

ARTÍCULO ORIGINAL ORIGINAL PAPER

1. Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela
 - a. Doctor en Medicina, Especialista en Medicina Materno Fetal
 - b. Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología
 - c. Médico Especialista en Cirugía Pediátrica

Conflicto de Intereses: los autores declaran la no existencia de incompatibilidad de intereses ni compromiso al juicio profesional

Financiamiento: propio de los autores

Recibido: 6 mayo 2019

Aceptado: 3 julio 2019

Publicación online: 14 noviembre 2019

Correspondencia:

Alberto Sosa Olavarría

✉ asosaolavarría@gmail.com

Citar como: Sosa Olavarría A, Larrazábal N, Martínez de Mora Y, Ledezma Del Corral J, Morillo Jr J, Morillo Ochoa J. Índice vena/arteria de vasos mesentéricos en casos de gastrosquisis: nueva herramienta pronóstica. Rev Peru Ginecol Obstet. 2019;65(4):449-454. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v65i2203>

Índice vena/arteria de vasos mesentéricos en casos de gastrosquisis: nueva herramienta pronóstica Mesenteric venous/arterial index in gastroschisis cases: a new prognostic tool

Alberto Sosa Olavarría^{1,a}, Natasha Larrazábal^{1,b}, Ydimar Martínez de Mora^{1,b}, Juan Ledezma del Corral^{1,c}, Jiver Morillo Jr.^{1,c}, Jiver Morillo Ochoa^{1,c}

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v65i2203>

ABSTRACT

Objective: To evaluate the flow of the superior mesenteric artery and vein both by Doppler flowmetry and simultaneously, in normal controls and in cases of gastroschisis, as additional prognostic criteria. **Methods:** The venous/arterial index was determined by Doppler flowmetry; reference values for the superior mesenteric vessels were obtained from a group of 60 healthy fetuses of 30 to 34 weeks and 15 cases of gastroschisis. The flow rate wave (FRW) was obtained simultaneously from both the superior mesenteric artery and vein with an angle of insonation less than 60°; the vein velocity was divided by the systolic peak of the artery and the percentage index was calculated based on the velocity of both vessels. The equipment used was a Mylab™Twice from Esaote with a 3.5 MHz convex probe. **Results:** The superior mesenteric venous/arterial index value in the control group was $26\% \pm 6$ (2SD). In 12 cases of gastroschisis, the index remained within the reference values, with favorable prognosis for primary reduction (9 with Svelitza technique and 3 with immediate neonatal primary reduction). In three cases, the venous/arterial index was below 20% (1%, 14% and 16% respectively), with unfavorable results; the worst case, where no venous flow was detected, required wide resection, presented short bowel syndrome and died at 6 months. **Conclusions:** The perfusion index of the eviscerated bowel, studied by the percentage between vein velocity and maximum mesenteric artery velocity, could have prognostic value for the flow conditions of afferent and efferent intestinal loops in gastroschisis.

Key words: Mesenteric artery, superior; Mesenteric veins; Gastroschisis; Ultrasonography, Doppler, fetal.

RESUMEN

Objetivo. Evaluar mediante flujometría Doppler y de manera simultánea el flujo de la arteria y vena mesentérica superior en casos normales y en aquellos portadores de gastrosquisis, como criterio adicional en el pronóstico. **Métodos.** Se determinó mediante flujometría Doppler el índice venoso/arterial, obteniendo los valores de referencia de los vasos mesentéricos superiores, en un grupo de 60 fetos sanos con 30 a 34 semanas de gestación y 15 casos portadores de gastrosquisis. Se obtuvo la onda de velocidad de flujo (OVF) simultáneamente de la arteria y de la vena mesentérica superior, con ángulo de insonación menor a 60°; la velocidad de la vena fue dividida entre el pico sistólico de la arteria y calculado el índice porcentual entre las velocidades de ambos vasos. El equipo utilizado fue un MyLab Twice de Esaote con transductor convexo de 3,5 MHz. **Resultados.** El valor del índice vena/arterial de los vasos mesentéricos superiores en el grupo control fue $26\% \pm 6$ (2DE). En 12 casos de gastrosquisis, el índice se mantuvo dentro de los valores de referencia y con índice pronóstico favorable para reducción primaria (9 con técnica de Svelitza y 3 con reducción primaria neonatal inmediata) y, en tres casos, el índice porcentual vena/arterial se encontró por debajo del 20%, (1%, 14% y 16%), con resultados desfavorables. En el caso con mayor compromiso, no pudo detectarse flujo venoso y requirió de resección amplia, con síndrome de intestino corto y fallecimiento a los 6 meses. **Conclusiones.** El índice de perfusión de las asas intestinales evisceradas, estudiado mediante la relación porcentual entre las velocidades de la vena y velocidad máxima de la arteria mesentérica superior, podría ser considerada como un complemento pronóstico en las condiciones de flujos aferentes y eferentes en que se encuentran dichas asas, en los casos de gastrosquisis.

