

Rev Bras Anesthesiol. 2013;63(6):456–460



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology
www.sba.com.br



ARTÍCULO CIENTÍFICO

Estudio clínico prospectivo aleatorio sobre el uso de la mascarilla laríngea Supreme® en pacientes sometidos a la anestesia general[☆]

Sara R. Barreira, Camila Machado Souza*, Fernanda Fabrizia, Ana Bárbara G. Azevedo, Talitha G. Lelis, Claudia Lutke

Asignatura de Anestesiología, Dolor y Cuidados Intensivos, Universidad Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Recibido el 5 de julio de 2012; aceptado el 20 de agosto de 2012

DESCRIPTORES

Equipos;
Mascarillas laríngeas;
Complicaciones;
Anestesia general

Resumen

Justificativa y objetivos: Los dispositivos supraglóticos son cada vez más usados como una opción a la intubación traqueal durante los procedimientos electivos de complejidad variable. El objetivo de este estudio, fue evaluar prospectivamente el uso clínico de la mascarilla laríngea Supreme® (MLS) en pacientes sometidas a procedimientos quirúrgicos electivos en la mama y compararlo con el tubo endotraqueal (TE).

Método: Sesenta pacientes fueron sometidas a procedimientos quirúrgicos de la mama bajo anestesia general, y distribuidas aleatoriamente en dos grupos de acuerdo con el dispositivo usado (MLS o TE). Se evaluaron: tiempo de inserción, número de intentos para la inserción, respuesta hemodinámica a la inserción, presencia de sangre en el dispositivo usado, e incidencia de dolor de garganta, disfagia, náuseas y vómitos en el postoperatorio.

Resultados: No hubo diferencia entre los grupos con relación al tiempo de inserción, al número de intentos para la inserción exitosa y a la presencia de sangre en el dispositivo. La frecuencia cardíaca y la presión arterial después de la inserción fueron más elevadas en el grupo TE. La incidencia de dolor de garganta y disfagia después de dos horas de postoperatorio, también fue mayor en el grupo TE. No hubo diferencia en la incidencia y en la intensidad de las complicaciones evaluadas después de seis horas del postoperatorio.

Conclusiones: El uso de la MLS como técnica de acceso a la vía aérea durante la anestesia general en procedimientos quirúrgicos electivos en la mama, es tan seguro y eficiente como la intubación traqueal, con la ventaja de que desencadena una menor respuesta hemodinámica durante su ejecución y una menor incidencia de dolor de garganta y disfagia en las primeras horas del postoperatorio.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia [CC BY-NC-ND](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

[☆]Trabajo realizado en la Universidad Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

* Autor para correspondencia.

E-mail: cmdesouza@uol.com.br (C.M. Souza).

Introducción

La intubación traqueal ha sido hace años la técnica de elección para el control de la vía aérea durante los procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general. Sin embargo, no es un procedimiento exento de riesgos. Las complicaciones relacionadas con la intubación traqueal varían desde eventos como la estenosis de tráquea a otros de menor gravedad, como la ronquera y el dolor de garganta.¹⁻³

Los dispositivos supraglóticos tienen una serie de ventajas con relación al tubo endotraqueal (TE): no necesitan el uso del laringoscopio para su inserción, son menos invasivos y poseen una menor respuesta hemodinámica y una menor manipulación de la vía aérea durante su uso.

La mascarilla laríngea Supreme® (MLS) es un dispositivo supraglótico de uso único que permite la separación funcional de los tractos respiratorio y digestivo a causa de la presencia de un canal accesorio para el drenaje del contenido gástrico. Tiene un formato anatómico, angulado y semirrígido, que facilita su inserción (sin la necesidad de una orientación digital), y el balón diferenciado, que le da una alta presión de sellado y un mejor desempeño durante la ventilación mecánica.^{4,5} El objetivo de este estudio clínico, prospectivo y aleatorio fue evaluar el uso de la MLS en procedimientos quirúrgicos electivos sobre la mama y compararla con el tubo endotraqueal.

