

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA



**VALOR DEL DOPPLER DEL ISTMO AÓRTICO PARA PREDECIR EL
ESTADO HEMODINÁMICO FETAL EN GESTACIONES ÚNICAS Y
GEMELARES.**

**APLICACIÓN CLÍNICA EN FETOS CON CRECIMIENTO INTRAUTERINO
RESRINGIDO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR:

MARÍA JOSÉ RODRÍGUEZ SUÁREZ

DIRIGIDA POR:

**Juan Antonio León Luis
Francisco Gámez Alderete
Luis Ortiz Quintana**

Madrid, 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Obstetricia y Ginecología



**VALOR DEL DOPPLER DEL ISTMO AÓRTICO PARA PREDECIR EL ESTADO
HEMODINÁMICO FETAL EN GESTACIONES ÚNICAS Y GEMELARES. APLICACIÓN
CLÍNICA EN FETOS CON CRECIMIENTO INTRAUTERINO RESTRINGIDO**

Tesis presentada para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por

MARÍA JOSÉ RODRÍGUEZ SUÁREZ

DIRECTORES :

D. Juan Antonio León Luis

D. Francisco Gámez Alderete

D. Luis Ortiz Quintana

El trabajo presentado en esta Tesis Doctoral ha sido realizado en los Departamentos de Obstetricia y Ginecología del Hospital General La Mancha Centro y del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

AGRADECIMIENTOS

***"Quiero mostrar mi más sincero agradecimiento a todos
aquellos que han hecho posible la culminación de esta
tesis..."***

María José

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

AEDV	Ausencia de flujo al final de la diástole
ACM	Arteria cerebral media
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AoA	Aorta ascendente
AU	Arteria umbilical
BPEG	Bajo peso para la edad gestacional
CA	Circunferencia abdominal
CC	Circunferencia cefálica
CI	Carótida Izquierda
CIR	Crecimiento intrauterino restringido
CRL	Longitud craneocaudal
DBP	Diámetro biparietal
DV	Ductus venoso
EG	Edad gestacional
HTA	Hipertensión arterial
HGUGM	Hospital General Universitario Gregorio Marañón
HMC	Hospital La Mancha Centro
IAo	Istmo aórtico
ICP	Índice cerebroplacentario
ILA	Índice de líquido amniótico
IP	Índice de pulsatilidad
IR	Índice de resistencia
ISUOG	International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
LA	Líquido amniótico
LF	Longitud femoral
NBPEG	No bajo peso para edad gestacional
OVF	Onda de velocidad del flujo
OMS	Organización Mundial de la Salud
P3, P10, P95	Percentil 3, Percentil10, Percentil 95
PAEG	Peso adecuado para edad gestacional
PB	Perfil biofísico
PBm	Perfil biofísico modificado
PBF	Pruebas de bienestar fetal

PFE	Peso fetal estimado
REDV	Flujo reverso al final de la diástole
RPBF	Riesgo de pérdida de bienestar fetal
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SESEGO	Sección de ecografía de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SI	Subclavia Izquierda
STFF	Síndrome de transfusión feto-fetal
T13,T18, T21	Trisomía 13, Trisomía 18, Trisomía 21
TNS	Test no estresante
TORCH	Acrónimo de Toxoplasma, Otros, Rubeola, Citomegalovirus, Herpes virus
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
Vmáx	Velocidad Máxima
VU	Vena umbilical

ÍNDICES

ÍNDICE GENERAL

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	5
2.1. Istmo aórtico fetal.....	6
2.2. Aspectos relevantes del feto CIR	14
2.3. Aspectos relevantes de las gestaciones gemelares	46
2.4. Justificación del estudio	51
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	56
3.1. Hipótesis	57
3.2. Objetivos	58
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	59
4.1. Diseño del estudio.....	60
4.2. Ámbito y periodo del estudio	60
4.3. Población de estudio.....	61
4.4. Variables	64
4.5. Recogida de datos y análisis estadístico	68
4.6. Modo de trabajo	73
4.7. Aspectos técnicos y éticos.....	74

5. RESULTADOS	78
5.1. Análisis descriptivo	79
5.1.1. Descripción de la cohorte de estudio	79
5.1.2. Análisis de concordancias e intercambiabilidad	83
5.1.3. Curvas de normalidad	87
5.2. Análisis inferencial	103
5.2.1. Estudios hemodinámicos fetales	103
5.2.2. Modelos multivariantes	116
5.2.3. Estudio de los resultados perinatales.....	118
6. DISCUSIÓN	128
6.1. Análisis de nuestros resultados	129
6.2. Propuestas clínicas para el uso del Istmo aórtico	170
6.3. Dificultades y limitaciones del estudio	171
6.4. Nuevas líneas de investigación	172
7. CONCLUSIONES	174
8. BIBLIOGRAFÍA	178
9. ANEXOS	192
9.1. Consentimiento informado.....	193
9.2. Producción bibliográfica relacionadas con esta Memoria	195
9.3. Relación de Tablas y Figuras	196
9.4. Resumen / Abstract	199

RESUMEN

1. RESUMEN

El istmo aórtico fetal (IAo) es el segmento del arco aórtico localizado entre la salida de la arteria subclavia izquierda y la desembocadura del ductus arterioso en la aorta descendente. Esta situación le confiere un papel hemodinámico estratégico al ser la única conexión arterial entre el ventrículo derecho y el izquierdo, territorio venoso y arterial respectivamente.

En los últimos años estamos asistiendo a un cambio del concepto clásico de Obstetricia al de Medicina Materno-Fetal. Esto es posible en gran medida al desarrollo de las pruebas para valorar el bienestar fetal y concretamente al desarrollo de la hemodinamia fetoplacentaria. Uno de los principales retos de la Medicina Materno-Fetal es el abordaje del crecimiento intrauterino restringido (CIR) por insuficiencia placentaria, donde el aporte de oxígeno y nutrientes de la madre hacia el feto están disminuidos por daño en las vellosidades placentarias. Esta condición patológica se asocia con un elevado riesgo de morbilidad perinatal. Sabemos que en condiciones de insuficiencia placentaria estos fetos pequeños son capaces de desarrollar diversos mecanismos de adaptación ante el aporte deficitario de nutrientes y oxígeno. Dependiendo del nivel de déficit, el oxígeno puede verse disminuido en sangre (*hipoxemia*), en los tejidos periféricos (*hipoxia*) o en los órganos centrales (corazón y cerebro) dando lugar a la *asfixia*. Este hecho representa una condición grave que se establece tras agotarse los mecanismos de adaptación y eleva el riesgo fetal de morir intraútero o desarrollar secuelas permanentes al nacimiento. Como no podemos tratar la insuficiencia placentaria debemos sacar al feto de este ambiente hostil. Sin embargo los conocimientos actuales son limitados en muchos escenarios reales para indicar cuál es el momento

óptimo para la extracción fetal, obligando al clínico a buscar la mejor opción entre las posibles secuelas de la prematuridad y las de la asfixia fetal.

Conscientes de la relevancia del problema quisimos plantear este trabajo que refleja, mediante diversos estudios descriptivos-analíticos, la búsqueda de nuevas estrategias para el conocimiento del bienestar fetal. Dado que el IAo no es un vaso utilizado en la práctica clínica habitual lo primero que abordamos fueron algunos aspectos metodológicos con el fin de facilitar su aplicación. De esta manera estudiamos la mejor forma para medir el flujo sanguíneo a través de esta porción vascular, el grado de concordancia entre las mediciones y su reproducibilidad en los planos ecográficos longitudinal y transversal. Posteriormente mediante un estudio descriptivo evaluamos los parámetros hemodinámicos del IAo en los fetos con peso adecuado estableciendo los valores de referencia a lo largo de las semanas de gestación en un grupo control, lo que resulta fundamental para saber cuándo el flujo es patológico. Mediante un análisis inferencial comparamos las variaciones de estos parámetros entre los fetos con bajo peso y los que no presentan bajo peso para su edad gestacional, utilizando un diseño de casos y controles. Finalmente a través de un diseño longitudinal valoramos la relación del IAo con los resultados perinatales obtenidos, registrando todos los niños que precisaron ingreso en Pediatría hasta el momento del alta o del fallecimiento. Asimismo hemos desarrollado diferentes modelos predictivos tentativos mediante la selección de las variables predictivas, cuya entrada estuvo relacionada con la mejora de la verosimilitud de los modelos.

Realizamos todos los estudios en gestaciones únicas y gemelares, pues debido a las particularidades de estas últimas, consideramos que el abordaje de los

parámetros hemodinámicos de forma específica en los gemelos podría resultar novedoso e interesante.

Nuestros resultados demuestran la utilidad del IAo fetal para la valoración del estado hemodinámico fetal y particularmente en el CIR por insuficiencia placentaria, al ser un marcador sensible y precoz de la misma, modificar su perfil hemodinámico ante situaciones de riesgo fetal y mostrarse como un factor predictor de resultados perinatales adversos. Por todas estas razones creemos que la valoración del IAo en el CIR por insuficiencia placentaria puede resultar útil para el conocimiento del estado de bienestar o compromiso fetal, contribuyendo a indicar el parto en el momento óptimo y disminuyendo así el riesgo de muerte intrauterina y el desarrollo de discapacidades de por vida.

INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

2.1. ISTMO AÓRTICO FETAL

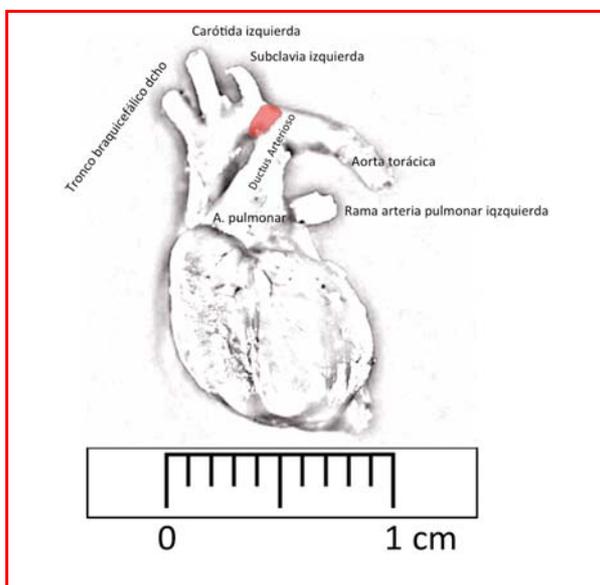


Figura 1.

Situación anatómica del istmo aórtico fetal en un feto de 19 semanas (en rojo). A partir del arco aórtico nacen los vasos arteriales que suplen el polo cefálico. Justo a la salida de la aorta ascendente del corazón y de derecha a izquierda se describe el tronco braquiocéfálico derecho, la carótida izquierda y la subclavia izquierda. A partir de este punto se objetiva el IAo, en un punto previo a la unión del ductus arterioso por encima de la aorta torácica.

LOCALIZACIÓN ANATÓMICA

El istmo aórtico (IAo) es la región del arco aórtico comprendida entre la salida de la arteria subclavia izquierda y la desembocadura del ductus arterioso en la aorta descendente (Figura 1). Debido a su localización este segmento representa una línea divisoria entre las circulaciones superiores del feto (incluido el cerebro) y las inferiores (incluida la placenta).

ASPECTOS FISIOLÓGICOS

La situación anatómica del IAo le confiere

un *papel hemodinámico clave* al ser la única conexión arterial entre el ventrículo derecho y el izquierdo, es decir entre el territorio venoso y el arterial del feto.

Funcionalmente la circulación fetal es un doble sistema que trabaja en paralelo, a diferencia del recién nacido y del adulto, donde tras el establecimiento de la circulación pulmonar los dos ventrículos cardiacos bombean en un circuito que trabaja en serie. Durante el periodo fetal ambas cavidades trabajan con volúmenes de eyección independientes y con mínimas diferencias de presión entre ellos. El corazón derecho irriga la mitad inferior del cuerpo con sangre poco oxigenada,

mientras que el corazón izquierdo irriga la mitad superior con sangre más oxigenada. Las características específicas de la circulación fetal condicionan una dominancia del ventrículo derecho al contrario de lo que ocurre tras el nacimiento. Esto se explica básicamente por las siguientes razones (Figura 2):

- 1) La sangre de la vena umbilical alcanza el territorio portal repartiendo un 70% a los sinusoides hepáticos a través del seno portal y un 30% al ductus venoso, que directamente atraviesa el foramen oval pasando al lado izquierdo del corazón, cuyo ventrículo riega la porción braquicefálica incluyendo la propia circulación cardíaca.
- 2) El 70% de la sangre oxigenada alcanza el territorio hepático, oxigenando y proporcionando nutrientes a este órgano para facilitar el crecimiento fetal. Después pasa a la aurícula derecha juntándose con el resto de la sangre procedente de ambas cavas y de la vena ácigos para ser impulsadas por el ventrículo derecho.
- 3) El ventrículo derecho bombea la sangre vía ductus arterioso a los territorios infrabraquiales hasta alcanzar la placenta tras vencer la inactividad del circuito pulmonar, explicada por las elevadas resistencias de los vasos pulmonares durante la vida fetal.

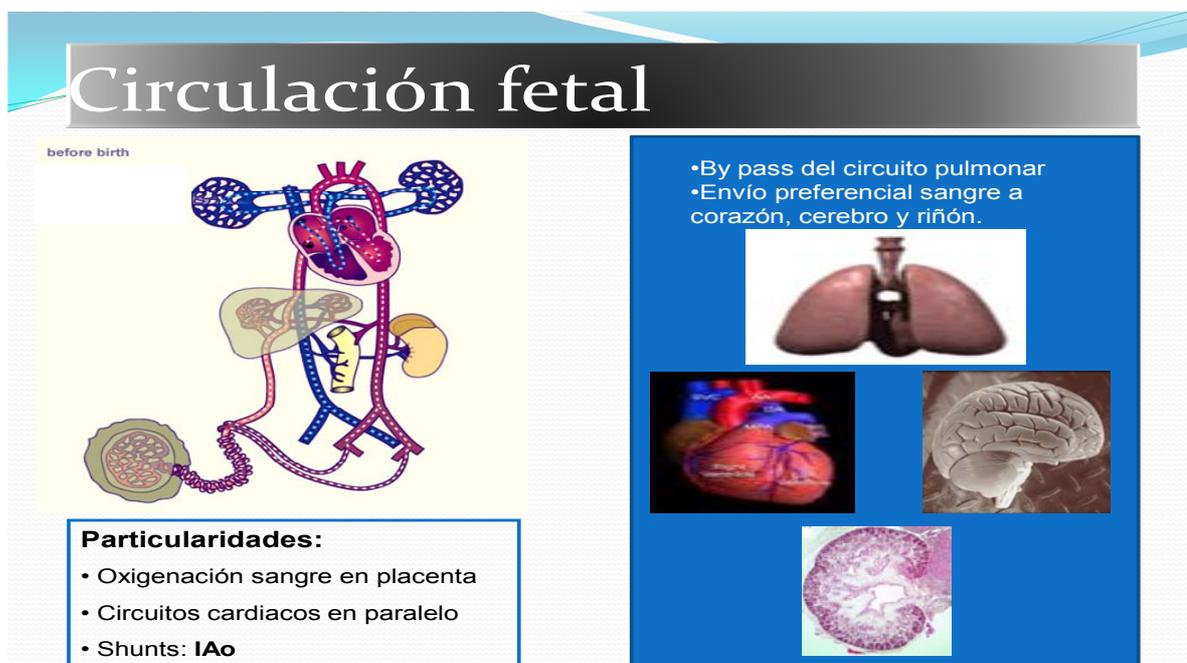


Figura 2. Esquema y características de la circulación fetal.

A pesar del funcionamiento en paralelo de ambos circuitos cardiacos la sangre procedente de los ventrículos derecho e izquierdo se mezclan a nivel de una serie de comunicaciones vasculares o shunts, que son el foramen oval, ductus arterioso y ductus venoso. Estas conexiones son componentes claves para asegurar el correcto funcionamiento del sistema cardiovascular, pues regulan el flujo sanguíneo a los diferentes órganos permitiendo una adecuada oxigenación, aporte de nutrientes y eliminación de residuos hasta la placenta. El IAo, como suscriben algunos autores, representaría en realidad el verdadero shunt arterial y no el ductus arterioso, (Makikallio 2008), (Fouron 2003), al comunicar el circuito braquiocefálico (ventrículo izquierdo) y el infrabraquial (ventrículo derecho).

Debido a la localización del IAo el flujo sanguíneo a través de los circuitos de ambos ventrículos tiene un efecto opuesto sobre el flujo sanguíneo a su través. Es decir, la sangre eyectada por el ventrículo izquierdo produce un aumento del flujo anterógrado en el IAo mientras que la sangre eyectada por el ventrículo derecho produce una disminución del mismo. Por lo tanto el flujo a través del IAo sirve para valorar el equilibrio entre ambos ventrículos y las resistencias del sistema circulatorio. En diástole, cuando las válvulas semilunares están cerradas, la dirección del flujo a través del IAo está básicamente determinada por las resistencias vasculares braquicefálicas fundamentalmente del cerebro e infrabraquiales fundamentalmente de la placenta. En condiciones fisiológicas las resistencias cerebrales en el feto aumentan con la edad gestacional respecto a las placentarias y sin embargo en un feto normal el flujo a través del IAo debe ser siempre anterógrado independientemente de la edad gestacional (Figura 3).

EVALUACIÓN DEL ISTMO AÓRTICO FETAL MEDIANTE ECOGRAFÍA

La evaluación ecográfica del IAo en fetos humanos fue propuesta por el cardiólogo Fouron en 1994 a partir de un plano longitudinal del arco aórtico (Fouron 1994). Tal y como se ha descrito en este plano el IAo corresponde al segmento vascular del arco aórtico comprendido entre la salida de la arteria subclavia izquierda y la unión con el ductus arterioso (Figura 3). Para lograr una buena imagen del arco Ao se requiere la visualización del origen de la arteria subclavia izquierda y de la aorta descendente. El uso del power Doppler puede facilitar la visualización del IAo en los casos dificultosos. El volumen de la muestra debe de ser colocado justo distalmente del origen de la arteria subclavia izquierda para obtener una buena onda de velocidad del flujo (OVF).

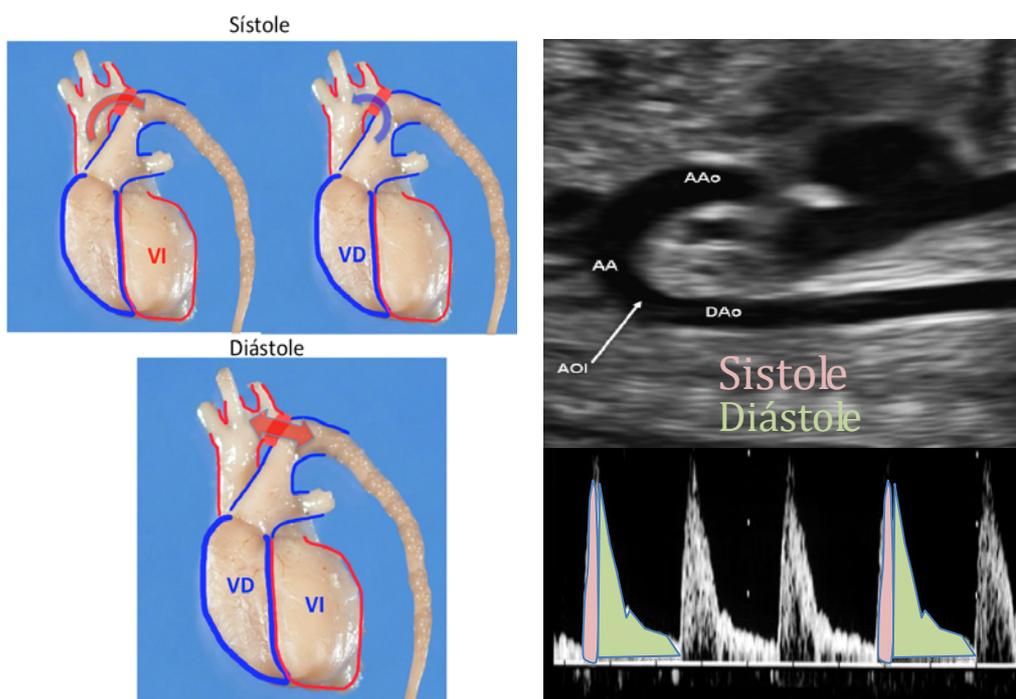


Figura 3. Flujo a través del IAo durante el ciclo cardíaco y localización del IAo fetal en un plano ecográfico longitudinal.

Sin embargo la obtención de estos planos longitudinales no formaba parte del estudio cardiaco básico fetal, hecho que limitó la valoración del IAo. Para el screening de cardiopatías congénitas los obstetras han seguido la metodología propuesta por Yagel en el año 2001 que planteó el estudio del corazón fetal a partir de cinco planos transversales (Yagel 2001). Para identificar el IAo en un plano transversal se debe obtener el corte de los tres vasos y tráquea a nivel del mediastino superior, en un corte paralelo y superior al de las cuatro cámaras cardiacas. En este corte se visualizan el tronco pulmonar, ductus arterioso, segmento transverso del arco aórtico, IAo y vena cava superior. El volumen de la muestra debe colocarse justo antes de la convergencia del IAo en el ductus arterioso, en el vértice de la V que forma la confluencia de estos vasos junto a la vena cava superior y la tráquea (Figura 4). Actualmente los Especialistas en Medicina Fetal, siguiendo las recomendaciones de la International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG), realizan una evaluación del arco aórtico en los estudios ecocardiográficos fetales (ISUOG 2006).

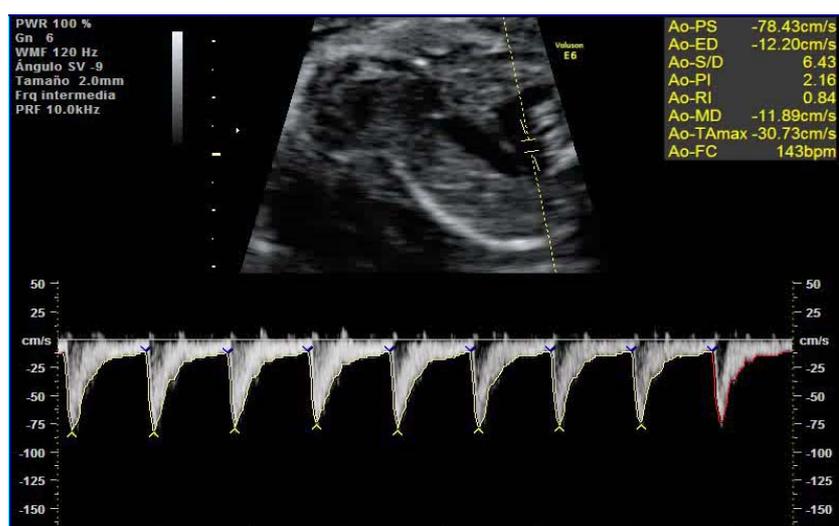


Figura 4. Localización del IAo fetal en un plano ecográfico transversal.

Como el IAo fetal podía evaluarse en los dos planos descritos la cuestión que se planteó era saber si los resultados obtenidos en ambos planos eran intercambiables, es decir si se podía utilizar indistintamente el plano de más fácil obtención del mismo. Varios estudios han demostrado que la evaluación del IAo fetal puede hacerse tanto en un plano longitudinal como transversal (Rizzo G 2008) (Del Rio 2005). Este hecho es muy importante porque facilita la evaluación de este segmento vascular al permitir al ecografista usar el plano más conveniente en función de sus preferencias y de la postura fetal.

RELEVANCIA CLÍNICA DEL ISTMO AÓRTICO FETAL

Muchos estudios experimentales en modelos animales han tratado de establecer el papel del IAo en la circulación fetal (Fouron 1991; Bonnin 1993; Sonesson 1993; Schmidt 1998; Fouron 1999; Makikallio 2006). Estos estudios, a pesar de sus limitaciones, mostraban una fuerte correlación positiva entre el flujo placentario y el flujo anterógrado a nivel del IAo en fetos de ovejas sometidas a un incremento gradual de las resistencias placentarias logrado por una compresión de la vena umbilical (VU). El oxígeno distribuido al feto depende estrechamente del flujo placentario, por lo que estos autores postulaban que el flujo del IAo podía servir como un marcador del estado de oxigenación fetal. Bonnin observó que un incremento de las resistencias vasculares capaz de disminuir el flujo de la arteria umbilical (AU) en un 50% se asociaba a la aparición de un flujo reverso del IAo en los fetos de las ovejas, mientras que en la AU persistía el flujo diastólico anterógrado (Bonnin 1993). De esta manera el IAo se

mostraba como un marcador del estado circulatorio fetal más sensible que la propia AU, el vaso más estudiado en la práctica clínica.

Usando un modelo experimental con diseño semejante, Fouron demostró que la aparición de un flujo diastólico reverso en la AU se asociaba a una situación de redistribución hemodinámica en la que las resistencias cerebrales eran más bajas que las placentarias y el flujo en el IAo aparecía reverso (Fouron 1991).

Todos los estudios mencionados tienen un importante papel en demostrar la utilidad del IAo en la circulación fetal. Los hallazgos preliminares de estos autores mostraban que el flujo del IAo variaba en función de las resistencias vasculares placentarias, concluyendo que los estados de hipooxigenación crónica en modelos animales se asociaban a un incremento de las resistencias vasculares incluso con diferentes grados de flujo retrógrado a nivel del IAo.

Estudios clínicos en fetos humanos han demostrado la utilidad de la evaluación del IAo en los casos de compromiso circulatorio fetal (Fouron 1993; Sonesson 1997; Makikallio 2002; Makikallio 2003). Los datos encontrados evidencian el papel del IAo como marcador del estado de bienestar fetal en la insuficiencia placentaria, comportándose además como un factor predictor de los resultados perinatales (Eronen 1993; Fouron 2001; Fouron 2005; Del Rio 2008).

Actualmente el estudio del IAo comienza a integrarse aún de forma experimental por la mayoría de los grupos que trabajan en el CIR por insuficiencia placentaria, ayudando en la correcta elección del momento óptimo para finalizar la gestación, aspecto clave en el manejo de estos fetos para evitar los daños de la hipoxemia y la acidosis (Del Rio 2008; Hernandez-Andrade 2009; Kennelly 2010).

Otra utilidad clínica del IAo fetal es su valor como parámetro de función cardíaca cuando existe riesgo de desarrollar un fallo cardíaco. La presencia de un flujo reverso a nivel del IAo establece un grado de severidad en el compromiso cardiocirculatorio (Acharya 2009).

Después de todo lo expuesto podemos afirmar que la valoración del IAo parece tener un papel relevante en el estudio la circulación fetal. La evaluación del Doppler del IAo en los fetos CIR por insuficiencia placentaria podría proporcionar información crucial para el manejo del feto en riesgo. Los cambios en el flujo del IAo son un reflejo de los cambios hemodinámicos fetales, pudiendo ser utilizados como marcadores del estado de bienestar fetal. Asimismo el IAo podría comportarse como un factor predictor de los resultados perinatales y del neurodesarrollo a largo plazo de estos niños. Por todas estas razones algunos autores defienden en la actualidad que la velocimetría Doppler del IAo podría convertirse en una herramienta indispensable para la evaluación del bienestar fetal (Acharya 2011).

2.2. ASPECTOS RELEVANTES DEL FETO CIR

CONCEPTO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO RESTRINGIDO

La primera dificultad al abordar este tema la encontramos ya en la propia definición que resulta ampliamente heterogénea. Tradicionalmente se clasificaba a un feto como CIR atendiendo sólo a criterios biométricos, definiéndolo de esta manera cuando el peso fetal estimado (PFE) estaba por debajo del percentil 10 (P10) para su edad gestacional (EG) (Battaglia 1967).

La justificación para usar el P10 es porque con este punto de corte se logran los mejores resultados para detectar los casos con mayor riesgo de presentar un resultado perinatal adverso. Los promedio de sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo para CIR con este parámetro son aproximadamente 90, 85, 80, y 90% respectivamente. La especificidad es mayor para los fetos con restricción severa del crecimiento (peso al nacimiento por debajo del P 3) (Ott 1984).

Esta definición fue la más aceptada durante años por la mayoría de las sociedades científicas. Sin embargo es muy imprecisa al englobar a un grupo muy heterogéneo de fetos con diferentes etiologías y por tanto con diferente manejo y pronóstico.

Además tampoco contempla a los fetos que a pesar de tener un peso superior al P10 pueden tener una restricción del crecimiento.

Debido a estas razones actualmente se recomienda considerar criterios biométricos y hemodinámicos para conceptualizar a un feto como CIR por insuficiencia placentaria. Siguiendo estas recomendaciones clasificamos como CIR a los siguientes subgrupos dentro de los fetos pequeños (Figueras 2011):

1. Fetos con un peso fetal estimado menor del percentil 3 (PFE<P3) para su edad gestacional (EG). Se consideran afectaciones severas del crecimiento lo que justifica que en muchos protocolos se clasifiquen como CIR independientemente de otros requisitos (McIntire, Bloom et al. 1999).
2. Fetos con un PFE <P10 que tengan además el índice de pulsatilidad de la AU por encima del P95 (IPAU>P95) para su edad gestacional (Arduini and Rizzo 1990).

Los motivos por los que se recomienda añadir el IPAU se pueden resumir así:

- Todos los ensayos randomizados que han demostrado el beneficio del estudio Doppler en los fetos con sospecha de CIR se han realizado a nivel de la AU.
- En presencia de un flujo umbilical normal la mortalidad perinatal es un evento excepcional (Ott 2000).
- El flujo anormal en la AU es un buen estratificador de riesgo de resultado perinatal adverso y desarrollo psicomotor.
- Existe evidencia sólida de que los fetos pequeños con Doppler normal en la AU no se benefician de un control intensivo.

Sin embargo esta clasificación tampoco abarca todo el espectro de la enfermedad pues sigue sin contemplar a los fetos con crecimiento restringido que no cumplan los criterios mencionados, como los fetos con PFE>P10 y déficit de crecimiento.

El problema de no encontrar una definición óptima que incluya el concepto del potencial de crecimiento es la pérdida de fetos que realmente tienen el crecimiento limitado intraútero con las consecuencias de morbilidad fetal, neonatal y a largo plazo que de ello se derivan.

Entendiendo las dificultades que tiene la definición del CIR, en la presente Memoria hemos optado por considerar como bajo peso para la edad gestacional (BPEG) al

feto con PFE<P10 y como CIR al feto con PFE<P10 y IPAU>P95 siguiendo las guías clínicas actuales (Divon 2012; Neilson 2000; SEGO 2009).

ETIOLOGÍA DEL FETO PEQUEÑO

Como acabamos de ver el feto pequeño puede tener un crecimiento disminuido debido a múltiples causas, siendo fundamental conocerlas porque tanto el manejo como el pronóstico varían en función de las mismas. Podemos clasificar al feto pequeño en función de la etiología de la siguiente manera:

- *Fetos con un crecimiento intrauterino restringido (CIR)*. Representan un 20-30% de los fetos pequeños. Son fetos pequeños debido a una insuficiencia placentaria. Aproximadamente la mitad estos casos se asocian a preeclampsia ya que los procesos fisiopatológicos placentarios son comunes a ambas patologías.
- *Fetos con bajo peso para su edad gestacional (BPEG)*. Representan un 50-70% de los fetos pequeños. Son fetos constitucionalmente pequeños.
- *Fetos pequeños para su edad gestacional anormales*. Representan un 10-20% de los fetos pequeños. Son pequeños por una patología extrínseca a la placenta, por ejemplo debido a una alteración congénita.

En esta Memoria hemos focalizado los casos en el CIR por insuficiencia placentaria. En la Tabla 1 vemos las causas más frecuentes del feto pequeño.

Tabla 1. Causas más frecuentes del déficit de crecimiento fetal.

<p>Fetos pequeños para su edad gestacional normales (BPEG) (50-70%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Constitucional
<p>Crecimiento intrauterino restringido (CIR) (20-30%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia placentaria
<p>Fetos pequeños para su edad gestacional anormales (10-20%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Causas infecciosas: Citomegalovirus, Toxoplasma, Rubeola, Herpes, Sífilis • Síndromes genéticos • Malformaciones congénitas: Fetales / Placentarias: Síndrome de transfusión feto-fetal <ul style="list-style-type: none"> • Síndromes cromosómicos: Trisomía 18, triploidía, deleciones, mosaicismos. • Tóxicos: Tabaco, alcohol, cocaína. • Fármacos: Hidantoínas, dicumarínicos.

CRIBADO DEL CIR POR INSUFICIENCIA PLACENTARIA

La irrigación del útero procede principalmente de las arterias uterinas y ováricas. Una vez que los vasos arteriales alcanzan el miometrio se dividen en las arterias arcuatas y luego en las radiales que se ramifican finalmente en las arterias espirales. Durante el primer y segundo trimestre del embarazo el trofoblasto invade las arterias espirales un proceso que es fundamental para la placentación normal. La invasión trofoblástica de las arterias espirales se produce en forma de oleadas sucesivas principalmente entre la 4ª y 16ª semanas de gestación. Cuando esta invasión es adecuada la resistencia al flujo sanguíneo de las arterias uterinas disminuye progresivamente. Si estas oleadas trofoblásticas no se producen correctamente se

producirá un fracaso en la placentación que será el origen de una insuficiencia placentaria (Figuras 5 y 6).



Figura 5. Comienzo de la circulación uteroplacentaria.

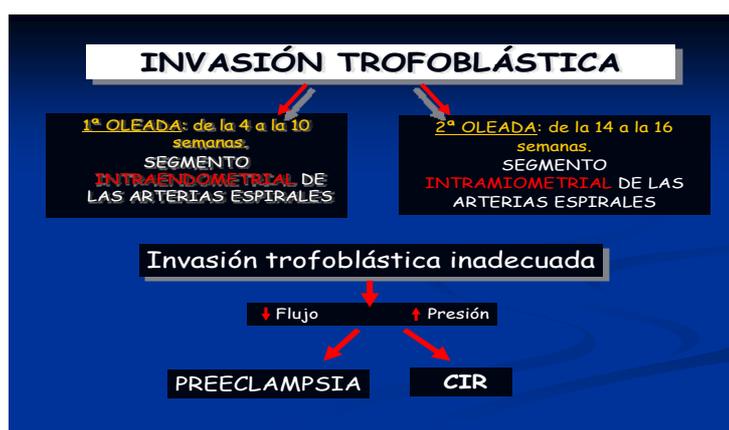


Figura 6. Invasión trofoblásticas inadecuada e insuficiencia placentaria.

Debido a que la base fisiopatológica del CIR y de la preeclampsia es precisamente la invasión trofoblástica deficiente de las arterias espirales por parte del trofoblasto, el estudio Doppler de las arterias uterinas en el primer y segundo trimestre podría ser de utilidad como método de cribado de estas entidades. En un intento de mejorar el rendimiento del Doppler de la arteria uterina como prueba de cribado para CIR y preeclampsia se han propuesto nuevos protocolos que tienen en cuenta también las características maternas, la historia obstétrica y los marcadores bioquímicos, integrados en un cribado combinado con resultados alentadores (Figueras 2011).

Siguiendo su propuesta de invertir la pirámide de cuidados prenatales hacia el primer trimestre de la gestación, el grupo de Nicolaides está trabajando en el cribado combinado para CIR y preeclampsia incluyendo gestantes entre las 11 y 13 semanas de embarazo (Nicolaides 2011). La sensibilidad para CIR en una población no seleccionada es baja, alrededor del 40% (tasa de falsos positivos del 10,9%). No obstante si consideramos sólo los CIR graves que requieren un parto prematuro antes de la semana 34 y los casos asociados a preeclampsia grave, la sensibilidad es cercana al 95% (Poon 2012).

Una de las ventajas de poder implementar un screening efectivo para estas patologías es que un metanálisis publicado recientemente señala el efecto beneficioso del tratamiento con ácido acetilsalicílico a bajas dosis iniciado antes de la semana 16 de gestación en el grupo de gestantes de riesgo moderado y alto para CIR y preeclampsia, con disminución de la morbilidad perinatal asociada a las mismas (Bujold 2010).

Todas estas líneas de investigación resultan prometedoras en un intento de alcanzar un método de cribado efectivo para CIR y preeclampsia y un tratamiento efectivo que logre disminuir los resultados perinatales adversos que generan estas patologías y que focalizan, junto con la prematuridad, los mayores problemas a los que se enfrenta hoy en día la Medicina Materno-Fetal.

DIAGNÓSTICO DEL FETO CIR

La ecografía es la prueba fundamental para el diagnóstico al permitir realizar el cálculo del peso fetal. La estimación ecográfica del mismo requiere tres pasos:

1. La correcta asignación de un feto a su edad gestacional.
2. La estimación del peso fetal a partir de su biometría.
3. El cálculo del percentil de peso en el que se encuentra el feto

Cálculo de la edad gestacional

La estimación ecográfica más precisa de la edad gestacional es la medición de la longitud cráneo-caudal (CRL) en el primer trimestre pues permite la datación con intervalos de ± 4 días (Silva 1990). La medición del CRL en gemelares y triples no parece diferenciarse significativamente de las gestaciones únicas para la misma edad gestacional. La biometría del diámetro biparietal (DBP) es el método de elección en el segundo trimestre. En el tercer trimestre tanto las biometrías cefálicas como la longitud femoral (LF) son parámetros aceptados.

Estimación ecográfica del peso fetal

Se han desarrollado varias fórmulas para estimar el peso a partir de biometrías fetales, las que incluyen medidas cefálicas, abdominales y femorales son las más adecuadas. En esta Memoria vamos a considerar la fórmula descrita por Hadlock que incluye la medida de de estos tres parámetros por ser la que está integrada en la aplicación de los ecógrafos utilizados para nuestro estudio y que describimos a continuación (Hadlock 1985) : $\text{Log}_{10} (\text{PKg}) = 1,3596 - (0,00386 \text{ LF CA}) + (0,0064 \text{ CC}) + (0,00061 \text{ DBP CA}) + 0,0424 \text{ CA} + (0,174 \text{ LF})$. (LF: longitud femoral; CA: circunferencia abdominal; CC: circunferencia cefálica; DBP: diámetro biparietal).

Cálculo del percentil del peso

Dado que la variable clínica más relevante en relación con el PFE es la edad gestacional, ambas variables se correlacionan para obtener los percentiles de peso para edad gestacional. El punto de corte más aceptado para definir a un feto pequeño es el P10. El PFE y el percentil de peso para la edad gestacional son los parámetros que de forma aislada mejor detectan y diagnostican al feto pequeño.

A pesar de que este proceso diagnóstico es relativamente sencillo para cualquier ecografista la realidad es que en la práctica clínica al menos tres cuartas partes de los fetos con CIR se diagnostican tardíamente, ya en etapas próximas al parto, sobretodo en embarazos con patología feto-materna (Backe 1993).

El problema fundamental de esta infraestimación diagnóstica es que el riesgo de resultados perinatales adversos es hasta cuatro veces mayor en aquellas gestaciones con fetos pequeños no identificados prenatalmente porque su manejo antenatal será deficitario (Lindqvist 2005).

Podemos resumir las razones que explican la falta de diagnóstico prenatal así:

1. La falta de un cribado de esta patología. Como acabamos de comentar los resultados del cribado combinado para CIR y preeclampsia son prometedores pero aún no están validados para su implementación. La anamnesis detallada orienta sólo hacia la detección de los factores de riesgo identificables. El Doppler de las arterias uterinas logra buena sensibilidad en los CIR asociados a preeclampsia pero falta evidencia para recomendar su empleo en población no seleccionada.
2. El grupo de CIR tardíos formado por los fetos que manifiestan su limitación de crecimiento a partir de las 34 semanas y que por tanto no son diagnosticados en la ecografía del tercer trimestre realizada en torno a la semana 32 de gestación conforme a las recomendaciones de los grupos de expertos.
3. Las gestaciones mal datadas o con errores en la estimación del peso fetal así como aquellas con malos controles obstétricos.
4. Los fetos que a pesar de tener un PFE>P10 tienen restringido su crecimiento.

EVALUACIÓN INICIAL ANTE EL DIAGNÓSTICO DE UN FETO PEQUEÑO

En la actualidad existe un cambio en el paradigma de interpretar que un feto que está por debajo del P10 para su edad gestacional se relacione con un diagnóstico patológico. Con este criterio se establece sólo una clasificación de feto pequeño pero son necesarias más pruebas para conocer la causa, definir la situación y afrontar las perspectivas (Figueras 2011). En la Tabla 1 hemos descrito ya las principales causas del déficit de crecimiento fetal.

Entre las pruebas necesarias se debe realizar una anamnesis detallada dirigida a descartar los principales factores de riesgo asociados al déficit de crecimiento. También es imprescindible realizar un estudio exhaustivo de la anatomía fetal ya que muchas anomalías congénitas están asociadas a retrasos del crecimiento (10% de los fetos CIR presentan alguna anomalía congénita) (Khoury 1988). Se puede indicar un estudio del cariotipo fetal en los casos de CIR precoz, severo (<P3), acompañado de polihidramnios o cuando se identifica alguna anomalía estructural. Entre el 10 y el 40% de los fetos CIR con anomalías estructurales presentan alteraciones en el cariotipo. El CIR precoz se asocia frecuentemente a triploidías y trisomías (ACOG 2000). Sin embargo sólo el 2% de los fetos CIR estructuralmente normales tienen alteraciones en el cariotipo (Snijders 1993). Ante hallazgos ecográficos o maternos compatibles con infección viral debemos pedir serologías maternas (estudio TORCH) para descartar seroconversión y/o estudios específicos de DNA viral en líquido amniótico (Kady 2009).

Si la etiología hace sospechar una insuficiencia placentaria el estudio hemodinámico del índice pulsatilidad de la arteria umbilical resulta esencial para discriminar entre el feto BPEG y el CIR. Si el feto es pequeño pero anatómicamente normal, con un

volumen adecuado de líquido amniótico y una correcta relación del crecimiento los resultados perinatales suelen ser mejores.

TRATAMIENTO DEL CIR

No se ha demostrado la utilidad de ningún tratamiento médico en el CIR. La única intervención efectiva en la disminución de la morbilidad perinatal ha sido la administración de corticoides cuando se prevé un parto pretérmino (Resnik 2011).

Así pues el único tratamiento efectivo ante una placenta insuficiente es finalizar la gestación. En gestaciones a término esto no representa un problema desde el punto de vista obstétrico ni neonatal. Sin embargo en gestantes pretérmino el momento óptimo para la extracción fetal es incierto porque debemos de considerar las ventajas de la extracción fetal frente a los inconvenientes de la prematuridad. Las herramientas disponibles para tomar esta difícil decisión son la edad gestacional y las pruebas de bienestar fetal (PBF). En el caso de las gestaciones gemelares esta decisión resulta más controvertida aún porque las medidas beneficiosas para uno de los fetos pueden perjudicar a su hermano.

Se han diseñado dos ensayos randomizados para valorar en qué medida el tiempo transcurrido hasta que se decide el parto y el grado de compromiso fetal al nacimiento pueden modificar el neurodesarrollo infantil en los fetos CIR: The Growth Restriction Intervention Trial (GRIT) (GRIT 2003) y The Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe (TRUFFLE) (Lees 2005). El GRIT randomiza entre finalización inmediata de la gestación versus permanencia intrauterina. El tiempo medio hasta que se produjo el parto en el primer grupo fue de 0.9 días y en el segundo de 4.9 días.

El grupo al que se asignó el parto inmediato tuvo menos muertes fetales anteparto (2 versus 9 en el que esperó) pero más muertos en el periodo postnatal (27 versus 18 en el que se esperó), especialmente cuando la randomización ocurrió antes de las 31 semanas. Los resultados del GRIT muestran también que los niños del grupo a quienes se asignó el nacimiento inmediato y que habían nacido antes de las 32 semanas de gestación tenían una mayor morbilidad neurológica en el seguimiento hasta los 2 años de edad. Sin embargo para niños entre 6 y 13 años las pruebas del neurodesarrollo son semejantes en las dos ramas del estudio. El análisis de estos datos sugiere que el mantenimiento intraútero de los CIR precoces en estado de compromiso fetal tiene más muertes intraútero pero la extracción fetal inmediata conlleva más muertes postnatales. Ninguna de las opciones parece mejor respecto a los resultados sobre el neurodesarrollo a largo plazo. Una limitación importante de este estudio es la dificultad para su evaluación debido a que su diseño no define unos criterios precisos de intervención.

The Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe (TRUFFLE) randomiza el parto inmediato versus el mantenimiento intraútero en base al Test no estresante (TNS) y al Doppler del DV. Mientras esperamos los resultados del TRUFFLE el GRIT es el único estudio que permite valorar el papel que juega la finalización de la gestación en el neurodesarrollo infantil. Una diferencia importante entre ambos estudios es que el TRUFFLE evalúa una estrategia específica de manejo mientras que el GRIT randomiza en función de criterios menos reproducibles.

The DIGITAT (Disproportionate Intrauterine Growth Intervention Trial At Term) es otro ensayo clínico randomizado cuyo objetivo era valorar la mejor actitud en los fetos CIR de más de 36 semanas de gestación entre inducción del parto o manejo expectante.