Palabras clave. Arteria mesentérica superior, Vena mesentérica superior, Gastrosquisis, Feto, Ultrasonografía Doppler.



INTRODUCCIÓN

La gastrosquisis consiste en un fallo del cierre de la pared abdominal durante el período de embriogénesis. La palabra deriva del antiguo griego y literalmente significa 'vientre hendid'. Es un defecto congénito de la pared abdominal, paraumbilical, en la que, a través de un pequeño orificio, a menudo a la derecha, de un anillo umbilical normal, las asas intestinales se encuentran fuera del abdomen y expuestas al líquido amniótico, sin ninguna de ellas cubierta por membranas. Su incidencia se ha establecido en 1:2:500 nacidos vivos, con tendencia a un aumento progresivo⁽¹⁾. La gastrosquisis, como un defecto congénito independiente, generalmente se hereda de manera autosómica recesiva, aunque se ha involucrado en algunos casos a herencia autosómica dominante. Puede comenzar como una mutación y estar asociada con trastornos congénitos genéticos y no genéticos (epigenéticos).

La gastrosquisis y algunas de sus variantes, puede ser fácilmente diagnosticada antenatalmente durante la evaluación ultrasonográfica de alta resolución, que ha hecho posible su diagnóstico cada vez más temprano, a partir de las 13 semanas de gestación⁽²⁾.

La gastrosquisis puede presentarse como una malformación aislada (gastrosquisis simple) o en asociación con otras anomalías o complicaciones gastrointestinales, como atresia intestinal, divertículo de Meckel, síndromes de malrotación, duplicación intestinal, perforación, necrosis o vólvulo intestinal (gastrosquisis compleja). El tiempo de interrupción del embarazo, la vía de elección y el mecanismo de reducción, y los criterios ultrasonográficos de pronóstico continúan siendo objeto de estudio⁽²⁻⁶⁾.

En consecuencia, resulta indispensable establecer una estrategia de seguimiento que permita asumir una conducción de los casos en el momento más oportuno y favorable para los fetos afectados⁽⁵⁾.

El propósito del presente trabajo fue evaluar mediante flujometría Doppler y de manera simultánea el flujo de arteria y vena mesentérica superior intrabdominal, en casos de fetos normales y en aquellos portadores de gastrosquisis, a fin de

poder establecer la utilidad de dicha estrategia como un criterio adicional en el pronóstico de estos casos. Basados en la hipótesis de que la perfusión de cualquier órgano es el resultado de un equilibrio de flujos sanguíneos anterógrados (arteriales) y de retorno (venas), y dado el caso de gastrosquisis, en que las asas intestinales con sus vasos pasan a través de un pequeño orificio, que las mismas continúan creciendo fuera de la cavidad abdominal, y la posibilidad de que el anillo a través del que se han eviscerado puede actuar estrangulando el flujo de retorno, o bien la rotación de las asas estrangulan la circulación, surgió la idea del índice venoso/arterial.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional de casos y controles, de carácter prospectivo, con el fin de obtener mediante flujometría Doppler los valores de referencia de los vasos mesentéricos superiores intrabdominales, en un grupo de 60 fetos sanos con 30 a 34 semanas de gestación (grupo control) y 15 casos portadores de gastrosquisis (grupo de estudio). Se obtuvo simultáneamente la onda de velocidad de flujo (OVF) de la arteria mesentérica superior y de la vena en su trayectoria intrabdominal, con ángulo de insonación menor a 60°. La velocidad de la vena fue dividida entre el pico sistólico de la arteria y se calculó el índice porcentual entre ambos vasos (índice veno arterial). El equipo utilizado fue un MyLab Twice de Esaote, con transductor convexo de 3.5 MHz. La casuística fue recolectada desde 2009 hasta 2019 y los casos fueron resueltos en tres instituciones de nivel III.

