



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Nacional de Perinatología

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“VALORES DE REFERENCIA DEL DOPPLER FETAL EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PERINATOLOGÍA”**

T E S I S

Que para obtener el Título de:

ESPECIALISTA EN

“MEDICINA MATERNO FETAL”

PRESENTA

JOHN EDGAR NARVAEZ CHAVEZ

DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS

PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

Directora de Tesis

DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS

Asesor Metodológico

DR. JUAN MANUEL GALLARDO GAONA



CIUDAD DE MÉXICO

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

VALORES DE REFERENCIA DEL DOPPLER FETAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
DIRECTORA DE EDUCACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
PROFESORA TITULAR DE CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA MATERNO FETAL
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
DIRECTORA DE TESIS
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR. JUAN MANUEL GALLARDO GAONA
DIRECTOR METODOLÓGICO
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

VALORES DE REFERENCIA DEL DOPPLER FETAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

John Narvaez Chavez, Sandra Acevedo Gallegos, Juan Manuel Gallardo Gaona.

RESUMEN

Objetivo: Establecer los valores de referencia del índice de pulsatilidad con doppler pulsado en la valoración materna y fetal de los embarazos que tienen seguimiento en el Instituto Nacional de Perinatología entre las 18 y 39 semanas de gestación.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio descriptivo de tipo transversal. Durante septiembre del 2017 a mayo del 2018, con un total de 750 gestantes con embarazos únicos entre las 18 a 40 semanas que acudieron al departamento de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología (INPer). Se realizó evaluación doppler con medición del IP de la arterias uterinas, arteria umbilical, arteria cerebral media y ducto venoso en cada semana gestacional. Se realizaron tablas de referencia para cada edad gestacional estableciendo percentiles 3, 5, 10, 90 y 95.

Resultados: Al comparar los valores obtenidos de los índices de pulsatilidad en nuestro estudio con los referenciados en estudios previos; podemos considerar que, con respecto a la publicación de Arduini, los valores de IP de arteria umbilical fueron menores en un 17% en edades gestacionales tempranas y del 21% en edades gestacionales mayores. Dicho hallazgo es similar al encontrado por Bustos²¹ en su publicación desarrollada en Chile. Equiparando nuestros resultados con lo publicado por Bustos, observamos que los valores de IP de la arteria umbilical son un 3% menores en edades gestacionales tempranas y un 10% menores al término del embarazo. Contrastando las tablas de referencia del Clínic de Barcelona con nuestros resultados, discernimos que sus valores en el IP son mayores en un 20% para la arteria umbilical, en un 15% para el ducto venoso y menores en un 10% para la ACM. Igualmente, podemos comparar nuestros resultados con el estudio publicado en Colombia por Gómez basado en población sana, sobre curvas de normalidad de IP de arteria umbilical; considerando que, nuestros resultados denotan una diferencia mínima del 0.5% hasta las 35 semanas y va incrementando hasta el término del embarazo; en donde, alcanza una diferencia más alta de IP hasta del 15% en relación a las obtenidas en nuestro análisis. Referente a los estudios realizados en México, al contraponer nuestros resultados con la publicación de Medina sobre los valores de IP de arterias uterinas y umbilicales, identificamos una diferencia con valores más bajos hasta de un 9% en nuestros resultados en edades gestacionales tempranas y, al término del embarazo, menores hasta en un 12%; en cuanto al IP medio de Arterias uterinas, se evidencian, en nuestro estudio, valores de IP mayores en un 3% en edades gestacionales tempranas y al término del embarazo son un 28% menores, tomando en cuenta los reportados por este autor. Con lo anteriormente expuesto, hemos inferido que los resultados obtenidos en nuestro análisis es similar a los reportados en la población latina; sin embargo, al confrontarlos con los reportados por los estudios realizados en poblaciones de Europa o Norteamérica, estos últimos muestran valores mayores del IP. **Conclusión:** Los resultados obtenidos difieren de los usados actualmente como referencia en el seguimiento y manejo actual de las pacientes en nuestra población, concepto que debe ser tomado en cuenta dado que podríamos estar sub estimando las condiciones fetales y/o maternas al momento de hacer nuestras evaluaciones de la unidad feto placentaria.

Palabras clave: embarazo, arteria uterina, arteria umbilical, arteria cerebral media, ductus venoso, índice de pulsatilidad, doppler, valores de referencia.

Introducción

El estudio de la flujometría Doppler ha sido considerado un avance muy importante en el manejo de los fetos de alto riesgo¹⁻⁷, especialmente en los casos de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU); en los cuales, el Doppler de la arteria umbilical es una medida indirecta de la resistencia placentaria.

Se ha demostrado que algunas patologías que presentan una tasa mayor de resultados perinatales adversos como RCIU, diabetes gestacional y los trastornos hipertensivos del embarazo tipo pre eclampsia, se asocian a cambios en el patrón hemodinámico de la unidad feto-placentaria; dichos patrones al ser evaluados en sus índices de resistencia o índices de pulsatilidad salen de los valores normales de referencia con base en los fetos con un desarrollo normal del embarazo^{8,9}; y, de esta forma, sirviendo como patrones predictores, de pronóstico y/o de seguimiento del bienestar fetal en los embarazo de alto riesgo.

Las tablas de normalidad de los valores del Doppler feto-placentario fueron publicadas por Arduini¹⁰ en los 90's y han sido consideradas como las tablas de referencia en la mayoría de textos y centros, incluyendo el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) en México. Se desconoce curvas de normalidad del Doppler recientes o de esta década para nuestra región; por lo cual, el objetivo de este estudio de establecer curvas de referencia del Doppler feto-placentario propias para la región y, de esta manera, tener referencias más cercanas a nuestra realidad para la comparación y seguimiento de las gestantes que son manejadas o reciben seguimiento en el INPer.

Se llevó a cabo un estudio tomando embarazos con crecimiento fetal adecuado para su edad gestacional haciendo mediciones del perfil hemodinámico fetal, con el fin de definir y establecer las curvas de referencia de los valores Doppler feto-placentario propios para nuestra población.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de tipo transversal. Durante septiembre del 2017 a mayo del 2018, con un total de 862 gestantes con embarazos únicos entre los 18 a 39 semanas que acudieron al

Departamento de Medicina Materno fetal del Instituto Nacional de Perinatología (INPer) a su seguimiento ultrasonográfico de rutina. Para formar el grupo de estudio se identificaron a las pacientes que acudieron a valoración ultrasonográfica rutinaria al Departamento de Medicina Materno Fetal del INPer y que cumplieron con los criterios de inclusión y no inclusión.

