

ORIGINALES

## Valor predictivo del estudio Doppler uteroplacentario después de la semana 26 para el desarrollo de complicaciones perinatales en gestantes de alto riesgo

C. Santiago, S. Manzanares, F. Díaz y F. Montoya

Unidad de Medicina Fetal. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

### SUMMARY

**Objective:** To evaluate the predictive value of abnormal Doppler velocimetry trace of the uterine placenta from the 26th week in gestants at high risk of developing perinatal complications related to placental development.

**Material and method:** A prospective study carried out on 85 high risk pregnancies over a period of 18 months. Using Doppler colour the speed of the flow wave of both uterine arteries and the umbilical artery were studied from weeks 26-34 of the gestation. The Doppler study was considered to be abnormal if the pulsatility index of the vessels studied was found to be below the 95th percentile for the gestational age, or if there were grooves in one or both of the uterine arteries. The incidence of pre-eclampsia, intra-uterine foetal death, intra-uterine growth retardation, spontaneous pre-term labour (< 34 weeks), and oligo-amnios were determined. Also the Doppler capacity for predicting these complications.

**Results:** 42 gestants had a pathological Doppler utero-placental trace, whilst the remaining 43 had a normal trace. Of the 42 gestants with altered Doppler, 36 (85.6%) developed some of the complications studied, whilst only 8 of the 43 gestants with normal Doppler (18.6%) had any ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** Uterine-placental Doppler study is a good predictor of the perinatal complications studied in high risk pregnancy.

### INTRODUCCIÓN

El trofoblasto invade el tercio interno del miometrio y se extiende por toda la longitud de las arterias espirales durante el primer trimestre del embarazo. El proceso se completa hacia la semana 18, las arterias

espirales pierden la capa muscular y presentan una baja resistencia al paso de la sangre desde la arteria uterina hacia el espacio intervelloso, aumentando así el flujo diastólico<sup>1,2</sup>.

Antes del embarazo el flujo sanguíneo en la arteria uterina presenta una alta resistencia, con ausencia de flujo diastólico o flujo reverso. El patrón característico del primer trimestre es la presencia de una muesca protodiastólica junto con una alta pulsatilidad. Conforme aumenta el embarazo, la arteria uterina sufre un descenso de la resistencia, con un aumento en el flujo diastólico. De esta forma, la muesca protodiastólica suele desaparecer en el embarazo normal después de la semana 26 de gestación.

Algunas complicaciones perinatales importantes como la preeclampsia o el retraso de crecimiento intrauterino se han relacionado con un fracaso en la vasodilatación de las arterias espirales y su transformación por el trofoblasto durante el primer trimestre<sup>3,4</sup>; en pacientes con parto prematuro espontáneo se han descrito lesiones histológicas similares<sup>5,6</sup>.

Un aumento en la resistencia vascular placentaria es causa de persistencia de la muesca diastólica en la arteria uterina más allá de la semana 26<sup>7-10</sup>.

La combinación de la historia médica y obstétrica con el estudio Doppler uteroplacentario ha demostrado que es capaz de seleccionar una población con alta incidencia de complicaciones perinatales<sup>11-13</sup>. Sin embargo, otros estudios han presentado resultados desalentadores para demostrar la existencia de isquemia uteroplacentaria previa al desarrollo de signos clínicos<sup>11-24</sup>, lo que ha sembrado entre los clínicos cierta desconfianza en el uso del Doppler para la monitorización fetomaterna durante el embarazo<sup>25</sup>.

En este estudio valoramos la capacidad predictiva del patrón anormal de velocimetría Doppler en el territorio uteroplacentario realizado después de la semana 26 en gestantes de alto riesgo para el desarrollo de complicaciones perinatales relacionadas con la placentación.

Aceptado para su publicación el 11 de febrero de 2002.