El seguimiento de los casos se realizó evaluando:

- medición seriada de las circunferencias cefálica, abdominal y longitud de fémur (CAF)⁽⁷⁾, con el fin de obtener el patrón de crecimiento individualizado y estimación del peso fetal;
- flujometría Doppler de los vasos mesentéricos, con obtención simultánea de flujo arterial y venoso, para calcular el porcentaje que el flujo venoso representa en el pico de velocidad de la arteria (índices V/A);
- índice de líquido amniótico (ILA);
- ecogenicidad del LA;



- e. perfil hemodinámico Doppler feto placentario (FP), incluyendo el tiempo de aceleración/deceleración (TA/TD) de la arteria pulmonar⁽⁸⁻¹⁰⁾ -el primero para detectar signos tempranos de redistribución, en especial en casos de crecimiento fetal restringido (CRF) y el segundo para evaluar el grado de impedancia de la arteria pulmonar y establecer el grado de madurez pulmonar (tiempo de aceleración/tiempo de eyección (TA/TE) \geq 35%, favorable a la transición respiratoria);
- f. medición seriada del diámetro y grosor de la pared del asa intestinal centinela (diámetro < 20 mm y grosor de pared < 2 mm, asociados con resultados favorables);
- g. medición de la distancia entre la pared distal al cordón del defecto el borde externo de la base del cordón;
- h. cálculo del índice de reducibilidad de Svelitz (diámetro del asa centinela x grosor de pares/diámetro del orificio)^(11,12);
- i. la posición de la cámara gástrica, intrabdominal y no dilatada, es igual a marcador favorable; y,
- j. la presencia o ausencia de otras malformaciones, incluyendo atresia intestinal.

El objetivo específico fue comparar los valores del índice venoarterial en casos y controles, para demostrar las diferencias entre dichos índices en ambos casos, sin determinar el peso del resto de los parámetros de seguimiento. En todos los casos se administró el esquema de maduración pulmonar con betametasona.

RESULTADOS

La estrategia empleada para la obtención de la OVF Doppler de los vasos mesentéricos superiores intrabdominales se muestran en la figura 1. El valor del índice veno/arterial en el grupo control fue $26\% \pm 6$ (2DE) y es mostrado en la figura 2. En la figura 3 están representados los valores del índice V/A de los vasos mesentéricos, en el grupo control, en la gastrosquisis no complicada (9 casos) y en la gastrosquisis complicada (3 casos).

En 12 casos de gastrosquisis, el índice se mantuvo dentro de los valores de referencia, con índice pronóstico favorable para la reducción primaria (9 con técnica de Svelitz y 3 con reducción primaria neonatal inmediata) (figura 4). En tres casos, el índice porcentual veno/arterial

FIGURA 1. ESTRATEGIA PARA LA OBTENCIÓN SIMULTÁNEA DE VENA Y ARTERIA MESENTÉRICAS SUPERIORES EN SU TRAYECTORIA INTRABDOMINAL.