Criterios de inclusión

- Embarazos único entre las 18 a 39 semanas de gestación.
- Embarazos con edad gestacional confiable definida por fecha de última menstruación confiable o bien, calculada por ultrasonido de primer trimestre.
- Crecimiento fetal con Peso fetal estimado entre el percentil 10 a 90 de acuerdo a tablas de Hadlock.

Criterios de No inclusión

- Fetos con anomalías estructurales o cromosómicas ya caracterizadas; o bien, con sospecha de alguna de ellas.
- Gestantes con patologías de base que alteren la hemodinamia fetal (Doppler) como Diabetes pre gestacional sin control metabólico, trastornos hipertensivos del embarazo en descontrol (Hipertensión gestacional, hipertensión crónica o preeclampsia), enfermedad renal crónica en terapia dialítica, oligohidramnios, aloimmunización, etc.
- Embarazos con hallazgos de alteraciones placentarias o foliculares como: Placenta previa, placenta con sospecha de acretismo, tumores placentarios, alteraciones foliculares como quistes, alteración del número de vasos, inserción velamentosa o vasa previa.
- Paciente con uso de inductores de maduración pulmonar betametasona y/o dexametasona en los últimos 7 días

Se diligenció la hoja de recolección de datos socio demográficos y se determinó la edad gestacional de cada paciente por fecha de última menstruación, y/o corroborándose también con ultrasonido de primer trimestre.

Las evaluaciones ultrasonográficas y medidas fueron tomadas por los médicos especialistas en Medicina Materno Fetal adscritos en el Departamento de Medicina Materno fetal del INPer; los cuales, cuentan con un entrenamiento certificado para la medición de los

parámetros hemodinámicos fetales, de acuerdo a ficha técnica registrada en el protocolo de *Guía clínica Doppler en medicina materno fetal* realizado por Figueras.¹¹ Posterior a su ingreso al estudio se procedió a la valoración ultrasonográfica con equipo de ultrasonido Voluson E8 (General Electric Health Care, Milwaukee, WI, USA) con transductor de 4-8 MHz. Dentro del estudio ultrasonográfico se realizó: Medición de diámetro biparietal, perímetro cefálico, circunferencia abdominal y longitud femoral para establecer fetometría promedio y peso fetal estimado, Medición del índice de líquido amniótico o bolso único mayor, dependiendo de la edad gestacional, para determinar que no existiera alteración del líquido amniótico como criterio de no inclusión y la evaluación Doppler completa incluyendo arterias uterinas, arteria umbilical, arteria cerebral media y Ducto venoso. Los datos de resultados perinatales se extrajeron del expediente electrónico de cada pacientes al finalizar su gestación.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM SPSS Statistic v. 23.0 para el procesamiento de la información; Se utilizó estadística descriptiva para las variables demográficas y se calcularon medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y medidas de dispersión (desviación estándar) para las variables cuantitativas. Con los valores de flujometría Doppler se elaboraron intervalos o rangos de referencia para los valores de IP medio de arterias uterinas, arteria umbilical, ACM y ducto venoso; además, la relación cerebro-placentaria. Estableciendo las tablas con rangos de referencia se procedió a establecer los percentiles 3, 5, 10, 50, 90 y 95 para cada valor estudiado y establecer las tablas de referencia para cada valor de Doppler estudiado de acuerdo a la edad gestacional correspondiente.

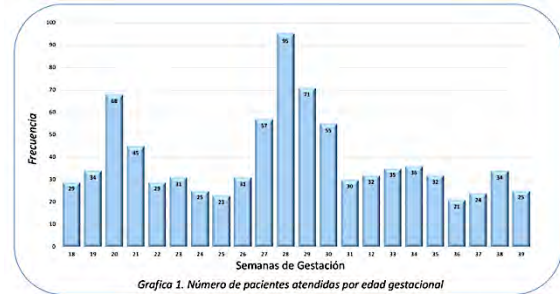
El estudio se encuentra adherido a los principios de la Declaración de Helsinki y se realizó bajo las normas que dicta: el Reglamento de la ley general de salud, en materia de investigación para la salud en México, en su **título segundo que versa sobre los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Capítulo I. Artículo 17 Fracción II. Cataloga a nuestro estudio como una III.- Investigación con riesgo mayor que el mínimo:** por lo anterior las mediciones se realizaron bajo el apego estricto a los principios de **ALARA A low as reasonable achievable** en la cual el índice térmico y mecánico se mantendrá por debajo de 1, medida que no ha demostrado en segundo trimestre algún daño para la madre o el feto. Dado que el estudio de ultrasonido forma parte del seguimiento habitual o de rutina a toda gestante que lleva su control prenatal en el instituto y a que se tomó la información del expediente electrónico, no se diligenció consentimiento informado adicional.

Resultados:

En el período de septiembre del 2017 a mayo del 2018 se realizaron 862 estudios de ultrasonido a pacientes que acudieron a seguimiento de rutina en el servicio de Medicina Materno Fetal atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología. Durante la evaluación se determinaron fetometría y peso fetal; así como medición de parámetros hemodinámicos; sin embargo, dentro de este último grupo, fue inasequible la medición de arterias uterinas

en 12 casos, arteria umbilical en 14 casos, arteria cerebral media en 29 casos y ducto venoso en 69 casos por limitante técnica.