Método

Con la aprobación del Comité de Ética en Investigación y con la firma del Término de Consentimiento Informado, 60 pacientes sometidas a procedimientos electivos en la mama (implante de prótesis de silicona, linfadenectomía, cuadrantectomía y mastectomía) se seleccionaron para este ensayo clínico entre agosto y diciembre de 2010. Los criterios de inclusión fueron: edad entre 18 y 60 años, índice de masa corpórea (IMC) por debajo de 30 kg.m⁻² y estado físico P-I o II (según la clasificación de la *American Society of Anesthesiologists*). Quedaron excluidas las pacientes con sospecha de vía aérea difícil, abertura oral menor que 3 cm o riesgo aumentado de broncoaspiración.

Las pacientes fueron ubicadas aleatoriamente en dos grupos divididos con base en una tabla de permutaciones aleatorias generada por computadora. Los grupos TE y MLS, con 30 pacientes cada uno, fueron clasificados de acuerdo con el dispositivo usado para el control de la vía aérea: tubo endotraqueal tamaño 7,5 con balón o mascarilla laríngea Supreme® tamaño 4, respectivamente.

Todas las pacientes recibieron como medicación preanestésica midazolam 2 mg endovenoso después de la venoclisis que se hizo en quirófano. Se instituyó la monitorización estándar con cardioscopía, medidas no invasivas de presión arterial, oximetría de pulso y capnografía. La inducción de la anestesia se hizo con fentanil 3 µg.kg⁻¹, propofol 2,5 mg.kg⁻¹ y atracurio 0,5 mg.kg⁻¹. Después de la ventilación manual bajo mascarilla facial por tres minutos, se inició la inserción del dispositivo. La mascarilla laríngea se insertaba después de haber sido totalmente desinflada y lubricada en su lado posterior con el gel hidrofílico. La inserción se hizo de acuerdo con las instrucciones del

fabricante⁶ por el anestesiólogo responsable del caso, y bajo la supervisión del investigador, médico capacitado en el uso de la técnica que se usaba. Ya el tubo endotraqueal se insertó por medio de una laringoscopia convencional con lámina curva de Macintosh número 3 ó 4. El balón del dispositivo se rellenó con aire hasta obtener la presión de 30 cmH₂O, en el caso del tubo endotraqueal y 60 cmH₂O en el caso de la mascarilla laríngea, confirmadas por medio de un manómetro. El éxito de la inserción era confirmado por la presencia de la expansión torácica visible y por el surgimiento de una curva de capnografía. En el caso de la mascarilla laríngea, el correcto posicionamiento se confirmó enseguida por la ausencia de escape aéreo a través del canal de acceso gástrico durante la ventilación (*bubble test*), y por el paso sin resistencia de una sonda gástrica tamaño 14 lubricada con gel hidrofílico a través del mismo canal.^{7,8} La realización de los test de posicionamiento no fue contabilizada en el tiempo de inserción de la mascarilla. Sin embargo, en el caso de que uno de los test indicase un mal posicionamiento, la mascarilla se retiraría y la inserción se consideraría un fallo.

La sonda gástrica también fue insertada a través de la orofaringe en las pacientes del grupo tubo endotraqueal y después de la aspiración inicial del contenido gástrico, se mantuvo abierta para el libre drenaje en ambos grupos. La ventilación mecánica se hizo en modo PCV y los parámetros ventilatorios se ajustaron para garantizar el volumen corriente mínimo de 7 mL.kg⁻¹, ETCO₂ por debajo de 45 y saturación periférica de O₂ por encima del 95%.

Los parámetros registrados fueron: tiempo de inserción (tiempo transcurrido entre el inicio de la inserción y el registro de la primera curva de capnografía), número de intentos para la inserción exitosa, respuesta hemodinámica a la inserción (frecuencia cardíaca y presión arterial promedio 30 segundos antes e inmediatamente después de la confirmación de la inserción), y presencia de sangre en el dispositivo usado (laringoscopio, en el caso de la intubación, y la propia mascarilla laríngea al final del procedimiento). En el caso de fallo en la inserción de la mascarilla laríngea después de un máximo de dos intentos, el dispositivo se reemplazaría por el tubo endotraqueal. El intento de inserción se consideraba fallido cuando el dispositivo se retiraba de la boca del paciente antes de ser nuevamente reinsertado. Pequeñas intervenciones como el ajuste de la cabeza, del cuello o el cambio en la profundidad de la inserción de la mascarilla, fueron permitidas para la obtención de la ventilación satisfactoria.⁹ El tiempo de esas intervenciones se contabilizó en el tiempo de inserción.