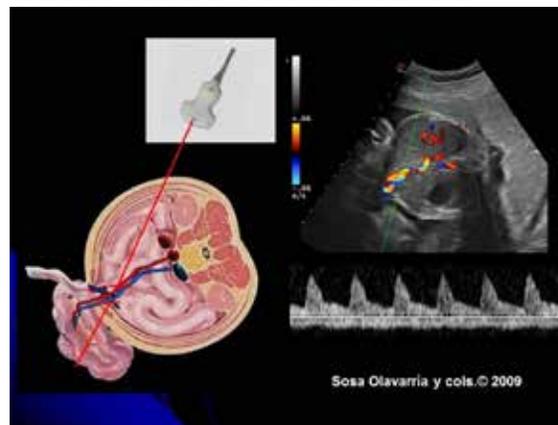


FIGURA 2. VALORES DE REFERENCIA DEL ÍNDICE VENA/ARTERIA EN LOS 60 CASOS DEL GRUPO CONTROL.

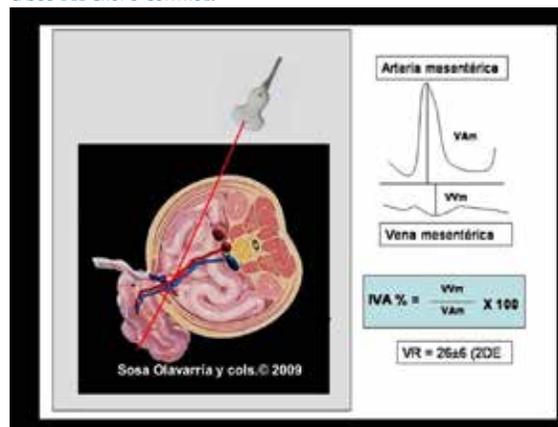


FIGURA 5. EJEMPLO DE CASO CON RESULTADO DESFAVORABLE, DE ACUERDO A LOS CRITERIOS DE PRONÓSTICO EVALUADOS.

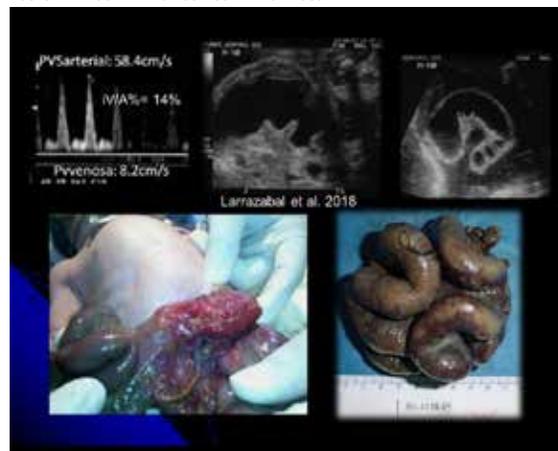


FIGURA 3. REPRESENTACIÓN DE LOS VALORES DEL ÍNDICE V/A DE VASOS MESENTÉRICOS, EN GRUPO CONTROL, GASTROSQUISIS NO COMPLICADA (9 CASOS) Y GASTROSQUISIS COMPLICADA (3 CASOS).

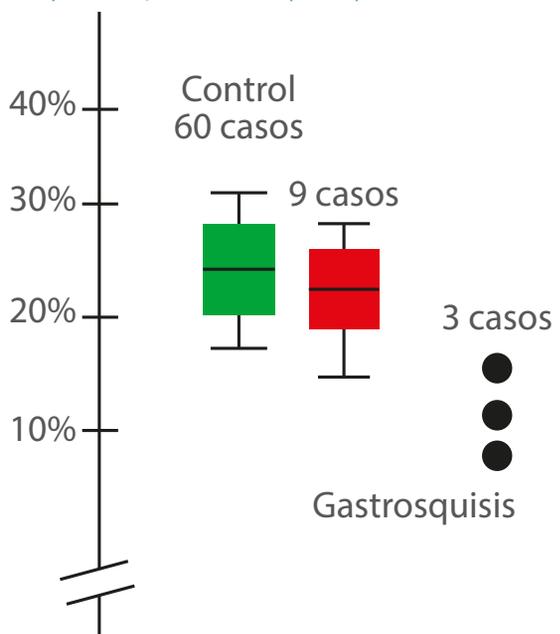


FIGURA 4. EJEMPLO DE CASO RESUELTO FAVORABLEMENTE DE ACUERDO A LOS CRITERIOS DE PRONÓSTICO EVALUADOS.



se encontró por debajo del 20% (1%, 14% y 16%, respectivamente), y los resultados fueron desfavorables, siendo el peor caso en el que se detectó índice V/A de 1%, que requirió de resección amplia, con síndrome de intestino corto y fallecimiento a los 6 meses (figura 5).