Dentro de las pacientes atendidas, hubo un aumento en la frecuencia en edades gestacionales entre 20-22 y 27-30 semanas, lo anterior explicado por el protocolo de seguimiento rutinario a estas semanas de gestación para evaluación estructural y del crecimiento fetal. *Gráfica 1.*



Características sociodemográficas

La totalidad de las pacientes evaluadas fueron mexicanas y tanto la edad promedio y mediana fue de 29 años; con una edad mínima de 13 años y una máxima de 48 años. Con respecto a las edades maternas extremas, el grupo evaluado >35 años fue del 21.6% y el <18 años del 9.7%. El estado civil de las pacientes tuvo una distribución similar tanto para casadas, unión libre y solteras con porcentajes de 37.1, 32.8 y 30%, respectivamente. La somatometría calculada evidencia para la madre una estatura promedio 157 cm, con una mínima de 134 cm y una máxima 178 cm. El índice de masa corporal (IMC) fue clasificado como: peso bajo en el 3.1% de los casos, normal en el 42.3%, sobrepeso 28.3% y obesidad en el 15.1%; aunque, no se obtuvo esta información en 96 casos que representan el 11.1% de la totalidad de pacientes. Con respecto a la pareja, la edad promedio y mediana fue de 31.5 años, una edad mínima de 14 años y una máxima de 61 años. La somatometría muestra una estatura promedio de 170 cm, con una mínima de 145 cm y una máxima 190 cm. El IMC fue calificado solo en 284 casos que corresponde a 33% del total de pacientes, esto se explica porque los datos obtenidos son los referidos por las pacientes, ya que las parejas no siempre acudían a su acompañamiento; de donde se calculó sobrepeso en el 45.4%, peso normal 38 % y obesidad en 16.5% de los casos. *Tabla 1.*

Características y antecedentes clínicos

En el momento de la evaluación ultrasonográfica se encontraron 648 pacientes sin comorbilidades asociadas, que corresponden al 75.2% del total. La patología más frecuentemente reportada fue hipotiroidismo en 111 casos (12.9%); seguida de hipertensión arterial crónica en 25 casos (2.9%), quienes presentaban adecuado control al momento de la evaluación; Epilepsia 20 casos (2.3%); Lupus eritematoso sistémico en 16 casos (1.9%), sin evidencia de actividad de la enfermedad durante la estimación; Diabetes

	Edad	Peso (Kg)	Talla (M)	IMC	Edad	Peso (Kg)	Talla (M)	IMC
N	Válido 862	712	793	766	722	282	348	284
	Perdidos 0	150	69	96	140	580	514	578
Media	28,99	63,987	1,5757	25,722	31,58	77,72	1,7016	26,466
Mediana	29,00	60,000	1,5700	24,878	31,50	76,00	1,7000	25,995
Moda	27 ^a	60,0	1,56	23,8	28	70 ^a	1,70	24,2
Desv. Desviación	7,471	13,7444	,05910	4,8834	8,433	12,726	,08269	3,9194
Varianza	55,818	188,910	,003	23,847	71,121	161,945	,007	15,362
Asimetría	-,032	,958	,140	,984	,318	,456	-,042	,868
Error estándar de asimetría	,083	,091	,086	,088	,090	,145	,130	,144
Curtois	-,779	1,161	,268	1,363	,043	,549	,153	2,612
Error estándar de curtois	,166	,183	,173	,178	,182	,289	,281	,288
Rango	35	81,0	,44	30,1	47	75	,45	29,8
Mínimo	13	36,0	1,34	15,6	14	50	1,45	17,8
Máximo	48	117,0	1,78	45,7	61	125	1,90	47,6

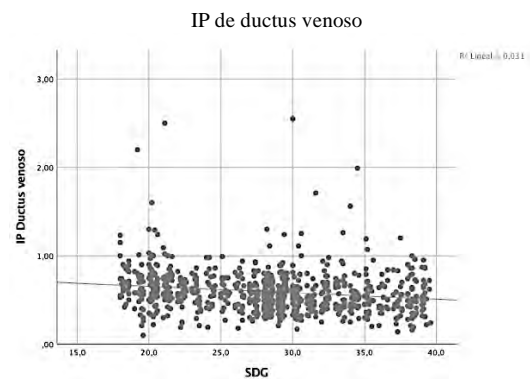
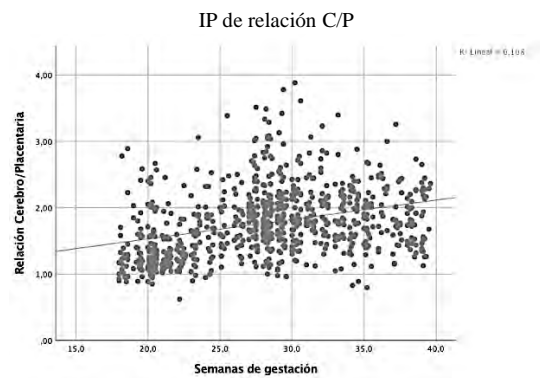
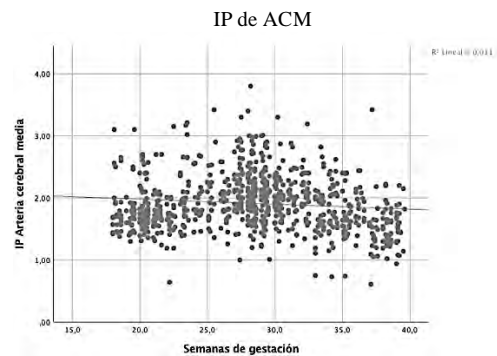
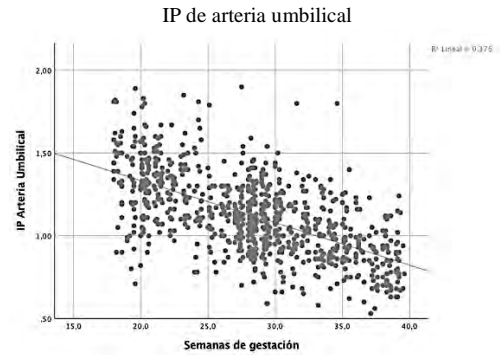
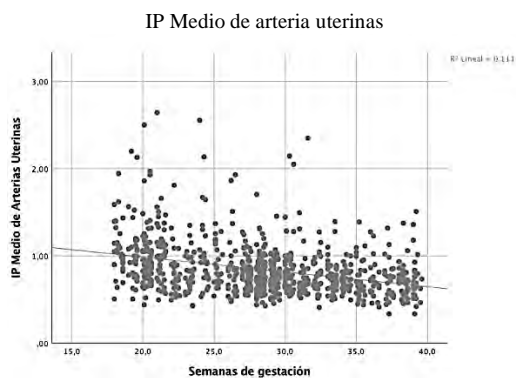
Tabla 1. Características sociodemográficas y somatométricas

pregestacional en 14 casos (1.6%), de los cuales 3 casos corresponden a Diabetes tipo 1 y 10 casos a Diabetes tipo 2, todos ellos con control metabólico adecuado y sin resultados perinatales adversos, por esta razón fueron incluidos en el estudio; Cardiopatías en 13 casos (1.5%), dentro de las que encontramos: CIA en 8 casos, 4 con corrección quirúrgica; anomalía de Ebstein en 2 casos, CIV en 1 caso, tetralogía de Fallot corregida en 1 caso y conducto arterioso persistente en 1 caso, todas contaron con ausencia de disfunción a la evaluación de la función cardíaca con ecocardiograma y no presentaron resultados perinatales adversos. Otras patologías reportadas en menor frecuencia fueron: Asma y enfermedad pulmonar 7 casos (0.8%); Hipertiroidismo 5 casos (0.6%), Nefropatía sin terapia dialítica 2 casos (0.2%) y un caso de anemia drepanocítica (0.1%).

