

TESIS DOCTORAL

**PROFUNDIDAD DE LA CISURA DE SILVIO FETAL: ESTUDIO ECOGRÁFICO,
NORMALIDAD Y RELACIÓN CON LA EDAD GESTACIONAL**



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Autor:

Jose Ramón Andérica Herrero

Bajo la dirección de:

Dr. Ernesto González Mesa

Dr. Luis Cóndor Muñoz

Programa de Doctorado en Obstetricia y Ginecología

DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES QUIRÚRGICAS,

BIOQUÍMICA E INMUNOLOGÍA

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

2015



Publicaciones y
Divulgación Científica

AUTOR: José Ramón Andérica Herrero

 <http://orcid.org/0000-0002-8722-0449>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

Ver lo que tenemos delante de nuestras narices requiere una lucha constante.

George Orwell

Seudónimo de Eric Arthur Blair, escritor y periodista británico. 1903-1950

Para ver claro, basta con cambiar la dirección de la mirada.

Antoine de Saint-Exupéry

Escritor y aviador francés. 1900-1944

Dedicado a mi mujer, Paloma y a mi madre María, que siempre me animaron a la realización de esta tesis. A mi padre. A mis hijos Gonzalo y Ana que con frecuencia sufren nuestras ausencias profesionales.

A las gestantes y a sus futuros hijos, a los que nos debemos y tratamos de ofrecer siempre la mejor asistencia.

AGRADECIMIENTOS

A todos mis maestros y en especial a los Dres. Enrique Gálvez y José Herrera Peral, porque han sido un ejemplo a seguir en su formación académica y actualización científica permanente.

Al Dr. Jose Ramón Herrero Cantarero, mi tío, porque gracias a él desee convertirme en ginecólogo y también he seguido sus pasos en el campo de la medicina fetal.

Muy especialmente al Dr. Ignacio Alonso porque me ha inculcado el interés por el estudio del desarrollo cortical fetal y sus trabajos han sido la base de este proyecto.

A todos los miembros del equipo de la Unidad de Ecografía de Centro Gutenberg: a la Dra. Marisa Borenstein, la Dra. María Romero, al Dr. Gastòn Grant, al Dr. Antonio Calvo, al Dr. Isidoro Narbona, a la Dra. Carmina Comas y a la Dra. Francisca Molina porque de alguna forma, este proyecto también es de todos ellos.

Muy sinceramente al Dr. Guillermo Azumendi Pérez, jefe de la Unidad de Ecografía de Centro Gutenberg, por permitirme trabajar con él durante tantos años que entre muchas otras cosas, me han servido para poder contar con los datos objeto de esta tesis.

Al personal auxiliar y de enfermería: Montse, Esperanza, Carmen, Rocío y Ana. Por sus ánimos y porque siempre están solícitas a cualquier petición y a nuestro informático Sergio, imprescindible.

X

A todos mis compañeros del Hospital Materno Infantil de Málaga, especialmente a los miembros del equipo de guardias médicas, la Dra. Encarna González Escañuela, la Dra. Antonia Enriquez y mi jefe el Dr. Leopoldo Burgos.

A todos los miembros del equipo médico de Obstetricia y Ginecología del Hospital Materno Infantil de Málaga, tanto los que están en el hospital y muchos son compañeros de formación, como los que ya acabaron su andadura en él, porque de todos he aprendido, y me siento muy vinculado a ellos y al centro. A los que me enseñaron los primeros pasos en ginecología, mis tutores y compañeros de residencia. Al Dr. Sergio Luna y al Dr. Isaac Cohen, porque con ellos comencé a convertirme en obstetra y a nuestras matronas, enfermeras y auxiliares porque con ellas compartimos alegrías y desvelos.

Finalmente, y de manera muy agradecida y sincera, a mis directores de tesis, los Dres. Ernesto González Mesa y Luis Córdor, porque sin sus consejos, su trabajo, y su confianza, este proyecto no habría sido posible.

Málaga, 12 de noviembre de 2015

Jose Ramón Andérica Herrero

RESUMEN

Introducción

La generalización del uso de la ecografía y su desarrollo técnico en las últimas dos décadas la han convertido en una herramienta esencial en la práctica clínica de la obstetricia actual, mejorando el estudio y comprensión del cerebro fetal en desarrollo.

A pesar del creciente número de exploraciones y estudios sobre el desarrollo neurológico fetal, no se han publicado guías internacionales objetivas que estandaricen la evaluación de la maduración de la corteza del cerebro fetal mediante ecografía 2D de rutina.

Conocemos por estudios tanto de anatomistas como de imagen prenatal que la cisura de Silvio, al igual que otras cisuras, tiene una cronología de aparición definida y que su forma, cambia gradualmente a medida que avanza la edad gestacional.

Evaluar la cisura de Silvio de una manera estándar en ecografía 2D, principalmente mediante la profundidad de la ínsula, permitiría que pudiera ser visualizada y valorada por operadores menos experimentados, especialmente en el cribado de rutina.

Objetivos principales

Evaluar la utilidad de la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio como marcador de la edad gestacional, mediante la medida sistemática de la profundidad de la ínsula y de la profundidad de la cisura de Silvio en los cortes básicos axiales que se realizan en la ecografía obstétrica de rutina del segundo y tercer trimestre de la gestación.

Estudiar si la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio se relaciona con otros parámetros de la biometría fetal o de las estructuras intracraneales, así como si pudiera haber influencia de ciertas características maternas en el resultado de esta valoración.

Analizar la variabilidad intra e interobservador, así como si pudiera haber diferencias en función del sexo fetal o del hemisferio evaluado. (Derecho o izquierdo)

Estudiar si ante la presencia de una ventriculomegalia aislada, un defecto abierto del tubo neural o una agenesia de cuerpo caloso, las medidas en la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio sufren alguna modificación.

Conocer la opinión de los especialistas que realizan ecografía de cribado prenatal sobre la evaluación de las cisuras.

Metodología

Se ha realizado un estudio transversal, de base poblacional, sobre N=392 gestantes en el que de forma retrospectiva y mediante la medición de parámetros cuantitativos a nivel de la cisura de Silvio, principalmente la profundidad de la ínsula, pretendemos correlacionar esta medida como único parámetro objetivo para conocer la edad gestacional en la ecografía de cribado.

Se han utilizado las imágenes almacenadas en la biblioteca virtual de imágenes del programa View-Point y se han realizado mediciones de la profundidad de la ínsula y de la cisura de Silvio en casos de gestaciones de curso normal o con determinadas patologías de desarrollo neurológico fetal para conocer la correlación con la edad gestacional e investigar las variables que pudieran influir en su valoración.

Resultados

La profundidad de la ínsula (PI) aumentó significativamente con el desarrollo de la gestación, observando una correlación significativa entre la profundidad de la ínsula y la edad gestacional como demuestra un coeficiente de correlación de Pearson r de 0.984, $p < 0.01$ que es elevado.

La profundidad de la cisura de Silvio (PS) aumentó significativamente con el aumento de la gestación observando una correlación significativa entre la profundidad de la cisura de Silvio y la edad gestacional como demuestra un coeficiente de correlación de Pearson r de 0.914, $p < 0.01$ que es elevado.

El análisis de variabilidad de la medida por uno o dos operadores mostró un buen ajuste en el modelo de Bland y Altman.

No se observaron diferencias en función del sexo fetal o de la lateralidad y sí se apreció una correlación baja aunque significativa de algunas características maternas con la valoración de PI y PS.

Encontramos una correlación significativa elevada entre la profundidad de la ínsula y parámetros de la biometría fetal así como algunas estructuras del SNC y no se encontraron diferencias significativas en el grupo de ventriculomegalia aislada cuando se compararon con las gestaciones de curso normal. Por el contrario, sí se encontraron diferencias significativas en la profundidad de la ínsula en el grupo de fetos con agenesia de cuerpo calloso y se concluyó que la ínsula no es valorable en la mayoría de fetos con un defecto abierto del tubo neural que presentan ventriculomegalia.

La mayoría de especialistas encuestados valoran ya algún tipo de cisura en la ecografía de cribado, creen en su utilidad y piensan que esta valoración podría ser implementable en dicha exploración.

Conclusiones

La profundidad de la ínsula guarda una estrecha correlación con la edad gestacional por lo que su medición, podría contribuir a una correcta data en casos de gestación con escaso control o una datación dudosa.

La evaluación sistemática en la ecografía 2D de cribado de la cisura de Silvio, familiarizaría a los especialistas que realizan ecografía con esta estructura anatómica y podría incrementar la sensibilidad en el diagnóstico de las anomalías de la migración neuronal.

Se trata de una medida reproducible, como mostró el análisis de variabilidad intra e interoperador y la ausencia de diferencias significativas en nuestro estudio en función del sexo fetal, la lateralidad y la baja correlación con características maternas.

En opinión de los especialistas encuestados, la valoración ecográfica de la cisura de Silvio sería implementable en la ecografía de cribado del segundo trimestre.

Contenido

RESUMEN.....	XI
Introducción	XI
Objetivos principales.....	XI
Metodología	XII
Resultados	XII
Conclusiones	XIII
I. INTRODUCCIÓN	1
1. Diagnóstico Prenatal por Ultrasonidos.....	1
1.1. <i>Importancia del Diagnóstico Prenatal</i>	1
1.2. <i>Seguridad de los Ultrasonidos</i>	2
1.3. <i>Protocolos para realizar una Ecografía Obstétrica</i>	2
1.4. <i>Ecografía de Rutina del Segundo Trimestre</i>	3
1.4.1. Objetivos de la ecografía de cribado del segundo trimestre.....	3
1.4.2. Requisitos previos a la ecografía de cribado	4
1.4.3. Estimación de la Edad Gestacional y el Crecimiento Fetal.....	4
1.4.3.1. Parámetros que se deben valorar para realizar la biometría fetal	4
1.4.3.2. El diámetro biparietal	5
1.4.3.3. La circunferencia cefálica	6
1.4.3.4. La circunferencia abdominal	6
1.4.3.5. La longitud del fémur	7
1.4.3.6. Peso fetal estimado.....	7
1.4.4. Estudio Anatómico Básico	7
1.4.4.1. Evaluación del cráneo y estructuras intracraneales	7
1.4.4.2. Evaluación de cara y cuello.....	9
1.4.4.3. Evaluación del tórax.....	10
1.4.4.4. Evaluación del corazón	11
1.4.4.5. Evaluación del abdomen	12
1.4.4.6. Evaluación de la columna vertebral	14
1.4.4.7. Evaluación de las extremidades	15
1.4.4.8. Estudio de la placenta.....	15
1.4.4.9. Evaluación de los genitales	16
1.4.5. Otros parámetros a valorar en la ecografía de cribado	17
1.4.5.1. Cantidad de líquido amniótico	17
1.4.5.2. Movimientos fetales	17

1.4.5.3. Doppler en la ecografía de cribado.....	18
1.4.5.4. Evaluación en la gestación múltiple.....	18
1.4.5.5. Inserción del cordón.....	18
1.4.5.6. Valoración del cérvix.....	19
2. Embriología del SNC y Sonoembriología.....	21
2.1. <i>Introducción</i>	21
2.2. <i>Primera Semana</i>	21
2.3. <i>Segunda semana</i>	21
2.4. <i>Tercera Semana</i>	22
2.5. <i>Cuarta Semana</i>	23
2.6. <i>Quinta Semana</i>	24
2.7. <i>Sexta Semana</i>	25
2.8. <i>Séptima Semana</i>	27
2.9. <i>Octava Semana</i>	28
2.10. <i>Novena Semana</i>	28
2.11. <i>Décima Semana</i>	29
3. Neurodesarrollo Fetal: Examen Ecográfico Básico del SNC Fetal.....	31
3.1. <i>Neurosonograma Básico: Concepto</i>	31
3.2. Factores a considerar en el Neurosonograma Básico.....	32
3.2.1. Edad gestacional.....	32
3.2.2. Factores técnicos.....	32
3.2.3. Vía de exploración.....	32
3.3 <i>Sistemática para realizar el Neurosonograma Básico</i>	33
3.3.1 Estructuras que deben ser valoradas.....	33
3.3.2. Corte transventricular.....	34
3.3.2.1. Estructuras a valorar en el corte transventricular.....	34
3.3.2.2. Astas frontales.....	35
3.3.2.3. Cavum del septi pellucidi.....	35
3.3.2.4. Astas posteriores.....	35
3.3.2.4.1. Atrio ventricular.....	35
3.3.2.4.2. Ventriculomegalia.....	36
3.3.3. Corte transtalámico.....	36
3.3.3.1. Estructuras a valorar.....	36
3.3.3.2. Biometría cefálica.....	37
3.3.3.2.1. El diámetro biparietal (DBP).....	37
3.3.3.2.2. La circunferencia cefálica (CC).....	37

3.3.4. Corte transcerebeloso	37
3.3.4.1. Estructuras a valorar	37
3.3.4.2. El cerebelo.....	38
3.3.4.3. La cisterna magna.....	38
3.3.5. Evaluación de la columna vertebral	39
3.3.5.1. Signos indirectos de defecto abierto del tubo neural.....	39
3.3.5.2. Sistemática de evaluación de la columna vertebral	39
3.3.6. Consideraciones generales	39
3.3.7. Consideración del autor.....	40
4. Neurosonografía: Examen Ecográfico Avanzado del SNC Fetal.....	41
4.1. Neurosonografía fetal: concepto	41
4.2. Indicaciones para realizar una Neurosonografía Fetal	41
4.3. Sistemática en Neurosonografía Fetal.....	43
4.3.1. El plano axial.....	43
4.3.2. El plano coronal	44
4.3.2.1. El corte transfrontal	44
4.3.2.2. El corte transcaudal	45
4.3.2.3. El corte transtalámico.....	46
4.3.2.4. El corte transcerebeloso	48
4.3.3. El plano sagital	48
4.3.3.1. El corte mediosagital	48
4.3.3.2. El corte parasagital	50
4.3.4. Vascularización cerebral	50
4.3.4.1. El plano axial.....	51
4.3.4.2. El plano sagital	51
5. Exploración del Encéfalo Fetal mediante RMN.....	53
5.1. Introducción	53
5.2. Condiciones previas, Procedimiento y Seguridad	53
5.3. Indicaciones de RMN en SNC Fetal	55
5.4. Anatomía del SNC Fetal en la RMN.....	56
5.4.1. Ventrículos laterales	57
5.4.2. Cuerpo calloso y cavum septi pellucidi.....	58
5.4.3. Parénquima cerebral	59
5.4.4. Corteza cerebral.....	60
5.4.5. Cerebelo y fosa posterior.....	62
5.4.6. Evaluación de la mielinización.....	63

5.4.7. Evaluación de la sulcación	63
6. Utilidad de la Ecografía 3D en la Exploración del Encéfalo Fetal.....	67
6.1. Renderización en Superficie.....	67
6.2. Navegación Multiplanar	67
6.2.1. Factores que influyen en la calidad de la imagen.....	68
6.2.1.1. El plano de inicio.....	68
6.2.1.2. El ángulo de barrido	69
6.2.1.3. Calidad del volumen de adquisición	69
6.2.1.4. Vía de acceso.....	69
6.2.2. Imagen multiplanar	69
6.2.2.1. Adquisición en plano axial	69
6.2.2.2. Adquisición en plano sagital	71
6.2.2.3. Adquisición en plano coronal.....	71
6.3. Otras herramientas 3 D para estudio del SNC fetal.....	72
6.3.1. TUI (Tomographic Ultrasound Imaging)	72
6.3.2. VCI (Volume Contrast Imagine).....	72
6.3.3. OmniView	73
6.3.4. Power-Doppler 3D	73
7. La corteza cerebral fetal.....	75
7.1 Desarrollo de la Corteza Cerebral	75
7.2 Fases del Desarrollo Cortical	75
7.2.1. Fase de proliferación	75
7.2.2. Fase de migración.....	76
7.2.3. Fase de organización y migración final.....	77
7.3. Malformaciones del Desarrollo Cortical	78
7.3.1. Grupo I. Alteraciones en la fase de proliferación o diferenciación neuronal	79
7.3.1.1. Microcefalia	79
7.3.1.2. Hemimegalencefalia.....	80
7.3.1.3. Megalencefalia	81
7.3.1.4. Esclerosis tuberosa	81
7.3.1.5. Displasia cortical focal tipo II (DC-II) y tumores displásicos.....	82
7.3.2. Grupo II. Alteraciones en la fase de migración.....	82
7.3.2.1. Heterotopia	83
7.3.2.1.1. Origen y Tipos.....	83
7.3.2.1.2. Heterotopía nodular periventricular.....	83
7.3.2.1.3. Heterotopía subcortical y displasia sublobar	84

7.3.2.2. Lisencefalia	84
7.3.2.3. Corteza en empedrado o cobblestone	86
7.3.3. Grupo III. Alteraciones en la fase de organización y migración tardía	87
7.3.3.1. Polimicrogiria.....	87
7.3.3.2. Esquizencefalia.....	88
7.3.3.3. Displasia cortical focal (DCF).....	89
7.3.3.4. Microcefalia postmigracional.....	89
8. Evaluación Prenatal de los Surcos y Circunvoluciones del Cerebro.....	91
8.1. Introducción	91
8.2. Planos de Estudio Ecográfico de las Cisuras.....	93
8.2.1. El corte axial.....	94
8.2.2. El corte coronal	95
8.2.3. El corte sagital	96
8.3. Sulcación y Giración del Cerebro Fetal	96
8.3.1. Cronología en la aparición de las cisuras	96
8.3.2. Cronología en el desarrollo de las cisuras en ecografía	98
8.3.3. Evaluación ecográfica de la cisura de Silvio.....	99
8.3.3.1. ¿Cuándo es visible?.....	99
8.3.3.2. Fenómeno de operculización.....	102
8.3.3.3. Morfología de la cisura de Silvio en ecografía según la edad gestacional ...	102
8.2.3.4. Score en la evaluación prenatal de la morfología de la cisura de Silvio	103
8.4. Cisura de Silvio: ¿Estandarización en el cribado?	106
8.4 Asimetría del cerebro	107
II. JUSTIFICACIÓN.....	109
III. OBJETIVOS	113
1. Objetivos Generales	113
2. Objetivos Específicos.....	114
2.1. Objetivos específicos relacionados con el primer objetivo:	114
Valoración Cuantitativa de la Cisura de Silvio	114
2.2. Objetivos específicos relacionados con el segundo objetivo:	115
Análisis de Variabilidad de la Valoración Cuantitativa de la Cisura de Silvio.....	115
2.3. Objetivos específicos relacionados con el tercer objetivo:.....	115
Valoración Cuantitativa de la Cisura de Silvio como Marcador de Desarrollo Neuroanatómico Fetal	115
2.4. Objetivos específicos relacionados con el cuarto objetivo:.....	116

Valoración Cuantitativa de la Cisura de Silvio ante la presencia de una Ventriculomegalia aparentemente Aislada	116
2.5. Objetivos específicos relacionados con el quinto objetivo:	118
Valoración de la Cisura de Silvio ante la presencia de un Defecto del Tubo Neural Abierto	118
2.6. Objetivos específicos relacionados con el sexto objetivo:	118
Valoración de la Cisura de Silvio ante la presencia de una Agenesia de Cuerpo Calloso	118
2.7. Objetivos específicos relacionados con el séptimo objetivo:	118
Opinión de los Especialistas	118
IV. MATERIAL Y MÉTODO	119
1. Participantes	119
1.1. Población de estudio 1: Gestación de Curso Normal	120
1.1.1. Criterios de inclusión	120
1.1.2. Criterios de exclusión	120
1.1.3 Características de la muestra	121
1.2 Población de estudio 2: Ventriculomegalia Aislada.....	123
1.2.1. Criterios de inclusión	123
1.2.2. Criterios de exclusión.....	123
1.2.3. Características de la muestra	124
1.3. Población de estudio 3: Defecto Abierto del Tubo Neural (DTN abierto).....	126
1.3.1 Criterios de inclusión	126
1.3.2 Características de la muestra	126
1.4. Población de estudio 4: Agenesia de Cuerpo Calloso	127
1.4.1 Criterios de inclusión	127
1.4.2 Características de la muestra	127
1.5. Población de estudio 5: Encuesta a Especialistas.....	129
2. Instrumentos	129
3. Procedimiento	130
3.1. Imágenes y mediciones en la población 1: gestación de curso normal	130
3.2. Imágenes y mediciones en la población 2: ventriculomegalia aislada	133
3.3. Imágenes y mediciones en la población 3: defectos del tubo neural (DTN).....	136
3.4. Imágenes y mediciones en la población 4: agenesia de cuerpo calloso (ACC)	136
3.5. Procedimiento en la encuesta a especialistas	139
4. Análisis Estadístico	139
V. RESULTADOS	143
1. Utilidad de la Valoración Cuantitativa de la Cisura de Silvio como Marcador de la Edad Gestacional.....	143

1.1 Profundidad de la ínsula y edad gestacional	143
1.2 Profundidad de la cisura de Silvio y edad gestacional	147
1.3. Valoración cuantitativa de la cisura de Silvio y edad gestacional: ¿PI o PS?	151
1.4. El sexo fetal en la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio: PI y PS	152
1.5. La lateralidad en la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio: PI y PS	152
1.6. Límite inferior de semana de gestación en la que es posible visualizar la CS en el segundo trimestre	153
1.7. Características relativas a la gestante en la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio:	153
1.7.1. Características antropométricas y profundidad de la ínsula (PI)	154
1.7.1.1. Peso y profundidad de la ínsula (PI)	154
1.7.1.2. Talla y profundidad de la ínsula (PI)	154
1.7.1.3. IMC al inicio de la gestación y profundidad de la ínsula (PI)	154
1.7.2. Edad materna y profundidad de la ínsula (PI)	155
1.7.3. Paridad y profundidad de la ínsula (PI)	155
1.7.4. Tabaco y profundidad de la ínsula	156
1.7.5. Tipo de concepción y profundidad de la ínsula	156
2. Análisis de Reproducibilidad Intraobservador e Interobservador	157
3. Cisura de Silvio como Marcador de Desarrollo Neuroanatómico fetal Normal	158
3.1 Cisura de Silvio y parámetros biométricos fetales	159
3.1.1. Profundidad de la ínsula y diámetro biparietal	160
3.1.2. Profundidad de la ínsula y diámetro fronto-occipital	162
3.1.3. Profundidad de la ínsula y circunferencia cefálica	164
3.1.4. Profundidad de la ínsula y perímetro abdominal	166
3.1.5. Profundidad de la ínsula y longitud del fémur	168
3.2 Cisura de Silvio y otras estructuras del SNC fetal	170
4. Cisura de Silvio y ventriculomegalia aislada	171
5. Cisura de Silvio en los Defectos del Tubo Neural	180
6. Cisura de Silvio y agenesia de cuerpo caloso	181
7. Opinión de los Especialistas ante la Evaluación de las Cisuras en la Ecografía de Cribado	182
VI. DISCUSIÓN	187
VII. CONCLUSIONES	230
IX. BIBLIOGRAFÍA	233

I. INTRODUCCIÓN

1. Diagnóstico Prenatal por Ultrasonidos

1.1. Importancia del Diagnóstico Prenatal

La ecografía y el uso de los ultrasonidos han experimentado un vertiginoso desarrollo en los últimos cuarenta años, convirtiéndose en una herramienta imprescindible en la práctica clínica de la Obstetricia y la Ginecología actual.

El **diagnóstico prenatal** tiene como uno de sus fines diagnosticar con la mayor precocidad posible un defecto congénito o bien establecer la ausencia del mismo, (Goldberg, 2006) ya que la confirmación de la normalidad contribuye a reducir la ansiedad materna durante el resto de la gestación y por otro lado, ante el diagnóstico de una malformación el especialista debería intentar conocer cuál es el curso natural del proceso, el pronóstico a corto y largo plazo, las posibilidades de tratamiento y seguimiento clínico, establecer el posible patrón de herencia o el riesgo de recurrencia en la familia o en el mismo paciente y establecer las posibilidades que ofrece el diagnóstico prenatal así como la posible intervención temprana, pautas preventivas e informar a los padres sobre alternativas reproductivas para el paciente y su familia.

Además, la ultrasonografía es ampliamente utilizada para la evaluación prenatal del crecimiento fetal, así como para el manejo de la gestación múltiple. Va a proporcionar hallazgos diagnósticos que permiten el manejo de complicaciones que puedan surgir durante el embarazo, como la restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) y la prematuridad, que constituyen una de las principales causas de morbi-mortalidad perinatal. En este sentido, la medida de la longitud cervical por vía transvaginal se ha

relacionado con el parto prematuro y el uso del Doppler es una herramienta indispensable en el manejo adecuado de los fetos con RCIU.

1.2. Seguridad de los Ultrasonidos

Por sus especiales características, la ecografía prenatal se considera una técnica segura en Obstetricia y aunque se recomienda reducir al mínimo el tiempo de exposición, (principalmente en el uso del Doppler en el primer trimestre) y utilizar la potencia acústica más baja posible que permita obtener información diagnóstica, siguiendo el principio ALARA (As Low As Reasonably Achievable) (lo más bajo que sea razonablemente posible), no ha habido ningún estudio confirmado de forma independiente que sugiera un efecto nocivo de la ecografía en obstetricia. (Abramowicz, 2003; Salvesen et al., 2011)

1.3. Protocolos para realizar una Ecografía Obstétrica

Aunque la práctica obstétrica varía ampliamente en los distintos países, en la mayoría se realiza al menos una ecografía en el segundo trimestre como parte del control prenatal de rutina. En nuestro medio, según las recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) en la gestación de bajo riesgo se recomiendan realizar otros dos estudios ecográficos: Uno en el primer trimestre y otro en el tercer trimestre.

