

2do. Premio Nivel B

Hospitales III y II

**"Fentanyl Intratecal para Analgesia
Obstétrica en un Hospital de
Ayacucho"**

Autores:

- Dr. Walter Amilcar Ocaña Vidal
 - Dr. Oscar Justo Miguel Tapia Salinas
 - Obst. Rosa Cecilia Paucar Amaú
- Hospital II Huamanga
Gerencia Departamental Ayacucho

RESUMEN

Nuestro objetivo fue establecer si Fentanyl Intratecal ofrece una adecuada alternativa de costo beneficio frente a otras opciones clásicas y recientes de analgesia obstétrica con mínimo efecto secundario, en nuestro hospital con limitada cobertura de anestesia.

Pacientes de bajo riesgo mayores de 35 semanas de gestación con 5 ó más centímetros de dilatación se les administró intratecal 25 ug. de Fentanyl más de 2.5 mg de bupivacaina. Por un periodo de cinco meses se hizo una revisión retroactiva a todos los pacientes que recibieron analgesia intratecal, comparando con el subsiguiente paciente de bajo riesgo no recibió analgesia.

Se colocó analgesia a 30 pacientes (15% del total de partos). En ambos grupos no hubo diferencias significativas, en cuanto al índice de cesáreas, APGAR al nacer. Tres pacientes (10%) requirieron vacuum en el grupo de estudio, fue ligeramente superior que 1 (3%) de grupo control.

El promedio del progreso de labor no fue afectado. Significativamente más pacientes que usaron analgesia experimentaron prurito. No se presentó otros efectos secundarios. Veintinueve (97%) de los 30 pacientes reportaron excelente alivio de dolor, uno fue satisfactorio.

En nuestro hospital con limitados servicios de anestesia, Fentanyl intratecal ofrece excelente alivio de dolor con manejables efectos secundarios y sin efectos adversos al alta.

Palabra Clave: Fentanyl Intratecal, Analgesia Intratecal.

SUMMARY

Our purpose was to establish if Fentanyl Intratecal es a valid alternative versus other classic options in obstetric analgesic drugs, with low secondary effects; in our hospital with limited capacity in anesthesia.

We use Fentanyl 25 ug. plus bupivacaina intratecal in patients with low risk, with more than 35 weeks of pregnancy with 5 or more cms of dilatation.

Then we compared results during 5 months versus patients with no analgesic treatment.

We used analgesic treatment to 30 patients (15% from all born). Results:

- No important differences in APGAR, and in number of cesarys.
- Three patients (10%) needad vacuum. One (3%) in the control group.
- The progress promedy was not affected.
- Twenty nine (97%) patients reported no pain.

So in our hospital Fentanyl Intratecal is useful; and offers good results to control pain.

Word Key: Fentanyl Intratecal, Intratecal Analgesic

OBJETIVO

El objetivo del estudio es establecer si el uso de Fentanyl intratecal como único opioide para analgesia obstétrica ofrece una adecuada alternativa de costo y efectividad frente a otras opciones como la clásica analgesia epidural y la más reciente combinada espinal epidural en nuestro hospital con limitada cobertura de anestesia.

INTRODUCCIÓN

En 1979, Behar y Col. y Wang y Col. introdujeron el concepto de administración de morfina epidural e intratecal respectivamente, para analgesia de pacientes de dolor crónico, subsiguientemente creando una excelente área de investigación en analgesia obstétrica. Opiodes intratecales ofrecen muchas ventajas como la analgesia sin bloqueo motor y poco o ningún bloqueo simpático.

Inicialmente la administración de morfina intratecal para analgesia de labor no fue popular, los beneficios de una única inyección de morfina 0.5 a 2.0 mg no fue exenta de problemas o tardaba de iniciar la analgesia en (30 a 45 minutos), falta de anestesia perianal, probable cefalea post punción y frecuente ocurrencia de efectos adversos como (prurito severo, náuseas, depresión respiratoria), por lo que de este método fue tempranamente abandonado. Un mejor entendimiento de la farmacología de opioides ha renovado el interés en estos medicamentos como una alternativa en el método de analgesia de labor. El concepto de agregar opioides de gran liposolubilidad, Fentanyl 25 ug a la morfina 0.25 mg fue introducido en un estudio por Leighton y Col. Subsecuentes investigaciones sobre la farmacocinética de varios opioides administrados intratecales (Fentanyl, Sulfentanyl, Petidina, Meperedina), han encontrado que la dosis - respuesta en el 95% de pacientes es de 10 ug para el Sulfentanyl y 25 ug para el Fentanyl, con un tiempo de duración de analgesia de 120 y 90 minutos respectivamente (Hays y Col.).