Dentro de los antecedentes maternos fueron referidos tabaquismo en 3.8% (33 casos); consumo de bebidas alcohólicas en 1.6% (14 casos), toxicomanías en el 2.7% (23 casos) de los cuales, 20 corresponden a consumo de cannabis, 1 a uso de cocaína y 2 con consumo de ambas sustancias; todos los casos anteriormente descritos sin ser activos durante la gestación. No hubo presencia de exposición a teratógenos en ningún caso. Al interrogatorio y búsqueda de enfermedades infecciosas, no se documentaron antecedentes o infecciones activas por el complejo TORCH; se presentaron 5 casos de infección por VIH (0.6%) y 1 caso de infección por Hepatitis C (0.1%).

Los antecedentes ginecoobstétricos de las pacientes revelaron que el 97.3% de los embarazos ocurrieron de forma espontánea y 22 fueron producto de FIVTE (2.6%) con 1 caso de donación de ovocito (0.1%). Las pacientes fueron primigestantes en el 42.2%, el 10.2% se consideraron multiparas (más de 3 partos y/o cesáreas) y el 1% presentaba antecedente de pérdida gestacional recurrente. Ningún caso reportó aloinmunización por Rh. Destaca que el 0.8% de las pacientes contaron con antecedente de embarazo previo con feto grande (7 casos), parto pretérmino en 3% (26 casos), cerclaje en 1.7% (15 casos), trastornos hipertensivos del embarazo en 2% (17 casos) de los cuales fueron 1 caso de hipertensión gestacional, 16 casos de preeclampsia, solo uno con datos de severidad; antecedente de RCIU en 15 casos que corresponde al 1.7% y, en 11 casos las pacientes tenían antecedente de feto con defecto, lo cual corresponde al 1,3%, los defectos reportados fueron: 4 cardiopatías, un encefalocele, 1 microcefalia, 2 secuestro broncopulmonar, 1 trisomía 13, 1 trisomía 21 y 1 caso de Síndrome de Treacher Collins.

Los valores del índice de pulsatilidad determinado para cada vaso fetal por semanas de edad gestacional se representan en las siguientes gráficas de dispersión:



Con las medidas de la hemodinamia se procedió a la construcción de las tablas percentilares para los valores del Doppler de cada vaso.

EDAD GESTACIONAL	N	IP MEDIO ARTERIAS UTERINAS P95	IP ARTERIA UMBILICAL P95	IP ACM P5	RELACION C/P P5	IP DUCTUS VENOSO P95
18	29	1.78	0.82	1.40	0.89	1.19
19	34	2.14	1.83	1.37	0.91	1.3
20	68	1.89	1.73	1.39	0.95	1.28
21	45	1.63	1.65	1.31	1.03	1.39
22	29	1.56	1.56	0.91	0.83	0.79
23	31	1.28	1.71	1.39	0.94	0.82
24	25	2.43	1.77	1.46	0.96	0.98
25	22	1.35	1.71	1.37	1.12	0.98
26	26	1.89	1.36	1.36	1.20	0.89
27	57	1.17	1.50	1.42	1.26	0.87
28	95	1.21	1.41	1.52	1.16	0.80
29	71	1.05	1.39	1.33	1.07	0.89
30	55	1.60	1.42	1.46	1.21	1.15
31	30	1.88	1.57	1.32	1.13	1.21
32	32	1.20	1.35	1.48	1.35	0.96
33	35	1.30	1.31	1.03	1.07	1
34	36	1	1.41	1.08	0.88	1.66
35	32	1.22	1.31	1.13	1	1.12
36	21	1.27	1.23	1.24	1.34	0.83
37	24	1.27	1.19	0.70	1.16	1.11
38	34	1.14	1.12	1.15	1.30	0.97
39	25	1.46	1.21	0.97	1.17	0.93

EDAD GESTACIONAL	IP ARTERIA CEREBRAL MEDIA					
	PERCENTIL					
	3	5	10	50	90	95
18	1.38	1.40	1.43	1.69	2.60	2.89
19	1.30	1.37	1.42	1.74	2.28	2.68
20	1.36	1.39	1.45	1.74	2.41	2.58
21	1.26	1.31	1.40	1.71	2.07	2.52
22	0.63	0.91	1.19	1.7	2.01	2.58
23	1.39	1.39	1.46	1.96	2.94	3.18
24	1.45	1.46	1.57	1.80	2.60	2.67
25	1.36	1.37	1.46	2	2.82	3.36
26	1.26	1.36	1.52	1.96	2.56	2.95
27	1.3	1.42	1.77	2.10	2.78	2.92
28	1.38	1.52	1.61	2.05	2.71	2.98
29	1.22	1.33	1.52	2.08	2.79	2.88
30	1.39	1.46	1.59	2	2.38	2.65
31	1.23	1.32	1.42	1.88	2.47	2.84
32	1.34	1.48	1.60	2.09	2.46	2.81
33	0.77	1.03	1.29	1.71	2.52	2.69
34	0.77	1.08	1.25	1.77	2.39	2.45
35	0.74	1.13	1.36	1.64	2.39	2.4
36	1.23	1.24	1.42	1.83	2.38	2.44
37	0.61	0.70	1.05	1.49	2.03	3.17
38	1.02	1.15	1.22	1.46	1.93	2.21
39	0.94	0.97	1.07	1.59	2	2.18