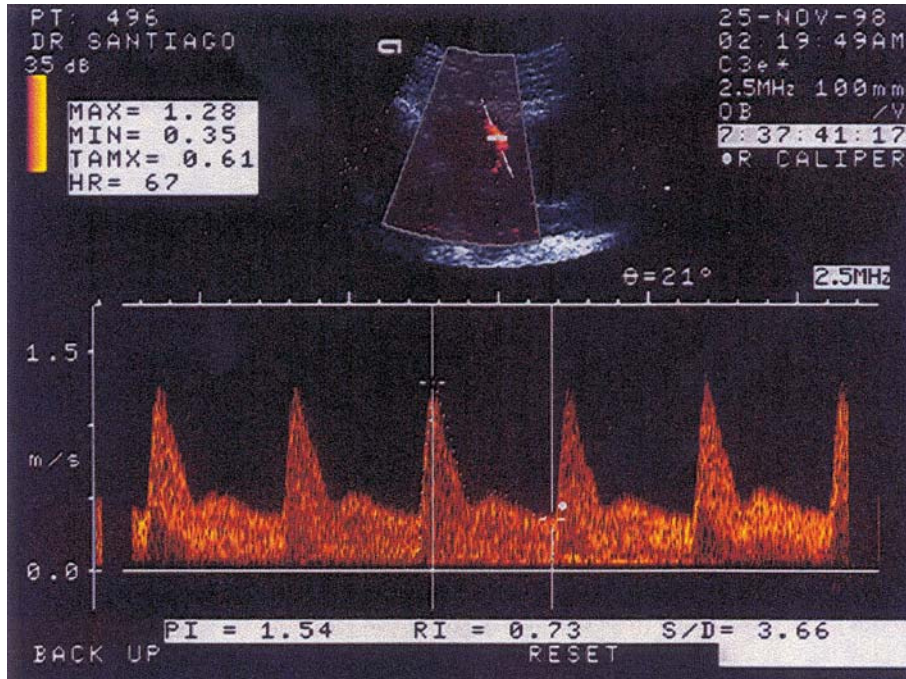


Fig. 1. Muesca en arteria uterina.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en la Unidad de Medicina Fetal del Hospital Universitario Virgen de las Nieves durante un período de 18 meses. Todas las gestantes se sometieron en la semana 20 a cribado ecográfico de malformaciones que resultó normal. No se incluyeron gestaciones con feto malformado o alteración cromosómica.

Se incluyeron 85 gestantes con feto único remitidas de forma consecutiva a la unidad y que cumplían alguno de los siguientes criterios de inclusión: edad materna inferior a 18 o superior a 35 años; feto muerto anterior; hipertensión crónica o historia de preeclampsia en otro embarazo; antecedente de retraso de crecimiento en otro embarazo, o lupus eritematoso sistémico.

El estudio Doppler en arterias uterinas y arteria umbilical se realizó entre las semanas 26 y 34 de gestación con un equipo Acuson XP-10 color Duplex (Mountain View, California EE.UU.) con sonda convex transabdominal de 3.5 MHz. Tras la biometría ecográfica sistemática y la estimación del volumen de líquido amniótico, se inició la aplicación color y se identificó la arteria uterina a cada lado en el punto de cruzamiento con la arteria ilíaca externa. La ventana de exploración del Doppler pulsado se colocó sobre el vaso a estudiar ocupando todo el espesor del mismo,

siendo el ángulo de insonación siempre inferior a 45° (habitualmente de menos de 30°). La señal Doppler se actualizó de forma repetida hasta conseguir una onda de velocidad de flujo claramente definida. Se calculó el índice de pulsatilidad y se determinó la presencia de muesca protodiastólica si estaba presente en tres ondas consecutivas de similar altura (fig. 1). La onda de la arteria umbilical se obtuvo de forma similar en un asa libre en ausencia de movimientos fetales.

Los casos fueron asignados al grupo A cuando presentaban un estudio Doppler uteroplacentario normal, o B cuando el estudio fue patológico. El estudio se consideró anormal cuando el índice de pulsatilidad de cualquiera de los vasos estudiados superaba el percentil 95 de la normalidad para la edad gestacional<sup>26</sup>, o bien si existía muesca protodiastólica en una o ambas arterias uterinas.

Se consideró la presencia de alguna complicación perinatal cuando durante el resto del embarazo apareció preeclampsia (hipertensión sistólica  $\geq 140$  mmHg o diastólica  $\geq 90$  mmHg y/o proteinuria  $\geq 300$  mg en 24 h), muerte fetal intraútero, retraso de crecimiento fetal (peso fetal por debajo del percentil 5 para la edad gestacional<sup>27</sup>), parto prematuro espontáneo ( $< 34$  semanas) u oligoamnios (índice de líquido amniótico inferior al percentil 5 de la normalidad para la edad gestacional).