El del primer trimestre se realiza en la semana 11-14 de gestación y se ofrece con frecuencia creciente en todo el mundo, sobre todo en ambientes de altos recursos. Sus objetivos son el diagnóstico de la gestación y su correcta implantación, determinar la edad gestacional y si es o no acorde a la fecha de la última regla (FUR) con la que datamos la gestación mediante la medición de la longitud craneocaudal (LCC), valorar el número de

fetos y en caso de gestación múltiple el tipo de la misma (corionicidad), comprobar la vitalidad (evolutividad), detectar posibles malformaciones estructurales y marcadores ecográficos de cromosopatías, siendo el más importante en el momento actual la translucencia nucal (Figura 1) y explorar el útero y los anejos para despistaje de patología materna. (Salomon et al., 2013) La del tercer trimestre es una ecografía cuya principal finalidad es evaluar el crecimiento fetal, aunque también se debe realizar despistaje de malformaciones fetales que puedan ser evolutivas.



Figura 1. De izquierda a derecha: Corte sagital del perfil fetal en semana 12 demostrando la translucencia nucal normal. Corte sagital del perfil demostrando la translucencia nucal aumentada. Corte axial del cráneo en semana 12 en un caso de holoprosencefalia. Fuente: Creado a partir de la biblioteca virtual de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

1.4. Ecografía de Rutina del Segundo Trimestre

1.4.1. Objetivos de la ecografía de cribado del segundo trimestre

El objetivo principal de la **ecografía de rutina o de cribado del segundo trimestre** es proporcionar información diagnóstica precisa que permita optimizar el control prenatal y lograr los mejores resultados posibles para la madre y el feto. En este sentido, la ecografía nos ayuda a determinar la edad gestacional al realizar la biometría fetal, permitiendo la detección de alteraciones del crecimiento y como se ha citado, realizar despistaje de malformaciones congénitas. Aunque se pueden identificar muchas malformaciones, algunas pasan inadvertidas incluso con operadores entrenados, y otras no se diagnostican porque se desarrollan de manera más tardía durante la gestación.

1.4.2. Requisitos previos a la ecografía de cribado

Antes de iniciar el examen, el profesional debe informar a la gestante y su pareja de los beneficios potenciales y limitaciones de la ecografía de rutina del segundo trimestre con el preceptivo **consentimiento informado**. Con el fin de lograr los mejores resultados en esta ecografía, se recomienda que este estudio sea realizado por profesionales que tengan un **entrenamiento** adecuado en ecografía obstétrica y las realicen periódicamente, participen en actividades de formación continuada, sean capaces de reconocer patrones de anomalía o sospechosos y realicen de manera periódica auditorías de calidad y control de medidas. La **edad gestacional** óptima para su realización es entre la semana 18 y 22 de gestación.

Para realizar una ecografía obstétrica de rutina, las **características del equipo de ultrasonidos** según las guías propuestas por la Sociedad Internacional de Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología (ISUOG) debe contar al menos con las siguientes características: Tiempo real con escala de grises, transductor transabdominal (en el rango de 3 a 5 MHz), control de ajuste de potencia acústica con visualización en la pantalla, capacidad de congelar las imágenes, calipers electrónicos, posibilidad de imprimir o guardar imágenes y un mantenimiento y servicio periódico. (Salomon et al.; 2011)

1.4.3. Estimación de la Edad Gestacional y el Crecimiento Fetal

1.4.3.1. Parámetros que se deben valorar para realizar la biometría fetal

Para estimar la edad gestacional y evaluar el crecimiento fetal, se pueden utilizar los siguientes parámetros ecográficos para realizar la **biometría fetal**: el diámetro biparietal (DBP); la circunferencia cefálica (CC); la circunferencia abdominal (CA) y la longitud femoral (LF). (Figura 2)

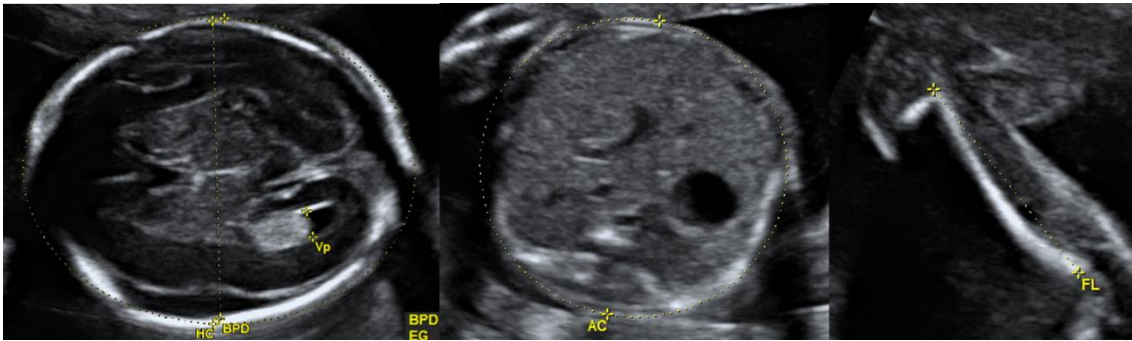


Figura 2. Parámetros para la realizar la biometría fetal en una gestación de 21 semanas. Fuente: Creado a partir de la biblioteca virtual de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

Las medidas se deben realizar de una manera estandarizada y siguiendo un criterio estricto de calidad. Si en la ecografía del primer trimestre no se estableció la edad gestacional, se puede determinar en la ecografía del segundo trimestre en base a la biometría cefálica (DBP y/o CC) o LF, aunque combinar las medidas mejora significativamente la exactitud en comparación con la predicción de la edad gestacional basada solamente en la CC y es la recomendación de la Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) con un nivel de evidencia II –1A. (Butt et al.; 2014) Uno de los objetivos de esta tesis es estudiar si la profundidad de la cisura de Silvio, se relaciona de manera invariable con la edad gestacional y de este modo, si su valoración en el estudio ecográfico básico puede contribuir a la estimación de la edad gestacional en gestaciones con FUR incierta o que no han realizado un control gestacional previo.

1.4.3.2. El diámetro biparietal

El diámetro biparietal (DBP) se realiza en un corte transversal de la calota fetal a nivel de los tálamos donde se visualice el eco medio (hoz del cerebro), interrumpido por el cavum del septum pellucidum y los tálamos. (Figura 2) Ambos calipers deberán ubicarse en la parte más ancha del cráneo, con un ángulo perpendicular al eco medio y acorde con la metodología específica a la tabla de referencia utilizada, dado que existen varias técnicas descritas (por ejemplo de borde externo al borde interno o de borde externo a borde

externo). (ISUOG guidelines, 2007) El índice cefálico es la relación entre el ancho máximo y la longitud máxima de la calota y puede utilizarse para caracterizar la forma de la cabeza del feto. Una forma anormal de la calota (braquicefalia o dolicocefalia) puede estar asociada a síndromes genéticos.

1.4.3.3. La circunferencia cefálica

Para la medición de la circunferencia cefálica (CC), si el aparato permite realizar una elipse, los calipers se deben colocar en el borde externo de los ecos producidos por la calota. (Figura 2) Otra alternativa es calcular la CC en base al DBP y al diámetro frontoccipital (DFO), de la siguiente manera: el DBP se mide como se describió previamente y el DFO se obtiene ubicando los calipers entre los ecos externos del hueso frontal y occipital a nivel de la línea media. La CC se calcula, utilizando la ecuación: $CC = 1.62 \times (DBP + DFO)$.

1.4.3.4. La circunferencia abdominal

Para la medición de la circunferencia abdominal (CA) se requiere un corte transversal del abdomen fetal (lo más redondo posible) en el que se visualice la vena umbilical a nivel del seno portal, el estómago y no se visualicen los riñones. (Figura 2) Para la ubicación correcta de los calipers, la CA se mide en el borde externo de la línea de la piel, de manera directa mediante una elipse o bien, se pueden utilizar dos medidas perpendiculares entre sí, en general el diámetro anteroposterior (DAPA) y el diámetro transversal del abdomen (DTA). Para medir el DAPA, los calipers se colocarán en los bordes externos de la línea del abdomen, desde la pared posterior (la piel que recubre la columna) hasta la pared abdominal anterior. Para medir el DTA, los calipers se ubicarán en los bordes externos

de la línea de la piel en el punto más ancho del abdomen y la CA se calcularía utilizando la siguiente fórmula: $CA = \pi (DAPA + DTA)/2 = 1.57 (DAPA + DTA)$.

1.4.3.5. La longitud del fémur

Para realizar la medición de la longitud femoral se deben visualizar claramente los extremos osificados de ambas metáfisis y se mide el eje mayor de la diáfisis osificada, sin incluir la epífisis femoral distal en caso que sea visible. (Figura 2) Respecto al ángulo de insonación entre el fémur y el haz de ultrasonido, en general se utiliza un ángulo entre 45 y 90°.

1.4.3.6. Peso fetal estimado

La biometría del segundo trimestre puede ser útil para identificar desviaciones del crecimiento fetal y aunque esta información también se utiliza para calcular un peso fetal estimado, muchas discrepancias de tamaño fetal se pueden deber a una estimación incorrecta de la edad menstrual incluso en mujeres que refieren una fecha cierta de la última menstruación.

1.4.4. Estudio Anatómico Básico

El estudio anatómico básico, debe incluir la valoración de las siguientes estructuras:

1.4.4.1. Evaluación del cráneo y estructuras intracraneales

A nivel del cráneo, se debe evaluar el tamaño, la forma, la integridad y la densidad ósea. El tamaño ya se ha mencionado anteriormente en la valoración de la biometría fetal. La forma habitual del cráneo es oval, sin protrusiones o defectos focales y solamente está interrumpido por las suturas que se aprecian como estructuras anecoicas estrechas.

(Figura 3) Las alteraciones de la forma (en limón, fresa, hoja de trébol) deben ser documentadas e investigadas ya que pueden asociarse a patología fetal. (Figura 3)

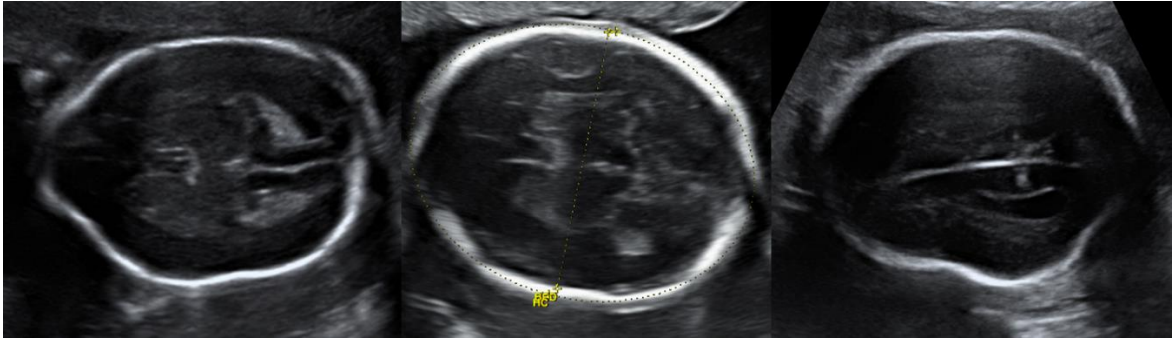


Figura 3. Cráneo en limón en un feto con espina bífida abierta (izquierda) y deformidad craneal en un feto con craneosinostosis aislada de la sutura coronal (derecha) en comparación a una forma craneal normal (centro). Fuente: Creado de la biblioteca virtual de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

No debe haber defectos óseos por los que el tejido cerebral pueda protruir, más frecuentemente a nivel frontal u occipital. (Figura 4) El cráneo con densidad normal se visualiza como una estructura ecogénica continua, interrumpida solo por las suturas y fontanelas, que se ubican en localizaciones anatómicas específicas y que no deben confundirse con defectos óseos.

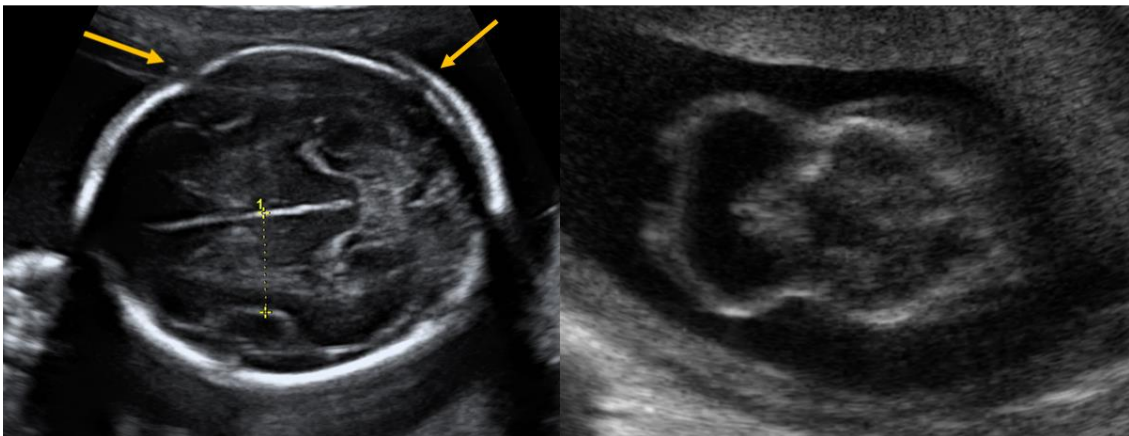


Figura 4. Detalle de las suturas del cráneo. (Izquierda) En contraste, encefalocele en un feto de 16 semanas. (Derecha) Fuente: Creado de la biblioteca virtual de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

La disminución de la ecogenicidad, la visualización extrema del cerebro fetal o una fácil deformación del cráneo como consecuencia de la presión ejercida con el transductor en

la pared abdominal materna, debe plantearnos la sospecha de una mineralización deficiente propio de algunas patologías como la osteogénesis imperfecta.

Los planos de exploración del cerebro y estructuras intracraneales se explicarán posteriormente, tanto el estudio básico, como el estudio avanzado del encéfalo fetal.

1.4.4.2. Evaluación de cara y cuello

La evaluación de la cara fetal debe incluir la visualización del labio superior para descartar una posible fisura labial (acompañada o no de una fisura palatina), el perfil medio de la cara para despistaje de retrognatia, (Rotten & Levailant, 2006) así como la visualización de las órbitas con la lente del cristalino en su interior para realizar despistaje del hiper o el hipotelorismo (aumento o disminución de la distancia interorbitaria) así como de la microftalmía o anoftalmía. (Reducción o ausencia ocular) También debe ser evaluada la nariz y las fosas nasales (Figura 5)



Figura 5. Detalle de las estructuras que deben ser evaluadas en la cara fetal. De izquierda a derecha: Perfil fetal en corte sagital, detalle de la boca mostrando los labios inferior, superior y nariz con fosas nasales y ambas órbitas con la lente del cristalino en su interior. Fuente: Creado a partir de la biblioteca virtual de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

El cuello se visualiza como una estructura cilíndrica sin protuberancias, masas o colecciones líquidas y se debe informar cualquier masa evidente, como es el caso de los higromas quísticos o teratomas.

1.4.4.3. Evaluación del tórax

El tórax debe ser regular, con una transición suave hacia el abdomen. Las costillas deben tener una curvatura normal y no presentar deformaciones que pudieran relacionarse con displasias esqueléticas. Ambos pulmones se deben apreciar homogéneos y sin masas ecogénicas, imágenes quísticas o desviaciones del mediastino. (Figura 6) Su presencia nos debe hacer pensar en patología torácica fetal como la hernia diafragmática congénita, la malformación adenomatoidea quística o el secuestro broncopulmonar.



Figura 6. Corazón desplazado a la derecha por hernia diafragmática congénita (imagen izquierda) y por un secuestro broncopulmonar (imagen derecha), en contraste con siluetas pulmonares normales que “abrazan” la silueta cardíaca. Fuentes: Imágenes derecha e izquierda, Hospital Materno Infantil, Málaga; Imagen central: C. Gutenberg.

La interfase diafragmática se puede ver en el corte sagital como una línea divisoria hipocóica entre el contenido torácico y abdominal. (Blaas & Eik-Nes, 2008) (Figura 7)

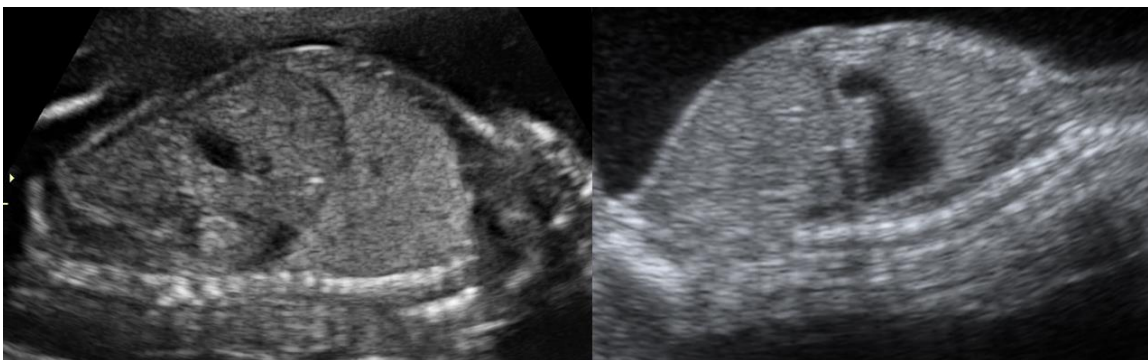


Figura 7. Corte sagital mostrando el diafragma en un feto de 20 semanas normal (izquierda) y con una hernia diafragmática izquierda (derecha) mostrando la cámara gástrica en el tórax. Fuente: C. Gutenberg (izquierda) y Hospital Materno Infantil, Málaga (derecha)

1.4.4.4. Evaluación del corazón

La evaluación cardíaca básica y la evaluación cardíaca básica-extendida están diseñadas para optimizar la detección de cardiopatías congénitas en la ecografía del segundo trimestre.

La evaluación cardíaca básica comprende un corte cardíaco de 4 cámaras, con una frecuencia regular normal entre 120 y 160 latidos/minuto, con una silueta cardíaca ubicada en la parte izquierda del tórax (del mismo lado que el estómago) si el situs es normal, que en general no supera un tercio del área del tórax, que no presenta derrame pericárdico y que normalmente está desviado con el ápex hacia la izquierda del feto unos $45 \pm 20^\circ$ (Carvalho et al.; 2013) (Figura 8)

La evaluación cardíaca básica-extendida, incluye la evaluación de los tractos de salida aórtico y pulmonar ya que su valoración nos puede incrementar la tasa de detección de las malformaciones cardíacas mayores.

Estos cortes adicionales persiguen la detección de anomalías cono-truncuales como la tetralogía de Fallot, transposición de los grandes vasos, doble tracto de salida del ventrículo derecho y el tronco arterioso.

Algunos autores incluyen el corte de tres vasos y tráquea que puede ser útil para evaluar los tamaños relativos y las relaciones anatómicas de la arteria pulmonar, la aorta ascendente y la vena cava superior. (Figura 8) (Yagel, Arbel, Anteby, Raveh & Achiron, 2002) En condiciones normales los grandes vasos tienen aproximadamente el mismo tamaño y deben cruzarse entre sí, al salir de sus respectivos ventrículos.

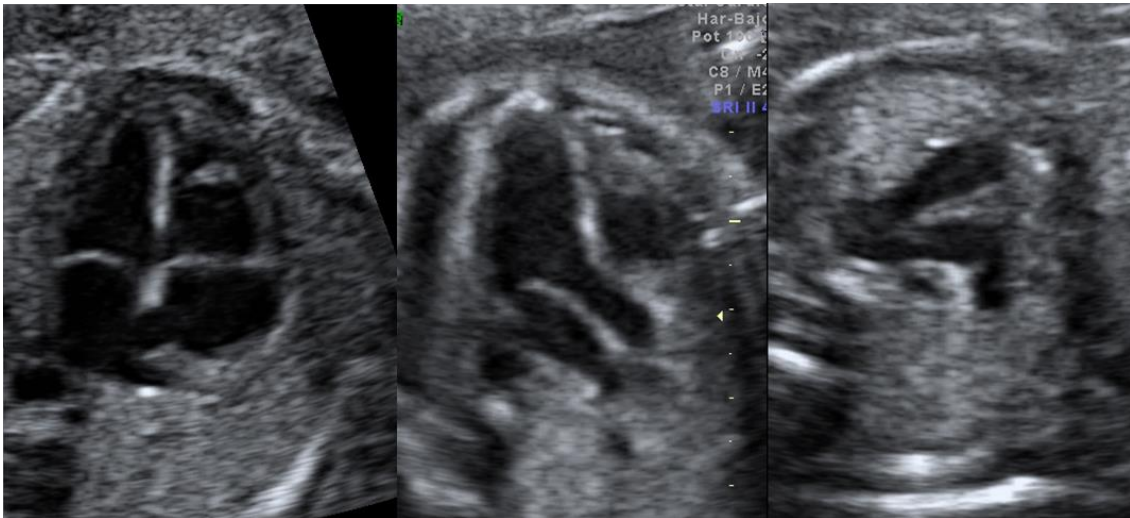


Figura 8. Evaluación cardíaca básica-extendida. De izquierda a derecha: corte cardíaco de 4 cámaras, tracto de salida de la aorta y corte de tres vasos con tráquea. Fuente: Creado a partir de la biblioteca virtual de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

1.4.4.5. Evaluación del abdomen

En la evaluación del abdomen se debe determinar el situs abdominal: el estómago debe ser identificado en su posición normal, del lado izquierdo (Bronshtein, Gover & Zimmer, 2002) y la vesícula biliar, en el cuadrante superior derecho cerca del hígado. Si se visualiza cualquier otra estructura quística en el abdomen fetal, se debe referir a la paciente para una evaluación ultrasonográfica detallada. (Figura 9)

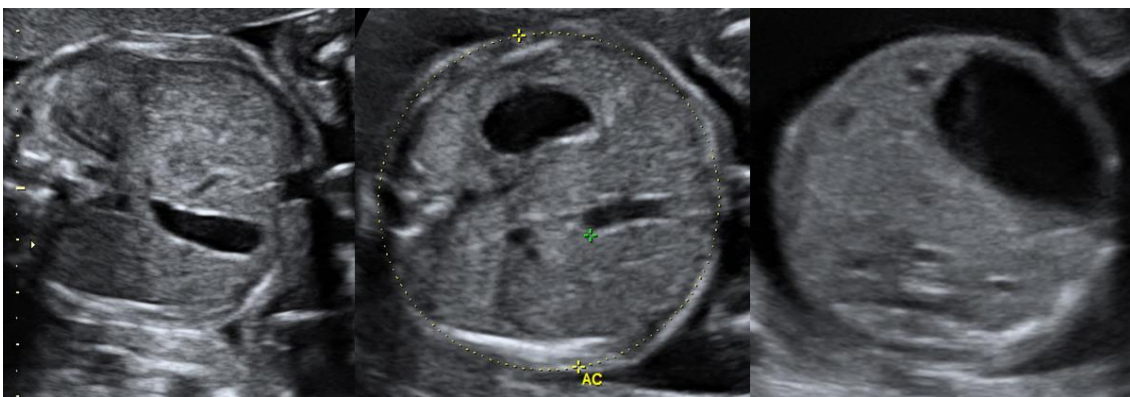


Figura 9. Situs abdominal normal con la vesícula biliar a la derecha y el estómago a la izquierda en un feto en presentación cefálica. (Imagen izquierda y central) Quiste abdominal fetal en semana 20 de gestación que correspondía a un quiste mesentérico. (Imagen derecha) Fuente: Creado a partir de la biblioteca virtual de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

El intestino debe estar contenido dentro del abdomen y se debe comprobar la inserción del cordón umbilical en una pared abdominal indemne, para descartar un defecto ventral de la pared abdominal como el onfalocele o la gastrosquisis. (Figura 10)

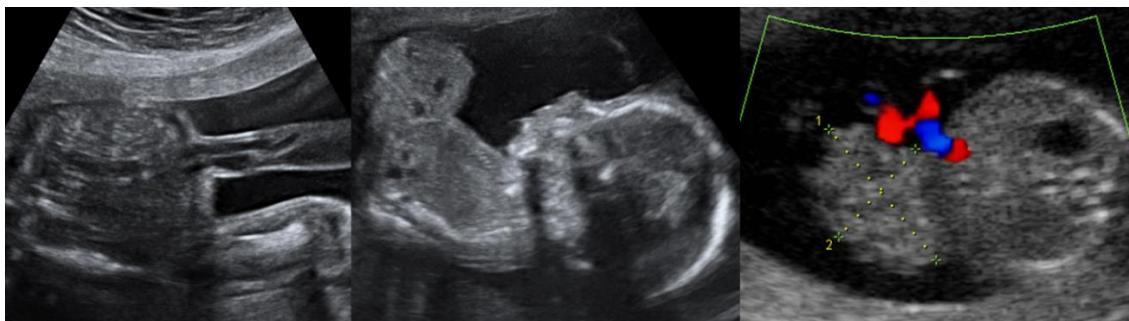


Figura 10. De izquierda a derecha: Inserción normal del cordón en el abdomen fetal. Defecto amplio de pared abdominal (onfalocele) y defecto de pared abdominal paraumbilical derecho (gastrosquisis) Fuentes: Imagen izquierda y central de la biblioteca virtual de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg. Imagen derecha, H. Materno Infantil, Málaga.