EDAD GESTACIONAL	IP MEDIO DE UTERINAS					
	PERCENTIL					
	3	5	10	50	90	95
18	0.50	0.57	0.69	1.04	1.59	1.78
19	0.51	0.58	0.67	0.95	1.55	2.14
20	0.53	0.63	0.66	0.92	1.39	1.89
21	0.52	0.57	0.6	1.02	1.48	1.63
22	0.5	0.52	0.55	0.74	1.2	1.56
23	0.43	0.44	0.56	0.83	1.13	1.28
24	0.54	0.55	0.59	0.93	1.85	2.43
25	0.54	0.55	0.63	0.83	1.27	1.35
26	0.48	0.49	0.51	0.78	1.48	1.89
27	0.55	0.57	0.6	0.79	1.09	1.17
28	0.46	0.52	0.56	0.77	1.04	1.21
29	0.50	0.51	0.52	0.74	1.01	1.05
30	0.55	0.56	0.59	0.77	1.16	1.60
31	0.52	0.53	0.56	0.69	1.29	1.88
32	0.41	0.48	0.55	0.75	1.04	1.20
33	0.50	0.51	0.54	0.74	1.05	1.30
34	0.50	0.53	0.60	0.73	0.91	1
35	0.44	0.45	0.49	0.68	1.08	1.22
36	0.42	0.43	0.46	0.69	1.19	1.27
37	0.34	0.37	0.46	0.70	1.07	1.27
38	0.46	0.47	0.49	0.72	0.91	1.14
39	0.34	0.36	0.45	0.66	1.25	1.46

EDAD GESTACIONAL	RELACION CEREBRO/PLACENTARIA					
	PERCENTIL					
	3	5	10	50	90	95
18	0.88	0.89	0.92	1.23	2.28	2.83
19	0.89	0.91	0.98	1.24	1.98	2.46
20	0.88	0.95	1.02	1.31	2.19	2.43
21	0.99	1.03	1.07	1.23	1.98	2.33
22	0.62	0.83	1.04	1.30	1.83	2.08
23	0.9	0.94	1.05	1.59	2.14	2.77
24	0.95	0.96	1.02	1.62	2.32	2.46
25	1.1	1.12	1.29	1.62	2.46	3.29
26	1.16	1.20	1.28	1.73	2.37	2.90
27	1.16	1.26	1.39	1.90	2.69	3.01
28	1.11	1.16	1.37	1.88	2.83	3.07
29	0.99	1.07	1.32	1.99	2.55	3.03
30	1.15	1.21	1.35	1.81	2.52	2.94
31	1.12	1.13	1.48	1.85	2.48	2.93
32	1.3	1.35	1.44	2.04	2.79	2.99
33	1.05	1.07	1.37	1.79	2.54	2.97
34	0.83	0.88	1.25	1.99	2.40	2.53
35	0.8	1	1.32	1.85	2.38	2.67
36	1.33	1.34	1.37	2.16	2.63	2.98
37	1.15	1.16	1.21	1.74	2.43	3.09
38	1.26	1.30	1.40	1.75	2.23	2.38
39	1.13	1.17	1.26	1.94	2.40	2.58

EDAD GESTACIONAL	IP ARTERIAS UMBILICALES					
	PERCENTIL					
	3	5	10	50	90	95
18	0.9	0.91	1.05	1.44	1.81	0.82
19	0.71	0.77	0.94	1.28	1.69	1.83
20	0.90	0.97	1.04	1.32	1.57	1.73
21	0.79	0.98	1.07	1.34	1.59	1.65
22	0.97	0.98	1.03	1.28	1.44	1.56
23	1.05	1.06	1.10	1.30	1.54	1.71
24	0.78	0.79	0.83	1.21	1.67	1.77
25	0.78	0.79	0.86	1.12	1.39	1.71
26	0.84	0.86	0.92	1.17	1.30	1.36
27	0.81	0.87	0.92	1.1	1.31	1.50
28	0.80	0.83	0.88	1.10	1.34	1.41
29	0.75	0.80	0.89	1.09	1.36	1.39
30	0.66	0.71	0.82	1.10	1.33	1.42
31	0.69	0.73	0.80	0.99	1.29	1.57
32	0.65	0.67	0.84	1.04	1.29	1.35
33	0.59	0.71	0.79	1	1.28	1.31
34	0.68	0.70	0.82	0.93	1.23	1.41
35	0.62	0.69	0.75	0.93	1.23	1.31
36	0.60	0.61	0.72	0.93	1.19	1.23
37	0.53	0.54	0.62	0.82	1.04	1.19
38	0.63	0.65	0.68	0.85	1.11	1.12
39	0.63	0.64	0.65	0.80	1.14	1.21

EDAD GESTACIONAL	IP DUCTUS VENOSO					
	PERCENTIL					
	3	5	10	50	90	95
18	0.42	0.43	0.5	0.71	1	1.19
19	0.1	0.18	0.28	0.59	0.86	1.3
20	0.3	0.34	0.4	0.67	1	1.28
21	0.3	0.34	0.46	0.66	1	1.39
22	0.19	0.22	0.25	0.57	0.75	0.79
23	0.21	0.25	0.36	0.57	0.77	0.82
24	0.19	0.25	0.40	0.66	0.90	0.98
25	0.27	0.28	0.37	0.58	0.75	0.98
26	0.18	0.23	0.35	0.65	0.81	0.89
27	0.27	0.29	0.34	0.54	0.81	0.87
28	0.30	0.31	0.34	0.53	0.76	0.80
29	0.26	0.30	0.35	0.54	0.81	0.89
30	0.23	0.28	0.32	0.57	0.85	1.15
31	0.31	0.32	0.33	0.48	0.73	1.21
32	0.25	0.29	0.34	0.52	0.88	0.96
33	0.26	0.29	0.34	0.63	0.82	1
34	0.25	0.28	0.35	0.51	0.79	1.66
35	0.2	0.24	0.30	0.52	0.94	1.12
36	0.21	0.22	0.35	0.47	0.78	0.83
37	0.14	0.16	0.26	0.46	0.83	1.11
38	0.16	0.18	0.25	0.50	0.88	0.97
39	0.22	0.23	0.28	0.53	0.87	0.93

Resultados perinatales

Se obtuvieron resultados perinatales en 471 casos (54.6%); dado que, algunos presentaron resolución fuera del instituto y otros no han concluido la gestación hasta este momento.