El dolor durante el primer estadio de labor es relacionado con la contracción repetitiva del útero que resulta en la dilatación cervical. Impulsos nerviosos viajan a través de fibras viscerales aferentes a la médula espinal en los segmentos T₁₀₋₁₂ y L₁. El dolor asociado con el primer estadio es primariamente transmitido por nervios de conducción lentas (fibras C no miélicas) y constituyen el dolor visceral, que es modulado a nivel del asta dorsal de la sustancia gris de la médula espinal.

Durante el segundo estadio de labor un separado mecanismo sucede. La distensión y el estiramiento del periné resulta en estimulación del dolor a través del nervio pudendo y entra al tubo neural en los segmentos $S_{2,4}$; nervios de conducción rápida (fibras milínicas A delta) y transmiten los impulsos relacionados al segundo estadio de labor, resultando el dolor somático.

Analgesia epidural es única en la habilidad de proveer alivio del dolor en el bloqueo de ambos, dolor somático y viscecal y por lo tanto puede proveer adecuada analgesia para todos los estadios. Analgesia es activada por la instilación de agentes anestésicos epidurales a nivel de las raíces nerviosas. Así la analgesia epidural usualmente es suficiente para controlar el dolor en todos los estadios, sin embargo ya que el bloqueo de receptores no es específico, esta analgesia además bloquea nervios eferentes resultando en un bloqueo motor.

Los receptores opioides están densamente concentrados a nivel de la sustancia gelatinosa del asta dorsal de la sustancia gris de la médula espinal; narcóticos intratecales específicamente bloquean los receptores opioides a este nivel e inhiben la transmisión de los impulsos dolorosos viscerales aferentes, ya que el dolor viscecal es modulado a nivel del asta dorsal, los narcóticos intratecales proveen adecuado alivio del dolor visceral, asociado con el primer estadio de labor, pero no afecta el dolor somático, asociado con el dolor durante el segundo estadio de labor.

La analgesia epidural ciertamente tiene ventajas clínicas porque es la que mejor analgesia concede en el segundo estadio del trabajo de parto, pero tiene muchas desventajas como el incremento de riesgo de parto instrumentado, la hipotensión es común, requiere más monitorización por un anestesiólogo y produce bloqueo motor.

Los narcóticos intratecales representan una popular alternativa a la analgesia epidural continua. Desde el uso de narcóticos intratecales el potencial colapso respiratorio y circulatorio es

significativamente reducido, además que el bloqueo motor es insignificante, preservando la participación materna en el parto.

Los proponentes arguyen que los narcóticos intratecales representarán una atractiva opción costo-beneficio para hospitales con limitada cobertura de anestesia. Los detractores sugieren que narcóticos intratecales tienen mucho efecto secundarios (náuseas, prurito) y provee menos alivio del dolor requiriendo medicación analgésica adicional. Narcóticos intratecales en asociación con un adecuado bloqueo pudiéndose transformar en una alternativa tan efectiva como la epidural.

El problema de la posibilidad de la dosis repetida o la adición de otro tipo de analgesia, con los narcóticos intratecales ha obligado al relativo reciente desarrollo de la combinada analgesia espinal epidural que como su nombre lo indica es un híbrido de los dos procedimientos y se llama "Walking epidural", combinado espinal epidural analgesia, combina la aplicación de narcótico intratecales con la simultánea colocación de un catéter epidural. Tal acceso permite programar la analgesia por fases, si el inicial alivio proveído por la medicina intratecal es insuficiente, la anestesia epidural puede entonces ser aplicada de acuerdo al requerimiento, pero también es un procedimiento reservado para el uso con un adecuado equipo y cobertura de anestesia.