Hay que documentar toda colección líquida anormal del intestino (como por ejemplo ascitis, quistes o dilataciones intestinales). Se debe identificar la vejiga y siluetas renales. (Figura 11) Si la vejiga o las pelvis renales se visualizan dilatadas hay que documentar la medida y frente a una incapacidad persistente para visualizar la vejiga, se deberá referir a la paciente para una evaluación ultrasonográfica más detallada.

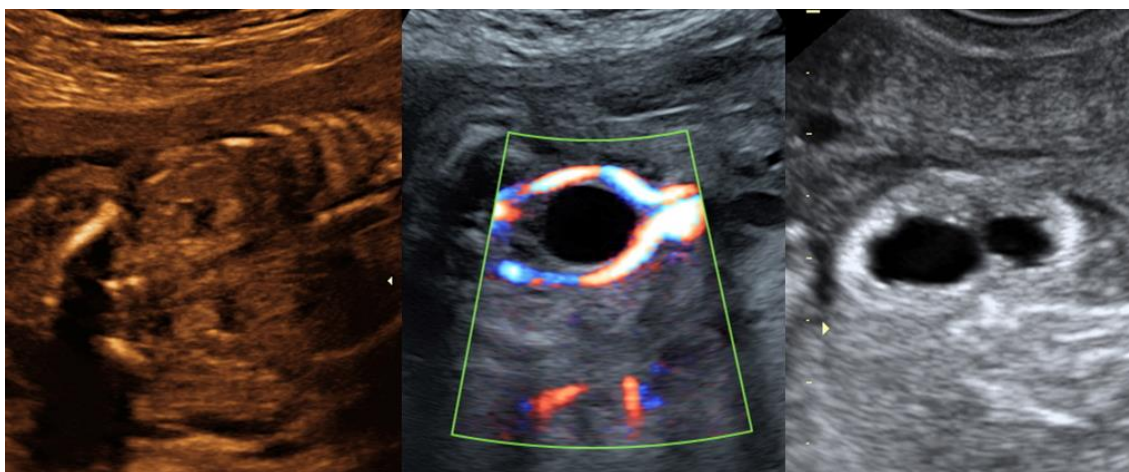


Figura 11. Corte coronal mostrando ambas siluetas renales de aspecto normal. (Izquierda) Vejiga urinaria con las dos arterias umbilicales que la bordean. (Centro) Riñón de aspecto displásico. (Derecha) Fuente: Creado a partir de la biblioteca virtual de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

1.4.4.6. Evaluación de la columna vertebral

La evaluación de la columna vertebral, se puede realizar en cortes coronales, axiales o sagitales, aunque estos dos últimos son los que aportan más información. (Figura 12)

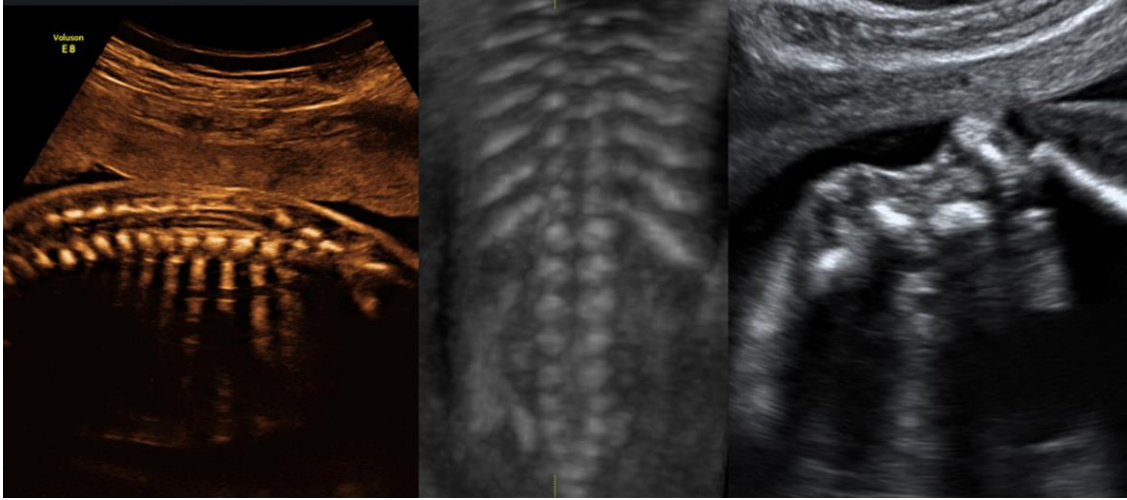


Figura 12. Corte sagital de la columna con el canal medular normal. Corte coronal normal renderizado en modo esquelético. Corte axial de la columna en un feto con un defecto abierto del tubo neural. Fuente: Creado a partir de la biblioteca virtual de imágenes del programa View-Point.

La espina bífida abierta, que es la malformación espinal severa más frecuente, puede apreciarse de forma directa en el estudio de la columna vertebral, si bien suele asociarse con signos indirectos a nivel intracraneal como la deformación del cerebelo (signo de la banana), la obliteración de la cisterna magna, la presencia de una ventriculomegalia y la deformidad del cráneo en limón. Estos signos van a orientar el diagnóstico en la mayoría de casos. (Nicolaidis, Campbell, Gabbe & Guidetti, 1986) (Figura 13)



Figura 13. Signos directos e indirectos de espina bífida. Cerebelo en banana. Defecto abierto del tubo neural lumbo-sacro. Cráneo en limón con ventriculomegalia. Fuente: Creado a partir de la biblioteca virtual de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

1.4.4.7. Evaluación de las extremidades

En cuanto a la valoración de las extremidades, se debe documentar de manera sistemática, la presencia o ausencia de todas ellas con sus tres segmentos: ambos brazos, antebrazos y manos así como de ambos muslos, piernas y pies y debe realizarse despistaje de anomalías reduccionales o de la posición. (Holder-Espinasse et al.; 2004) (Figura 14)



Figura 14. Extremidades de aspecto normal (pie y mano) y de aspecto patológico: fémur, superior-derecha con fractura en un caso de osteogénesis imperfecta (imagen renderizada 3D) y fémur inferior-derecha angulado en un caso de displasia campomélica (imagen 2D). Fuente: Creado a partir de la biblioteca virtual de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg y H. Materno Infantil (fractura fémur)

1.4.4.8. Estudio de la placenta

Se debe evaluar la placenta y su localización en relación con el orificio cervical interno (OCI), de manera que si el polo inferior de la placenta alcanza o sobrepasa el OCI, se recomienda realizar una evaluación posterior, en el tercer trimestre para el despistaje de la placenta previa, y en ocasiones se puede detectar la presencia de una vasa previa. (Figura 15)

En este sentido, aunque en la mayoría de las ecografías del segundo trimestre, la vía transabdominal permite identificar con claridad la relación entre la placenta y el orificio cervical interno, la vía transvaginal permite una mejor evaluación de la relación entre la placenta y el OCI, especialmente en casos de presentación cefálica con una placenta de cara posterior.

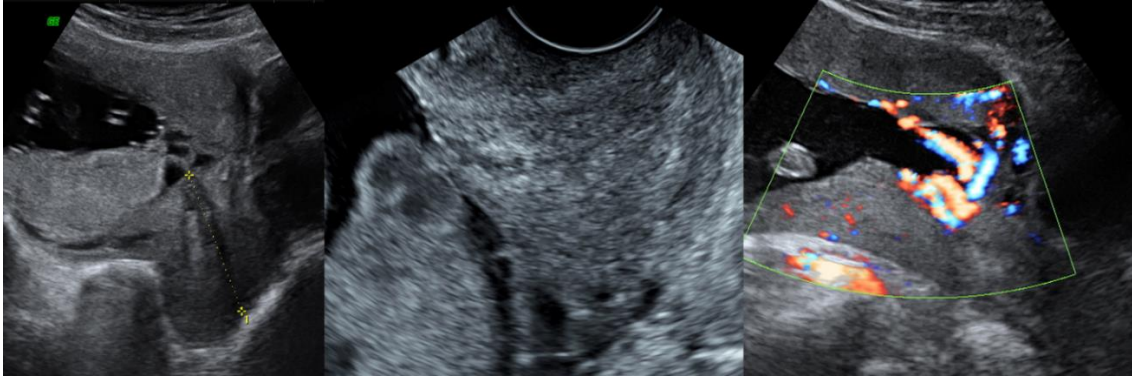


Figura 15. Imagen de placenta previa con abordaje transabdominal y transvaginal. Imagen derecha, vasa previa. Fuente: Creado a partir de la biblioteca virtual de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

También debe evaluarse el aspecto de la placenta y describir hallazgos anormales como la presencia de hemorragias, múltiples quistes (frecuente en las triploidías) o masas placentarias hipervascularizadas como los corioangiomas. En mujeres con historia de cirugía uterina, una placenta anterior baja o previa tiene mayor riesgo de trastornos de la adhesión placentaria y en estos casos, se debe evaluar la placenta en busca de signos de acretismo, (No, G.T.G., 2011) siendo el más sensible la presencia de múltiples lagunas placentarias irregulares, con flujo arterial o mixto. No obstante, si bien se puede sospechar un acretismo durante la ecografía de rutina del segundo trimestre, en general se requiere una evaluación posterior más detallada para confirmar o descartar esta posibilidad.

1.4.4.9. Evaluación de los genitales

En una ecografía de rutina del segundo trimestre, no se considera obligatoria la visualización de los genitales externos para determinar el sexo fetal, según las guía internacional de la ISUOG, (2007) si bien se debe considerar informar el sexo, solo frente al consentimiento de los padres y en el contexto de las prácticas locales, aunque su información es un hecho habitual en la práctica clínica diaria en nuestro medio y su valoración podría permitir el diagnóstico de genitales ambiguos. (Figura 16)



Figura 16. De izquierda a derecha: Genitales masculinos, genitales femeninos y genitales ambiguos. Fuentes: Creado a partir de la biblioteca virtual de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg. Genitales ambiguos: H. Materno Infantil, Málaga.

1.4.5. Otros parámetros a valorar en la ecografía de cribado

1.4.5.1. Cantidad de líquido amniótico

El volumen de líquido amniótico se puede evaluar de manera subjetiva o bien usando medidas ultrasonográficas. La estimación subjetiva, resulta igual de útil que las técnicas cuantitativas (bolsillo vertical máximo o índice de líquido amniótico), cuando es realizada por operadores entrenados. (Magan et al.; 2001)

1.4.5.2. Movimientos fetales

En cuanto a los movimientos fetales, los fetos normales suelen tener una posición relajada, con movimientos regulares.

Aunque en esta etapa del embarazo no existen patrones de movimientos específicos, la ausencia temporal o una reducción de los movimientos fetales durante la evaluación ecográfica, no debería ser considerada como un factor de riesgo. (De Vries & Fong, 2006)

No obstante, una posición anormal o una restricción inusual o ausencia persistente de movimientos fetales puede sugerir una patología como la artrogriposis.

1.4.5.3. Doppler en la ecografía de cribado

No se recomienda actualmente la utilización del Doppler (pulsado) como parte de la ecografía de rutina del segundo trimestre ya que no hay evidencias suficientes para apoyar el uso universal del Doppler de la arteria umbilical o de las arterias uterinas para el screening en población de bajo riesgo. (Alfirevic, Stampalija & Gyte, 2013)

1.4.5.4. Evaluación en la gestación múltiple

El estudio de las gestaciones múltiples debe incluir la visualización de la inserción del cordón en la placenta, las características distintivas (género, marcadores y posición en el útero) y la determinación de la corionicidad, que si bien a veces es factible en el segundo trimestre si se observan dos placentas claramente separadas y sexos diferentes, se evalúa mejor en la ecografía de la 11-14 semana mediante el signo lambda o el signo de la T para el diagnóstico de la gestación bicorial y monocorial respectivamente. (Figura 17)

1.4.5.5. Inserción del cordón

Las anomalías de la inserción del cordón en la placenta, como la inserción velamentosa, son más frecuentes en las gestaciones múltiples y se pueden asociar con complicaciones de la gestación, como restricción del crecimiento intrauterino, vasa previa y patrones anormales de la frecuencia cardíaca fetal. (Gagnon et al.; 2009)

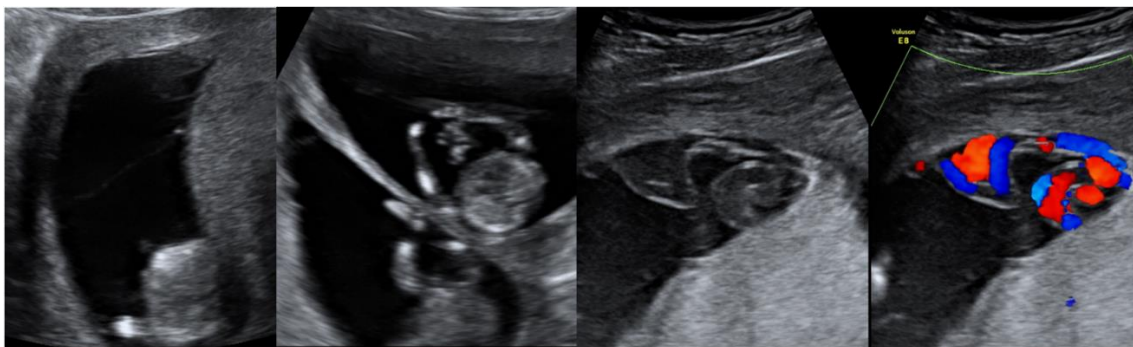


Figura 17. De izquierda a derecha: Signo T (gestación monocorial) y signo lambda (gestación bicorial). Inserción velamentosa de cordón, con imagen 2D y con Doppler color. Fuente: Creado a partir de la biblioteca virtual de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

1.4.5.6. Valoración del cérvix

Diversos estudios han demostrado una asociación fuerte entre el acortamiento de la longitud cervical, evaluado por ultrasonografía transvaginal según los criterios propuestos por la Fetal Medicine Foundation (FMF) y el parto pretérmino. (Figura 18)

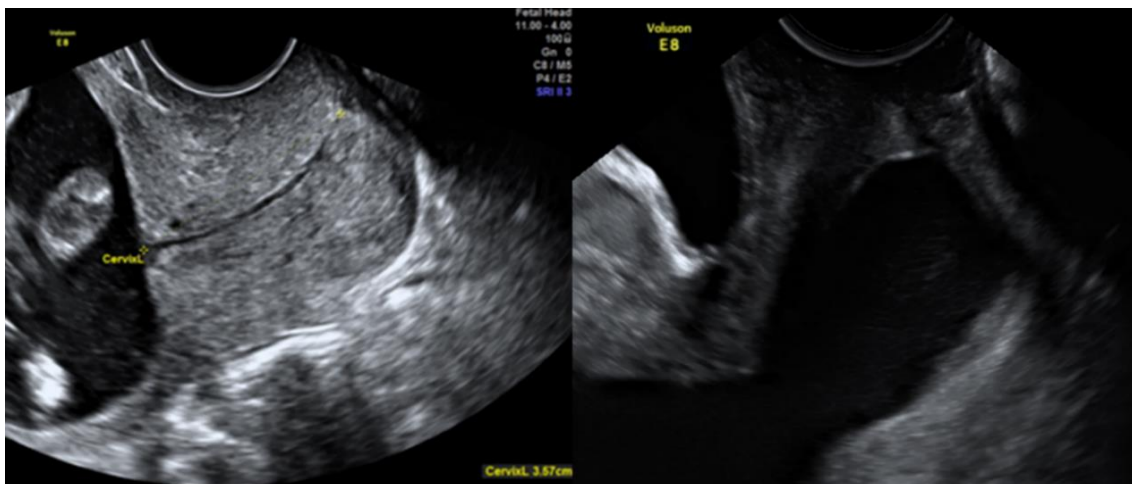


Figura. 18. Cérvix de longitud normal y cérvix acortado en la semana 20 de gestación. Fuente: Creado a partir de la biblioteca virtual de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

En base a estos estudios, recientemente la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) realiza unas recomendaciones de buena práctica clínica entre las que incluye realizar cervicometría transvaginal a todas las gestantes con embarazo único, entre la semana 19 y 23+6, independientemente de su historia obstétrica y administrar progesterona vaginal a aquellas que presenten un cérvix corto (menor a 25 mm). (FIGO working group, 2015)

Finalmente, se debe informar la presencia de patología ginecológica materna como miomas o masas anexiales y si cabe la posibilidad de que éstos interfieran con el trabajo de parto.

2. Embriología del SNC y Sonoembriología

2.1. Introducción

El desarrollo embrionario desde la fecundación hasta la décima semana postmenstrual se ha descrito de forma exhaustiva en los estadíos 1-23 de Carnegie. (O'Rahilly R, 1979) En el embrión, el cerebro es el primer órgano que se desarrolla y algunos de estos cambios, pueden ser observados por medio de la ecografía durante el primer trimestre, tanto por vía abdominal como especialmente por vía transvaginal, en lo que se conoce como “**sonoembriología**”. (Blaas, & Eik-Nes, 2009) En este sentido, el reciente desarrollo de la tecnología tridimensional (3D) (Pooh, 2012) y 3D de alta definición (HD live) se ha traducido en un notable progreso en la visualización de los embriones y fetos en sonoembriología. (Pooh & Kurjak, 2015)

El neurológico, es uno de los primeros sistemas en comenzar a desarrollarse y de los últimos en ser completado tras el nacimiento.

2.2. Primera Semana

El desarrollo del embrión humano comienza en el día 1 con la fecundación del óvulo por el espermatozoide que forma la primera célula, el cigoto. En la primera semana (tercera postmenstrual, etapas 1 a 4 de Carnegie) se producen una serie de divisiones celulares sin crecimiento citoplasmático, y el cigoto, posteriormente mórula y luego blástula se mueve a lo largo del cuerno uterino dentro del útero para la implantación en la cavidad uterina.

2.3. Segunda semana

Durante la segunda semana (cuarta postmenstrual, etapas 4 a 6 de Carnegie) se produce la implantación y la diferenciación del blastocisto. El disco embrionario se convierte en bilaminar y está constituido por epiblasto (en relación con la cavidad amniótica) e

hipoblasto (adyacente al saco vitelino primario). En esta fase comienza a liberarse la hormona gonadotropina coriónica humana (HCG) que es la base de los actuales test de embarazo en sangre u orina.

2.4. Tercera Semana

Es durante la tercera semana del desarrollo embrionario (quinta postmenstrual, etapas 7 a 9 de Carnegie) cuando aparece la estría primitiva como un engrosamiento del extremo caudal del epiblasto.

El fenómeno de gastrulación va a producir la invaginación de la estría primitiva originada por la migración de células en sentido craneal, lateral y ventral entre el epiblasto y el hipoblasto, lo que da lugar a la formación del embrión trilaminar que consta de ectodermo (epiblasto), mesodermo (nueva capa) y endodermo (hipoblasto) y es en esta fase cuando se inicia la neurogénesis.

El proceso de formación del tubo neural (conocido como **neurulación**) se inicia en el día 18 del desarrollo embrionario, en la etapa 8 de Carnegie y consiste en la transformación del ectodermo de la región craneal del embrión en el tubo neural primitivo. La **neurulación primaria** comienza con la aparición de la **placa neural** o neuroepitelio como un engrosamiento mediosagital del ectodermo craneal inducido por el notocordio y el mesodermo axial, por delante de la estría primitiva, y que sigue un gradiente craneocaudal, que es más rápido en el extremo craneal y que se ensancha en forma de raqueta. En la placa neural se desarrolla el surco neural, longitudinalmente flanqueado por los pliegues neurales y cuya fusión forma el tubo neural (día 23). (O’Rahilly & Müller, 2007) En este momento del desarrollo, la ecografía nos puede mostrar el saco gestacional en cuyo interior se observa el saco o vesícula vitelina. Posteriormente, el embrión aparecerá en su proximidad como un engrosamiento de la vesícula vitelina.

2.5. Cuarta Semana

En la cuarta semana del desarrollo embrionario (sexta postmenstrual, etapas 10 a 14 de Carnegie) el disco embrionario trilaminar que es plano, se pliega en los planos medial y transversal para convertirse en un embrión cilíndrico en forma de C que mide entre 3 y 9 mm y que presenta ya latido cardiaco. (Figura 19)

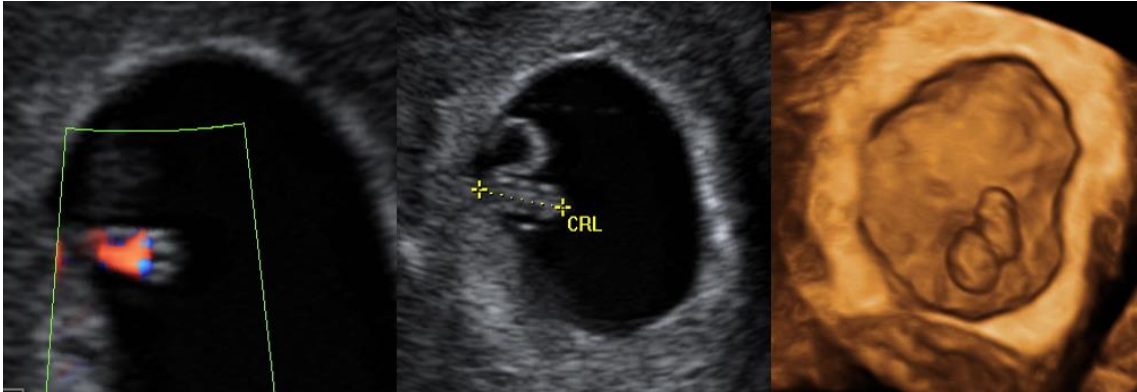


Figura 19. Imagen ecográfica 2D y 3D en una gestación de 6 semanas de amenorrea. Fuente: Creado a partir de la biblioteca virtual de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

En esta semana se inicia la organogénesis y se completa la neurulación del embrión con el cierre de los neuroporos y la formación del sistema ventricular. El cierre primario del tubo neural es un proceso discontinuo que se inicia en distintos puntos y sigue un eje rostrocaudal. Los neuroporos son las regiones que quedan abiertas entre los puntos de cierre y completan su cierre en esta cuarta semana, el día 25 el anterior (rostral o craneal) y el día 27-28 el posterior (caudal). El fracaso en el cierre de estos neuroporos es la base de los defectos del tubo neural (DTN).

La **neurulación secundaria** corresponde con el desarrollo de la porción terminal de la médula espinal a partir de la eminencia caudal, que se forma sobre la estría primitiva y que termina por fusionarse con el tubo neural en desarrollo. (Etapa 12 de Carnegie) Cuando se produce el cierre del tubo neural, las células ectodérmicas adyacentes van a migrar hacia el mesodermo y rodear al tubo neural para dar origen a los ganglios de los

pares craneales (V, VII, IX y X), células de Schwann, leptominige, melanocitos y suprarrenales. En la región craneal, el cierre del neuroporo rostral origina la formación de las 3 vesículas cerebrales primarias a partir de las que se desarrolla el encéfalo y que forman el cerebro anterior (**prosencefalo**), el cerebro medio (**mesencefalo**) y el cerebro posterior (**romboencefalo**). Al final de esta sexta semana postmenstrual, el embrión se separa del saco vitelino y en ese momento sólo se visualizará en la parte superior del embrión la cavidad del romboencefalo que es alargada y estrecha. (Figura 20)



Figura 20. Corte axial, sagital y coronal en ecografía 2 D al inicio de la séptima semana postmenstrual. Fuente: Creado a partir de la biblioteca virtual de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

2.6. Quinta Semana

En la quinta semana (séptima semana postmenstrual, etapas 14 y 15 de Carnegie) el sistema ventricular se divide en cinco regiones cerebrales: El cerebro anterior (prosencefalo) se divide en **telencefalo**, que origina los hemisferios cerebrales en forma de pequeñas evaginaciones y cuyas paredes formarán los ventrículos laterales; y el **diencefalo** que dará lugar a los tálamos y a la cavidad del tercer ventrículo. El cerebro medio (**mesencefalo**) no se divide y dará origen al acueducto de Silvio. El cerebro posterior (romboencefalo) originará el **metencefalo**, del que derivará la protuberancia y el cerebelo; y el **mielencefalo** que dará lugar al bulbo raquídeo o médula oblongada y su cavidad se convertirá en el cuarto ventrículo.

El fluido espinal es un ultrafiltrado de la tela coroidea y en esta etapa se activa la proliferación de neuroblastos. En esta semana, la longitud craneocaudal del embrión es de 10-15 mm y aunque se apreciará mejor en la siguiente semana, en ésta ya se puede visualizar en un corte sagital del embrión en situación más anterior el tercer ventrículo en el diencéfalo, posteriormente el 4º ventrículo que es más ancho y plano y entre ambos la cavidad mesencefálica que es curvada y tubular y que se convertirá en el acueducto de Silvio. En un corte coronal, ya es visible el canal neural. (Figura 21) Los ventrículos laterales aún son muy pequeños y solo se visualizan al final de la séptima semana.