De estos, la vía de nacimiento fue por cesárea en 297 (63.1%), siendo la indicación quirúrgica más frecuente cesárea previa o

cicatriz uterina previa en el 43%, seguida de desproporción feto pélvica (distocia fetal o materna) en 59 (19.8%), 27 casos (9%) por bienestar fetal no satisfactorio dado por trazo en monitoreo fetal anómalo, 28 casos de forma electiva (9.4%), 10 casos (3.4%) por falla en la progresión del trabajo de parto y 6 casos (2%) indicados por desprendimiento prematuro de placenta normoinsera. La otra vía de finalización del embarazo fue el parto en 142 casos (30%) y el parto instrumentado en 31 casos (6.6%).

Las complicaciones al momento de la resolución del embarazo se presentaron en 14 casos que corresponden a un 2.97%; de las cuales, las reportadas fueron: hemorragia post parto en 10 casos, una de ellas requirió histerectomía obstétrica secundaria a hipotonía refractaria a manejo médico; en 2 casos se presentó lesión vesical en pacientes con antecedente de 2 cesáreas previas; 1 caso de parálisis facial neonatal secundario a instrumentación del parto y 1 caso de tromboembolia pulmonar en paciente con diagnóstico de preeclampsia severa a las 29 semanas.

Las patologías obstétricas que se diagnosticaron durante la evolución de la gestación fueron: en el 3% de los embarazos se hizo diagnóstico de trastornos hipertensivos: 4 casos de hipertensión gestacional, 10 casos de preeclampsia, de las cuales 9 tuvieron datos de severidad; en 18 casos (3.8%) se hizo diagnóstico de diabetes gestacional, y 25 casos (5.3%) de intolerancia a los hidratos de carbono; estas dos últimas cursaron con adecuado control metabólico y sin resultados perinatales adversos.

La edad gestacional al momento del nacimiento en el 87.7% (413 casos) fue > 37 semanas y en 12.3% se consideró pretérmino (<37 semanas). El sexo de los recién nacidos fue masculino en 245 casos (52%) y femenino en 226 casos (48%). El peso al nacer se analizó de acuerdo a su edad gestacional y se consideró adecuado para la edad gestacional en el 93.8% (442), bajo peso para la edad gestacional en el 4.9% (23) y grande para la edad gestacional en el 1.3% (6).

Se presentaron 3 casos de muerte perinatal que corresponden a los nacimientos prematuros extremos y 1 caso de óbito inexplicable a las 29 semanas. Además, se diagnosticaron 10 casos de asfixia perinatal que corresponden al 2.1%, y puntaje de APGAR bajo en 5 casos (1%).

El destino de los recién nacidos fue al servicio de patología en 4 casos (0.9%) que corresponden a las muertes perinatales; alojamiento conjunto en 431 casos (91.5%); y 35 casos (7.5%) requirieron atención en unidad de cuidados intensivos neonatales; las razones de estos se derivan en 10 casos por asfixia perinatal, 11 casos por prematuridad, 8 casos por síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, 3 casos por ser hijos de madres diabéticas tipo 1 para vigilancia metabólica, 2 casos por corioamnionitis, y 1 caso por equimosis facial secundaria a parto instrumentado.

Discusión:

El presente estudio cuenta con un número importante de pacientes evaluadas a las diferentes edades gestacionales y, al hacer un análisis de sus características sociodemográficas, tiene un comportamiento similar a las gestantes mexicanas, basándonos en los reportes generados por el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) en el 2015; encontrando que en nuestro estudio la población cuenta con una distribución normal de la edad, con un pico de número de embarazos entre los 20-29 años como la reportada por el INEGI. Con respecto al estado civil de las pacientes se encuentra una diferencia con los datos reportados por el INEGI, donde hay una menor proporción de pacientes solteras con un 11%, contra un 30% en nuestro estudio y, la unión libre en un 47% contra un 32.8% en nuestros resultados; el porcentaje de pacientes casadas es similar. La tasa de fecundidad reportada por el INEGI es de 2.3 hijos nacidos por cada mujer y la encontrada en este estudio es de 2.1; en cuanto al porcentaje de embarazadas menores a 19 años, el INEGI lo refiere del 12.9% y en nuestro análisis lo determinamos del 9.7%²⁶

Al evaluar la somatometría hallamos que la talla promedio de las pacientes fue de 157 cm con IMC 25.7 kg/cm²; mientras que, la

reportada por el INEGI es de 158 cm con IMC 27.5 kg/cm². Respecto a la pareja, la talla promedio fue de 170 cm e IMC 26.4 kg/cm², mientras que la reportada por el INEGI es de 164 cm y un IMC 27.8 kg/cm².²⁶

Haciendo referencia a las características clínicas de las pacientes, el 12.9% de los casos presentaban diagnóstico de hipotiroidismo, porcentaje que es similar al mencionado por Berveley en su publicación que reporta un 12.4% de hipotiroidismo en el embarazo.²⁷ La hipertensión arterial crónica se ubicó en un 2.9% de las pacientes, porcentaje parecido al mencionado por Noriega et al. en su estudio en población Mexicana donde lo refieren en el 1-5% de los embarazos.²⁸ Las cardiopatías en las gestantes estudiadas se encontraron en un 1.5% de los casos, porcentaje semejante al reportado por la Secretaría de Salud de México del 2-4%.²⁹ En nuestra observación, la epilepsia se evidenció con un mayor porcentaje (2.3%), en comparación con lo citado por Bistre et al. en su publicación de 0.4 al 1.2% de la gestante en México³⁰; la misma situación ocurrió con la diabetes pregestacional en donde en nuestro estudio representó el 1.6% de los casos y en estadísticas de embarazos en México reportan una prevalencia del 0.3% de la población³¹. La discrepancia de los datos anteriormente acotados puede ser explicada por las características del INPer; ya que, al ser un hospital de tercer nivel, representa un centro de referencia de gestantes con diagnósticos de diabetes y epilepsia; por lo que, contamos con mayor número de pacientes cautivas con estas características si lo comparamos con otros centros.

