

Rinosinusología y Base de Cráneo

Efectos de la premedicación con ácido tranexámico sobre el campo quirúrgico y la visibilidad en la cirugía endoscópica nasosinusal

Effects of pre-medication with tranexamic acid on the surgical field and visibility in nasosinusal endoscopic surgery

Efeitos da pré-medicação com o ácido tranexâmico no campo cirúrgico e visibilidade na cirurgia endoscópica nasosinusal

Dra. Dalma Álvarez Burgos ⁽¹⁾, Dr. Oscar Paoletti ⁽²⁾

Resumen

Introducción: El sangrado significativo en el campo quirúrgico de la cirugía endoscópica nasosinusal dificulta el reconocimiento de las referencias anatómicas. El ácido tranexámico actúa inhibiendo la interacción del plasminógeno y la fibrina, evitando así la fibrinólisis y estabilizando el coágulo sanguíneo.

Objetivos: Observar los efectos de la premedicación con ácido tranexámico en el campo quirúrgico y la visibilidad durante la cirugía endoscópica nasosinusal, relacionándolo con el tiempo operatorio y el sistema de Boezaart.

Material y método: Se realizó un ensayo clínico aleatorizado y controlado entre los pacientes con indicación de cirugía endoscópica nasal en el período comprendido entre abril y septiembre de 2017. Los pacientes se dividieron en 2 grupos. Uno recibió la administración de 1 g (2 ampollas, "Arotran", marca comercial); el otro grupo no recibió premedicación.

Resultados: Se recolectó una muestra de 28 pacientes intervenidos quirúrgicamente con cirugía endoscópica nasal desde abril hasta septiembre de 2017 en el Servicio de Otorrinolaringología del Sanatorio Allende-Cerro. Dentro de los registros intraoperatorios, el grupo "ácido tranexámico" se asoció a una media de 2,1, en relación a la clasificación del sangrado de campo intropertorio de Boezaart, y una media de 2,4 para el grupo "no ácido tranexá-

mico", siendo esto no estadísticamente significativo con $p=0,2$. Observándose una tendencia que acerca al grado 3 en los casos del grupo "no ácido tranexámico".

Conclusiones: El ácido tranexámico como premedicación en la cirugía endoscópica nasal ha demostrado una tendencia a menor sangrado y mayor visibilidad con respecto a los casos sin premedicación, siendo no estadísticamente significativa hasta el momento, siendo este un reporte preliminar.

Palabras clave: Ácido tranexámico, cirugía endoscópica nasal, clasificación de Boezaart.

Abstract

Introduction: Significant bleeding of the surgical field during functional endoscopic sinus surgery complicates the examination of anatomical structures. Tranexamic acid impairs the interaction between plasminogen and fibrin; therefore, it avoids fibrinolysis and stabilizes the blood clot.

Objective: Observe the effects of premedication with tranexamic acid in the surgical field during functional endoscopic sinus surgery, and its relationship with operative time and Boezaart System.

Material and method: Randomized and controlled clinical trial among patients with indication of functional endoscopic sinus surgery, between April and September 2017. Patients were divided into two groups: one group received 1 gr. tranexamic

⁽¹⁾ Médica residente del Servicio de Otorrinolaringología. ⁽²⁾ Médico del Servicio de Otorrinolaringología. Sanatorio Allende, Sucursal Cerro, Córdoba Capital, Argentina.

Mail de contacto: dalmaal89@gmail.com

Fecha de envío: 13 de septiembre de 2018 - Fecha aceptación: 31 de octubre de 2018.

acid (2 capsules, Arotran™). The other group did not receive medication.

Results: We enrolled 28 patients that underwent functional endoscopic sinus surgery from April to September 2017, in the Otorhinolaryngology department of the "Sanatorio Allende". Regarding intraoperative records, the group "Tranexamic acid" was associated with a mean of 2.1, in relation to the classification of Intraoperative field bleeding from Boezaart; a mean of 2.4 for the "Non-tranexamic acid" group was found, this being not statistically significant ($p= 0.2$). There exists certain tendency that approaches the grade 3 for the "non tranexamic acid" group.

Conclusions: Tranexamic acid as premedication field during functional endoscopic sinus surgery has demonstrated a tendency to less bleeding and greater visibility in comparison to those without premedication. Nonetheless, this was not statistically significant, therefore we consider this is a preliminary report.