**TABLA I. Características clínicas de las pacientes**

	GRUPO A	GRUPO B
Total	43	42
Edad (años)	32,0 ± 5,22	29,9 ± 6,29
Edad gestacional (semanas)	30,3 ± 3,1	30,5 ± 3,4

p = NS  
Grupo A: Doppler normal; grupo B: Doppler anormal. NS: no significativo.

**TABLA II. Criterios de inclusión (factores de alto riesgo)**

	GRUPO A	GRUPO B
Edad < 18 o > 35 años	25 (58,1%)	18 (42,8%)
Historia de preeclampsia previa	5 (11,6%)	6 (14,2%)
Historia de CIR previo	8 (18,6%)	10 (23,8%)
Hipertensión crónica	3 (6,9%)	7 (16,6%)
Feto muerto anterior	1 (2,3%)	1 (2,3%)
Lupus eritematoso sistémico	1 (2,3%)	0
Total	43	42

p = NS. Grupo A. Doppler normal; grupo B: Doppler anormal. NS = no significativo.

La homogeneidad de ambos grupos se comprobó mediante el test exacto de Fisher. El nivel de significación estadística entre ambos grupos se determinó aplicando el test de la  $\chi^2$ . La significación estadística se estableció con un valor de  $p < 0,05$ . Se estudió la hipótesis de que un patrón Doppler anormal en el territorio uteroplacentario predice la aparición de complicaciones perinatales.

## RESULTADOS

En todos los casos se obtuvieron las respectivas ondas de velocidad de flujo en ambas arterias uterinas y umbilicales; los 85 casos se clasificaron así en dos grupos: 43 gestantes presentaban un patrón Doppler uteroplacentario normal (grupo A), mientras que en las 42 restantes (grupo B) el Doppler uteroplacentario resultó anormal según los criterios descritos previamente. La edad materna y la edad gestacional en el momento del estudio (tabla I), así como la distribu-

**TABLA III. Complicaciones perinatales**

	GRUPO A	GRUPO B	P
Alguna complicación	8 (18,6%)	36 (85,5%)	< 0,001
Preeclampsia	2 (4,6%)	9 (21,4%)	< 0,05
Parto prematuro espontáneo	7 (16,6%)	17 (40,4%)	< 0,05
Retraso de crecimiento fetal	1 (2,3%)	17 (42,8%)	< 0,001
Muerte fetal intraútero	0	4 (9,5%)	
Oligoamnios	1 (2,3%)	12 (28,5%)	< 0,005

Grupo A: Doppler normal; grupo B: Doppler anormal.

ción de los criterios de inclusión (tabla II) fue similar en ambos grupos.

Una muesca protodiastólica persistente estaba presente en una o ambas arterias uterinas en todas las pacientes del grupo B. En 3 casos existía, además, flujo diastólico ausente en arteria umbilical y en un caso flujo reverso.

La incidencia de al menos alguna de las complicaciones perinatales estudiadas en el total de pacientes fue del 51,7%. La presentaron 36 pacientes del grupo B (85,6%) y ocho del grupo A (18,6%) (tabla III;  $p < 0,001$ ). Algunas gestantes presentaron más de una complicación, por lo que la suma del número de complicaciones supera el total de las mismas. La sensibilidad del estudio Doppler uteroplacentario para la predicción de las complicaciones estudiadas fue del 81,8%, la especificidad del 85,3%, el valor predictivo positivo del 85,7% y el valor predictivo negativo del 81,3%. El riesgo relativo de presentar alguna de estas complicaciones con un estudio Doppler anormal fue de 4,6. En la tabla IV se presentan los datos específicos para cada una de las complicaciones perinatales estudiadas.

El número de cesáreas electivas fue significativamente superior en el grupo de Doppler anormal ( $p < 0,001$ ). Este grupo también presentó una edad gestacional y un peso fetal en el parto significativamente menores (tabla V).