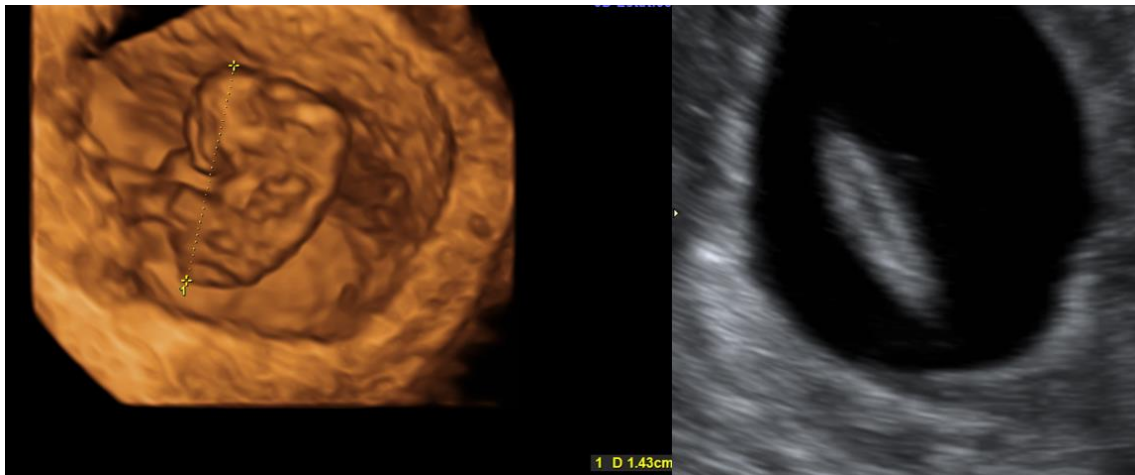


Figura 21: Séptima semana postmenstrual. Imagen 3 D del embrión y corte coronal 2 D a nivel del tubo neural. Fuente: Creado a partir de la biblioteca virtual de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

2.7. Sexta Semana

En la sexta semana (octava semana postmenstrual, etapas 16 y 17 de Carnegie) el embrión mide entre 16 y 22 mm y los cambios descritos en la anterior semana se identifican más fácilmente: las vesículas encefálicas pueden observarse como zonas anecoicas en la cabeza del embrión. (De Catte, De Keersmaeker & Claus, 2012) Los hemisferios y vesículas telencefálicas se agrandan progresivamente en forma de semiluna, el tercer ventrículo que va cubriéndose por los hemisferios, es todavía amplio, al igual que el acueducto, que permanece como una estructura tubular curvada. (Figura 22)

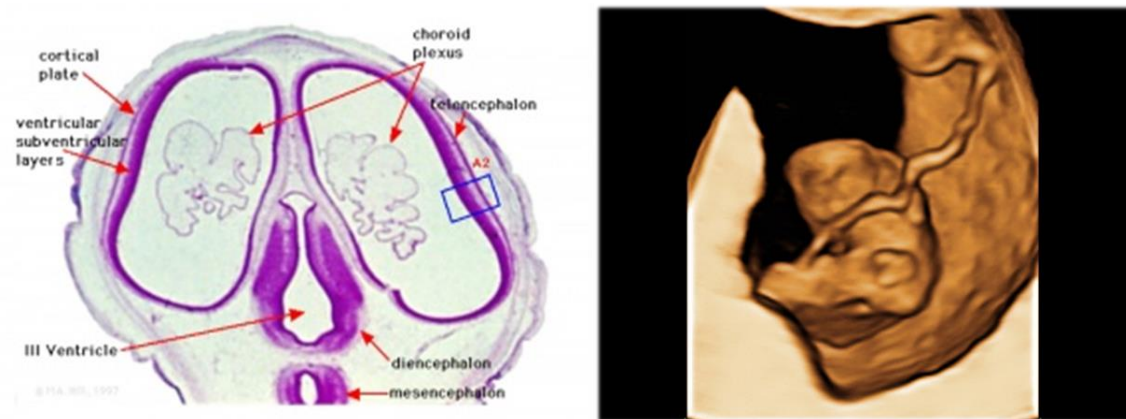


Figura 22. Imagen izquierda: Histología de un corte coronal a nivel de la calota en un feto de unas 8 semanas postmenstrual. Fuente: Tomado de <https://embriology.med.unsw.edu.au>. Imagen derecha: Reconstrucción 3D mostrando el embrión en la semana 8 postmenstrual. Fuente: Tomado de la biblioteca virtual de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

El 4º ventrículo, de forma piramidal con vértice central profundiza en la flexura pontina.

El rápido crecimiento del encéfalo embrionario, ocasiona que se doble en sentido ventral produciendo la flexura cervical y la flexura cerebral media. (Figura 23)

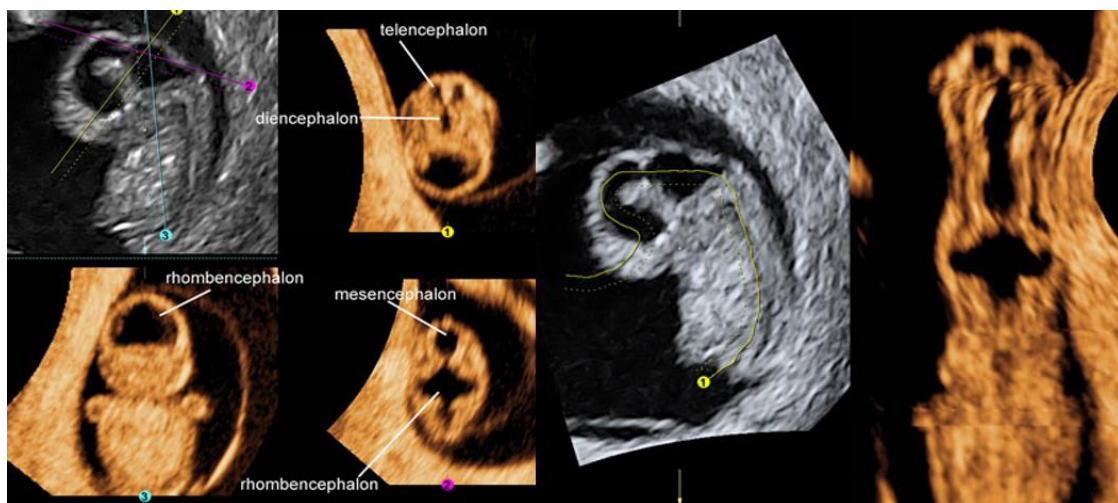


Figura 23. Reconstrucción 3D con omniview mostrando el SNC en desarrollo en un feto de 8 semanas postmenstrual. Plano de adquisición sagital. Se muestra el telencéfalo, el diencefalo, el mesencéfalo y el romboencéfalo. Fuente: Tomado de <http://www.glowm.com/ultrasoundAtlas>

A nivel del cerebro caudal se diferenciará el mielencéfalo (parte más caudal) y el metencéfalo (parte más craneal).

2.8. Séptima Semana

En la séptima semana (novena semana postmenstrual, etapas 18 y 19 de Carnegie) el embrión crece de 23 a 32 mm y el tamaño de los ventrículos laterales crece rápidamente, apreciándose en un plano parasagital en forma de semiluna.

La corteza cerebral en esta fase es lisa e hipoecogénica mientras que los plexos coroideos se convierten en la estructura más llamativa en la ecografía, ya que presentan un aspecto ecogénico y ocupan la mayor parte de la cavidad de los ventrículos laterales. (Figura 24)

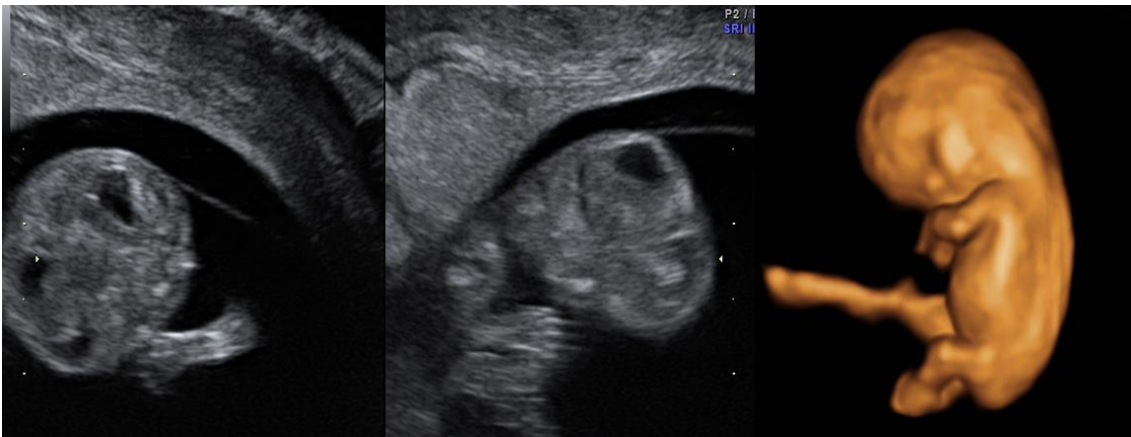


Figura 24. Cortes parasagitales a nivel del cráneo en un feto de 9 semanas y 3 días, mostrando los ventrículos laterales con el plexo coroideo en su interior. Reconstrucción 3D del mismo feto. Fuente: Tomado de la biblioteca virtual de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

El tercer ventrículo se estrecha gradualmente mientras que el acueducto permanece aún amplio. El 4º ventrículo, tiene forma piramidal con vértice central que profundiza en la flexura pontina y su techo es atravesado por los plexos coroideos para reunirse en la línea media y dividir el ventrículo en un compartimento craneal y otro caudal.

La columna se aprecia en esta fase como 2 líneas paralelas que recorren el dorso fetal.

2.9. Octava Semana

La octava semana (décima semana postmenstrual, etapas 20 a 23 de Carnegie) es la última semana de desarrollo embrionario, ya que tras ella hablamos de desarrollo del feto. Es en la etapa 21 cuando aparece la **placa cortical** que corresponderá al área de la futura ínsula. (Muller & O'Rahilly, 1990)

Se aprecia un aumento progresivo del tamaño de los ventrículos laterales, aparece la hoz del cerebro y se visualizan los plexos coroideos prominentes con el signo de la mariposa en el corte axial del cráneo. El acueducto sigue siendo visible pero hay un estrechamiento del diencefalo y una disminución relativa del tercer ventrículo.

2.10. Novena Semana

En la novena semana (undécima semana postmenstrual) el feto mide entre 41 y 52 mm, el tercer ventrículo se sigue estrechando y los plexos coroideos siguen siendo muy evidentes tanto en los ventrículos laterales como en el 4º ventrículo. (Figura 25)

Se identifican los hemisferios cerebelosos, el acueducto es aún prominente y se puede observar el polígono de Willis con Doppler color.

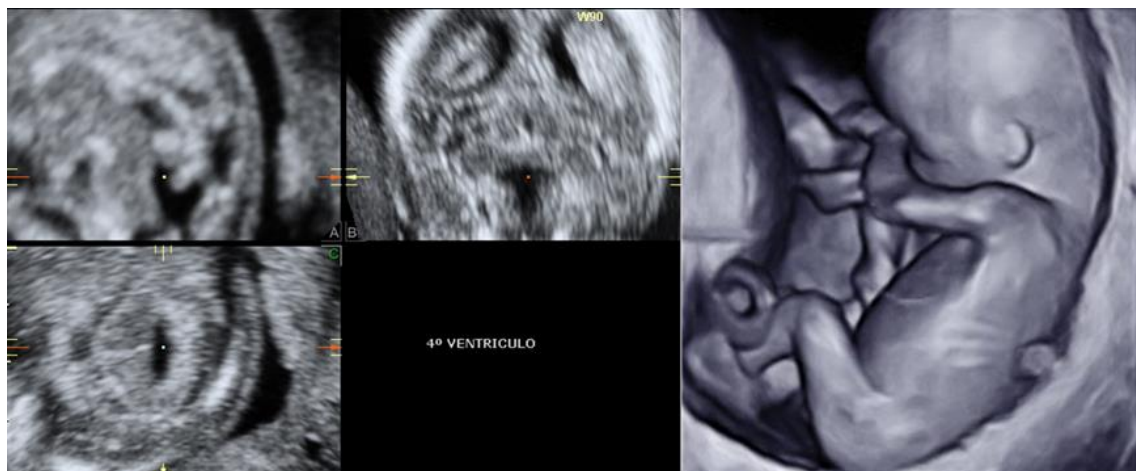


Figura 25. Volumen 3D a nivel del cráneo mostrando la fosa posterior y el 4º ventrículo al final de la 11ª semana postmenstrual y renderización 3D en superficie de un feto al inicio de la semana 12ª postmenstrual. Fuente: Tomado de la biblioteca virtual de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

2.11. Décima Semana

En la décima semana (duodécima semana postmenstrual) el feto mide entre 52 y 64 mm y las 5 regiones cerebrales presentarán grandes cambios: el **mielencéfalo** originará el bulbo raquídeo, cuya parte caudal es parecida a la médula espinal, con el conducto neural central, los núcleos gráciles medialmente y los cuneiformes lateralmente y se relacionan con las vías cortico-medulares homónimas. La parte rostral del bulbo es abierta, ancha y plana, sobre todo frente a la acodadura pontina. La cavidad adquiere forma de diamante y se transforma en la parte inferior del 4º ventrículo. Las placas alares darán lugar a las aferentes viscerales, gustativas y somáticas de la cabeza y el oído mientras que las placas basales motoras contienen neuronas del hipogloso, vago y glossofaríngeo.

Las paredes del **metencéfalo** originan la protuberancia, el cerebelo y la parte superior del 4º ventrículo. Engrosamientos en la parte dorsal de las placas alares se proyectan hacia el 4º ventrículo para originar el cerebelo. Fibras nerviosas formarán una banda gruesa que conectará la corteza cerebral y cerebelosa con la médula a través de la capa marginal de la región ventral del metencéfalo y constituirán la protuberancia. El techo del 4º ventrículo tiene forma de punta o receso y está formado por la tela coroidea posterior, que presenta dos recesos posterolaterales intracerebelosos y dos laterales que rodean la unión bulboprotuberancial y desembocan en el ángulo pontocerebeloso por medio de los orificios de Luschka. Hay otra comunicación medial con el espacio subaracnoideo que se conoce como orificio de Magendie.

En el **mesencéfalo** el conducto neural se estrecha y se transforma en el acueducto que une el tercer y 4º ventrículo. Los neuroblastos de las placas basales originan los núcleos rojo, reticular y de los pares craneales III y IV. Los pedúnculos cerebrales se forman en la parte anterior a partir de fibras que crecen desde el cerebro.

En el **diencéfalo**, a ambos lados del tercer ventrículo se desarrollan 3 tumefacciones: una superior (epitálamo), otra media (tálamo) y otra inferior (hipotálamo). Los tálamos se desarrollan rápidamente y abultan hacia la cavidad del tercer ventrículo que queda reducido a una estrecha hendidura. El hipotálamo se relacionará posteriormente con la hipófisis.

Los hemisferios cerebrales se desarrollan a partir de las **vesículas telencefálicas** y a medida que se expanden cubrirán por completo y sucesivamente el diencéfalo, el cerebro medio y caudal. Formarán la hoz del cerebro atrapando el mesénquima que queda en la línea media y la estructura más evidente en la exploración ecográfica serán los plexos coroideos que en esta fase son grandes y rellenan casi por completo los ventrículos laterales. Los núcleos caudado y lenticular se forman en el suelo de cada hemisferio a partir de fibras aferentes y eferentes que proceden del cuerpo estriado.

El parénquima cerebral en esta fase es fino e hipocogénico y el grosor de la corteza es de 1-2 mm, pero ya puede identificarse la **ínsula y la cisura de Silvio** como una suave depresión lateral en la superficie de los hemisferios, según lo descrito por Mittal et al.

(Figura 26)

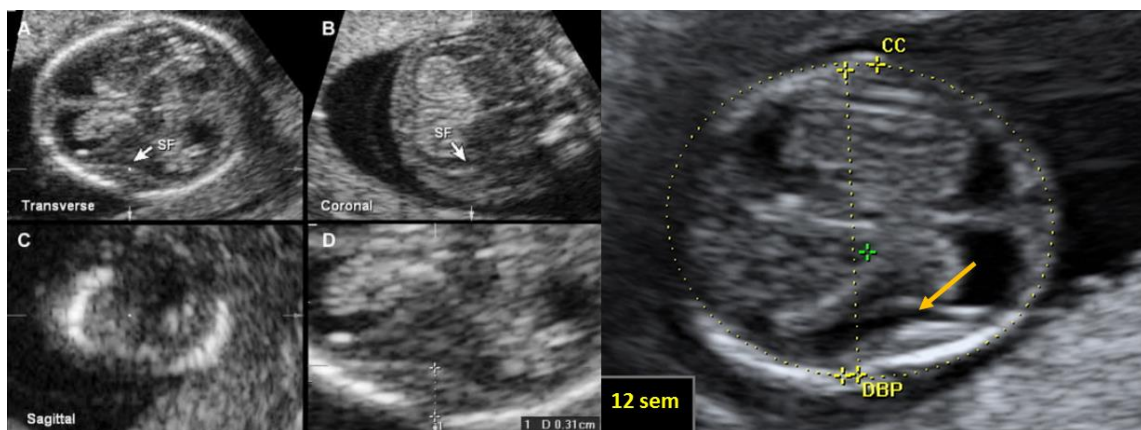


Figura 26. Corte axial de cráneo en la semana 12. Imagen izquierda volumen 3D, tomada de Mittal et al, 2007. Imagen derecha, en un feto de 12 semanas y 3 días. Fuente: Tomada de la biblioteca virtual de imágenes del programa View-Point de C. Gutenberg.

3. Neurodesarrollo Fetal: Examen Ecográfico Básico del SNC Fetal

3.1. Neurosonograma Básico: Concepto

Los ultrasonidos se utilizan como método principal para la evaluación del sistema nervioso central (SNC) fetal y el diagnóstico de sus anomalías desde hace casi cuatro décadas. Las malformaciones del SNC son unas de las malformaciones congénitas más frecuentes y suponen la segunda causa de discapacidad en la infancia.

El examen básico del SNC fetal (**neurosonograma básico**) pretende establecer los aspectos técnicos para la evaluación del cerebro fetal así como los cortes básicos que permitan confirmar su normalidad y la ausencia de imágenes asociadas a anomalías del SNC. Estas imágenes, pueden mostrar diferentes grados de anormalidad: anomalía segura, sospecha de anomalía, variante de la normalidad o signo de alarma.

Cualquiera de ellas, justifica que la gestante sea remitida a un equipo especializado para la realización de un estudio más detallado o ampliado del SNC fetal (neurosonografía) o bien realizar técnicas de imagen complementarias como la ecografía tridimensional para realizar una navegación multiplanar o la resonancia magnética (RMN fetal) que puede añadir información útil, principalmente en el tercer trimestre. (Griffiths et al, 2005)

La mayoría de protocolos de estudio ecográfico incluyen esta exploración neurológica fetal básica en la ecografía morfológica de la semana 20, aunque la apariencia ecográfica del encéfalo va a variar dependiendo de la edad gestacional y además hay lesiones que son progresivas o de aparición tardía, por lo que su contenido no se limita a la ecografía de las 20-22 semanas, y debería ser extensivo a todas las ecografías realizadas, con independencia de la edad gestacional.

3.2. Factores a considerar en el Neurosonograma Básico

Algunos factores influyen en la evaluación ecográfica del SNC como la edad gestacional, la vía de exploración así como factores técnicos de la propia exploración.

3.2.1. Edad gestacional

La edad gestacional en la que se recomienda realizar el estudio básico es en torno a la semana 20. Aunque algunas anomalías son visibles en el primer trimestre (Monteagudo & Timor-Tritsch, 2003) o inicios del segundo, éstas suelen representar una minoría, en general son graves y se pueden detectar en la ecografía de cribado que se realiza en la semana 12 de gestación, como es el caso de la anencefalia o la holoprosencefalia. Por el contrario, una evaluación más tardía del SNC se ve dificultada por una mayor osificación de la calota, si bien podría permitir el diagnóstico de alteraciones morfológicas de la maduración cerebral que son evolutivas.

3.2.2. Factores técnicos

Factores técnicos a considerar podrían ser los inherentes a la calidad del aparato de ultrasonidos (resolución del transductor ecográfico), el índice de masa corporal de la gestante y la posición fetal. En este sentido, el uso de la ecografía tridimensional puede facilitar el examen del cerebro fetal y la columna vertebral. (Pilu et al.; 2006)

3.2.3. Vía de exploración

La vía de exploración básica para el estudio ecográfico del SNC fetal es la transabdominal, si bien en ocasiones puede ser necesario completar la evaluación por medio de la vía transvaginal, como en algunos casos de presentación cefálica muy encajada o una cicatriz suprapúbica que dificulte la valoración por vía abdominal.

Se recomienda utilizar frecuencias de 3-5 MHz para el transductor transabdominal y de 5-12 MHz para el transductor transvaginal. El examen se lleva a cabo principalmente con la ecografía bidimensional en escala de grises, aunque el uso de armónicos puede mejorar la visualización sobre todo en mujeres obesas y el uso del Doppler-color ayuda a identificar adecuadamente los vasos cerebrales.

3.3 Sistemática para realizar el Neurosonograma Básico

3.3.1 Estructuras que deben ser valoradas

La exploración básica del SNC fetal debe incluir la evaluación de la cabeza fetal y sus estructuras intracraneales por medio de cortes axiales y la mayoría de protocolos incluyen la valoración de la columna vertebral por medio de cortes axiales, transversales y coronales.

El barrido ecográfico de la **cabeza fetal** deberíamos realizarlo en sentido cráneo-caudal con la finalidad de evaluar la **calota** (morfología, integridad y estado de osificación) así como la disposición anatómica de las **estructuras intracraneales** (ventrículos laterales, cerebelo, cisterna magna, cavum y tálamos) en tres cortes básicos axiales (transventricular, transtalámico y transcerebeloso).

A pesar de que el análisis del desarrollo cortical no está incluido en la evaluación básica recomendada actualmente por la International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG), (ISUOG guidelines, 2007) algunos protocolos de ecografía prenatal recomiendan incluir la evaluación subjetiva de la presencia y morfología al menos de la cisura de Silvio, para confirmar su desarrollo en relación con la edad gestacional. (ICGON, 2015)

3.3.2. Corte transventricular

3.3.2.1. Estructuras a valorar en el corte transventricular

El corte transventricular es el más alto de los tres cortes axiales, y en él se deben visualizar las astas anteriores de los ventrículos laterales o astas frontales a ambos lados del cavum del septi pellucidi (CSP) y las astas posteriores de los ventrículos laterales con los plexos coroideos en su interior. (Figura 27)

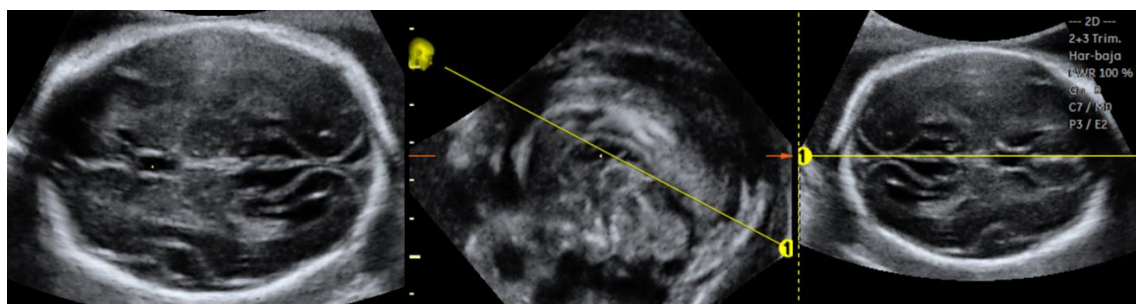


Figura 27. Corte axial transventricular. Imagen 2D y reconstrucción 3D con omniview, mostrando la altura del corte en la imagen central. Fuente: Creado a partir de la biblioteca virtual de imágenes del programa View-Point de C. Gutenberg.

En un corte algo más superior, puede verse la hoz del cerebro junto a los ventrículos laterales, ocupados por los plexos coroideos. En ocasiones, en este corte solo es visible el hemisferio más alejado del transductor debido a artefactos, por lo que para su correcta visualización (visualización del hemisferio proximal al transductor) suele ser necesario realizar una pequeña angulación con la sonda.

Aunque la guía de estudio básico del SNC fetal de la ISUOG recomienda el estudio solo en el hemisferio distal al presuponer simetría y considerar que las lesiones cerebrales más graves son bilaterales o asocian una desviación significativa o distorsión del eco de la línea media, pensamos que también debe estudiarse el hemisferio proximal a la sonda, ya que algunas lesiones graves pueden afectar a un solo hemisferio, tal como propone Viñals & Correa (2015) y este aspecto, probablemente se revise en futuras guías.

