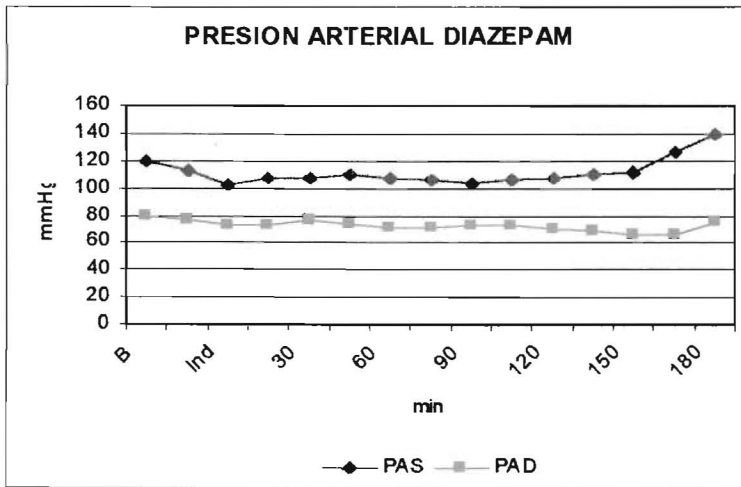
TABLA 4. Compara los requerimientos de fentanil e isoflurano por hora

TABLA 4. Se comparo el consumo de los anestésicos por hora, los pacientes con mayor número de horas (3.33 a 4.75 h) del grupo premedicado con clonidina mostraron una disminución del 28 % de isoflurano a diferencia en el consumo del fentanil en el que este grupo requirió dosis mayores del opioide en un 13%. A un mínimo de horas (0.66 a 0.5 h) se presentaron los menores requerimientos de halogenado en el grupo A una disminución del 43% comparado con el grupo B, los requerimientos de fentanil disminuyeron el 24%. En horas promedio (1.89 – 2.26 h) disminuyó el 10% de isoflurano y 5% de fentanil en el grupo A.

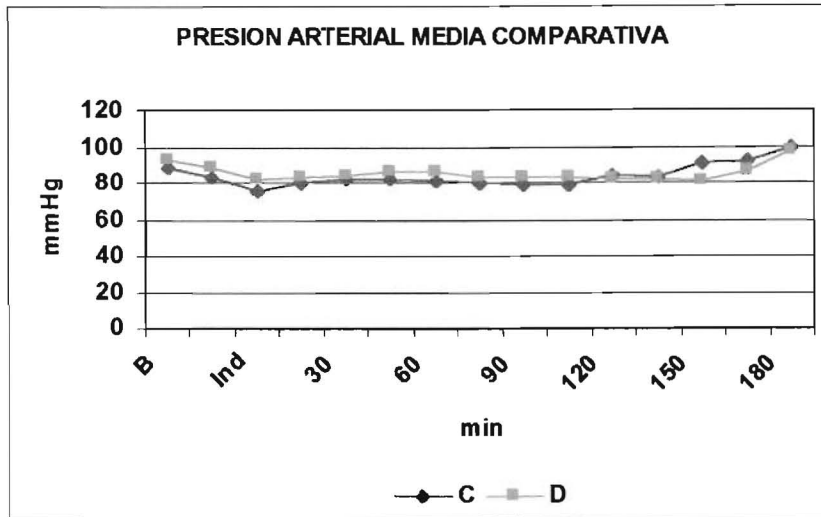
No existió diferencia en relación a la tensión arterial en ambos grupos, como se observan en las gráficas 1 y 2.



GRAFICA 1.

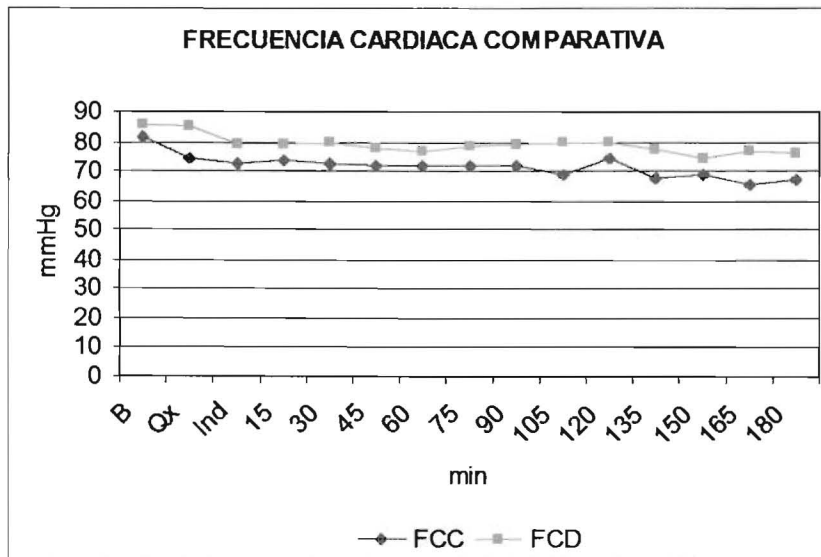


GRAFICA 2.