Key words: Tranexamic acid, functional endoscopic sinus surgery, Boezaart system.

Resumo

Introdução: O sangramento significativo no campo cirúrgico da cirurgia endoscópica nasossinusal dificulta o reconhecimento das referências anatômicas. O ácido tranexâmico atua inibindo a interação do plasminogênio e da fibrina, evitando a fibrinólise e estabilizando o coágulo sanguíneo.

Objetivos: Observar os efeitos da pré-medicação com ácido tranexâmico no campo cirúrgico e a visibilidade durante a cirurgia endoscópica nasossinusal relacionada ao tempo operatório e ao sistema de Boezaart.

Materiais e método: Foi realizado um ensaio clínico randomizado e controlado em pacientes com indicação de cirurgia endoscópica nasal (SENS) no período de abril a setembro de 2017. Os pacientes foram divididos em 2 grupos. Um recebeu administração de 1 grama (2 ampolas, marca comercial "Arotran").

Resultados: Cerro uma amostra de 28 pacientes submetidos à cirurgia com a cirurgia endoscópica nasal de abril a setembro de 2017, com o Departamento de Otorrinolaringologia Sanatório Allende foi coletado. Dentro dos registro intra-operatório, o grupo de "ácido tranexâmico" foi associado com uma média de 2,1 em relação à classificação de hemorragia intra-operatória campo Boezaart, e uma média de 2,4 para o grupo "não ácido tranexâmico",

sendo esta não estatisticamente significativo com $P 0,2$ Com uma tendência que se aproxima do nível 3, onde o grupo não ácido tranexâmico.

Conclusões: Ácido tranexâmico como pré-medicação em cirurgia endoscópica tem mostrado uma tendência para menos sangramento e maior visibilidade no que diz respeito a casos sem medicação prévia, não sendo estatisticamente significativa. Até agora este é um relatório preliminar.

Palavras-chave: Ácido tranexâmico, cirurgia endoscópica nasal, classificação de Boezaart.

Introducción

La presencia de sangrado significativo en el campo quirúrgico es un factor crítico en el potencial éxito o fracaso de la cirugía endoscópica nasossinusal (CENS).

Un sangrado significativo dificulta el reconocimiento de las referencias anatómicas, ya que oscurece los campos quirúrgicos y no permite la identificación de las rutas de drenaje de los senos.

Se hace difícil distinguir las paredes de las celdas de la lámina papirácea o la base del cráneo, aumentando el riesgo de complicaciones, prolongando el tiempo quirúrgico y realizando, a veces, una cirugía incompleta. ⁽¹⁾ Se han descrito varias intervenciones, como: la colocación del paciente, el uso de agentes vasoconstrictores tópicos, los antibióticos preoperatorios y los esteroides, el cauterio bipolar, la infiltración de la fosa pterigopalatina para intentar reducir la hemorragia intraoperatoria. Estos han sido complementados con el uso de agentes anestésicos hipotensores y técnicas como la anestesia intravenosa total. ⁽¹⁾

Los agentes antifibrinolíticos se describieron por primera vez en 1964 y se han utilizado ampliamente en diversos entornos clínicos desde entonces. Dos derivados sintéticos del aminoácido lisina, el ácido tranexámico [ácido 4-(aminometil) ciclohexanocarboxílico] y el ácido eaminocaproico (EACA, ácido 6-aminohexanoico) han mostrado actividad antifibrinolítica en seres humanos. ⁽²⁾ Ambos agentes se unen al sitio de fijación de lisina del plasminógeno, inhibiendo así la interacción del plasminógeno y la fibrina, evitando la fibrinólisis y estabilizando el coágulo sanguíneo, reduciendo el sangrado general. El ácido tranexámico es entre 6 y 10 veces más potente. ⁽¹⁾

El ácido tranexámico se utiliza para el tratamiento de la amenorrea primaria, el sangrado de los sistemas digestivos y urinarios, la trombocitopenia,

la hemofilia, la enfermedad de Von Willebrand, y en cirugía cardiotorácica. La administración sistémica de ácido tranexámico puede provocar efectos secundarios como visión borrosa, mareos, náuseas, vómitos y cefalea. También es ampliamente utilizado en cirugías traumatológicas, de cabeza y cuello, incluyendo cirugía oral, cirugía parotídea y amigdalectomía.