## DISCUSIÓN

Una vez verificada la normalidad de la anatomía fetal en el estudio ecográfico realizado en la semana

**TABLA IV. Valoración predictiva del Doppler para cada complicación**

	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN
Preeclampsia	81,8%	55,5%	21,4%	95,3%
Parto prematuro espontáneo	70,8%	59%	40,4%	83,7%
Retraso de crecimiento fetal	94,7%	63,6%	42,8%	97,6%
Muerte fetal intraútero	100%	53%	9,5%	100%
Oligoamnios	92,3%	58,3%	28,5%	97,6%

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

TABLA V. Datos del parto

	GRUPO A	GRUPO B	p
Cesárea electiva	6 (13,9%)	17 (40,4%)	< 0,001
Cesárea de urgencia	5 (11,6%)	5 (11,9%)	NS
Edad gestacional al parto (semanas)	37,8 ± 1,61	35,8 ± 2,0	< 0,001
Peso fetal (g)	2.840,3 ± 523	2.406 ± 1.434	< 0,01

Grupo A: Doppler normal; grupo B: Doppler anormal.

20, la mayor amenaza para el feto viene representada por la prematuridad y otras complicaciones relacionadas con la placentación, como la hipertensión inducida por el embarazo o el retraso de crecimiento intrauterino<sup>25</sup>.

La introducción del Doppler color ha hecho posible visualizar la arteria uterina en su cruce con la arteria ilíaca externa, permitiendo así colocar de una forma más precisa la ventana de exploración sobre el vaso, alcanzándose una reproductibilidad aceptable<sup>20</sup>. En nuestro trabajo, el estudio de la circulación uteroplacentaria mediante ecografía Doppler resultó una exploración sencilla y relativamente rápida.

Los resultados del estudio Doppler como test de cribado para el desarrollo de preeclampsia o retraso de crecimiento han sido hasta ahora discordantes, probablemente por las diferencias existentes en la población estudiada, equipo utilizado, tipo de vaso estudiado, criterios de Doppler anormal y resultado perinatal<sup>20,23</sup>. La mayoría de los estudios se han realizado en población no seleccionada y/o antes de las 24 semanas, lo que determina altas tasas de falsos positivos y valor predictivo positivo bajo<sup>13,28,29</sup>. Sin embargo, existe una amplia evidencia acumulada sobre la relación del resultado anormal del estudio Doppler uteroplacentario y el resultado perinatal<sup>11-13,20,21,23,24</sup>.

La persistencia de una muesca protodiastólica en la arteria uterina después de la semana 26 de gestación implica la existencia de un flujo placentario anormal, hecho que se ha relacionado con un desarrollo anormal de la placenta y un peor resultado perinatal<sup>9,30</sup>. Éste fue uno de los criterios utilizados para definir un patrón Doppler uteroplacentario anormal, presente en el 49,4% de nuestras gestantes de alto riesgo. La prevalencia de complicaciones perinatales fue del 51,7%. Estos hallazgos coinciden con los encontrados por Murakoshi et al<sup>21</sup>, que identifican presencia de muesca en el 55,8% de las gestaciones de alto riesgo asociada a un mal resultado perinatal en el 46,5% de los casos.

Bower et al<sup>20</sup> en 1993 informaron que la presencia de muesca protodiastólica en arteria uterina a las 24 semanas fue más sensible que el índice de resistencia

(el 78,0 frente al 37,0%) en la predicción del desarrollo de hipertensión inducida por el embarazo. Park et al en 1996 también encontraron que el valor predictivo positivo, para un mal resultado perinatal, de la presencia de muesca fue mayor que la relación sístole/diástole en la arteria uterina (el 82,9 frente al 42,9%), aunque usando ambos conjuntamente el valor predictivo subió al 92,3%<sup>30</sup>.

La combinación de malos antecedentes obstétricos y la persistencia de muesca protodiastólica en arteria uterina después de la semana 26 mediante estudio Doppler identifica un grupo de gestantes con un incidencia de complicaciones perinatales del 85,6%, superior a la informada por Zimmermann et al en 1997<sup>11</sup>. No obstante, estos autores aplicaron el cribado en una fase más temprana de la gestación (semanas 21-24).