Por estas razones en el presente estudio, pretendemos demostrar la utilidad como analgesia obstétrica, de una sola inyección intratecal de Fentanyl para los hospitales de primer nivel con poca cobertura de anestesia, como el nuestro.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estableció un protocolo conjunto del servicio de obstetricia y anestesiología del hospital de ESSALUD de Ayacucho para la inyección intratecal de Fentanyl y Bupivacaina para analgesia obstétrica a pacientes de bajo riesgo mayor de 35 semanas de gestación en fase activa de labor mayor o igual a 5 cm de dilatación; a todos los pacientes se les realizó ruptura artificial de membranas, en caso de tener líquido amniótico verde espeso eran excluidas del grupo de estudio.

Todos los procedimientos fueron realizados por uno de los anestesiólogos con que contamos. Se usó para la punción aguja 27 x ½ punta quincke (Dickinson). Fentanyl 25 ug más 2.5 mg de Bupivacaina libre de preservantes fueron inyectados en el fluido espinal en el espacio intervertebral L₄ - L₅. Para el expulsivo si el caso ameritaba colocamos bloqueo pudendo o anestésico local. Una obstetriz del servicio monitorizó de rutina los latidos cardiacos fetales, signos vitales y la frecuencia respiratoria los que fueron registrados cada 15 min. por 2 horas, después horario por 16 horas. Clorofeniramina se administró en los pacientes que tuvieron prurito marcado.

Se realizó una revisión de todos los pacientes que recibieron Fentanyl intratecal por un tiempo de 5 meses de diciembre del 2001 a abril del 2002. El siguiente paciente de bajo riesgo que tuvo trabajo de parto después de cada paciente que recibió Fentanyl intratecal fue seleccionado como control. Edad, paridad, estado de dilatación del cervix en el momento de la administración fueron registrados, así como APGAR del recién nacido, la progresión del trabajo de parto y el tipo de parto.

Anotaciones de la obstetriz o el médico fueron revisados para identificar efectos tales como hipotensión, cefalea, depresión respiratoria, retención urinaria, prurito y vómito. El alivio del dolor fue anotado en la historia clínica, como excelente, satisfactorio de acuerdo a una escala visual de analgesia.

TABLA I
CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES DE ESTUDIO Y CONTROL

	GRUPO INTRATECAL	GRUPO CONTROL
Edad	23 - 38	22 - 40
Paridad	1 - 3 (15 nulíparas)	1-7 (10 nulíparas)
Edad gestacional	37 - 42	37 - 42
Dilatación cervical	5 - 7	NR.
Índice de progreso de dilatación	06 -9 cm./hr (29-90')	NR.

NR, no registrado

Fuente: Archivos H. Clínica del Hospital de Ayacucho

TABLA II
METODO DE PARTO

	INTRATECAL N° 30	CONTROL N° 30
Total de nacidos	31	30
Partos vaginales	31	29
espontaneo	28 (91%)	28(94%)
vacum	3 (9%)	1 (3%)
forceps	0	0
Cesáreas	0	1 (3%)

NR, no registrado

TABLA III
ACENTUACIÓN O INDUCCIÓN DE LABOR

	INTRATECAL	CONTROL
Oxytocina	0	0
inducción	9	8
acentuación	4	3
TOTAL	13 (31%)	11 (33%)
Duración expulsivo	5 - 85 min.	2 - 60 min.

Fuente: Archivos H. Clínica del Hospital de Ayacucho

TABLA IV

COMPLICACIONES

	INTRATECAL	CONTROL
Cefalea	0	0
Prurito	24 (80%)	0
Vómito	0	0
Retención urinaria	0	0
Depresión respiratoria	0	0

Fuente: Archivos H. Clínica del Hospital de Ayacucho

RESULTADOS

Por un periodo de revisión de 5 meses, hubieron 210 partos en el hospital de ESSALUD de Ayacucho. Treinta pacientes (15%) recibieron Fentanyl y Bupivacaina intratecal y son sujeto de este estudio, hubo un paciente que tuvo gemelos par un total de 31 nacidos vivos. El grupo control tuvo 30 nacidos vivos. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad, edad gestacional y paridad entre ambos grupos. Existieron más primigrávidas en el grupo de estudio (15) que en el grupo control (10) TABLA 1. En el momento de la inyección el rango de dilatación fue de 5 - 7 cm y el promedio de dilatación después de la inyección fue de 1.5 a 5 cm por hora.