DISCUSIÓN

De la literatura consultada⁽¹⁻²⁵⁾, se puede señalar como signos potenciales de la gastrosquisis compleja (11 a 28% de los casos) y de pronóstico reservado o adverso, la dilatación intestinal, localización de la dilatación intestinal, alcance de la dilatación intestinal, inicio temporal de la dila-

tación intestinal, cambio en la dilatación intestinal, grosor de la pared, posición y dilatación de la cámara gástrica, imágenes de atresia intestinal intrabdominales, ausencia de peristaltismo, perfusión anormal de las asas evisceradas, líquido amniótico ecogénico, oligohidramnios y polihidramnios. Sin olvidar el riesgo de muerte fetal tardía y el crecimiento fetal restringido.

El mecanismo involucrado en su etiología no ha sido aclarado, existiendo varias teorías al respecto. Así, Duhamel y col.⁽¹³⁾ la atribuyen a una falla del mesodermo en formarse en la pared del cuerpo. Shaw⁽¹⁴⁾ propone una rotura del amnios alrededor del anillo umbilical, con hernia posterior del intestino. Según DeVries⁽¹⁵⁾, el mecanismo sería la involución anormal de la vena umbilical derecha, que conduce a un debilitamiento de la pared corporal y hernia intestinal. La interrupción de la arteria vitelina (saco vitelino) derecha con daño posterior de la pared corporal y hernia intestinal, es la hipótesis de Hoyme y col.^(16,17), mientras que Feldkamp y col.⁽¹⁸⁾ han postulado que la gastrosquisis ocurre mucho antes en el desarrollo, antes del cierre de la pared abdominal, que se completa aproximadamente 35 días después de la concepción. Además, este mismo autor afirma que la gastrosquisis sigue siendo un defecto intrigante que, por una razón desconocida, ocurre con más frecuencia en fetos de mujeres jóvenes y después de una infección genitourinaria, señalando que muchas alteraciones tienen su asiento en el gen AEBP1.

Postulamos la hipótesis de que se trataría de un *situs* anormal primario del intestino, similar a la *ectopia cordis*, con el cierre de la pared del cuerpo alrededor del pedículo vascular, constituyendo un complejo o continuo de ectopia intestinal primaria (CEIP), por trayecto aberrante o ectópico del conducto onfalomesentérico, los vasos y las asas intestinales que le acompañan.

El Doppler del flujo de la arteria mesentérica superior ha sido estudiado en fetos normales por Achiron⁽¹⁹⁾ y de alto riesgo por Korszun⁽²⁰⁾. Pero, la evaluación flujométrica de vasos mesentéricos en casos de gastrosquisis corresponde a Abuhamad y col.⁽²¹⁾, en un trabajo publicado en 1997, en el que evaluó 161 fetos normales (grupo control) y 17 portadores de gastrosquisis, concluyendo que la velocimetría Doppler de la arteria mesentérica superior y sus ramas no es predictiva de un mal resultado neonatal en fetos con gastrosquisis ($p = 0,99$).



En otro trabajo, Volumen y col.⁽²²⁾, en el que se tuvo como objetivo analizar la influencia de la amniotomía en la velocimetría Doppler de la mesentérica superior, y correlacionar los datos del Doppler con el resultado en fetos que presentaban gastrosquisis, la velocimetría Doppler de la arteria mesentérica superior e intra- y extraabdominal se midió prospectivamente, antes y después de la infusión de líquido amniótico en fetos con gastrosquisis. Se observó una mejora significativa del flujo diastólico en la arteria mesentérica superior extraabdominal con la amniotomía. Los autores concluyeron que, la amniotomía induce modificaciones en la vascularización del intestino exteriorizado en la gastrosquisis.