En vista de que los resultados obtenidos son similares en ambos grupos los autores concluyen que las dos opciones pueden ser razonables (Boers 2007).

MANEJO DEL FETO PEQUEÑO

El manejo del feto pequeño resulta controvertido por varios motivos:

1. El diagnóstico diferencial entre los fetos con BPEG y CIR es difícil por lo que se tratan igual en muchos casos con las consecuencias que de ello se derivan.
2. Ningún tratamiento médico ha demostrado su utilidad. La única medida efectiva es finalizar la gestación, indicación muy conflictiva en prematuros y gemelares.
3. La elección del momento óptimo para finalizar la gestación es difícil y depende fundamentalmente del grado de compromiso fetal y de la edad gestacional. Esto explica las extracciones inadecuadas, prematuras o tardías, con el incremento de mortalidad y secuelas para el recién nacido que esto conlleva.

Ante el diagnóstico de un feto con PFE<P10 debemos considerar una serie de pruebas diagnósticas con el objetivo de clasificar al feto en uno de los tres grupos ya explicados: PEG normal, PEG anormal y CIR. En la Tabla 2 se recogen las exploraciones complementarias que suelen realizarse para este fin.

Tabla 2. Protocolo de estudio durante la gestación ante un feto con PFE< P10.

Prueba diagnóstica	Indicación
Estudio Doppler AU	Siempre
Estudio morfológico fetal	Siempre
Estudio cariotipo fetal	Si existe: - Malformación fetal - Inicio antes de las 28 semanas - CIR severo (P<3) - Screening Combinado riesgo intermedio
Estudio infecciones	Si sospecha de infección
Despistaje preeclampsia	Siempre

1. *Todas las pruebas son normales: PEG normal.* Existe evidencia para no recomendar control intensivo al aumentar las inducciones sin mejorar los resultados perinatales (McCowan 2000).

2. *Infección o malformación fetal: PEG anormal.* Manejo individualizado.

3. *Alteración del Doppler de la AU: CIR.* Ya que el deterioro fetal es progresivo parece razonable una clasificación en tipos fisiopatológicos. Esto no es aceptado universalmente porque este deterioro no sigue los mismos patrones. Sin embargo los expertos reconocen que una clasificación por tipos de riesgo ayuda a un mejor manejo. La Tabla 3 muestra la clasificación del Hospital Clinic de Barcelona.

Tabla 3. Clasificación y manejo de las gestaciones con CIR.

TIPO CIR	PFE	DOPPLER	SEGUIMIENTO	FINALIZACIÓN
TIPO I	< P3	Normal	Semanal: Doppler/ PB	37 semanas*
TIPO II	< P10	ICP<P5 IPmAUt>P95	Semanal	37 semanas*
TIPO III	< P10	AEDV en AU	Dos por semana	34 semanas
TIPO IV	< P10	IPACM < P5 + ICP<P5	Dos por semana	34 semanas. Si AEDV32semanas
TIPO V	< P10	Gravedad PBF**	Cada 12-48 horas. Ingreso	> 28 s.si REDV AU < 28 s. si DV reverso, TNS anómalo o PB< 4.

ICP: índice cerebro-placentario, IP: índice de pulsatilidad, IPmAUt: IPmedio de arterias uterinas
ACM: arteria cerebral media, PBF: pruebas de bienestar fetal, AEDV: flujo diastólico ausente,
REDV: flujo diastólico reverso, TNS: test no estresante, DV: ductus venoso, PB: perfil biofísico

* British College of Obstetricians and Gynaecologist. 2002 (Guideline No.31).

** Presencia de REDV en AU. TNS desacelerativo o silente. PB<4/10 o ≤6/10 con oligoamnios.
Alteraciones severas y persistentes de flujos venosos. IPDV > P95. Flujo umbilical pulsátil.

RESPUESTA FETAL ANTE LA INSUFICIENCIA PLACENTARIA

Cuando la placenta no puede suplir las necesidades de oxígeno y nutrientes del feto inicialmente este se adapta disminuyendo su crecimiento, modificando sus patrones de conducta y capturando el oxígeno de manera más eficiente mediante la policitemia. Si la situación persiste el feto entra en una fase de hipoxemia que puede prolongarse durante semanas. Por debajo de cierto umbral de saturación de oxígeno se activan una serie de quimiorreceptores que ponen en marcha cambios hemodinámicos con el fin de preservar el aporte de oxígeno a los órganos primordiales (corazón, cerebro y glándula adrenal), es la llamada centralización (Baschat 2004) (Ferrazzi 2002). Dentro de estos cambios están:

1. *La vasodilatación cerebral o "brain sparing"*. Se altera el flujo a nivel de la AU y de ACM pero generalmente no hay acidosis ni es necesario indicar la extracción fetal.
2. *El oligohidramnios* que se observa en los fetos con insuficiencia placentaria se considera otra de las manifestaciones de la centralización. Traduce una disminución del flujo a nivel de la aorta descendente y consecuentemente a los riñones, lo que repercute en una disminución de la orina fetal.
3. *La redistribución cardíaca, "heart sparing effect"*, donde el corazón fetal se encuentra en una situación que no es fisiológica pues el ventrículo izquierdo irriga un territorio de baja resistencia → el cerebro, mientras que el derecho irriga un territorio de progresivamente alta resistencia → la placenta. El órgano que realmente lidera este proceso de adaptación es el corazón, pues es el que tiene la capacidad de redistribuir el gasto cardíaco.

Si la situación se mantiene el feto comienza a obtener la energía vía anaeróbica a partir de la glucosa produciéndose hidrogeniones que acidifican el medio. Es lo que se conoce como la fase de acidosis o descompensación fetal. Entre los órganos

fetales más afectados por la acidemia destaca el corazón pues las fibras miocárdicas sufren fenómenos de necrosis y son sustituidas por tejido fibroso. Estos cambios histológicos producen una alteración de la función diastólica y una vasodilatación coronaria en un intento de preservar el flujo. Cuando este mecanismo fracasa el miocardio sufre un aporte insuficiente que se traduce en una disfunción cardíaca. El fallo cardíaco conlleva la pérdida de los mecanismos de autorregulación con normalización de los índices Doppler a nivel cerebral, lo que indica un fallo de todo el sistema de homeostasis. Si el compromiso fetal avanza se produce también una vasodilatación de la arteria hepática en un intento de facilitar el aporte de sangre al hígado. El daño hepático explica la elevación de las transaminasas fetales que contribuyen al deterioro metabólico fetal. El fallo cardíaco y la acidosis se manifiestan en una alteración del patrón venoso del Doppler y del perfil biofísico. Si el feto permanece en este estado puede ocurrir la muerte intraútero o la instauración de lesiones irreversibles (Figuras 7 y 8).

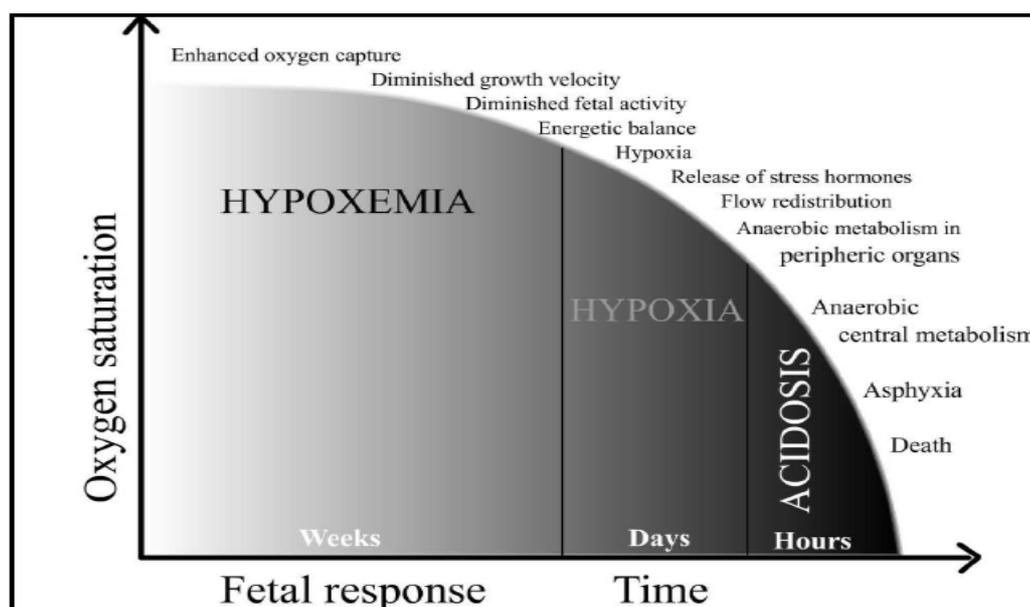


Figura 7. Respuesta fetal ante la persistencia del déficit de oxígeno.

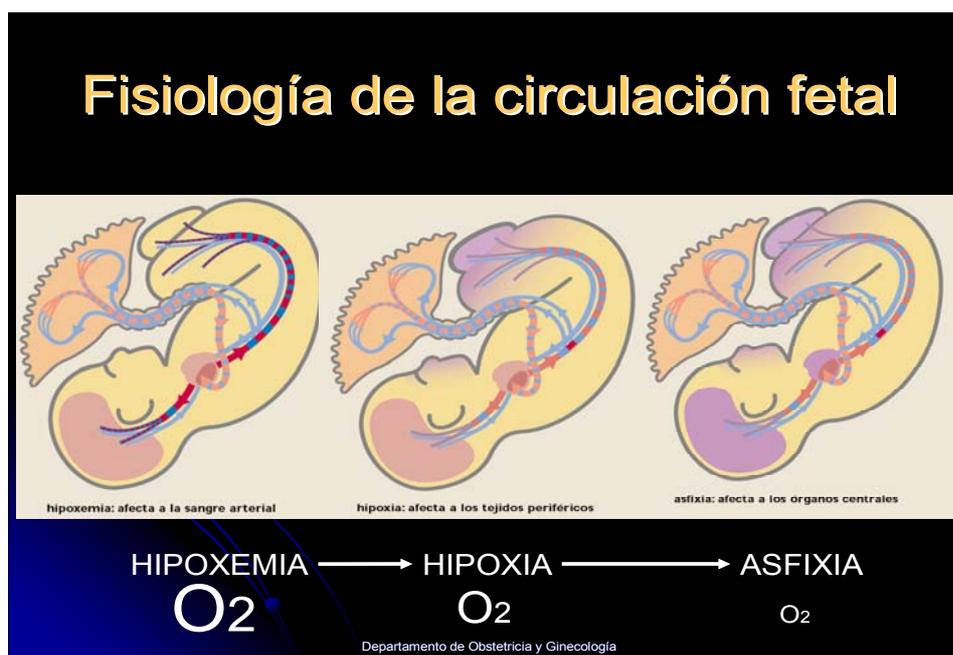


Figura 8. Evolución de la hipoxemia a la asfixia fetal.

En resumen, las fases de la disfunción placentaria se pueden dividir en una estadio preclínico, clínico y de deterioro. Durante la fase preclínica la redistribución del flujo y la disminución de nutrientes al hígado condicionan una disminución de los depósitos de glucógeno que explican el cese de crecimiento del perímetro abdominal fetal. Esta detención del crecimiento, a menudo asociada ya a cambios en el Doppler arterial, define la fase clínica del CIR. Si el déficit de nutrientes persiste los cuerpos cetónicos y el lactato se convierten en los principales sustratos frenándose el crecimiento del perímetro cefálico. La hipoxemia progresa hacia la asfixia y la acidemia con la consecuente pérdida y deterioro del bienestar fetal (Baschat 2011) (Figuras 9 y 10).

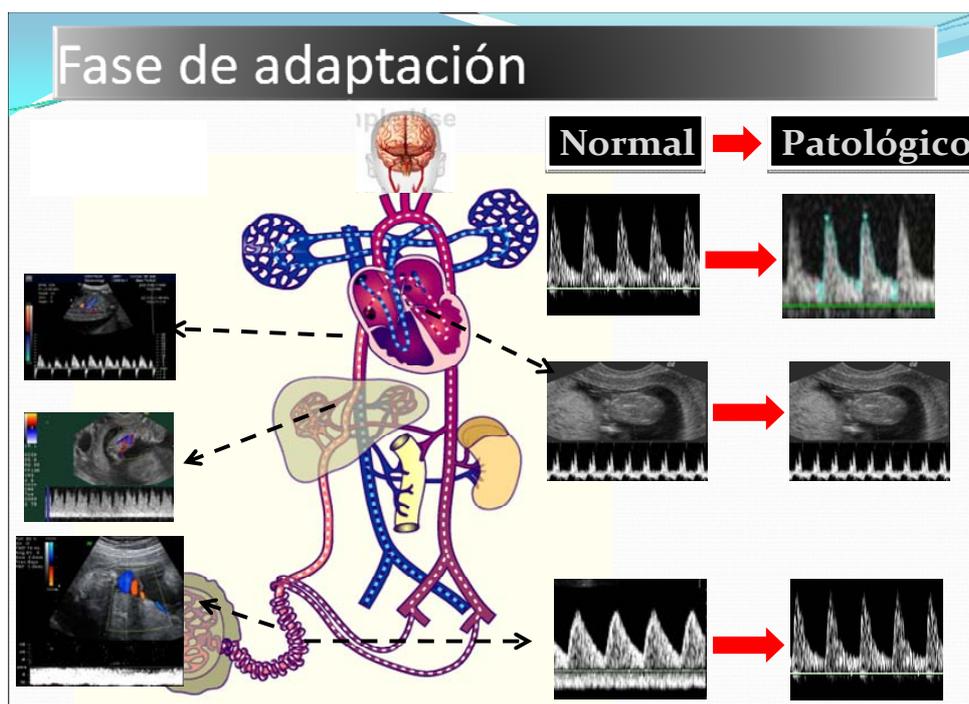


Figura 9. Durante la adaptación fetal a la hipoxia, estadios preclínico y clínico, observamos cambios que afectan fundamentalmente a los territorios arteriales.

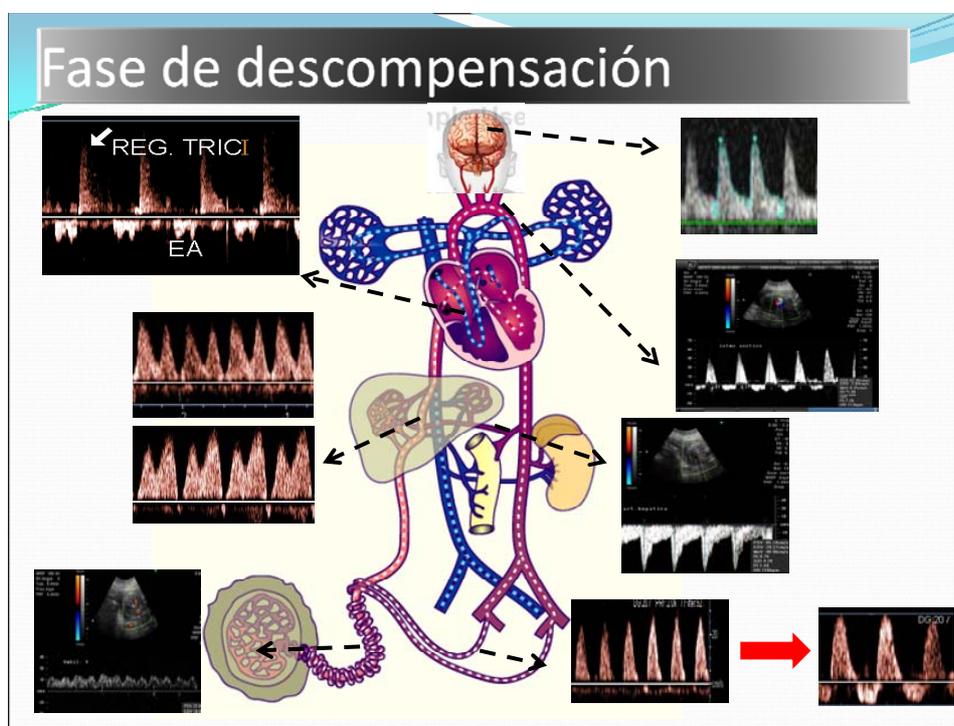


Figura 10. Cuando el feto no puede compensar el déficit de oxígeno, fase de deterioro, observamos cambios en el Doppler de los territorios arteriales y venosos.

IMPORTANCIA DEL FETO CIR: DIMENSIONES DEL PROBLEMA

Tal y como venimos subrayando se considera CIR a la pérdida de potencial de crecimiento durante el desarrollo fetal. Esta pérdida de potencial se relaciona directamente con la morbilidad perinatal. Inicialmente la mejor manera de aproximarse a este concepto fue la de “*recién nacido con bajo peso*”, término introducido por McBurney en 1947 al observar que los recién nacidos a término que pesaban menos de 2500 gramos tenían mayor riesgo de morbilidad perinatal. Dado que este era un concepto univariable que demostraba la relación causal peso→morbilidad, diversos autores pusieron en perspectiva la importancia de considerar el peso del recién nacido en relación directa con la edad gestacional, un concepto bivivariable que reproducía con mayor fiabilidad los resultados clínicos. Por eso en 1967 se crearon los primeros nomogramas de pesos al nacimiento entre las 24 y 42 semanas de gestación, considerando pequeños o bajo peso para edad gestacional a los fetos con peso < P10 y asumiendo que un porcentaje de fetos no presentan una pérdida de dicho potencial de crecimiento (falsos positivos).

Queremos destacar algunos datos que evidencian la relación entre el CIR y los malos resultados perinatales, justificando la atención prioritaria que merece esta entidad. El CIR es la causa más común en los casos de muerte fetal anteparto de etiología conocida representando un riesgo de muerte fetal entre cinco y siete veces mayor que los fetos con peso adecuado (Gardosi 2005). También tienen mayor riesgo de pérdida de bienestar fetal intraparto y acidosis metabólica, dos situaciones asociadas con el desarrollo de morbilidad neonatal significativa como encefalopatía hipóxica, parálisis cerebral y síndrome de distrés respiratorio severo (Jarvis 2003).

Los fetos con CIR registran una mortalidad infantil ocho veces mayor que los recién nacidos con peso adecuado (Ewer 2003). Sabemos que la pérdida del potencial de crecimiento fetal es el principal factor de riesgo independiente para parto prematuro en nulíparas y uno de los principales factores en multíparas. La asociación entre parto prematuro y CIR se mantiene en embarazos posteriores (Gardosi 2005).

Se ha podido demostrar que el riesgo de resultados perinatales adversos en los fetos con CIR es hasta cuatro veces mayor en los casos no identificados prenatalmente, lo que justifica el intento prioritario del diagnóstico prenatal de esta entidad (Lindqvist 2005).

Finalmente son destacables los cambios en el metabolismo lipídico y en los factores hemostáticos que ocurren en el CIR y que se han identificado como factores de riesgo en el adulto joven para hipertensión arterial crónica, diabetes tipo II, accidentes cerebrovasculares y muerte por enfermedad coronaria (Barker 1993). El manejo prenatal no influye en esta “programación cardiovascular” pero es importante identificarlo para establecer las medidas preventivas oportunas.

UTILIDAD DE LAS PRUEBAS DE BIENESTAR FETAL EN EL CIR

El propósito del control prenatal mediante las pruebas de bienestar fetal consiste en identificar los fetos con mayor riesgo de muerte intrauterina o morbilidad perinatal y que por tanto pueden beneficiarse de la extracción precoz.

A pesar del amplio rango de técnicas utilizadas el modelo óptimo de monitorización del feto con sospecha de CIR no ha sido establecido con claridad. Actualmente se tiende a la combinación de las pruebas porque es la estrategia que permite una categorización de los fetos en riesgo más efectiva (Figueras 2011).

La evaluación periódica utilizando la velocimetría Doppler y el perfil biofísico es lo más aceptado, destacando el papel del Doppler al permitir el acercamiento a los cambios hemodinámicos y metabólicos fetales.

Doppler arteriovenoso

La obtención de los parámetros Doppler maternos y fetales permite objetivar el grado de afectación placentaria y el nivel de compromiso fetal. Esta información resulta muy útil para el diagnóstico y seguimiento del CIR pudiendo utilizarse como pruebas predictoras de resultados (Baschat 2000).

Ha sido bien establecido por numerosos ensayos aleatorios que el uso de la velocimetría Doppler puede reducir significativamente la muerte perinatal así como la inducción innecesaria de fetos prematuros. Una revisión de la Cochrane sobre 11 estudios que compararon el uso de Doppler frente al no uso en embarazos de alto riesgo mostraron una tendencia a la reducción de las muertes perinatales en un 29% para el grupo donde se utilizó el Doppler como método de vigilancia (OR 0,71; 95% CI 0,5-1,01), así como menor número de inducciones y hospitalizaciones. No hubo diferencias significativas entre los grupos para el diagnóstico de riesgo de pérdida de bienestar fetal (RPBF) ni respecto a la tasa de cesáreas (Neilson 2000).

Otra revisión sistemática de 18 ensayos aleatorios sobre una población de más de 10.000 pacientes concluyó que el uso de la ecografía Doppler en el embarazo de alto riesgo se asocia con una reducción significativa de la muerte perinatal (RR 0,71, 95% CI 0,52-0,98) (Alfirevic 2010).

Existen además otras evidencias claras que consolidan la eficacia de la velocimetría Doppler para mejorar los resultados de los embarazos complicados por CIR y preeclampsia (ACOG 2000). De hecho se indica el estudio Doppler del territorio feto-

placentario en el manejo de los fetos pequeños con un grado recomendación 1A, siendo la herramienta más útil en la actualidad para el manejo de estas gestaciones (Resnik 2011; Uptodate 2012).

El estudio Doppler también es útil para la vigilancia fetal en gestaciones gemelares especialmente cuando se complican por restricción y/o discordancia de crecimiento (Devoe 1995). La clasificación por estadios del Síndrome de Transfusión feto-Fetal (STFF), una de las más graves complicaciones de los gemelos monocoriales, contempla el estudio Doppler de ambos gemelos (Quintero1999). A diferencia de los embarazos de riesgo la velocimetría Doppler del territorio feto-placentario en la población general no aporta beneficios en el resultado perinatal (Bricker 2000).

En la práctica clínica se estudian fundamentalmente cuatro segmentos vasculares: en el territorio arterial la arteria umbilical (AU) y arteria cerebral media (ACM) y en el territorio venoso el ductus venoso (DV) y la vena umbilical (VU).

Doppler arterial

ARTERIA UMBILICAL

Existen veinte ensayos clínicos randomizados que han evaluado la efectividad de la AU en los embarazos complicados por CIR con un total de 24.779 pacientes. La fuerte evidencia a favor de la utilidad del Doppler de la AU en estos embarazos hacen de este vaso una prueba única entre las PBF. Los parámetros hemodinámicos de la AU que tienen mayor utilidad clínica son el índice de pulsatilidad (IP) y el estudio del componente diastólico de su flujo.

El IPAU permite discriminar dentro del grupo de fetos pequeños los que realmente tienen el crecimiento restringido por insuficiencia placentaria, utilizando como punto de corte $\text{IPAU} > P95$ para su edad gestacional (Arduini 1990) (Figueras 2011).

Los flujos diastólicos de la AU ausentes (AEDV) o reversos (REDV) deben ser interpretados como signos de grave compromiso fetal (Resnik 2011) (Figura 11).

Además el estudio Doppler de la AU es la herramienta fundamental tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de los fetos CIR por insuficiencia placentaria (ACOG 2000) (Baschat 2004). Podemos utilizar la AU en el manejo de esta entidad porque su normalidad rara vez se asocia con morbi-mortalidad significativa, proporcionando fuerte evidencia de bienestar fetal (Ott 2000). Sin embargo el papel de este vaso es limitado porque no puede informar de las fases intermedias de adaptación fetal. Por este motivo a pesar de su incuestionable valor, muchos autores coinciden en que no puede utilizarse como único vaso en el manejo del CIR (Resnik 2012) (Figueras 2011).

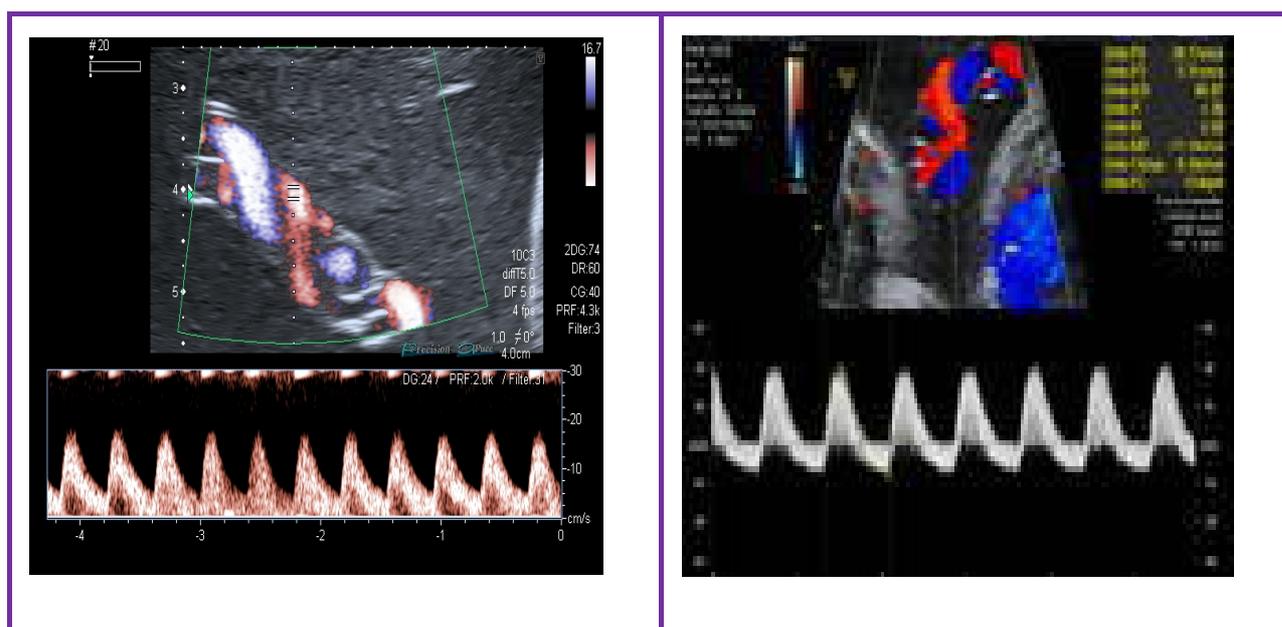


Figura 11. Flujo normal (izquierda) y reverso (derecha) a nivel de la AU.

ARTERIA CEREBRAL MEDIA

Dentro de los parámetros estudiados en la arteria cerebral media (ACM) los que tienen mayor utilidad clínica son el índice de pulsatilidad (IP) y la velocidad sistólica máxima (Vmax) (Figura12).

El IPACM<P5 para su edad gestacional (Arduini and Rizzo 1990) traduce la vasodilatación cerebral que se produce en los fetos con hipoxemia para preservar el aporte de sangre al cerebro ("*brain-sparing effect*") (Baschat 2001). Algunos autores proponen añadir también el estudio de la Vmax de este vaso al aportar más información sobre el estado de riesgo fetal que el IP de forma aislada (Mari 2007). Podemos resumir las razones que argumentan de esta manera: en los fetos CIR por insuficiencia placentaria el IPACM disminuye como consecuencia del descenso de las resistencias vasculares del cerebro. Conforme aumenta el compromiso del feto la Vmax ACM aumenta debido al incremento del gasto cardiaco izquierdo. Cuando la situación se agrava una porción de la sangre procedente del VD es enviada también al cerebro a través del IAo debido a la elevada resistencia que se alcanza en la aorta descendente. De esta manera resultaría beneficioso añadir a los territorios vasculares clásicamente estudiados en el CIR por insuficiencia placentaria la Vmax de la ACM y del IAo.

Por otra parte se ha demostrado que el estudio de la Vmax en la ACM es la mejor herramienta clínica para la valoración de la anemia fetal donde el aumento de las velocidades se explica por un elevado gasto cardiaco y un descenso de la viscosidad sanguínea (Mari 2000).

A pesar de todo lo expuesto el estudio hemodinámico de este vaso de forma aislada tampoco informa del grado de compromiso metabólico fetal y por tanto su utilidad es también limitada.

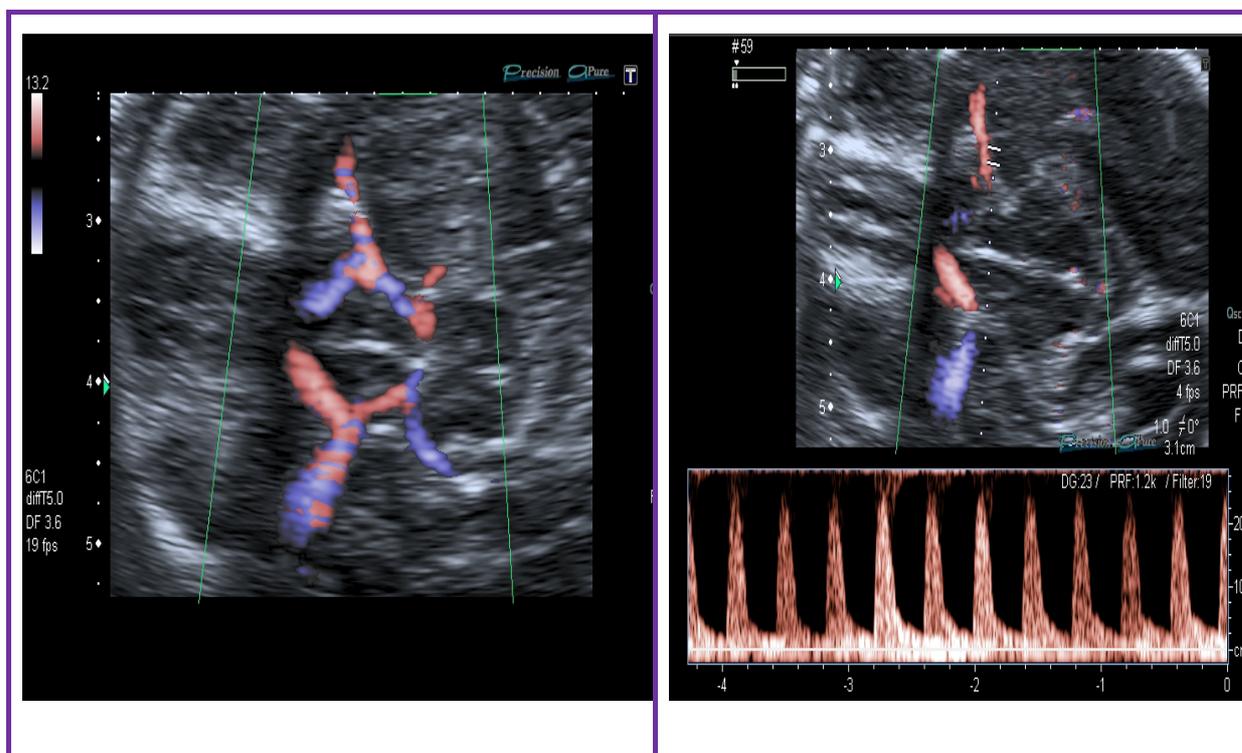


Figura 12. Flujo normal en el Polígono de Willis (izda.) y de la ACM (dcha.).

INDICE CEREBROPLACENTARIO

Utilizando la información relativa de la AU y la ACM se ha creado el Índice cerebroplacentario (ICP) como cociente de sus IP. Este parámetro puede estar alterado aún cuando ambos valores de forma aislada sean normales. La principal justificación para su uso rutinario es que presenta mayor sensibilidad para la detección del feto en riesgo que el estudio de los dos vasos por separado: 70% versus 30% si sólo medimos la AU (Bahado-Singh 1999).

Doppler venoso

El estudio Doppler del territorio venoso nos informa de los mecanismos tardíos de compensación fetal. A través de la extracción de sangre fetal por cordocentesis en fetos CIR por insuficiencia placentaria con DV reverso se ha puesto de manifiesto la relación entre las alteraciones venosas y la acidosis fetal (Rizzo 1996). Estos resultados se relacionan a su vez con resultados perinatales adversos de forma independiente a la edad gestacional. La sensibilidad del Doppler venoso para valorar la mortalidad perinatal se sitúa alrededor del 70% mientras que la especificidad gira en torno al 50% (Schwarze, Gembruch et al. 2005). En los fetos CIR por insuficiencia placentaria los parámetros que mejor predicen un pH<7,20 al nacimiento son el Doppler del DV y la VU (Turan 2007).

El estudio del territorio venoso aporta información complementaria a la del territorio arterial. Actualmente se considera que en el CIR la valoración del riesgo perinatal en base sólo al estudio arterial es inadecuada. En la práctica clínica valoramos fundamentalmente el componente cualitativo de los flujos venosos (presencia de pulsaciones a nivel de la vena umbilical y flujo reverso durante la contracción auricular en el DV).

DUCTUS VENOSO

Tal y como se ha mencionado el Doppler del ductus venoso (DV) es la prueba más sensible en el CIR para predecir la muerte fetal intrauterina (Crispi 2009) y por ello se ha convertido en el “gold standard” para indicar la extracción fetal, sobre todo ante los hallazgos de flujos diastólicos ausentes o reversos durante la contracción atrial (Baschat 2007) (Figura 13). Para apoyar esta decisión estudios longitudinales

que analizan la secuencia temporal de estos cambios a nivel del DV han demostrado que las alteraciones de su flujo se asocian ya a estadios de compromiso fetal con acidemia, necrosis miocárdica, muerte perinatal y morbilidad neurológica (Hecher 2001). Si integramos la información obtenida por este vaso con el perfil biofísico fetal se obtiene la estrategia más efectiva para clasificar al feto CIR en diferentes categorías de riesgo (Baschat 2006).

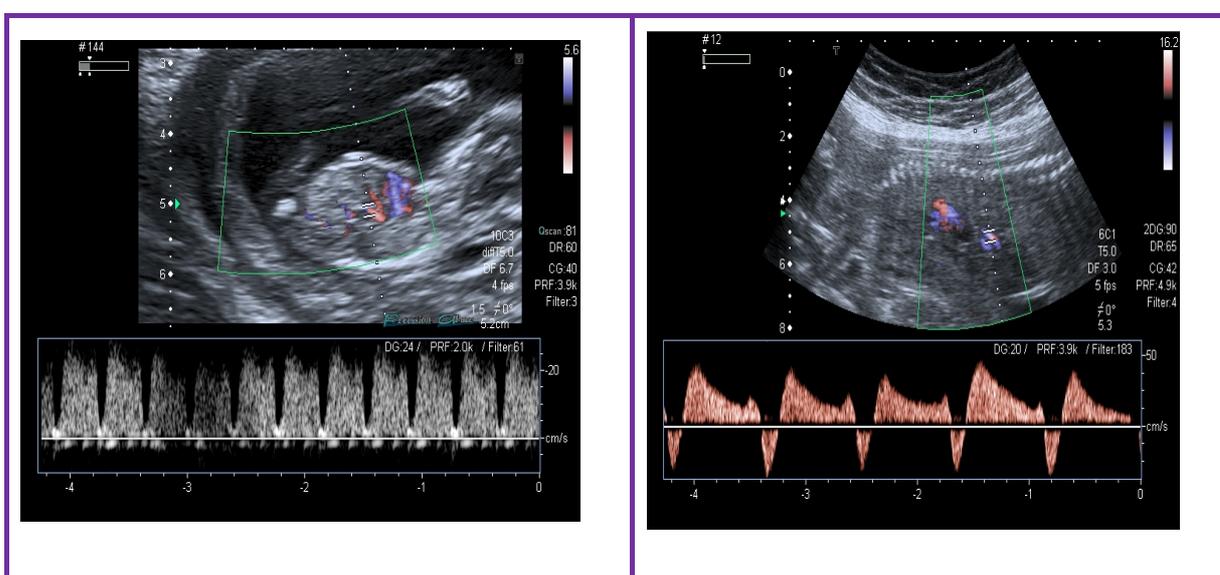


Figura 13. Flujo normal (izquierda) y reverso (derecha) a nivel del DV.

VENA UMBILICAL

El flujo de sangre en la vena umbilical (VU) presenta una serie de cambios fisiológicos durante la gestación: el hallazgo de pulsaciones puede ser normal durante el primer trimestre del embarazo alcanzando su característico patrón continuo a las 12 semanas en la mayoría de los fetos. Durante el tercer trimestre podemos observar alguna onda con pulsatilidad monofásica, pero el hallazgo de una pulsatilidad multifásica es siempre anormal reflejando una disfunción cardíaca. En estos casos el riesgo de mortalidad fetal es inminente (Baschat 2010) (Figura 14).

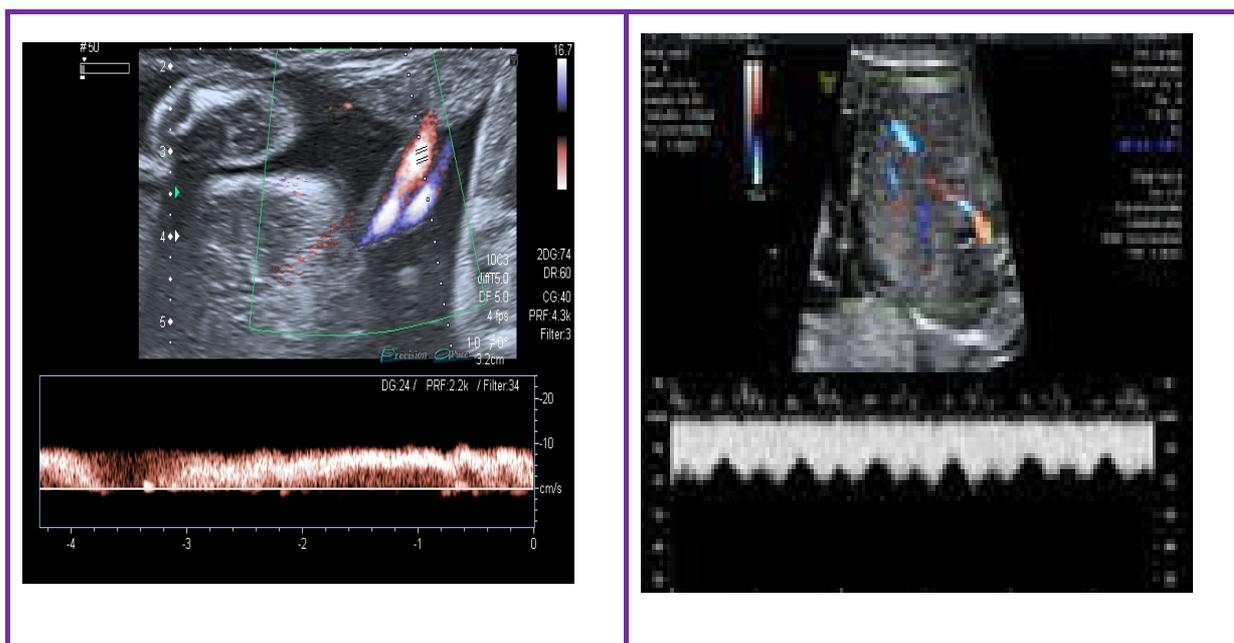


Figura 14. Flujo normal (izquierda) y pulsátil (derecha) a nivel de la VU.

Registro cardiocográfico Test no estresante

El objetivo del Test no estresante (TNS) es valorar el grado de bienestar fetal mediante el estudio de la respuesta de la frecuencia cardiaca fetal a los movimientos fetales en ausencia de contracciones uterinas regulares. Se basa en la premisa de que la frecuencia cardiaca del feto no acidótico y neurológicamente íntegro reaccionará con aceleraciones transitorias a los movimientos fetales (ACOG 2000).

Los resultados del TNS están condicionados por la edad gestacional debido a la inmadurez neurológica fetal. Se estima que el 50% de los fetos normales entre las 24 y 28 semanas de gestación pueden presentar un patrón no reactivo, ocurriendo lo mismo con el 15% de los fetos entre las 28 y las 32 semanas. La presencia de aceleraciones en la frecuencia cardiaca fetal durante el TNS se asocia a buenos resultados perinatales mientras que su ausencia se une a resultados adversos. Su principal desventaja es la alta tasa de falsos positivos (55%) (ACOG 2000).

En general se admite que el TNS aporta un margen de seguridad respecto al bienestar fetal de una semana, siendo el periodo de mayor estabilidad de las variables analizadas de 48 horas. No obstante estas cifras no están validadas por lo que se recomienda ajustar la periodicidad de la exploración a cada situación clínica concreta (Devoe 1999).

No existe suficiente evidencia que justifique el uso sistemático del TNS en los embarazos de riesgo pero la mayor parte de los protocolos del CIR contemplan su uso (RCOG Guideline No. 31).

Para evitar la subjetividad y la alta tasa de falsos positivos del TNS se han desarrollado sistemas informatizados de interpretación objetiva de los registros cardiotocográficos fetales. Esta cardiotocografía computerizada, utilizando la variabilidad a corto plazo (VCP), tiene mayor precisión en la predicción de acidosis y test de Apgar bajos identificando mejor a los fetos con hipoxia/acidosis. Hay un estudio randomizado que demuestra una reducción significativa y relevante del riesgo de mortalidad perinatal usando la VCP (Serra 2009).

Perfil biofísico

El perfil biofísico (PB) es un método útil de vigilancia fetal que evalúa múltiples parámetros fisiológicos fetales: volumen de líquido amniótico, TNS, movimiento, tono y respiración fetal. Descrito por Manning en 1981 fue diseñado para cuantificar el grado de bienestar fetal asignando a cada uno de estos parámetros una puntuación entre 0 y 2, pudiendo obtener así un resultado final entre 0 y 10 puntos. Cuanto mayor sea la puntuación final mayor será el estado de bienestar fetal y viceversa (Manning 1981).

El perfil biofísico modificado (PBm) consiste en la valoración sólo del test no estresante y del líquido amniótico.

Datos procedentes de estudios observacionales en gestaciones de alto riesgo evidencian que el PB tiene un buen valor predictivo negativo en relación a la muerte fetal, es decir que cuando esta prueba es normal el riesgo es bajo (RCOG 2002). Se estima que el riesgo de muerte durante la semana siguiente a un PB normal es de 1 en 1300 (Manning 1993). Aunque esta prueba presenta una sensibilidad muy buena tanto para morbilidad como para mortalidad perinatal, su eficacia clínica se ve limitada al presentar una tasa de falsos positivos en torno al 50%.

Como punto de controversia una reciente revisión de la Cochrane indica que no hay evidencia suficiente para dar prioridad al uso del PB en los embarazos de alto riesgo frente al TNS o al PBm. Argumentan no haber encontrado diferencias significativas entre estas pruebas para predecir el riesgo de muerte perinatal o un test de Apgar a los 5 minutos menor de 7, uno de los parámetros que más se asocian a la morbilidad perinatal. Se encontró mayor número de cesáreas e inducciones en el grupo al que se realizó el PB completo.

Se ha comprobado mediante estudios de cohortes tanto retrospectivos como prospectivos que hay una fuerte asociación entre puntuaciones bajas del PB y el aumento de la acidosis neonatal, morbimortalidad perinatal y parálisis cerebral, siendo ésta la razón que justificaría su utilización en pacientes de riesgo. Sin embargo se necesitan estudios adicionales para determinar la utilidad real de esta prueba en gestaciones de alto riesgo (Lalor 2008).

Una limitación a destacar es su escasa utilidad en los casos de prematuridad extrema que son precisamente los más conflictivos, ya que el feto no ha alcanzado la madurez de los procesos fisiológicos medidos en esta prueba. Si además la embarazada está siendo tratada con sulfato de magnesio por presentar hipertensión arterial y/o preeclampsia, la falta de reactividad fetal en el registro podría deberse a la prematuridad, al tratamiento o a un estado preterminal fetal (Figueras 2011). En estas situaciones se recomienda recurrir a la velocimetría Doppler (Morris 2011).

La correlación del PB con la hipoxia es pobre mientras que su asociación con la acidosis es aceptable, comportándose como un marcador agudo de riesgo fetal. Además dentro de los parámetros que componen el PB el único que refleja cronicidad es el líquido amniótico, ya que va disminuyendo de forma progresiva conforme avanza el deterioro fetal (Hecher 2001). Así pues el PB es muy útil para la valoración del riesgo de pérdida bienestar fetal pero su aportación sobre los mecanismos de compensación son limitados.

Líquido amniótico

Las anomalías del líquido amniótico (LA), tanto por defecto como por exceso, se asocian a diversas complicaciones del embarazo y del resultado perinatal. Una cantidad de LA normal reafirma la situación de bienestar fetal. Un índice de líquido amniótico (ILA) inferior a 5 cm se asocia con mayor porcentaje de resultados patológicos en el Test de Apgar a los 5 minutos pero no se ha demostrado su asociación con acidosis (Resnik 2011). Estudios observacionales han puesto de manifiesto que el grupo de fetos CIR que además presentan oligoamnios tienen un riesgo considerablemente mayor de morbimortalidad perinatal. Las alteraciones en el

volumen del LA preceden aproximadamente una semana a las alteraciones de los marcadores agudos por lo que se considera un marcador crónico de riesgo fetal (Cosmi, Ambrosini et al. 2005).