3.3.2.2. Astas frontales

Las astas frontales aparecen como dos estructuras hipoeoicas en forma de coma separadas medialmente por el CSP y con una pared lateral bien definida.

3.3.2.3. Cavum del septi pellucidi

El cavum del septi pellucidi se distingue a nivel del tercio anterior, interrumpiendo el eco medio como un espacio anecoico de forma cuadrangular o triangular de base anterior, cuyo límite lateral son dos líneas paralelas que lo separan de las astas frontales y que no deben confundirse con la imagen de las columnas del fórnix que se identifican como tres líneas paralelas en un plano algo inferior y a su mismo nivel. Puede ser visible desde la semana 16 y con sonda abdominal deberíamos verlo entre las semanas 17 y 38 (DBP entre 44 y 88 mm), aunque en la gestación a término sus paredes pueden obliterarse de manera fisiológica y no visualizarse. Sus alteraciones se relacionan con patología cerebral diversa como la patología callosa, holoprosencefalia, displasia septoóptica, hidrocefalia o alteraciones corticales como la esquisencefalia. (Malingier et al.; 2005)

3.3.2.4. Astas posteriores

Las astas posteriores de los ventrículos laterales son también visibles y en ellas se identifica el atrio ventricular caracterizado por la presencia del glomus del plexo coroideo, que es la parte más posterior del mismo.

3.3.2.4.1. Atrio ventricular

El atrio ventricular es una de las medidas que se recomienda realizar en la exploración básica del SNC fetal porque diversos estudios sugieren que es el método más eficaz para evaluar la integridad del sistema ventricular. (Gaglioti et al.; 2005) Su medida se mantiene estable durante todo el segundo y tercer trimestre con valores en torno a 6-8 mm.

3.3.2.4.2. Ventriculomegalia

Debemos considerar que existe ventriculomegalia con una medida del ventrículo lateral igual o superior a 10 milímetros. Su medición correcta se recomienda realizar en un plano axial algo más inferior, intermedio entre el plano transventricular y el transtalámico. Para ello, debemos identificar la fisura parietooccipital y el eco medio, y con una ampliación suficiente trazar una línea perpendicular al eje longitudinal de los ventrículos laterales colocando los calípers “in to in”, es decir, en la parte interna de las paredes ventriculares, que se representan ecográficamente como líneas brillantes. (Guibaud, 2009)

La ventriculomegalia es uno de los marcadores más eficaces para sospechar un desarrollo cerebral anormal. (Toi et al, 2009)

3.3.3. Corte transtalámico

3.3.3.1. Estructuras a valorar

El corte transtalámico se obtiene en un corte paralelo al corte transventricular y ligeramente más inferior y en el que se deben identificar de anterior a posterior las astas frontales, el CSP, el tálamo y el giro del hipocampo. (Figura 28)

Es el que se utiliza para realizar la biometría cefálica fetal.

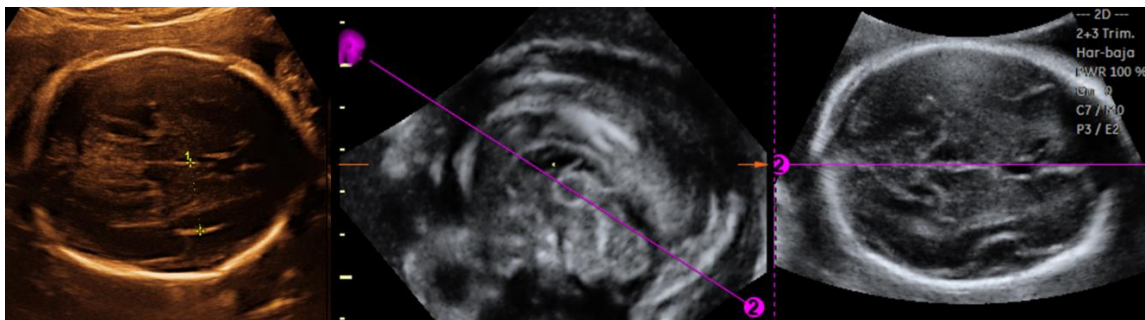


Figura 28. Corte axial transtalámico. Imagen 2D y reconstrucción 3D con omniview, mostrando la altura del corte en la imagen central. Fuente: Creado a partir de la biblioteca virtual de imágenes del programa View-Point de C. Gutenberg.

3.3.3.2. Biometría cefálica

Como se ha citado, el corte transtalámico es un corte reproducible y fácil de identificar, por lo que es el que se utiliza para la medición del diámetro biparietal (DBP) y de la circunferencia cefálica (CC) en la biometría fetal.

3.3.3.2.1. *El diámetro biparietal (DBP)*

Para el DBP algunos autores recomiendan situar los calipers en la parte externa de la calota fetal y no “interior-exterior”, ya que consideran que se producen discrepancias considerables sobre todo en primer trimestre, aunque siempre es recomendable conocer cómo se han realizado las tablas de referencia que se utilicen ya que hay tablas realizadas con técnica de medición de dentro a fuera. (Snijders & Nicolaidis, 1994)

3.3.3.2.2. *La circunferencia cefálica (CC)*

La CC puede calcularse directamente dibujando una elipse alrededor del exterior de los ecos del cráneo o bien, calcularse a partir del DBP y el diámetro occipitofrontal (OFD) mediante la ecuación $CC=1.62 \times (DBP+OFD)$ que suele venir incluida en el software de los aparatos de ecografía en la actualidad.

3.3.4. *Corte transcerebeloso*

3.3.4.1. Estructuras a valorar

El corte transcerebeloso es algo inferior al corte transventricular y requiere angular la sonda ligeramente en dirección posterior. Debemos identificar las astas frontales, el cavum, el tálamo, el cerebelo, la cisterna magna y el hueso occipital. (Figura 29)

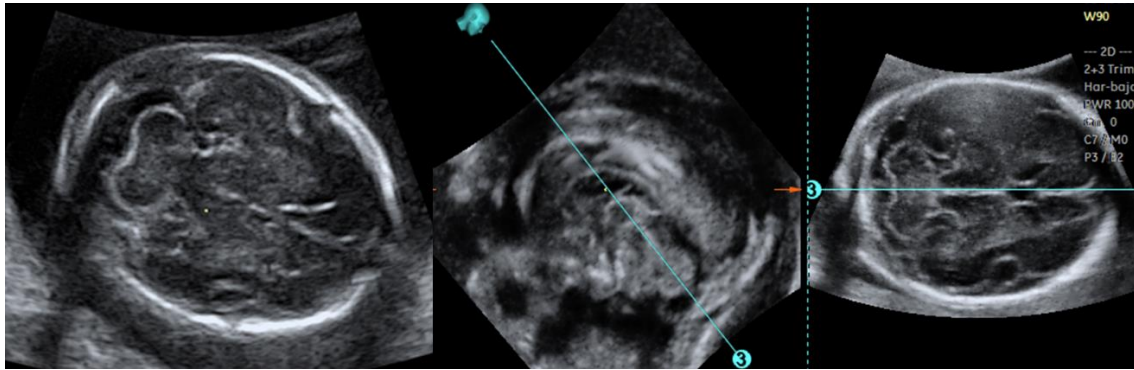


Figura 29. Corte axial transcerebeloso. Imagen 2D y reconstrucción 3D con omniview, mostrando la altura del corte en la imagen central. Fuente: Creado a partir de la biblioteca virtual de imágenes del programa View-Point de C. Gutenberg.

3.3.4.2. El cerebelo

El cerebelo se aprecia posteriormente como una estructura de bordes ecogénicos formada por los dos hemisferios cerebelosos, unidos en el centro por una zona más ecogénica que corresponde al vermis. El diámetro transverso del cerebelo se realiza colocando los calipers en el límite externo de ambos hemisferios y su medida es similar a la edad gestacional alrededor de la semana 20.

3.3.4.3. La cisterna magna

La cisterna magna aparece como un espacio de contenido líquido que se localiza posterior al cerebelo. Imágenes lineales a modo de septos en su interior pueden ser visibles, representan restos de la bolsa de Blake y son criterio de normalidad. Su medida se realiza “in to in” desde el límite posterior del vermis hasta el borde interno del hueso occipital y debe situarse entre 2 y 10 mm durante toda la gestación, ya que cuando este espacio se oblitera o desaparece, asocia frecuentemente un defecto abierto del tubo neural. En cambio, en fetos con dolicocefalia, pueden encontrarse mediciones ligeramente superiores a 10 mm.

En ocasiones y sobre todo en la primera mitad de la gestación, podemos visualizar el 4º ventrículo por delante del cerebelo en cortes muy angulados y dar la falsa impresión de

estar ante una hipoplasia de vermis. Es importante recordar que el desarrollo del vermis no se completa antes de las 20-22 semanas por lo que se debe ser muy cuidadoso en el diagnóstico de la patología de la fosa posterior por debajo de la semana 24 de gestación.

3.3.5. Evaluación de la columna vertebral

3.3.5.1. Signos indirectos de defecto abierto del tubo neural

La evaluación ecográfica de la columna vertebral debe iniciarse con la evaluación craneal por la elevada sensibilidad y especificidad de los marcadores craneales de defecto del tubo neural: la morfología del cerebelo (signo de la banana) y la depresión de los huesos frontales (signo del limón) (Nicolaidis et al.; 1986) junto a la obliteración de la cisterna magna ya comentada. Otros signos que obligarían a confirmar su integridad son la presencia de ventriculomegalia y los pies equinovaros.

3.3.5.2. Sistemática de evaluación de la columna vertebral

Debe comprobarse la disposición, osificación e integridad de los cuerpos y procesos laterales de todas las vértebras en al menos el plano sagital así como confirmar la integridad de la piel, según la guía básica de la ISUOG, aunque otras guías recomiendan realizar también proyecciones coronales y axiales.

3.3.6. Consideraciones generales

Ante la sospecha durante el examen básico del SNC de una alteración morfológica, debe realizarse una exploración avanzada del SNC, ya que muchas anomalías graves, pueden asociarse con hallazgos más sutiles en el estudio básico.

El cerebro continúa su desarrollo durante la segunda mitad de la gestación y en el periodo neonatal, motivo por el cual, cuando se realice una ecografía fetal, debería valorarse el SNC. Además, algunas lesiones son evolutivas o se deben a noxas que actúan durante la gestación y no a un mal desarrollo fetal, como es el caso de algunas infecciones, traumatismos o como respuesta a la hipoxia fetal. (Simonazzi et al.; 2006)

3.3.7. Consideración del autor

En la guía de estudio básico del SNC de la ISUOG no se hace mención a recomendar en el momento actual la valoración de la corteza cerebral o de las cisuras, (ISUOG, 2007) Otras guías internacionales recientes como la del Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras que recoge las estructuras anatómicas a revisar en el estudio ecográfico de rutina básica tampoco la contemplan, (Reddy, Abuhamad, Levine & Saade, 2014) y aunque este aspecto pueda ser revisado en futuras guías, uno de los objetivos de esta tesis, es plantear la valoración de la cisura de Silvio en el estudio básico del SNC, que se puede realizar en los cortes axiales básicos, y que puede dar una información cualitativa (presencia y aspecto) y cuantitativa, (profundidad de la ínsula y relación con la edad gestacional), tal y como propuso el trabajo de Alonso et al. (2010)

4. Neurosonografía: Examen Ecográfico Avanzado del SNC Fetal

4.1. Neurosonografía fetal: concepto

La exploración avanzada o selectiva del SNC requiere la valoración exhaustiva del cerebro en los tres planos del espacio. Los cortes anatómicos para realizar este estudio fueron publicados en el año 2007 por la ISUOG y se conoce como **neurosonografía fetal**. Debería ser realizada por especialistas o expertos en el estudio del SNC fetal (habitualmente se trata de obstetras o radiólogos) que estuvieran de forma ideal integrados en un equipo multidisciplinar formado por genetistas, neuropediatras, neonatólogos, patólogos y por tanto, especialistas en diferentes áreas relacionadas con la Medicina Fetal.

La finalidad es proporcionar una atención más integral a la gestante, incluyendo la realización de pruebas complementarias si están indicadas, emitir un pronóstico a corto y largo plazo que en ocasiones puede ser incierto, planificar los controles que deben realizarse hasta finalizar la gestación, el planteamiento de las diferentes opciones disponibles, la información completa a los padres y el asesoramiento genético para futuros embarazos.

4.2. Indicaciones para realizar una Neurosonografía Fetal

Actualmente, las indicaciones para realizar una neurosonografía detallada en muchos protocolos incluyen:

1. Antecedente familiar o malformación del SNC en gestación previa, ya sea aislada o formando parte de un síndrome genético.
2. Anomalía o sospecha de anomalía del SNC detectada en el estudio básico entre las que se encuentran las expuestas en la tabla 1.

Tabla 1:

Anomalías o sospecha de anomalía del SNC detectadas en el estudio ecográfico básico para la indicación de una neurosonografía fetal

Atrio ≥ 10 mm

Cisterna magna ≥ 10 mm o < 2 mm

Alteración morfológica o ausencia del cávum septi pellucidi

Alteraciones en la morfología craneal

Quistes intracraneales

Alteraciones biométricas cefálicas (por debajo o por encima de 2 desviaciones estándar)

Alteración morfológica de las astas anteriores de los ventrículos laterales

Alteración morfológica o biométrica del cerebelo

Alteraciones en la ecogenicidad del parénquima cerebral

Alteración en las circunvoluciones cerebrales

Fuente: Adaptado de protocolos del H. Clinic, 2015

3. Sospecha de infección fetal por citomegalovirus, toxoplasma, rubéola o varicela ya sea por producirse una seroconversión en la gestante o por la presencia de signos ecográficos.

4. CIR severo (menor al percentil 3).

5. Algunas malformaciones extracraneales tales como anomalías faciales, cardiopatías ductus dependiente, rabdomiomas cardíacos (asocian esclerosis tuberosa sobre todo si son múltiples) o signos ecográficos asociados a determinados síndromes genéticos.

6. Patología hematológica fetal como la anemia fetal (moderada o severa) y la trombocitopenia.

7. Situaciones de riesgo hipóxico-isquémico.

8. Algunas complicaciones de la gestación monocorial: síndrome de transfusión feto-fetal, restricción del crecimiento intrauterino selectivo tipo II-III u óbito intraútero de uno de los fetos.

9. Consumo de tóxicos (alcohol y drogas) y de algunos fármacos como anticoagulantes, antiepilépticos, antimetabolitos y retinoides. (ICGON, 2015)

4.3. Sistemática en Neurosonografía Fetal

La sistemática incluye el análisis de la morfología, disposición, ecogenicidad y tamaño de las diferentes estructuras intracraneales mediante la evaluación de los cortes axiales descritos para la ecografía básica, así como la evaluación más detallada en planos coronales y sagitales obtenidos mediante ecografía transvaginal o transabdominal. (Timor-Tritsch & Monteagudo, 1996)

La mayor resolución y calidad de las diferentes estructuras, se obtiene si el grado de flexión de la cabeza fetal facilita la insonación a través de la ventana acústica proporcionada por las fontanelas.

En general, los rangos de normalidad (entre el 5 y 95 percentil) de la mayoría de estructuras se estiman en función de la edad gestacional y están disponibles en tablas de referencia.

Además de las estructuras anatómicas, la neurosonografía fetal también debe incluir la evaluación de las circunvoluciones del cerebro fetal que cambian a lo largo de la gestación. (Toi, Lister & Fong, 2004)

4.3.1. El plano axial

En los planos axiales, ya descritos en el estudio básico del SNC, el corte transtalámico debe incorporar la evaluación del tercer ventrículo cuya medición se realiza colocando los calipers en el borde interno de las paredes ventriculares y obteniendo su diámetro

máximo. El corte transcerebeloso incluye la evaluación adicional del cuarto ventrículo y su relación con la fosa posterior.

4.3.2. El plano coronal

Los **planos coronales** se subdividen en 4 cortes, que de delante hacia atrás son los cortes transfrontal, transcaudal, transtalámico y trancerebeloso. (Figura 30)

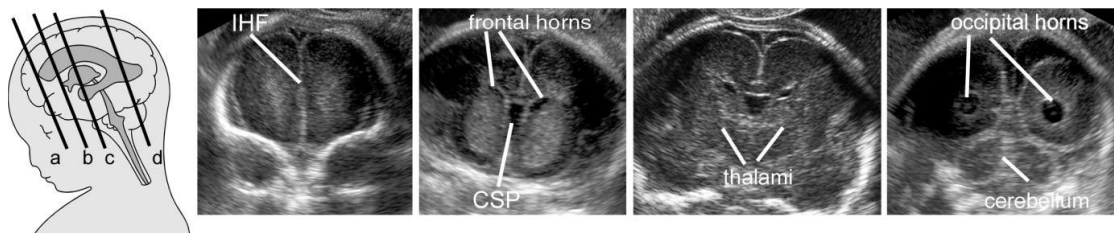


Figura 30. Planos coronales en el estudio neurosonográfico. Fuente: Tomado de ISUOG, 2007

4.3.2.1. El corte transfrontal

El corte transfrontal es el más anterior de todos, se obtiene a través de la fontanela anterior y en él se visualiza la cisura interhemisférica así como la porción más anterior de las astas anteriores de los ventrículos laterales.

El corte se realiza justo por delante de la rodilla del cuerpo caloso y ello explica la presencia de una fisura interhemisférica ininterrumpida. En la base del corte se pueden visualizar las órbitas y el hueso esfenoidal. (Figura 31)

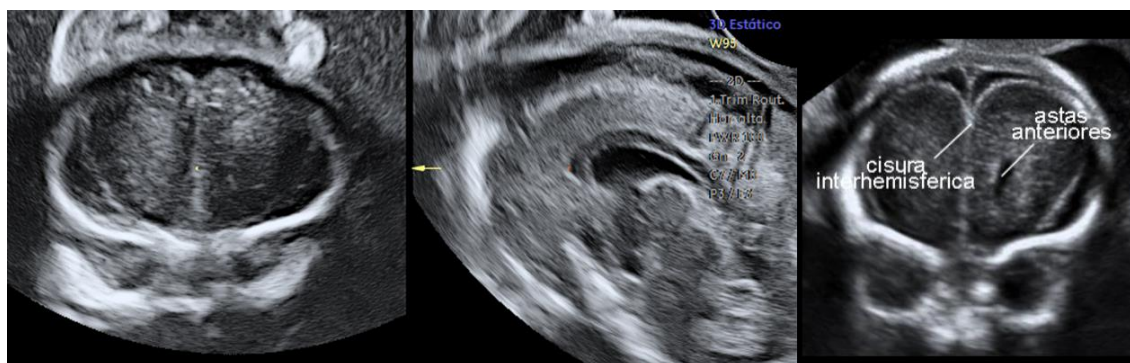


Figura 31. Corte coronal transfrontal. Fuente: Reconstruido a partir de un volumen 3 D de la biblioteca de imágenes C. Gutenberg. El punto amarillo en imagen izquierda y el punto rojo en el corte sagital muestran la altura del corte. Imagen derecha tomada de ICGON, 2015.

La cisura interhemisférica tiene una ecoestructura ecogénica y lineal debido a que en ella se introduce la hoz del cerebro separando los dos hemisferios y cuando el plano es correcto, la no alineación de la cisura interhemisférica nos debería hacer sospechar la existencia de una patología de la línea media. A ambos lados se sitúan las astas anteriores de los ventrículos laterales y lateralmente, se identifica la homogeneidad del parénquima encefálico, limitado por fuera por la corteza y más externamente por el espacio subaracnoideo.

4.3.2.2. El corte transcaudal

El corte transcaudal es algo más posterior y se sitúa a nivel de la rodilla del cuerpo caloso, que interrumpe la cisura interhemisférica, (Figura 32) y del núcleo caudado que se visualiza como una zona gris homogénea por debajo de las astas anteriores.

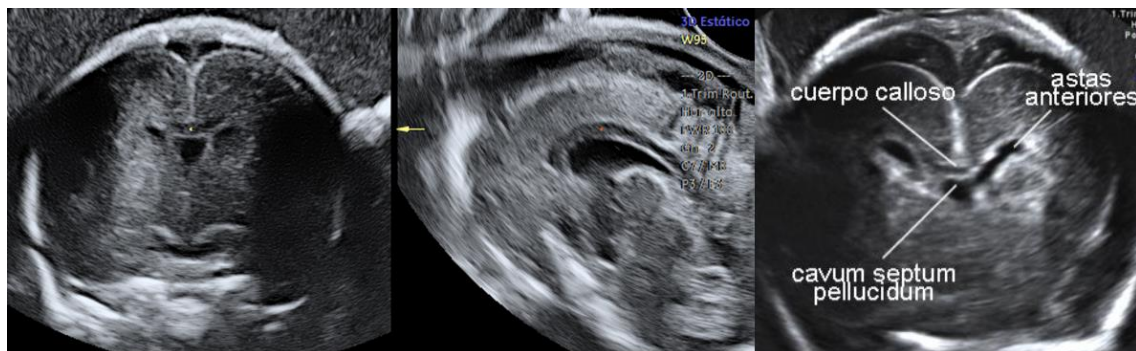


Figura 32. Corte coronal transcaudal Fuente: Reconstruido a partir de un volumen 3 D de la biblioteca de imágenes C. Gutenberg. El punto amarillo en imagen izquierda y el punto rojo en corte sagital muestran la altura del corte. Imagen derecha tomada de ICGON, 2015.

Bajo el núcleo caudado se sitúan el putámen y bajo él el globo pálido, y aunque la isoecogenicidad del encéfalo intraútero hace muy difícil diferenciar unos núcleos de otros, la resolución de los actuales aparatos de ecografía permiten delinear ligeras diferencias que los sitúan de forma correcta. En este corte debemos identificar el CSP, las astas anteriores de los ventrículos laterales y la cisura de Silvio.

El CSP corresponde en este corte a una estructura econegativa trapezoidal central y bien delimitada lateralmente. Contiene líquido cefalorraquídeo que se filtra desde los ventrículos y su límite superior corresponde a la rodilla anterior del cuerpo caloso. Esta cavidad, hacia el final de la gestación es más difícilmente reconocible y desaparece en la vida neonatal antes de los 6 meses.

Las astas anteriores de los ventrículos laterales aparecen a ambos lados del cuerpo caloso como dos formaciones econegativas simétricas en forma de lágrima y por encima de ellas, podemos identificar una estructura ecogénica que corresponde a la circunvolución del cíngulo. Esta zona periventricular tiene especial interés para la detección de anomalías de la línea media y en caso de hemorragias intracraneales a nivel subependimario.

En el borde del parénquima, se identifican la corteza y el espacio subaracnoideo y en el tercio medio, se visualiza a ambos lados la cisura de Silvio. En este plano, además de evaluar la zona periventricular de las astas anteriores, podemos realizar distintas mediciones como el tamaño de las astas frontales de ambos ventrículos laterales midiendo el diámetro cráneo-caudal y colocando los cálipers en el borde interno de las paredes ventriculares al igual que se realiza en neonatos (Brower et al.; 2010), el espacio subaracnoideo por encima de la cisura interhemisférica, midiendo la distancia cráneo-cortical y seno-cortical (Malinge, Lerman-Sagie, Achiron, & Lipitz, 2000) y la anchura y grosor del cuerpo caloso (Achiron & Achiron, 2001). Se consideran normales valores entre 2 y 7 mm para el grosor del cuerpo caloso. (Achiron & Achiron, 2001)

4.3.2.3. El corte transtalámico

El corte transtalámico se realiza a nivel de los tálamos y en él se identifican las astas anteriores de los ventrículos laterales, el CSP y, en ocasiones el III ventrículo en la línea

media entre ambos tálamos, identificable como una mínima estructura econegativa. (Figura 33)

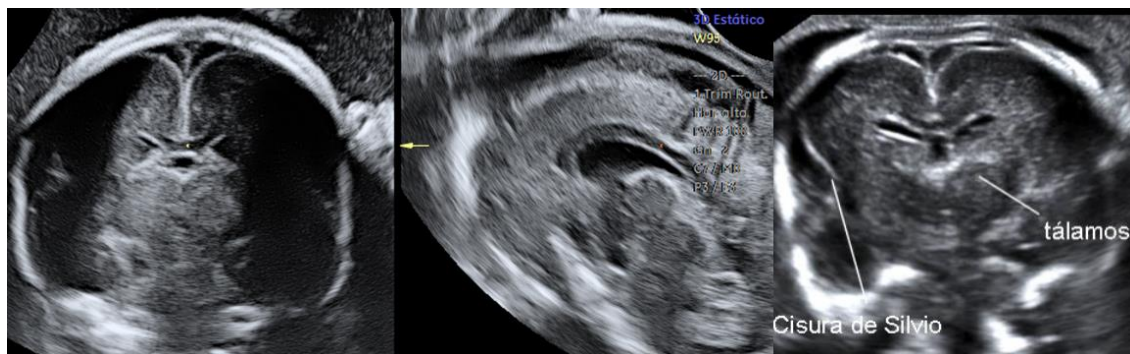


Figura 33. Corte coronal transtalámico. Fuente: Reconstruido a partir de un volumen 3 D de la biblioteca de imágenes C. Gutenberg. El punto amarillo en imagen izquierda y el punto rojo en corte sagital muestran la altura del corte. Imagen derecha tomada de ICGON, 2015.