Otro factor que se ha involucrado en la reducción del flujo en los vasos mesentéricos, es la acción del meconio, y en ese sentido, Karakuş y col.⁽²³⁾ afirman que el daño intestinal se produce cuando la concentración de meconio intraamniótico excede el nivel de umbral, haciéndose ecogénico. Sin embargo, el mecanismo del daño intestinal inducido por meconio todavía no está claro. Concluyen los autores que, el meconio intraamniótico en fetos con gastrosquisis, podría causar daño intestinal isquémico, al reducir el flujo sanguíneo intestinal. Se necesitan estudios adicionales para mostrar los resultados del efecto vasoactivo del meconio en el flujo sanguíneo en las asas intestinales.

De acuerdo a la experiencia aquí presentada, el índice de perfusión de las asas intestinales evisceradas, estudiado mediante la relación porcentual entre las velocidades de la vena y velocidad máxima de la arteria mesentérica superior, podría ser considerada como un complemento pronóstico en las condiciones de flujos aferentes y eferentes en que se encuentran dichas asas en casos de gastrosquisis. Los índices elevados del porcentaje venoarterial de vasos mesentéricos superiores intrabdominales se asociaron con asas bien perfundidas, sin evidencias de isquemia ni de perivisceritis al momento del nacimiento. Por el contrario, los casos con índices por debajo del 20% tuvieron resultado desfavorable.

Los autores reconocemos que se trata de un estudio observacional de casos y controles, siendo sus limitaciones el tamaño de la muestra de casos portadores de gastrosquisis, y que hay que validar el método con una población más grande

para establecer su capacidad diagnóstica en términos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, índice de verosimilitud (LR+ y LR-) y potencia de la prueba (índice de Youden), incluyendo otros factores de ponderación y pronóstico, objetivo de futuros estudios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brebner A, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Prevalence and predictors of mortality in gastroschisis: a population-based study of 4803 cases in the USA. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Nov;26(11):1-7. doi:10.1080/14767058.2018.1529163.
2. Sinkey RG, Habli MA, South AP, Gibler WW, Burns PW, Eschenbacher MA, Warshak CR. Sonographic markers associated with adverse neonatal outcomes among fetuses with gastroschisis: an 11-year, single-center. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Feb;214(2):275.e1-275.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.081.
3. Haddock C, Al Maawali AG, Ting J, Bedford J, Afshar K, Skarsgard ED. Impact of multidisciplinary standardization of care for gastroschisis: treatment, outcomes, and cost. *J Pediatr Surg.* 2018 May;53(5):892-7. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.02.013.
4. Japaraj R, Hockey R, Chan F. Gastroschisis: can prenatal sonography predict neonatal outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Apr;21(4):329-33. DOI: 10.1002/uog.85.
5. Landisch RM, Yin Z, Christensen M, Szabo A, Wagner AJ. Outcomes of gastroschisis early delivery: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg.* 2017 Dec;52(12):1962-71. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2017.08.068.
6. Laje P, Fraga MV, Peranteau WH, Hedrick HL, Khalek N, Gebb JS, Moldenhauer JS, Johnson MP, Flake AW, Adzick NS. Complex gastroschisis: Clinical spectrum and neonatal outcomes at a referral center. *J Pediatr Surg.* 2018 Oct;53(10):1904-7. doi:10.1016/j.jpedsurg.2018.03.011.
7. Sosa Olavarría A, Álvarez Moya E, Zurita Peralta J, Pianigiani E. Evaluación del crecimiento fetal normal y de sus desviaciones, estrategias y manejo con enfoque práctico. *Rev Latinoam Perinat.* 2017;20(4):196-207.
8. Huamán Guerrero M, Sosa Olavarría A. Madurez pulmonar fetal: evaluación ecográfica, ¿es confiable? *Rev Peru Ginecol Obstet.* [Internet]. 2015 Oct [citado 2019 Mayo 05];61(4):427-32. Disponible en http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=5230451322015000400013&lng=es.
9. Schenone MH, Samson JE, Jenkins L, Suhag A, Mari G. Predicting fetal lung maturity using the fetal pulmonary artery Doppler wave acceleration/ejection time ratio. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(3):208-14. doi: 10.1159/000358299.
10. Sosa-Olavarría A, Díaz-Guerrero L. Índice relativo de impedancia Doppler entre el ductus arterioso y la arteria pulmonar en el embarazo normal, pretérmino y posttérmino. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2000;60(2):97-101.
11. Oliveira GH, Svetliza J, Vaz-Oliani DCM, Liedtke Junior H, Oliani AH, Pedreira DAL. Novel multidisciplinary approach to monitor and treat fetuses with gastroschisis using the Svetliza Reducibility index and the EXIT-like procedure. *Einstein (Sao Paulo).* 2017 Oct-Dec;15(4):395-402. doi: 10.1590/S1679-45082017AO3979.