La profilaxis para náuseas y vómitos se hizo con la dexametasona 4 mg por vía endovenosa después de la inducción anestésica. El bloqueo neuromuscular se invirtió al final del procedimiento con atropina 0,01 mg.kg⁻¹ y neostigmina 0,03 mg.kg⁻¹. Después de la recuperación de la ventilación espontánea y la abertura de los ojos, el dispositivo usado se retiraba. El esquema de analgesia incluyó dipirona 2 g y cetoprofeno 100 mg por vía endovenosa en el intraoperatorio y 1 g de dipirona a cada seis horas y 100 mg de cetoprofeno a cada 12 horas en el postoperatorio.

Todas las pacientes fueron nuevamente evaluadas después de dos y seis horas desde el término del procedimiento, por un observador que no conocía el dispositivo

Tabla 1 Datos demográficos de acuerdo con el grupo

	TE (n = 30)	MLS (n = 30)	p
Edad; años	34 (23-51)	30 (24-45)	0,684
IMC; kg•m ⁻²	21,4 (20,4-22,8)	21,4 (20,2-26,1)	0,856

Datos presentados como mediana (percentil 25-75) o número (porcentaje).

IMC, Índice de masa corpórea; MLS, mascarilla laríngea Supreme; TE, tubo endotraqueal.

Tabla 2 Datos relativos a la inserción del dispositivo de acuerdo con el grupo

	TE (n = 30)	MLS (n = 30)	p
Intentos de inserción; n			1,000
Uno	28 (93,3%)	27 (90%)	
Dos	2 (6,7%)	3 (10%)	
Tiempo de inserción; seg.	48,4 ± 23,2	38,7 ± 21,5	0,102

Datos presentados como número (porcentaje) o promedio ± desviación estándar.

MLS, mascarilla laríngea Supreme; n, número; seg, segundos; TE, tubo endotraqueal.

Tabla 3 Variables hemodinámicas antes y después de la inserción de acuerdo con el grupo.

	Antes de la inserción			Después de la inserción		
	TE (n = 30)	MLS (n = 30)	p	TE (n = 30)	MLS (n = 30)	p
FC; bpm	68 ± 9,1	69 ± 10,5	0,63	81,6 ± 13,3	71,4 ± 11	0,002
PAS; mmHg	95,5 ± 16,7	96 ± 15,8	0,756	121,8 ± 15,9	101,5 ± 16,4	< 0,001
PAD; mmHg	51 ± 13,2	50,7 ± 13,1	0,847	73,7 ± 12,5	56,7 ± 13,5	< 0,001
PAM; mmHg	68 ± 14,8	68,4 ± 13,8	0,976	92,4 ± 16	74 ± 14,1	< 0,001

Datos presentados como promedio ± desviación estándar.

Lpm, latidos por minuto; FC, frecuencia cardíaca; MLS, mascarilla laríngea Supreme; PAD, presión arterial diastólica; PAP, presión arterial promedio; PAS, presión arterial sistólica; TE, tubo endotraqueal.

usado en el intraoperatorio, en cuanto a la presencia de dolor de garganta, episodios de náuseas, episodios de vómitos y disfagia (dificultad para la deglución de saliva). La intensidad de dolor de garganta y la disfagia fueron calculadas en base a una escala numérica de 0 a 10, en donde 0 significaba ausencia de dolor y 10 el dolor más intenso que existe.

Los datos continuos fueron primeramente analizados en cuanto a la normalidad por medio del test de distancia K-S y representados por promedio y desviación estándar (cuando fueron paramétricos) o por mediana y percentil (cuando no fueron paramétricos). En la comparación de los datos de dos muestras independientes se usaron el test *t* de Student no pareado para datos paramétricos y el test de Mann-Whitney para datos no paramétricos. Usamos el test del Xi-Cuadrado (χ^2) para variables independientes en la evaluación de los datos categóricos y esos fueron representados por frecuencia absoluta y porcentaje. Se usó en todo el estudio el riesgo alfa < 5% para cometer error Tipo I o de 1ª especie.