Treinta y uno de los nacimientos incluido los gemelos fueron obtenidos vaginalmente y no hubieron cesáreas en el grupo de estudio frente a una cesárea del grupo control (Tabla II). Tres pacientes en el grupo de estudio fueron extraídos mediante el vacum (10%), uno por cesárea anterior y dos por posición transversal persistente comparado con 1 en el grupo control (3%). La Tabla III demuestra que no hubo diferencias estadísticas en el uso de ocitocina para la inducción o acentuación de labor entre ambos grupos. El promedio del periodo expulsivo fue más largo en el grupo de estudio que en el grupo control. Los efectos secundarios son enumerados en la Tabla IV, en ambos grupos no

hubieron pacientes con cefalea, vómitos, retención urinaria ni depresión respiratoria. El prurito se presentó en 24 (80%) de los 30 pacientes en estudio, 12 de estos (50%) recibieron tratamiento con Clorofeniramina, una sola ampolla endovenoso; en el grupo control no se presentó prurito. La presión sanguínea antes de la inyección 15,60 y 120 minutos después no hubieron diferencias.

Todos los recién nacidos en ambos grupos tuvieron un score de APGAR de mayor o igual a 7 a los 5 minutos; los pesos de los recién nacidos en ambos grupos de 2500 a 4000 gr y no hubo diferencia significativas.

De los 30 pacientes que recibieron Fentanyl intratecal 29 (97%) reportaron excelente alivio de dolor, uno refirió como satisfactorio. El tiempo más largo que duró la analgesia fue de 90 minutos. Todos los pacientes conservaron la función motora y capacidad para el pujo adecuado.

COMENTARIO

Narcóticos intratecales son una relativa reciente adición en la lista de opción de analgésicos que son recomendables para el manejo de dolor de labor de parto, tradicionalmente la analgesia epidural continua, ha sido usada como referencia standard para proveer confort durante la labor. Narcóticos intratecales representan una segura y eficaz alternativa que provee significativamente rápido alivio de dolor de labor durante el primer estadío de la labor, las drogas que más a menudo se usan para la administración incluye Sulfentanyl, Fentanyl, Meperidina y Morfina. El uso de narcóticos intratecales no afectan la natural progresión del trabajo de parto y no tiene efectos fetales adversos.

Los receptores opioides están densamente concentrados a nivel de la sustancia gelatinosa del asta dorsal de la sustancia gris de la médula espinal, los narcóticos intratecales bloquean a este nivel e

inhiben la transmisión de los impulsos aferente de dolor visceral (T_{10-12}), ya que el dolor visceral es modulado a nivel del asta dorsal, los narcóticos intratecales proveen adecuado alivio del dolor visceral asociado con la primera fase de la labor conservando intacta la función motora, pero no actúa sobre el dolor somático asociado con la distensión perineal durante la segunda fase del trabajo de parto.

Analgesia epidural continua, ha sido considerada la “regla de oro” para el control del dolor obstétrico, ésta tiene muchas ventajas que incluyen alivio del dolor que se puede ampliar en caso de cirugía si fuese necesaria, la satisfacción de la paciente es generalmente buena, además tienen ciertas ventajas clínicas comparada con otras modalidades, esto provee mejor alivio durante el segundo periodo del trabajo de parto, incluso si se requiere parto instrumentado, pero tiene muchas desventajas:

1. Es asociado con un incremento significativamente mayor en el número de partos instrumentados y de trabajo de parto prolongado.
2. Hipotensión es común con analgesia epidural continua, requiere bolos de fluidos antes del procedimiento y a menudo la administración de agentes presores maternos para mantener el flujo sanguíneo útero placentario.
3. Si el agente anestésico fuera inyectado inadvertidamente al intravascular en una vena epidural, convulsiones o muerte puede ocurrir.
4. El bloqueo motor y sensitivo resulta en una reducción en el esfuerzo del expulsivo y generalmente contribuyen en la pérdida de la habilidad para controlar la labor.
5. El equipo de personal e instrumental médico son mayores porque requiere la presencia permanente del anesestesiólogo y/o

ayudantes para monitorizar las complicaciones que puedan presentarse durante el procedimiento, la relación entre analgesia epidural y cesárea es controversial.