En relación a los hábitos maternos, el consumo de tabaco fue mencionado en el 3.8% de las pacientes, cifra análoga a la reportada por el Instituto Nacional de Salud Pública que señala una prevalencia de tabaquismo en las mujeres en edad fértil del 3.1%. En relación con la ingesta de bebidas alcohólicas previa al embarazo, en nuestro estudio fue del 1.6% comparado con un 22.2% de consumo en mujeres en edad fértil citado por el Instituto Nacional de Salud Pública, esta franca divergencia de los resultados puede interpretarse como la falta de declaración certera de las pacientes con respecto a sus hábitos, con el consecuente subregistro. Los antecedentes de toxicomanías se reportaron en el 2.7% de los casos, en la Encuesta Nacional de Adicciones (ENA) se determinó un consumo de cualquiera de las drogas ilegales en un 1.3% y de marihuana en un 0.9%, esta discordancia en los valores se justifica en el hecho de ser el INPer un centro para la atención de mujeres gestantes de alto riesgo con este tipo de antecedentes.³²

En nuestro análisis se estableció una proporción de gestantes portadoras de infecciones como hepatitis C en el 0.1% y VIH en el 0.6%, cifras semejantes a lo acotado en los reportes de la OMS con un 1% para hepatitis C en América Latina y 0.1% para VIH en México.^{33,34}

Dentro de los resultados maternos y perinatales del grupo analizado, se demuestra un comportamiento similar de las pacientes de nuestro Instituto con lo reportado en la literatura sobre la población mexicana; ya que, en nuestra observación, la vía de nacimiento por cesárea fue del 63% y, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Acceso a la Información Pública y Protección de Datos Personales (ENAIID) en el 2014 la tasa de cesáreas en México fue del 46.3%, siendo una de las más altas del mundo, muy por encima de las recomendaciones dadas por la OMS de un 10-15%.³⁵

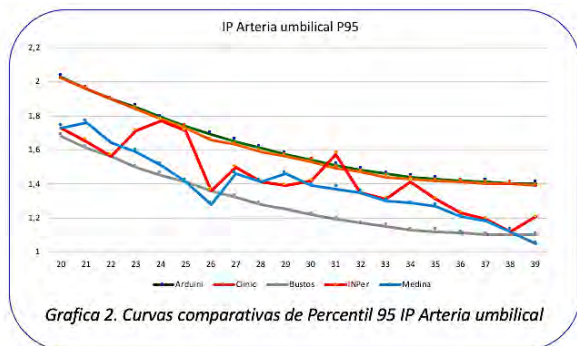
Acerca de las patologías que complican los embarazos, en nuestro análisis se presentaron trastornos hipertensivos en un 3% de las pacientes, cifra equiparable a las estadísticas generales de México en las que se menciona el diagnóstico en el 2 al 10% de las gestaciones e, igualmente, similar a los datos a nivel mundial complicando un 5% de los embarazos.³⁶ El diagnóstico de diabetes gestacional se realizó en el 5.3% de los casos, siendo la prevalencia mexicana de esta patología entre el 8.7 a 17.7%.³⁷

Con respecto a la edad gestacional al nacimiento, se determinó prematuridad en un 12.3% de los casos, cantidad mayor a la citada en la literatura para la población mexicana del 7% de acuerdo con las "Guías CENETEC 2017 para la prevención del parto pretérmino"; dado que, esta es una patología multifactorial y en la que el principal factor de riesgo es el antecedente de parto pretérmino

previo, se explica este aumento de proporción en nuestro centro en el hecho de que nuestra población evaluada contaba con antecedente de parto pretérmino previo en el 3% y en el 1.7% con incompetencia istmico cervical; ambos son factores directos de riesgo que pudieron haber tenido una mayor contribución para nuestro número elevado de partos pretérmino.³⁸ En cuanto al peso al nacimiento, identificamos cifras similares de bajo peso para la edad gestacional (4.9%, 23 casos) si las comparamos con las referidas por el Instituto Nacional de Salud Pública de México (8.7%).³⁹ La muerte perinatal en nuestro estudio fue de 8.5 por cada 1000 nacidos vivos y, la tasa mundial de muerte perinatal es de 18.6 por cada 1000 nacidos vivos, siendo específicamente en México de 8 por cada 1000 nacidos vivos.⁴⁰ La asfixia perinatal fue del 2.1%, porcentaje semejante a la reportada en la literatura de 1-1.5%; aunque, puede llegar al 9% dependiendo el centro de atención donde se realiza el estudio.^{41,42}

Al comparar los valores obtenidos de los índices de pulsatilidad en nuestro estudio con los referenciados en estudios previos; podemos considerar que, con respecto a la publicación de Arduini¹⁰, los valores de IP de arteria umbilical fueron menores en un 17% en edades gestacionales tempranas y del 21% en edades gestacionales mayores. Dicho hallazgo es similar al encontrado por Bustos²¹ en su publicación desarrollada en Chile. Equiparando nuestros resultados con lo publicado por Bustos, observamos que los valores de IP de la arteria umbilical son un 3% menores en edades gestacionales tempranas y un 10% menores al término del embarazo. Contrastando las tablas de referencia del Clínic de Barcelona con nuestros resultados, discernimos que sus valores en el IP son mayores en un 20% para la arteria umbilical, en un 15% para el ducto venoso y menores en un 10% para la ACM.

Igualmente, podemos comparar nuestros resultados con el estudio publicado en Colombia por Gómez⁴³ basado en población sana, sobre curvas de normalidad de IP de arteria umbilical; considerando que, nuestros resultados denotan una diferencia mínima del 0.5% hasta las 35 semanas y va incrementando hasta el término del embarazo; en donde, alcanza una diferencia más alta de IP hasta del 15% en relación a las obtenidas en nuestro análisis. Referente a los estudios realizados en México, al contraponer nuestros resultados con la publicación de Medina²³ sobre los valores de IP de arterias uterinas y umbilicales, identificamos una diferencia con valores más bajos hasta de un 9% en nuestros resultados en edades gestacionales tempranas y, al término del embarazo, menores hasta en un 12%; en cuanto al IP medio de arterias uterinas, se evidencian, en nuestro estudio, valores de IP mayores en un 3% en edades gestacionales tempranas y al término del embarazo son un 28% menores, tomando en cuenta los reportados por este autor. Con lo anteriormente expuesto, hemos inferido que los resultados obtenidos en nuestro análisis es similar a los reportados en la población latina; sin embargo, al confrontarlos con los reportados por los estudios realizados en poblaciones de Europa o Norteamérica, estos últimos muestran valores mayores del IP. *Gráfica 2.*



Nuestro grupo de estudio tiene la fortaleza de contar con un número importante de pacientes que comparten características clínicas y sociodemográficas similares a las referidas por las estadísticas de la población mexicana en general; por lo cual, encontrándoles aplicabilidad a nuestro análisis, podríamos traspolar nuestro resultados a las gestantes de todo el país y con esto, proponemos

utilizar nuestras tablas de IP como referencia para las valoraciones hemodinámicas fetales, ya que, de acuerdo al análisis anterior, las que hemos estado utilizando hasta ahora presentan una marcada diferencia porcentual con respecto a los hallazgos de este estudio para nuestra población mexicana; esto, con la intención de conseguir una evaluación fetal más certera y con menos probabilidad de error en la toma de decisiones clínicas.