CIR PRECOZ Y CIR TARDÍO

Uno de los temas más analizados actualmente en el CIR es la diferenciación entre el CIR precoz y el tardío (Figueras 2011). La barrera divisoria entre estas entidades es variable según el autor consultado, pero en general se acepta el límite de las 34 semanas de gestación por ser la edad gestacional en que se alcanza la madurez pulmonar fetal. Este hecho es relevante si consideramos que gran parte de la morbimortalidad perinatal, sobre todo en prematuros, se debe al distress respiratorio. Diversos autores han estudiado ampliamente la secuencia de cambios vasculares que ocurren en el CIR de origen precoz. (Hecher 2001, Turan 2008). Sin embargo son escasas las investigaciones sobre la evolución longitudinal de los parámetros Doppler en los CIR de instauración tardía. Actualmente se destaca la importancia del CIR tardío por dos razones:

1. Los expertos defienden la existencia de un perfil umbilical normal en los fetos con bajo peso de instauración tardía (Baschat 2011, Oros 2007). Es decir la AU no serviría para clasificar a estos fetos como CIR (Figueras 2011).
2. Dentro de estos CIR tardíos, el subgrupo con PFE <P3 y/o Doppler alterado (ACM <P5, RCP<P5, AUt> P95), presenta una tasa de desarrollo neurológico subóptimo muy superior a la de los recién nacidos con peso normal (Oros 2007, Baschat 2011, McCowan 2002)

Hemos visto como la evidencia apoya el uso de la AU para el diagnóstico del CIR, siendo el IPAU el parámetro que discrimina entre feto pequeño y feto CIR (Baschat 2004). Como ya hemos explicado este criterio es controvertido, pero si además los

fetos CIR tardíos presentan un flujo normal en este vaso, su estudio no sería de utilidad para el diagnóstico de esta entidad. Incluso se habla de que el CIR tardío es un subgrupo con características definidas, o incluso otra entidad con diferente fisiopatología (Hershkovitz 2000).

El principal problema que plantea el feto pequeño de debut precoz es su manejo, mientras que en el tardío la dificultad mayor reside en su diagnóstico. Esto se justifica porque de forma habitual no se realizan ecografías entre la 34 y las 40 semanas en los embarazos de bajo riesgo. El grado de isuficiencia placentaria en el primer grupo es elevado, lo que explica precisamente su manifestación precoz, ocurriendo lo contrario para el CIR tardío. Sin embargo la adaptación fetal ante la hipoxia parece ser más efectiva en el CIR precoz, desarrollando de forma progresiva los mecanismos de compensación. Respecto al pronóstico, el CIR precoz se asocia a mayor morbimortalidad perinatal. La mortalidad perinatal en el CIR tardío es baja, pero se han descrito alteraciones en el desarrollo cognitivo probablemente relacionadas con la disminución del flujo a áreas específicas cerebrales (Baschat 2011). Algunos autores han descrito la utilidad de los IP de las arterias cerebral media y anterior para el diagnóstico y manejo del CIR tardío (Oros 2007).

2.3. ASPECTOS RELEVANTES DE LAS GESTACIONES GEMELARES

Las gestaciones gemelares representan aproximadamente el 1-2% de todos los embarazos pero su frecuencia va en aumento debido en parte a los avances de las técnicas de reproducción asistida (Martin 2009). En la Unión Europea las tasas de nacimientos de gestaciones múltiples fueron recogidas por el programa EURO-PERISTAT (Perinatal Indicator Project) y publicadas en el European Perinatal Health Report en el año 2004. Según este informe la tasa de embarazos gemelares en España era 1,7% de los recién nacidos.

La valoración de la placentación en estos embarazos es crucial puesto que las gestaciones gemelares monocoriales (una placenta) y bicoriales (dos placentas) representan entidades completamente diferentes. Los gemelos monocoriales registran tasas más altas de complicaciones obstétricas y peores resultados perinatales justificando que los protocolos de control sean diferentes. En la práctica clínica no debería hablarse de gestación gemelar sin especificar la corionicidad.

La mayoría de las gestaciones gemelares son bicoriales (69%) (Chauhan, Scardo et al. 2010). La placentación puede establecerse ecográficamente antes de la semana 15 de embarazo donde los signos ecográficos tienen una sensibilidad y especificidad cercana al 100% (Arabin 2001). La presencia de corion entre las dos membranas amnióticas ofrece una imagen característica en forma de “V” invertida o delta griega llamada “signo lambda”, informando de la presencia de dos placentas. Por el contrario la ausencia de corion entre las dos membranas amnióticas configura una forma de “T” invertida o “signo T” en la gestación monocorial.

Otro problema a considerar es que la incidencia de anomalías congénitas es entre tres y cinco veces mayor en los gemelos monocigotos que en las gestaciones únicas o gemelos dicigotos (en los gemelos dicigotos la frecuencia de anomalías congénitas es semejante a las gestaciones únicas) (Sperling 2007).

La evaluación del crecimiento fetal, tema clave de esta Memoria, es particularmente importante en las gestaciones gemelares ya que el CIR junto con la prematuridad son las causas principales de que registren mayores tasas de morbimortalidad fetal y neonatal que los embarazos únicos (Adegbite 2004).

Respecto a las alteraciones por déficit de crecimiento en gemelos podemos encontrar tres entidades diferentes:

1. *Discordancia de crecimiento entre gemelos*. Los fetos presentan una diferencia marcada respecto al peso estimado para cada uno. No hay consenso sobre el punto de corte óptimo para definir la discordancia de crecimiento entre gemelos. La mayoría de los autores utilizan diferencias \geq del 25% (Breathnach 2011).
2. *CIR selectivo*. Sólo uno de los fetos presenta bajo peso para su edad gestacional. (Russell 2007).
3. *CIR de ambos gemelos*. Los dos fetos presentan bajo peso para su edad gestacional. (Russell 2007).

El manejo de las alteraciones por déficit de crecimiento en gemelares es similar al de las gestaciones únicas pero debemos considerar la posibilidad de que éste sea secundario a un STFF en monocoriales biamnióticos y la necesidad de extraer un

gemelo afecto versus el riesgo de la prematuridad del gemelo no afecto (Allen 2001; Kingdom 2005).

Como norma general las gestaciones gemelares se consideran de alto riesgo obstétrico tanto materno como fetal. Según datos de la SEGO la morbimortalidad materna se estima de cuatro a diez veces mayor en los gemelares que en los embarazos únicos (SEGO 2004). Además un recién nacido gemelar tiene una probabilidad de morir durante el primer mes de vida siete veces mayor que un recién nacido de una gestación única. Al comparar las gestaciones únicas con las gestaciones gemelares encontramos que:

1. Las madres de gemelos presentan mayores tasas de hipertensión arterial (RR 2,04; 95% CI 1,60-2,59) y preeclampsia (RR 2,62; 95% CI 2,3-3,8). Además estas alteraciones suelen presentarse de forma más grave y precoz condicionando mayor incidencia de complicaciones maternas y/o fetales que obligan a finalizar la gestación (Campbell 1999).
2. Los embarazos gemelares registran mayor frecuencia de muerte fetal espontánea precoz y tardía. Se estima que el aborto de uno de los gemelos antes de la semana 7 ocurre en un 27% de los casos y la pérdida de los dos en un 9% (Dickey, Taylor et al. 2002). La mortalidad fetal tardía es 5 veces mayor en gemelos (Misra 2002).
3. Los embarazos gemelares registran mayor frecuencia de anomalías congénitas sobre todo las gestaciones gemelares monocoriales. La utilidad de los métodos de cribado bioquímico es variable. Los marcadores ecográficos en cambio presentan la misma utilidad que en las gestaciones únicas con la puntualización de que la translucencia nucal en la gestación monocorial es también predictora del STFF (Wald 2005).
4. Los embarazos gemelares registran mayor frecuencia de CIR y discordancia de crecimiento. Sobre todo en el caso de gemelos monocoriales donde la placenta puede resultar insuficiente para suplir las necesidades de los dos fetos. Además las anastomosis vasculares suelen condicionar mayor aporte a uno en detrimento del otro poniendo en

peligro la vida de ambos (Adegbite 2004).

5. Los embarazos gemelares registran mayor frecuencia de parto prematuro (Adegbite 2004). Se han intentado varias medidas preventivas pero a diferencia de las gestaciones únicas ni la progesterona ni el cerclaje han demostrado su efectividad (Rode 2011). Faltan estudios que confirmen la posible utilidad del pesario vaginal (Hegeman 2009) (Carreras 2012).

6. Las gestaciones gemelares registran peores resultados perinatales, sobre todo las monocoriales, con mayores tasas de ingresos al nacimiento y de daño neurológico. Se estima que aproximadamente el 30% de los neonatos de gestaciones monocoriales presentan signos compatibles con lesión cerebral frente al 3% de los bicoriales (Ortibus 2009).

PECULIARIDADES DE LA GESTACIÓN GEMELAR MONOCORIAL

Las gestaciones monocoriales presentan complicaciones propias explicadas en parte por las anastomosis placentarias y el reparto aleatorio del territorio placentario. De todas ellas queremos destacar por su relevancia clínica el STFF y la muerte intrauterina de uno de los gemelos.

El STFF ocurre aproximadamente en el 10-15% de las gestaciones monocoriales debido a las conexiones vasculares o anastomosis interfetales entre los territorios placentarios de cada gemelo (Hack 2009). Dichas anastomosis pueden ser de varios tipos: arterio-arteriales (A-A), veno-venosas (V-V) y arterio-venosas (A-V). Estas últimas presentan un flujo unidireccional hacia uno de los fetos, situación que puede provocar que uno se convierta en receptor y otro en donante estableciéndose así el STFF. El feto receptor sufre hipervolemia extrema con poliuria y vejiga distendida,

polihidramnios severo y finalmente fallo cardiaco por sobrecarga. El feto donante desarrolla hipovolemia marcada con oligoanuria y vejiga no visible, oligohidramnios, retraso del crecimiento, hipoxia y posteriormente acidosis. Por todo ello el riesgo de muerte fetal intrauterina o de secuelas postnatales de ambos fetos es elevado. Con el fin de poder comparar pronósticos y tratamientos en los casos de STFF Quintero y col. propusieron una clasificación en grados o estadios para establecer la gravedad del cuadro (Quintero 1999). El diagnóstico precoz de esta entidad resulta esencial para asegurar un mejor pronóstico. El tratamiento electivo del STFF es la coagulación láser de las anastomosis placentarias por fetoscopia.

Los expertos coinciden en que la mejor herramienta de prevención para evitar complicaciones en las gestaciones gemelares monocoriales consiste en el seguimiento ecográfico cada dos semanas si todo es normal, con especial atención al líquido amniótico y vejigas. El elevado número de ecografías indicado en estos embarazos, respecto a las tres ecografías contempladas por la mayoría de las sociedades científicas para el control del embarazo normal, pone de relieve el alto riesgo obstétrico de los mismos.

El otro hecho que queríamos reseñar también en los gemelos monocoriales es la muerte de uno de los fetos después de la semana 20 que ocurre en un 5% de los embarazos (Kilby 1994). En esta situación la presión baja bruscamente en uno de los puntos del sistema y el feto superviviente pasa un exceso de sangre al hermano fallecido pudiendo ocasionar su muerte o un daño con secuelas irreversibles. La muerte intrauterina de un feto se asocia a la del otro en un 10-25% así como a un 25-45% de lesiones cerebrales (Bajoria 1999) (Nicolini 1999). Existen tres opciones

de tratamiento en estos casos: conservador, feticidio selectivo mediante oclusión del cordón o interrupción del embarazo completo (Ong 2006).

En los gemelos bicoriales si se produce la muerte de un gemelo la muerte o discapacidad del superviviente es muy baja y básicamente asociada a prematuridad.

Así pues las gestaciones gemelares a pesar de representar un pequeño porcentaje de todos los embarazos acumulan una gran proporción de complicaciones maternas y perinatales y por tanto de consumo de recursos sanitarios, razones que justifican nuestro propósito de estudiarlas como una entidad independiente en esta Memoria.

2.4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El principal reto de la Medicina Fetal es tratar de disminuir la morbimortalidad perinatal y sus secuelas. Sin embargo a pesar de los avances realizados en este campo siguen existiendo distintas entidades mórbidas que suponen el principal obstáculo para lograr este objetivo, destacando las anomalías congénitas, el déficit de crecimiento fetal, la prematuridad y la preeclampsia.

En esta Memoria nos hemos centrado en el feto con crecimiento restringido debido a insuficiencia placentaria por ser la causa conocida más frecuente de muerte fetal intrauterina, asociarse a un incremento de la morbimortalidad perinatal, a la parálisis cerebral infantil y a enfermedades cardíacas y metabólicas del adulto (Barker 1993; Gardosi 2004; Jacobsson 2008). Además está demostrada su asociación con la prematuridad y la preeclampsia (Figueras 2011).

Una de las principales razones por las que no se ha podido avanzar en la disminución del impacto del CIR sobre la morbimortalidad es que ningún tratamiento

ha demostrado ser eficaz, debiendo finalizar la gestación cuando las pruebas de bienestar fetal nos alerten sobre el riesgo de posibles daños en el feto. Cuando éste no puede oxigenarse a partir de la sangre procedente de la placenta trata de adaptarse a un entorno que le es hostil hasta que sus mecanismos de compensación claudican. Resulta evidente que al no existir ningún tratamiento capaz de restablecer el normofuncionamiento placentario la única opción es finalizar la gestación. Pero esta decisión es difícil de tomar y mucho más en edades gestacionales tempranas, pues en un lado de la balanza está el riesgo de la muerte intrauterina o lesiones permanentes y en el otro los problemas derivados de la prematuridad. Se calcula que la supervivencia ganada por día de permanencia intrauterina es del 2% entre las 24 y 27 semanas de gestación y del 1% a partir de las 27 semanas (Baschat 2007). Así el binomio CIR-prematuridad explica la preocupación por estas entidades y la necesidad de avanzar en su manejo.

Las tasas de morbilidad y mortalidad perinatal son importantes indicadores de calidad asistencial y atendiendo a estos criterios la OMS informa que la atención del CIR es deficitaria y subóptima, siendo este manejo el factor más frecuentemente identificado en los casos de muerte perinatal considerada evitable (Gardosi 2005).

Por otra parte hay que destacar que pese a los avances de la Neonatología no se ha logrado disminuir la morbilidad de los grandes prematuros y las secuelas registradas en estos niños hacen que la tasa de parálisis cerebral infantil se mantenga constante. Se calcula que sólo el 30% de los niños nacidos antes de las 26 semanas de gestación logran una supervivencia intacta libre de secuelas (Baschat 2007). La prevalencia global de parálisis cerebral infantil en España se sitúa entre 2 y 3 de cada 1000 neonatos (Robaina-Castellanos 2007). Según el Instituto Nacional de Estadística en el año 2009 se registraron en España 492.931

nacimientos lo que representa unos 1400-1500 niños afectados de parálisis cerebral infantil. Las cifras muestran las dimensiones del problema pero por encima de la estadística está el sufrimiento de los padres ante la discapacidad congénita e infantil. Además las repercusiones derivadas de estas entidades son de tal magnitud que sobrepasan el ámbito familiar para convertirse en un problema social prioritario. En un intento de alcanzar un mejor manejo del feto en riesgo se han establecido diferentes protocolos de actuación en función de los resultados de las pruebas de bienestar fetal, destacando el estudio hemodinámico que se ha convertido en la herramienta fundamental para evaluar la adaptación fetal, sobre todo en las gestaciones complicadas por CIR, preeclampsia y embarazos gemelares. En la actualidad disponemos de suficiente evidencia para recomendar su uso en el diagnóstico y seguimiento de estos embarazos (Grado recomendación 1A), (Resnik Uptodate 2012). Sin embargo persisten las dudas respecto al manejo de las situaciones más comprometidas que los protocolos actuales no logran resolver (Figueras 2011).

Las alteraciones en el flujo del DV se han convertido en el “gold estándar” clínico para indicar la extracción fetal, especialmente ante el hallazgo de flujos diastólicos ausentes o reversos durante la contracción atrial. El problema es que estas alteraciones se unen a estados de avanzado deterioro metabólico con acidemia, muerte perinatal y lesiones neurológicas. De esta manera, a pesar de ser uno de los parámetros clínicos de mayor utilidad, necesitamos encontrar nuevas alertas sobre la existencia del riesgo fetal en un estadio más precoz, antes de que se produzcan daños irreversibles.

Es en este punto donde el IAo fetal resulta prometedor ya que varios estudios preliminares, tanto en modelos animales como en fetos humanos, han sugerido que las alteraciones de su flujo son un buen marcador del proceso de deterioro fetal.

Según estos trabajos los fetos con alteraciones a nivel del flujo del IAo registran peores resultados perinatales (Bonnin 1993) (Makikallio 2003). Pero además contamos ya con estudios longitudinales que muestran las variaciones en el tiempo de las pruebas de bienestar fetal poniendo de manifiesto que los cambios en el IAo son más precoces que los del DV (Cruz-Martinez 2011). De esta manera su evaluación podría alertarnos del feto comprometido antes de que se produzca morbilidad neurológica, lo que probablemente ocurre en los estadios preacidóticos fetales (Fouron 2005).

Todas estas publicaciones destacan el papel del IAo en el estudio hemodinámico fetal y particularmente del CIR, sugiriendo que su integración en la evaluación hemodinámica fetal permitiría clasificar al feto en función del riesgo de morbimortalidad. Esto podría repercutir en un mejor manejo del CIR y por tanto en una mejora de los resultados perinatales y a largo plazo.

Sin embargo en estos estudios las series son cortas, los datos deben de contrastarse y pocos grupos han presentado diseños prospectivos. Además todos los trabajos se han realizado en gestaciones únicas por lo que el estudio específico del IAo en las gestaciones gemelares supone uno de los aspectos más pioneros y de los puntos fuertes de esta Memoria. En nuestra opinión el estudio Doppler del IAo como parámetro circulatorio en estos embarazos, debido a las peculiaridades hemodinámicas del reparto placentario desigual y de las anastomosis vasculares, podría resultar de gran utilidad.

Todos los motivos expuestos justifican el interés por esta Memoria cuyas hipótesis, objetivos y resultados describimos a continuación.

Para terminar queremos recordar que Makikallio hace poco tiempo planteaba si era ya el momento de introducir el estudio del IAo en los protocolos de estudio del feto CIR (Makikallio 2008). Esperamos que los lectores de esta Memoria tengan argumentos para responder a su pregunta.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS CONCEPTUAL

El perfil hemodinámico del IAo se altera en los fetos con CIR por insuficiencia placentaria. Estas alteraciones guardan una relación directa con la posibilidad de presentar un resultado perinatal adverso.

HIPÓTESIS OPERATIVAS

1. Los cambios en el Doppler del IAo de los fetos con CIR por insuficiencia placentaria se relacionan con los cambios de los territorios vasculares evaluados en la práctica clínica.
2. Los gemelos con Doppler alterado en el IAo desarrollan más frecuentemente trastornos por déficit de crecimiento: discordancia de crecimiento, CIR selectivo de un gemelo o CIR de ambos fetos.
3. Las gestantes con patología vascular asociada a insuficiencia placentaria presentan con más frecuencias alteraciones en el Doppler del IAo fetal.

3.2. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la capacidad predictiva de los parámetros hemodinámicos del IAo para identificar, dentro del grupo de fetos con bajo peso para su edad gestacional, aquellos con mayor riesgo de presentar un resultado perinatal adverso.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Valorar la reproducibilidad de los parámetros Doppler del IAo fetal tanto en gestaciones únicas como gemelares.
2. Establecer las curvas de normalidad de los parámetros Doppler del IAo fetal tanto en gestaciones únicas como gemelares.
3. Estudiar los cambios en el perfil hemodinámico del IAo asociados al CIR por insuficiencia placentaria y su relación con otros territorios vasculares, tanto en gestaciones únicas como gemelares.
4. Estudiar los cambios en el flujo del IAo asociados a las alteraciones por déficit de crecimiento en las gestaciones gemelares: discordancia de crecimiento, CIR selectivo o CIR de ambos fetos.
5. Definir los cambios en el IAo de los fetos con CIR por insuficiencia placentaria cuando la madre tiene alguna enfermedad relacionada con patología vascular.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional desarrollado en diferentes fases:

Fase descriptiva: estimación de la concordancia y cálculo de los intervalos de normalidad. Se realizó mediante un diseño transversal basado en las mediciones ecográficas realizadas.

Fase inferencial: estimación de los factores hemodinámicos asociados a un resultado perinatal adverso. Diseño longitudinal de cohortes prospectivo en el que se relacionaron los hallazgos ecográficos con los resultados perinatales.

4.2. ÁMBITO Y PERIODO DEL ESTUDIO

Este estudio se ha realizado en las Unidades de Diagnóstico Prenatal del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid (HGUGM) y del Hospital La Mancha Centro (HLM) de Alcázar de San Juan, Ciudad Real.

La entrada de las pacientes en el estudio comenzó en septiembre de 2008 siguiendo prospectivamente los datos del embarazo, parto y resultados perinatales hasta diciembre de 2010.

Como un estimador de la carga asistencial de ambos hospitales debemos decir que en el Hospital Gregorio Marañón se atendieron durante el año 2010 un total de 7511 partos de los cuales 193 (2,56%) fueron gemelares (Fuente: Base de datos de los resultados perinatales del HGUGM). El Hospital La Mancha Centro registró 1343 partos ese mismo año de los cuales 19 (1,41%) fueron gemelares (Fuente: Servicio de Admisión y Documentación Clínica del Hospital La Mancha Centro).

4.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

SELECCIÓN DE PACIENTES

Hemos estudiado 1079 embarazadas de las cuales 891 (82,3%) eran gestaciones únicas y 188 gemelares (17,7%), lo que representa un total de 1267 fetos.

El reclutamiento de las pacientes se llevó a cabo en las citadas Unidades de Diagnóstico Prenatal (HGUGM: 954 pacientes y HLM: 125 pacientes) de forma consecutiva y tras el cumplimiento de los criterios de inclusión que describimos a continuación.

GRUPO CONTROL	Estos pacientes nos permiten establecer las curvas de normalidad de los parámetros Doppler del IAo para gestaciones únicas o gemelares.
----------------------	---

Criterios de inclusión en el grupo control

1. Embarazadas sanas con gestaciones únicas de curso normal que acuden a control ecográfico entre la semana 19 y 40 de gestación.
2. Embarazadas sanas con gestaciones gemelares de curso normal que acuden a control ecográfico entre la semana 19 y 36 de gestación.
3. Edad gestacional conocida confirmada por ecografía a partir de la longitud cráneo caudal durante el primer trimestre (Hadlock 1992) y del diámetro biparietal a partir de la semana 14 (Hadlock 1992).
4. Peso fetal estimado (PFE) entre el percentil 10 (P10) y el 90 (P90) para su edad gestacional (EG), definidos como peso adecuado para edad gestacional (PAEG).

Hemos realizado la clasificación ponderal utilizando las tablas del Hospital Gregorio

Marañón publicadas por Roldán en el año 2005 para gestaciones únicas (Roldán A 2005) y elaboradas por Pintado en el año 2008 para gestaciones gemelares (Pintado 2008). Para su realización se incluyeron los recién nacidos vivos atendidos en este centro de edad gestacional conocida y pesados al nacimiento. Se estudiaron un total de 22.486 neonatos durante el periodo 1998-2003.

5. Líquido amniótico normal. En las gestaciones únicas se valoró el volumen de LA por la técnica de los 4 cuadrantes de Phelan considerando normal un índice de líquido amniótico (ILA) entre 5 y 25 (Phelan 1985). Para las gestaciones gemelares se siguió la técnica de la columna máxima considerando normales las puntuaciones entre 2 y 8. (Chamberlain 1984).

6. Feto sin alteraciones congénitas detectables. Estudio anatómico fetal dentro de la normalidad. En los gemelares ambos fetos debían tener un estudio morfológico normal sin sospecha de infección fetal ni de cromosomopatía.

7. Estudio hemodinámico fetal con valores en el rango de la normalidad: índice de pulsatilidad de la arteria umbilical menor del percentil 95 (IPAU<P95), índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media mayor del percentil 5 (IPACM >P5) (Arduini, 1990), índice cerebroplacentario mayor del percentil 5 (ICP>P5) (Ebbing 2007). Análisis cualitativos de arteria umbilical y venas precordiales normales. Índice de pulsatilidad del ductus venoso menor del percentil 95 (IPDV<P95), (Hecher 1994).

8. Variables del IAo fetal evaluables al menos en alguno de los dos planos ecográficos, longitudinal y/o transverso.

Criterios de exclusión en el grupo control

1. Negativa a participar en el estudio.
2. Gestante con enfermedad conocida previa al embarazo o diagnosticada a lo largo de la gestación.
3. Feto con alteración congénita conocida: malformación, cromosomopatía, infección, etc.
4. Imposibilidad de seguimiento perinatal.
5. Diagnóstico de anomalía congénita al nacimiento.
6. Muerte perinatal de causa desconocida.

GRUPO CASOS	Estos pacientes nos permiten estudiar las hipótesis conceptuales y operativas del estudio
--------------------	---

Criterios de inclusión para casos:

1. Gestaciones únicas con PFE < P10 para su edad gestacional considerados como bajo peso para su edad gestacional (BPEG) (Roldán A 2005).
2. Gestaciones gemelares con peso de ambos fetos < P10 para su edad gestacional (CIR ambos gemelos) o peso de uno < P10 (CIR selectivo) (Pintado 2008) o con discordancia de crecimiento. La discordancia de crecimiento se calcula dividiendo la diferencia de peso entre el gemelo más grande y el más pequeño entre el peso del gemelo mayor y multiplicándolo por cien como muestra la siguiente fórmula: $(PFEM - PFEm / PFEM) \times 100$. (PFEM: peso fetal estimado del mayor; PFEm: peso fetal estimado del menor). Hemos considerado el 25% como punto de corte para definir la discordancia (Hill 1994).
3. Edad gestacional conocida confirmada por ecografía a partir de la longitud cráneo caudal durante el primer trimestre (Hadlock 1992) y del diámetro biparietal a partir de

la semana 14 (Hadlock 1992).

7. Estudio hemodinámico fetal evaluables por ecografía a nivel de la AU y/o ACM y/o DV con rango dentro o fuera de los límites normales.

4. Variables del IAO fetal evaluables al menos en alguno de los dos planos ecográficos, longitudinal y/o transversal.

Criterios de exclusión para casos:

1. Negativa a participar en el estudio.
2. Diagnóstico prenatal de anomalía congénita fetal.
3. Imposibilidad de seguimiento perinatal.
4. Muerte perinatal de causa desconocida con peso adecuado para su edad gestacional.

4.4. VARIABLES

VARIABLES predictoras

VARIABLES de filiación.

- Código asignado a la paciente
- Edad materna
- Teléfono de contacto
- Fecha de la última regla
- Fecha de realización del estudio
- Edad gestacional (expresado en semanas completas)
- Tipo de gestación (única, gemelar)

Variables en relación con la paciente.

- Paciente sana (sin enfermedades referidas en la historia clínica)
- Hábitos tóxicos maternos (tabaco, alcohol, otras drogas).
- Paciente con enfermedad conocida relacionada con insuficiencia vascular placentaria: HTA, preeclampsia, diabetes y enfermedad autoinmune.
- Antecedentes obstétricos de CIR y/o preeclampsia.

Variables en relación con el estudio ecográfico.

- Biometrías fetales: diámetro biparietal, circunferencia abdominal, longitud femoral, peso fetal estimado.
- Sexo fetal
- Variables en relación al Doppler del IAo en el corte ecográfico longitudinal: índice de resistencia (IR), índice de pulsatilidad (IP), velocidad máxima (Vmax) y análisis cualitativo del flujo.
- Variables estudiadas en relación al Doppler del IAo en corte ecográfico transversal: IR, IP, Vmax y análisis cualitativo del flujo.
- Variables en relación al Doppler de la circulación arterial fetal. Arteria umbilical: IR, IP, Vmax y análisis cualitativo. Arteria cerebral media: IR, IP, Vmax.
- Variables en relación al Doppler de la circulación venosa fetal: Ductus venoso: IR, IP y análisis cualitativo. Vena umbilical: análisis cualitativo.

En relación a las variables de los parámetros Doppler, y por tanto del IAo, se consideran variables predictoras en el análisis secundario del estudio de los resultados perinatales. Para el resto de los análisis se comportan como variables de resultado.

Variables de resultado

- Fecha del parto
- Edad gestacional al parto (expresado en semanas completas)
- Tipo de parto: eutócico, instrumental, cesárea
- Peso del recién nacido (para confirmar el bajo peso para la edad gestacional).
- Valor del Test de Apgar (dicotómica tomando el score de 7 a los 5 minutos como punto de corte conforme a las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría. Se establecen dos grupos: los que tienen Apgar < 7 ó \geq de 7 a los 5 minutos (Lester 2004).
- pH del cordón umbilical. Estudiado como variable dicotómica en función del punto de corte 7,10 conforme a las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría. Se establecen 2 grupos: los que tienen pH $< 7,10$ ó \geq de 7,10 (Lester 2004).
- Muerte fetal anteparto: entre semana 20 de gestación y el inicio del parto.
- Mortalidad perinatal: ocurrida durante el parto y los primeros 28 días de vida.
- En los casos supervivientes se valorará la morbilidad neonatal significativa según los criterios del American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG): Distress respiratorio severo, displasia broncopulmonar, sepsis, hemorragia intraventricular grado III/IV, enterocolitis necrotizante, fallo renal agudo (creatinina sérica $>1,5$ mg/dl), fallo cardiaco, convulsiones y retinopatía del prematuro grado III/IV (ACOG 1995).
- Se computarán los días de ingreso en la UCI Neonatal considerando como criterio de gravedad la estancia superior a 14 días siguiendo las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría (Brazelton 2004).
- Resultado perinatal adverso. Variable compuesta definida por la Sección de

Cuidados Intensivos de la Academia Americana de Pediatría. Consideran respecto a los resultados del parto las siguientes variables: parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación y/o peso al nacimiento menor del percentil 10 y/o pH menor de 7.10 y/o Apgar a los 5 minutos menor de 7. Consideran además la estancia en UCI Pediátrica mayor de 14 días porque según sus datos las principales complicaciones neonatales graves (distress respiratorio severo, hemorragia intraventricular severa, etc), alcanzan o superan estos días de ingreso (Brazelton 2004; 2010).

• Variables en relación con el estudio ecográfico.

Variables en relación al Doppler del IAo en el corte ecográfico longitudinal: índice de resistencia (IR), índice de pulsatilidad (IP), velocidad máxima (Vmax) y análisis cualitativo del flujo.

• Variables estudiadas en relación al Doppler del IAo en corte ecográfico transversal: IR, IP, Vmax y análisis cualitativo del flujo.

• Variables en relación al Doppler de la circulación arterial fetal. Arteria umbilical: IR, IP, Vmax y análisis cualitativo. Arteria cerebral media: IR, IP, Vmax.

• Variables en relación al Doppler de la circulación venosa fetal: Ductus venoso: IR, IP y análisis cualitativo. Vena umbilical: análisis cualitativo.

4.5. RECOGIDA DE LOS DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

RECOGIDA DE DATOS

Los datos maternos y fetales de nuestro estudio fueron recogidos de las pacientes citadas en las Consultas de Diagnóstico Prenatal del Hospital La Mancha Centro y del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Este último contribuyó de forma significativa en las gestaciones gemelares y en los CIR severos prematuros por ser un hospital de referencia para embarazos de alto riesgo y UCI Neonatal. Como es sabido este Hospital cuenta además en su cartera de servicios con cirugía fetal en donde se trata, entre otras patologías, las complicaciones graves de los embarazos múltiples. Estas razones explican el alto porcentaje de gestaciones gemelares atendidas en este centro y el elevado porcentaje de pacientes con gestaciones gemelares de nuestro estudio.

Los datos perinatales en el Hospital Gregorio Marañón fueron obtenidos por tres obstetras que desconocían los resultados obtenidos en la fluxometría del IAo. En el Hospital La Mancha Centro la Doctoranda recogió los datos perinatales. Para ello se realizó un registro de los recién nacidos con seguimiento de los que habían precisado ingreso en Pediatría. Cuando el parto fue atendido en otro hospital la información se recogió mediante entrevista telefónica con la paciente.

Todos los datos se recogieron de forma codificada y fueron introducidos, en su mayoría por la Doctoranda, en la base de datos diseñada para este fin. El paquete estadístico utilizado fue el PASW 18.0 (SPSS Inc) y MedCalc 3.1. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$ teniendo siempre presentes los intervalos de confianza. Pese a alcanzar o no dicha significación se tomó en cuenta la magnitud del efecto encontrado y la aplicabilidad clínica del mismo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Concordancia e intercambiabilidad de las mediciones ecográficas

→ Estimación de la concordancia intraobservador de los parámetros del IAo fetal

Cuando el ecografista pudo obtener dos mediciones del IAo fetal durante la exploración se calculó el índice de correlación intraclass (ICC) entre ambos valores. La concordancia fue interpretada siguiendo los criterios de Landis y Koch (Landis and Koch 1977) (Tabla 4).

Tabla 4. Criterios de Landis y Koch para la estimación de concordancias.

CCI / Kappa	Grado de acuerdo
< 0,21	Pobre
0,21 – 0,40	Bajo
0,41 – 0,60	Moderado
0,61 – 0,80	Bueno
> 0,80	Muy bueno

→ Concordancia e intercambiabilidad de resultados según el plano de exploración ecográfica (transversal o longitudinal)

Se estimó la concordancia en las mediciones ecográficas del IAo en el plano transversal y longitudinal mediante el cálculo del CCI, tanto en embarazos únicos como gemelares. En los casos de concordancias bajas se exploró la posible presencia de errores sistemáticos proporcionales y/o constantes entre ambos planos. La detección de errores sistemáticos se llevó a cabo mediante métodos gráficos (diagramas de Bland Altman) y analíticos (regresión no paramétrica de Passing y Bablok). Se consideró la presencia de un error sistemático constante

cuando la ordenada en el origen era distinta del valor nulo (cero) y la de un error sistemático proporcional si la pendiente difería significativamente de la unidad.

Nomogramas de los parámetros del IAo en relación a la edad gestacional

Hemos seguido las recomendaciones consensuadas por la International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) para este tipo de curvas, aplicando la metodología desarrollada por Royston y Wright en relación a las semanas de gestación (Royston and Wright 1998). Las estimaciones se realizaron de forma separada para embarazos únicos y gemelares. Los pasos seguidos fueron:

- Selección del polinomio de menor grado (se exploró hasta un tercer grado) que se adaptaba a los datos (método de mínimos cuadrados).
- Exploración de los residuos en busca de alteraciones de los supuestos de la normalidad y homocedasticidad. Esta última se comprobó con la estimación previa de los residuos absolutos escalados (SAR) y la regresión de los mismos sobre las semanas de gestación.
- En caso de residuos de varianza no homogénea se optó por modelizar los SAR que fueron incorporados a los intervalos de normalidad.
- Finalmente se estimaron los intervalos de normalidad del 95% para cada semana de gestación.

Análisis de la relación entre el Doppler del IAo y el bienestar fetal

Se evaluó la asociación entre los parámetros hemodinámicos del IAo y el estado de bienestar fetal tanto en los fetos con peso adecuado para su edad gestacional como en los que presentaban un peso estimado por debajo del P10.

Las comparaciones entre ambos grupos se estimaron mediante pruebas paramétricas (t de Student) cuando los grupos tenían más de 30 efectivos. Si los grupos tenían

un número inferior a 30 y la distribución de la variable no fue normal (test de Shapiro–Wilks), se utilizó un test no paramétrico (U de Mann-Whitney).

Cuando las comparaciones se realizaron en más de dos grupos se utilizó un Análisis de la Varianza (ANOVA) o su equivalente no paramétrico (Kruskal-Wallis) en casos de incumplimiento de los requisitos de normalidad y/o homocedasticidad.

La asociación entre los parámetros hemodinámicos y la probabilidad de ser caso se estimó mediante la construcción de modelos de regresión logística, calculando la Odds Ratio (OR) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%) como medida de asociación. La capacidad predictiva de los modelos se analizó estimando el área bajo la curva ROC (curva de rendimiento diagnóstico) de las probabilidades predichas.

Análisis de la relación entre el Doppler del IAo y el resultado perinatal adverso

La frecuencia de resultados perinatales adversos se relacionó con los valores de los parámetros hemodinámicos de los diferentes territorios vasculares examinados: IAo, AU, ACM y DV.

Se exploró la posible relación, en diferentes momentos del seguimiento, entre las variaciones de los parámetros hemodinámicos de estos territorios vasculares y la probabilidad de presentar un resultado perinatal adverso. Esto se llevó a cabo mediante la construcción de modelos de medidas repetidas GEE (Ecuaciones de Estimación Generalizada).

Los contrastes se llevaron a cabo con los niveles cuantitativos de los parámetros hemodinámicos (t de Student) y con las alteraciones cualitativas de los mismos (pruebas de Ji cuadrado).

La independencia de las asociaciones con un resultado perinatal adverso, definido como una variable composite, se exploró con modelos de regresión logística

multivariante calculando la Odds Ratio (OR) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%) como medida de asociación.

Para todos los contrastes se seleccionó un riesgo alfa del 5% (nivel de significación estadística $p < 0,05$). Los cálculos se llevaron a cabo con los programas estadísticos PASW 18.0 (SPSS Inc) y MedCalc 3.

Cálculo del tamaño muestral

Elaboración de nomogramas.

Para la estimación del percentil 95, límite superior del intervalo de referencia y utilizando el índice de pulsatilidad como indicador primario en la valoración del Doppler del IAo, esperando encontrar una variabilidad (desviación estándar) según estudios previos de 0,25 (Del Río 2006) y deseando obtener una precisión que no supere 1/4 parte de la variabilidad esperada (0,06), sería necesario reclutar 134 pacientes. Los cálculos del tamaño muestral se han realizado con el programa Ene 3 (Departamento de Biometría GSK).

Estudios de los casos controles.

Asumiendo aproximadamente un 10% de alteraciones en el IAo de los controles y esperando detectar un incremento del riesgo mayor o igual a 2, sería necesario reclutar para una ratio 1:2, 179 casos y 358 controles. Los cálculos del tamaño muestral se han realizado con el programa Ene 3 (Departamento Biometría GSK).

4.6. MODO DE TRABAJO

En primer lugar recogimos las variables filiatorias y relacionadas con la paciente de forma directa mediante cuestionario y recogidos de la historia clínica. Posteriormente comenzamos el estudio fetal calculando la edad gestacional, determinada en la mayoría de los casos durante el primer trimestre a partir del CRL (Hadlock 1992). Si la captación fue más tardía se calculó a partir del DBP (Hadlock 1992). Calculamos el peso fetal estimado según la fórmula de Hadlock (Hadlock 1985) a partir del estudio biométrico fetal (diámetro biparietal, circunferencia abdominal y longitud femoral). Se realizó un estudio morfológico fetal detallado para descartar malformaciones. En la evaluación cardíaca seguimos la metodología de Yagel para el screening de cardiopatías fetales (Yagel S 2001). Se valoró también la normalidad del LA (Phelan 1985), (Chamberlain 1984).

Una vez confirmados los criterios de inclusión y previo consentimiento oral y escrito, se realizó un estudio hemodinámico tanto a los casos como a los controles valorando la arteria umbilical, arteria cerebral media, ductus venoso y vena umbilical, siguiendo las recomendaciones de la ISUOG. El IAo se consideró en todos los fetos tanto en el plano transversal como longitudinal cuando fue posible la medición en ambos planos.

Se realizó un seguimiento de los recién nacidos recogiendo los datos perinatales pertinentes. De especial interés resultaron los fetos que presentaron alteraciones en el Doppler del IAo, así como aquellos con resultados perinatales adversos que precisaron ingreso en el Servicio de Pediatría. El seguimiento de los niños se realizó hasta el momento del alta o del fallecimiento.

4.7. ASPECTOS TÉCNICOS Y ÉTICOS

ASPECTOS TÉCNICOS

Ecógrafos y material de archivo

El ecógrafo utilizado para realizar los estudios en el HLM ha sido un Xario SSA-660^a de Toshiba Medical Systems. En el HGUGM se han utilizado otros dos equipos de alta gama: Applio XG de Toshiba Medical Systems y Logic 9 Voluson de General Electric. Estos aparatos están dotados de sonda abdominal convexa multifrecuencia de 3,5 y 5 MHz. La sonda incorpora en el mismo transductor ultrasonidos en tiempo real y sistema Doppler color y pulsado permitiendo ángulos de insonación y profundidad variables. Todas las exploraciones se registraron mediante videoimpresora en papel térmico, siendo archivadas para su posterior valoración (Video Graphic Printer de Sony). Los casos de mayor interés fueron también grabados en formato digital para su posible presentación en eventos científicos.

Estudio ecográfico y hemodinámico

Todos los estudios ecográficos han sido realizados por dos ecografistas expertos en Diagnóstico Prenatal, el Dr. Gámez y la propia Doctoranda. Ambos poseen el Nivel IV de Capacitación en Ecografía Obstétrica y Ginecológica de la SESEGO (Sección de Ecografía de la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología), máxima acreditación en este campo concedida en España y son miembros de la International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). La Doctoranda es miembro también de la Fetal Medicine Foundation (FMF) de Londres.

Los estudios fluxométricos se han realizado utilizando la modalidad del Doppler pulsado con ecografía a tiempo real. Se ha seguido la metodología propuesta en las guías de la ISUOG para la medición de los territorios vasculares arteriales y venosos. Los parámetros hemodinámicos semicuantitativos han sido calculados automáticamente por los ecógrafos. El análisis cualitativo de los flujos se ha realizado mediante la valoración del componente diastólico del flujo (presente, ausente o reverso).

Seguridad del estudio fetal mediante ultrasonidos

Los ultrasonidos son una fuente de energía mecánica que viaja a través de los tejidos produciendo unos efectos físicos categorizados fundamentalmente en efectos térmicos y de cavitación. Se han publicado varias normativas para garantizar la seguridad de los estudios ecográficos y que han sido tomadas en consideración para la realización de este estudio.

Existen Comités de seguridad específicos en varias Sociedades Científicas como la Food and Drug Administration (FDA), International Electrotechnical Commission (IEC), American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM), British Medical Ultrasound Society (BMUS), European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB), etc. Entre las recomendaciones vigentes para asegurar su inocuidad se contempla el cumplimiento de dos índices, el mecánico y el térmico. El Índice Mecánico (MI) estima la máxima presión que puede alcanzar cada tejido con el fin de evitar los efectos mecánicos adversos de los ultrasonidos. La FDA permite trabajar con MI de 1.9 excepto en los estudios oftálmicos (máximo 0,23). El Índice Térmico (TI) es la relación entre la potencia usada y la requerida para

lograr un incremento de temperatura de 1°C. Ambos parámetros han sido controlados automáticamente por los equipos utilizados en este trabajo asegurando la inocuidad de las exploraciones a nuestras pacientes.

Todos los estudios fetales han sido realizados siguiendo el principio ALARA (As Low as Reasonably Achievable), es decir, procurando obtener la información con la mínima exposición fetal a los ultrasonidos.

ASPECTOS ÉTICOS

En este trabajo se han seguido las recomendaciones éticas internacionales sobre Investigación Médica en humanos contempladas en la Declaración de Helsinki por la World Medical Association (WMA 2000) y la Convención de Derechos Humanos y Biomedicina (Council of Europe. Oviedo 1997). Se informó a las pacientes sobre la confidencialidad de los datos del estudio según la legislación española vigente: Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal y la Ley 43/2000 de los derechos del paciente.

A las pacientes se les invitó a participar en el estudio tras explicarles el objetivo del mismo y en qué consistía su colaboración. También se les entregó un consentimiento informado que debían leer y entender previamente a su aceptación y firma. Las dudas planteadas por la paciente fueron aclaradas de forma previa al estudio ecográfico. Se les aseguró que su participación era voluntaria sin consecuencias desfavorables en caso de rechazar la propuesta como contempla la Ley de Autonomía del Paciente.

Los estudios ecográficos se llevaron a cabo mayoritariamente durante las citas que la paciente tenía para control de su embarazo por lo que no representaron visitas

adicionales. Cuando no logramos completar el estudio las embarazadas aceptaron otras exploraciones ecográficas complementarias.

Se han contemplado todos los mecanismos de seguridad necesarios para asegurar la inocuidad del estudio tanto para la madre como para el feto.