Los tálamos tienen un aspecto homogéneamente ecogénico y lateralmente a ellos, puede comenzar a observarse la cisura de Silvio (CS), en cuya base (borde medial) se encuentra el lóbulo de la ínsula, que se irá cubriendo durante la gestación en un fenómeno que se conoce como **operculización**, al que nos referiremos en el estudio de la corteza cerebral y que determinará la morfología de la CS durante el desarrollo. En la línea media se identifica la cisura interhemisférica y de nuevo el CSP. Por encima de él, aparece una estructura econegativa situada entre dos líneas ecogénicas que corresponden al esplenio del cuerpo calloso.

En ocasiones y si el corte es más posterior, puede observarse parte del asta posterior del ventrículo lateral con el glomus del plexo coroideo. Por encima de los tálamos, se situarán el núcleo caudado y entre ellos el putamen que corresponde a una estructura ecogénica, mal definida y que se extiende entre la corteza cerebral y los núcleos centrales. Sin embargo, esta zona corresponde ya a la sustancia blanca, que difícilmente reconocemos en la ecografía prenatal. Cerca de la base del cráneo y en la línea media de la cisterna basal, este corte contiene los vasos del polígono de Willis y el quiasma óptico.

4.3.2.4. El corte transcerebeloso

El corte transcerebeloso es el más posterior de todos (figura 34) y en él se identifican las astas occipitales de los ventrículos laterales con los plexos coroideos en su interior, la cisura interhemisférica, los hemisferios cerebelosos, el vermis y el tentorio (o tienda del cerebelo) así como la cisura calcarina. Se obtiene orientando la sonda hacia la fontanela posterior y es el plano idóneo para el despistaje de anomalías de la fosa posterior, sobre todo las anomalías quísticas.



Figura 34. Corte coronal transcerebeloso. Fuente: Reconstruido a partir de un volumen 3 D de la biblioteca de imágenes C. Gutenberg. El punto amarillo en imagen izquierda y el punto rojo en corte sagital muestran la altura del corte. Imagen derecha tomada de ICGON, 2015.

4.3.3. El plano sagital

4.3.3.1. El corte mediosagital

El plano sagital en su corte mediosagital es el que mayor información aporta sobre las estructuras que se encuentran en la línea media del encéfalo fetal. (Timor-Tritsch & Monteagudo, 1996) Requiere un abordaje transfontanelar y las estructuras que se pueden visualizar son de craneal a caudal y de delante hacia atrás: el seno sagital, la corteza cerebral, el cuerpo calloso en su totalidad (rodilla, esplenio y rodete), el cávum del septum pellucidum, el fórnix, III y IV ventrículo, tronco del encéfalo, protuberancia, vermis, fosa posterior y tentorio. En este plano, en el espesor del parénquima y dependiendo de la edad

gestacional se puede confirmar la presencia de la cisura cingulata, circunvolución por encima del cuerpo caloso. A medida que avanza la gestación, se pueden apreciar como tractos ecogénicos, la sulcación y giración que va teniendo lugar en el desarrollo del encéfalo fetal y que se comentará posteriormente. (Figura 35)

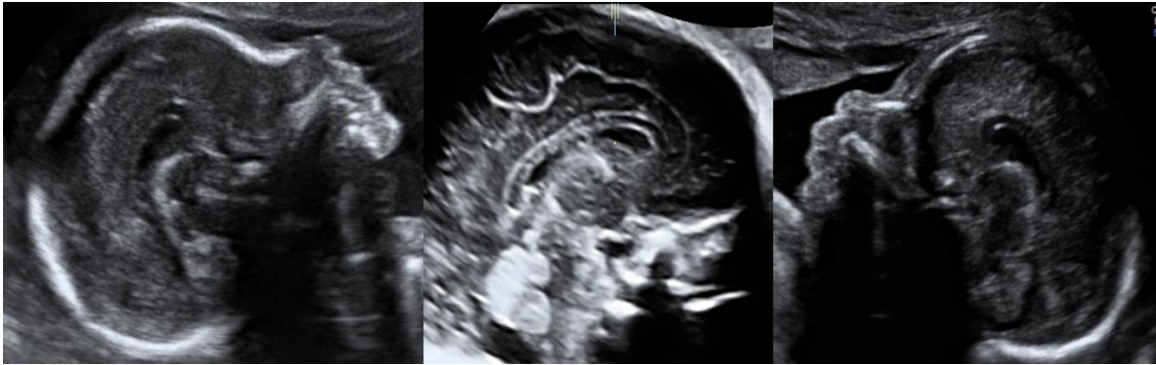


Figura 35. Corte mediosagital en fetos de 22, 29 y 24 semanas de gestación. Derecha e izquierda imagen 2D. Imagen central reconstruida a partir de un volumen 3 D. Fuente: Creado a partir de la biblioteca de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

En este corte mediosagital se puede realizar una estimación del tamaño del cuerpo caloso y del vermis del cerebelo. La longitud del cuerpo caloso se realiza desde la parte más anterior de la rodilla del cuerpo caloso hasta la parte más posterior del esplenio, a nivel del rodete. (Achiron & Achiron, 2001). La altura del vermis se realiza desde la porción más craneal del vermis (culmen) a la porción más caudal (úvula). (Maligner et al.; 2001)

La aplicación del Doppler color facilita el estudio de la vascularización arterial y venosa y en ocasiones puede ser importante la identificación del trayecto de las arterias cerebral anterior, pericallosa y de la vena de Galeno.

Bajo el cavum del septum se visualiza la tela coroidea que está formada por la piamadre e internamente se encuentra cubierta por tejido endotelial. Bajo ella se ubica la cisterna cuadrigémina y más abajo la cisterna ambiens.

Otras estructuras pueden ser visualizadas como el acueducto de Silvio o el cuarto ventrículo que se sitúa por delante del fastigio del vermis cerebeloso, si bien, si el corte

es correcto y la edad gestacional es superior a la 23-24 semanas, muchas otras estructuras pueden ser identificadas. En este sentido, las nuevas tecnologías, como la exploración multiplanar y la reconstrucción 3 D han supuesto un gran avance para obtener estudios de mayor calidad y que permitan una mejor valoración de las estructuras intracraneales en la pruebas de imagen. (Monteagudo & Timor-Tritsch, 2009)

4.3.3.2. El corte parasagital

El corte parasagital nos permite evaluar la morfología y contenido de los ventrículos laterales en el corte de los 3 cuernos, con los plexos coroideos y las áreas periventriculares. (Timor-Tritsch, Monteagudo & Mayberry, 2000) Este corte nos facilita una gran información sobre el desarrollo de la sulcación así como de la formación de la corteza cerebral y del espacio subaracnoideo. (Figura 36)



Figura 36. Corte parasagital del cráneo o corte de los tres cuernos. De izquierda a derecha, imagen 2D, renderización 3D y reconstrucción 3 D con omniview para mostrar la altura del corte. Fuente: Reconstrucciones a partir de un volumen 3 D de la biblioteca de imágenes C. Gutenberg.

4.3.4. Vascularización cerebral

La vascularización cerebral puede ser estudiada con ultrasonidos por medio del Doppler color o power-Doppler direccional y más recientemente con herramientas que incorporan la valoración multiplanar con tecnología 3D como el angio-3D o el glass-body. En el encéfalo fetal hay dos circuitos vasculares principales que son el polígono de Willis y la circulación pericallosa junto a la circulación venosa del encéfalo. Su estudio es importante

en algunas anomalías vasculares específicas como el aneurisma de la vena de Galeno así como en procesos expansivos que alteren la anatomía vascular normal.

4.3.4.1. El plano axial

El polígono de Willis es visible en un plano axial o transverso en la base del cerebro a nivel del tronco del encéfalo donde se visualizan las fosas anterior, posterior y laterales del cráneo. Se ubica en la fosa interpeduncular y se forma como resultado de las anastomosis entre las dos arterias carótidas internas y las dos arterias vertebrales a ambos lados de la línea media: arteria cerebral anterior, media y posterior superior e inferior y entre ellas la arteria comunicante anterior y posterior. (Figura 37)

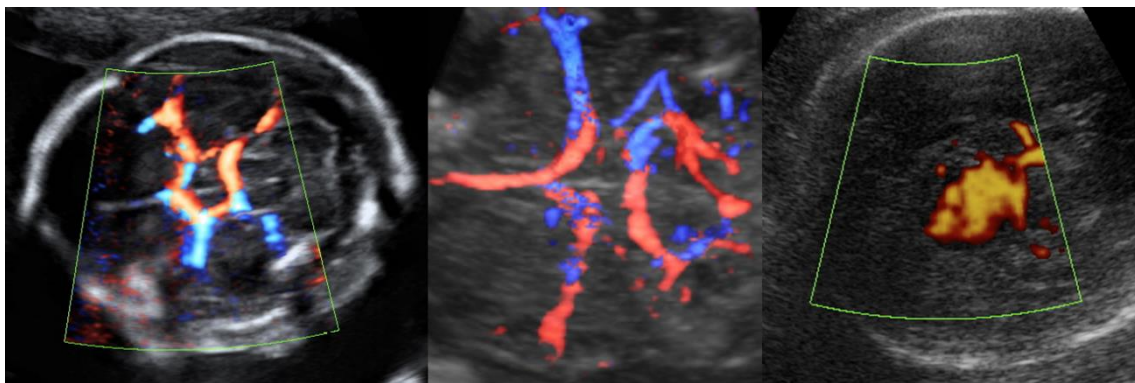


Figura 37. Circulación normal en el polígono de Willis con power-Doppler direccional en imagen izquierda (imagen 2D) e imagen patológica en corte axial con power-Doppler en un caso de aneurisma de la vena de Galeno. (Imagen derecha) Centro, polígono de Willis con glass-body reconstruido a partir de un volumen 3D. Fuentes: Izquierda y centro biblioteca de imágenes C. Gutenberg. Imagen derecha, Hospital Materno Infantil, Málaga.

4.3.4.2. El plano sagital

La circulación pericallosa es evaluada en un plano sagital por encima del cuerpo calloso (Youssef, Ghi, T & Pilu, 2013), junto con la circulación venosa del encéfalo cuyo drenaje consta de un sistema superficial y otro profundo. Ambos sistemas drenan a un sistema colector de senos venosos: el seno sagital superior que junto a los senos venosos mediales y transversos, drenan en la denominada prensa de Herófilo o tórcula, que se ubica en la

protuberancia occipital interna (sobre la tienda del cerebelo) y desde ahí, a través del agujero yugular, drena hacia las venas yugulares internas. (Figura 38)

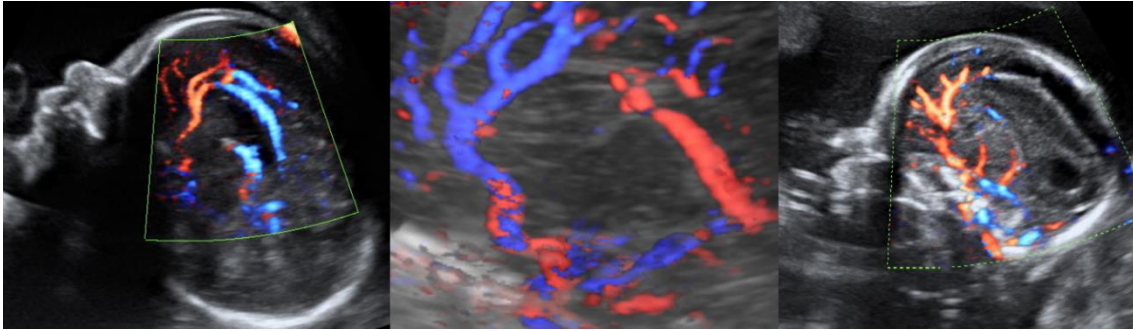


Figura 38. De izquierda a derecha: Circulación pericallosa normal (imagen 2D y reconstrucción 3D con glass-body) e imagen patológica en un caso de agenesia de cuerpo calloso. Fuente: Creado a partir de la biblioteca de imágenes C. Gutenberg.

5. Exploración del Encéfalo Fetal mediante RMN

5.1. Introducción

La resonancia magnética nuclear (RMN) es una técnica de imagen no invasiva que permite visualizar el feto intraútero y conseguir una imagen detallada de las estructuras del SNC. Es una técnica en auge y algunas malformaciones cerebrales o lesiones destructivas que pueden estar ocultas en la ecografía prenatal, pueden ser detectadas por RMN. Los estudios pioneros en fetos datan de principios de los años 80' (Smith, Adam & Phillips, 1983) y aunque el factor limitante más importante en estos primeros trabajos era el movimiento fetal, el posterior desarrollo de técnicas de secuencias ultrarrápidas permitió disminuir la sensibilidad a los movimientos fetales.

5.2. Condiciones previas, Procedimiento y Seguridad

Además de una adecuada información a la gestante (la técnica dura aproximadamente unos 45 minutos) y el preceptivo consentimiento informado, se recomienda ayunas de al menos 4 horas, ya que se ha visto que reduce los artefactos por el peristaltismo intestinal materno, y en ocasiones puede ser necesaria la administración de diazepam oral 20-30 minutos antes, con la finalidad de reducir la ansiedad y la claustrofobia que algunas gestantes refieren y que puede ser una contraindicación relativa. Algunos protocolos contemplan el uso de sedación administrando 1mg de flunitrazepam 20 minutos antes, aunque en la mayoría de los centros se realiza el estudio sin sedación, dado el uso de secuencias ultrarrápidas. (Recio et al., 2010)

La embarazada se sitúa en decúbito supino (o lateral si el estado de gestación es avanzado y no tolera el supino mantenido) y es conveniente que la exploración sea realizada por

personal entrenado. Se realizan tres planos ortogonales a la madre y sobre ellos, se planifican los cortes sagitales, coronales y axiales del feto.

Las técnicas de secuencias ultrarrápidas son secuencias HASTE (Half-Fourier Single-Shot Turbo Spin-Echo) y SSFSE (Single-Shot Fat Spin-Echo) que son muy potenciadas en T2, muestran el líquido brillante y dado que el cerebro fetal contiene una mayor proporción de líquido que el cerebro adulto, este aspecto es muy útil en la valoración del SNC fetal. (Levine, 2004) En estas secuencias, el líquido cefalorraquídeo (LCR) aparece brillante o hiperintenso. En T2 también se utilizan secuencias balanceadas (FIESTA).

Además de las secuencias en T2, el estudio se puede completar con secuencias potenciadas en T1 (gradiente doble eco o Fast Spoiled Gradient Echo T1), que enfatizan la sangre (útil para detectar hemorragias), el calcio (detección de calcificaciones), y la grasa (tumores de contenido graso o lipomas). En estas secuencias T1, el LCR se muestra hipointenso.

Otras técnicas que pueden realizarse son secuencias de difusión, muy útiles para la detección de lesiones isquémicas agudas, (Glenn & Barkovich, 2006) así como en el diagnóstico diferencial entre el quiste aracnoideo y el quiste epidermoide o bien las técnicas de espectroscopía, que suelen reservarse actualmente al ámbito de la investigación.

Se trata de una técnica segura y aunque clásicamente se recomendaba evitar el primer trimestre de la gestación, el Colegio Americano de Radiología, valorando riesgo-beneficio aprobó su uso en cualquier edad gestacional en el 2002, (Kanal *et al.*, 2002) aunque con algunas limitaciones, ya que el uso de contraste intravenoso no está aceptado. El gadolinio que se utiliza para realizar estos estudios, cruza la placenta y se han reportado casos de nefrotoxicidad por gadolinio (fibrosis sistémica nefrogénica). (Grobner &

Prischl, 2007) También se recomienda usar aparatos de 1.5 T (siempre menores a 2.5 T) así como hacer estudios lo más cortos posibles. Existen contraindicaciones absolutas tales como portar marcapasos o algún tipo de implante electromagnético así como los clips cerebrovasculares.

5.3. Indicaciones de RMN en SNC Fetal

Éstas son variadas, pero actualmente, en práctica clínica invariablemente se utiliza como complemento de la valoración ecográfica, que sigue siendo el método de cribado. (Blondiaux & Garel, 2013)

La RMN fetal se realiza para aclarar determinados hallazgos ecográficos o cuando existe duda o sospecha de patología, ya que incluso en manos expertas, existen alteraciones que pueden pasar desapercibidas, ya sea por problemas técnicos (artefactos de reverberación), condiciones maternas o fetales (obesidad de la madre, posición inadecuada del feto, oligoamnios) o por tratarse de hallazgos muy sutiles.

Indicaciones relativas para indicar una RM fetal pueden ser situaciones en las que es difícil el estudio ecográfico, como la escasez de líquido amniótico (oligoamnios), la obesidad materna (IMC>40), una edad gestacional avanzada (por una mayor osificación de los huesos de la calota) o una posición difícil de la cabeza fetal.

Entre las indicaciones actuales para recomendar la realización de una RMN fetal, figuran las que se citan en la tabla 2.

Tabla 2.

Indicaciones para realizar una RMN fetal para el estudio del SNC. (Adaptado protocolo de ICGON, 2015)

-
1. Ventriculomegalia mayor de 15 mm o tetracameral
 2. Astas anteriores de los ventrículos laterales fusionadas
 3. Retraso de la maduración cortical
 4. Esquizencefalia
 5. Hemorragia intracraneal grado II o superior
 6. Sospecha de alteración de la migración cortical
 7. Anomalías vasculares
 8. Disgenesias del cuerpo calloso
 9. Algunas anomalías de la fosa posterior
 10. Infección fetal confirmada por DNA en líquido amniótico, principalmente citomegalovirus, varicela o toxoplasma
 11. Episodios de hipoxia aguda, en los que es frecuente el daño cerebral (como la transfusión feto-fetal o la muerte intraútero de un gemelo en la gestación monocorial)
 12. Diagnóstico ecográfico de tumoración intracraneal
 13. Rabdomiomas cardíacos (para comprobar o excluir signos de esclerosis tuberosa)
 14. Antecedentes de gestación previa afectada por malformación compleja con discreta o nula expresión en la ecografía de cribado (como hipoplasia ponto-cerebelosa o displasia cortical)
 15. Historia familiar de anomalía cerebral o alteración genética con repercusión en SNC
-

Origen: Adaptado de protocolos del H. Clinic, 2015

5.4. Anatomía del SNC Fetal en la RMN

Aunque actualmente no se recomienda realizar estudios de RMN fetal por debajo de la semana 20 de amenorrea en práctica clínica, el cerebro es una estructura que cambia con la edad gestacional y es básico conocer la anatomía y su normal desarrollo para poder diagnosticar las anomalías en la RMN.

Los planos de visualización son similares a los descritos en la evaluación ecográfica: axial, coronal y sagital; y aunque según el plano se pueden valorar mejor unas estructuras u otras, a continuación se describirán las más estudiadas en RMN fetal, y entre ellas el desarrollo de la sulcación.

5.4.1. Ventrículos laterales

Son claramente visibles en el corte axial y pueden ser medidos de forma similar a como se ha descrito en la valoración ecográfica a nivel del atrio (zona posterior del plexo coroideo a nivel de la cisura parietooccipital) y deben ser menores a 10 mm a lo largo de la gestación.

Cuando el ventrículo lateral es mayor a 10 mm, hablamos de ventriculomegalia, que se clasificará en leve (10-12mm), moderada (12-15mm) y severa (> 15 mm) y en estos casos, la RMN puede incrementar la detección de anomalías asociadas hasta un 40-50% si la comparamos con la ecografía. Entre las malformaciones a las que se puede asociar la ventriculomegalia se encuentran algunos defectos del tubo neural, agenesia del cuerpo calloso, complejo Dandy-Walker, lisencefalia, polimicrogiria, holoprosencefalia, heterotopia subependimaria, hemorragia subependimaria o intraventricular, leucomalacia periventricular o porencefalia. (Jokhi & Whitby, 2011)

Algunos trabajos muestran que el tamaño ventricular puede ser hasta 1-2 mm mayor en RMN con respecto a la ecografía por lo que este aspecto debe ser tenido en consideración. (Glenn, 2010)

Otras medidas que pueden realizarse en la valoración del sistema ventricular son el diámetro anteroposterior del cuarto ventrículo, la anchura del tercer ventrículo y el diámetro transversal de los ventrículos laterales a nivel del atrio en el plano coronal. (Garel & Alberti, 2006)

5.4.2. Cuerpo calloso y cavum septi pellucidi

Se aprecia mejor en el plano sagital y coronal (aunque también es visible parcialmente en plano axial) como una estructura hipointensa localizada en el margen superior de los ventrículos laterales, por encima de los pilares del fórnix.

Su grosor es uniforme y su longitud aumenta a lo largo de la gestación y debido a la variabilidad fisiológica así como al propio desarrollo del mismo, se recomienda no hacer diagnósticos de disgenesias parciales antes de la semana 24 de gestación. (Tilea et al.; 2013)

El cavum septi pellucidi (CSP) es visible en el corte axial en la parte anterior del encéfalo, entre las astas anteriores de los ventrículos laterales, como una cavidad ocupada por líquido cefalorraquídeo y que se oblitera hacia la semana 40 de la gestación.

La RMN es muy útil en casos de sospecha de agenesia completa o parcial ya que se ha observado hasta en un 20% de las sospechas ecográficas de agenesia, un cuerpo calloso intacto en RMN. (Figura 39)

También aporta información útil en el diagnóstico de anomalías asociadas, ya que se han comunicado casi 2/3 de anomalías asociadas en los casos de agenesia completa o parcial como alteraciones corticales, heterotopias, malformación Dandy-Walker, anomalía de Chiari tipo II, esquisencefalias y encefalocelos. (Glenn et al., 2005) y en general en toda la patología de la línea media como la holoprosencefalia alobar, semilobar o lobar, la displasia septo-óptica, el lipoma del cuerpo calloso, los quistes del cavum septi pellucidi, vergae o del velum interpositum o la ausencia de cavum o septum.

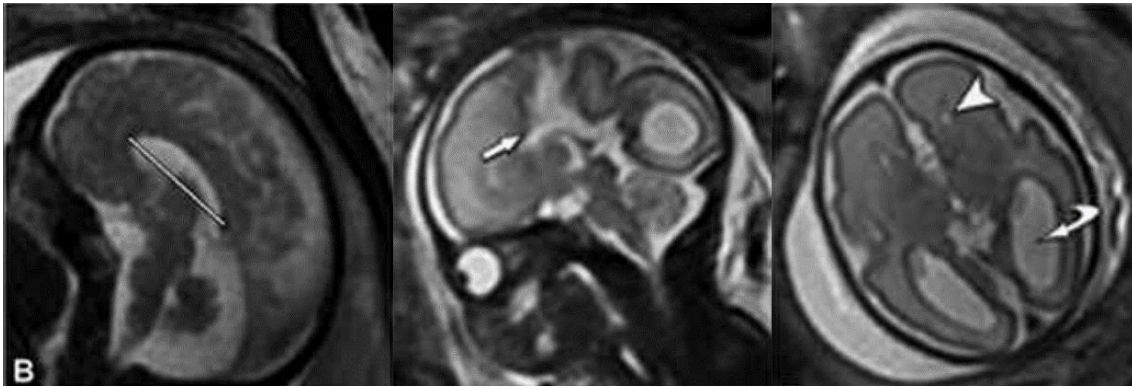


Figura 39. Línea media en la RMN fetal. Izquierda, corte sagital FIESTA, que muestra la longitud del cuerpo calloso. Centro y derecha, plano axial (SSFSE T2) y sagital SSFSE T2 que muestran agenesia completa de cuerpo calloso con elevación del tercer ventrículo comunicando con la fisura interhemisférica (flecha blanca), separación de astas frontales (cabeza de flecha) y colpocefalia (flecha curva). Fuente: Tomado de Recio et al., 2010

5.4.3. *Parénquima cerebral*

El parénquima cerebral fetal es más patente en RMN y por tanto es una técnica muy útil en el diagnóstico de su patología. (Saleem, 2014) La RMN es capaz de detectar pequeñas hemorragias cerebrales o lesiones isquémicas estableciendo el carácter agudo o no de las mismas con las secuencias de difusión. En la patología infecciosa ayuda a detectar lesiones parenquimatosas que pueden pasar desapercibidas en el estudio ecográfico, especialmente la infección por citomegalovirus, parvovirus y toxoplasma. (Benoist et al., 2008) Pueden producir alteración difusa o focal de la sustancia blanca y, con el tiempo, atrofia cortical y dilatación ventricular. (Figura 40) Las hemorragias se asocian además con CMV y parvovirus B19 y pueden ir acompañadas de malformaciones corticales como lisencefalia, polimicrogiria y retraso en la maduración cortical. (Hollier & Grissom, 2005)

En el área periventricular, la RMN permite detectar lesiones como heterotopias subependimarias, pequeñas hemorragias de la matriz germinal así como nódulos subependimarios típicos de esclerosis tuberosa, aunque hay que conocer que la ausencia de visualización de nódulos subependimarios no excluye el diagnóstico de una esclerosis tuberosa. (Gamzu et al., 2002)

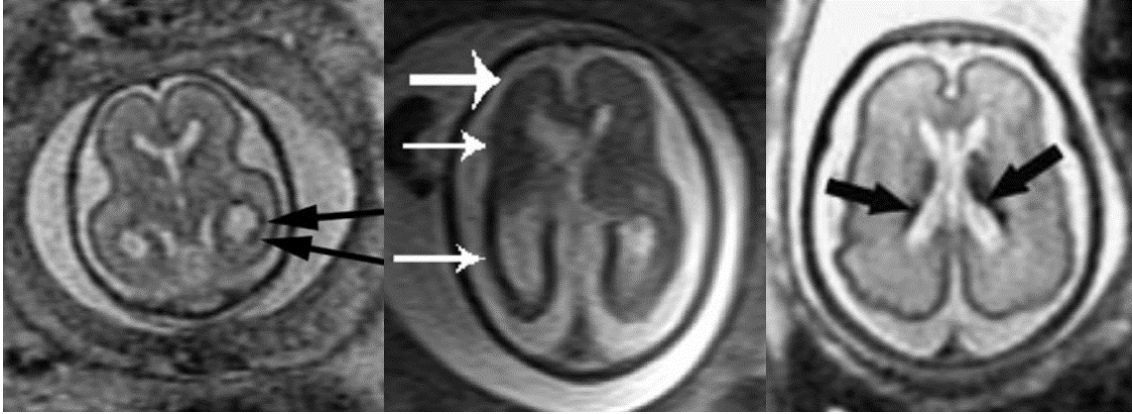


Figura 40. Lesiones del parénquima cerebral en RMN fetal. De izquierda a derecha: Nódulos hipointensos en el margen del ventrículo lateral en un caso de heterotopia nodular periventricular en un feto de 22 semanas (izquierda) Fuente: Tomado de Glenn, 2010. Parénquima atrófico y de contorno irregular en un caso de infección por CMV (centro) Tomado de Jokhi & Whitby, 2011. Hemorragia bilateral de la matriz germinal en un feto de 28 semanas (derecha) Fuente: Tomado de Glenn, 2010.