En nuestro estudio, la exploración ecográfica se realizó después de la semana 26 y el parto prematuro espontáneo fue incluido como criterio de mal resultado o complicación perinatal. La menor incidencia de falsos positivos en el estudio Doppler después de la semana 26 y la alta prevalencia del total de complicaciones perinatales estudiadas en las gestantes de riesgo favorecen la alta sensibilidad y valor predictivo positivo encontrados en el mismo.

La asociación entre alta resistencia en la circulación uteroplacentaria y el parto prematuro está bien establecida<sup>12,22</sup>. La base anatomopatológica de esta asociación ha sido aportada por estudios histológicos de placenta de partos prematuros espontáneos, en los que se han encontrado anomalías vasculares similares a las observadas en los casos de preeclampsia o retraso de crecimiento<sup>7,9</sup>. Si admitimos que el Doppler es capaz de identificar anomalías vasculares placentarias, puede pensarse que será también capaz de predecir el amplio espectro de complicaciones perinatales relacionadas con una isquemia uteroplacentaria, como preeclampsia, retraso de crecimiento y parto prematuro.

En nuestro estudio, el 70,8% de las gestantes que padecieron un parto prematuro espontáneo presentaban un patrón anormal en el estudio Doppler uteroplacentario. Strigini et al en 1995<sup>12</sup> comunicaron una elevación del cociente sístole/diástole en arteria uterina en el 60% de las mujeres con un parto prematuro, aunque no aportaron información sobre la presencia de muesca protodiastólica.

En conclusión, en este estudio encontramos que la combinación de la historia clínica de antecedentes médicos y obstétricos junto con el estudio Doppler uteroplacentario después de la semana 26 de gestación fue capaz de seleccionar una población de alto riesgo

para el desarrollo de complicaciones perinatales (riesgo relativo [RR]: 4,6), por lo que creemos que la aplicación de esta metodología a la práctica clínica puede ayudar a la vigilancia de gestantes de alto riesgo.

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar el valor predictivo del patrón anormal de velocimetría Doppler en el territorio uteroplacentario realizado después de la semana 26 en gestantes de alto riesgo para el desarrollo de complicaciones perinatales relacionadas con el desarrollo de la placenta.

**Material y método:** Estudio prospectivo realizado en 85 embarazos de alto riesgo durante un período de 18 meses. Mediante Doppler color se estudió la onda de velocidad de flujo de ambas arterias uterinas y arteria umbilical entre las semanas 26 y 34 de gestación. El estudio Doppler se consideró anormal si el índice de pulsatilidad para los casos estudiados se encontraba por encima del percentil 95 para la edad gestacional o si existían muescas en una o ambas arterias uterinas. Se determinó la incidencia de preeclampsia, muerte fetal intraútero, retraso de crecimiento intrauterino, parto prematuro espontáneo (< 34 semanas) u oligoamnios, y la capacidad del Doppler para predecir estas complicaciones.

**Resultados:** Un total de 42 gestantes presentó un patrón Doppler uteroplacentario patológico mientras que los 43 casos restantes presentaron un patrón normal. Treinta y seis de las 42 gestantes con Doppler patológico (85,6%) desarrollaron alguna de las complicaciones estudiadas mientras que sólo lo hicieron ocho de las 43 gestantes con Doppler normal (18,6%) ( $p < 0,001$ ).