Se adjunta hoja de información a la paciente y de consentimiento informado en el Anexo1.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

5.1.1. DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE DE ESTUDIO

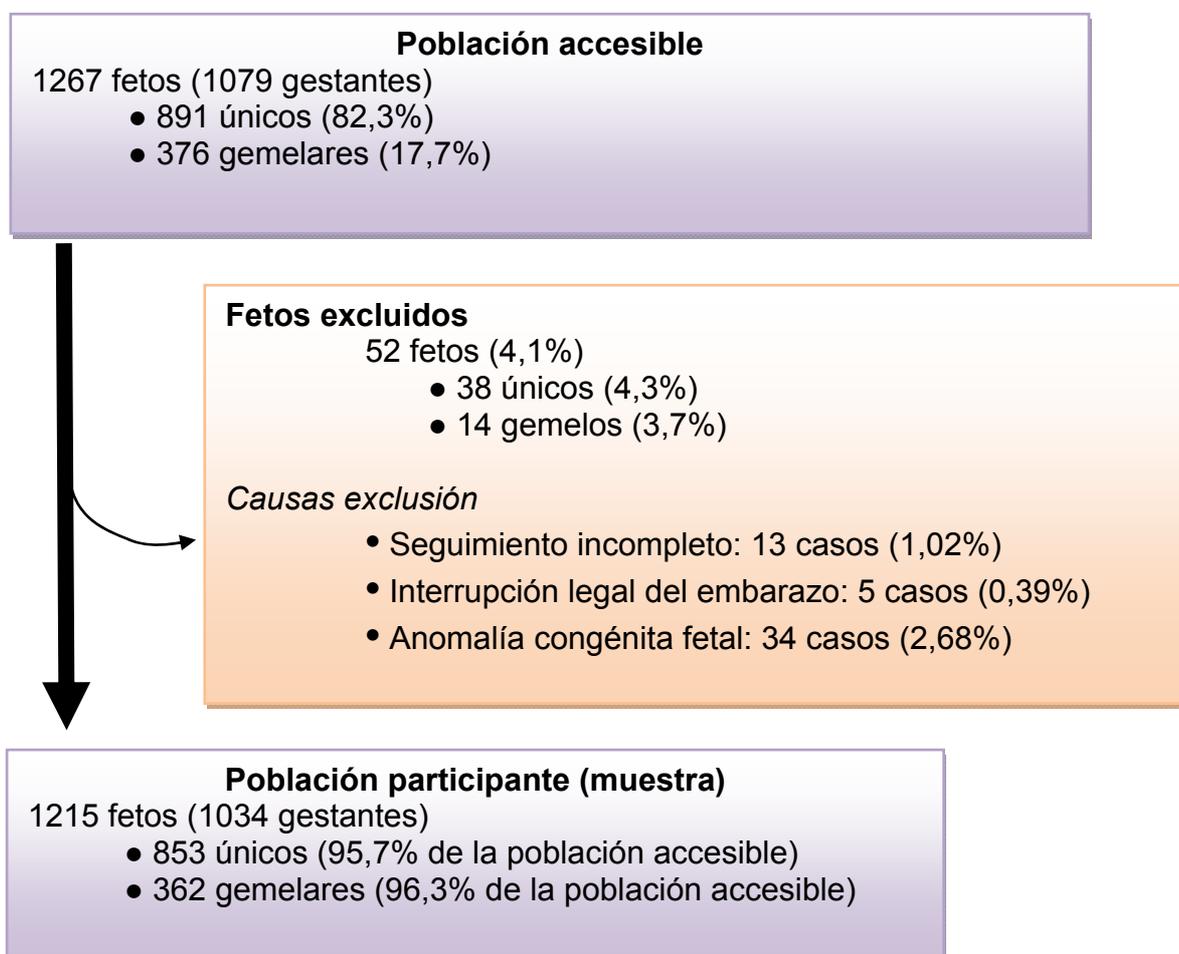
La cohorte de estudio inicial estaba constituida por 1079 gestantes de las cuales 891 (82,3%) eran gestaciones únicas y 188 gemelares (17,7%), lo que representa un total de 1267 fetos (70,3% únicos y 29,7% gemelos). El reclutamiento de las pacientes se realizó de forma consecutiva entre las gestantes citadas para un estudio ecográfico en alguna de las Unidades de Diagnóstico Prenatal de los dos hospitales participantes entre septiembre de 2008 y septiembre de 2010. Los datos perinatales fueron recogidos hasta completar la cohorte. Partiendo de esta población y tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión obtuvimos una población participante de 1034 embarazadas, 853 embarazos únicos (82,5%) y 181 gemelares (17,5%). Esto supone una muestra de 1215 fetos, 853 únicos (70,2%) y 362 gemelos (29,8%). Excluimos 52 fetos (4,1%), 38 únicos (4,3%) y 14 gemelos (3,7%). Los motivos de exclusión fueron:

1. Seguimiento incompleto: 13 casos (1,02%).
2. Interrupción legal del embarazo: 5 casos (0,39%).
3. Anomalía congénita fetal (prenatal o al nacimiento): 34 fetos (2,68%):
 - Cromosomopatías 6 casos (0,47%): tres T21, un T13, un Turner y una traslocación 6:7.
 - Malformaciones 20 casos (1,57%): trece cardiopatías, un defecto de tubo neural, dos pliegues nucales aumentados, (uno con acortamiento de huesos largos), un Síndrome de Dandy Walker, una malformación cerebral con labio leporino, una agenesia renal izquierda y una poliquistosis renal bilateral.

- Infecciones. Descartamos 3 fetos (0,23%) por infección materna durante el embarazo: un caso de citomegalovirus, una sífilis y una hepatitis C.
- Metabolopatías. Excluimos 3 fetos (0,23%): una gestación única y una gemelar por resultados positivos para fibrosis quística.
- Otras enfermedades. Eliminamos 2 fetos (0,15%): uno por anemia fetal debido a isoimmunización Rh y otro con ascitis de causa desconocida.

Mostramos esta distribución de pacientes en la Figura 15.

Figura 15. Diagrama de flujo de la cohorte de estudio.



Las tablas 5 y 6 describen los parámetros de las variables clínicas maternas y fetales de las gestantes participantes y sus fetos (n:1034; n:1215 respectivamente).

Tabla 5. Variables clínicas maternas.

Variables maternas	N gestantes (%)
Edad media materna	33,34 años (18-43 años)
Gestantes sanas	950 (91,9%)
Gestantes enfermas	84 (8,1%)
- Diabetes	48 (4,6%)
- HTA/preeclampsia	22 (2,1%)
- Enfermedad autoinmune	14 (1,4%)

Tabla 6. Variables clínicas fetales.

Variables fetales	N fetos (%)
Población participante fetal	1215
Gestaciones únicas	853 (70,2%)
BPEG	303 (35,5%)
Gestaciones gemelares	362 (29,8%)
Monocoriales	82 (22,6%)
Bicoriales	280 (77,4%)
BPEG	132 (36,5%)

Las tablas 7 y 8 describen los parámetros de las variables clínicas perinatales en el total de gestantes únicas o gemelares respectivamente.

Tabla 7. Variables clínicas perinatales en gestaciones únicas.

Variables perinatales	
Edad gestacional media al parto	37,6 semanas
Tipo de parto	
Eutócico	601 (70,5%)
Instrumental	22 (2,5%)
Cesárea	230 (27%)
Peso medio del recién nacido	2833,5 gramos
Apgar <7 a los 5 minutos	12 (1,4%)
pH cordón <7,10	15 (1,7%)

Tabla 8. Variables clínicas perinatales en gestaciones gemelares.

Variables perinatales	
Edad gestacional media al parto	33,9 semanas
Tipo de parto	
Eutócico	116 (31,6%)
Instrumental	18 (5,1%)
Cesárea	228 (63,3%)
Peso medio del recién nacido	1937,6 gramos
Apgar <7 a los 5 minutos	10 (2,8%)
pH cordón <7,10	8 (2,1%)

5.1.2. ANÁLISIS DE CONCORDANCIAS E INTERCAMBIABILIDAD

Valoración de la concordancia intraobservador

Hemos valorado la concordancia entre los valores de los parámetros Doppler del IAo fetal cuando el ecografista repitió dicha medición. Se calculó el coeficiente de correlación intraclase (CCI) y el intervalo de confianza del 95% (IC 95%) entre la primera y la segunda medición ecográfica (Tabla 9). Tal y como puede observarse la concordancia fue en general moderada con valores mayores para la velocidad máxima. En general la media obtenida para el grado de concordancia de los parámetros del IAo fueron inferiores en el plano longitudinal que en el transversal.

Tabla 9. Concordancia intraobservador entre mediciones repetidas del IAo.

IAo	Total		Únicos		Gemelares	
	Transversal	Longitudinal	Transversal	Longitudinal	Transversal	Longitudinal
	CCI	CCI	CCI	CCI	CCI	CCI
IR	0,47 (0,30 a 0,61) N=97	0,57 (0,36 a 0,73) N=52	0,45 (0,26 a 0,61) N=79	0,58 (0,35 a 0,74) N=45	0,54 (0,11 a 0,80) N=18	0,59 (-0,13 a 0,91) N=7
IP	0,53 (0,36 a 0,66) N=96	0,15 (-0,12 a 0,40) N=52	0,55 (0,37 a 0,68) N=79	0,15 (-0,15 a 0,42) N=45	0,41 (-0,08 a 0,74) N=17	0,23 (-0,52 a 0,80) N=7
Vmax	0,76 (0,65 a 0,83) N=90	0,71 (0,55 a 0,83) N=51	0,73 (0,60 a 0,82) N=72	0,73 (0,56 a 0,84) N=44	0,83 (0,61 a 0,94) N=18	0,42 (-0,35 a 0,87) N=7

Resultados expresados como coeficiente de correlación intraclase (CCI) e intervalo de confianza del 95% (IC 95%) entre la primera y segunda medición ecográfica
Índice de resistencia (IR); Índice de pulsatilidad (IP); Velocidad máxima (Vmax)

Valoración de la concordancia e intercambiabilidad de los resultados obtenidos en los planos ecográficos longitudinal y transversal.

Hemos evaluado la reproducibilidad de los parámetros Doppler del IAo fetal en estos dos planos ecográficos calculando el coeficiente de correlación intraclase y los intervalos de confianza de cada variable en ambos cortes. La concordancia para los índices de resistencia (IR) y de pulsatilidad (IP) son moderados según la clasificación de Landis y Koch, salvo para el IP en embarazos gemelares que presenta una concordancia muy alta. La concordancia es mayor para la velocidad máxima (Vmax.) tanto en embarazos únicos como gemelares (Tabla 10).

Tabla 10. Concordancia entre los planos longitudinal y transversal.

IAo	Todos		Únicos		Gemelares	
	n	CCI	n	CCI	n	CCI
IR	539	0,35 (0,28 a 0,43)	485	0,35 (0,27 a 0,43)	54	0,39 (0,14 a 0,59)
IP	541	0,22 (0,14 a 0,30)	486	0,21 (0,12 a 0,29)	55	0,85 (0,76 a 0,91)
Vmax	524	0,65 (0,60 a 0,70)	472	0,66 (0,61 a 0,71)	52	0,57 (0,35 a 0,73)

Resultados expresados como coeficiente de correlación intraclase (CCI) e intervalo de confianza del 95% (IC 95%) Índice de resistencia (IR); Índice de pulsatilidad (IP); Velocidad máxima (Vmax).

El estudio de intercambiabilidad entre los dos planos ecográficos se ha completado con el test de regresión no paramétrico de Passing y Bablock, detectando errores sistemáticos constantes y proporcionales entre ambos planos para el índice de resistencia y de pulsatilidad sobre todo en los embarazos únicos. La velocidad máxima no presentó ningún tipo de error sistemático (Tabla 11).

Tabla 11. Intercambiabilidad entre los planos longitudinal y transversal del IAo.

IAo	Todos		Únicos		Gemelares	
	Constante	Pendiente	Constante	Pendiente	Constante	Pendiente
IR	-0,2156	1,2222	0,22	1,22	-0,16	1,17
	-0,32 a -0,01	1,00 a 1,33	-0,35 a -0,01	1,00 a 1,36	-0,56 a 0,10	0,89 a 1,60
IP	-0,4087	1,12	-0,38	1,11	-0,74	1,29
	-0,73 a -0,10	1,00 a 1,25	-0,71 a -0,08	0,99a 1,24	-1,82 a 0,31	0,85 a 1,68
Vmax	2,9949	0,96	2,21	0,96	4,09	0,96
	-2,73 a 8,27	0,89 a 1,03	-3,85 a 7,84	0,89 a 1,04	-11,9 a 24,4	0,71 a 1,19

Resultados de las regresiones no paramétricas de Passing y Bablock (y: longitudinal; x: transversal). Índice de resistencia (IR); Índice de pulsatilidad (IP); Velocidad máxima (Vmax).

Asimismo hemos valorado la reproducibilidad entre los dos planos con el gráfico de Bland-Altman observando que la media de las diferencias entre ambas mediciones es de -0,14 para el IP y 0,1 para la Vmax. (Figura 16).

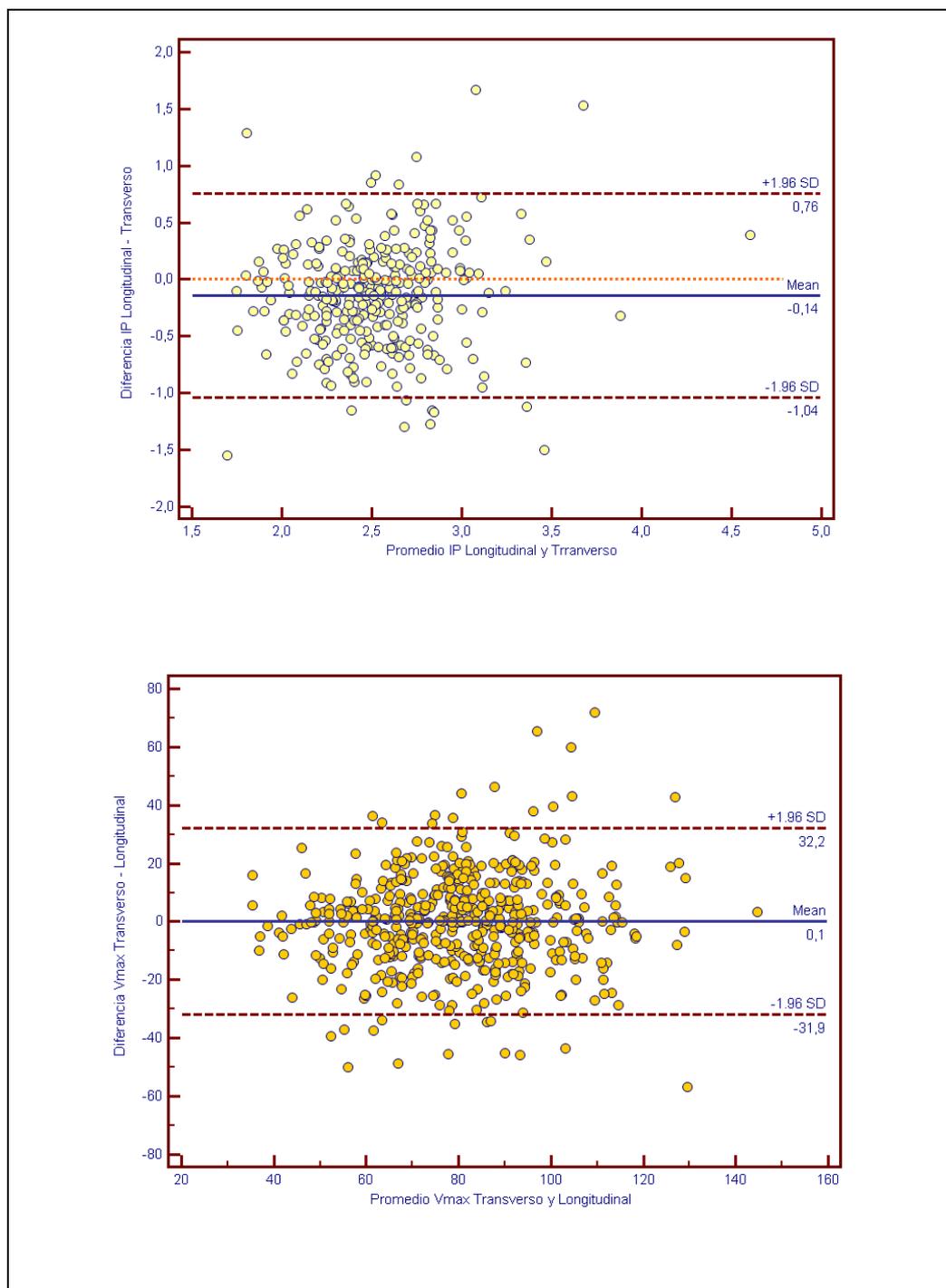


Figura 16. Diagramas de Bland-Altman para el índice de pulsatilidad (arriba) y la velocidad máxima del IAo (abajo) en embarazos únicos.

5.1.3. CURVAS DE NORMALIDAD

Estimaciones de los intervalos de normalidad para los parámetros del IAo fetal

Hemos seleccionado 635 estudios fetales para la obtención de los nomogramas, 489 de gestaciones únicas (77%) y 146 gemelares (23%), conforme a los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Una medición por feto y embarazo (se excluyeron las repeticiones en el mismo embarazo).

Parámetros del IAo fetal evaluables en al menos uno de los dos planos ecográficos.

Gestación de curso normal.

Tanto el feto como su madre estaban sanos.

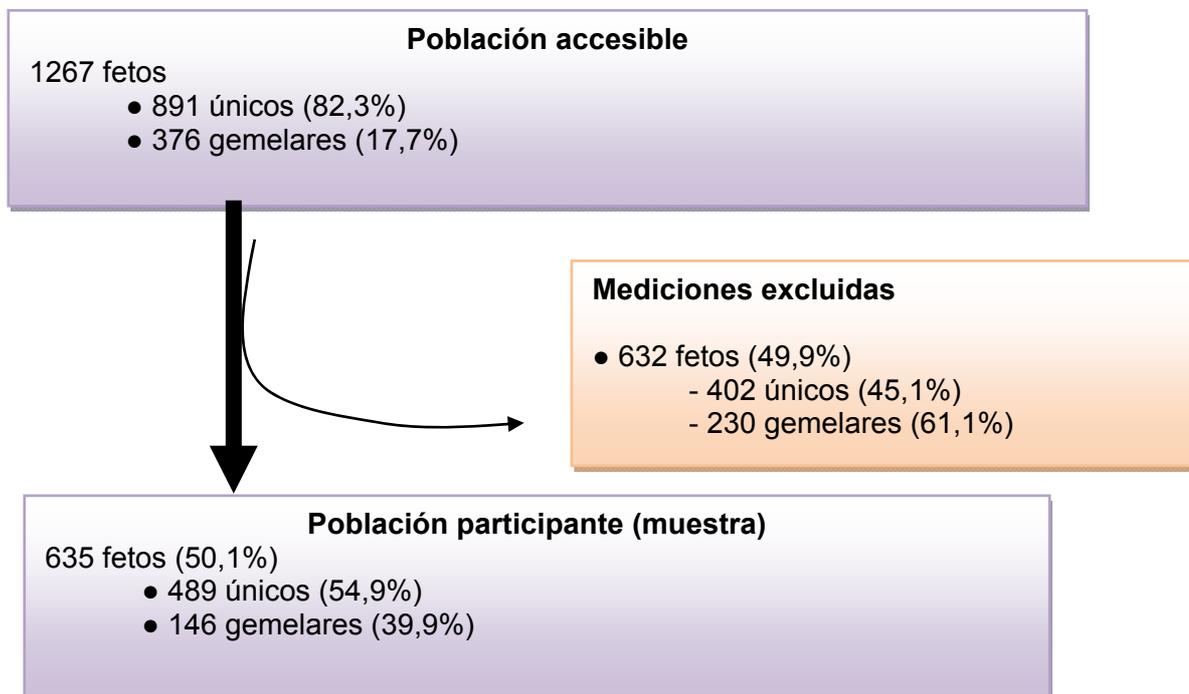
El percentil del PFE estaba entre el P10 y el P90 para su edad gestacional (Roldán A 2005).

Se logró un seguimiento completo de la gestación y del resultado perinatal.

Recién nacido normal.

Hemos utilizado el método descrito por Royston y Wrigth para la elaboración de estas curvas (Royston and Wright 1998) ajustándonos a las recomendaciones de la International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG).

La Figura 17 describe la distribución de pacientes así como su porcentaje a lo largo del estudio para la obtención de los nomogramas.

Figura 17. Diagrama de flujo de la población participante en los nomogramas.

Fórmulas de regresión

La Tabla 12 recoge la fórmula de regresión con la distribución de cada gráfico.

Tabla 12. Ecuaciones de regresión utilizadas para las estimaciones de los valores esperados en relación a la edad gestacional.

Indicador	Únicos		Gemelares	
	Transversal	Longitudinal	Transversal	Longitudinal
IR	Cte: 0,920 EG: - 0,00003563	Cte: 1,054 EG: -0,01 EG ² : 0,0002027	Cte: 1,160 EG: -0,021 EG ² : 0,0004145	Cte: 1,417 EG: -0,040 EG ² : 0,001
IP	Cte: 2,169 EG: 0,016	Cte: 2,071 EG: 0,014	Cte: 2,006 EG: 0,017	Cte: 5,112 EG: -0,242 EG ² : 0,005
Vmax	Cte: -72,069 EG: 9,354 EG ² : -0,135	Cte: -44,159 EG: 7,088 EG ² : -0,091	Cte: -74,752 EG: 10,179 EG ² : -0,166	Cte: 24,899 EG: 1,908

Cte: Constante (ordenada en el origen)

EG, EG²: coeficientes para la edad gestacional y su cuadrado

Embarazos únicos

Hemos obtenido las curvas de normalidad para los parámetros hemodinámicos del IAo fetal entre las 19 y las 40 semanas de gestación tanto en el plano longitudinal como transversal (Tabla 13).

Tabla 13. Tamaños muestrales, polinomios seleccionados y modelización de residuos en la construcción de nomogramas de los parámetros del IAo en gestaciones únicas.

IAo	Embarazos únicos	
	Transversal	Longitudinal
IR	N=445 Lineal / SD	N=353 Polinomio 2º grado / SD
IP	N=449 Lineal / SD	N=353 Lineal / SD
Vmax	N=445 Polinomio 2º grado/ SAR	N=353 Polinomio 2º grado/SAR

SD: Desviación estándar; SAR: Scaled Absolute Residuals (residuos absolutos escalados). Índice de resistencia (IR); Índice de pulsatilidad (IP); Velocidad máxima (Vmax)

Los nomogramas obtenidos se muestran en las Figuras 18 a 23. Los valores predichos para cada semana de gestación junto con sus intervalos de confianza se muestran en las Tablas 14 a 19.

Nomograma del IR del IAo fetal en embarazos únicos, plano transverso

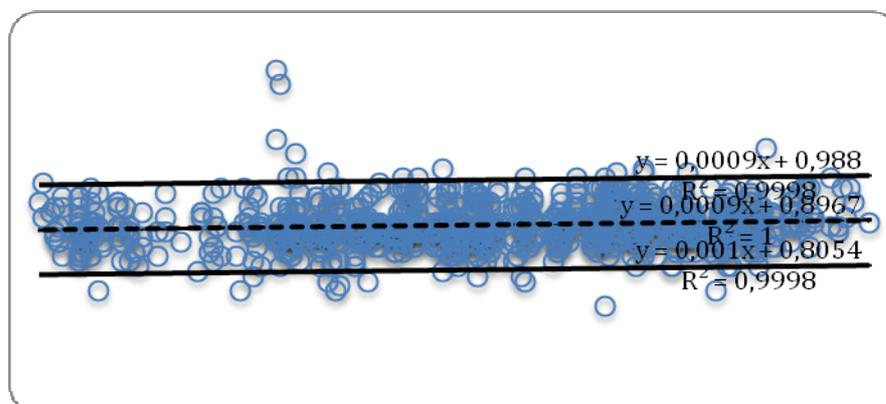


Figura 18. Nomograma.

Tabla 14. Valores predichos y límites de los intervalos de normalidad.

Semana gestación	Predicho	LI 95%	LS 95%
19	0,919	0,827	1,010
20	0,919	0,827	1,010
21	0,919	0,827	1,010
22	0,919	0,827	1,010
23	0,919	0,828	1,010
24	0,919	0,828	1,010
25	0,919	0,828	1,010
26	0,919	0,828	1,010
27	0,919	0,827	1,010
28	0,919	0,827	1,010
29	0,918	0,827	1,010
30	0,918	0,827	1,010
31	0,918	0,827	1,009
32	0,918	0,827	1,009
33	0,918	0,827	1,009
34	0,918	0,827	1,009
35	0,918	0,827	1,010
36	0,918	0,827	1,010
37	0,918	0,827	1,010
38	0,918	0,827	1,010
39	0,918	0,827	1,010
40	0,918	0,826	1,010

Nomograma del IR del IAo en embarazos únicos, plano longitudinal

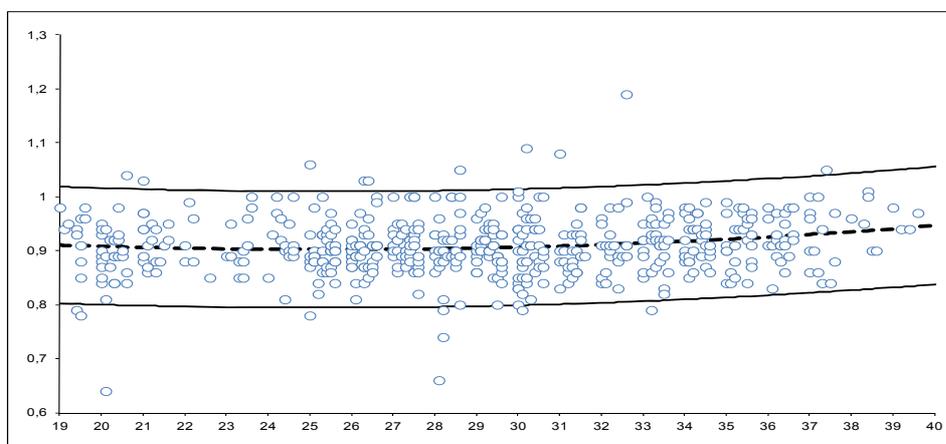


Figura 19. Nomograma.

Tabla 15. Valores predichos y límites de los intervalos de normalidad.

Semana gestación	Predicho	LI 95%	LS 95%
19	0,913	0,821	1,004
20	0,909	0,818	1,000
21	0,906	0,815	0,997
22	0,904	0,813	0,994
23	0,902	0,811	0,992
24	0,900	0,809	0,990
25	0,898	0,808	0,989
26	0,897	0,807	0,988
27	0,897	0,806	0,987
28	0,897	0,806	0,987
29	0,897	0,807	0,988
30	0,898	0,807	0,988
31	0,899	0,808	0,989
32	0,900	0,810	0,991
33	0,902	0,812	0,993
34	0,905	0,814	0,995
35	0,907	0,816	0,998
36	0,910	0,819	1,002
37	0,914	0,822	1,006
38	0,918	0,825	1,010
39	0,922	0,829	1,015
40	0,927	0,832	1,021

Nomograma del IP del IAo en embarazos únicos, plano transverso

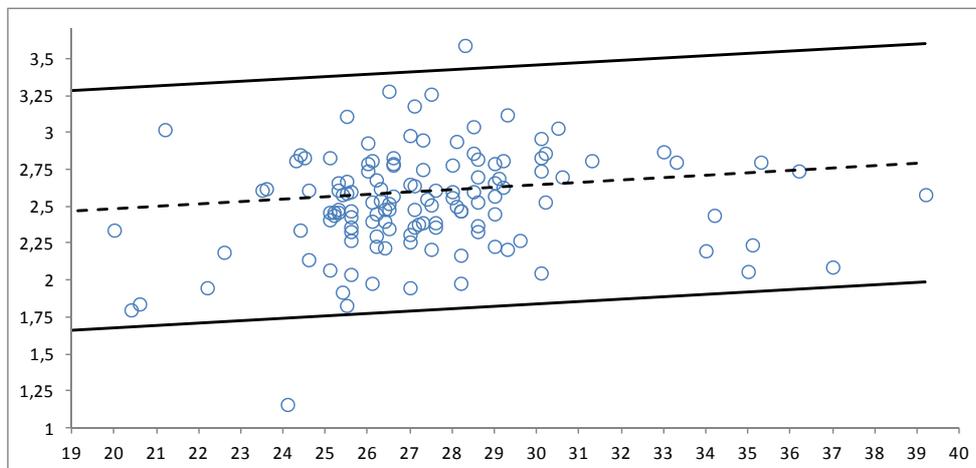


Figura 20. Nomograma.

Tabla 16. Valores predichos y límites de los intervalos de normalidad.

Semana gestación	Predicho	LI 95%	LS 95%
19	2,47141	1,65806	3,28475
20	2,48733	1,67463	3,30003
21	2,50326	1,69114	3,31537
22	2,51918	1,70757	3,33079
23	2,53511	1,72393	3,34628
24	2,55103	1,74022	3,36185
25	2,56696	1,75643	3,37748
26	2,58288	1,77258	3,39319
27	2,59881	1,78865	3,40897
28	2,61473	1,80464	3,42482
29	2,63066	1,82057	3,44075
30	2,64658	1,83642	3,45674
31	2,66251	1,8522	3,47281
32	2,67843	1,86791	3,48896
33	2,69436	1,88355	3,50517
34	2,71028	1,89911	3,52146
35	2,72621	1,9146	3,53782
36	2,74213	1,93002	3,55425
37	2,75806	1,94537	3,57075
38	2,77399	1,96065	3,58732
39	2,78991	1,97585	3,60397
40	2,80584	1,99098	3,62069

Nomograma del IP del IAo en embarazos únicos, plano longitudinal

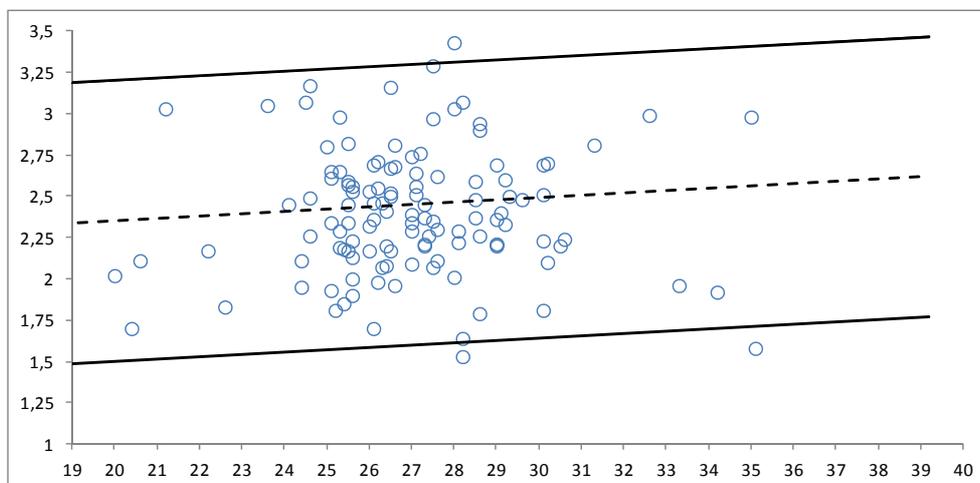


Figura 21. Nomograma.

Tabla 17. Valores predichos y límites de los intervalos de normalidad.

Semana gestación	Predicho	LI 95%	LS 95%
19	2,337	1,485	3,188
20	2,351	1,500	3,202
21	2,365	1,515	3,215
22	2,379	1,530	3,228
23	2,393	1,544	3,241
24	2,407	1,559	3,255
25	2,421	1,573	3,269
26	2,435	1,587	3,282
27	2,449	1,601	3,296
28	2,463	1,615	3,310
29	2,477	1,629	3,324
30	2,491	1,643	3,338
31	2,504	1,657	3,352
32	2,518	1,670	3,367
33	2,532	1,684	3,381
34	2,546	1,697	3,396
35	2,560	1,710	3,410
36	2,574	1,723	3,425
37	2,588	1,737	3,440
38	2,602	1,749	3,455
39	2,616	1,762	3,470
40	2,630	1,775	3,485

Nomograma de la Vmax del IAO en embarazos únicos, plano transverso

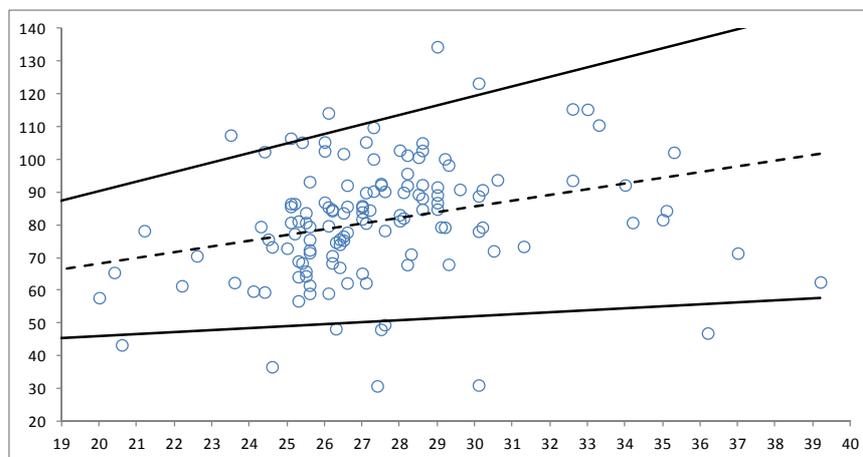


Figura 22. Nomograma.

Tabla 18. Valores predichos y límites de los intervalos de normalidad.

Semana gestación	Predicho	LI 95%	LS 95%
19	56,80	35,90	77,70
20	60,88	38,83	82,93
21	64,68	41,48	87,88
22	68,22	43,86	92,57
23	71,48	45,97	96,99
24	74,47	47,81	101,13
25	77,20	49,38	105,01
26	79,65	50,68	108,61
27	81,83	51,71	111,95
28	83,74	52,47	115,01
29	85,38	52,96	117,80
30	86,75	53,17	120,32
31	87,85	53,12	122,57
32	88,67	52,79	124,55
33	89,23	52,20	126,26
34	89,52	51,33	127,70
35	89,53	50,20	128,87
36	89,28	48,79	129,77
37	88,75	47,11	130,40
38	87,96	45,16	130,75
39	86,89	42,94	130,84
40	85,55	40,45	130,65

Nomograma de la Vmax del IAo en embarazos únicos, plano longitudinal

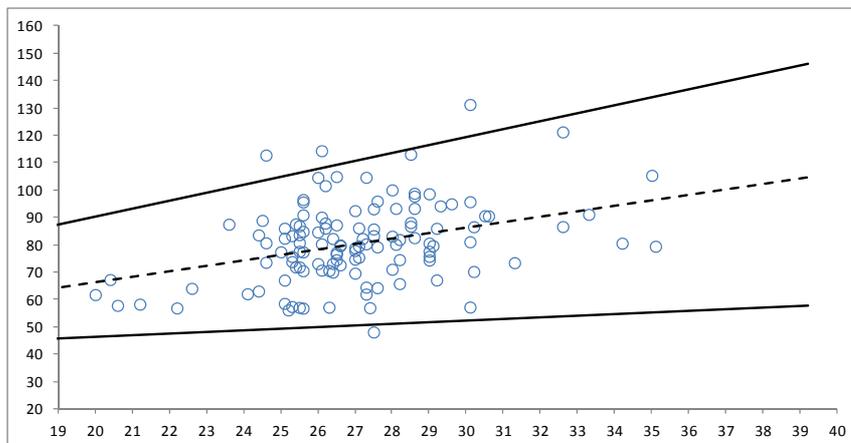


Figura 23. Nomograma.

Tabla 19. Valores predichos y límites de los intervalos de normalidad.

Semana gestación	Predicho	LI 95%	LS 95%
19	57,78	35,90	77,70
20	61,33	38,83	82,93
21	64,70	41,48	87,88
22	67,89	43,86	92,57
23	70,90	45,97	96,99
24	73,72	47,81	101,13
25	76,37	49,38	105,01
26	78,83	50,68	108,61
27	81,11	51,71	111,95
28	83,22	52,47	115,01
29	85,13	52,96	117,80
30	86,87	53,17	120,32
31	88,43	53,12	122,57
32	89,80	52,79	124,55
33	91,00	52,20	126,26
34	92,01	51,33	127,70
35	92,84	50,20	128,87
36	93,49	48,79	129,77
37	93,96	47,11	130,40
38	94,25	45,16	130,75
39	94,35	42,94	130,84
40	94,28	40,45	130,65

Embarazos gemelares

Hemos obtenido las curvas de normalidad para los parámetros hemodinámicos del IAo fetal entre las 19 y las 36 semanas de gestación tanto en el plano longitudinal como transversal (tabla 20).

Tabla 20. Tamaños muestrales, polinomios seleccionados y modelización de residuos en la construcción de nomogramas de los parámetros del IAo en gemelares

IAo	Embarazos gemelares	
	Transversal	Longitudinal
IR	N=118 Polinomio 2º grado / SD	N=44 Polinomio 2º grado / SD
IP	N=119 Lineal / SD	N=44 Polinomio 2º grado / SD
Vmax	N=119 Polinomio 2º grado / SD	N=43 Lineal / SAR

SD: Desviación estándar; SAR: Scaled Absolute Residuals (residuos absolutos escalados). Índice de resistencia (IR); Índice de pulsatilidad (IP); Velocidad máxima (Vmax)

Los nomogramas obtenidos se muestran en las Figuras 24 a 29. Los valores predichos para cada semana de gestación junto con sus intervalos de confianza se muestran en las Tablas 21 a 26.

Nomograma del IR del IAo en embarazos gemelares, plano transverso

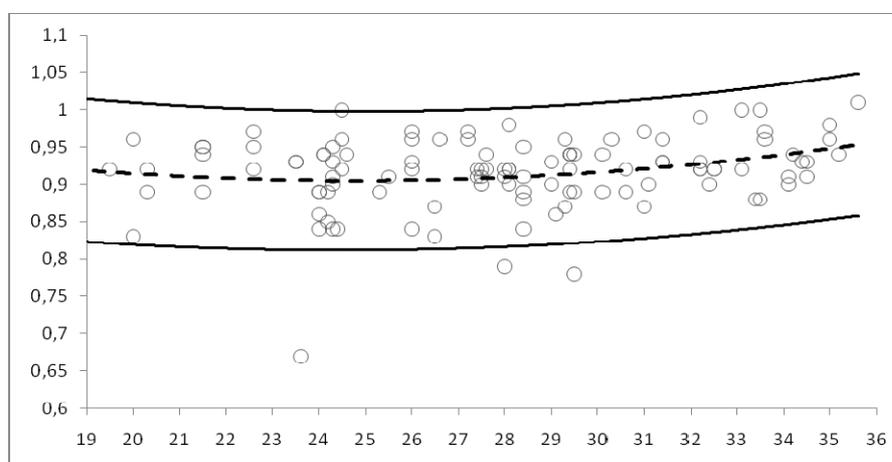


Figura 24. Nomograma.

Tabla 21. Valores predichos y límites de los intervalos de normalidad.

Semana gestación	Predicho	LI 95%	LS 95%
19	0,919	0,823	1,015
20	0,914	0,820	1,009
21	0,911	0,817	1,005
22	0,908	0,815	1,001
23	0,906	0,813	0,999
24	0,905	0,812	0,998
25	0,905	0,812	0,998
26	0,905	0,812	0,999
27	0,907	0,814	1,000
28	0,909	0,816	1,002
29	0,912	0,819	1,005
30	0,916	0,823	1,009
31	0,921	0,828	1,014
32	0,926	0,833	1,019
33	0,933	0,839	1,026
34	0,940	0,846	1,034
35	0,948	0,853	1,043
36	0,957	0,860	1,054

Nomograma del IR del IAo en embarazos gemelares, plano longitudinal

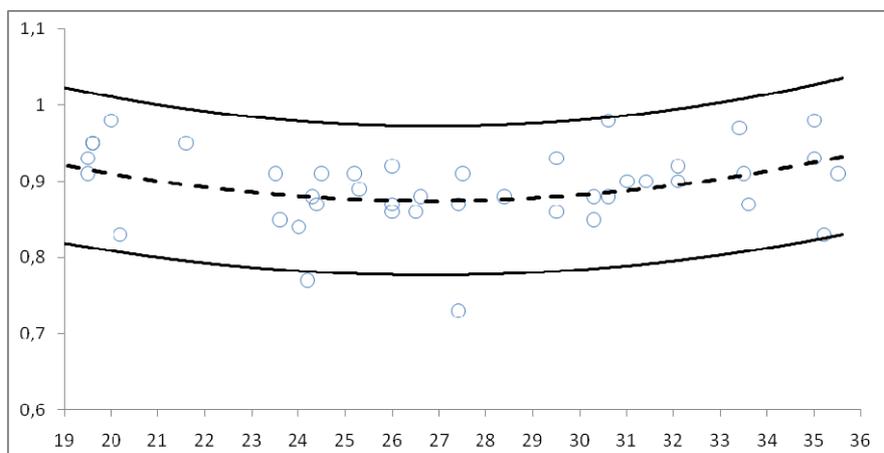


Figura 25. Nomograma.

Tabla 22. Valores predichos y límites de los intervalos de normalidad.

Semana gestación	Predicho	LI 95%	LS 95%
19	0,921	0,819	1,023
20	0,910	0,810	1,010
21	0,900	0,801	0,999
22	0,892	0,794	0,991
23	0,886	0,787	0,984
24	0,881	0,782	0,979
25	0,877	0,779	0,975
26	0,875	0,777	0,974
27	0,875	0,776	0,973
28	0,876	0,777	0,974
29	0,878	0,780	0,976
30	0,882	0,784	0,980
31	0,888	0,789	0,986
32	0,895	0,796	0,993
33	0,903	0,804	1,002
34	0,913	0,813	1,014
35	0,925	0,822	1,028
36	0,938	0,831	1,044

Nomograma del IP del IAo en embarazos gemelares, plano transverso

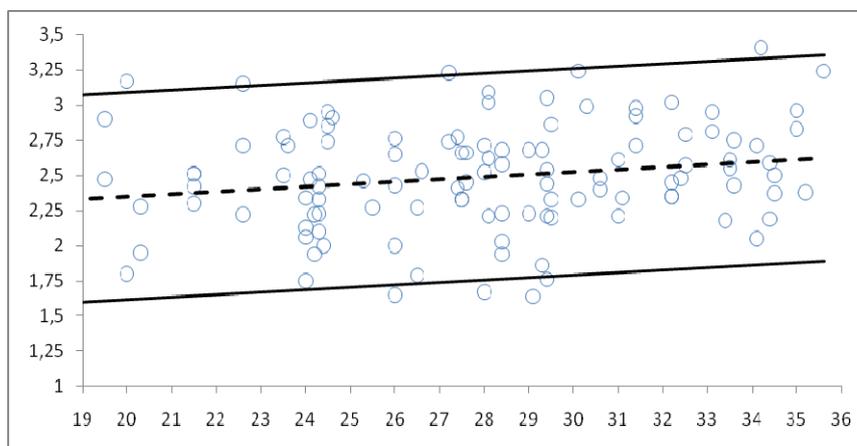


Figura 26. Nomograma.

Tabla 23. Valores predichos y límites de los intervalos de normalidad.

Semana gestación	Predicho	LI 95%	LS 95%
19	2,335	1,594	3,076
20	2,353	1,614	3,091
21	2,370	1,633	3,107
22	2,387	1,652	3,122
23	2,405	1,671	3,138
24	2,422	1,690	3,154
25	2,439	1,708	3,170
26	2,457	1,726	3,187
27	2,474	1,744	3,204
28	2,491	1,761	3,222
29	2,509	1,778	3,239
30	2,526	1,795	3,257
31	2,543	1,811	3,275
32	2,561	1,827	3,294
33	2,578	1,843	3,313
34	2,595	1,859	3,332
35	2,613	1,874	3,351
36	2,630	1,889	3,371

Nomograma del IP del IAo en embarazos gemelares, plano longitudinal

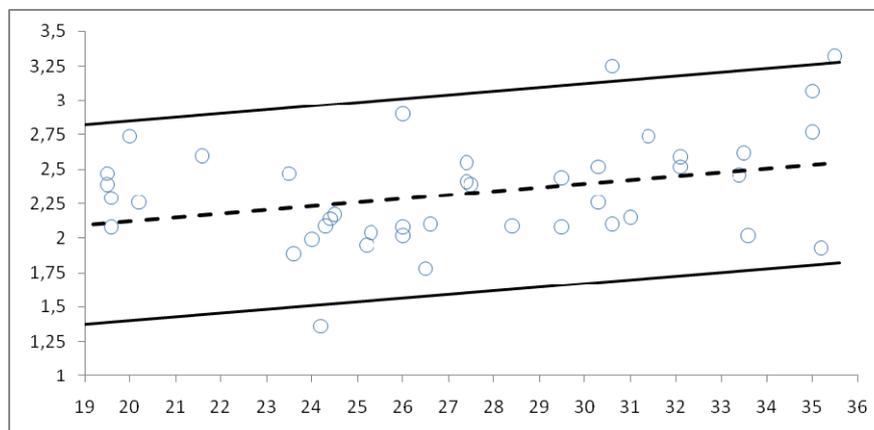


Figura 27. Nomograma.

Tabla 24. Valores predichos y límites de los intervalos de normalidad.