Resultados

Los datos demográficos de las pacientes incluidas en el estudio aparecen en la tabla 1.

El dispositivo se insertó exitosamente en el primer intento, en un 90% de los casos del grupo MLS y 93,3% de los casos del grupo TE ($p = 1.000$). No hubo diferencia entre los grupos con relación al tiempo de inserción. La presencia de sangre fue registrada solamente en un caso del grupo MLS y en ningún caso del grupo TE. Los datos sobre la inserción aparecen en la tabla 2.

Las variables hemodinámicas calculadas antes de la inserción eran parecidas en los dos grupos. Sin embargo, en el período postinserción, el grupo TE presentó mayores valores de frecuencia cardíaca, presiones sistólica, diastólica y promedio, en comparación con el grupo MLS, como está representado en la tabla 3. No hubo fallos o dificultades durante la ventilación mecánica en ninguno de los grupos.

La incidencia de dolor de garganta y disfagia después de dos horas de postoperatorio fue mayor en el grupo TE ($p <$

Tabla 4 Complicaciones después de dos y seis horas del postoperatorio de acuerdo con el grupo.

	2 horas		p	6 horas		p
	TE (n = 30)	MLS (n = 30)		TE (n = 30)	MLS (n = 30)	
<i>Disfagia</i>						
Ausente (EN = 0)	21 (70%)	30 (100%)		24	28 (93,4%)	
Leve (EN = 1 a 3)	8 (26,7%)	0		6	1 (3,3%)	
Moderada (EN = 4 a 7)	1 (3,3%)	0		0	1 (3,3%)	
Grave (EN = 8 a 10)	0	0		0	0	
<i>Dolor de garganta</i>						
Ausente (EN = 0)	23 (76,7%)	29 (96,7%)	0,02	24 (80%)	28 (93,4%)	0,143
Leve (EN = 1 a 3)	6 (20%)	1 (3,3%)		5 (16,7%)	1 (3,3%)	
Moderada (EN = 4 a 7)	1 (3,3%)	0		1	0	
Grave (EN = 8 a 10)	0	0		0	1 (3,3%)	
<i>Náuseas</i>						
Ausente	24 (80%)	24 (80%)	0,797	19 (63%)	24 (80%)	0,218
Presente	6 (20,7%)	6 (20,7%)		11 (38%)	6 (20%)	
<i>Vómitos</i>						
Ausente	28 (93%)	29 (96%)	0,976	27 (90%)	29 (96%)	0,580
Presente	2 (6,9%)	1 (3,3%)		3 (10,3%)	1 (3,3%)	

Datos presentados como número (porcentaje). Náuseas y vómitos registrados como presente/ausente. Disfagia y dolor de garganta registrados de acuerdo con la intensidad evaluada según la escala numérica de dolor (EN) de 0 a 10.

0,005). No hubo diferencia en la incidencia y en la intensidad de las complicaciones evaluadas en ambos grupos después de seis horas del postoperatorio. La tabla 4 representa la distribución de las complicaciones encontradas después de dos y seis horas del postoperatorio.

Discusión

Este estudio demostró que la mascarilla laríngea Supreme® reemplaza con seguridad y eficiencia el tubo endotraqueal en el control de la vía aérea durante la anestesia general en procedimientos quirúrgicos de mama. El interés del anesthesiólogo por las técnicas menos invasivas de acceso a la vía aérea es cada vez más expresivo. En censo realizado recientemente en Inglaterra con la participación de 309 hospitales del sistema público de sanidad, arrojó un 56,2% de los procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general hechos con un dispositivo supraglótico.¹⁰ Ése es un cambio fuerte en el paradigma de que la intubación traqueal sea la técnica más adecuada para garantizar una vía aérea patente durante la ventilación con presión positiva y especialmente durante los procedimientos quirúrgicos electivos.