Para mejorar el estudio y el manejo de la hemorragia intraoperatoria, se necesita un método estandarizado para registrar el sangrado durante la cirugía endoscópica nasal, para lo cual se desarrolló un sistema de clasificación para el sangrado en el campo quirúrgico. ⁽³⁾

Boezaart y colaboradores describieron y validaron el mismo, estableciendo una clasificación de cinco grados. ⁽⁴⁾

Objetivos

- 1) Observar los efectos de la premedicación con ácido tranexámico en el campo quirúrgico y la visibilidad durante la cirugía endoscópica nasosinusal relacionándolo con el tiempo operatorio, volumen de sangrado, sistema de clasificación de Boezaart ⁽⁵⁾, y presión arterial media.
- 2) Determinar las características de los pacientes en relación al: diagnóstico, peso, evolución postoperatoria inmediata y reacciones adversas inmediatas a las 2 semanas y al mes.

Material y método

Se realizó un ensayo clínico no aleatorizado y controlado entre los pacientes con indicación de cirugía endoscópica nasal (CENS) en el período comprendido entre abril y septiembre de 2017.

Se incluyó en el estudio a los pacientes con indicación quirúrgica de CENS, con riesgo quirúrgico dentro de parámetros normales, sin alteraciones hematológicas, ni intolerancia a la Aspirina.

Los criterios de exclusión establecidos fueron los siguientes: Pacientes inmunocomprometidos congénitos o adquiridos, con alergias confirmadas de cualquier tipo que sean y contraindicaciones hematológicas, patologías quirúrgicas con tendencia conocida al sangrado como: papiloma nasal invertido, nasoangiofibroma, entre otros.

En cada caso se registró el diagnóstico que determinó la cirugía y también el peso del paciente.

Los pacientes se dividieron en 2 grupos. El grupo "ácido tranexámico" recibió administración de 1 gr. (2 ampollas, "Arotran", marca comercial) de ácido

tranexámico posterior a la inducción anestésica. Los pacientes del grupo "no ácido tranexámico" no recibieron medicación antes de la cirugía. La asignación de pacientes a cada grupo fue aleatoria.

Todos los procedimientos de la CENS fueron realizados por el mismo médico, que desconocía el grupo al que cada paciente pertenecía al momento de la cirugía.

Los pacientes fueron colocados en la posición inversa de Trendelenburg y se les administró el mismo medicamento anestésico con inducción de 2% de propofol (2 mg/kg) como hipnótico y vecuronio (0,008 mg/kg) como relajante muscular. La anestesia se realizó con sevoflurano (0,5-1,5% en volumen) y remifentanilo, registrándose cada 15 minutos la presión arterial y obteniendo de los mismos la presión arterial media.

Se analizaron los siguientes parámetros durante la cirugía: Campo quirúrgico de acuerdo con la escala de Boezaart et al. (Grado 1: condiciones cadavéricas que requieren de mínima succión; Grado 2: sangrado mínimo que requiere de succión infrecuente; Grado 3: sangrado activo que requiere de succión frecuente; Grado 4: el sangrado cubre el campo quirúrgico después de retirar la succión y antes de que el instrumento pueda ser maniobrado; Grado 5: sangrado no controlado). Sangrado por fuera de la nariz al retirar la succión, obteniendo un valor medio observado por el cirujano cada 15 minutos; volumen de sangre recogido en ml (obtenido de la vacua-colector universal), descontándole la cantidad de líquidos agregados en la cirugía como solución fisiológica; y duración total de la cirugía en minutos (considerando su inicio con la introducción del endoscopio en la cavidad nasal y su finalización con el retiro de los campos quirúrgicos) y la presión arterial media (obtenida del promedio de las cifras tensionales observadas cada 15 minutos durante la cirugía).

Se recolectó una muestra de 28 pacientes. La misma se dividió en grupo "ácido tranexámico" para aquellos pacientes que recibieron la premedicación con un N: 14 y grupo "no ácido tranexámico" sin premedicación con un N: 14.

Se corroboró la homogeneidad de la muestra en relación a la causas etiológicas que determinaron la intervención quirúrgica.