5.4.4. Corteza cerebral

El desarrollo cortical cerebral se divide en 3 etapas: proliferación celular, migración celular y, finalmente, organización celular. La migración neuronal ocurre entre el tercer y cuarto mes de gestación y termina en torno a la semana 24.

La migración neuronal empieza en la zona germinal periventricular que es la zona más profunda de los hemisferios cerebrales y que se ubica rodeando los ventrículos laterales. Desde ahí, se produce la migración de neuroblastos y células gliales hacia la superficie del cerebro y es este fenómeno el que dará lugar a la superficie pial de la corteza cerebral con su patrón histológico de 6 capas. Las primeras neuronas ocupan las porciones más profundas de la cortical y las que migran posteriormente, las capas más superficiales. Este proceso, dará lugar a la imagen típica de patrón multicapa de la corteza cerebral en RMN en las secuencias ponderadas en T2:

Entre la semana 16 y 18, se observan tres capas: la capa más superficial (corteza) y la más profunda (matriz germinal) son hipointensas en la RMN y entre ellas, se sitúa el parénquima, que será más o menos brillante o hiperintenso.

Entre la semana 20 y 28, en secuencias T2 se aprecian 4 capas que de profundo a superficial son: la matriz germinal o ventricular (hipointensa), una capa intermedia subventricular de células gliales que van a migrar (iso-hipointensa), una capa subcortical que corresponde a la sustancia blanca (hiperintensa) y una capa externa cortical (hipointensa).

En ocasiones, en regiones frontales puede apreciarse una quinta capa periventricular entre la matriz germinal y la capa intermedia que corresponde a sustancia blanca (hiperintensa)

Las capas con una alta celularidad muestran una baja señal, de manera que van reduciendo su grosor con la edad gestacional por la migración.

En torno a la semana 34, se apreciarán solo 2 capas: cortical externa (hipointensa) y sustancia blanca (hiperintensa). (Figura 41)

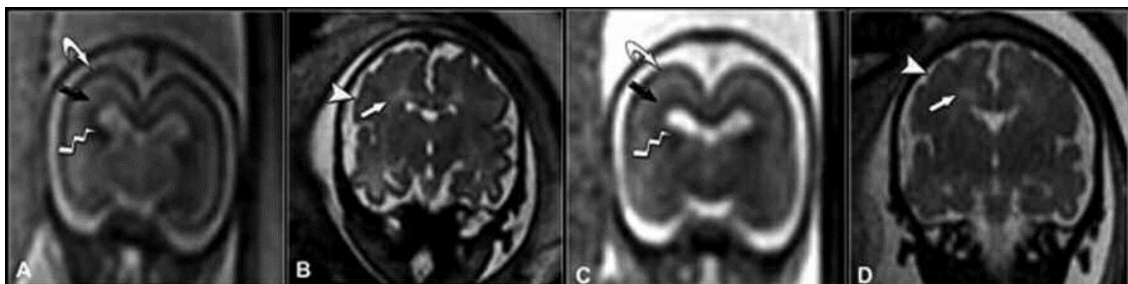


Figura 41. Patrón de la corteza cerebral en RMN. (a) Coronal SSFSE T2; (b) Coronal SSFSE T2; (c) Coronal FIESTA; (d) Coronal FIESTA. Tres capas: matriz germinal interna (flechas quebradas), capa intermedia de neuronas migratorias (flechas negras) y cortical inmadura externa (flechas curvas) en 20,4 semanas. (A y C) Dos capas: sustancia blanca interna, (flecha blanca) y cortical externa (cabeza de flecha blanca) en 35 semanas. (B y D) Fuente: Tomado de Recio et al., 2010

La matriz germinal involucionará gradualmente en el tercer trimestre, persistiendo en las astas temporales hasta la semana 33 de gestación y en el surco caudotalámico hasta las primeras semanas de vida. (Chapman, Matesan, Weinberger & Bulas, 2010)

5.4.5. Cerebelo y fosa posterior

En función de la edad gestacional, podrán evaluarse unas estructuras u otras: el vermis cerebeloso (que completa su desarrollo intraútero), los hemisferios cerebelosos (que aun crecen postnatalmente), el 4º ventrículo (visible muy precozmente), el fastigio (receso postero-superior del 4º ventrículo), la cisura primaria (visible en torno a la semana 20), las cisuras prepiramidal, preculmen y postpiramidal o secundarias (visibles en torno a la semana 21-22), las folias vermianas (visibles en torno a la semana 24) o todas ellas que deben ser claramente visibles a partir de la semana 27.

Es posible realizar medidas que evalúen el desarrollo del vermis, como el ángulo tegmento-vermiano o el diámetro craneocaudal del vermis, ya que existen tablas de referencia que relacionan estas biometrías con la edad gestacional.

La RMN va a ser útil por tanto en el diagnóstico de la patología de la fosa posterior (figura 42) como la malformación Dandy-Walker, la hipoplasia y/o mala rotación del vermis, el quiste de la bolsa de Blake, la megacisterna magna, el quiste aracnoideo, la displasia cerebelosa, ante la sospecha de una hipoplasia cerebelosa, una hemorragia cerebelosa, el síndrome de Walker-Warburg o la malformación de Chiari. (Malinge, Lev, & Lerman-Sagie, 2009)

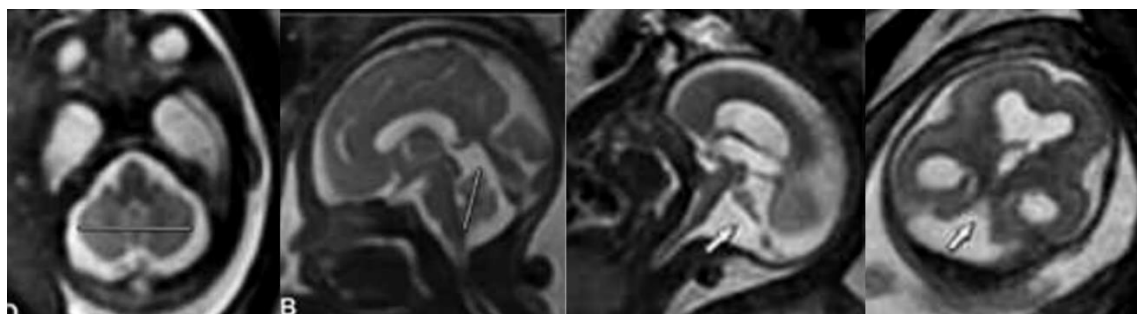


Figura 42. Fosa posterior en RMN fetal. De izquierda a derecha: Axial SSFSE T2: Diámetro Transverso cerebeloso (DTC); Sagital SSFSE T2: Altura del vermis en casos de normalidad y en un caso de complejo Dandy-Walker clásico. Sagital SSFSE T2 y Axial FIESTA con agenesia parcial cerebelosa y del vermis (flecha) Fuente: Tomado de Recio et al., 2010

5.4.6. Evaluación de la mielinización

La mielinización es un buen indicador de la maduración cerebral fetal. El aumento en el colesterol y los glicolípidos, que acompañan la formación de la mielina, dan lugar a un aumento del agua, por lo que la mielina se mostrará en la RMN hiperintensa en las imágenes ponderadas en T1 e hipointensa en las imágenes ponderadas en T2.

La mielinización normal se extiende desde la médula hasta el cerebro y en general progresa de caudal a craneal y de dorsal a ventral.

En semana 20, la RMN detecta mielina en la parte posterior del tronco cerebral y se extiende de forma progresiva observando a las 27 semanas una leve mielinización en el vermis y en los pedúnculos cerebelosos medios, extendiéndose hacia los ganglios basales centrales. (Garel, Chantrel, Elmaleh, Brisse, & Sebag, 2003). Hacia la semana 33 tiene lugar la mielinización de los brazos posteriores de las cápsulas internas y a la 35 semana se extiende al globo pálido y putamen en su margen posteroinferior. Los tractos ópticos y la sustancia blanca subcortical prerrolándica se mielinizan en torno a la semana 35-36 de gestación y las coronas radiadas ya al final de la gestación.

5.4.7. Evaluación de la sulcación

La sulcación como marcador de maduración cortical es uno de los aspectos más importantes que pueden ser evaluados con RMN. Aunque hay cierta variación individual, el patrón de desarrollo de las cisuras suele seguir una cronología precisa. Se considera que el tiempo óptimo en RMN para ver la sulcación giral es entre la 28 y 32 semanas de gestación, ya que antes, el desarrollo es menor y posteriormente los surcos se diferencian peor debido al menor espacio subaracnoideo. (Garel, 2001)

Aunque se describe un retraso de unas 2 semanas en la identificación de los surcos y cisuras cuando se compara la RMN fetal con los estudios de anatomía, las siguientes fechas pueden resultar orientativas:

Sobre la semana 20 de gestación se identifican las cisuras interhemisférica y la de cisura de Silvio. (Figura 43)

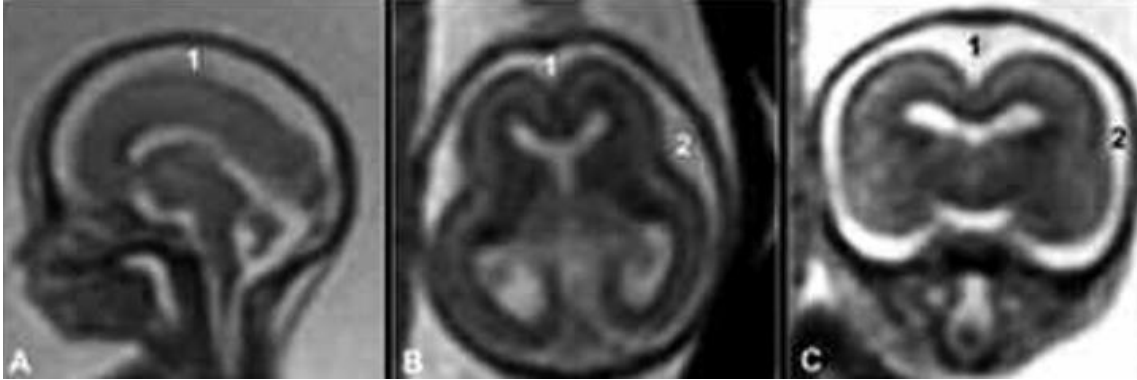


Figura 43. Sulcación del cerebro fetal en RMN en la semana 20 de gestación. (A) Sagital SSFSE T2, (B) Axial Fiesta; (C) Coronal Fiesta. En la semana 20, sólo la fisura interhemisférica (1) y la cisura de Silvio (2) serían visibles. Fuente: Tomado de Recio et al., 2010

La cisura parietooccipital es visible a la 22-23 semanas mientras que la calcarina, cingular e hipocámpica deben ser visibles a la 24-25. (Figura 44)

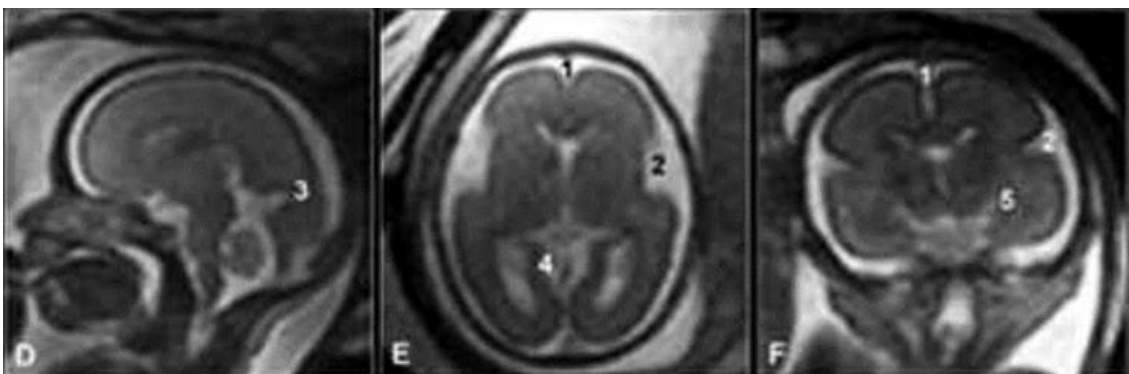


Figura 44. Sulcación del cerebro fetal en RMN en la semana 25 de gestación: (D) Sagital SSFSE T2, (E) Axial Fiesta; (F) Coronal Fiesta. Sólo se visualizan la fisura interhemisférica (1), cisura de Silvio (2), surco parietooccipital (3), cisura calcarina (4) y fisura del hipocampo (5) Fuente: Tomado de Recio et al., 2010

Los surcos centrales (surcos de Rolando) y marginales deben ser visibles a la 27 semana y los surcos temporales superiores así como los surcos pre y postcentrales, intraparietales, colaterales y frontales superiores se visualizan a la 29 semana de gestación. (Figura 45)

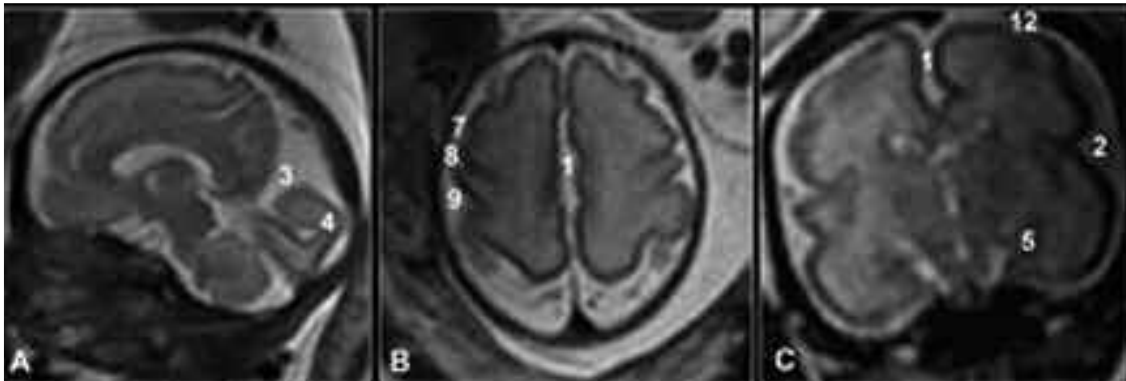


Figura 45. Sulcación del cerebro fetal en RMN en la semana 29 de gestación: (A) Sagital SSFSE T2; (B) Axial SSFSE T2; (C) Coronal SSFSE T2. En la semana 29 de gestación los surcos precentral (7), central (8) y postcentral (9) así como frontal superior (12) serían visibles. El surco central alcanzaría la mitad de su profundidad en el hemisferio cerebral. Fuente: Tomado de Recio et al., 2010

A las 31 semanas el surco frontal inferior debe ser visible y a las 35 semanas el lóbulo temporal debe tener todos sus surcos, incluyendo los surcos temporales inferiores y los occípito-temporales. (Garel et al, 2003) (Figura 46)

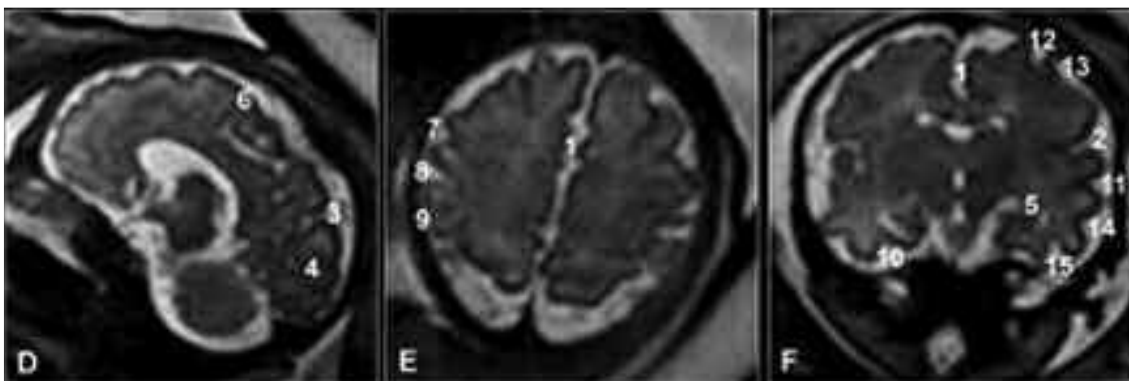


Figura 46. Sulcación del cerebro fetal en RMN en la semana 35 de gestación: (D) Sagital SSFSE T2; (E) Axial SSFSE T2 y (F) Coronal SSFSE T2. En la semana 35, el lóbulo temporal debe tener todos sus surcos, incluyendo el surco temporal superior (11) y los surcos temporales inferiores (14) así como los surcos occípito-temporales (15). El lóbulo frontal mostrará el surco frontal superior (12) y frontal inferior (13). Se muestra también la fisura interhemisférica (1), cisura de Silvio (2), surco parieto-occipital (3), cisura calcarina (4), fisuras hipocampaes (5) y colaterales (10). Fuente: Tomado de Recio et al., 2010

6. Utilidad de la Ecografía 3D en la Exploración del Encéfalo Fetal.

Actualmente, la ecografía tridimensional (3D) ha adquirido un papel protagonista en la ecografía de diagnóstico prenatal, no solo por la “renderización en superficie” que es sin duda la modalidad más conocida y espectacular, sino por el uso de otras modalidades o herramientas que van a tener una diferente utilidad en nuestro trabajo diario.

6.1. Renderización en Superficie

Aparte del “efecto emocional” que presentan las imágenes de renderización en superficie de la cara fetal para los futuros padres, (Jong-Pleij et al., 2013) ya que no cabe duda que resultan mucho más demostrativas y fáciles de entender que las convencionales imágenes en 2D, en la exploración del encéfalo fetal esta modalidad tiene una utilidad más limitada.

Sin embargo, puede resultar muy útil para explicar la naturaleza, aspecto y localización de patologías concretas, como es el caso de fetos anencéfalos o con defectos del tubo neural tipo encefalocele o grandes masas cervicales, (Comas et al., 2006) así como la ausencia de defectos en casos normales.

6.2. Navegación Multiplanar

La herramienta tridimensional más útil para diagnóstico en SNC fetal, es la conocida como navegación multiplanar, existiendo una amplia bibliografía que avala su utilidad en diferentes aspectos de la ecografía y en el caso de la exploración del encéfalo fetal, algunas guías la consideran imprescindible. La ecografía tridimensional permite la adquisición de volúmenes cefálicos para su posterior análisis en diferido (off-line) ya sea por el mismo equipo o para ser remitido a expertos (telemedicina). Ha demostrado su potencial diagnóstico y ha supuesto un importante avance para la docencia, permitiendo

una mejor comprensión de las anomalías fetales del SNC. (Bornstein, Monteagudo, Santos, Keeler & Timor-Tritsch, 2010)

Las guías de práctica clínica publicadas por la International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology en 2007 (ISUOG) para el estudio morfológico básico del cerebro en el segundo trimestre no contemplan el uso de la ecografía 3D, más aún cuando no todos los equipos de ultrasonidos que se utilizan en el cribado de malformaciones fetales disponen de esta posibilidad, ni los operadores tienen el entrenamiento requerido. Sin embargo, su empleo es cada vez más extendido en el contexto de una exploración más avanzada del SNC (neurosonografía) y en manos expertas, con el equipo adecuado, permite obtener los cortes complementarios sagitales y coronales que en ocasiones pueden resultar más difíciles de obtener en el estudio morfológico directo del encéfalo fetal. (Pilu et al., 2006)

6.2.1. Factores que influyen en la calidad de la imagen

En la calidad de imagen del volumen que obtengamos y con el que posteriormente se puede trabajar influyen diversos factores:

6.2.1.1. El plano de inicio

Es el plano A o plano de captura, que puede ser axial, sagital o coronal y cuanto mejor sea la imagen que observamos en 2 D, mejor será también en 3 D. Por ello, la imagen en 2 D debe optimizarse en cuanto a frecuencia, uso de armónicos, foco y anchura del sector. Aspectos como una mala transmisión sónica por adipocitosis, la presencia de oligoamnios, placentas de cara anterior o cicatrices de cirugías previas (para adquisición transabdominal) incidirán negativamente en la calidad del volumen. También una edad gestacional avanzada (por una mayor osificación de la calota fetal) o pequeños movimientos fetales o maternos influirán en una peor imagen.

6.2.1.2. El ángulo de barrido

En segundo trimestre oscila entre 45° y 65° y cuanto mayor sea éste, más tiempo requiere la captura del volumen y por ello más posibilidad de movimiento fetal (artefactos). No obstante, es fundamental apreciar al tomar el volumen que se incluyan en él todas las estructuras que queremos estudiar posteriormente.

6.2.1.3. Calidad del volumen de adquisición

Suele trabajarse con calidad media o alta, sabiendo que a mayor calidad, más tiempo de adquisición y si el feto se mueve se debe repetir la captura. En este sentido, puede ser de utilidad pedir a la madre que tome aire y se mantenga en apnea durante la adquisición.

6.2.1.4. Vía de acceso

La vía de acceso en neurosonografía 3D, para fetos en cefálica y siempre que sea posible, es la vía transvaginal aprovechando las ventanas acústicas que suponen las fontanelas y suturas craneales.

6.2.2. Imagen multiplanar

Obtenido el volumen, la imagen multiplanar se despliega en tres ventanas diferentes, que corresponden a los tres planos ortogonales del espacio (planos perpendiculares entre sí) y a partir de ahí, existen diversas formas de trabajar el volumen para reconocer las estructuras encefálicas, que es lo que conocemos como navegación multiplanar.

6.2.2.1. Adquisición en plano axial

En la ventana A se representa el plano de inicio, que es aquél en el que hemos realizado la captura del volumen, habitualmente en corte axial por ser el que más familiar nos resulta en el estudio ecográfico básico del encéfalo. Las ventanas B y C son planos

reconstruidos por el software del equipo y corresponden al plano coronal y sagital respectivamente, con el inconveniente de que al ser una reconstrucción, tendrán peor calidad. (Figura 47)



Figura 47. Imagen multiplanar de un volumen de cráneo adquirido en plano axial (izquierda) y en plano sagital (derecha) Fuente: Reconstruido a partir de un volumen 3D de la biblioteca de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

En cada uno de los planos, aparece un punto con un color diferente para cada plano (punto guía) y que corresponde a la intersección exacta de ese punto en los tres planos del espacio y resulta muy útil para la navegación multiplanar ya que nos señala dicha estructura en los tres planos del espacio.

En neuronavegación multiplanar con adquisición en corte axial, es muy importante la correcta alineación del volumen en las ventanas A y B, para de ese modo, obtener en la ventana C un corte mediosagital perfecto.

Diversos trabajos han confirmado la correcta correlación entre las medidas que se realizan en el estudio directo 2D y las obtenidas a posteriori en la imagen del volumen 3D así como la capacidad de reconocer las distintas estructuras que deben estudiarse en el estudio morfológico fetal directo, a partir de un volumen adquirido en plano axial (Correa et al., 2006)

6.2.2.2. Adquisición en plano sagital

Si el plano de adquisición es el mediosagital (que puede obtenerse por vía transfontanelar anterior o posterior o transutura y con ángulo de barrido de unos 60-80°), en las otras ventanas aparecen los planos coronal y axial. (Figura 47)

Una de las ventajas que presenta esta adquisición es el manejo off-line para una correcta alienación del plano mediosagital y la posibilidad de realizar mediciones de estructuras de línea media (vermis cerebeloso y cuerpo calloso principalmente) o bien, en caso de sospecha de patología vermiana, evaluar la inserción del tentorio o medir el ángulo tegmento-vermiano.