La sustitución del tubo endotraqueal por una mascarilla laríngea como dispositivo primario para establecer la ventilación durante la anestesia general es una tendencia que ha obtenido campo frente al gran avance de esa categoría de dispositivos en la última década, y de los beneficios de poder evitar la manipulación de la vía aérea. La técnica de inserción de la MLS es sencilla, dispensa el uso de herramientas auxiliares y el éxito, tanto en la inserción como en el mantenimiento de la ventilación, es equivalente al de la

técnica estándar (entubación traqueal), conforme a los que demuestran los resultados de este estudio.

Desde su invención, al inicio de la década de 1980, la mascarilla laríngea ha venido sufriendo modificaciones en su proyecto. La incorporación del canal de acceso gástrico, presente en la MLS, fue tal vez la innovación de mayor impacto en su funcionalidad.^{11,12} La presencia de ese canal permite la separación funcional entre el tracto gastrointestinal y el tracto respiratorio. Además, a través de ese canal se puede hacer una serie de test que permiten confirmar el correcto posicionamiento del dispositivo después de la inserción.^{7,8} Los cambios en el formato de la mascarilla y de su balón han hecho con que el sello del dispositivo sea más eficiente, mejoraron su desempeño durante la ventilación mecánica y posibilitaron la sustitución del tubo traqueal en procedimientos de diferentes grados de complejidad.^{13,14} Este estudio demuestra que la ventilación mecánica se mantiene satisfactoriamente con la MLS en el trascurso de toda la operación, pese a los cambios transitorios que pueden ocurrir en la complacencia torácica provenientes de la manipulación quirúrgica y de otros factores.

Un metaanálisis que juntó 29 ensayos clínicos prospectivos y randomizados demostró que los pacientes sometidos a la anestesia general con el uso de la mascarilla laríngea, tienen menos chances de desarrollar ronquera, tos y laringoespasma durante el despertar cuando se les compara con los pacientes sometidos a la intubación traqueal.⁶ Nuestro estudio demostró también una mayor incidencia de dolor de garganta y disfagia en las pacientes en las cuales se usó el tubo endotraqueal en las primeras dos horas post-cirugía. Ese hallazgo está tal vez relacionado con las características inherentes a la técnica de acceso a la vía aérea usada, una vez que la presencia de sangre en los

dispositivos, interpretada aquí como siendo una señal indirecta de una manipulación traumática, no podría justificar la incidencia de esas complicaciones en el postoperatorio, ya que fue una prevalencia rara observada justamente en el grupo MLS, en donde la incidencia de dolor de garganta y disfagia fue menor.

Las náuseas y los vómitos en el postoperatorio (NVPO) son complicaciones a menudo encontradas en pacientes sometidas a la anestesia general, y son particularmente preocupantes dentro del contexto de los procedimientos ambulatoriales, una vez que terminan siendo los responsables de una buena parte de los ingresos no previstos en ese grupo de pacientes. Aunque diversos autores hayan intentado correlacionar la técnica de control de la vía aérea con esas complicaciones, los resultados son muy variables.^{6,9,15} Este estudio es una evidencia más de que tal vez la incidencia de NVPO no queda afectada por el dispositivo elegido para el acceso a la vía aérea, una vez que la incidencia de esas complicaciones fue muy pequeña y sin correlación con el dispositivo usado. La respuesta hemodinámica desencadenada por la intubación traqueal es mucho más intensa cuando se le compara con la que está relacionada con la inserción de la mascarilla laríngea, conforme a lo que demuestran nuestros resultados. Ese hecho está probablemente relacionado con una mayor manipulación de la vía aérea durante la realización de la intubación traqueal por medio de la laringoscopia directa. Esa mayor respuesta hemodinámica también se correlaciona con una mayor liberación de catecolaminas y puede ser preocupante en pacientes con reserva cardiovascular reducida o de alto riesgo cardíaco.^{16,17}

Se hace necesario enfatizar que este estudio se limitó a calcular una población muy específica: pacientes del sexo femenino, sin comorbilidades relevantes y sometidas a procedimientos quirúrgicos sencillos y relativamente cortos. Eso impide la extrapolación de los resultados obtenidos para pacientes del sexo masculino e incluso procedimientos más complejos, más largos o incluso también realizados fuera de la posición supina. Además, el uso de rutina de analgésicos y antiinflamatorios en el postoperatorio puede haber perjudicado la evaluación de algunas de las complicaciones postoperatorias, como la disfagia y el dolor de garganta en el período después de seis horas. Es posible que la intensidad de esas complicaciones esté atenuada por el efecto de esos agentes.