**Conclusión:** El estudio Doppler uteroplacentario se comporta como un fuerte predictor de complicaciones perinatales estudiadas en gestantes de alto riesgo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brisens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1972;1:177-91.
2. Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, Brosens I. Trophoblast invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta* 1980;1:3-19.
3. Sheppard BG, Bonnar J. An ultrastructural study of uteroplacental spiral arteries in hypertensive and normotensive pregnancy and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:695-705.
4. De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small for gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;83:1049-55.
5. Salafia CM, Vogel CA, Vintzileos AM, Bantham KF, Pezzullo J, Silberman L. Placental pathologic findings in preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1999;165:934-8.
6. Arias F, Rodríguez L, Rayne SC, Kraus FT. Maternal placental vasculopathy and infection: Two distinct subgroups among patients with preterm labor and preterm ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:585-91.
7. Adamson SL, Morrow RJ, Bascom PA, Mo LY, Ritchie JW. Effect of placental resistance, arterial diameter, and blood pressure on the uterine arterial velocity waveform: a computer modeling approach. *Ultrasound Med Biol* 1989;15:437-42.
8. Giles WB, Trudinger BJ, Baird PJ. Fetal umbilical artery flow velocimetry waveforms and placental resistance: pathologic correlation. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:31-8.
9. Fleisher A, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Grunfeld L, Rochelson B, et al. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:806-13.
10. Leiberman JR, Meizner I, Fraser D, Meril Z, Yohay D, Glezerman M. The association between increased mean arterial pressure and abnormal uterine artery resistance to blood flow during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;83:965-9.
11. Zimmermann P, Eiriö V, Koskinen J, Kujansuu E, Ranta T. Doppler assessment of the uterine and uteroplacental circulation in the second trimester in pregnancies at high risk for pre-eclampsia and/or intrauterine growth retardation: comparison and correlation between different Doppler parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:330-8.
12. Strigini FA, Lencioni G, De Luca G, Lombardo M, Bianchi F, Genazzani AR. Uterine artery velocimetry and spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1995;85:374-7.
13. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:182-8.
14. Campbell S, Pearce JMF, Hackett G, Cohen-Overbeek T, Hernandez C. Qualitative assessment of uteroplacental blood-flow: early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol* 1986;68:649-53.
15. Schulman H, Winter D, Farmakides G, Ducey J, Guzman E, Coury A, et al. Pregnancy surveillance with Doppler velocimetry of uterine and umbilical arteries. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:192-6.
16. Steel SA, Pearce JM, McParland P, Chamberlain GVP. Early Doppler ultrasound in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet* 1990;335:1548-51.
17. Bewley S, Cooper D, Campbell S. Doppler investigation of uteroplacental blood flow resistance in the second trimester: a screening study for preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:871-9.
18. Jacobson SL, Imhog R, Manning N, Mannion V, Little D, Rey E, et al. The value of Doppler assessment of the uteroplacental circulation in predicting pre-eclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynaecol* 1990;162: 110-4.
19. Davies JA, Gallivan S, Spencer JAD. Randomized controlled trial of Doppler ultrasound screening of placental perfusion during pregnancy. *Lancet* 1992;340:1299-303.
20. Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of pre-eclampsia by two stage screening of uterine arteries, using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol* 1993;82:78-83.
21. Murakoshi T, Sekizuka N, Takakuwa K, Yoshizawa H, Tanaka K. Uterine and spiral artery flow velocity waveforms in pregnancy-induced hypertension and/or intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7: 122-8.

22. Harrington K, Goldfrad C, Carpenter RG, Campbell S. Transvaginal uterine and umbilical artery Doppler examination of 12-16 weeks and the subsequent development of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:94-100.
23. Mires GJ, Williams FLR, Leslie J, Howie PW. Assessment of uterine arterial notching as a screening test for adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1317-23.
24. Van Asselt K, Gudmundsson S, Lindqvist P, Marsal K. Uterine and umbilical velocimetry in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:614-9.
25. Kingdom JCP, Burrell SJ, Kaufmann P. Pathology and clinical implications of abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:271-86.
26. Kaminopetros P, Higuera MT, Nicolaidis KH. Doppler study of uterine artery blood flow: comparison of findings in the first and second trimesters of pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 1991;6:58-64.
27. Puertas A, Miranda JA, Mozas J, Biel E, Robles R, Harás AJ. Curvas de peso al nacimiento según la edad gestacional en el Hospital Virgen de las Nieves. *Prog Obstet Ginecol* 1996;39:206-10.
28. Coleman M, McCowan L, North R. Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:7-12.
29. Farré MT, Borrell A, Ravenau W, Azulay M, Cararach V, Fortuna A. Estudio Doppler de las arterias uterinas: predicción de complicaciones perinatales. *Prog Obstet Ginecol* 2001;44:537-43.
30. Park YW, Cho JS, Kim HS, Kim JS, Song CH. The clinical implications of early diastolic notch in third trimester Doppler waveform analysis of the uterine artery. *J Ultrasound Med* 1996;15:47-51.