GRAFICA 3.

Presentaron diferencia entre ambos grupos en relación a la frecuencia cardiaca la que se mantuvo en valores menores en el grupo A, con una disminución del 18% de la basal a diferencia del grupo B con una disminución del 8%.



GRAFICA 4.

DISCUSIÓN

Los agonistas alfa 2 adrenérgicos han tomado interés como coadyuvante anestésico, ya que tienen efectos sedantes, analgésicos y simpaticolíticos, que origina una disminución en la liberación de catecolaminas como respuesta al estímulo quirúrgico y una menor respuesta hemodinámica a la laringoscopia e intubación endotraqueal (1)

En estudios realizados por Kahoru Nishina, y Shinichi Inomata han reportado disminución en los requerimientos de anestésicos inhalados en pacientes premedicados con clonidina por vía oral en un 15 a 25 % respectivamente, pero no reportan el tiempo anestésico ni relacionan el consumo de anestésicos por hora. Nosotros encontramos una disminución de isoflurano en relación al tiempo anestésico, dicha reducción se presentó desde un 28, 10 y 43% en tiempo anestésico; máximo, promedio y mínimo, respectivamente, con respecto al halogenado. Mostrando así que la disminución en horas promedio no es clínicamente significativa. Los menores requerimientos de isoflurano se presentaron en los pacientes con tiempos anestésicos menores que van desde 0.66 a 0.5 h procedimientos muy breves en los cuales se debe considerar el empleo de anestésicos inhalatorios debido a su costo.

Idit Matot y Gabriel AH, Faryniak ha realizado estudios al premedicar niños con clonidina a dosis de 4µg/kg y 2µg/kg via oral administrada 2 h antes de iniciar la inducción, comprobando una disminución del MAC del halogenado al momento de la intubación endotraqueal y los requerimientos transanestésicos, estos autores no reportan la cantidad en la disminución del consumo.

Los requerimientos de fentanyl en tiempo promedio disminuyó un 5% en los valores promedio, a diferencia del halogenado se observaron requerimientos mayores en tiempos prolongados en comparación con el grupo B, la mayor disminución se observó en tiempos breves hasta un 24%.

La diferencia en los requerimientos de isoflurano en relación al tiempo fue mayor a un mínimo de horas para el grupo A. Ya que en tiempo promedio ambos grupos requirieron prácticamente la misma cantidad de anestésico. Lo mismo sucedió con el fentanyl se observó reducción mayor de los requerimientos en tiempo mínimo con respecto al grupo A.

CONCLUSION

La premedicación con clonidina a dosis de 200 µg vía oral disminuye los requerimientos anestésicos en relación al tiempo anestésico, siendo mayor en procedimientos de corta duración, a pesar de que estadísticamente es significativo, clínicamente no se observa una disminución significativa. Es importante valorar el uso de otros fármacos anestésicos para este tipo de cirugías, se debe tomar en cuenta que el costo de los anestésicos inhalatorios es mayor.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Todd Dorman, MD., Effects of clonidina on prolonged postoperative sympathetic response. Crit Care Med 1997, VOL. 25 no. 7 1147-1152
- 2.-Kahoru Nishina MD., Oral clonidine premedication reduces minimum alveolar concentration of sevoflurane for tracheal intubation in children. Anesthesiology, 1997, 87, 1324-07
(0.66 a 0.5 Hrs)
- 3.-Gabriel AH, Faryniak, Clonidine. And adjunct in isoflurane N₂ o /O₂ relaxant anesthesia, effect of EEG power spectra somatosensory and auditory evoked potentials. Anesthesia 1995. 50. 290-6
- 4.-Shinichi Inomata, MD, The effects of clonidine premedication on sevoflurane requirements and anesthetic induction time. Anesth Analg 1999, 89: 204-8.
- 5.-Idit Matot, MD, The effect of clonidine premedication on hemodynamic responses to microlaryngoscopy and rigid bronchoscopy. Anesth Analg 2000, 91. 828-33.