Una de las debilidades principales de este estudio es el escaso número de pacientes en ciertas edades gestacionales, principalmente las mayores a 36 semanas; con lo cual, no se puede establecer con certeza que el valor dado a partir de esa edad gestacional refleje realmente el comportamiento hemodinámico normal de los fetos. Otro punto para tener presente es el hecho de que nuestro equipo de trabajo definió los fetos con patrón de crecimiento normal a los ubicados entre las percentilas 10-90 de acuerdo con las tablas de Hadlock; ya que, la población mexicana carece de tablas de crecimiento fetal, esto puede representar un sesgo en la clasificación inicial de los fetos para nuestro estudio.

Se debe tener en consideración, que este estudio fue realizado únicamente para establecer valores de referencia del Doppler con respecto al IP que es el valor de mayor utilidad clínica. Por lo que, a futuro, se deben realizar nuevos estudios con el fin de validar puntos de corte de riesgo para resultados perinatales adversos con base en los valores de doppler obtenidos.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos difieren de los usados actualmente como referencia en el seguimiento y manejo actual de las pacientes en nuestra población, concepto que debe ser tomado en cuenta dado que podríamos estar sub estimando las condiciones fetales y/o maternas al momento de hacer nuestras evaluaciones de la unidad feto placentaria.

El estudio es una base y guía de referencia de los valores de IP para las diferentes edades gestacionales estudiadas y toma como población de estudio a las gestantes atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología, dato que debe tenerse muy en cuenta al hacer uso de las mismas e intentar transpolar los resultados a otra población. Se debe tener muy en claro que el objetivo del estudio fue determinar los valores de referencia del IP de la circulación feto placentaria pero con los resultados obtenidos no podemos aseverar que los puntos de corte usualmente utilizados para definir normalidad o no sean los correctos, para lo anterior se hace necesario validar los resultados con nuevos estudios a futuro mediante la validación con resultados perinatales.

Se deja una puerta abierta al desarrollo de múltiples estudios a partir de las referencias aportadas por este trabajo con el fin de obtener resultados más certeros en la evaluación hemodinámica fetal.

Bibliografía

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin no. 134: Fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2013;121(5):1122-33.
2. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(4):288-300.
3. Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(4):318.e1-6.
4. Caughey AB. How best to diagnose and treat the small-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(5):397-9.
5. Unterscheider J, O'Donoghue K, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. Fetal growth restriction and the risk of perinatal mortality-case studies from the multicenter PORTO study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14(1):63.
6. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007;109(2 Pt 1):253-61.
7. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2002;99(3):490-6.
8. Rasmussen S, Irgens LM. History of fetal growth restriction is more strongly associated with severe rather than milder pregnancy-induced hypertension. *Hypertension* 2008;51(4):1231-8.
9. Warrington JP, George EM, Palei AC, Spradley FT, Granger JP. Recent advances in the understanding of the pathophysiology of preeclampsia. *Hypertension* 2013;62(4):666-73.

10. Arduini D, Rizzo G. Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med* 1990;18(3):165-72.
11. Figueras F. Guía clínica: doppler en medicina fetal. Servicio de Medicina Fetal. Instituto Clínico de Ginecología, Obstetricia y Neonatología, Hospital Clínic de Barcelona. 2014.
12. Encuesta Nacional de la Dinámica Demográfica. INEGI. Tabulados. 2015. www.inegi.org.mx.
13. Beverley M. Shields, et al. Five-Year Follow-Up for Women With Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 98: E1941–E1945, 2013.
14. Noriega, et al. Hipertensión arterial en el embarazo. Vol. 12, núm. 4, Octubre-Diciembre 2005. Médica Sur, México
15. Diagnóstico y Manejo de la Cardiopatía en el embarazo. México: Secretaría de Salud, 2011.
16. Moisés Bistre-Tajfed, et al. Epilepsia en el embarazo. *Arch Neurocienc (Mex)*. Vol. 18, No. 2: 82-91; 2013
17. Beltrán Cámara, et al. Diabetes pregestacional y sus complicaciones en el feto. *Revista salud Quintana Roo - ISSN 2007 – 1671*. Año 6 / No. 24 / Abril-Junio 2013
18. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz; Instituto Nacional de Salud Pública, Comisión Nacional Contra las Adicciones, Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017. Ciudad de México, México: INPRFM; 2017.
19. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/global-hepatitis-report/es/>
20. <http://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/mexico>
21. Encuesta nacional de la dinámica demográfica 2014. Boletín de prensa numero 271/15. INEGI
22. Detección y Diagnóstico de Enfermedades Hipertensivas del Embarazo. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. CENETEC; 2014.
23. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. México: Secretaría de Salud; 03/11/2016.
24. Prevención, diagnóstico y tratamiento del parto pretérmino. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2017
25. Filipa de Castro, et al. Indicadores de bienestar y desarrollo infantil en México. *Salud pública Méx* vol.55 supl.2 Cuernavaca 2013
26. <https://datos.bancomundial.org/indicador/SH.DYN.NMRT>
27. Pedro Juan Cullen Benítez. Conceptos básicos para el manejo de la asfixia perinatal y la encefalopatía hipóxico-isquémica en neonatos. *Revista Mexicana de Pediatría*, 76(4), 174-180. 2009
28. Diagnóstico y Tratamiento de la Asfixia Neonatal, catálogo maestro de guías de práctica clínica: IMSS-632-13.
29. Bustos JC, Paublo M, Ramírez P, Sepúlveda W. Umbilical artery half peak systolic velocity deceleration time throughout pregnancy and its role in fetuses with bradycardia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30(7):952-7.
30. Gómez wilches, et al. Curvas de normalidad con Doppler continuo en arteria umbilical durante el embarazo. *Revista colombiana de Ginecología y Obstetricia*. Vol. 45 No. 4- 1994.
31. Medina N, Figueroa H, Guzmán M., Hernández E. Valores de referencia del índice de pulsatilidad de las arterias uterina y umbilical durante el embarazo. *Ginecol Obstet Mex* 2006;74:509-15.