Semana gestación	Predicho	LI 95%	LS 95%
19	2,310	1,563	3,058
20	2,262	1,530	2,995
21	2,224	1,500	2,948
22	2,196	1,477	2,916
23	2,178	1,460	2,896
24	2,170	1,451	2,888
25	2,171	1,452	2,890
26	2,183	1,463	2,903
27	2,205	1,485	2,924
28	2,236	1,517	2,956
29	2,278	1,559	2,996
30	2,329	1,611	3,047
31	2,390	1,673	3,108
32	2,462	1,742	3,181
33	2,543	1,818	3,268
34	2,634	1,899	3,369
35	2,735	1,983	3,487
36	2,846	2,069	3,623

Nomograma de la Vmax del IAO en embarazos gemelares, plano transverso

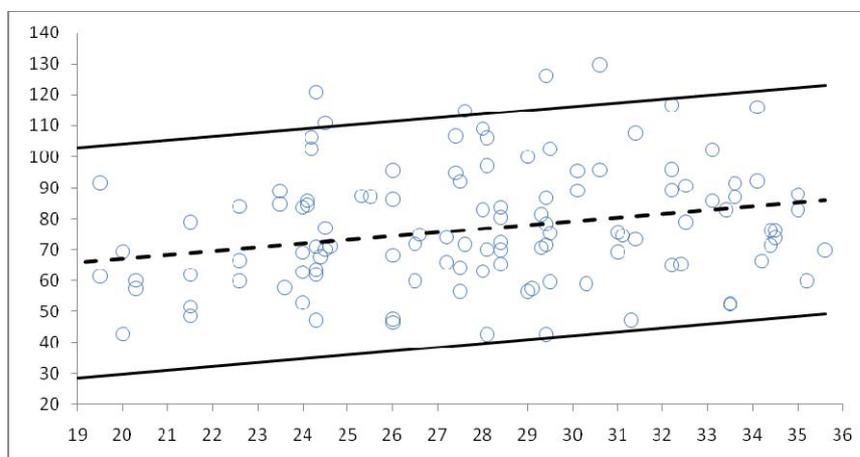


Figura 28. Nomograma.

Tabla 25. Valores predichos y límites de los intervalos de normalidad.

Semana gestación	Predicho	LI 95%	LS 95%
19	58,81	20,91	96,71
20	62,53	25,09	99,96
21	65,91	28,77	103,05
22	68,96	31,99	105,93
23	71,68	34,79	108,57
24	74,07	37,21	110,93
25	76,13	39,27	112,98
26	77,85	41,00	114,71
27	79,25	42,39	116,10
28	80,31	43,46	117,15
29	81,04	44,21	117,87
30	81,44	44,62	118,25
31	81,51	44,68	118,33
32	81,24	44,36	118,12
33	80,65	43,63	117,66
34	79,72	42,45	116,99
35	78,46	40,78	116,14
36	76,87	38,57	115,18

Nomograma de la Vmax del IAo en embarazos gemelares, plano longitudinal

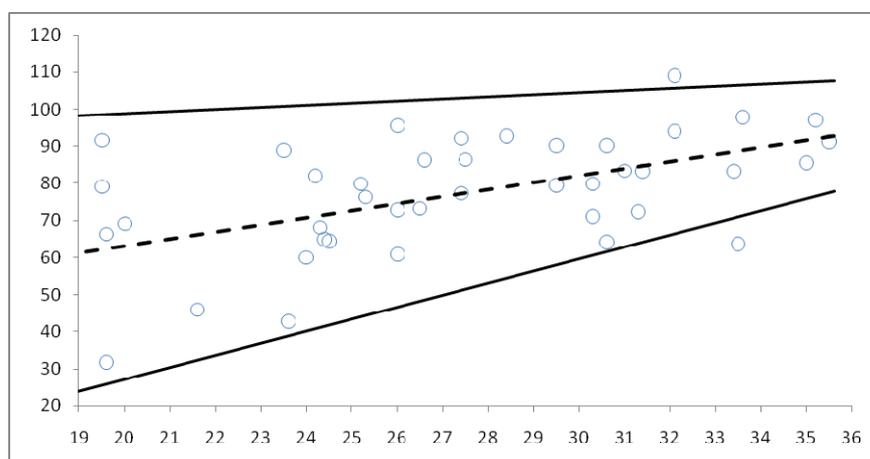


Figura 29. Nomograma.

Tabla 26. Valores predichos y límites de los intervalos de normalidad.

Semana gestación	Predicho	LI 95%	LS 95%
19	61,15	23,90	98,40
20	63,06	27,16	98,96
21	64,97	30,41	99,53
22	66,88	33,66	100,09
23	68,78	36,91	100,65
24	70,69	40,17	101,22
25	72,60	43,42	101,78
26	74,51	46,67	102,34
27	76,42	49,93	102,91
28	78,32	53,18	103,47
29	80,23	56,43	104,03
30	82,14	59,68	104,60
31	84,05	62,94	105,16
32	85,96	66,19	105,73
33	87,86	69,44	106,29
34	89,77	72,69	106,85
35	91,68	75,95	107,42
36	93,59	79,20	107,98

5.2. ANÁLISIS INFERENCIAL

5.2.1. ESTUDIOS HEMODINÁMICOS FETALES

Análisis comparativo de parámetros hemodinámicos entre BPEG y NBPEG

Consideramos fetos con bajo peso para la edad gestacional (BPEG) a los fetos con PFE < P10. Clasificamos como no bajo peso para la edad gestacional (NBPEG) a los fetos con PFE \geq P10.

Gestaciones únicas

Hemos estudiado 694 fetos, 488 fueron NBPEG (70,3%) y 206 fueron BPEG (29,7%). Todos los parámetros hemodinámicos analizados en los embarazos únicos se encontraron más alterados en los fetos con BPEG. En el IAo se observaron IP e IR más elevados y Vmax. más bajas en los fetos BPEG. La mayoría de las diferencias encontradas resultaron estadísticamente significativas (Tabla 27).

Gestaciones gemelares

Hemos estudiado 168 fetos, 127 con NBPEG (75,6%) y 41 con BPEG (24,4%), obteniendo también patrones más alterados en estos últimos. En el IAo se observaron también IP e IR más elevados y Vmax. más bajas en los fetos BPEG. La mayoría de las diferencias resultaron estadísticamente significativas para todos los parámetros evaluados (Tabla 28).

Tabla 27. Comparación de parámetros hemodinámicos entre fetos con BPEG y NBPEG en gestaciones únicas.

Parámetros hemodinámicos	BPEG (n =206)		NBPEG (n = 488)		p
	Media	DE	Media	DE	
IP IAo transverso	3,45	2,61	2,63	0,42	<0,001
IP IAo longitudinal	3,54	3,89	2,48	0,44	<0,001
IR IAo transverso	0,94	,05	0,92	0,05	<0,001
IR IAo longitudinal	0,92	,07	0,90	0,05	<0,001
Vmax transverso	76,76	23,04	81,23	19,76	0,01
Vmax longitudinal	77,44	21,46	80,98	18,07	0,088
IP Arteria Umbilical	1,35	1,36	1,06	0,26	0,003
IR Arteria Umbilical	0,69	0,14	0,66	0,09	0,005
IP cerebral media	1,72	0,56	1,99	0,52	<0,001
IR cerebral media	0,78	0,12	0,85	0,08	<0,001
IP Ductus venoso	0,55	0,45	0,51	0,21	0,19
IR Ductus venoso	0,42	0,23	0,42	0,16	0,86

Bajo peso para edad gestacional (BPEG): Feto con PFE < P10 para su EG.

No Bajo peso para edad gestacional (NBPEG): Feto con PFE ≥ P10 para su EG.

Tabla 28. Comparación de parámetros hemodinámicos entre fetos con BPEG y NBPEG en gestaciones gemelares.

Parámetros hemodinámicos	BPEG (n =41)		NBPEG (n = 127)		p
	Media	DE	Media	DE	
IP IAo transverso	2,81	0,70	2,49	0,38	0,008
IP IAo longitudinal	3,03	1,79	2,33	0,38	0,086
IR IAo transverso	0,94	0,05	0,92	0,05	0,003
IR IAo longitudinal	0,93	0,06	0,89	0,05	0,018
Vmax transverso	64,83	23,34	76,28	18,94	0,002
Vmax longitudinal	67,79	19,99	76,95	16,81	0,054
IP Arteria Umbilical	1,64	0,75	1,15	0,28	<0,001
IR Arteria Umbilical	0,80	0,13	0,68	0,15	<0,001
IP cerebral media	1,58	0,42	1,87	0,41	<0,001
IR cerebral media	0,76	0,10	0,82	0,14	0,011
IP Ductus venoso	0,80	0,52	0,53	0,23	0,001
IR Ductus venoso	0,56	0,24	0,43	0,16	0,001

Bajo peso para edad gestacional (BPEG): Feto con PFE<P10 para su EG.

No Bajo peso para edad gestacional (NBPEG): Feto con PFE≥ P10 para su EG.

Correlación entre parámetros del IAo y otros territorios vasculares

Hemos analizado la relación entre el IAo fetal y otros vasos de uso clínico mediante el coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman (Rho). Los valores del IAo se correlacionan significativamente con los de otros territorios vasculares tanto en gestaciones únicas como gemelares (Tablas 29 y 30).

Tabla 29. Matriz de correlaciones en gestaciones únicas.

IAo	IP AU	IR AU	IP ACM	IR ACM	DV IP	DV IR
IP transverso	0,014	0,004	-0,117**	-0,154**	-0,054	-0,040
IP longitudinal	0,036	0,040	-0,043	-0,069	-0,099	-0,109*
IR transverso	0,098*	0,090*	-0,130**	-0,136**	-0,004	-0,003
IR longitudinal	0,111*	0,105*	-0,088	-0,075	-0,063	-0,076
Vmax transverso	-0,248**	-0,224**	0,114**	0,119**	-0,017	-0,013
Vmax longitudinal	-0,269**	-0,273**	0,162**	0,122*	-0,066	-0,058

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

Tabla 30. Matriz de correlaciones en gestaciones gemelares.

IAo	IP AU	IR AU	IP ACM	IR ACM	DV IP	DV IR
IP transverso	0,163*	0,166*	0,031	0,009	0,082	0,057
IP longitudinal	0,166	0,058	-0,106	0,033	0,428**	0,382**
IR transverso	0,285**	0,282**	-0,070	-0,006	0,124	0,115
IR longitudinal	0,363**	0,315*	-0,121	0,053	0,533**	0,487**
Vmax transverso	-0,259**	-0,288**	0,199*	0,156	-0,191*	-0,224**
Vmax longitudinal	-0,320*	-0,367**	0,037	0,161	-0,437**	-0,415**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

Análisis de la relación entre el IAo fetal y la arteria umbilical

Puesto que el IAo se relacionaba con otros territorios vasculares nos interesó conocer su relación con el vaso arterial más estudiado en la práctica clínica, la arteria umbilical (AU).

Comportamiento del IAo fetal en función del IP de la AU

Dentro del grupo de fetos con bajo peso para la edad gestacional (BPEG: PFE<P10) nos pareció relevante analizar el comportamiento del IAo en los que cumplen además criterios hemodinámicos de CIR (IPAU>P95) (Arduini 1990). De esta manera clasificamos dos grupos: fetos con BPEG y IPAU<P95 y fetos con BPEG y IPAU>P95 (fetos CIR). El IPAU<P95 para su EG se considera normal y el IPAU>P95 se considera alterado.

Gestaciones únicas

Hemos estudiado 273 fetos con BPEG. De éstos 234 (85,7%) presentaban un IPAU dentro de la normalidad y 39 (14,3%) lo tenían alterado (fetos CIR). Observamos que los valores del IAo varían en relación a la categorización del IP de la AU de manera que están más alterados en los fetos CIR que en aquellos que no presentaron cambios significativos en la AU (Tabla 31). En el IAo los fetos CIR presentaron IP e IR más elevados y Vmax. más bajas que los fetos pequeños con IPAU normal.

Gestaciones gemelares

Hemos estudiado 100 gemelos con BPEG. De éstos 57 (57%) presentaban un IPAU dentro de la normalidad y 43 (43%) lo tenían alterado (fetos CIR). Los resultados obtenidos son semejantes a los de las gestaciones únicas (Tabla 32).

Tabla 31. Valores del IAo respecto al IP de la AU en gestaciones únicas.

IAo	Categorización del IP de la AU				p
	IPAU < P95. Fetos BPEG (n=234)		IPAU > P95. Fetos CIR (n=39)		
	Media	DE	Media	DE	
IP transverso	3,18	2,06	6,94	10,48	<0,001
IP longitudinal	3,28	3,09	5,96	6,40	0,02
IR transverso	0,93	0,04	0,96	0,06	0,02
IR longitudinal	0,92	0,06	0,95	0,10	0,27
Vmax transverso	80,8	22,10	63,84	21,11	<0,001
Vmax longitudinal	81,00	18,44	60,00	22,39	<0,001

Parámetros del istmo aórtico calculados con fetos cuyo PFE < P10

Tabla 32. Valores del IAo respecto al IP de la AU en gemelares.

IAo	Categorización del IP de la AU				p
	IPAU < P95. Fetos BPEG (n=57)		IPAU > P95. Fetos CIR (n=43)		
	Media	DE	Media	DE	
IP transverso	3,16	1,88	5,19	6,62	0,057
IP longitudinal	2,59	0,48	5,03	3,35	0,07
IR transverso	0,94	0,05	0,96	0,08	0,18
IR longitudinal	0,92	0,05	0,98	0,04	<0,001
Vmax transverso	71,9	24,3	62,9	21,3	0,059
Vmax longitudinal	70,8	17,2	65,4	19,5	0,37

Parámetros del istmo aórtico calculados con fetos cuyo PFE < P10

Comportamiento del IAo en función de las alteraciones cualitativas de la AU

Para este análisis hemos categorizado el componente telediastólico de la AU de los fetos con BPEG en dos grupos en función de la gravedad de alteración: flujo ausente (alterado) o reverso (muy alterado). Las alteraciones cualitativas de la AU son indicativas ya de un estado de compromiso fetal. Observamos que todos los parámetros del IAo están más alterados ante la presencia de flujos reversos en la arteria umbilical (AU).

Gestaciones únicas

Partiendo de una muestra de 46 fetos, 32 con flujo ausente (69,6%) y 14 con flujo reverso (30,4%), observamos que todos los parámetros hemodinámicos del IAo muestran mayor alteración cuanto más alterado es el flujo de la AU (Tabla 33). De esta manera observamos IP e IR más elevados y Vmax. más bajas en los fetos con flujo reverso a nivel de la AU.

Gestaciones gemelares

Hemos estudiado 49 gemelos, 33 con flujo ausente (67,3%) y 16 con flujo reverso (32,7%), observando el mismo comportamiento que en los fetos únicos (Tabla 34). Es decir, los gemelos con flujo reverso en la AU presentaron IP e IR más elevados y Vmax. más bajas que los fetos con flujo ausente a este nivel.

Tabla 33. Relación IAo-AU en fetos BPEG de gestaciones únicas.

IAo	Flujo telediastólico de la arteria umbilical			
	Ausencia de flujo (n=32)		Flujo reverso (n=14)	
	Media	DE	Media	DE
IP 1º transverso	4,35	2,67	8,45	6,21
IP 1º longitudinal	3,52	2,74	11,07	10,47
IR 1º transverso	0,96	0,05	0,99	0,08
IR 1º longitudinal	0,92	0,09	0,99	0,06
Vmax transverso	61,36	20,83	59,89	20,76
Vmaxlongitudinal	66,32	23,65	51,56	36,71

 $p < 0,05$ **Tabla 34.** Relación IAo-AU en fetos BPEG de gemelares.

IAo	Flujo telediastólico de la arteria umbilical			
	Ausencia de flujo (n=33)		Flujo reverso (n=16)	
	Media	DE	Media	DE
IP 1º transverso	2,92	1,11	3,17	0,81
IP 1º longitudinal	3,84	2,74	5,24	4,15
IR 1º transverso	0,96	0,04	0,98	0,02
IR 1º longitudinal	0,97	0,06	1,00	0,01
Vmax transverso	51,26	21,57	50,52	17,10
Vmaxlongitudinal	66,48	9,89	34,94	9,57

 $p < 0,05$

Análisis de la relación entre el IAo fetal y el ductus venoso

Puesto que el IAo se relacionaba con otros territorios vasculares nos interesó conocer su relación con el principal vaso venoso estudiado en la clínica, el DV. Hemos dividido los patrones cualitativos del DV en dos categorías en función del grado de alteración: flujos normales (trifásicos) y flujos reversos (alterados). Los flujos reversos en el DV se asocian a estados de acidosis metabólica fetal.

Gestaciones únicas

Hemos estudiado 254 fetos, 240 con flujo normal en el DV (94,5%) y 14 con flujo reverso (5,5%). Todos los parámetros hemodinámicos del IAo están más alterados ante la presencia de flujos reversos en el DV (Tabla 35), presentando IP e IR más elevados y Vmax. más bajas que los fetos con flujos normales a este nivel.

Tabla 35. Relación del IAo fetal con el DV en gestaciones únicas.

IAo	Flujo del ductus venoso				p
	Normal (n=240)		Reverso (n=14)		
	Media	DE	Media	DE	
IP 1º transverso	2,79	1,19	7,98	6,49	<0,001
IP 1º longitudinal	2,67	1,72	15,00	17,25	0,056
IR 1º transverso	0,92	0,05	0,98	0,05	<0,001
IR 1º longitudinal	0,91	0,05	1,00	0,04	0,026
Vmax transverso	79,72	19,64	71,51	45,24	0,067
Vmax longitudinal	79,39	18,22	78,90	65,48	0,99

Parámetros del istmo aórtico calculados con fetos cuyo PFE < P10

Gestaciones gemelares

Hemos estudiado 112 gemelos, 91 con flujo normal en el DV (81,2%) y 14 con flujo reverso (18,8%). Los parámetros del IAo tienden a ser diferentes en relación a la gravedad de la alteración del DV (Tabla 36).

Tabla 36. Relación del IAo fetal con el DV en gestaciones gemelares.

IAo	Flujo del ductus venoso				p
	Normal (n=91)		Reverso (n=21)		
	Media	DE	Media	DE	
IP 1º transverso	2,55	0,51	3,76	0,57	0,35
IP 1º longitudinal	2,51	0,98	8,17	NE	0,08
IR 1º transverso	,92	0,05	0,94	0,05	0,35
IR 1º longitudinal	,90	0,05	1,00	NE	0,08
Vmax transverso	72,84	20,51	64,13	28,54	0,60
Vmax longitudinal	75,08	19,81	28,17	NE	0,04

*Parámetros del istmo aórtico calculados con fetos cuyo PFE < P10
NE: No Estimable (bajo número de efectivos)*

Estudio longitudinal de la secuencia temporal entre IAo y DV en fetos CIR

Hemos estudiado la secuencia de cambios en el Doppler del IAo y DV de los fetos CIR a los que le habíamos realizado ecografías repetidas en los 30 días previos al parto. Consideramos sólo los fetos con parto antes de las 30 semanas porque son casos de gravedad en donde las alteraciones del Doppler podrían ser más representativas. Medimos los IP de estos vasos convirtiendo a Z-score los valores obtenidos y considerando anormales los valores del Z-score por encima del P95 (+1.645 Z-scores). Hemos realizado el análisis para gestaciones únicas y gemelares. (Figuras 30 y 31).

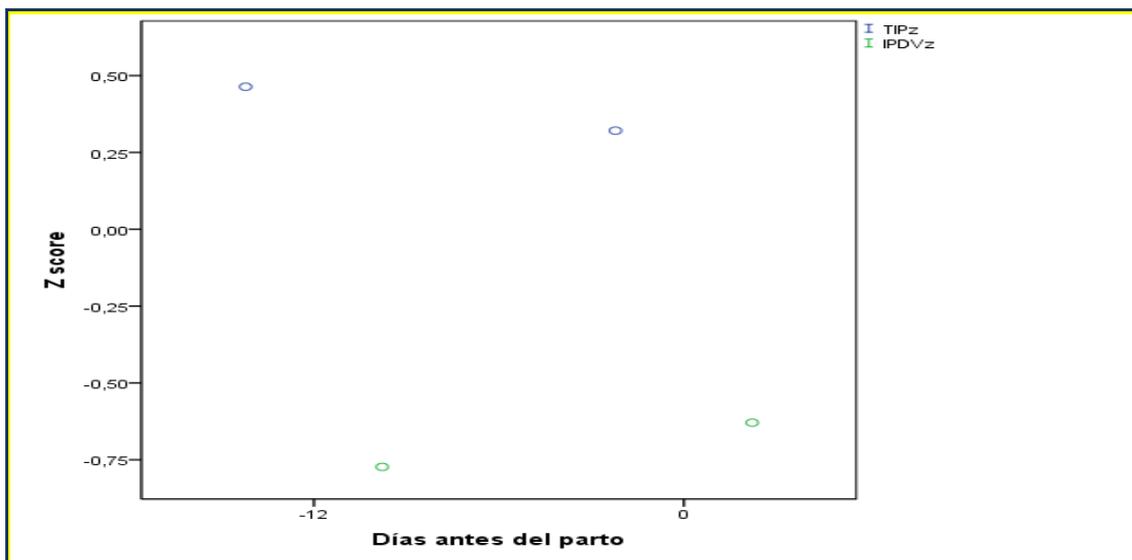


Figura 30. Valores de z-score para IAo (TIPz) y DV (IPDVz) en embarazos únicos con CIR (PFE < P10 y IPAU >P95), con ecos repetidas, mediciones en 30 días antes del parto, y parto antes de las 30 semanas. Los puntos representan los valores de Z-score medios obtenidos en fetos con mediciones ecográficas.

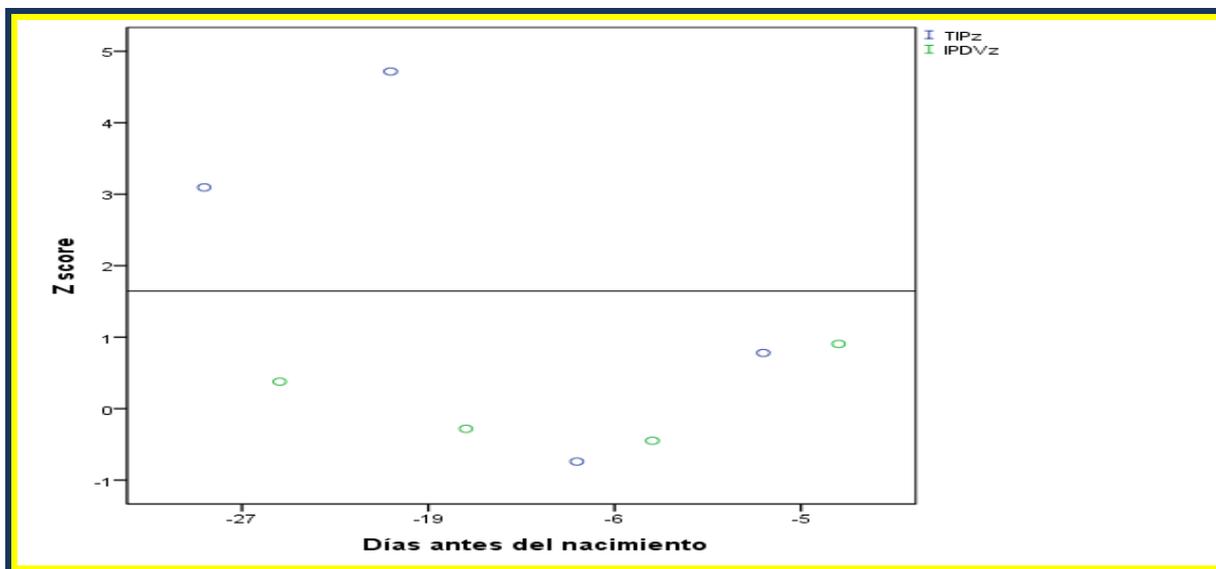


Figura 31. Valores de z-score para IAo (TIPz) y DV (IPDVz) en embarazos gemelares con CIR (PFE < P10 y IPAU >P95), con ecos repetidas, mediciones en 30 días antes del parto, y parto antes de las 30 semanas. Los puntos representan los valores de Z-score medios obtenidos en fetos con mediciones ecográficas.

Secuencia temporal del perfil Doppler en fetos NBPEG vs BPEG

Hemos analizado el IP del IAo y de los principales vasos de uso clínico en los fetos a los que les habíamos repetido la ecografía en días distintos, para evaluar las diferencias en el perfil hemodinámico de ambas exploraciones entre los fetos NBPEG y BPEG (Tabla 37).

Tabla 37. Evolución temporal de los IP en fetos con NBPEG vs BPEG.

	NBPEG (n=20)			BPEG (n=42)		
	1º Evaluación Media (DE)	2ª Evaluación Media (DE)	p	1º Evaluación Media (DE)	2ª Evaluación Media (DE)	p
IP IAo	2,69 (0,33)	2,73 (0,48)	0,76	3,29 (2,21)	3,96 (2,37)	0,58
IP AU	1,06 (0,32)	1,03 (0,50)	0,64	1,28 (0,62)	1,80 (0,76)	0,15
IP ACM	1,89 (0,54)	1,85 (0,51)	0,80	1,81 (0,59)	1,21 (0,62)	0,99
IP DV	0,46 (0,22)	0,32 (0,18)	0,11	0,55 (0,42)	0,89 (0,45)	0,55

Relación entre la discordancia de crecimiento en gemelares y el IAo fetal

Hemos visto que el flujo del IAo se altera en los fetos CIR de las gestaciones gemelares. Sería interesante evaluar si también se modifica cuando hay diferencias entre los pesos de ambos gemelos aunque ninguno cumpla criterios de CIR. Para calcular la discordancia de crecimiento se utiliza la siguiente fórmula: $(PFEM - PFEm / PFEM) \times 100$. (PFEM: peso fetal estimado del mayor; PFEm: peso fetal estimado del menor). Hemos considerado como punto de corte para definir la discordancia el 25% (Hill, Guzick et al. 1994). Según nuestros resultados el IP es el parámetro del IAo que mejor se correlaciona con la discordancia de crecimiento en gemelares, llegando a duplicar su valor en los fetos que la presentan (Tabla 38).

Tabla 38. Relación entre la discordancia de pesos en gemelares y el IAO fetal.

Variable IAO	Discordancia <25%	Discordancia ≥25%	p
	(n = 106)	(n = 39)	
IP – Media	2,64 ± 0,79	5,27 ± 6,85	0,028
IP – DE	0,47 ± 1,08	1,05 ± 2,72	0,39
IP – máx	2,89 ± 1,43	5,64 ± 7,13	0,028
IP – mín	2,38 ± 0,35	4,90 ± 6,86	0,034
IR – Media	0,92 ± 0,05	0,94 ± 0,07	0,07
IR – DE	0,03 ± 0,03	0,04 ± 0,03	0,58
IR – máx	0,94 ± 0,05	0,96 ± 0,07	0,087
IR – mín	0,90 ± 0,05	0,93 ± 0,08	0,016
Vmáx – Media	74,8 ± 17,8	71,4 ± 24,5	0,44
Vmáx – DE	11,5 ± 10,1	18,4 ± 16,4	0,11
Vmáx – máx	81,0 ± 19,7	77,7 ± 28,3	0,53
Vmáx – mín	68,7 ± 18,7	65,0 ± 24,7	0,37

$p < 0,001$

Relación entre patología materna y las alteraciones del del IAO fetal

Para realizar este análisis hemos considerado enfermas a las pacientes con alguna de las siguientes patologías relacionadas con enfermedad vascular placentaria: HTA, preeclampsia, diabetes y/o enfermedad autoinmune. Hemos categorizado los parámetros del IAO de forma cualitativa considerando normales los flujos anterógrados a nivel del IAO y patológicos los retrógrados. Observamos que las madres sanas presentan alteraciones a nivel del IAO en un 3,9%. Esta cifra se eleva al 8,7% en las pacientes enfermas (Tabla 39).

Tabla 39. Relación entre patología materna y alteraciones del IAo fetal.

		Flujo IAo		Total
		Normal	Patológico	
Madre	Sana	808 (96,1%)	33 (3,9%)	841
	Enferma	42 (91,3%)	4 (8,7%)	46
	Total	850 (95,8%)	37 (4,2%)	887

$p < 0,115$

5.2.2. MODELOS MULTIVARIANTES

En el análisis multivariante hemos considerado como factores de riesgo independientes para presentar un feto pequeño para la edad gestacional los parámetros hemodinámicos que detallamos de los siguientes vasos: IAo (IP, IR, y Vmax); AU (IP, IR); ACM (IP e IR); DV (IP, IR). Tanto en embarazos únicos (Tabla 40) como gemelares (Tabla 41) los modelos presentaron alta capacidad predictiva con áreas bajo la curva ROC superiores a 0,80. Observamos que el estudio del IAo resultó útil como factor predictor de riesgo independiente para presentar un feto pequeño tanto en gestaciones únicas como gemelares.

Gestaciones únicas

Se identificaron como factores de riesgo independientes para presentar un feto pequeño para la edad gestacional los siguientes parámetros hemodinámicos: IP y Vmax del IAo, IPAU e IRACM.

Tabla 40. Factores de riesgos independientes para ser caso (gestaciones únicas).

Factor	OR (IC 95%)	p
Vmax IAo (1 unidad)	0,984 (0,973 – 0,996)	0,008
IP IAo	1,516 (1,036 – 2,217)	0,032
IPAU	6,17 (2,81 – 13,54)	<0,001
IRACM	0,015 (0,001 – 0,184)	0,001

Modelo estimado con 424 exploraciones

Caso: feto con PFE < P10 para su EG

Área bajo la curva ROC (ROCa) = 0,81 (IC95% 0,76 a 0,85)

Gestaciones gemelares

Se identificaron como factores de riesgo independientes para ser caso los siguientes parámetros hemodinámicos: IP IAo, IPDV, IPACM e IRAU

Tabla 41. Factores de riesgos independientes para ser caso (gemelares).

Factor	OR (IC 95%)	p
IPDV	9,525 (0,992 – 91,42)	0,051
IP IAo	9,723 (2,00 – 47,4)	0,005
IRAU	11774 (13,3 – 1,0397 E7*)	0,007
IPACM	0,047 (0,008 – 0,279)	0,001

Modelo estimado con 106 exploraciones

Caso: feto con PFE < P10 para su EG

Área bajo la curva ROC (ROCa) = 0,90 (IC95% 0,84 a 0,97)

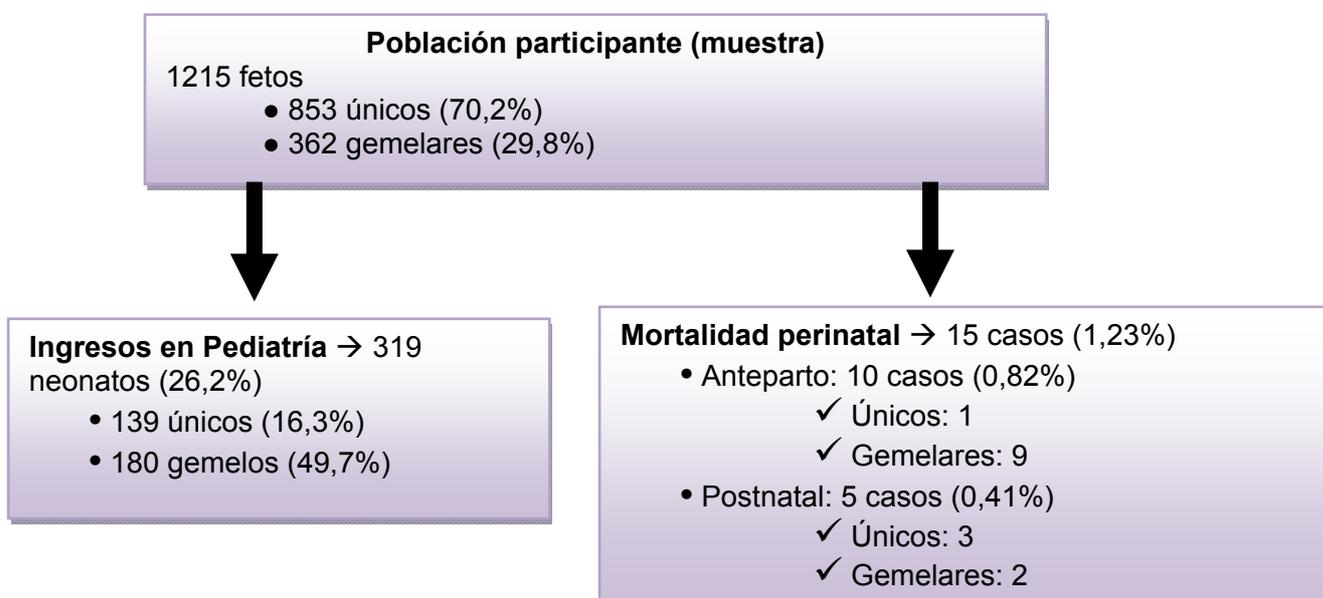
*La anotación científica que aparece en el IRAU, (E7), equivale a 10^7 y suele aparecer al trabajar con reducidos tamaños muestrales.

5.2.3. ESTUDIO DE LOS RESULTADOS PERINATALES

Descripción de la cohorte perinatal

De los 1215 fetos incluidos en el estudio 853 eran gestaciones únicas (70,2%) y 362 gemelos (29,8%). De éstos 319 recién nacidos ingresaron en la Unidad de Pediatría (26,2%): 196 niños de gestaciones únicas (23%) y 180 de gemelares (49,8%). Hemos realizado el seguimiento de estos niños hasta el momento del alta o del fallecimiento (Figura 32).

Figura 32. Análisis descriptivo de la cohorte perinatal.



Descripción de los casos de muerte fetal anteparto y mortalidad postnatal

Hemos registrado diez casos de fetos muertos intraútero (0,82%), nueve gemelos y un feto de gestación única (Tabla 42). Asimismo hemos computado cinco casos de recién nacidos vivos con mala evolución postnatal que finalmente condujo al fallecimiento (0,41%). (Tabla 43). Hemos excluido los fetos con alteración congénita conocida prenatalmente y las interrupciones legales del embarazo (ILE).

Tabla 42. Descripción de los casos de muerte fetal anteparto (MFA).

Caso	Tipo	EG dco	EG parto	Ppeso	AU	ACM	DV	IAo
1	Gemelar Monocorial	22sem	36sem	<P3	REDV	<P5	REDV	REDV
2	Gemelar Monocorial	24sem	31sem	<P3	REDV	<P5	REDV	REDV
3	Gemelar Monocorial	27sem	31sem	<P3	REDV	<P5	REDV	REDV
4	Gemelar Monocorial	26sem	31sem	<P3	REDV	<P5	REDV	REDV
5	Única	29sem	29sem	<P3				
6	Gemelar Monocorial	29sem	33sem	<P3	AEDV	<P5	IP>P95	REDV
7	Gemelar Monocorial	29sem	29sem	<P3	REDV	<P5	REDV	REDV
8	Gemelar Monocorial	26 sem	29sem	<P3	REDV	<P5	REDV	REDV
9	Gemelar Monocorial	27sem	29sem	<P3	AEDV	<P5	IP>P95	REDV
10	Gemelar Monocorial	26sem	30sem	<P3	REDV	<P5	REDV	REDV

Tipo: tipo de gestación. EGdco: edad gestacional a la que se diagnóstico la MFA. AEDV: flujo diastólico ausente en AU. REDV: flujo diastólico reverso en AU.

Tabla 43. Descripción de los casos de muerte postnatal.

Caso	Tipo	EG parto	Ppeso	pH	AU	ACM	DV	IAo	MP
1	Único	27	<P3	6,86	REDV	<P5	REDV	REDV	58 días de vida
2	Único	29	<P3	7,16	REDV	<P5	REDV	REDV	27 días de vida
3	Único	29	<P3	6,89	REDV	<P5	REDV	REDV	2 días de vida
4	Gemelar Bicorial	30	<P3	7,19	REDV	<P5	REDV	REDV	16 días de vida
5	Gemelar Monocorial	32	<P3	6,97	REDV	<P5	REDV	REDV	1 día de vida

Tipo: tipo de gestación. EGparto: edad gestacional en que se produzco el parto. MP: muerte postnatal. AEDV: flujo diastólico ausente en AU. REDV: flujo diastólico reverso en AU.

Valoración del resultado perinatal adverso

Hemos analizado el resultado perinatal adverso mediante una variable compuesta definida por los siguientes indicadores contemplados por la Sección de Cuidados Intensivos de la Academia Americana de Pediatría: parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación y/o peso al nacimiento menor del P10 y/o pH menor de 7.10 y/o Apgar a los 5 minutos menor de 7 y/o estancia en UCI Pediátrica mayor de 14 días (Brazelton, 2004; 2010).

También hemos analizado los resultados en función de cada una de estas variables de forma aislada y de las causas más frecuentes de ingreso en UCI Pediátrica registradas en nuestra serie conforme a la clasificación de morbilidad neonatal significativa establecida por la ACOG en 1995 (ACOG 1995).

Hemos realizado estos análisis tanto en gestaciones únicas (Tabla 44) como en gemelares (Tabla 45).

Tabla 44. Resultados perinatales adversos en gestaciones únicas.

Indicador de resultado perinatal adverso		N	%
Hemorragia intraventricular severa	No	150	89,8%
	Sí	17	10,2%
Displasia broncopulmonar/ Síndrome de distress respiratorio severo	No	123	74,1%
	Sí	43	25,9%
Enterocolitis necrotizante	No	152	92,1%
	Sí	13	7,9%
Fracaso renal agudo	No	155	93,4%
	Sí	11	6,6%
Sepsis	No	143	86,1%
	Sí	23	13,9%
Semana parto < 34	No	729	94,1%
	Sí	46	5,9%
Percentil peso < p10	No	642	82,9%
	Sí	132	17,1%
pH < 7,10	No	748	98,4%
	Sí	12	1,6%
Apgar a los 5 minutos < 7	No	754	99,0%
	Sí	8	1,0%
Estancia en UCI > 14 días	No	725	93,5%
	Sí	50	6,5%
Resultado perinatal adverso*	No	588	75,9%
	Sí	187	24,1%

*semana parto < 34 y/o Ppeso < 10 y/o pH < 7,10 y/o Apgar 5' < 7 y/o días UCI >

Tabla 45. Resultados perinatales adversos en gemelares.

Indicador de resultado perinatal adverso		N	%
Hemorragia intraventricular severa	No	33	78,6%
	Sí	9	21,4%
Displasia broncopulmonar/ Síndrome de distress respiratorio severo	No	15	34,1%
	Sí	29	65,9%
Enterocolitis necrotizante	No	37	88,1%
	Sí	5	11,9%
Fracaso renal agudo	No	37	88,1%
	Sí	5	11,9%
Sepsis	No	26	61,9%
	Sí	16	38,1%
Semana parto < 34	No	184	77,0%
	Sí	55	23,0%
Percentil peso < p10	No	203	87,1%
	Sí	30	12,9%
pH < 7,10	No	231	97,9%
	Sí	5	2,1%
Apgar a los 5 minutos < 7	No	233	98,7%
	Sí	3	1,3%
Estancia en UCI > 14 días	No	202	84,5%
	Sí	37	15,5%
Resultado perinatal adverso*	No	165	69,0%
	Sí	74	31,0%

*semana parto < 34 y/o Ppeso < 10 y/o pH < 7,10 y/o Apgar 5' < 7 y/o días UCI >14

Asociación entre parámetros hemodinámicos y resultado perinatal adverso

Parámetros hemodinámicos semicuantitativos

Hemos considerado los parámetros hemodinámicos semicuantitativos, IP e IR, de los siguientes territorios vasculares: IAo, AU, ACM y DV. En el IAo hemos estudiado también la Vmax. Todos los territorios vasculares mostraron valores más alterados en sus parámetros semicuantitativos cuando se registró un resultado perinatal adverso. Esta asociación se observó tanto en embarazos únicos (Tabla 46) como gemelares (Tabla 47).

Tabla 46. Asociación entre Doppler y resultado perinatal adverso. Embarazos únicos.

<i>Parámetro Doppler</i>	<i>Resultado perinatal adverso</i>				<i>p</i>
	No		Sí		
	Media	DE	Media	DE	
IP IAo transverso	2,72	1,10	3,29	2,28	0,002
IR IAo transverso	0,92	0,05	0,93	0,05	0,003
Vmáx IAo transverso	80,81	20,22	76,04	22,17	0,009
IP IAo longitudinal	2,49	0,61	3,60	4,04	0,008
IR IAo longitudinal	0,90	0,05	0,94	0,06	<0,001
Vmáx IAo longitudinal	80,28	18,26	77,27	22,12	0,22
IP arteria umbilical	1,06	0,26	1,42	1,49	0,002
IR arteria umbilical	0,66	0,10	0,70	0,14	0,001
IP cerebral media	1,96	0,53	1,75	0,56	<0,001
IR cerebral media	0,84	0,09	0,79	0,13	<0,001
IP ductus venoso	0,50	0,27	0,58	0,39	0,033
IR Ductus venoso	0,41	0,17	0,44	0,21	0,17

Resultado Perinatal Adverso: variable compuesta: semana parto < 34 y/o Percentil peso < 10 y/o pH < 7,10 y/o Apgar 5 < 7 y/o estancia UCI > 14 días

Tabla 47. Asociación entre Doppler y resultado perinatal adverso en gemelares.

<i>Parámetro Doppler</i>	<i>Resultado perinatal adverso</i>				<i>p</i>
	No		Sí		
	Media	DE	Media	DE	
IP IAo transverso	2,49	0,38	2,70	0,66	0,033
IR IAo transverso	0,92	0,05	0,94	0,04	0,003
Vmáx IAo transverso	73,79	19,91	70,75	21,25	0,36
IP IAo longitudinal	2,37	0,40	2,91	1,82	0,18
IR IAo longitudinal	0,89	0,05	0,93	0,05	0,007
Vmáx IAo longitudinal	76,14	19,96	67,47	18,39	0,085
IP arteria umbilical	1,21	0,33	1,49	0,73	0,004
IR arteria umbilical	0,69	0,13	0,77	0,18	0,001
IP cerebral media	1,82	0,43	1,68	0,41	0,04
IR cerebral media	0,80	0,14	0,79	0,09	0,51
IP ductus venoso	0,58	0,28	0,71	0,47	0,056
IR Ductus venoso	0,45	0,19	0,52	0,21	0,05

Resultado Perinatal Adverso: variable compuesta: semana parto < 34 y/o Percentil peso <10 y/o pH < 7,10 y/o Apgar 5 < 7 y/o estancia en UCI >14 días

Finalmente al analizar el papel independiente de los parámetros semicuantitativos sobre la probabilidad de tener un resultado perinatal adverso permanecen en los modelos los IP del IAo, la AU y la ACM, tanto en gestaciones únicas como gemelares (Tabla 48).

Tabla 48. Parámetros hemodinámicos y resultado perinatal adverso.

Índice de pulsatilidad	Embarazos únicos		Embarazos gemelares	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Istmo aórtico	1,243 (1,04 – 1,49)	0,02	2,50 (0,97 – 6,40)	0,057
Arteria umbilical	3,603 (1,97 – 6,60)	<0,001	1,81 (0,76 – 4,30)	0,18
A. cerebral media	0,60 (0,40 – 0,9°)	0,02	0,15 (0,20 – 1,29)	0,15

Parámetros hemodinámicos cualitativos

También se encontró una relación directa entre las alteraciones cualitativas del flujo en los territorios evaluados y la probabilidad de presentar un resultado perinatal adverso. Hemos considerado como flujo patológico la presencia de flujos diastólicos ausentes o reversos (Tablas 49 y 50). Las alteraciones a nivel de la AU y del IAO fueron las que mostraron una mayor fuerza de asociación.

Tabla 49. Alteraciones cualitativas y resultado perinatal adverso, embarazos únicos

Análisis del flujo	% Resultado		OR (IC95%)	p	ORa (IC95%)
	perinatal Adverso				
Istmo Aórtico				<0,00	
Normal (673)	149 (22,1%)		1	1	1
Patológico (31)	22 (71%)		8,60 (3,88 – 19,1)		3,27 (1,03- 10,4)
Arteria Umbilical				<0,00	
Normal (709)	159 (22,4%)		1	1	1
Patológico (29)	26 (89,7%)		30,0 (8,96 – 100)		38,5 (4,9 – 304)
Ductus Venoso				<0,00	
Normal (615)	120 (21,2%)		1	1	1
Patológico (64)	32 (50%)		3,71 (2,18 – 6,30)		2,76 (1,48 – 5,13)

ORa: OR ajustado por todos los indicadores cualitativos (regresión logística)

Tabla 50. Alteraciones cualitativas y resultado perinatal adverso en gemelares.

<i>Análisis del flujo</i>	<i>% Resultado</i>			
	<i>perinatal Adverso</i>	<i>OR (IC95%)</i>	<i>p</i>	<i>ORa (IC95%)</i>
Istmo Aórtico			0,01	
Normal (177)	50 (28,2%)	1		1
Patológico (6)	5 (83,3%)	12,7 (1,5 – 111)		4,24 (0,38 – 47)
Arteria Umbilical			<0,001	
Normal (209)	55 (26,3%)	1		1
Patológico (18)	14 (77,8%)	9,8 (3,1 – 31)		4,0 (0,98 -16,6)
Ductus Venoso			0,087	
Normal (142)	44 (31%)	1		1
Patológico (37)	17 (45,9%)	1,89 (0,91 - 3,96)		1,14 (0,41 – 3,13)

ORa: OR ajustado por todos los indicadores cualitativos (regresión logística)

Secuencia temporal de las alteraciones del Doppler en los fetos BPEG.