Para el análisis estadístico, las variables cualitativas se trabajaron con frecuencias absolutas (número de casos) y con frecuencias relativas (porcentaje).

Para ver si existía asociación entre las variables, se realizaron pruebas de Chi cuadrado.

Para las variables cuantitativas se utilizaron el promedio y el desvío estándar como medidas descriptivas. Se realizaron tests de normalidad para evaluar la naturaleza de las mismas (tests de normalidad de Shapiro Wilks y de Kolmogorow Smirnov). Una vez definido eso, se utilizaron tests de Wilcoxon, según fuese la hipótesis a probar. Se consideraron significativos los valores de $P < 0,05$. Se utilizó Infostat Profesional Versión Libre.

Resultados

Dentro de los registros intraoperatorios, el grupo "ácido tranexámico" se asoció a una media de 2,1, una mediana de 2 y un desvío estándar de 0,53 en relación a la clasificación del sangrado de campo Intraoperatorio de Boezaart, y una media de 2,4, una mediana de 2,5 con un desvío estándar de 0,67 para el grupo "no ácido tranexámico", siendo esto no estadísticamente significativo con $P: 0,2$. No obstante, se observó una tendencia que acerca al grado 3 en los casos del grupo no ácido tranexámico (Tabla 1).

Tabla 1: Clasificación del sangrado en el campo quirúrgico, según grupo.

	Ác. tranexámico	Medias	D. Estándar	P
Clas. Boezaart	NO	2,42	0,67	0,2
Clas. Boezaart	SÍ	2,14	0,53	

En relación a la clasificación del sangrado intraoperatorio y la duración de la cirugía: 11 de las cirugías duraron 60 minutos siendo clasificadas 7 de estas como Grado 2; 1 cirugía duró 75 minutos, 9 cirugías 90 minutos, siendo 4 clasificadas como Grado 2, y 4 cirugías como Grado 3 y solo 4 duraron 120 minutos, siendo 3 de estas clasificadas como Grado 2 y 1 como 3. La relación entre duración de cirugía y clasificación de sangrado intraoperatorio no fue estadísticamente significativa, siendo $p: 0,89$.

Por otra parte, la relación entre tiempo quirúrgico y grupo "ácido tranexámico" evidenció una media de 79 minutos y el grupo "no ácido tranexámico" una media de 82 minutos, siendo esta relación no estadísticamente significativa, con $p: 0,75$.

El volumen de sangrado medido en centímetros cúbicos (CC) para el grupo "ácido tranexámico" evidenció una media de 143,1 CC, con un desvío estándar de 64,5, siendo su volumen mínimo promedio 20 CC y máximo de 250 CC. Y para el grupo "no ácido tranexámico" se encontró una media de 180

CC, con un desvío estándar de 76,3, con un mínimo promedio de 50 CC y un máximo de 350 CC.

La relación entre volumen de sangrado intraoperatorio y premedicación o no, no es estadísticamente significativa, siendo $p: 0,23$, observándose claramente mayores volúmenes de sangrado en el grupo "no ácido tranexámico".

Se observó que la distribución de patologías fue de: Rinosinusopatía crónica no polipoidea (12) 42,8%; rinosinusopatía crónica polipoidea 32,1% (9); rinosinusitis fúngica, mucocele, rinosinusopatía odontógena (cada una 2) comparten el 7% y causa no registrada al momento de recolectar dato (1) el 3,57%.

El peso promedio de la muestra fue de 69,96 kg, con un peso máximo de pacientes operados de 96 kg y mínimo de 47 kg. La Presión Arterial Media (PAM) intraoperatoria osciló en un rango de 90 mmHg como máximo y 62 mmHg como PAM mínima, siendo entre 65-75 mmHg la cifra tensional mantenida con más frecuencia en los pacientes intervenidos.

En un caso, se registró un episodio de vómito dentro de los 7 días de postoperatorio; en el resto de los pacientes no se evidenciaron síntomas, ni signos de reacciones adversas a la administración del ácido tranexámico.