A diferencia, cuando se usa narcóticos intratecales el potencial para el catastrófico colapso circulatorio o respiratorio es significativamente más reducido, adicionalmente el bloqueo motor es insignificante, preservando la participación materna en el nacimiento del bebé.

Rust en sus estudios hechos en un hospital comunitario ha demostrado que el uso de narcóticos intratecales Fentanyl o Sulfentanyl más Morfina representan una alternativa viable a la analgesia epidural, la adición de Fentanyl o Sulfentanyl ha resultado en un rápido inicio de acción en el alivio del dolor que se inicia a los cinco minutos y ha incrementado significativamente el uso de este procedimiento. La hidrofílica morfina tiene un lento inicio de acción, pero sus efectos analgésicos duran más tiempo y se consideran como el opioide con mayor potencial de producir efectos secundarios (prurito, vómitos, retención urinaria o depresión respiratoria).

Considerando entonces todas las opciones con que contamos en la actualidad para proveer analgesia en los pacientes en labor de parto son:

1. La reciente combinación espinal epidural.
2. La clásica epidural continua.
3. La inyección única de narcóticos intratecales propuesto por Rust y colaboradores para hospitales de primer nivel.

En el presente trabajo estamos proponiendo una alternativa acorde con nuestra realidad de profesionales y equipos con que contamos. La propuesta es semejante a la planteada por Rust y colaboradores con diferencia que no usamos morfina ni su antídoto por la imposibilidad de conseguirlo en nuestro medio, este hecho

si bien es cierto que nos disminuye el tiempo de analgesia a un tiempo de 90 minutos (que ha sido un tiempo suficiente para lograr el parto en todas nuestras pacientes estudiadas) nos concede la seguridad de no necesitar usar antidotos opioides ya que la morfina es el opioide que más riesgo tiene de generar efectos secundarios severos (prurito, cefalea, retención urinaria y temida depresión respiratoria).

En nuestros pacientes el único efecto secundario o significativo fue el prurito que requirió tratamiento antihistamínico en sólo un 30% de los casos. Grandes dosis de morfina intratecal han sido asociados con disminución del progreso de trabajo de parto y anestesia epidural con gran índice de parto operatorio; en nuestra serie la duración de labor después de la inyección fue de 25 a 90 minutos (1.5 a 5 cm/hr.). El parto operativo (vacum) fue de 10% en grupo estudiado y de 3% en el grupo control; que significa un ligero incremento en la posibilidad de tener que usar vacum de salida en pacientes con analgesia.

En cesáreas no hubo diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos, en el grupo de estudio no se operó a ninguna, mientras que en el grupo control a una paciente.

Las condiciones del recién nacido fueron iguales en ambos grupos de estudio.

El mejor beneficio de la analgesia intratecal en nuestro hospital con un limitado número de anestesiólogos, con obligaciones en las salas de operaciones, fue el manejo práctico, es más fácil traerlos al servicio por el tiempo que requiere colocar la analgesia intratecal (que en promedio fue de 15 minutos) comparado al que requiere la combinada espinal epidural, la epidural continua, que además tiene que contar con monitores. También el hecho de los mínimos cambios cardiovasculares que pueden ser monitorizados por una obstetrix. Estos factores hacen de este procedimiento menos costoso y más atractivo para la realidad de nuestro hospital.

CONCLUSIONES

En resumen Fentanyl intratecal es muy efectivo en el alivio del dolor de parto y las ventajas son:

1. No bloqueo motor.
2. Rápido inicio.
3. Manejo práctico porque requiere menos equipo y personal de anestesia.
4. Reduce costos.
5. Efectos secundarios mínimos, manejables con antihistamínicos comunes.
6. Para un pequeño hospital con limitados servicios de anestesiología el uso de Fentanyl intratecal ofrece una excelente alternativa de costo-beneficio a los otros métodos.