Relación con la probabilidad de presentar un resultado perinatal adverso

Hemos utilizado un diseño longitudinal para evaluar la secuencia temporal de las variaciones de los parámetros Doppler en los fetos BPEG, relacionando estos resultados con la posibilidad de presentar un resultado perinatal adverso mediante las Ecuaciones de Estimación Generalizada (GEE) para la construcción de los modelos de medidas repetidas. Hemos estudiado en las ecografías repetidas a los mismos fetos en distintos momentos del embarazo el IP y el componente cualitativo de los vasos de mayor uso clínico arterial (AU) y venoso (DV), así como el IAo por ser el objeto de esta Memoria. Hemos seleccionado los casos que contaban al menos con dos estudios ecográficos. Hemos considerado patológicos los diástoles con flujos ausentes o reversos. Finalmente hemos relacionado las variaciones de los valores de los parámetros Doppler con la variable dependiente “resultado perinatal adverso” (descrita previamente). Todos los cálculos se han realizado para los

embarazos únicos (Tablas 51 y 52). En gemelos los modelos no convergen posiblemente debido al reducido tamaño muestral de los grupos.

Tabla 51. Modelos GEE para el IP en fetos con con BPEG.

IP	OR	Intervalo de confianza 95%	
		Inferior	Superior
Istmo Aórtico	1,85	0,60	2,61
Arteria umbilical	4,39	1,181	12,81
Ductus venoso	30,60	3,85	243,0

Variable dependiente: Resultado perinatal adverso (semparto < 34; Ppeso < 10; pH < 7.10; Apgar 5 < 7; diasUCI > 14)

Tabla 52. Modelos GEE para componente cualitativo en BPEG.

Doppler	OR	Intervalo de confianza 95%	
		Inferior	Superior
Istmo Aórtico patológico	2,31	0,29	18,9
Arteria Umbilical patológico	5,49	1,34	22,73
Ductus Venoso patológico	14,49	1,89	111,1

Variable dependiente: Resultado perinatal adverso (semparto < 34; Ppeso < 10; pH < 7.10; Apgar 5 < 7; diasUCI > 14)

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

6.1. ANÁLISIS DE NUESTROS RESULTADOS

Los avances en las técnicas de diagnóstico prenatal, concretamente la introducción de la ecografía y de sus herramientas complementarias, nos han permitido conocer en profundidad los cambios estructurales o hemodinámicos que acontecen en la circulación feto-placentaria y materna a lo largo de la gestación. A pesar de que los mecanismos celulares y moleculares precisos para el desarrollo fetal no se conocen con exactitud, todos los factores que aseguran una adecuada homeostasis del binomio materno-fetal parecen desempeñar un papel crucial en la consecución del bienestar fetal o en el extremo contrario, en la presentación de resultados perinatales adversos.

La morbimortalidad perinatal está condicionada por la existencia de anomalías cromosómicas y estructurales fetales, la prematuridad y los trastornos del crecimiento. Debido a un diagnóstico cada vez más precoz de dichas anomalías, a la interrupción legal del embarazo y a la mejora de la asistencia perinatal, asistimos a una disminución progresiva de las dos primeras causas y, por el contrario, al incremento de recién nacidos con prematuridad y trastornos del crecimiento. Estas situaciones comportan un elevado coste sociosanitario y suponen un importante problema de Salud Pública debido a su impacto en la morbi-mortalidad perinatal, por lo que tratar de disminuir su incidencia y/o las consecuencias directas o indirectas son uno de los principales retos que debe afrontar la Medicina Materno-Fetal actual.

El conocimiento de los mecanismos que originan estos resultados perinatales adversos en el contexto de los cambios hemodinámicos que acontecen en los trastornos por déficit de crecimiento, sobretodo debidos a la insuficiencia placentaria, ayudaría a su diagnóstico precoz y posiblemente también a su prevención, pues permitiría la extracción fetal en un momento óptimo. En un intento de mejorar este conocimiento se ha incorporado en los últimos años el análisis del perfil hemodinámico de múltiples territorios vasculares materno-fetales a las pruebas que tratan de valorar el bienestar fetal.

Este trabajo plantea por primera vez, a través de un estudio colaborativo que ha tenido lugar en los Departamentos de Obstetricia y Ginecología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) y del Hospital La Mancha Centro (HMC), el valor del estudio del istmo aórtico para predecir el estado hemodinámico fetal en gestaciones únicas y gemelares, así como su utilidad clínica en situaciones de déficit de crecimiento, en particular secundario a la insuficiencia placentaria. También plantea la utilidad de incorporar a las variables hemodinámicas utilizadas en la práctica clínica habitual variables fetales, incluidas con frecuencia en los modelos predictivos multivariantes, para analizar y/o predecir el resultado perinatal adverso.

Cohorte de estudio

Los resultados obtenidos en esta Memoria se basan en la exploración de más de 1000 gestantes y más de 1500 exploraciones ecográficas, fruto del trabajo de dos años de reclutamiento y seguimiento de nuestra cohorte de estudio, intentando conocer en definitiva el valor del Doppler del IAo para predecir el estado

hemodinámico fetal en gestaciones únicas y gemelares, así como su utilidad clínica en situaciones de déficit de crecimiento secundario a la insuficiencia placentaria.

Se presentan los datos clínicos de la cohorte general de estudio donde llama la atención el elevado porcentaje de gestaciones gemelares (17,7%), (Figura 15), teniendo en cuenta los datos suministrados en esta Memoria por ambos centros: en el HGUM el porcentaje de gemelos corresponde a un 2,6% y en el HMC 1,4%. Esto se debe al sesgo de selección introducido en el reclutamiento debido al interés de realizar los estudios en gestaciones gemelares. Este hecho queda aún más patente al observar en los nomogramas que el porcentaje de gemelos se duplica en la muestra final representando cerca de un 39% (Figura 17).

En cuanto al porcentaje de gestantes excluidas tras la revisión de los datos, desde una población accesible a una población muestra, el porcentaje 4,1% con un 1% de pérdida de seguimiento denota el interés personal y profesional de todos los integrantes del trabajo y mucho más tomando en consideración tanto el periodo de estudio como el elevado número de gestantes que logran y acceden participar (Figura15). Debido al pequeño porcentaje de pacientes excluidas/perdidas no hemos considerado necesario realizar un análisis de las variables características que perfilen este grupo con el interés de encontrar posibles sesgos de selección/exclusión.

Inicialmente se calculó el tamaño muestral necesario para cumplir los objetivos del estudio: 134 pacientes para la obtención de nomogramas y con una ratio 1:2, 179 casos y 358 controles para el estudio de casos y controles. Asumimos que dicho número podía ser obtenido tras un periodo de reclutamiento de dos años. Sin

embargo al cabo de 18 meses nos dimos cuenta que sobrepasábamos en número dicho objetivo y decidimos culminarlo recogiendo los datos hasta completar el seguimiento de los pacientes. Esto nos permitió contar con una muestra óptima que añadía valor al estudio, facilitando realizar análisis de subgrupos con excelente precisión y estudiar la influencia estratificada de múltiples factores que pueden influir en el perfil hemodinámico del IAo.

Tras el seguimiento de nuestra cohorte hasta la fecha posterior al parto los resultados de las variables analizadas se han comparado con los datos maternos-perinatales obtenidos en el HGUGM durante el año 2010 como población de referencia (7.511 gestantes). En dicho hospital la media de edad materna en la población de referencia fue de (33,7 ± 5,9 años) y en la cohorte de estudio fue de (33,3 ± 4,53 años) $p > 0,05$ (Tabla 5). El porcentaje de pacientes en las que no se han registrado patología materna (pacientes sanas) fue del 89,8 % vs 91,9% de nuestra muestra ($p > 0,05$). Tampoco se objetivan diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en la distribución del porcentaje de patología materna, siendo la diabetes en conjunto la patología más prevalente en las dos poblaciones.

En cuanto a la distribución de las variables clínicas fetales, tal y como hemos explicado, el porcentaje de gestaciones gemelares en la muestra fue significativamente mayor del que se encuentra en la población de referencia, al igual que lo fue el porcentaje de gestaciones con BPEG 35,5% vs 15% de la serie hospitalaria (Tabla 6). Ambas variables se explican por el sesgo de selección que se aplicó para completar los objetivos del estudio.

Muchas de las variables perinatales pueden a su vez explicar el sesgo de selección en cuanto al elevado porcentaje de partos gemelares en nuestra muestra global de estudio, como la media de edad gestacional y el peso al nacer. Sin embargo a pesar de este sesgo los resultados perinatales son favorables en ambos tipos de embarazo, con un pequeño porcentaje de pH inferior a 7,10 y de valores del test de Apgar por debajo de 7 a los cinco minutos de 1,7 y 1,4 % respectivamente (Tabla 7). Estos dos últimas variables se duplican en las gestaciones gemelares (Tabla 8). Diferencias clínicamente relevantes que tal y como venimos remarcando son fruto de la selección de los pacientes para cumplir los objetivos del estudio.

Variables fluxométricas del istmo aórtico fetal

El IAo fetal no es un vaso de uso clínico habitual por lo que nuestro primer planteamiento de estudio fue analizar varios aspectos metodológicos con el fin de valorar la reproducibilidad de sus parámetros mediante el estudio Doppler, tanto en gestaciones únicas como gemelares.

Hemos considerado analizar los índices relativos de resistencia y pulsatilidad así como la velocidad máxima sistólica o pico sistólico. Entre las ventajas de obtener estos índices frente a otros parámetros propuestos por otros autores, (Fouron 1994; Ruskamp 2003), queremos destacar que su cálculo lo realizan los softwares de los ecógrafos de forma automática por lo que su obtención es relativamente sencilla. Además estos parámetros son los más empleados para el estudio de los territorios vasculares de uso rutinario resultando familiares al ecografista y útiles para la comparación de los segmentos vasculares.

Concordancia intraobservador

Entre los parámetros comparados en el análisis de concordancia intraobservador, según la clasificación de Landis y Koch, (Landis and Koch 1977), (Tabla 4), todos presentaron una concordancia moderada con valores más altos para la Vmax. tanto en gestaciones únicas como gemelares (Tabla 9). Estos resultados son diferentes a los obtenidos por el grupo del Del Río et al. donde el IP es el parámetro que muestra mayor reproducibilidad, aunque este grupo únicamente lo ha evaluado en los embarazos únicos (Del Río 2006). La mayor reproducibilidad de la Vmax. persiste en el análisis de concordancia/intercambiabilidad de los planos longitudinal y transversal tanto en gestaciones únicas como gemelares (Tablas 10 y 11, Figura 16). La Vmax es el único parámetro que no presenta errores sistemáticos a diferencia de los índices relativos IR e IP que presentan sobre todo errores sistemáticos constantes, con diferencias entre planos fijas e independientes del nivel "*parámetro hemodinámico*". Nuestros resultados de concordancia e intercambiabilidad nos permiten utilizar indistintamente la primera medida o la segunda, por lo que decidimos utilizar la primera medición en el resto de los análisis realizados.

En este punto y como limitación del estudio, señalar que no pudo realizarse un análisis interobservador donde los dos ecografistas que recogieron los datos realizaran sus mediciones de forma consecutiva en la misma paciente y durante la misma visita. Teniendo en cuenta que el estudio se llevó a cabo en dos hospitales de provincias distintas, con pacientes valoradas en momentos diferentes, es fácil comprender la dificultad que este requisito suponía pues rara vez los dos ecografistas pudieron realizar sucesivamente el estudio fetal. Por eso consideramos más oportuno analizar las concordancias intraobservador cuando el ecografista pudo repetir la medición, lo que se hizo cuando la postura fetal y el tiempo disponible para el estudio

lo permitieron. De todas formas queremos señalar al respecto que el Dr. Gámez fue quien enseñó a la Doctoranda la metodología para la obtención del IAo y el estudio de las características de su flujo, por lo que no esperábamos encontrar grandes diferencias entre las mediciones de ambos tras culminar la curva de aprendizaje. Con este propósito la Doctoranda acudió periódicamente al HGUGM hasta adquirir la capacitación bajo la supervisión directa del Dr. Gámez, momento a partir del cual ella comienza a recoger sus resultados.

Concordancia e intercambiabilidad de los planos ecográficos

Un aspecto relevante era estimar la concordancia entre los planos ecográficos transverso y longitudinal, ya que la posibilidad de utilizar cualquiera de ellos facilita la obtención de los parámetros Doppler del IAo y acorta el tiempo de exploración, lo que resulta importante si consideramos la sobrecarga asistencial de todas las Unidades de Diagnóstico Prenatal.

La identificación del IAo no es fácil necesitando, como acabamos de explicar, cierto entrenamiento por parte del ecografista. En las primeras publicaciones sobre el IAo fetal los autores propusieron un corte longitudinal del cayado aórtico para la insonación de este vaso, colocando el cursor del Doppler en un punto situado a pocos milímetros de la salida de la arteria subclavia izquierda (Figura 3) (Bonnin 1993, Fouron 1994). Sin embargo la exigencia de este corte longitudinal limitó su uso porque es contrario a los cortes axiales utilizados en la metodología propuesta por Yaguel para el estudio cardiaco básico fetal.

La investigación de este segmento vascular se retomó precisamente a partir de conocerse que en el V corte de Yaguel era posible visualizar el IAo y obtener una onda de flujo similar a la obtenida en el corte longitudinal (Yagel 2001). Localizamos el IAo en el V corte de Yagel, en la porción aórtica de la confluencia en “V” que

describen la aorta y la pulmonar (Figura 4). Una de las ventajas del corte transverso sobre el sagital es que en el quinto plano de Yagel se visualizan IAo y ductus arterioso al mismo tiempo, de manera que se puede saber qué vaso o porción vascular se está insonando. Esto no ocurre en el corte sagital o longitudinal al no ser técnicamente posible la obtención de los dos arcos simultáneamente, por lo que el cursor podría desplazarse de forma inadvertida por ejemplo debido a un movimiento fetal, estudiando así el ductus arterioso con un flujo similar al IAo pero que no es realmente el deseado. Es importante tener en cuenta que desde el punto de vista anatómico ambas proyecciones del arco aórtico valoran la misma porción del IAo.

La propuesta de Del Rio para emplear estos planos indistintamente utilizando el que resulte más sencillo en cada momento en función de la posición fetal y las características maternas supuso un avance importante (Del Rio 2005). Este grupo presentó un análisis de reproducibilidad entre los dos planos sobre una muestra de 40 gestaciones únicas donde el grado de concordancia resultó al menos moderado para todos los parámetros evaluados (CCI >0,55). Considerando que es el único estudio hasta la fecha que ha tenido en cuenta este aspecto nos pareció interesante realizar este análisis aportando un tamaño muestral mayor y valorando también las mediciones en gemelares. Reclutamos 539 fetos para el estudio de concordancia del índice de resistencia (IR), 541 para el del índice de pulsatilidad (IP) y 524 para la velocidad máxima (Vmax). Utilizamos la escala de valoración de Landis y Koch para la obtención del grado de acuerdo (Landis and Koch 1977), (Tabla 4). Según nuestros datos las concordancias para los índices de resistencia y pulsatilidad del IAo fetal son discretas (CCI 0,21-0,40) o moderadas (CCI 0,41-0,60). La concordancia es buena (CCI 0,61-0,80) para el pico sistólico de Vmax. no mostrando este parámetro además ningún tipo de error sistemático. Los gemelos presentan

mayor concordancia entre ambas mediciones siendo casi perfecta para el índice de pulsatilidad (CCI 0,81-1) (Tablas 10 y 11). La intercambiabilidad entre las mediciones puede ser admitida cuando el grado de acuerdo es al menos moderado. Los resultados ofrecidos por el test de regresión no paramétrico de Passing y Bablock (Passing and Bablok 1984) y el plott de Bland- Altman (Bland and Altman 1986), (Figura 16), permiten asegurar la intercambiabilidad de los resultados entre ambos planos con bastante fiabilidad. *(Los resultados preliminares de este estudio fueron presentados en el 57 Annual Meeting Society for Gynecologic Investigation celebrado en Orlando en marzo de 2010).*

Las diferencias de nuestros resultados respecto al grupo de Del Río para alguno de los parámetros evaluados pueden deberse a la inclusión de una muestra más heterogénea sin haber depurado los valores extremos. Con la intención de evaluar estas diferencias confeccionamos los nomogramas de cada uno de los parámetros fluxométricos del IAo para cada plano de exploración. Sin embargo nuestros datos coinciden con estos autores respecto a la posibilidad de usar cualquiera de los cortes ecográficos para la obtención de los parámetros hemodinámicos del IAo fetal, ya que los valores observados al realizar nuestras curvas de normalidad apoyan la intercambiabilidad entre ambos planos al obtener cifras similares en cada uno y describir las mismas tendencias para todas las variables estudiadas, tanto en gestaciones únicas como gemelares.

Estimaciones de los intervalos de normalidad para los parámetros del IAo fetal

Una vez tratados los aspectos metodológicos en relación a los parámetros fluxométricos del IAo y la reproducibilidad de los mismos abordamos otro de los objetivos del presente estudio, estableciendo las curvas de normalidad para los

parámetros Doppler del IAo fetal en los embarazos de bajo riesgo obstétrico tanto para gestaciones únicas como gemelares.

Para ello diseñamos un muestreo transversal de oportunidad en el que todo feto incluido aportó una sola medición. Las razones para optar por este modelo frente al muestreo longitudinal, en el que medimos varias veces a los mismos fetos en distintos momentos de la gestación, fueron las siguientes:

1. Es el diseño más utilizado para este tipo de estudios y el recomendado por la International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG).
2. Contempla menor pérdida de casos al no precisar seguimiento de los mismos.
3. Cuenta con mayor representación de la población al incluir mayor número de fetos.

*Consideramos relevantes estos hechos sobre todo en el contexto de que la población incluida pertenecía a dos hospitales con características demográficas y sanitarias distintas. Sin embargo también tiene desventajas como una mayor variabilidad entre las observaciones y mayor dificultad y tiempo para reclutar el tamaño muestral.

Respecto al tamaño muestral y conforme a los cálculos explicados necesitábamos reclutar al menos 134 gestaciones para la elaboración de estos nomogramas. De la población accesible excluimos las madres enfermas y los fetos o recién nacidos con alguna alteración congénita. Sólo incluimos los embarazos de curso normal y los fetos de peso normal es decir, aquellos con un peso fetal estimado entre el percentil 10 y 90 para su edad gestacional (Roldán A 2005 y Pintado 2008). En total recogimos 489 gestaciones únicas y 146 gemelares, siendo el estudio que aporta mayor población participante de los publicados hasta el momento.

Sólo hay documentados tres estudios sobre los rangos de normalidad de los parámetros hemodinámicos del IAo fetal. El primero establece los valores de referencia para el “*balance index*” (Fouron 1994), un parámetro que no fue utilizado por otros grupos por requerir un cálculo complejo. Posteriormente Ruskamp presenta el IFI, (isthmus flow velocity index), un parámetro semicuantitativo que

evaluó en 111 gestaciones únicas de curso normal entre las 18 y 39 semanas (Ruskamp 2003). Este índice también requiere un cálculo mediante integrales lo que limitó su aplicación. La publicación en el 2006 de las curvas de normalidad de los parámetros Doppler del IAo valorados habitualmente en otros territorios vasculares, (IP, IR y Vmax), supuso un avance importante para poder establecer los valores de referencia de los mismos (Del Río 2006). Estos autores estudiaron 458 gestaciones únicas de curso normal entre la 19 y las 37 semanas. Realmente este sería el único estudio semejante al nuestro al establecer los nomogramas para los mismos parámetros hemodinámicos del IAo fetal. Consideramos que no es necesario el establecimiento de las curvas de normalidad en cada hospital pero justificamos el interés de trabajar con las nuestras por varias razones:

1. Contrastar nuestros resultados con el único estudio semejante publicado.
2. Familiarizarnos con la metodología del estudio hemodinámico del IAo fetal.
3. Evaluar la reproducibilidad, validez y curva de aprendizaje de dicha metodología.
4. Familiarizarnos con los flujos normales del IAo para distinguir los casos patológicos.

En nuestro análisis hemos contemplado además los nomogramas de los parámetros fluxométricos del IAo en relación al plano ecográfico considerando la distribución tanto para gestaciones únicas como gemelares.

Al comparar los resultados de nuestros nomogramas para gestaciones únicas con el grupo de Del Río observamos rangos similares respecto a los valores obtenidos para cada intervalo gestacional. Los valores del IR del IAo fetal en nuestra serie de gestaciones únicas muestran una tendencia a la estabilidad a lo largo de la gestación con percentiles 50 (P50) en torno a 0,91 en el corte transversal y entre 0,89 y 0,92 en el longitudinal. Los modelos de regresión obtenidos son consistentes

con estos datos mostrando una línea recta (muy discreta pendiente ascendente en el corte longitudinal, probablemente condicionada tal y como hemos remarcado por los valores extremos) (Fig.18 y 19). Se ha considerado como una limitación de su utilidad en la práctica clínica el hecho de que el IRIAo permanezca prácticamente invariable a lo largo de la gestación. Sin embargo esto podría añadir una ventaja si consideramos que los índices de resistencia por encima de un punto de corte son independientes de la edad gestacional, es decir tienen valor tanto a la 26 como a las 34 semanas. Por el contrario los datos obtenidos en el estudio de normalidad del IP del IAo fetal muestran un incremento a lo largo del embarazo tanto en el corte transversal como en el longitudinal, con P50 que varían desde 2,47 a las 19 semanas hasta 2,80 en la semana 40 (Fig.20 y 21), (Tabla 16). Esto apoya los resultados obtenidos por el grupo de Del Rio y propone al IP como el parámetro más útil para detectar alteraciones a nivel del IAo fetal, porque al tender a la variación a lo largo de la gestación facilita la valoración hemodinámica del feto. Finalmente la Vmax también muestra en los nomogramas una clara tendencia ascendente a lo largo de la gestación, con valores en torno a los 57cm/s a las 19 semanas alcanzando los 94 cm/s cerca del término (Fig. 22 y 23), (Tabla 19). Esta tendencia ratifica los conocimientos actuales sobre hemodinamia fetal, pues sabemos que al avanzar la gestación aumenta el gasto cardíaco y el flujo a través del IAo con el consiguiente aumento de la velocidad.

Una aportación novedosa de esta Memoria ha sido la elaboración de las curvas de normalidad de los parámetros del IAo fetal en gestaciones gemelares. Los resultados percentilares obtenidos en los gemelos para cada parámetro Doppler del IAo muestran tendencias similares a los de las gestaciones únicas. Estos datos

pueden resultar interesantes como estudio piloto por ser la primera vez que se realizan mediciones específicas del istmo aórtico en gestaciones gemelares y haber logrado un tamaño muestral adecuado para todas las variables (Tablas 21-26. Figuras 24-29). *(Los resultados preliminares de este estudio fueron presentados en el 57 Annual Meeting Society for Gynecologic Investigation celebrado en Orlando en marzo de 2010).*

Aunque los cambios en los parámetros fluxométricos del IAo fueron similares a los de las gestaciona únicas con poca variación del IR, leve aumento del IP y mayor de la Vmax conforme avanza la gestación, tanto en el plano transversal como el longitudinal, consideramos que la valoración de las gestaciones gemelares de forma específica puede resultar interesante debido a que estos embarazos acumulan un porcentaje muy importante de la morbilidad materna y perinatal. En esta línea estamos asistiendo a un cambio en la mentalidad de muchos expertos que señalan las ventajas de individualizar los parámetros hemodinámicos entre las gestaciones únicas y gemelares como ya ha quedado establecido para los parámetros biométricos (Chauhan 2010).

Otra contribución interesante de esta Memoria es que muestra la evolución del flujo del IAo entre las semanas 19 y 40 en las gestaciones únicas, por lo que el análisis de los últimos intervalos gestacionales podría resultar especialmente útil para evaluar los fetos pequeños sin compromiso hemodinámico que no precisan una extracción fetal y los casos de CIR tardío. En los gemelos hemos recogido el rango gestacional comprendido entre la 19 y 36 semanas debido a la frecuente finalización del embarazo antes de las 37 semanas (Tablas 21-26) *(Los resultados preliminares*

de este estudio se presentaron en el XXII Congreso Nacional de la Sección de Medicina Perinatal de la SEGO, Bilbao, noviembre de 2010).

Análisis comparativo de los parámetros hemodinámicos entre BPEG y NBPEG

Una vez obtenidos los nomogramas o valores de referencia para los parámetros hemodinámicos semicuantitativos del IAo en los fetos con peso normal nos interesaba evaluar, siguiendo el planteamiento de nuestras hipótesis, si había diferencias en los valores de estos parámetros entre los fetos con BPEG y los NBPEG. Para comparar los parámetros hemodinámicos entre ambos hemos estudiado 694 gestaciones únicas (488 normales y 206 pequeños) y 168 gemelares (127 normales y 41 pequeños). Hemos considerado además del IAo los territorios vasculares de utilidad clínica ya demostrada: arteria umbilical (AU), arteria cerebral media (ACM) y ductus venoso (DV). Observamos que en las gestaciones únicas el IPAU presenta un valor medio de 1,35 en los fetos con BPEG frente a 1,06 los fetos NBPEG. El IPACM es de 1,72 en los BPEG frente a 1,99 en los de NBPEG (Tabla 27). En los gemelares estas diferencias son aún más marcadas explicado en parte por el mayor compromiso hemodinámico generado por el desigual reparto placentario: IPAU medio de 1,64 en los BPEG frente a 1,15 en los NBPEG; IPACM medio de 1,58 en los BPEG frente a 1,87 en los NBPEG (Tabla 28). El comportamiento de los patrones hemodinámicos observado en nuestra serie es acorde con los conocimientos sobre circulación fetal, según los cuales en los fetos con insuficiencia placentaria se produce un fenómeno de redistribución vascular traducido en un aumento de las resistencias a nivel umbilical y una vasodilatación a nivel cerebral con el fin de preservar el flujo en este órgano (Mari 1996).

Respecto al IAo fetal observamos también diferencias significativas entre ambos grupos sobre todo para el IP y la Vmax. En las gestaciones únicas el IPIAo muestra valores medios de 3,54 en los fetos BPEG y de 2,48 en los NBPEG (Tabla 27). En las gemelares este índice tiene valores de 3,03 en los fetos BPEG y de 2,33 en los NBPEG (Tabla 28). Respecto a las velocidades observamos valores de 76,76 cm/seg. para los BPEG y de 81,23 cm/seg. para los NBPEG en las gestaciones únicas. En gemelares los fetos de bajo peso registran velocidades medias de 64,38 cm/seg. y los NBPEG de 76,28 cm/seg. El hecho de que en el IAo los fetos pequeños presenten IP más altos y velocidades más bajas puede deberse a una reducción del flujo a su través, condicionado en parte por las alteraciones de la contractilidad miocárdica, la disminución del volumen total circulante y el aumento de las resistencias periféricas (Rigano 2001).

Después de todo lo expuesto podemos afirmar, conforme a lo defendido en nuestras hipótesis, que el flujo a través del IAo en los fetos con BPEG se altera, presentado IP más altos y velocidades más bajas que en los fetos con NBPEG. El IP y la Vmax del IAo son buenos marcadores para discriminar las variaciones entre estos dos grupos de peso/edad gestacional tanto en gestaciones únicas como gemelares. Consideramos más práctico usar el IP por ser el parámetro más utilizado en otros vasos dada su independencia en relación al ángulo de insonación. Observamos también que las diferencias entre los valores de los parámetros hemodinámicos son más marcadas en el caso del IAo que en el resto de los territorios vasculares analizados por lo que podemos afirmar, como defienden varios autores, que el IAo es un marcador sensible del estado de compromiso fetal (Bonnin, 1993).

Las diferencias son más acusadas en las gestaciones gemelares entre otras razones porque en los gemelos se suma el factor de crecimiento diferencial de cada feto (demanda), su placentación y el hecho de compartir el mismo espacio y la misma circulación materna (oferta).

Correlación entre los parámetros del IAo y otros territorios vasculares

Otra de las hipótesis defendidas en esta Memoria es que los cambios en el Doppler del IAo guardan relación con los cambios de otros territorios vasculares. Para valorar este aspecto hemos estudiado tanto en gestaciones únicas como gemelares, la correlación entre los parámetros hemodinámicos del IAo fetal y los vasos más utilizados en la clínica: AU, ACM y DV. Observamos que las alteraciones de los parámetros hemodinámicos del IAo se correlacionan significativamente con las alteraciones de los otros territorios vasculares estudiados (Tablas 29 y 30). La traducción clínica de este hallazgo es que la circulación fetal es un circuito dinámico donde los cambios en uno de los puntos del sistema pueden repercutir en el resto de la circulación fetal (*Los resultados preliminares de este estudio fueron presentados en 10th World Congress in Fetal Medicine, celebrado en Malta en Junio de 2011*).

Ante este concepto dinámico de la circulación fetal nos planteamos dos cuestiones. Por un lado, si conociendo los parámetros del IAo sería posible establecer el estado de bienestar o compromiso fetal. Por otra parte debemos averiguar la información específica que este segmento vascular puede aportar para justificar su inclusión en las guías clínicas. Para tratar de responder a estas preguntas hemos intentado conocer la relación del IAo con los principales vasos del territorio arterial y venoso: arteria umbilical y ductus venoso.

Análisis de la relación entre IAo y AU en gestaciones únicas y gemelares

Los parámetros fluxométricos de la AU son las herramientas fundamentales para el diagnóstico y seguimiento de los fetos con CIR por insuficiencia placentaria (ACOG 2000) (Baschat 2004). Es la única prueba de bienestar fetal que tomada en consideración en poblaciones de alto riesgo se asocia con una tendencia a mejorar la mortalidad perinatal (RCOG 2002). Una revisión sistemática con más de 7000 gestantes muestra que el Doppler de la AU en gestaciones de alto riesgo, especialmente las complicadas por CIR y preeclampsia, se asocia con una tendencia a la disminución de la mortalidad perinatal (OR 0.71, IC95%: 0.50-1.01), menor número de inducciones (OR 0.83, IC95%: 0.74-0.93) y una menor tasa de ingresos hospitalarios (OR 0.56, IC95%: 0.43-0.72) (Neilson 2000). Igualmente en los embarazos gemelares el Doppler de la AU ha mostrado su utilidad especialmente en el contexto de fetos pequeños, crecimientos discordantes y Síndrome de transfusión feto-fetal (STFF) (Neilson 2000). Desde una perspectiva clínica la AU aporta información tanto desde su análisis semicuantitativo a través del índice de pulsatilidad, como cualitativo a través del componente diastólico de su flujo. Por ello hemos contemplado los dos análisis respecto los parámetros fluxométricos del IAo.

En primer lugar hemos evaluado en los fetos con BPEG la relación entre los parámetros semicuantitativos del IAo y el IPAU, categorizando este último en dos grupos: IPAU<P95 (normal) o IPAU>P95 (alterado) (Arduini 1990). La razón es que esta división permite diferenciar dentro del grupo de fetos con BPEG aquellos con criterios hemodinámicos de CIR (IPAU>P95). Hemos estudiado 273 gestaciones únicas (234 fetos con IPAU normal y 39 CIR) y 110 gemelares (57 fetos con IPAU normal y 43 CIR). Observamos que todos los valores del IAo están más alterados en

los fetos con criterios hemodinámicos de CIR. El IPIAo es el parámetro que mejor se relaciona con las alteraciones en la onda de flujo de la AU con valores medios de 3,18 en los fetos con BPEG y de 6,94 en los CIR de gestaciones únicas (Tabla 31). En las gemelares el IPIAo fue de 3,16 para los fetos con BPEG y de 5,19 para los CIR (Tabla 32). Como las alteraciones del IPAU traducen básicamente un estado de insuficiencia placentaria, podemos afirmar que el IAo es útil como marcador del aporte deficitario a través de la placenta al ser capaz de duplicar sus valores ante esta situación, lo que apoya nuestras hipótesis sobre la alteración del perfil hemodinámico del IAo en los fetos con CIR por insuficiencia placentaria.

Valoración del IAo en función de las alteraciones cualitativas de la AU

Respecto al análisis del componente diastólico final de la AU sabemos que la ausencia de flujo diastólico (AEDV) y el flujo reverso (REDV) se asocian a malos resultados perinatales (Valcamonico 1994). Se estima que hace falta un 30% de vellosidades terciarias afectas a nivel placentario para que disminuya el flujo diastólico en la AU. Cuando la afectación es del 60-70% de las mismas el flujo se manifestará como ausente o reverso (Baschat 2006). La frecuencia de flujo diastólico ausente es de aproximadamente el 2% en los embarazos de alto riesgo y aproximadamente del 0,3% en la población general. Actualmente hay consenso en considerar que diástoles ausentes o reversas a nivel de la AU deben ser interpretadas como signos de elevado riesgo de mortalidad fetal, recomendando finalizar la gestación ante estos patrones en los embarazos complicados por CIR o preeclampsia de más de 34 semanas (Grado de recomendación de categoría 1A) (Resnik 2011).

Para evaluar la relación entre el componente diastólico final de la AU y el IAO hemos reclutado 46 gestaciones únicas y 49 gemelares con flujos ausentes y/o reversos a nivel umbilical. Todos los fetos incluidos eran BPEG. Observamos una relación directa entre las alteraciones de ambos vasos destacando los cambios a nivel del IPIAo con valores medios de 3,18 cuando el flujo umbilical es de características normales (Tabla 31), cifras de 4,35 en ausencia de flujo telediastólico y niveles de 8,45 ante la presencia de flujos reversos (Tabla 33). Es decir ante flujos indicativos de compromiso fetal el IPIAo es capaz casi de triplicar sus valores. Todas estas diferencias presentaron significación estadística. Las gestaciones gemelares registraron los mismos datos que los embarazos únicos (Tabla 34). De esta manera las elevaciones del IPIAo son también un signo de alerta del grado de compromiso fetal tanto en gestaciones únicas como gemelares.

Análisis de la relación entre el IAO fetal y el DV

Abordando ya el territorio venoso, sabemos que su estudio nos informa de los mecanismos tardíos de compensación fetal a nivel cardiaco y de su estado metabólico. Estudios de cordocentesis han puesto de manifiesto la asociación entre las alteraciones venosas y la acidosis fetal (Rizzo 1996). El Doppler venoso alterado tiene un 65% de sensibilidad y un 95% de especificidad para la predicción de mortalidad intrauterina (Baschat 2003). Dependiendo del punto de corte (2 versus 3 desviaciones estándar) y de la combinación de las venas examinadas, los rangos de sensibilidad para acidemia varían entre el 70 y el 90% con una especificidad del 70-80% (Rizzo 1996). Asimismo el Doppler del DV parece ser la prueba más sensible para predecir la muerte fetal intrauterina (Crispi 2009). La sensibilidad del flujo diastólico patológico a nivel del DV para predecir mortalidad perinatal es del 40-70% (Baschat 2007). Por estas razones una buena parte de los expertos defienden que,

sobre todo en la valoración de los fetos prematuros, el riesgo perinatal basado sólo en las alteraciones del territorio arterial es inadecuado debiendo completarse siempre con el estudio del territorio venoso. Esto justifica nuestro planteamiento de valorar el papel del IAo en el contexto de su relación con los vasos arteriales y venosos de rendimiento clínico probado.

Se ha demostrado que la predicción para muerte intruterina y acidemia es significativamente mayor cuando se suma el Doppler venoso a la valoración del flujo diastólico final de la arteria umbilical (Baschat 2003; Baschat 2004). Los CIR prematuros con flujos venosos conservados tienen una mortalidad perinatal del 5,6%. Esta proporción aumenta al 11,5% cuando el flujo diastólico en la AU está alterado pero los flujos venosos permanecen normales. Cuando el Doppler venoso se altera la cifra se eleva al 38,8% (Baschat 2011).

Para evaluar la relación entre el IAo y el DV hemos recurrido directamente al análisis cualitativo de este último porque es el componente que ha mostrado mayor rendimiento clínico. Hemos dividido este flujo en dos categorías conforme a los criterios clínicos más utilizados: normal (onda trifásica) y patológico (ondas con flujos reversos). Hemos reclutado una muestra de 254 gestaciones únicas (14 casos con flujo patológico en DV) y 112 gemelos (21 casos con flujo patológico en DV). Todos los fetos tenían BPEG. En las gestaciones únicas observamos que los parámetros hemodinámicos del IAo están significativamente más alterados en los casos con flujo reverso a nivel del DV. Estas diferencias son más marcadas para el IPIAo con valores medios de 2,67 cuando el DV es normal y de 15 cuando está alterado. Nuevamente observamos que el IPIAo es un buen indicador del riesgo fetal incrementando hasta 5 veces sus valores en estados de acidosis fetal (Tabla 35).

En las gestaciones gemelares observamos la misma tendencia aunque las diferencias aquí no resultaron significativas (Tabla 36). A pesar de no alcanzar significación estadística queremos señalar que el IPIAo es de 2,51 cuando el DV es normal y de 8,17 cuando está alterado porque estas diferencias pueden tener relevancia clínica. Una vez más comprobamos que las alteraciones hemodinámicas son más frecuentes en los embarazos múltiples pues en la serie que mostramos el 5,5% de las gestaciones únicas presentaban flujos reversos a nivel del DV, elevándose esta cifra al 18,8% en las gemelares. Es decir el ser gemelar multiplica casi por 4 el riesgo de presentar alteraciones a nivel del DV (Tablas 35 y 36).

Estudio longitudinal de la secuencia temporal entre IAo y DV en fetos CIR

Varios estudios en fetos CIR han demostrado que las alteraciones a nivel del DV ocurren generalmente en estadios avanzados de compromiso fetal y que suelen presentar una afectación progresiva: primero se altera el índice de pulsatilidad, después aparecen flujos diastólicos ausentes y finalmente, cuando el feto se descompensa a nivel metabólico, pueden observarse flujos diastólicos reversos. (Hecher 2001). Habitualmente las graves alteraciones del patrón Doppler del DV preceden 48-72 horas a las alteraciones del perfil biofísico por lo que se interpretan como un marcador agudo del riesgo de pérdida del bienestar fetal. Sin embargo se cree que la morbilidad neurológica puede ocurrir en estadios preacidóticos fetales encontrando ya daños irreversibles en estas fases. (Figueras 2011).

En este contexto nos pareció interesante evaluar si los cambios en el perfil Doppler del IAo podían observarse antes que los cambios en el DV es decir, si el IAo podría alertarnos del feto en riesgo antes de que se produjesen lesiones irreversibles. La importancia de este orden radica fundamentalmente en dos hechos:

1. El papel que podría adquirir el IAo como marcador intermedio de riesgo entre la compensación y la acidosis fetal, advirtiéndonos del feto que probablemente se beneficiaría de finalizar la gestación (Cruz-Martinez 2011).

2. El papel del IAo como factor predictor de lesión neurológica severa, pues si realmente se altera antes del establecimiento de la acidosis fetal, podría alertar sobre este tipo de lesiones (Cruz-Martinez 2011).

Lo más correcto para analizar esta relación temporal sería diseñar un estudio longitudinal que permitiese evaluar en los mismos fetos la relación entre IAo y DV en momentos diferentes previos a indicar la extracción fetal. Hemos intentado explorar esta secuencia de cambios entre el IAo y DV en nuestra población de fetos CIR con parto antes de las 30 semanas, estudiando los fetos a los que habíamos hecho ecografías repetidas en el mes anterior al parto. En nuestros análisis queda reflejado que el IAo tiende a alterarse antes que el DV tanto en gestaciones únicas como en gemelares (Figuras 30 y 31). Sin embargo no podemos establecer un claro patrón temporal como defienden otros autores (Cruz-Martinez 2011), lo que atribuimos en gran medida a que la repetición de las ecografías durante el periodo estudiado no siguió una pauta homogénea, habiendo fetos a los que se le repitió el mismo día y otros con una semana o más de diferencia, hecho que justifica también la dispersión de nuestros resultados.

Secuencia temporal del perfil Doppler en fetos NBPE vs BPEG

Siguiendo esta línea nos pareció interesante evaluar si había diferencias en la evolución de los parámetros Doppler entre los fetos NBPEG y BPEG cuando contábamos con ecografías repetidas. Queremos destacar que en los fetos NBPEG los parámetros Doppler muestran patrones estables en el tiempo al contrario de lo que ocurre en los fetos pequeños que muestran flujos de mayor compromiso hemodinámico conforme avanza la gestación (Tabla 37).

Relación entre la discordancia de crecimiento en gemelares y el IAO fetal

Ya hemos comentado las razones consideradas para abordar en este trabajo las gestaciones gemelares de forma específica. La evaluación del crecimiento fetal es especialmente importante en gemelos porque presentan tasas más altas de CIR y fetos con crecimiento discordante (Adegbite 2004). El único tratamiento cuando uno o ambos gemelos están en riesgo es, al igual que en las gestaciones únicas, finalizar la gestación. Sin embargo las decisiones aquí son generalmente más difíciles de tomar porque las extracciones inadecuadas podrían resultar fatales para ambos fetos. Debemos señalar que los peores resultados perinatales los registran los gemelos monocoriales con mayores tasas de daño neurológico, CIR, discordancia de crecimiento, Síndrome de transfusión feto-fetal (STFF) y muerte fetal intrauterina (Ortibus 2009). Pueden darse las siguientes situaciones respecto al déficit de crecimiento en gemelos:

1. Sólo uno de los fetos presenta bajo peso para su edad gestacional. Es lo que conocemos como CIR selectivo.
2. Los dos fetos presentan bajo peso: CIR de ambos gemelos.
3. Existen diferencias significativas entre los pesos de ambos fetos. Es lo que conocemos como discordancia de crecimiento. Esta diferencia se expresa como un porcentaje del peso del gemelo mayor según la siguiente fórmula: $(PFEM - PFEm / PFEM) \times 100$. (PFEM: peso fetal estimado del mayor; PFEm: PFE del menor).

En relación a la discordancia de peso no hay unanimidad respecto a partir de qué porcentaje de diferencia se considera aumentado el riesgo de presentar un resultado perinatal adverso. Se han considerado diferencias del peso fetal entre el 15 y el 40% (Kingdom 2005). Redman sitúa el riesgo a partir del percentil 95, lo que equivaldría en su población a un 31% de discordancia (Redman 2002). Este autor observó que a partir de este porcentaje aumenta el número de cesáreas indicadas por riesgo de pérdida de bienestar fetal, el pH<7,10 en AU y la puntuación en el test de Apgar por debajo de 7 a los cinco minutos así como los ingresos en UCI neonatal. El grupo de Ananth observa que se requiere una diferencia al menos del 30% para apreciar un aumento significativo de la morbimortalidad fetal aunque por debajo de esa cifra también parece existir una relación directa entre el grado de discordancia y el porcentaje de resultados perinatales adversos (Ananth 2003). La mayoría de los autores consideran actualmente el punto de corte en el 25% aceptando esta opción para nuestros análisis (Demissie 2002). En cuanto a los factores etiológicos de esta discordancia de crecimiento cabe citar las diferencias en la obtención de nutrientes por parte de uno u otro gemelo en los casos de placentación monocorial debido al reparto placentario desigual y a las anastomosis vasculares (Fick 2006). En las gemelares bicoriales debemos considerar diferencias en el patrón de crecimiento de cada gemelo y en el árbol vascular de implantación de cada placenta ya que en estos fetos también existe un incremento de riesgo para desarrollar CIR en comparación con la gestación única (Adegbite 2004).

Hasta ahora hemos analizado el valor del Doppler del IAo en los fetos CIR de los gemelos aportando estudios novedosos en este campo. Nos cuestionamos ahora también la posible utilidad del IAo en los casos en que hay discordancia de

crecimiento. Para ello tomamos una muestra de 145 embarazos gemelares (290 fetos), monocoriales (67%) y bicoriales (33%), a los que se les estimó la diferencia de peso al nacimiento. Esta diferencia se valoró de forma porcentual tomando como punto de corte el 25%: discordancia $< 25\%$ o discordancia $\geq 25\%$. Los parámetros hemodinámicos del IAo medidos en los fetos han sido IP, IR y Vmax. Hemos calculado el promedio, desviación estándar, mínimo y máximo de cada una de estas variables considerando los valores obtenidos para cada gemelo. Nuevamente el IPIAo es el parámetro que mejor se correlaciona con una condición patológica, en este caso con la discordancia de crecimiento entre los gemelos, presentando valores significativamente más altos los fetos con discordancia. El valor medio para el IPIAo es de 2,64 en los fetos con crecimiento acorde y de 5,27 para los fetos con discordancia de crecimiento. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas (Tabla 38). De esta manera el IPIAo es un buen marcador de riesgo para identificar en los embarazos gemelares no sólo las alteraciones debidas a un déficit de crecimiento ya establecido, sino también los fetos con mayor probabilidad de desarrollar una discordancia de crecimiento. No hemos encontrado en la literatura ningún trabajo que haya contemplado este aspecto siendo otra de las aportaciones novedosas de esta Memoria que puede servir como referencia para investigaciones posteriores. *(Los resultados preliminares de este estudio fueron presentados en 10th World Congress in Fetal Medicine, celebrado en Malta en Junio de 2011).*

Relación entre patología materna y las alteraciones del IAo fetal

Otra de las hipótesis planteadas en esta Memoria es que las madres con antecedentes de patología vascular presentan un mayor porcentaje de alteraciones hemodinámicas fetales y en concreto a nivel del IAo fetal. Las patologías maternas que tomamos en consideración son aquellas que más frecuentemente se han relacionado con patología vascular placentaria: patología hipertensiva, incluida la preeclampsia, diabetes y enfermedades inmunológicas. Contamos con un total de 841 gestantes sanas y 46 enfermas en nuestra serie. Observamos que las madres sin antecedentes de patología vascular presentan alteraciones a nivel del IAo en un 3,9%. Esta cifra se eleva al 8,7% para las pacientes que sí lo refieren (Tabla 39). Es decir el hecho de tener alguna de las enfermedades previamente citadas duplica el riesgo de tener un IAo patológico. Sin embargo las diferencias no fueron significativas tal vez por el bajo tamaño muestral de la población enferma, pero podrían considerarse una diferencia clínicamente relevante al incrementarse el riesgo cerca de tres veces más.