De los 28 pacientes operados a 3 se les colocó taponaje con dedil parafinado retirado a las 48 horas; en 2 pacientes se realizó sutura de cornete por desgarro mucoso y al resto se les colocó tutores de plástico con taponaje de algodón con agua oxigenada, retirado a las 4 horas postoperatorias. No se registraron complicaciones de sangrado en los 28 casos. En 25 casos se retiraron tutores a los 15 días, observándose en 2 casos signos de mucositis. No se registraron complicaciones por sangrado a los 15 días.

Al mes, un paciente refirió cacosmia, otro anosmia, uno refirió recuperación del olfato y en otro se evidenció marcada rinorrea posterior; el resto de los pacientes presentaron buena función nasal y olfatoria.

Discusión

El sangrado intraoperatorio de la cirugía endoscópica nasal puede ser venoso, tener una fuente arterial o capilar, causando -como ya se comentó- complicaciones debidas a la interferencia con la visibilidad y la calidad del campo quirúrgico. El ácido tranexámico es un fármaco antifibrinolítico

hidrófilo que puede ser administrado por vía oral, intravenosa o usado en forma tópica para disminuir la hemorragia intraoperatoria. No se asocia con un aumento significativo del riesgo de náuseas, vómitos, hemorragias o complicaciones tromboembólicas postoperatorias. Los efectos secundarios de los antifibrinolíticos sistémicos están relacionados con los gastrointestinales, por lo general, siendo la vida media del fármaco de aproximadamente dos horas (con dosis administrada de 1 g).⁽⁶⁾ Esta observación está de acuerdo con otros estudios controlados en los cuales no se informó ningún episodio tromboembólico en análisis retrospectivos.⁽⁴⁾

En nuestro trabajo se premedicó con 1 gr. (2 ampollas) de ácido tranexámico, en la inducción anestésica, siguiendo el Protocolo del Servicio de Anestesiología de la institución; a partir de esto se revisaron bibliografías, en las cuales: Alimian et al. utilizaron 10 mg/kg IV tranexámico; Athanasiadis et al.⁽⁷⁾ utilizaron dos dosis diferentes de ácido en un mismo estudio comparativo con ácido eaminocaproico, una de 100 mg y otra de 1 gr. de ácido tranexámico. Estos últimos concluyeron que el ácido tranexámico puede reducir el sangrado del sitio quirúrgico a los 2, 4 y 6 minutos después de la inyección del fármaco. También Moise et al., en su estudio, concluyeron que después de la administración de 10 mg/kg de ácido tranexámico, el sangrado intraoperatorio se redujo a la mitad.

El estudio de Athanasiadis muestra que incluso 100 mg de ácido tranexámico pueden ser eficaces y esto quizá dependa de determinantes que tengan que ver con el individuo o la técnica quirúrgica. La aplicación de 1 gr. de ácido tranexámico fue más eficaz en comparación con la aplicación de una dosis de 100 mg.⁽⁷⁾

En relación al objetivo principal de nuestro trabajo, que es determinar si la administración endovenosa de ácido tranexámico disminuye el volumen de sangrado del campo quirúrgico y mejora la visibilidad del mismo, disminuyendo el tiempo de duración, no se evidenciaron resultados estadísticamente significativos, aunque se visualiza una tendencia a menor sangrado y mejor visibilidad en el grupo al que se le administró la premedicación.

Esto coincide con la mayoría de los estudios científicos revisados. Langille et al. (2013)⁽⁸⁾ evaluaron 28 pacientes comparando ácido tranexámico endovenoso y placebo; los resultados mostraron que la administración adyuvante de ácido tranexámico intravenoso no tuvo un efecto significativo sobre la reducción de la pérdida de sangre y la mejora del

campo quirúrgico durante la cirugía; una conclusión similar con nuestro propio estudio.⁽⁶⁾

En un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, que se realizó en 60 pacientes con rinosinusitis crónica con poliposis, que se sometieron a CENS, en relación a la pérdida media de sangre, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (ácido tranexámico y placebo), como así también en términos de otras variables investigadas, como la calidad del campo quirúrgico basado en la escala de Boezaart y la duración de la cirugía.⁽⁹⁾ En un metaanálisis se incluyeron cinco ensayos controlados aleatorios con 192 pacientes que recibieron ácido tranexámico y 196 controles. Se demostró que la pérdida de sangre media estimada fue significativamente menor y la calidad del campo quirúrgico fue significativamente mejor en el grupo de ácido tranexámico.