Frente a los resultados presentados, podemos concluir que la MLS como técnica de acceso a la vía aérea durante la anestesia general en procedimientos electivos de la mama, fue tan segura y eficiente como la intubación traqueal, con la ventaja de desencadenar una menor respuesta hemodinámica durante su ejecución y una menor incidencia de dolor de garganta y disfagia en las primeras horas del postoperatorio.

Conflicto de interés

Los dispositivos supraglóticos usados en este estudio fueron una donación de la empresa GabMed Produtos Específicos

Ltda, distribuidora de la marca LMA® en el Estado de São Paulo.

Referencias

1. Stauffer JL, Olson DE, Petty TL. Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheotomy. *Am J Med.* 1981;70:65-76.
2. Grillo HC, Donahue DM, Mathisen DJ. Postintubation tracheal stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109:486-93.
3. Ferdinende P, Kim D. Prevention of postintubation laryngotracheal stenosis. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1995;49:341-6.
4. Verghese C, Ramaswamy B. LMA-Supreme™ - A new single-use LMATM with gastric access: a report on its clinical efficacy. *Br J Anaesth.* 2008;101:405-10.
5. Timmermann A, Cremer S, Eich C. Prospective clinical and fiberoptic evaluation of the Supreme laryngeal mask airway™. *Anesthesiology.* 2009;110:262-5.
6. Yu SH, Beirne OR. Laryngeal mask airways have a lower risk of airway complications compared with endotracheal intubation: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:2359-76.
7. O'Connor CJ, Davies SR, Stix MS. "Soap bubbles" and "gauze thread" drain tube tests. *Anesth Analg.* 2001;93:1078-82.
8. Brimacombe JR. ProSeal LMA for ventilation and airway protection. En: Brimacombe JR. *Laryngeal mask anesthesia.* 2.a ed. Londres: WB Saunders; 2005. p. 528-30.
9. Kumagai A, Iwasaki H, Kawana S, et al. Laryngeal mask airway does not reduce the incidence of post-operative nausea and vomiting after gynaecological surgery. *Anesth Analg.* 1996; 81:S255.
10. Cook TM, Woodall N, Frerk C. Major complications of airway management in the UK: results of the 4th National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists and the Difficult Airway Society. Part 1: Anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2011;106: 617-31.
11. Brain AIJ, Verghese C, Strube PJ. The LMA "ProSeal": a laryngeal mask with an oesophageal vent. *Br J Anaesth.* 2000;84:650-4.
12. Brimacombe JR, Keller C. The ProSeal laryngeal mask airway. A randomized crossover study with the standard laryngeal mask airway in paralyzed, anesthetized patients. *Anesthesiology.* 2000;93:104-9.
13. Ali A, Canturk S, Turkmen A et al. Comparison of the laryngeal mask airway Supreme and laryngeal mask airway Classic in adults. *Eur J Anaesthesiol.* 2009;26:1010-4.
14. Abdi W, Amathieu R, Adhoum A, et al. Sparing the larynx during gynecological laparoscopy: a randomized trial comparing the LMA Supreme and the ETT. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54:141-6.
15. Hohlrieder M, Brimacombe J, von Goedecke A, et al. Postoperative nausea, vomiting, airway morbidity, and analgesic requirements are lower for the ProSeal laryngeal mask airway than the tracheal tube in females undergoing breast and gynaecological surgery. *Br J Anaesth.* 2007;99: 576-80.
16. Zhang GH, Xue FS, Sun HY, et al. Comparative study of hemodynamic responses to orotracheal intubation with intubating laryngeal mask airway. *Chin Med J.* 2006;119:899-904.
17. Lim Y, Goel S, Brimacombe JR. The ProSeal laryngeal mask airway is an effective alternative to laryngoscope-guided tracheal intubation for gynaecological laparoscopy. *Anaesth Intensive Care.* 2007;35:52-6.