Son varias las publicaciones sobre la asociación entre patología vascular materna y complicaciones gestacionales. Así por ejemplo encontramos artículos que plantean la relación entre los estados hipertensivos del embarazo y/o preeclampsia con los malos resultados obstétricos. Los embarazos complicados por estas enfermedades registran tasas más altas de parto pretérmino, CIR y desprendimiento prematuro de placenta (Hauth 2000; Sibai 2003).

Buchbinder valora esta relación estableciendo 2 grupos de pacientes hipertensas: uno de gestantes con HTA severa desde etapas tempranas del embarazo y otro con gestantes que desarrollan HTA límites en la segunda mitad del embarazo. La tasa

de parto prematuro en el primer grupo fue del 25% frente al 8,4% en el segundo. En el primer grupo diagnosticaron un 21% de fetos CIR frente al 6,5% en el segundo. Una de las limitaciones citadas por los autores era el bajo número de gestantes enfermas incluidas en el estudio (24 pacientes) (Buchbinder A 2003).

Nuestra aportación puede ser interesante pues justificaría la inclusión del IAo en la valoración hemodinámica rutinaria cuando la madre presente alguna de estas enfermedades, aunque serían necesarios más estudios para valorar la asociación específica de cada una de ellas y el momento de mayor rendimiento diagnóstico.

Modelos multivariantes para los factores de riesgo relacionados con BPEG

Otro aspecto destacado sería poder identificar los factores de riesgo para tener un feto BPEG con el fin de establecer alguna medida preventiva o en su defecto, algún signo de alerta que pudiera tener relevancia clínica. Con este objetivo hemos realizado los análisis multivariantes pues estos modelos tratan de establecer entre las variables estudiadas las relaciones independientes para ser un caso, en nuestro estudio concretamente para tener un feto con bajo peso. En general con este diseño se establecen mejor las asociaciones que con los modelos bivariantes, pues al contemplar en el mismo análisis todos los factores implicados se logra mayor control de los sesgos. Entre los modelos candidatos hemos seleccionado aquellos con mayor capacidad predictiva (coeficiente de determinación ajustado en los modelos de regresión lineal, área bajo la curva ROC en los de regresión logística), mayor parsimonia, (mejor cuanto menor sea el número de variables predictoras), coherencia con el conocimiento previo e interpretabilidad de los coeficientes. Los

modelos finales se han simplificado mediante categorización para favorecer su incorporación en la práctica clínica. Siempre tomando en consideración la edad gestacional, factor que debe estar incluido en todos los modelos ya que la variable BPEG se configura gracias a la misma, hemos considerado como posibles factores de riesgo los parámetros Doppler del IAo por ser el objeto de esta Memoria y los parámetros hemodinámicos de mayor uso clínico de la AU, ACM y DV.

En las gestaciones únicas identificamos como factores de riesgo independientes para BPEG: IP y Vmax del IAo, el IPAU y el IRACM. Los modelos presentan una alta capacidad predictiva con áreas bajo la curva ROC (ROCa)= 0,81 (IC95% 0,76 a 0,85) (Tabla 40). Se consideran modelos con buena capacidad predictiva aquellos que presentan áreas bajo la curva mayores o iguales a 0,7 (mayor cuanto más se acerque a 1). En nuestra serie el IPAU es el que refleja mayor fuerza de asociación con un OR de 6,17 (IC95% 2.81-13,54) (Tabla 40). Estos resultados son acordes con el conocimiento actual acerca de la patología restrictiva del crecimiento por insuficiencia placentaria donde el IPAU>P95 es un criterio diferencial de CIR (Figueras 2011).

Respecto a los gemelares identificamos como factores de riesgo independientes para BPEG: los IP del IAo, DV y ACM, así como el IRAU. Los modelos presentan una alta capacidad predictiva con áreas bajo la curva ROC (ROCa)= 0,90 (IC95% 0,84 a 0,97) (Tabla 41). En estas gestaciones el IRAU es el que presenta mayor fuerza de asociación con ser caso. El hecho de que sea el IR y no el IP el parámetro que presenta mayor relación puede explicarse porque ante diástoles ausentes a nivel umbilical el riesgo de tener un bajo peso existe independientemente de su cuantificación que sería el dato aportado por el IP. Lo más importante, a nuestro

entender, es que nuevamente prevalece el valor de la AU para identificar a los fetos con mayor riesgo de restricción de crecimiento de causa placentaria.

Queremos señalar también a la vista de los resultados obtenidos que tanto en gestaciones únicas como gemelares las alteraciones en el IPIAo son un factor predictor de riesgo para presentar un BPEG. En la práctica clínica actual no se incluye la valoración hemodinámica de rutina del IAo en las estrategias de prevención del BPEG, pero tras el diagnóstico del mismo deberíamos considerar su valoración como marcador del feto en riesgo al igual que hacemos con los parámetros de la AU, reforzando la vigilancia fetal y estableciendo protocolos de actuación en estos casos.

Valoración de los resultados perinatales

Sabemos que la pérdida de potencial crecimiento fetal se relaciona directamente con los malos resultados perinatales. Los recién nacidos con bajo peso registran una mortalidad infantil 8 veces mayor que los que nacen con un peso normal. El bajo peso se ha descrito como factor causal de muerte en el 50% de los fetos pretérmino y en el 20% de los fetos a término (Ewer 2003) y lo mismo ocurre con la morbilidad y la tasa de ingresos hospitalarios (Illa 2009).

Por todas estas razones hemos querido estudiar los resultados de nuestros recién nacidos evaluando la capacidad predictiva de los parámetros del IAo para identificar, dentro de los fetos con bajo peso, aquellos con mayor riesgo de presentar un resultado perinatal adverso. Para ello hemos realizado un seguimiento prospectivo de todos los fetos a los que habíamos evaluado ecográficamente el IAo con el fin de obtener las variables perinatales. Asimismo hemos registrado todos los neonatos que ingresaron en la Unidad de Pediatría hasta el momento del alta o del

fallecimiento. De los 1215 fetos incluidos en nuestra serie 853 eran de gestaciones únicas (70,2%) y 362 de gestaciones gemelares (29,8%). Del total de fetos de la muestra 319 precisaron ingreso al nacimiento por alguna complicación perinatal lo que representa un 26% de los recién nacidos (Figura 32). No computamos los neonatos que permanecieron ingresados sólo para observación. En cuanto al ingreso según el tipo de gestación el 16,3% eran de gestaciones únicas y el 49,7% de gemelares. Además el 6,5% de los niños ingresados de gestaciones únicas registraron estancias hospitalarias superiores a 14 días (Tabla 44) frente al 15,5% de los gemelares (Tabla 45). Así pues según nuestros datos el hecho de ser gemelar triplica el riesgo de precisar ingreso hospitalario al nacimiento registrando además los ingresos más prolongados. Esto hallazgos son acordes con lo publicado por otros autores y con el conocimiento actual sobre el aumento del riesgo materno-fetal que tienen las gestaciones gemelares (Dickey 2002). Múltiples factores justifican estos datos ya sea por un incremento de la prematuridad espontánea o inducida debido a patología materna, fetal o placentaria, más frecuente también en los embarazos gemelares. Los embarazos gemelares, sobre todo las monocoriales, registran mayores tasas de parto prematuro y alteraciones por déficit de crecimiento, peores resultados perinatales y mayores tasas de ingresos al nacimiento y de daño neurológico (Adegbite 2004) (Ortibus 2009).

Análisis descriptivo de los casos de muerte fetal y mortalidad postnatal

Nos ha parecido interesante comentar nuestros casos de muerte fetal anteparto (10 casos) (Tabla 42) y de mortalidad postnatal (5 casos) (Tabla 43). Como el objetivo de nuestro estudio era seguir a los niños participantes hasta el momento del alta o el fallecimiento y la muerte de uno de ellos ocurrió a los 58 días del nacimiento, hemos

preferido utilizar el término mortalidad postnatal para evitar imprecisiones (el término perinatal comprende sólo hasta los 28 días de vida).

De este registro de mortalidad hemos excluido los niños con diagnóstico prenatal o tras el nacimiento de alguna alteración congénita, porque en esta situación el fallecimiento podría atribuirse a la patología de base (34 casos) (Figura 15). Las alteraciones congénitas más frecuentes fueron las malformaciones cardíacas y las alteraciones cromosómicas coincidiendo con las causas descritas en la literatura (Mathews 2011). Tampoco contemplamos las muertes fetales debidas al deseo materno de acogerse a la Ley de interrupción del embarazo (5 casos) (Figura 15).

Para la mayoría de los autores la etiología de la muerte fetal anteparto es desconocida en un 25-60% de los casos (Huang 2000) (Froen 2001). En estas situaciones la posibilidad de actuar sobre el agente causal es nula frustrando nuestros deseos de establecer alguna estrategia preventiva o terapéutica. El grupo de Gardosi publicó en el año 2005 un nuevo sistema de clasificación para intentar explicar las causas de muerte fetal intrauterina, el ReCoDe (Relevant Condition at Death) (Gardosi 2005). Este grupo observó, partiendo de una muestra de 2625 fetos muertos intraútero, que en el 43% de los casos se registraba un peso fetal estimado por debajo del percentil 10 para su edad gestacional. Estos hallazgos obligan a focalizar nuestro interés en el CIR como principal responsable de las muertes fetales anteparto. Se estima que el riesgo de que un feto CIR muera intraútero es entre 5 y 7 veces superior al riesgo que tiene un feto con peso normal (Gilbert 2003; Surkan 2004). Por estas razones muchos autores destacan la importancia de priorizar el estudio de la insuficiencia placentaria al ser una causa de muerte fetal evitable o al menos reducible (Figueras 2011).

Entre nuestro datos de muerte fetal anteparto hay que remarcar (Tabla 42):

1. Todos tenían un PFE<P3 para su edad gestacional. Esto apoya la teoría de que estos niños constituyen un grupo de alto riesgo debiendo clasificarse como fetos CIR independientemente del Doppler (Figueras and Gardosi 2011).
2. Todos presentaban un perfil hemodinámico anómalo con flujos diastólicos alterados en AU, vasodilatación en la ACM y flujos venosos patológicos. El IAo mostró un flujo reverso en todos los casos.
3. El 90% de las muertes se dieron en gestaciones gemelares monocoriales.

(Los resultados de este estudio fueron presentados en el Congreso Nacional de la SESEGO. Madrid, Mayo de 2012).

Tal y como venimos subrayando se considera que el hecho de que una gestación sea múltiple es un factor de riesgo fuertemente asociado a mortalidad perinatal. De hecho la tasa de mortalidad neonatal en EEUU para los embarazos únicos se sitúa entre 5 y 6 fallecimientos por cada 1000 RN vivos, alcanzando cifras de entre 20 y 29 muertos por cada 1000 RN vivos cuando el embarazo es gemelar (Hoyert 2006). La mortalidad fetal tardía es 5 veces mayor en las gestaciones gemelares que en las únicas, registrando las primeras una mortalidad perinatal del 12% (Misra 2002).

Analizando ya nuestros cinco casos de mortalidad postnatal destacamos también los siguientes aspectos (Tabla43):

1. Todos tenían un PFE<P3 para su edad gestacional.
2. Todos presentaban un perfil hemodinámico de grave compromiso fetal. El IAo mostró un flujo reverso en todos los casos.
3. Se registró un pH de cordón al nacimiento < 7,10 en el 60% de los casos. Todos registraron un pH<7,20 lo que refleja la relación existente entre el estudio hemodinámico fetal y la situación del estado metabólico del feto.
4. Son más frecuentes las tasas de mortalidad postnatal en los gemelos
5. El 100% de nuestros niños fallecidos eran prematuros (menores de 37 semanas). Es más ninguno de ellos había alcanzado la edad de la madurez pulmonar fetal, las 34 semanas, situándose el 60% por debajo de las 30 semanas de gestación*.

*Estas cifras coinciden con las publicaciones de otros grupos. Así un estudio americano recogió información sobre las 22.273 muertes perinatales ocurridas en EEUU en el año 2002. Los análisis de los certificados de defunción revelaron que el 34% de estos fallecimientos se atribuyeron directamente a la prematuridad. De los 9596 muertos el 95% correspondían a nacimientos antes de las 32 semanas de gestación con pesos de menos de 1500 gramos, ocurriendo la defunción en las primeras 24 horas de vida (Callaghan 2006).

Asociación entre parámetros hemodinámicos y resultado perinatal adverso

En el desarrollo de esta Memoria habíamos contemplado una fase inferencial en la que pretendíamos estimar los factores hemodinámicos asociados a un resultado perinatal adverso. Con este objetivo hemos valorado la relación entre los parámetros Doppler de uso rutinario y el IAO con el resultado perinatal adverso. Hemos definido este resultado mediante una variable compuesta que contempla los siguientes criterios establecidos por la Sección de Cuidados Intensivos de la Academia Americana de Pediatría. Consideran respecto a los resultados del parto las siguientes variables: parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación y/o peso al nacimiento menor del percentil 10 y/o pH menor de 7.10 y/o Apgar a los 5 minutos menor de 7. Consideran además la estancia en UCI Pediátrica mayor de 14 días porque según sus datos las principales complicaciones neonatales graves (distress respiratorio severo, hemorragia intraventricular severa, etc) alcanzan o superan estos días de ingreso (Brazelton 2004; 2010).

También hemos evaluado los resultados en función de cada una de estas variables de forma aislada y de las complicaciones más frecuentemente registradas como causa de ingreso en nuestra serie (Tablas 44 y 45). No hemos incluido las complicaciones cardiacas en este análisis porque el fallo cardiaco fue siempre

secundario a un fallo multiorgánico pero no el motivo de ingreso del recién nacido, excepto en los niños con cardiopatía, pero éstos habían sido excluidos de la muestra poblacional porque el déficit de crecimiento podía atribuirse a la malformación cardíaca y no a la insuficiencia placentaria.

Observamos que en nuestra serie el 24% de los embarazos únicos y el 31% de los gemelares registraron un resultado perinatal adverso definido conforme a la variable compuesta establecida (Tablas 44 y 45). Destacamos las complicaciones respiratorias por ser las más frecuentes tanto en gestaciones únicas (25,9%) como gemelares (65,9%). Este dato coincide con el decrito por varios autores que señalan al distress respiratorio como principal responsable del ingreso hospitalario en neonatos (Khammash 1993) (Thibeault 1984).

Para evaluar la asociación entre los parámetros hemodinámicos y el resultado perinatal adverso categorizamos a los recién nacidos en función de haber presentado o no un mal resultado perinatal, estudiando en ambos grupos los valores Doppler usados en la clínica así como el IAo fetal. Todos los territorios vasculares mostraron valores significativamente más alterados en los casos con resultado perinatal adverso tanto en embarazos únicos como gemelares, destacando las diferencias a nivel de los índices de pulsatilidad de todos los vasos estudiados (Tablas 46 y 47). Concretamente para el IAo fetal encontramos medias del IP de 2,49 para los recién nacidos sin resultado perinatal adverso y de 3,60 para los que sí lo registraron. Al analizar el papel independiente de los parámetros hemodinámicos semicuantitativos con la probabilidad de tener un resultado adverso, mediante un modelo multivariante, los IPIAo e IPAU son los parámetros que muestran mayor asociación (Tabla 48).

Queremos destacar tres aspectos de este análisis multivariante:

1. La mayor asociación entre el Doppler y la probabilidad de presentar un resultado perinatal adverso la proporciona el territorio arterial, subrayando su papel para discriminar entre normalidad y alteración.
2. Otro dato destacado, considerando el contexto de esta Memoria, es que la mayor fuerza de asociación entre los parámetros hemodinámicos estudiados y el resultado perinatal adverso en gemelos lo muestra el IPIAo con OR de 2,50 (IC 95%: 0,97-6,40) (Tabla 48).
3. Según nuestros datos el IPIAo discrimina mejor la posibilidad de presentar un resultado perinatal adverso que el IPAU el principal parámetro de uso clínico. Los valores medios del IPIAo fueron 2,49 en los niños sin resultado perinatal adverso y de 3,60 en los que sí lo tuvieron. El IPAU fue de 1,06 en los recién nacidos sin resultado perinatal adverso y de 1,42 en los que sí lo tuvieron (Tabla 46). Encontramos los mismo datos para las gestaciones gemelares: IPIAo 2,37 para lo recién nacidos sin resultado perinatal adverso y de 2,91 para los que sí lo registraron; IPAU de 1,21 para los niños sin resultado perinatal adverso y de 1,49 en los casos con resultado perinatal adverso (Tabla 47).

Consideramos que estos datos son una aportación relevante de esta Memoria pues evidencian la capacidad del IAo como marcador del feto en riesgo, pudiendo tener relevancia en la toma de decisiones sobre el momento óptimo de la extracción fetal. Además el estudio del IAo resulta de especial interés en los embarazos gemelares que son precisamente los que registran mayor tasa de complicaciones.

Debido al valor clínico y pronóstico que tiene el análisis cualitativo del flujo de la AU y del DV nos pareció interesante evaluar la relación de estos flujos y del perfil cualitativo del IAo con el resultado perinatal adverso. Observamos que los fetos que tienen flujos telediastólicos ausentes y/o reversos a nivel de la AU presentan un resultado perinatal adverso en el 89,7% de los casos. Los fetos con patrones diastólicos alterados en el IAo registran un resultado perinatal adverso en el 71% de los casos y aquellos con flujos reversos en el DV lo registran en el 50% de los casos (Tabla 49). Según estos datos los flujos diastólicos alterados de la AU y del

IAo muestran mayor asociación con la posibilidad de presentar un resultado perinatal adverso que el DV. En los gemelos la mayor asociación la presenta el flujo retrógrado a nivel del IAo (Tabla 50).

También llama la atención la fuerza de asociación encontrada entre estos flujos y el resultado perinatal adverso en los gemelos: ORa de 4,24 para el IAo, (IC95%: 0,38 – 47), ORa de 4 para la AU (IC95%: 0,98 – 16,6) y ORa de 1,14 para el DV (IC95%: 0,41 – 3,13) (Tabla 50). Estos datos coinciden con los de otros autores que describen una clara asociación entre las anomalías severas del Doppler de la AU y los malos resultados neonatales, considerando la presencia de diástoles ausentes o reversas a este nivel como signos preterminales (Divon 1996) (Trudinger 1991). Un estudio multicéntrico Europeo en el que participaron 245 fetos con flujos diastólicos alterados a nivel umbilical informó de una tasa de mortalidad perinatal del 28%. El 98% de los bebés necesitaron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. El riesgo de hemorragia cerebral, anemia e hipoglucemia también resultó aumentado (Karsdorp 1994). Estos hechos apoyan la recomendación de finalizar la gestación ante estos patrones en los embarazos complicados por CIR y/o preeclampsia de más de 34 semanas (Grado de recomendación de categoría 1A) (Resnik 2011). Sin embargo el Doppler de la AU es una prueba de función placentaria que no siempre refleja el estado real de compromiso fetal (Gramellini 1992). Para aproximarnos al estado metabólico del feto debemos estudiar el Doppler venoso, pues como ya hemos mencionado, hay evidencia mediante cordocentesis de la relación entre este territorio y la acidosis fetal (Rizzo 1996). Concretamente el Doppler del DV parece ser la prueba más sensible para predecir la muerte fetal intrauterina (Crispi 2009). La sensibilidad del flujo diastólico patológico a nivel del DV para predecir mortalidad perinatal es del 40-70% (Baschat 2007). Por estas razones

creemos al igual que la mayoría de los autores, que la valoración del riesgo fetal debe realizarse de forma integral evaluando los flujos arteriales y venosos. A la vista de los resultados presentados en esta Memoria creemos también que la valoración del IAo puede aportar información de interés.

Son pocos los trabajos publicados respecto a los resultados perinatales encontrados cuando existe flujo retrógrado a nivel del IAo. Citamos el estudio de Eronen por tener un diseño semejante al nuestro (Eronen 1993). Este grupo estudió 65 fetos con diagnóstico de CIR encontrando un flujo retrógrado en 5 de ellos. La tasa de mortalidad perinatal fue del 6% en los fetos con flujo anterógrado a nivel del IAo y del 60% en el subgrupo que presentaba un flujo retrógrado a este nivel. Ante estos resultados los autores concluyen que el flujo retrógrado en el IAo es un potente predictor de resultado perinatal adverso.

Más recientemente Fouron describe la marcada relación existente entre el flujo retrógrado a nivel del IAo fetal y el desarrollo neurológico subóptimo de estos niños mostrando los resultados del seguimiento hasta los 2 años de edad (Fouron 2005).

Estos datos son coherentes con los obtenidos en nuestra serie donde el 71% de los fetos con flujos diastólicos alterados a nivel del IAo presentaron un resultado perinatal adverso (Tabla 49). De esta manera parece razonable establecer una asociación entre las alteraciones del perfil hemodinámico del IAo fetal y los malos resultados perinatales, hipótesis conceptual defendida en esta Memoria y que apoya además el valor del IAo como marcador del feto en riesgo.

Secuencia temporal de las alteraciones del Doppler en los fetos con BPEG

Relación con la probabilidad de presentar un resultado perinatal adverso

Hemos explicado como el feto desarrolla unos mecanismos de compensación ante la insuficiencia placentaria que pueden llegar a claudicar cuando se produce un deterioro metabólico fetal, encontrándonos entonces ante un feto en riesgo de morir intraútero o de desarrollar secuelas de por vida. Estos cambios pueden ser valorados mediante el Doppler ya que el perfil de los territorios vasculares va cambiando en función del estado de compromiso fetal (Turan 2008).

En este contexto nos pareció oportuno evaluar la relación entre los cambios de los parámetros hemodinámicos en el tiempo y la probabilidad de presentar un resultado perinatal adverso. Para ello hemos utilizado un diseño longitudinal seleccionando los fetos que contaban al menos con dos estudios ecográficos y valorando los cambios en los valores de los parámetros Doppler entre estas ecografías seriadas. Posteriormente relacionamos esas variaciones con el resultado perinatal adverso mediante las Ecuaciones de Estimación Generalizada (GEE) para la construcción de los modelos de medidas repetidas. Conforme a los datos obtenidos los aumentos del IP en el tiempo de los vasos estudiados se asocian significativamente con un mayor riesgo de tener un resultado perinatal adverso. Es decir cuando el perfil Doppler permanece alterado en ecografías sucesivas aumenta el riesgo de deterioro fetal. El DV es el vaso que muestra la mayor asociación. En los fetos BPEG observamos OR de 1,85 para el IAo, OR de 4,39 para la AU y OR de 30,60 para el DV (Tabla 51). Los mismos resultados encontramos respecto al análisis del componente diastólico del flujo presentando peores resultados al nacimiento los fetos que muestran flujos diastólicos patológicos mantenidos en el tiempo: OR de 2,31 para el IAo, OR de 5,49 para la AU y OR de 14,49 para el DV (Tabla 52).

La importancia clínica del conocimiento de esta secuencia temporal radica en la información que puede aportar respecto a la valoración del momento óptimo para finalizar la gestación, sobre todo en los casos de prematuridad (Figueras, 2011). Una vez más resaltamos la utilidad del IAo en este aspecto.

En esta Memoria queríamos evaluar la aplicación clínica del IAo en el CIR por insuficiencia placentaria. Estos fetos siguen planteando varios retos tanto en su diagnóstico como en el manejo que podemos resumir en tres aspectos:

1. Principal reto en el diagnóstico: diferenciar el feto con bajo peso sano (BPEG) del que tiene restringido su crecimiento (CIR).
2. Principal reto en el seguimiento: diferenciar entre el feto hipóxico (que puede desarrollar mecanismos de adaptación) y el feto acidótico (con riesgo de muerte o de secuelas permanentes).
3. Principal reto en el tratamiento: decidir el momento óptimo de la extracción fetal.

Las respuestas que, según nuestros resultados, el IAo puede ofrecer ante estos retos son:

1. El IPIAo permite diferenciar, dentro del grupo de fetos BPEG, aquellos que presentan un crecimiento restringido por insuficiencia placentaria (CIR) pues este subgrupo presenta un IPIAo > P95 para su edad gestacional.
2. El IPIAo es un buen indicador de riesgo fetal incrementando hasta 5 veces sus valores en estados de acidosis fetal. También hemos encontrado una fuerte asociación entre sus flujos diastólicos alterados y la posibilidad de presentar un resultado perinatal adverso tanto en gestaciones únicas como gemelares.
3. La decisión de la extracción fetal la tomamos en función del binomio edad gestacional / pruebas de bienestar fetal. El clínico con frecuencia se ve obligado a elegir entre la prematuridad y el riesgo de daño fetal. Podemos recomendar en estos casos el estudio del IAo pues su flujo anterógrado es un hecho tranquilizador que traduce un estado de bienestar o de compensación fetal.

A lo largo de este trabajo hemos ido señalando el valor del IAo para predecir el estado hemodinámico fetal y su aplicación clínica en los fetos con CIR tanto en gestaciones únicas como gemelares, objetivos fundamentales de esta Memoria.

Es cierto que el estudio de la AU, el vaso que resulta más familiar al ecografista, informa sobre la insuficiencia placentaria y también sobre el riesgo de resultado perinatal adverso. Sin embargo su utilidad en las fases intermedias entre la compensación y los estados preacidóticos fetales es limitada. Algunos estudios muestran que el IAo aporta información de estas fases transitorias siendo en este aspecto donde su valoración puede resultar de máximo interés. Además el IPIAo discrimina mejor el riesgo de presentar un mal resultado perinatal que el IPAU, encontrándose la mayor fuerza de asociación precisamente en las gestaciones gemelares. La incorporación del IAo al estudio del CIR permite un mejor conocimiento del estado hemodinámico fetal pudiendo contribuir al mejor manejo de estos fetos y por consiguiente a la mejora de los resultados perinatales.

Una visión integral del papel del IAo respecto a los mecanismos de adaptación en los fetos CIR podría resumirse así: durante la fase de hipoxemia el estudio Doppler mostrará un aumento del IPAU y una disminución del IPACM con alteración del índice cerebro placentario. Los flujos venosos serán normales en la mayoría de los casos. A nivel del IAo se detectará una disminución de la Vmax y un aumento del IP pero con flujo anterógrado durante la diástole. En la fase de descompensación la AU presentará patrones diastólicos alterados, la ACM permanecerá vasodilatada y los flujos venosos comenzarán a registrar un aumento de su IP. En el IAo se acentuarán los fenómenos descritos para la fase de compensación pudiendo aparecer flujos retrógrados diastólicos. El patrón predominante de la onda de flujo del IAo ya no será el perfil anterógrado. Durante la fase de deterioro metabólico veremos flujos

netamente retrógrados en el IAo que preceden generalmente a los flujos reversos del DV. En esta última etapa de fallo cardíaco y acidosis metabólica fetal el riesgo de muerte intrauterina y/o de secuelas irreversibles es extremadamente elevado.

Después de todo lo expuesto nosotros respondemos afirmativamente a la cuestión que planteábamos al inicio de esta Memoria, coincidiendo con el grupo de Makikallio sobre la utilidad de incluir el IAo en la valoración hemodinámica de los fetos con restricción de crecimiento.

6.2. PROPUESTAS CLÍNICAS PARA EL USO DEL ISTMO AÓRTICO FETAL

Tras analizar los resultados obtenidos en nuestros análisis proponemos:

1. Utilizar el plano ecográfico que resulte más cómodo para la obtención de los parámetros Doppler del IAo, transverso o longitudinal, ya que podemos asegurar su intercambiabilidad con bastante fiabilidad.
2. Combinar los análisis semicuantitativos y cualitativos del IAo valorando fundamentalmente el IP y los flujos diastólicos. Consideraremos patológicos los valores del $IP > P95$ para la edad gestacional así como los flujos retrógrados.
3. Nuestros nomogramas para gestaciones únicas y gemelares pueden servir de referencia en la estimación de los rangos de normalidad de los parámetros hemodinámicos del IAo fetal. La inclusión de intervalos gestacionales hasta las 40 semanas para gestaciones únicas y de 36 semanas para gemelares puede ser útil en los casos de CIR de diagnóstico tardío.
4. Valorar el IAo en el CIR por insuficiencia placentaria tanto en gestaciones únicas como gemelares. El IPIAo es un marcador sensible y precoz de insuficiencia placentaria y de compromiso fetal. El 71% de nuestros fetos con flujos diastólicos alterados en el IAo presentaron un resultado perinatal adverso. Destacamos el papel del IAo como marcador subagudo de riesgo fetal, pues según nuestros datos su alteración precede a la del DV. La importancia clínica de este hecho se traduce en la capacidad del IAo como factor predictor de morbilidad neurológica grave, ayudando a la extracción fetal en el momento óptimo.
5. Valorar el IAo fetal en el estudio hemodinámico de los gemelos cuando se diagnostica un déficit de crecimiento: CIR de ambos gemelos, CIR selectivo o discordancia de crecimiento. Según nuestro datos el IPIAo es un buen marcador de riesgo para identificar en estos embarazos los fetos con mayor probabilidad de desarrollar un déficit de crecimiento.
6. Valorar el estudio del IAo fetal cuando la madre presenta alguna patología relacionada con enfermedad placentaria. Según nuestro resultados, el 8,7% de estas pacientes presentan alteraciones del IAo frente al 3,9% registrado en las madres sanas.

6.3. DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Con la intención analizar de forma crítica los posibles sesgos, voluntarios o involuntarios, que se han puesto de manifiesto en el trabajo y a modo de resumir los mismos y de plantear mejoras en el enfoque de esta Memoria comentamos que:

1. Las mediciones ecográficas son operador dependiente pero al evaluar la reproducibilidad y la variabilidad intraobservador hemos tratado de disminuir los sesgos que esto puede ocasionar. Hubiera sido óptimo analizar las concordancias interobservador pero no fue posible porque las pacientes fueron reclutadas en dos hospitales diferentes.
2. Se trata de un estudio observacional donde muchas variables fueron recogidas en el contexto de una asistencia clínica. El seguimiento de las pacientes y la recogida de los datos perinatales han podido verse limitados cuando el parto no fue atendido en los hospitales participantes. En estos casos hemos contactado con la paciente vía telefónica pudiendo incurrir en un sesgo de información para las variables así obtenidas. Pero este sesgo sería no diferencial de manera que los errores habrían tenido una dirección y magnitud independiente del resultado clínico, por lo que no invalidaría la significación y relevancia de las variables.
3. Es previsible que el sesgo de información derivado del conocimiento previo de las variables predictoras sea mínimo pues las variables resultado son objetivas.
4. Hemos usado curvas de peso neonatales para la estimación de los percentiles del peso fetal estimado. Actualmente se recomienda el uso de curvas “personalizadas” que contemplan pesos fetales y características maternas, pero cuando comenzamos la recogida de datos en el año 2008 su empleo era incipiente. No obstante debido al gran tamaño muestral que aportamos no consideramos que las posibles diferencias entre ambas puedan modificar los resultados.
5. Las dificultades que sigue planteando la definición del CIR en función del criterio utilizado explican la confusión que a veces generan todos los subgrupos de fetos implicados. Hemos tratado de minimizar este hecho utilizando siempre el mismo criterio y explicando en cada uno de nuestros análisis las características de los fetos de la muestra (CIR, BPEG, NBPEG).

6.4. NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Consideramos que los siguientes aspectos pueden resultar de interés:

1. Evaluar si las alteraciones en el IAo fetal preceden a las del DV. En nuestra serie los cambios del IAo se manifiestan antes que los cambios en el DV. La importancia de esta secuencia temporal radica en el valor que adquiere el IAo como marcador subagudo de riesgo y factor predictor de daño neurológico severo. Actualmente disponemos de unos marcadores crónicos de bienestar fetal que posibilitan la permanencia intrauterina del feto y unos marcadores agudos que nos obligan a finalizar la gestación. Pero resultan insuficientes dado que entre ambos periodos existe riesgo de lesión fetal. Podríamos decir que si realmente el IAo se comporta como un semáforo en amarillo entre el bienestar y el daño fetal, estaría justificada su inclusión en el estudio rutinario del CIR por insuficiencia placentaria debido a su contribución en los retos de optimizar el momento del nacimiento y lograr los mejores resultados perinatales.

2. Estudiar la relación del IAo con el Índice cerebro placentario (ICP). Este índice mide la relación entre el IPACM e IPAU. La justificación para su uso es que es el parámetro más sensible para la detección del feto en riesgo. Además también es útil en el estudio hemodinámico del CIR tardío donde el perfil umbilical suele ser normal. Hemos priorizado el estudio del IAo respecto a los otros territorios vasculares, pero estamos convencidos de la utilidad de analizar también su comportamiento en los fetos con ICP normales y alterados, valorando los resultados perinatales en cada grupo.

3. Como es pertinente en la mayoría de los estudios de seguimiento postnatal se debería evaluar los resultados a largo plazo en el desarrollo psicomotor de los niños con diagnóstico prenatal de CIR por insuficiencia placentaria y alteraciones del IAo fetal. Varios autores han confirmado la presencia de retraso psicomotor en los niños diagnosticados de CIR durante el embarazo. La cuestión es averiguar si el IAo puede

discriminar el grupo de fetos que presentarán peores resultados a lo largo del neurodesarrollo infantil.

4. Uno de los puntos fuertes de esta Memoria es el abordaje específico del estudio hemodinámico en las gestaciones gemelares. Sería interesante evaluar también su comportamiento en las graves complicaciones de estos embarazos, por ejemplo en el STFF, así como su posible utilidad en la valoración y manejo de los fetos en estos casos.

5. Según nuestros datos las alteraciones del IAo en los fetos de madres afectas por enfermedades relacionadas con insuficiencia placentaria duplican las alteraciones de los fetos de madres sanas. Consideramos que puede ser relevante analizar si el estudio del IAo en estos fetos podría alertar de los casos que con mayor probabilidad van a desarrollar una restricción del crecimiento, pues se podría lograr un diagnóstico precoz que permitiría el manejo más adecuado desde el inicio de los procesos de adaptación fetal. Este hecho sería importante porque como ya hemos comentado, el problema fundamental de la infraestimación diagnóstica es que el riesgo de resultados perinatales adversos es hasta cuatro veces mayor debido a que su manejo antenatal será deficitario.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. Los parámetros hemodinámicos del IAo de mayor rendimiento clínico son el índice de pulsatilidad y el componente diastólico de su flujo.
2. La concordancia intraobservador de los parámetros fluxométricos del IAo fue moderada, exceptuando la Vmax. que presentó una correlación alta en gestaciones únicas y gemelares.
3. La medición del IAo puede realizarse tanto en el plano ecográfico transverso como en el longitudinal porque sus valores son intercambiables.
4. En relación a los valores de referencia de los parámetros hemodinámicos del IAo, entre las 19 - 40 semanas en gestaciones únicas y 19 - 36 en gemelares, se ha observado una ausencia de variación del IR con la edad gestacional y un ligero incremento del IP, siendo este incremento más llamativo para la Vmax. Esos datos son similares en los dos planos ecográficos estudiados.
5. La valoración del Doppler del IAo es útil para predecir el estado hemodinámico fetal tanto en gestaciones únicas como gemelares.
6. El perfil hemodinámico del IAo en el CIR por insuficiencia placentaria se altera mostrando valores más elevados del IP y velocidades más bajas que en los fetos NBPEG.
7. Un $IPIAo > P95$ para su edad gestacional es un marcador sensible y precoz de insuficiencia placentaria y de compromiso fetal, sirviendo como factor predictor de riesgo de presentar un feto pequeño.
8. Al comparar los fetos con BPEG y los NBPEG se ha encontrado que las diferencias entre los valores de los parámetros hemodinámicos son más marcadas en el caso del IAo y sobre todo en los embarazos gemelares.

9. En gestaciones únicas y gemelares las alteraciones del IAo en los fetos con bajo peso se relacionan significativamente con las alteraciones arteriales y venosas de otros territorios vasculares.
10. Las alteraciones del IAo, sobre todo la existencia de flujos retrógrados, se relacionan directa y significativamente con el deterioro metabólico fetal y con el riesgo de presentar un resultado perinatal adverso.
11. En fetos con CIR por insuficiencia placentaria tanto en gestaciones únicas como gemelares, cuyo parto ocurrió antes de las 30 semanas de embarazo, el seguimiento longitudinal de medidas ecográficas repetidas hasta cuatro semanas antes del parto mostró que el IAo tiende a alterarse antes que el DV.
12. En el análisis bivariante se ha observado que la capacidad predictiva del IAo, tanto para presentar un feto pequeño como para predecir un resultado perinatal adverso, es mayor en los modelos de las gestaciones gemelares. En estas gestaciones sirve además para identificar los fetos con mayor probabilidad de tener una discordancia de crecimiento.
13. Los fetos de madres con enfermedades relacionadas con insuficiencia placentaria tienden a presentar flujos más alterados en el IAo.
14. En el análisis multivariante se ha visto que los parámetros fluxométricos del IAo se asocian de forma independiente con el BPEG en las gestaciones únicas y gemelares.
15. En el análisis multivariante se ha observado también que el IPIAo se asocia de forma independiente con resultado perinatal adverso en gestaciones únicas, presentando una tendencia significativa en gemelares.
16. Mediante un diseño longitudinal de medidas ecográficas repetidas en gestaciones únicas se ha objetivado un aumento significativo del IP en la AU, IAo y DV, asociado a un mayor riesgo de tener un resultado perinatal adverso;

el DV es el vaso que muestra mayor asociación. Como resultado secundario se ha descrito una secuencia temporal del deterioro sucesivo de los parámetros fluxométricos en estos territorios vasculares, donde el IAo juega un papel relevante como marcador subagudo.

17. Después de todo lo expuesto se puede afirmar que el estudio del IAo es útil en la valoración hemodinámica de los fetos con restricción de crecimiento, sirviendo para discriminar su estado circulatorio, predecir el riesgo de morbimortalidad y decidir el momento de la extracción fetal.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

- ACOG 1995. Perinatal care at the threshold of viability. Committee Opinion No. 163. American College of Obstetricians and Gynecologist.
- ACOG 2000. Intrauterine Growth Restriction. *Practice Bulletin No.12*. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2000; 95, No.1.
- ALFIREVIC Z., STAMPALIJA T., GILLIAN ML. Ecografía Doppler umbilical y fetal en embarazos de alto riesgo (Revision Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus* 2010 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2010 Issue 1 Art no. CD007529. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- ANANTH, C. V., DEMISSIE, K. & HANLEY, M. L. 2003. Birth weight discordancy and adverse perinatal outcomes among twin gestations in the United States: the effect of placental abruption. *Am J Obstet Gynecol*, 188, 954-60.
- ARABIN, B. & VAN EYCK, J. 2001. The role of ultrasound in multiple pregnancy. *Twin Res*, 4, 141-5.
- ARDUINI, D. & RIZZO, G. 1990. Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med*, 18, 165-72.
- BAHADO-SINGH RO, K. E., JEFFRES A, OZ U, DEREN O, COPEL J. 1999. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* , Mar 180, 750-756.
- BAJORIA, R., WEE, L. Y., ANWAR, S. & WARD, S. 1999. Outcome of twin pregnancies complicated by single intrauterine death in relation to vascular anatomy of the monochorionic placenta. *Hum Reprod*, 14, 2124-30.
- BARKER, D. J., GLUCKMAN, P. D., GODFREY, K. M., HARDING, J. E., OWENS, J. A. & ROBINSON, J. S. 1993. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*, 341, 938-41.
- BASCHAT, A. A. 2003. Integrated fetal testing in growth restriction: combining multivessel Doppler and biophysical parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 21, 1-8.
- BASCHAT, A. A. 2003. Relationship between placental blood flow resistance and precordial venous Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 22, 561-6.
- BASCHAT, A. A. 2004. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 23, 111-8.
- BASCHAT, A. A. 2004. Fetal responses to placental insufficiency: an update. *BJOG*, 111, 1031-41.
- BASCHAT, A. A. 2004. Pathophysiology of fetal growth restriction: implications for diagnosis and surveillance. *Obstet Gynecol Surv*, 59, 617-27.
- BASCHAT, A. A. 2006. The fetal circulation and essential organs-a new twist to an old tale. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 27, 349-54.