REFERENCIAS

- (n0) Am Fam Physician, Intrathecal Narcotics for labor analgesia. 1997 Aug; Vol. 56 (2), pp. 463 - 70.
- (n1) Fields S.A, Wall EM. Obstetric analgesia and anesthesia. Prim Care 1993; 20:705-12.
- (n2) Arkoosh VA. Spinal anesthesia for labor. In: Norris MC, ed. Obstretic anesthesia. Philadelphia: Lippinncott, 1993:341-55.
- (n3) Benhamou D. Epidural analgesia durign labor: Continuos infusión or patiet- controlled administration? Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol. 1995; 59 (Supl): S55-6.
- (n4) Malone FD, Geary M, Chelmow D, Stronge J., Boylan P., D'Alton ME. Prolonged labor in nulliparas: lessons from the active managemenet of labor Gynecol 1996;88:211-15.
- (n5) Crawford JS. Continuos lumbar epidural analgesia for labour and labour and delivery. Br Med J. 1979; 1:72.4.

- (n6) Sabbe MB, yaksh TL, Pharmacology of spinal opioids. *J. Pain Symptom Manage* 1990;5:191-203.
- (n7) Rust LA, Waring RW, Hall GL, Nelson EI. Intrathecal narcotics for obstetric analgesia in a community hospital. *Am J Obstet* 1994; 170:1643-8.
- (n8) Herpolsheimer A., Schrententhaler J. The use of intrapartum intrathecal narcotic analgesia in a communitybased hospital. *Obstet Gynecol* 1994;84:931-6.
- (n9) Leighton BL, De Simone CA, Norris MC, Ben-David B. Intrathecal narcotics for labor revisited: the combination of fentanyl and morphine intrathecally provides rapid onset of profound, prolonged analgesia *Anesth Analg* 1989; 69:122-5.
- (n10) Zap J., Thome T. Comfortable labor with intrathecal narcotics. *Mil Med* 1995;160:217-9.
- (n11) S  ller Rj, Elliot C. Intrathecal narcotics. *Mil Med* 1995;160:217-9. For solo anesthesia providers. *CRNA* 1995;6:125-8.
- (n12) Kan RE, Hughes SC. Recent developments in analgesia during labour. *Drugs* 1995;50:417-22.
- (n13) Breen TW, Shapiro T., Galss B., Foster - Payne D., Oriol NE Epidural anesthesia for labor in an ambulatory patient. *Anesth Analg* 1993;77:919-24.
- (n14) Hughes SC. Intraspinal narcotics for obstetric analgesia. *West J. Med* 1995;162:54-5.
- (n15) D'Angelo R., Anderson MT, Philip J., Eisenach JC. Intrathecal sufentanil compared to epidural bupivacaine for analgesia *Anesthesiology* 1994; 80:1209-15.
- (n16) Clarke VT. Smiley RM, Finster M. Uterine hyperactivity after Intrathecal injection of fentanyl for analgesia during labor: a cause of fetal bradycardia? (Letter). *Anesthesiology* 1994;81:1083.

- (n17) Norris MC. Complications of labor analgesia: epidural versus combined spinal epidural techniques. *Anesth Analg* 1994; 529-37.
- (n18) Hamilton CL. High sensory block after intrathecal sulfentanil for labor analgesia. *Anesthesiology* 1995;83:1118-21.
- (n19) Moses M., Grant GJ. Hemodynamic effects of intrathecal fentanyl in term parturients. *Anesthesiology* 1994;81 (3A Suppl): A 1150.
- (n20) Wadlands WC, National survey on hospital-based privileges in family practice obstetrics. *Arch Fam Med* 1994; 3:793-800.
- (n21) Shnider SM. Anesthesia for obstetrics. In: Miller RD, ed. *Anesthesia* 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1994:2031-76.
- (n22) Oxorn DC. Obstetric analgesia and anesthesia. Norwalk, Conn: Appleton - Century - Crofts, 1986:437-77.
- (n23) Caldwell LE, Shnidre SM - Subarachnoid morphine and fentanyl for labor analgesia efficacy and adverse effects. *Reg. Anesth* 1994;19:2-8.
- (n24) American College of Obstetricians and Gynecologists. Fetal Heart rate patterns: monitoring, interpretation, and management. ACOG Technical Bulletin N° 207. Washington, D.C.: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1995.
- (n25) Hays RL Respiratory depression after intrathecal sulfentanil during labor. *Anesthesiology* 1994;81:511-2.
- (n26) Newman LM. Muscular spasm in the lower limbs of laboring patients after intrathecal administration of epinephrine and sulfentanil. *Anesthesiology* 1994;80:468-781.