No hubo diferencias significativas en el tiempo operatorio medio entre los dos grupos. No se observaron efectos adversos significativos en ninguno de los grupos.⁽⁶⁾

Teniendo en cuenta que el ácido tranexámico intravenoso reduce eficazmente el sangrado y mejora el campo quirúrgico durante CENS.⁽¹⁾ Jabalameli y Zakeri, en 26 pacientes, administraron ácido tranexámico tópico, observando que la pérdida de sangre fue menor y Abbasi et al.⁽⁴⁾

A un grupo de 35 pacientes se les administró ácido tranexámico a una dosis de 5 mg/kg y a otro grupo de 35 pacientes, 15 mg/kg de ácido tranexámico, encontrando resultados que revelaron diferencias significativas entre los dos grupos en términos de la calidad del campo quirúrgico y la cantidad de sangrado.⁽⁸⁾

Eldaba et al. realizaron un estudio en Egipto en 100 niños de 5 a 10 años, demostrando que una dosis única en bolo de ácido tranexámico en pacientes pediátricos puede mejorar la calidad del campo quirúrgico y disminuir el sangrado intraoperatorio.⁽¹⁰⁾

Conclusión

El ácido tranexámico, como premedicación en la cirugía endoscópica nasal, ha demostrado una tendencia a menor sangrado y mayor visibilidad con respecto a los casos sin premedicación, siendo no estadísticamente significativa hasta el momento.

El presente trabajo es un reporte preliminar.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

1. Wormald PJ. *Cirugía Endoscópica Sinusal -2da. Edición- Idioma Español; Edición: 2010; Editorial: Amolca.*
2. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, McClelland B, Laupacis A. *Uso de antifibrinolíticos para reducir la necesidad de transfusión sanguínea alogénica perioperatoria. Revisión Cochrane traducida revisado- World Federation of Hemophilia, 2012 disponible en la página Internet de la Federación Mundial de Hemofilia, www.wfhh.org.*
3. Langille MA, Chiarella A, Côté DW, Mulholland G, Sowerby LJ, Dziegielewski PT, Wright ED. *Intravenous tranexamic acid and intraoperative visualization during functional endoscopic sinus surgery: a double-blind randomized controlled trial. Int Forum Allergy Rhinol. 2013 Apr;3(4):315-8.*
4. Abbasi H, Behdad S, Ayatollahi V, Nazemian N, Mirshamsi P. *Comparison of two doses of tranexamic acid on bleeding and surgery site quality during sinus endoscopy surgery. Adv Clin Exp Med. 2012 Nov-Dec;21(6):773-80.*
5. Athanasiadis T, Beule AG, Wormald PJ. *Effects of topical antifibrinolytics in endoscopic sinus surgery: a pilot randomized controlled trial. Am J Rhinol. 2007 Nov-Dec;21(6):737-42. doi: 10.2500/ajr.2007.21.3097.*
6. Baradaranfar MH, Dadgarnia MH, Mahmoudi H, Behniafard N, Atighechi S, Zand V, Baradaranfar A, Vaziribozorg S. *The Effect of Topical Tranexamic Acid on Bleeding Reduction during Functional Endoscopic Sinus Surgery. Iran J Otorhinolaryngol. 2017 Mar;29(91):69-74.*
7. Pundir V, Pundir J, Georgalas C, Fokkens WJ. *Role of tranexamic acid in endoscopic sinus surgery - a systematic review and meta-analysis. Rhinology. 2013 Dec;51(4):291-7.*
8. Alimian M, Mohseni M. *The effect of intravenous tranexamic acid on blood loss and surgical field quality during endoscopic sinus surgery: a placebo-controlled clinical trial. J Clin Anesth. 2011 Dec;23(8):611-5.*
9. Jahanshahi J, Hashemian F, Pazira S, Bakhshaei MH, Farahani F, Abasi R, Poorolajal J. *Effect of topical tranexamic acid on bleeding and quality of surgical field during functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis: a triple blind randomized clinical trial. PLoS One. 2014 Aug 18;9(8):e104477.*
10. Eldaba AA, Amr YM, Albirmawy OA. *Effects of tranexamic acid during endoscopic sinus surgery in children. Saudi J Anaesth. 2013 Jul;7(3):229-33.*