12. Svetliza J, Palermo M, Espinosa A, Gallo M, Calahorra M, Guzmán E. Procedimiento Símil-Exit para el manejo de gastrosquisis. *Rev Iberoam Med Fetal Perinat*. 2007 ene;1(1):8-10.
13. Duhamel JF, Coupris L, Révillon Y, Bondeux D, Briard ML, Nihoul-Fekete C, Ricour C. [Gastroschisis: study of a series of 50 cases from 1960 to 1976 and therapeutic indications]. *Arch Fr Pédiatr*. 1979 Jan;36(1):40-8. [Article in French]. PMID: 156014.
14. Shaw A. The myth of gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 1975 Apr;10(2):235-4. PMID: 123582.
15. DeVries PA. The pathogenesis of gastroschisis and omphalocele. *J Pediatr*. 1980;15:245-51. PMID: 123582.
16. Hoyme HE, Higginbottom MC, Jones KL. The vascular pathogenesis of gastroschisis: intrauterine interruption of the omphalomesenteric artery. *J Pediatr*. 1981 Feb;98(2):228-31. PMID: 6450826.
17. Hoyme HE, Jones MC, Jones KL. Gastroschisis: abdominal wall disruption secondary to early gestational interruption of the omphalomesenteric artery. *Semin Perinatol*. 1983 Oct;7(4):294-8. PMID: 6229032.
18. Feldkamp ML, Carey JC, Sadler TW. Development of gastroschisis: review of hypotheses, a novel hypothesis, and implications for research. *Am J Med Genet A*. 2007 Apr 1;143A(7):639-52. Review. PMID: 17230493.
19. Achiron R1, Orvieto R, Lipitz S, Yagel S, Rotstein Z. Superior mesenteric artery blood flow velocimetry: cross-sectional Doppler sonographic study in normal fetuses. *J Ultrasound Med*. 1998 Dec;17(12):769-73. PMID: 9849951.
20. Korszun P1, Dubiel M, Breborowicz G, Danska A, Gudmundsson S. Fetal superior mesenteric artery blood flow velocimetry in normal and high-risk pregnancy. *J Perinat Med*. 2002;30(3):235-41. DOI: 10.1515/JPM.2002.033.
21. Abuhamad AZ, Mari G, Cortina RM, Croitoru DP, Evans AT. Superior mesenteric artery Doppler velocimetry and ultrasonographic assessment of fetal bowel in gastroschisis: a prospective longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 May; 176(5):985-90. PMID: 9166156.
22. Volumenie JL, de Lagausie P, Guibourdenche J, Oury JF, Vuillard E, Saizou C, Luton D. Improvement of mesenteric superior artery Doppler velocimetry by amnio-infusion in fetal gastroschisis. *Prenat Diagn*. 2001 Dec;21(13):1171-4. PMID: 1178704.7
23. Karakuş OZ, Solmaz B, Ateş O, Ateş M, Hakküder G, Olguner M, Akgür FM. Effect of meconium on the contractility of the superior mesenteric artery: A clue to intestinal damage in gastroschisis. *Eur J Pediatr Surg*. 2015 Aug;25(4):373-6. doi: 10.1055/s-0034-1376314.