- BASCHAT, A. A. 2011. Examination of the fetal cardiovascular system. *Semin Fetal Neonatal Med*, 16, 2-12.
- BASCHAT, A. A. 2011. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37, 501-14.
- BASCHAT, A. A. 2011. Venous Doppler evaluation of the growth-restricted fetus. *Clin Perinatol*, 38, 103-12, vi.
- BASCHAT, A. A. 2007. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol*, 109, 253-61.
- BASCHAT, A. A. 2006. Doppler and biophysical assessment in growth restricted fetuses: distribution of test results. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 27, 41-7.
- BASCHAT, A. A. & GEMBRUCH, U. 2003. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 21, 124-7.
- BASCHAT, A. A., GEMBRUCH, U. & HARMAN, C. R. 2001. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 18, 571-7.
- BASCHAT, A. A., GEMBRUCH, U., REISS, I., GORTNER, L., WEINER, C. P. & HARMAN, C. R. 2000. Absent umbilical artery end-diastolic velocity in growth-restricted fetuses: a risk factor for neonatal thrombocytopenia. *Obstet Gynecol*, 96, 162-6.
- BASCHAT, A. A., GEMBRUCH, U., REISS, I., GORTNER, L., WEINER, C. P. & HARMAN, C. R. 2000. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 16, 407-13.
- BASCHAT, A. A., GEMBRUCH, U., WEINER, C. P. & HARMAN, C. R. 2003. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 22, 240-5.
- BASCHAT, A. A., GUCLU, S., KUSH, M. L., GEMBRUCH, U., WEINER, C. P. & HARMAN, C. R. 2004. Venous Doppler in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses with elevated placental blood flow resistance. *Am J Obstet Gynecol*, 191, 277-84.
- BASCHAT, A. A. & HARMAN, C. R. 2006. Venous Doppler in the assessment of fetal cardiovascular status. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 18, 156-63.
- BASCHAT, A. A. & HARMAN, C. R. 2007. Acute intrapartum twin-to-twin transfusion following successful fetoscopic laser ablation. *Am J Perinatol*, 24, 203-5.
- BASCHAT, A. A. & HARMAN, C. R. 2011. Discordance of arterial and venous flow velocity waveforms in severe placenta-based fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37, 369-70.
- BASCHAT, A. A. & HARMAN, C. R. 2011. Discordance of arterial and venous flow velocity waveforms in severe placenta-based fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37, 369-70.
- BASCHAT, A. A. & HECHER, K. 2004. Fetal growth restriction due to placental disease. *Semin*

- Perinatol*, 28, 67-80.
- BASCHAT, A. A. & ODIBO, A. O. 2011. Timing of delivery in fetal growth restriction and childhood development: some uncertainties remain. *Am J Obstet Gynecol*, 204, 2-3.
- BASCHAT, A. A. & WEINER, C. P. 2000. Umbilical artery Doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. *Am J Obstet Gynecol*, 182, 154-8.
- BATTAGLIA, F. C. & LUBCHENCO, L. O. 1967. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*, 71, 159-63.
- BLAND, J. M. & ALTMAN, D. G. 1986. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1, 307-10.
- BOERS K.E., BIJLENGA D., MOL B.W., LeCESSIE S. et al. Disproportionate Intrauterine Growth Intervention Trial at Term. The DIGITAT study. *BMC Pregnancy & Childbirth* 2007, 7:12.
- BONNIN, P., FOURON, J. C., TEYSSIER, G., SONESSON, S. E. & SKOLL, A. 1993. Quantitative assessment of circulatory changes in the fetal aortic isthmus during progressive increase of resistance to umbilical blood flow. *Circulation*, 88, 216-22.
- BONNIN, P., FOURON, J. C., TEYSSIER, G., SONESSON, S. E. & SKOLL, A. 1993. Quantitative assessment of circulatory changes in the fetal aortic isthmus during progressive increase of resistance to umbilical blood flow. *Circulation*, 88, 216-22.
- BRAZELTON, T. B. 2004. Preface. Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale. *Pediatrics*, 113, 632-3.
- BRICKER L, NEILSON JP. Ecografía doppler sistemática en el embarazo (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- BUCHBINDER A, S. B., CARITIS S, MACPHERSON C, HAUTH J, LINDHEIMER MD, KLEBANOFF M, VANDORSTEN P, LANDON M, PAUL R, MODOVNIK M, MEIS P, THURNAU G. National Institute of child health and human development network of Maternal-Fetal Medicine Units 2003. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(1):66.
- BUJOLD, E., ROBERGE, S., LACASSE, Y., BUREAU, M., AUDIBERT, F., MARCOUX, S., FOREST, J. C. & GIGUERE, Y. 2010. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 116, 402-14.
- CALLAGHAN, W. M., MACDORMAN, M. F., RASMUSSEN, S. A., QIN, C. & LACKRITZ, E. M. 2006. The contribution of preterm birth to infant mortality rates in the United States. *Pediatrics*, 118, 1566-73.
- CAMPBELL, D. M. & MACGILLIVRAY, I. 1999. Preeclampsia in twin pregnancies: incidence and outcome. *Hypertens Pregnancy*, 18, 197-207.
- CAMPBELL, S. & WILKIN, D. 1975. Ultrasonic measurement of fetal abdomen circumference in

- the estimation of fetal weight. *Br J Obstet Gynaecol*, 82, 689-97.
- CARVALHO, J. S. 2002. Re: Fetal aortic isthmus growth and morphology in late gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 20, 100-1; author reply 101.
- CHAUHAN, S. P., SCARDO, J. A., HAYES, E., ABUHAMAD, A. Z. & BERGHELLA, V. 2010. Twins: prevalence, problems, and preterm births. *Am J Obstet Gynecol*, 203, 305-15.
- COMAS, M., CRISPI, F., GOMEZ, O., PUERTO, B., FIGUERAS, F. & GRATACOS, E. 2011. Gestational age- and estimated fetal weight-adjusted reference ranges for myocardial tissue Doppler indices at 24-41 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37, 57-64.
- COSMI, E., AMBROSINI, G., D'ANTONA, D., SACCARDI, C. & MARI, G. 2005. Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol*, 106, 1240-5.
- COSMI, E., LITTA, P., ANDRISANI, A., DI LENARDO, L., FADDA, G. M. & AMBROSINI, G. 2005. Non-invasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to massive fetomaternal hemorrhage in a case of twin-twin transfusion syndrome treated with serial amnioreduction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 25, 415-6.
- CRISPI, F., COMAS, M., HERNANDEZ-ANDRADE, E., EIXARCH, E., GOMEZ, O., FIGUERAS, F. & GRATACOS, E. 2009. Does pre-eclampsia influence fetal cardiovascular function in early-onset intrauterine growth restriction? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 34, 660-5.
- CRUZ-MARTINEZ, R., FIGUERAS, F., HERNANDEZ-ANDRADE, E., BENAVIDES-SERRALDE, A. & GRATACOS, E. 2011. Normal reference ranges of fetal regional cerebral blood perfusion as measured by fractional moving blood volume. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37, 196-201.
- CRUZ-MARTINEZ, R., FIGUERAS, F., HERNANDEZ-ANDRADE, E., OROS, D. & GRATACOS, E. 2011. Changes in myocardial performance index, aortic isthmus and ductus venosus in term, small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 38,400-5
- CRUZ-MARTINEZ, R., FIGUERAS, F., JARAMILLO, J. J., MELER, E., MENDEZ, A., HERNANDEZ-ANDRADE, E. & GRATACOS, E. 2011. Learning curve for Doppler measurement of fetal modified myocardial performance index. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37, 158-62.
- DEL RIO, M., MARTINEZ, J. M., FIGUERAS, F., BENNASAR, M., PALACIO, M., GOMEZ, O., COLL, O., PUERTO, B. & CARARACH, V. 2005. Doppler assessment of fetal aortic isthmus blood flow in two different sonographic planes during the second half of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 26, 170-4.
- DEL RÍO, M. J., FIGUERAS F 2006. Reference ranges for Doppler parameters of the fetal aortic isthmus during de second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 28, 71-6.
- DEMISSIE, K., ANANTH, C. V., MARTIN, J., HANLEY, M. L., MACDORMAN, M. F. & RHOADS, G. G. 2002. Fetal and neonatal mortality among twin gestations in the United States: the role of intrapair birth weight discordance. *Obstet Gynecol*, 100, 474-80.

- DEMISSIE, K., ANANTH, C. V., MARTIN, J., HANLEY, M. L., MACDORMAN, M. F. & RHOADS, G. G. 2002. Fetal and neonatal mortality among twin gestations in the United States: the role of intrapair birth weight discordance. *Obstet Gynecol*, 100, 474-80.
- DEVOE, L. D. & WARE, D. J. 1995. Antenatal assessment of twin gestation. *Semin Perinatol*, 19, 413-23.
- DICKEY, R. P., TAYLOR, S. N., LU, P. Y., SARTOR, B. M., STORMENT, J. M., RYE, P. H., PELLETIER, W. D., ZENDER, J. L. & MATULICH, E. M. 2002. Spontaneous reduction of multiple pregnancy: incidence and effect on outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 186, 77-83.
- DIVON, M. Y. 1996. Umbilical artery Doppler velocimetry: clinical utility in high-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, 174, 10-4.
- DOCTOR, B. A., O'RIORDAN, M. A., KIRCHNER, H. L., SHAH, D. & HACK, M. 2001. Perinatal correlates and neonatal outcomes of small for gestational age infants born at term gestation. *Am J Obstet Gynecol*, 185, 652-9.
- EIXARCH, E., MELER, E., IRAOLA, A., ILLA, M., CRISPI, F., HERNANDEZ-ANDRADE, E., GRATACOS, E. & FIGUERAS, F. 2008. Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 32, 894-9.
- ERONEN, M., KARI, A., PESONEN, E., KAAJA, R., WALLGREN, E. I. & HALLMAN, M. 1993. Value of absent or retrograde end-diastolic flow in fetal aorta and umbilical artery as a predictor of perinatal outcome in pregnancy-induced hypertension. *Acta Paediatr*, 82, 919-24.
- EVERTSON, L. R., GAUTHIER, R. J., SCHIFRIN, B. S. & PAUL, R. H. 1979. Antepartum fetal heart rate testing. I. Evolution of the nonstress test. *Am J Obstet Gynecol*, 133, 29-33.
- EWER, A. K., TYLER, W., FRANCIS, A., DRINKALL, D. & GARDOSI, J. O. 2003. Excessive volume expansion and neonatal death in preterm infants born at 27-28 weeks gestation. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 17, 180-6.
- FERRAZZI, E., BOZZO, M., RIGANO, S., BELLOTTI, M., MORABITO, A., PARDI, G., BATTAGLIA, F. C. & GALAN, H. L. 2002. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 19, 140-6.
- FICK, A. L., FELDSTEIN, V. A., NORTON, M. E., WASSEL FYR, C., CAUGHEY, A. B. & MACHIN, G. A. 2006. Unequal placental sharing and birth weight discordance in monozygotic diamniotic twins. *Am J Obstet Gynecol*, 195, 178-83.
- FIGUERAS, F., BENAVIDES, A., DEL RIO, M., CRISPI, F., EIXARCH, E., MARTINEZ, J. M., HERNANDEZ-ANDRADE, E. & GRATACOS, E. 2009. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 33, 39-43.
- FIGUERAS, F., CRUZ-MARTINEZ, R., SANZ-CORTES, M., ARRANZ, A., ILLA, M., BOTET, F., COSTAS-MORAGAS, C. & GRATACOS, E. 2011. Neurobehavioral outcomes in preterm,

- growth-restricted infants with and without prenatal advanced signs of brain-sparing. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 38, 288-94.
- FIGUERAS, F., EIXARCH, E., GRATACOS, E. & GARDOSI, J. 2008. Predictiveness of antenatal umbilical artery Doppler for adverse pregnancy outcome in small-for-gestational-age babies according to customised birthweight centiles: population-based study. *BJOG*, 115, 590-4.
- FIGUERAS, F., EIXARCH, E., MELER, E., IRAOLA, A., FIGUERAS, J., PUERTO, B. & GRATACOS, E. 2008. Small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler have suboptimal perinatal and neurodevelopmental outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 136, 34-8.
- FIGUERAS, F., FIGUERAS, J., MELER, E., EIXARCH, E., COLL, O., GRATACOS, E., GARDOSI, J. & CARBONELL, X. 2007. Customised birthweight standards accurately predict perinatal morbidity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 92, F277-80.
- FIGUERAS, F. & GARDOSI, J. 2011. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol*, 204, 288-300.
- FIGUERAS, F., MELER, E., EIXARCH, E., FRANCIS, A., COLL, O., GRATACOS, E. & GARDOSI, J. 2008. Association of smoking during pregnancy and fetal growth restriction: subgroups of higher susceptibility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 138, 171-5.
- FIGUERAS, F., MELER, E., IRAOLA, A., EIXARCH, E., COLL, O., FIGUERAS, J., FRANCIS, A., GRATACOS, E. & GARDOSI, J. 2008. Customized birthweight standards for a Spanish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 136, 20-4.
- FOURON, J. C. 2003. The unrecognized physiological and clinical significance of the fetal aortic isthmus. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 22, 441-7.
- FOURON, J. C., GOSSELIN, J., RABOISSON, M. J., LAMOUREUX, J., TISON, C. A., FOURON, C. & HUDON, L. 2005. The relationship between an aortic isthmus blood flow velocity index and the postnatal neurodevelopmental status of fetuses with placental circulatory insufficiency. *Am J Obstet Gynecol*, 192, 497-503.
- FOURON, J. C., SILES, A., MONTANARI, L., MORIN, L., VILLE, Y., MIVELAZ, Y., PROULX, F., BUREAU, N., BIGRAS, J. L. & BRASSARD, M. 2009. Feasibility and reliability of Doppler flow recordings in the fetal aortic isthmus: a multicenter evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 33, 690-3.
- FOURON, J. C., TEYSSIER, G., MAROTO, E., LESSARD, M. & MARQUETTE, G. 1991. Diastolic circulatory dynamics in the presence of elevated placental resistance and retrograde diastolic flow in the umbilical artery: a Doppler echographic study in lambs. *Am J Obstet Gynecol*, 164, 195-203.
- FOURON, J. C., ZARELLI, M., DRBLIK, P. & LESSARD, M. 1994. Flow velocity profile of the fetal aortic isthmus through normal gestation. *Am J Cardiol*, 74, 483-6.
- FROEN, J. F., ARNESTAD, M., FREY, K., VEGE, A., SAUGSTAD, O. D. & STRAY-PEDERSEN, B. 2001. Risk factors for sudden intrauterine unexplained death: epidemiologic

- characteristics of singleton cases in Oslo, Norway, 1986-1995. *Am J Obstet Gynecol*, 184, 694-702.
- GARDOSI, J. 2009. Intrauterine growth restriction: new standards for assessing adverse outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 23, 741-9.
- GARDOSI, J. 2011. Clinical strategies for improving the detection of fetal growth restriction. *Clin Perinatol*, 38, 21-31.
- GARDOSI, J., FIGUERAS, F., CLAUSSE, B. & FRANCIS, A. 2011. The customised growth potential: an international research tool to study the epidemiology of fetal growth. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 25, 2-10.
- GARDOSI, J., KADY, S. M., MCGEOWN, P., FRANCIS, A. & TONKS, A. 2005. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ*, 331, 1113-7.
- GARDOSI, J. O. 2005. Prematurity and fetal growth restriction. *Early Hum Dev*, 81, 43-9.
- GEMBRUCH, U. & BASCHAT, A. A. 2000. Circulatory effects of acute bradycardia in the human fetus as studied by Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 15, 424-7.
- GILBERT, W. M. & DANIELSEN, B. 2003. Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*, 188, 1596-9; discussion 1599-601.
- GLINIANAIA, S. V., RANKIN, J. & WRIGHT, C. 2008. Congenital anomalies in twins: a register-based study. *Hum Reprod*, 23, 1306-11.
- GONZÁLEZ-GONZÁLEZ NL, M. V., JIMÉNEZ A. 2004. Base de datos perinatales nacionales. *Prog Obstet Ginecol*, 49, 645-55.
- GRAMPELLINI, D., FOLLI, M. C., RABONI, S., VADORA, E. & MERIALDI, A. 1992. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol*, 79, 416-20.
- GRATACOS, E. 2009. The problem of predicting neurological outcome in early-onset intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 33, 5-7.
- GRIT 2003. A randomized trial of timed delivery for the compromised fetus: Short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG*, 110, 27-32.
- HAUTH, J. C., EWELL, M. G., LEVINE, R. J., ESTERLITZ, J. R., SIBAI, B., CURET, L. B., CATALANO, P. M. & MORRIS, C. D. 2000. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol*, 95, 24-8.
- HECHER, K., BILARDO, C. M., STIGTER, R. H., VILLE, Y., HACKELOER, B. J., KOK, H. J., SENAT, M. V. & VISSER, G. H. 2001. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 18, 564-70.
- HEGEMAN, M. A., BEKEDAM, D. J., BLOEMENKAMP, K. W., KWEE, A., PAPTSONIS, D. N., VAN DER POST, J. A., LIM, A. C., SCHEEPERS, H. C., WILLEKES, C., DUVEKOT, J. J., SPAANDERMAN, M., PORATH, M., VAN EYCK, J., HAAK, M. C., VAN PAMPUS, M. G., BRUINSE, H. W. & MOL, B. W. 2009. Pessaries in multiple pregnancy as a prevention of

- preterm birth: the ProTwin Trial. *BMC Pregnancy Childbirth*, 9, 44.
- HERSHKOVITZ, R., KINGDOM, J. C., GEARY, M. & RODECK, C. H. 2000. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 15, 209-12.
- HILL, L. M., GUZICK, D., CHENEVEY, P., BOYLES, D. & NEDZESKY, P. 1994. The sonographic assessment of twin growth discordancy. *Obstet Gynecol*, 84, 501-4.
- HOYERT, D. L., HERON, M. P., MURPHY, S. L. & KUNG, H. C. 2006. Deaths: final data for 2003. *Natl Vital Stat Rep*, 54, 1-120.
- HOYERT, D. L., MATHEWS, T. J., MENACKER, F., STROBINO, D. M. & GUYER, B. 2006. Annual summary of vital statistics: 2004. *Pediatrics*, 117, 168-83.
- HUANG, D. Y., USHER, R. H., KRAMER, M. S., YANG, H., MORIN, L. & FRETTS, R. C. 2000. Determinants of unexplained antepartum fetal deaths. *Obstet Gynecol*, 95, 215-21.
- JARVIS, S., GLINIANAIA, S. V., TORRIOLI, M. G., PLATT, M. J., MICELI, M., JOUK, P. S., JOHNSON, A., HUTTON, J., HEMMING, K., HAGBERG, G., DOLK, H. & CHALMERS, J. 2003. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births: European collaborative study. *Lancet*, 362, 1106-11.
- KARSDORP, V. H., VAN VUGT, J. M., VAN GEIJN, H. P., KOSTENSE, P. J., ARDUINI, D., MONTENEGRO, N. & TODROS, T. 1994. Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. *Lancet*, 344, 1664-8.
- KAUKOLA, T., RASANEN, J., HERVA, R., PATEL, D. D. & HALLMAN, M. 2005. Suboptimal neurodevelopment in very preterm infants is related to fetal cardiovascular compromise in placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol*, 193, 414-20.
- KHAMMASH, H., PERLMAN, M., WOJTULEWICZ, J. & DUNN, M. 1993. Surfactant therapy in full-term neonates with severe respiratory failure. *Pediatrics*, 92, 135-9.
- KHOURY, M. J., ERICKSON, J. D., CORDERO, J. F. & MCCARTHY, B. J. 1988. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics*, 82, 83-90.
- KILBY, M. D., GOVIND, A. & O'BRIEN, P. M. 1994. Outcome of twin pregnancies complicated by a single intrauterine death: a comparison with viable twin pregnancies. *Obstet Gynecol*, 84, 107-9.
- KINGDOM, J. C., NEVO, O. & MURPHY, K. E. 2005. Discordant growth in twins. *Prenat Diagn*, 25, 759-65.
- KLEIN, K., RODE, L., NICOLAIDES, K., KRAMPL-BETTELHEIM, E. & TABOR, A. 2011. Vaginal micronized progesterone and the risk of preterm delivery in high-risk twin pregnancies - secondary analysis of a placebo-controlled randomized trial and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 38, 281-7.
- LALOR JG, FAWOLE B, ALFIREVIC Z, DEVANE D. 2008. Perfil biofísico para la evaluación fetal en embarazos de alto riesgo (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update->

- software.com. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- LANDIS, J. R. & KOCH, G. G. 1977. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33, 159-74.
- LEES, C. & BAUMGARTNER, H. 2005. The TRUFFLE study--a collaborative publicly funded project from concept to reality: how to negotiate an ethical, administrative and funding obstacle course in the European Union. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 25, 105-7.
- LESTER, B. M., TRONICK, E. Z. & BRAZELTON, T. B. 2004. The Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale procedures. *Pediatrics*, 113, 641-67.
- LINDQVIST, P. G. & MOLIN, J. 2005. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 25, 258-64.
- LUKE, B., BROWN, M. B., NUGENT, C., GONZALEZ-QUINTERO, V. H., WITTER, F. R. & NEWMAN, R. B. 2004. Risk factors for adverse outcomes in spontaneous versus assisted conception twin pregnancies. *Fertil Steril*, 81, 315-9.
- MAKIKALLIO, K. 2008. Is it time to add aortic isthmus evaluation to the repertoire of Doppler investigations for placental insufficiency? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 31, 6-9.
- MAKIKALLIO, K., JOUPPILA, P. & RASANEN, J. 2002. Retrograde net blood flow in the aortic isthmus in relation to human fetal arterial and venous circulations. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 19, 147-52.
- MAKIKALLIO, K., JOUPPILA, P. & RASANEN, J. 2003. Retrograde aortic isthmus net blood flow and human fetal cardiac function in placental insufficiency. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 22, 351-7.
- MAKIKALLIO, K., RASANEN, J., MAKIKALLIO, T., VUOLTEENAHO, O. & HUHTA, J. C. 2008. Human fetal cardiovascular profile score and neonatal outcome in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 31, 48-54.
- MANNING, F. A., SNIJDERS, R., HARMAN, C. R., NICOLAIDES, K., MENTICOGLU, S. & MORRISON, I. 1993. Fetal biophysical profile score. VI. Correlation with antepartum umbilical venous fetal pH. *Am J Obstet Gynecol*, 169, 755-63.
- MARI, G., ABUHAMAD, A. Z., KELLER, M., VERPAIROJKIT, B., MENT, L. & COPEL, J. A. 1996. Is the fetal brain-sparing effect a risk factor for the development of intraventricular hemorrhage in the preterm infant? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 8, 329-32.
- MARI G, D. R., CARPENTER RL ET AL. COLLABORATIVE GROUP FOR DOPPLER ASSESSMENT OF THE BLOOD VELOCITY IN ANEMIC FETUSES. 2000. Non-invasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med*, 342, 9-14.
- MARTIN JA, HAMILTON BE, SUTTON PD et al. 2009. Births: Final data for 2006. National vital statistics reports; vol 57 no7. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2009.
- MARTIN, J. A., KUNG, H. C., MATHEWS, T. J., HOYERT, D. L., STROBINO, D. M., GUYER, B. & SUTTON, S. R. 2008. Annual summary of vital statistics: 2006. *Pediatrics*, 121, 788-

801.

- MATHEWS, T. J., MININO, A. M., OSTERMAN, M. J., STROBINO, D. M. & GUYER, B. 2011. Annual summary of vital statistics: 2008. *Pediatrics*, 127, 146-57.
- MCCOWAN, L. M., PRYOR, J. & HARDING, J. E. 2002. Perinatal predictors of neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age children at 18 months of age. *Am J Obstet Gynecol*, 186, 1069-75.
- MCINTIRE, D. D., BLOOM, S. L., CASEY, B. M. & LEVENO, K. J. 1999. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med*, 340, 1234-8.
- MISRA, D., ANANTH, CV. 2002. Infant mortality among singletons and twins in the United States during 2 decades: effects of maternal age. *Pediatrics* 110, 1163.
- MONGELLI, M., EK, S. & TAMBYRAJIA, R. 1998. Screening for fetal growth restriction: a mathematical model of the effect of time interval and ultrasound error. *Obstet Gynecol*, 92, 908-12.
- NEILSON JP, ALFIREVIC Z. Ecografía Doppler para la evaluación fetal en embarazos de alto riesgo (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- NICOLINI, U. & POBLETE, A. 1999. Single intrauterine death in monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 14, 297-301.
- NOMIYAMA, M., UEDA, Y., TOYOTA, Y. & KAWANO, H. 2002. Fetal aortic isthmus growth and morphology in late gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 19, 153-7.
- OROS, D., FIGUERAS, F., CRUZ-MARTINEZ, R., MELER, E., MUNMANY, M. & GRATACOS, E. 2011. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37, 191-5.
- OROS D, F. F., PADILLA N, HERNANDEZ-ANDRADE E, GRATACÓS E. 2007. Anterior cerebral artery improves the prediction of adverse perinatal outcome in small for gestational age fetuses with normal umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 30, 456-546.
- ORTIBUS, E., LOPRIORE, E., DEPREST, J., VANDENBUSSCHE, F. P., WALTHER, F. J., DIEMERT, A., HECHER, K., LAGAE, L., DE COCK, P., LEWI, P. J. & LEWI, L. 2009. The pregnancy and long-term neurodevelopmental outcome of monochorionic diamniotic twin gestations: a multicenter prospective cohort study from the first trimester onward. *Am J Obstet Gynecol*, 200, 494 e1-8.
- OTT, W., DOYLE, S. 1984. Ultrasonic diagnosis of altered fetal growth by use of a normal ultrasonic fetal weight curve. *Obstet Gynecol* 63, 201.
- OTT, W. J. 2000. Intrauterine growth restriction and Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med*, 19, 661-5; quiz 667.
- PASQUINI, L., MELLANDER, M., SEALE, A., MATSUI, H., ROUGHTON, M., HO, S. Y. & GARDINER, H. M. 2007. Z-scores of the fetal aortic isthmus and duct: an aid to

- assessing arch hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 29, 628-33.
- PASSING, H. & BABLOK, W. 1984. Comparison of several regression procedures for method comparison studies and determination of sample sizes. Application of linear regression procedures for method comparison studies in Clinical Chemistry, Part II. *J Clin Chem Clin Biochem*, 22, 431-45.
- PEDIATRICS, A. A. O. 2007. Abstracts of the American Academy of Pediatrics Section on Cardiology and Cardiac Surgery-2007 AAP National Conference and Exhibition. October 26-27, 2007. *Congenit Heart Dis*, 2, 363-82.
- PETERSEN, S. G., WONG, S. F., URS, P., GRAY, P. H. & GARDENER, G. J. 2009. Early onset, severe fetal growth restriction with absent or reversed end-diastolic flow velocity waveform in the umbilical artery: perinatal and long-term outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 49, 45-51.
- PINTADO M, DE LEÓN-LUIS J, ORTIZ L, CLAVERO J. Percentiles de peso por edad gestacional en recién nacidos de gestaciones gemelares en un Hospital Terciario de Madrid. En: Diploma de Estudios Avanzados FdMDdOyGUCdM, ed. Madrid, 2006.
- QUINTERO, R. A., MORALES, W. J., ALLEN, M. H., BORNICK, P. W., JOHNSON, P. K. & KRUGER, M. 1999. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol*, 19, 550-5.
- REDMAN, M. E., BLACKWELL, S. C., REFUERZO, J. S., KRUGER, M., NACCASHA, N., HASSAN, S. S. & BERRY, S. M. 2002. The ninety-fifth percentile for growth discordance predicts complications of twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 187, 667-71.
- RESNIK, R. 2011. Fetal growth restriction. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
- RIGANO, S., BOZZO, M., FERRAZZI, E., BELLOTTI, M., BATTAGLIA, F. C. & GALAN, H. L. 2001. Early and persistent reduction in umbilical vein blood flow in the growth-restricted fetus: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol*, 185, 834-8.
- RIZZO, G., CAPPONI, A., TALONE, P. E., ARDUINI, D. & ROMANINI, C. 1996. Doppler indices from inferior vena cava and ductus venosus in predicting pH and oxygen tension in umbilical blood at cordocentesis in growth-retarded fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 7, 401-10.
- RIZZO G, C. A., VENDOLA M, PIETROLUCCI ME, ARDUINI D. 2008. Use of the 3-vessels view to record Doppler velocity waveforms from the aortic isthmus in normally grown and grown-restricted fetuses. *J Ultrasound Med*, 27, 1617-1622.
- ROBAINA-CASTELLANOS, G. R., RIESGO-RODRIGUEZ, S. & ROBAINA-CASTELLANOS, M. S. 2007. Definition and classification of cerebral palsy: a problem that has already been solved?. *Rev Neurol*, 45, 110-7.
- RODE, L., KLEIN, K., NICOLAIDES, K., KRAMPL-BETTELHEIM, E. & TABOR, A. 2011. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): A multicentre randomised placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronised progesterone. *Ultrasound*

- Obstet Gynecol*, 38, 272-80.
- ROLDAN A. Curvas de peso fetal en función de la edad gestacional. *Acta Ginecol* 62:41-6.
- ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS. *The investigation and Management of the Small for Gestational Age*. Evidence-based Clinical Guideline No. 31. London: RCOG; 2002.
- ROYSTON, P. & WRIGHT, E. M. 1998. How to construct 'normal ranges' for fetal variables. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 11, 30-8.
- RUSKAMP, J., FOURON, J. C., GOSSELIN, J., RABOISSON, M. J., INFANTE-RIVARD, C. & PROULX, F. 2003. Reference values for an index of fetal aortic isthmus blood flow during the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 21, 441-4.
- SCHWARZE, A., GEMBRUCH, U., KRAPP, M., KATALINIC, A., GERMER, U. & AXTFLIEDNER, R. 2005. Qualitative venous Doppler flow waveform analysis in preterm intrauterine growth-restricted fetuses with ARED flow in the umbilical artery--correlation with short-term outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 25, 573-9.
- SERRA V., BELLVER J., MOULDEN M., REDMAN C.W. 2009. Computerized analysis of normal fetal heart rate pattern throughout gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 34 (1), 74-9.
- SIBAI, B. M. 2003. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 102, 181-92.
- SILVA, P. D., MAHAIRAS, G., SCHAPER, A. M. & SCHAUBERGER, C. W. 1990. Early crown-rump length. A good predictor of gestational age. *J Reprod Med*, 35, 641-4.
- SNIJDERS, R. J., SHERROD, C., GOSDEN, C. M. & NICOLAIDES, K. H. 1993. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*, 168, 547-55.
- SURKAN, P. J., STEPHANSSON, O., DICKMAN, P. W. & CNATTINGIUS, S. 2004. Previous preterm and small-for-gestational-age births and the subsequent risk of stillbirth. *N Engl J Med*, 350, 777-85.
- MARTIN JA, HAMILTON BE, SUTTON PD, VENTURA SJ, MENACKER F, KIRMEYER S, MUNSON ML. Births: Final data for 2005. National vital statistics reports; vol 56 no 6. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2007.
- THIBEAULT, D. W., HALL, F. K., SHEEHAN, M. B. & HALL, R. T. 1984. Postasphyxial lung disease in newborn infants with severe perinatal acidosis. *Am J Obstet Gynecol*, 150, 393-9.
- TRUDINGER, B. J., COOK, C. M., GILES, W. B., NG, S., FONG, E., CONNELLY, A. & WILCOX, W. 1991. Fetal umbilical artery velocity waveforms and subsequent neonatal outcome. *Br J Obstet Gynaecol*, 98, 378-84.
- TURAN, O. M., TURAN, S., BERG, C., GEMBRUCH, U., NICOLAIDES, K. H., HARMAN, C. R. & BASCHAT, A. A. 2011. The duration of persistent abnormal ductus venosus flow and its impact on perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 38, 295-302.

- TURAN, O. M., TURAN, S., GUNGOR, S., BERG, C., MOYANO, D., GEMBRUCH, U., NICOLAIDES, K. H., HARMAN, C. R. & BASCHAT, A. A. 2008. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 32, 160-7.
- VALCAMONICO, A., DANTI, L., FRUSCA, T., SOREGAROLI, M., ZUCCA, S., ABRAMI, F. & TIBERTI, A. 1994. Absent end-diastolic velocity in umbilical artery: risk of neonatal morbidity and brain damage. *Am J Obstet Gynecol*, 170, 796-801.
- VALSKY, D. V., MARTINEZ-SERRANO, M. J., SANZ, M., EIXARCH, E., ACOSTA, E. R., MARTINEZ, J. M., PUERTO, B. & GRATACOS, E. 2011. Cord occlusion followed by laser cord transection in monochorionic monoamniotic discordant twins. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37, 684-8.
- YAGEL, S., COHEN, S. M. & ACHIRON, R. 2001. Examination of the fetal heart by five short-axis views: a proposed screening method for comprehensive cardiac evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 17, 367-9.

ANEXOS

9.1. ANEXOS - CONSENTIMIENTO INFORMADO

Documento de consentimiento informado

Valor del Doppler del istmo aórtico para predecir el estado hemodinámico fetal en gestaciones únicas y gemelares. Aplicación clínica en fetos con crecimiento intrauterino restringido

En este estudio se pretende conocer el valor del Doppler del istmo aórtico (IAo) para predecir el estado de bienestar del feto basándose en parámetros circulatorios. La aplicación del Doppler se le realizará durante un estudio ecográfico estando garantizada tanto la seguridad de la madre como la del feto.

El IAo fetal es la única conexión arterial entre el ventrículo cardiaco derecho y el izquierdo. Este trabajo pretende establecer las curvas de normalidad de los parámetros Doppler del IAo para embarazos únicos y gemelares. Estudiaremos también los cambios en el IAo de los fetos con crecimiento intrauterino restringido. Evaluaremos la capacidad del IAo para identificar los fetos con mayor riesgo de tener un mal resultado perinatal. Después del parto se recogerán los datos pertinentes del recién nacido para establecer su correlación con los valores del Doppler sin que esto suponga ningún estudio adicional para su hijo. Estudiaremos la evolución del niño al nacimiento, pudiendo contactar con usted telefónicamente para completar alguna información.

La participación en el estudio tiene carácter voluntario pudiendo retirarse en cualquier momento sin perjuicio alguno para su asistencia médica. Dado que el estudio se realiza para investigar futuras herramientas en la asistencia clínica, dicha información no será prioritaria en la toma de decisiones de su embarazo actual. Los datos del estudio son confidenciales y sólo tendrán acceso a ellas los investigadores y el personal encargado de garantizar la calidad de los datos y el análisis de los mismos. Los nombres de los participantes no aparecerán en ninguna información ni publicación sobre el estudio. Su información personal no estará disponible al público cumpliendo lo establecido en la Ley

Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de datos de Carácter Personal.

Nombre y apellidos de la paciente:

DNI:

Conozco y entiendo el procedimiento de investigación descrito en esta hoja de información de la cual tengo una copia. Me han aclarado las dudas que he planteado de forma satisfactoria. Se me han explicado los posibles riesgos y beneficios que puedo obtener con la participación en el mismo. Me han asegurado que la información que se recoja sobre mi hijo o sobre mí es confidencial y no será utilizada para otros fines sin mi permiso. Entiendo que puedo abandonar el estudio en cualquier momento sin que esto afecte a la calidad de la asistencia médica de mi embarazo. De esta forma consiento participar en el estudio "Valor del Doppler del istmo aórtico para predecir el estado hemodinámico fetal en gestaciones únicas y gemelares. Aplicación clínica en fetos con crecimiento intrauterino restringido".

Nombre y apellidos del médico:

Número de colegiado:

Firma del médico:

Firma de la paciente:

Nombre y teléfono de la persona de contacto:

Fecha y lugar del estudio:

REVOCACIÓN

Nombre y apellidos de la paciente:

DNI:

Revoco el consentimiento prestado en fecha.....

para mi participación en el estudio "Valor del Doppler del istmo aórtico para predecir el estado hemodinámico fetal en gestaciones únicas y gemelares. Aplicación clínica en fetos con crecimiento intrauterino restringido".

En (Lugar y fecha)

Firma del médico:

Firma de la paciente:

9.2. PRODUCCIÓN BIBLIOGRÁFICA RELACIONADAS CON ESTA MEMORIA

1. Juan De Leon-Luis, Francisco Gamez, Raquel Martin, Pilar Pintado, Maria José Rodríguez, Eugenia Antolin, Ricardo Perez, Luis Ortiz, and Joaquin Santolaya-Forgas. Doppler assessment of the Aortic Isthmus in concordant twins. 57 Annual Meeting Society for Gynecologic Investigation. Orlando, 24-27 de marzo de 2010. Publicado en Reproductive Sciences. Vol.17, No.3 (Supplement), March 2010: 813.
2. Francisco Gámez, Juan De Leon-Luis, Maria José Rodríguez, Pilar Pintado, Ricardo Perez, Yinka Oyelese, Robert Egerman, Giancarlo Mari, Luis Ortiz, and Joaquin Santolaya-Forgas. Blood velocity wave form analysis of the aortic isthmus during the second half of gestation using longitudinal and transverse views of the fetal upper mediastinum. 57 Annual Meeting Society for Gynecologic Investigation. Orlando, 24-27 de marzo de 2010. Publicado en Vol.17, No.3 (Supplement), March 2010: 814.
3. Martín Alonso R, Pereda Ríos A, Gámez Alderete F, Rodríguez Suárez MJ, León Luis JA. Análisis comparativo de los parámetros dopler del istmo aórtico fetal en gestaciones únicas vs gemelares. XXII Congreso Nacional de la Sección de Medicina Perinatal de la SEGO. Bilbao, 10-12 de noviembre de 2010.
4. MJ Rodríguez, F. Gámez, J. León, JM Tenías, P Pintado, R. Martín, J. García, MM Rodríguez. Correlation between Doppler parameters of the fetal aortic isthmus and other arterial parameters in intrauterine growth restricted fetuses. 10th World Congress in Fetal Medicine. Malta, 26-30 June 2011.
5. MJ Rodríguez, J. León, F. Gámez, JM Tenías, P Pintado, R. Martín, J. García, MM Rodríguez. Differences in hemodynamic parameters of the fetal aortic isthmus in weight discordants twins. 10th World Congress in Fetal Medicine. Malta, 26-30 June 2011.

6. Rodríguez Suárez María José, Gámez Alderete Francisco, León Luis Juan Antonio, Tenías Burillo José María, Pintado Recarte Pilar, Ortiz Quintana Luis. Evaluación del bajo peso fetal como factor asociado a la mortalidad fetal antenatal y postnatal. 27 Congreso Nacional de Ecografía Obstétrica Ginecológica SESEGO. Madrid, 17-19 de Mayo de 2012.

9.3. RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS

RELACIÓN DE TABLAS INCLUIDAS EN EL TEXTO

Tabla 1. Causas más frecuentes del déficit de crecimiento fetal.

Tabla 2. Protocolo de estudio durante la gestación ante un feto con PFE < P10.

Tabla 3. Clasificación y manejo de las gestaciones con CIR.

Tabla 4. Criterios de Landis y Koch para la estimación de concordancias.

Tabla 5. Variables clínicas maternas.

Tabla 6. Variables clínicas fetales.

Tabla 7. Variables clínicas perinatales en gestaciones únicas.

Tabla 8. Variables clínicas perinatales en gestaciones gemelares.

Tabla 9. Concordancia intraobservador entre mediciones repetidas del IAo.

Tabla 10. Concordancia entre los planos longitudinal y transversal.

Tabla 11. Intercambiabilidad entre los planos longitudinal y transversal del IAo.

Tabla 12. Ecuaciones de regresión utilizadas para las estimaciones de los valores esperados en relación a la edad gestacional.

Tabla 13. Tamaños muestrales, polinomios seleccionados y modelización de residuos en la construcción de nomogramas de los parámetros del IAo en gestaciones únicas.

Tablas 14-19. Valores predichos y límites intervalos de normalidad en gestaciones únicas.

Tabla 20. Tamaños muestrales, polinomios seleccionados y modelización de residuos en la construcción de nomogramas de los parámetros del IAo en gemelares.

Tablas 21-26. Valores predichos y límites de intervalos de normalidad en gemelos.

Tabla 27. Comparación de parámetros hemodinámicos entre fetos BPEG y NBPEG en gestaciones únicas.

Tabla 28. Comparación de parámetros hemodinámicos entre fetos BPEG y NBPEG en gestaciones gemelares.

Tabla 29. Matriz de correlaciones en gestaciones únicas.

Tabla 30. Matriz de correlaciones en gestaciones gemelares.

Tabla 31. Valores del IAo respecto al IP de la AU en gestaciones únicas.

Tabla 32. Valores del IAo respecto al IP de la AU en gemelares.

Tabla 33. Relación IAo-AU en fetos BPEG de gestaciones únicas.

Tabla 34. Relación IAo-AU en fetos BPEG de gemelares.

Tabla 35. Relación del IAo fetal con el DV en gestaciones únicas.

Tabla 36. Relación del IAo fetal con el DV en gestaciones gemelares.

Tabla 37. Evolución temporal de los IP en fetos con NBPEG vs BPEG.

Tabla 38. Relación entre la discordancia de pesos en gemelares y el IAo fetal.

Tabla 39. Relación entre patología materna y alteraciones del IAo fetal.

Tabla 40. Factores de riesgos independientes para ser caso (gestaciones únicas).

Tabla 41. Factores de riesgos independientes para ser caso (gamelares).

Tabla 42. Descripción de los casos de muerte fetal anteparto.

Tabla 43. Descripción de los casos de muerte postnatal.

Tabla 44. Resultados perinatales adversos en gestaciones únicas.

Tabla 45. Resultados perinatales adversos en gemelares.

Tabla 46. Asociación entre Doppler y resultado perinatal adverso. Embarazos únicos.

Tabla 47. Asociación entre Doppler y resultado perinatal adverso en gemelares.

Tabla 48. Parámetros hemodinámicos y resultado perinatal adverso.

Tabla 49. Alteraciones cualitativas y resultado perinatal adverso. Embarazos únicos.

Tabla 50. Alteraciones cualitativas y resultado perinatal adverso en gemelares.

Tabla 51. Modelos GEE para el IP en fetos con con BPEG.

Tabla 52. Modelos GEE para componente cualitativo en BPEG.

RELACIÓN DE FIGURAS INCLUIDAS EN EL TEXTO

Figura 1. Situación anatómica del istmo aórtico fetal en un feto de 19 semanas.

Figura 2. Esquema y características de la circulación fetal.

Figura 3: Flujo del IAo durante ciclo cardíaco y localización en un plano longitudinal.

Figura 4: Localización del IAo fetal en un plano ecográfico transverso.

Figura 5. Comienzo de la circulación uteroplacentaria.

Figura 6. Invasión trofoblásticas inadecuada e insuficiencia placentaria.

Figura 7. Respuesta fetal ante la persistencia del déficit de oxígeno.

Figura 8. Evolución de la hipoxemia a la asfixia fetal.

Figura 9. Durante la adaptación fetal a la hipoxia, estadios preclínico y clínico, observamos cambios que afectan fundamentalmente a los territorios arteriales.

Figura 10. En la fase de deterioro fetal observamos cambios arteriales y venosos.

Figura 11. Flujo normal (izquierda) y reverso (derecha) a nivel de la arteria AU.

Figura 12. Flujo normal en el Polígono de Willis y de la ACM.

Figura 13. Flujo normal (izquierda) y reverso (derecha) a nivel del DV.

Figura 14. Flujo normal (izquierda) y pulsátil (derecha) a nivel de la VU.

Figura 15. Diagrama de flujo de la cohorte de estudio.

Figura 16. Diagramas de Bland-Altman para IP y Vmax del IAo en embarazos únicos.

Figura 17. Diagrama de flujo de la población participante en los nomogramas.

Figuras 18- 23. Nomogramas gestaciones únicas.

Figuras 24-29. Nomogramas gestaciones gemelares.

Figura 30. Valores de z-score para IAo y DV en embarazos únicos.

Figura 31. Valores de z-score para IAo y DV en embarazos gemelares.

Figura 32. Análisis descriptivo de la cohorte perinatal.

9.4. RESUMEN / ABSTRACT

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El crecimiento intrauterino restringido debido a insuficiencia placentaria representa uno de los grandes retos de la Medicina Fetal por su asociación con los resultados perinatales adversos. El estudio ecográfico-Doppler se ha convertido en la prueba más útil para el diagnóstico y seguimiento de estos fetos. Sin embargo los conocimientos actuales son insuficientes en muchas ocasiones para decidir el momento óptimo de la extracción fetal, único tratamiento de la insuficiencia placentaria.

PALABRAS CLAVE

Istmo aórtico fetal, Doppler fetal, crecimiento intrauterino restringido

OBJETIVO

Valorar la utilidad del IAo (IAo) como parámetro hemodinámico fetal y establecer sus valores de referencia en gestaciones únicas y gemelares. Asimismo se evalúa la capacidad predictiva del Doppler del IAo para identificar los fetos con crecimiento restringido que tienen mayor riesgo de presentar un resultado perinatal adverso.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se presenta un estudio observacional desarrollado en dos fases: *descriptiva* (diseño transversal basado en las mediciones ecográficas) e *inferencial* (diseño longitudinal de cohortes prospectivo relacionando los hallazgos ecográficos con los resultados perinatales). Estudiamos 1267 fetos, 891 únicos y 376 gemelos. Esta muestra nos permitió valorar las características del flujo del IAo, estudiar su reproducibilidad, realizar un análisis de concordancias y establecer las curvas de normalidad de sus parámetros. También estudiamos la relación del IAo con los territorios vasculares de mayor utilidad clínica y evaluamos sus cambios en los fetos con crecimiento restringido. Valoramos la relación del IAo con los resultados perinatales obtenidos, registrando todos los niños que ingresaron en

Pediatría hasta el alta o el fallecimiento. Finalmente desarrollamos diferentes modelos predictivos tentativos mediante la selección de las variables predictivas cuya entrada estuvo relacionada con la mejora de la verosimilitud de los modelos.

RESULTADOS

Los parámetros del IAo son reproducibles e intercambiables en los planos ecográficos transverso y longitudinal, mostrando el una concordancia moderada para el índice de pulsatilidad (IP) y el índice de resistencia (IR) y alta para la velocidad máxima (Vmax.)

Respecto a los nomogramas se ha observado, en relación a la edad gestacional, una ausencia de variación del IR y un incremento del IP y Vmax.

El perfil hemodinámico del IAo en el CIR por insuficiencia placentaria se altera. Estas alteraciones se relacionan directa y significativamente con el riesgo de presentar un resultado perinatal adverso.

CONCLUSIONES

El estudio del IAo es útil en la valoración hemodinámica de los fetos con crecimiento restringido sirviendo para discriminar su estado circulatorio, predecir el riesgo de morbimortalidad y decidir el mejor momento de la extracción fetal.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Intrauterine growth restriction due to placental insufficiency remains one of the main challenges of the Fetal Medicine for its association with adverse perinatal outcomes.

Doppler ultrasound has become the most useful test for the diagnosis and monitoring of these fetuses. However current knowledge is insufficient in many cases to decide the optimal timely delivery, the only treatment for placental insufficiency.

KEY WORDS

Fetal Aortic Isthmus, fetal Doppler, fetal growth restriction.

OBJECTIVE

The aim of this study is to assess the role of the Aortic isthmus (AoI) as fetal hemodynamic parameter and estimate its reference values in single pregnancies and twins. It also evaluates the predictive value of the AoI to identify growth-restricted fetuses with increased risk of adverse perinatal outcome.

MATERIALS AND METHODS

We present an observational study carried out in two stages: descriptive (cross-sectional study design) and inferential (prospective longitudinal cohort design linking ultrasound findings with perinatal outcome). A total of 1267 fetuses were studied, 891 singleton pregnancies and 376 twins. This sample allowed us to know the flow of the AoI, to study its reproducibility, concordance analysis and set up nomograms of its parameters. We also studied the relationship of the AoI with other vessels and evaluate their changes in growth-restricted fetuses. We estimate the relationship between AoI and perinatal outcomes following all children hospitalized in the Pediatric Unit until discharge or death. Finally we develop predictive models whose improved the likelihood of the models.

RESULTS

AoI parameters are reproducible and we can use a longitudinal or transverse ultrasound plane, showing moderate agreement for the pulsatility index (PI) and resistance index (RI) and high agreement for peak systolic velocity (PSV).

Regarding the nomograms we observed an absence of change in RI parameter and increased PI and PSV related to gestational age.

The hemodynamic profile of AoI is altered in growth-restricted fetuses due to placental insufficiency. These changes are related directly and significantly to the risk of adverse perinatal outcome.

CONCLUSION

The study of AoI is useful in the hemodynamic assessment of growth-restricted fetuses to discriminate the circulatory status of these fetuses, predict their risk of morbimortality and decide which is the best time for birth.