6.2.2.3. Adquisición en plano coronal

Si el plano de adquisición es el coronal, en la ventana B se mostrará el plano sagital y en la ventana C el plano axial. De este modo, situando el plano A en ventana única de visualización y desplazándonos mediante planos paralelos, podremos obtener fácilmente los planos coronales transfrontal, transcaudal, transtalámico y transcerebeloso recomendados para el estudio neurosonográfico avanzado. (Figura 48)

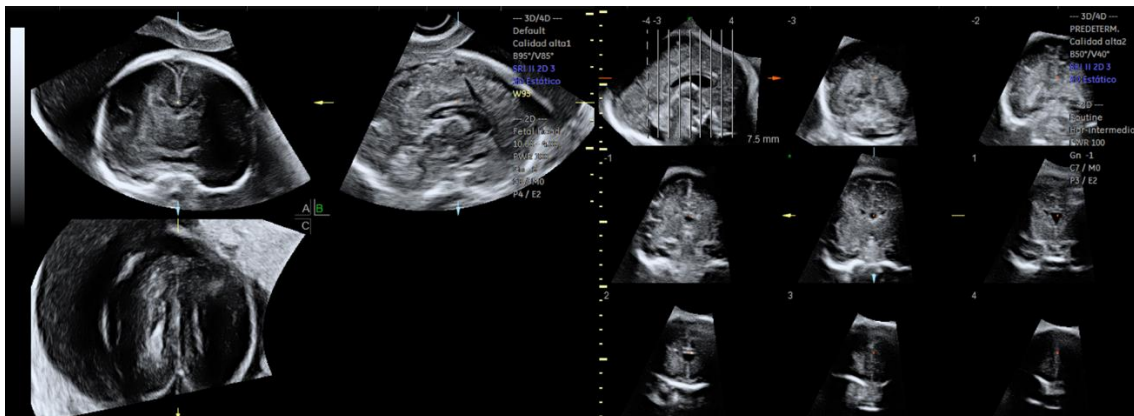


Figura 48. Imagen multiplanar de un volumen de cráneo adquirido en plano coronal. (Izquierda) Imagen TUI de un volumen de cráneo adquirido en plano sagital. (Derecha) Fuente: Reconstruido a partir de un volumen 3 D de la biblioteca de imágenes C. Gutenberg.

6.3. Otras herramientas 3 D para estudio del SNC fetal

Aunque la valoración multiplanar es la más empleada en neurosonografía, las diferentes máquinas de ecografía disponen de otras herramientas 3 D que son de utilidad en el estudio ecográfico fetal.

Cada fabricante de equipos de ultrasonidos les ha dado diferentes nombres, aunque, finalmente consigan resultados similares.

Se comentan a continuación algunos de los patentados por General Electric: TUI, VCI, omni-view y Power-Doppler 3D.

6.3.1. TUI (*Tomographic Ultrasound Imaging*)

Es el modo tomográfico, ya que permite ver en una única pantalla, múltiples planos paralelos con una separación que podemos elegir en cada caso (0.5 a 5 mm) y de esta manera, elegir la imagen que más aporta al diagnóstico y emplear sobre ella herramientas de postproceso. Si el plano de adquisición es el sagital, aplicando la herramienta TUI podremos obtener fácilmente los planos coronales transfrontal, transcaudal, transtalámico y transcerebeloso recomendados en el estudio neurosonográfico avanzado. (Figura 48)

6.3.2. VCI (*Volume Contrast Imagine*)

Permite trabajar en tiempo real con un volumen renderizado como si se tratara de una imagen bidimensional y de este modo, aumentar la resolución. El de mayor utilidad en neurosonografía es el VCI-C, que permite desde un plano axial y en tiempo real, obtener un plano sagital que valore las estructuras de la línea media. (Viñals, Muñoz, Naveas, Shalper & Giuliano, 2005)

6.3.3. *OmniView*

Es una herramienta que facilita mucho la navegación multiplanar, ya que de un modo rápido e intuitivo, permite obtener múltiples cortes no estándar trazando líneas que automáticamente despliegan el corte perpendicular. (Figura 49) Resulta muy útil en la exploración de estructuras irregulares o curvadas. (Rizzo et al., 2011)

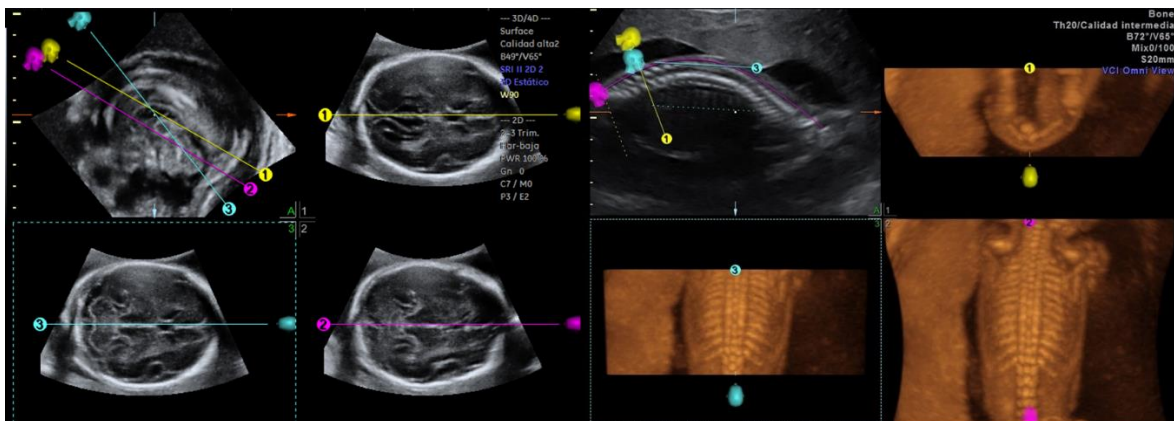


Figura 49. Izquierda. Imagen 3 D con omniview para demostrar la creación rápida de los cortes básicos axiales de la exploración básica del SNC fetal, a partir de un plano de adquisición sagital. Derecha. Imágenes renderizadas de la columna vertebral fetal a partir de un corte sagital. Fuente: Reconstruido a partir de un volumen 3 D de la biblioteca de imágenes C. Gutenberg

6.3.4. *Power-Doppler 3D*

Permite visualizar la circulación dentro del volumen. Resulta especialmente útil en la valoración de la línea media (arteria pericallosa) y el polígono de Willis.

7. La corteza cerebral fetal

7.1 Desarrollo de la Corteza Cerebral

La corteza cerebral humana es una complicada estructura compuesta por surcos (cóncavos) y circunvoluciones (convexas), (Ono, Kubik & Abernathey ,1990) cuya principal finalidad se cree que es permitir un drástico aumento de la superficie cortical cerebral en relación con el cráneo y así, permitir a la corteza dar cabida a un mayor número de neuronas. (White, Su, Schmidt, Kao & Sapiro, 2010)

El proceso de giración o plegado cortical es una consecuencia del crecimiento dinámico del cerebro durante las etapas del desarrollo prenatal y postnatal temprano y se comentará en el siguiente capítulo.

7.2 Fases del Desarrollo Cortical

El desarrollo de la corteza cerebral se divide de forma simplificada en tres fases bien diferenciadas que se solapan en el tiempo:

7.2.1. Fase de proliferación

Tiene lugar entre las semanas 7 a 16 de gestación. En ella se produce el nacimiento y proliferación de millones de neuroblastos, células primitivas que se generan en la matriz germinal que rodea al sistema ventricular.

Los neuroblastos se diferenciarán básicamente en dos tipos celulares: las neuronas, que formarán el entramado celular del SNC, y las células gliales, que servirán de guía o puente para que las neuronas sean capaces de alcanzar su destino final, que no es otro que la superficie pial de la corteza cerebral, con el patrón típico de 6 capas visible en los cortes histológicos. (Figura 50)



Figura 50. Corte de histología del córtex humano en la semana 8 de gestación. (Etapa de Carnegie 22)
 Fuente: Hill, M.A. (2015) Embryology Stage 22 image 217.jpg. Retrieved November 8, 2015, from https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/File:Stage_22_image_217.jpg

Un equilibrio asimétrico entre la proliferación y la apoptosis neuronal, daría lugar a un crecimiento constante de la masa encefálica. Esta actividad neuronal de proliferación, no es posible evaluarla actualmente en la ecografía, pero en RMN fetal, se aprecia una línea de baja señal en T2 rodeando los ventrículos laterales.

7.2.2. Fase de migración

Se inicia al final del primer trimestre de gestación a la vez que continúa la proliferación neuronal desde la matriz germinal, cuando millones de neuronas van a migrar hacia la superficie encefálica. Es al final del segundo trimestre cuando las neuronas alcanzan en oleadas su posición final en la corteza.

Este proceso tiene lugar de una manera ordenada y determinada genéticamente y ya en esta fase, la ecografía comienza a mostrar algunos cambios en la superficie del cerebro,

con la visualización de los surcos iniciales y la progresiva pérdida de la lisencefalia fisiológica del cerebro precoz. En RMN fetal se aprecia un típico patrón trilaminar formado por tres señales bien diferenciadas que corresponden respectivamente a neuronas que no han migrado (baja señal que rodea los ventrículos), sustancia blanca (alta señal más gruesa) y neuronas en el destino final de la corteza cerebral (baja señal periférica).

Este proceso de migración es regulado por fibras radiales y mediadores de manera que las primeras neuronas ocupan las porciones más profundas de la cortical mientras que las que migran posteriormente, ocuparán las capas más superficiales. (Díaz & Gleeson, 2009)

7.2.3. Fase de organización y migración final

Comienza en torno al inicio del tercer trimestre y se mantiene a lo largo de la vida, aunque el periodo más crítico es durante los dos primeros años tras el nacimiento.

Las neuronas que componen la corteza cerebral, se alinean en seis capas y lo hacen en un orden muy preciso y previamente determinado, generando múltiples conexiones entre sí y con otras neuronas no corticales.

Es en esta fase, cuando evidenciamos cambios más profundos en las pruebas de imagen en la superficie del cerebro, permitiendo la visualización de los múltiples giros y surcos que aparecen de forma progresiva y que nos ayudan a establecer un criterio de madurez cerebral que puede ser correlacionado con la edad gestacional.

Los eventos que regulan estas fases del desarrollo de la corteza cerebral presentan una gran complejidad y se esquematizan en la figura 51.

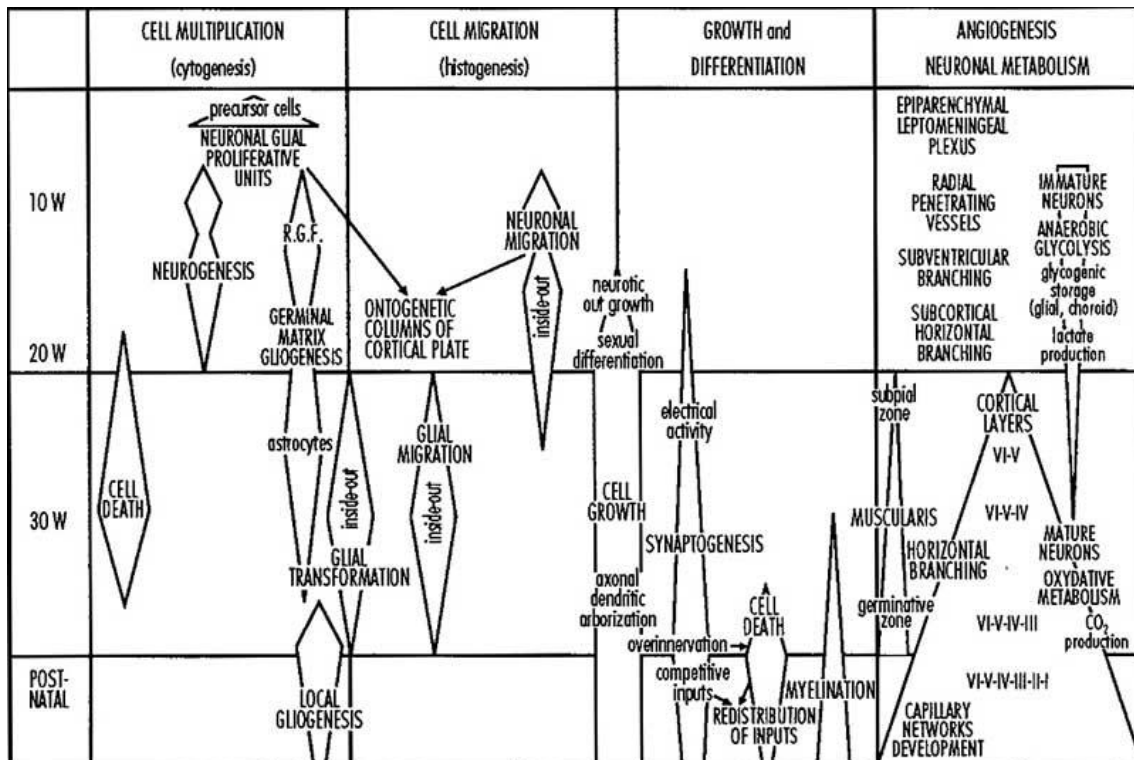


Figura 51. Eventos que muestran las fases y complejidad en el desarrollo de la corteza cerebral. Fuente: Hill, M.A. (2015) Embryology Neural development.jpg. Retrieved November 8, 2015, from <https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/File:Neural-development.jpg>

7.3. Malformaciones del Desarrollo Cortical

El término de malformación del desarrollo cortical (MDC) se introdujo en el año 1996 para designar a un grupo colectivo común de trastornos que se presentaban en niños con retraso en el desarrollo y jóvenes con epilepsia. (Barkovich et al., 1996)

Las MDC han sido infradiagnosticadas durante años tanto en la etapa prenatal como postnatal, sin embargo, el avance en los últimos años en el desarrollo técnico de los ultrasonidos, la mayor utilización de la RMN para el estudio del SNC fetal y en gran medida, la reciente evolución de la biología molecular y la genética, han supuesto un gran avance para una clasificación más exacta y un mejor manejo de estas patologías, a pesar de que este tipo de malformaciones, aún siguen siendo difíciles de diagnosticar en la vida prenatal.

Las MDC cerebral incluyen una amplia gama de trastornos del desarrollo que son causa común de retraso de desarrollo neurológico y de epilepsia, y cuyo estudio contribuye en gran medida a la comprensión de la normalidad del desarrollo del cerebro así como de sus perturbaciones. Siguiendo la clasificación clásica de Barkovich, (Barkovich et al., 1996) las MDC se agrupan según el momento en el que se produzca la alteración en la fase de proliferación o diferenciación, de la migración o de la organización y recientemente, esta clasificación ha sido actualizada. (Barkovich, Guerrini, Kuzniecky, Jackson & Dobyns 2012)

7.3.1. Grupo I. Alteraciones en la fase de proliferación o diferenciación neuronal

Se denominan en la clasificación actual “malformaciones secundarias a proliferación o apoptosis anormal neuronal y glial” (Barkovich et al., 2012) y pueden dar origen a microcefalia, megalencefalia, displasia cortical focal tipo II, esclerosis tuberosa y tumores displásicos.

7.3.1.1. Microcefalia

Corresponde al grupo IA y IIID de la clasificación actual. Este trastorno se origina por una menor proliferación de neuronas primitivas o bien por una apoptosis excesiva lo que resulta en un menor volumen encefálico y en un menor perímetro craneal (PC). La microcefalia se define como un PC menor a 3 desviaciones estándar (DS) aunque también pueden utilizarse la relación del PC con la circunferencia abdominal o con la longitud del fémur.

Puede presentarse de forma aislada o formar parte de síndromes genéticos al asociarse a otras malformaciones. Presentan la dificultad añadida en el examen ecográfico de la mala transmisión acústica del hueso craneal por el desarrollo anómalo del tejido óseo y por el menor tamaño de las fontanelas y suturas, que son las ventanas acústicas que permiten la

visión del contenido intracraneal. Por este motivo, la RMN ayuda al diagnóstico de malformaciones asociadas en los casos de microcefalia, que con frecuencia afectan al desarrollo cortical. (Yu et al., 2010) La mayoría de los genes que se sabe causan microcefalia primaria afectan a las vías de participación de la neurogénesis. (Thornton & Woods, 2009) (Figura 52)



Figura 52. Microcefalia en una gestación de 22 semanas correctamente datada. Se muestra la biometría cefálica y la ventriculomegalia. Destaca la mala definición de las estructuras cerebrales. Fuente: Creado a partir de la biblioteca de imágenes C. Gutenberg.

7.3.1.2. Hemimegalencefalia

Se produce por una proliferación neuronal anormalmente excesiva aunque no neoplásica que origina un crecimiento hipertrófico y displásico de un hemisferio cerebral. Es una patología muy infrecuente y el diagnóstico suele ser postnatal, en el contexto de un estudio de imagen por crisis convulsivas.

La imagen ecográfica muestra asimetría entre ambos hemisferios, con desplazamiento de la línea media por efecto masa del hemisferio predominante y asimetría ventricular. Pueden acompañarse zonas de paquigiria o polimicrogiria, pero en la nueva clasificación de Barkovich, la hemimegalencefalia no está incluida en este grupo debido a la presencia de células anormales (dismórficas).

7.3.1.3. Megalencefalia

Grupo IB de la clasificación actual. Concorre hasta en el 6% de los pacientes con polimicrogiria. (Leventer et al., 2010) Estos síndromes que asocian polimicrogiria y megalencefalia se denominan MPPH (Macrocefalia, Polimicrogiria, Polidactilia e Hidrocefalia) y casi todos ellos presentan algún tipo de malformación cortical, principalmente polimicrogiria en áreas perisilvianas o de la convexidad. (Mirzaa et al., 2004)

7.3.1.4. Esclerosis tuberosa

Se produce por una proliferación y diferenciación neuronal anormal asociada a una alteración multiorgánica. La nueva clasificación de Barkovich la incluye en el grupo de “disgenesias corticales con proliferación celular anormal” o grupo IC en la nueva clasificación. (Barkovich et al., 2012)

La triada clínica clásica se caracteriza por la presencia de adenomas sebáceos o angiofibromas (70-90%), retraso mental (50%) y convulsiones (60-80%). La presencia en la ecografía prenatal de rabiomiomas cardiacos múltiples tiene una fuerte asociación con nódulos cerebrales, (Gamzu et al, 2002) aunque lo más frecuente es que la alteración cerebral sea más evidente tras el nacimiento y en estudios de RMN. (Levine, Barnes, Korf, & Edelman, 2000)

No obstante, prenatalmente pueden encontrarse nódulos hamartomatosos, difíciles de identificar porque son débilmente más ecogénicos que el tejido cerebral normal. Se ubican en localización ectópica cortical, subcortical o periventricular y corresponden a grupos de neuronas mal diferenciadas (displásicas) que han perdido su capacidad de migración normal. (Bader et al, 2003)

Un avance importante ha sido la elucidación de las vías moleculares específicas que controlan la proliferación, ya que ha tenido implicaciones terapéuticas en el manejo de los trastornos cerebrales, viscerales y cognitivos asociados con la esclerosis tuberosa. (De Vries, 2010) (Figura 53)



Figura 53. Esclerosis tuberosa en un feto de 30 semanas. Se muestran rabdomiomas múltiples en el corte del drenaje venoso sistémico y en el corte de cuatro cámaras del corazón fetal. Derecha, corte axial del cráneo mostrando un nódulo hamartomatoso a nivel subcortical. Postnatalmente, se confirmó el diagnóstico y se apreciaron otros nódulos hamartomatosos. Fuente: Tomado de la biblioteca de imágenes C. Gutenberg.

7.3.1.5. Displasia cortical focal tipo II (DC-II) y tumores displásicos

Suele diagnosticarse en RMN en adolescentes o adultos con epilepsia refractaria a tratamiento, (Blümcke et al., 2011) por lo que aún escapa al diagnóstico prenatal. La RMN muestra zonas con mala diferenciación entre corteza y sustancia blanca subcortical, algo similar a lo que sucede con los tumores displásicos, que tampoco son detectables en la etapa prenatal. La DC-II se clasifica como una malformación debida a la proliferación anormal porque sus características celulares (expresión de proteínas) son muy próximas a las observadas en los tubérculos del complejo de esclerosis tuberosa. (Hadjivassiliou et al., 2010)

7.3.2. Grupo II. Alteraciones en la fase de migración

Darán origen según la nueva clasificación de Barkovich a cuatro tipos de trastornos: la lisencefalia, la corteza en empedrado o cobbelstone, la heterotopia periventricular y la heterotopia subcortical. (Barkovich et al., 2012)

7.3.2.1. Heterotopia

7.3.2.1.1. Origen y Tipos

La heterotopia corresponde al grupo IIA de la nueva clasificación de Barkovich (2012). Se produce cuando grupos de neuronas son incapaces de encontrar el camino de su migración neuronal normal y quedan localizadas en una situación ectópica.

Estas colecciones macroscópicas de neuronas heterotópicas, pueden adoptar diversas formas y ubicaciones: próximas a la matriz germinal primitiva formando nódulos (heterotopia nodular periventricular, que es la forma más frecuente) o en líneas, en forma de capa lisa de la materia gris que reviste la pared ventricular (heterotopia lineal periventricular) o linealmente dispuestas abarcando todo el manto cerebral desde la pia hasta el epéndimo, como formando columnas (heterotopia columnar) o formando remolinos de materia gris procedentes de surcos profundos, que serpentean a través del manto cerebral hacia el epéndimo (heterotopía subcortical).

Aparecen de forma aislada o asociadas a otras malformaciones del SNC y son difíciles de detectar prenatalmente.

7.3.2.1.2. Heterotopía nodular periventricular

Parece tener una embriogénesis diferente a otras heterotopías porque derivan de anomalías del neuroepéndimo (epitelio de la zona ventricular) en el inicio de la migración, (Ferland et al., 2009) por lo que ha sido separada en la nueva clasificación de Barkovich y se clasifica en una subcategoría: malformaciones derivadas de anomalías del neuroepéndimo. (Barkovich et al., 2012) La figura 54, muestra un caso clínico de anomalías del SNC asociadas a heterotopia nodular periventricular.

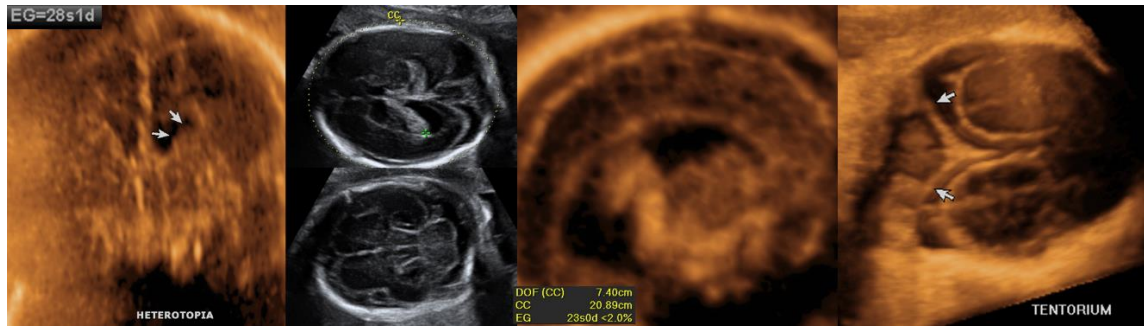


Figura 54. Gestación de 28 semanas con hallazgos de microcefalia, agenesia de cuerpo calloso, retraso en la maduración de las cisuras de Silvio, parietooccipital y calcarina asociada con heterotopia periventricular en la reconstrucción 3D. (Izquierda) Fuente: Tomado de la biblioteca de imágenes C. Gutenberg.

7.3.2.1.3. Heterotopía subcortical y displasia sublobar

Grupo IIC en la nueva clasificación de Barkovich (2012). Corresponde a un grupo poco conocido de malformaciones en las que grandes colecciones de neuronas se encuentran regionalmente en las profundidades de la materia blanca cerebral. (Barkovich, 2000)

Parece producirse por una migración anormal y localizada, que tiene lugar en una fase más tardía, de manera que la parte involucrada del hemisferio afecto es anormalmente pequeña y la corteza suprayacente aparece delgada y a veces, con áreas de microgiria.

En esta categoría se incluye la displasia sublobar, que es una malformación muy rara caracterizada por una región de cerebro dismórfico dentro de un hemisferio de aspecto normal. (Barkovich & Peacock, 1998)

7.3.2.2. Lisencefalia

Se produce por un fallo en la migración de millones de neuronas que no alcanzan su destino final en la corteza y que no completan las 6 capas neuronales que conforman la corteza madura. La manifestación ecográfica suele ser además de un menor crecimiento del PC, la ausencia o menor desarrollo de las cisuras o giros con respecto a la edad

gestacional. (Fong et al, 2004) La referencia de la normalidad en etapas prenatales de estos marcadores de desarrollo cortical, podría servir de base para valorar su posible alteración (Malingier, Lev & Lerman-Sagie, 2004) y en este sentido, la cisura de Silvio es una referencia anatómica accesible y fácilmente identificable en el plano axial, y cuyos cambios morfológicos durante el desarrollo fetal han sido descritos, por lo que la valoración de su profundidad y morfología podrían ser de gran utilidad en el diagnóstico de esta patología. (Figuras 55 y 56)

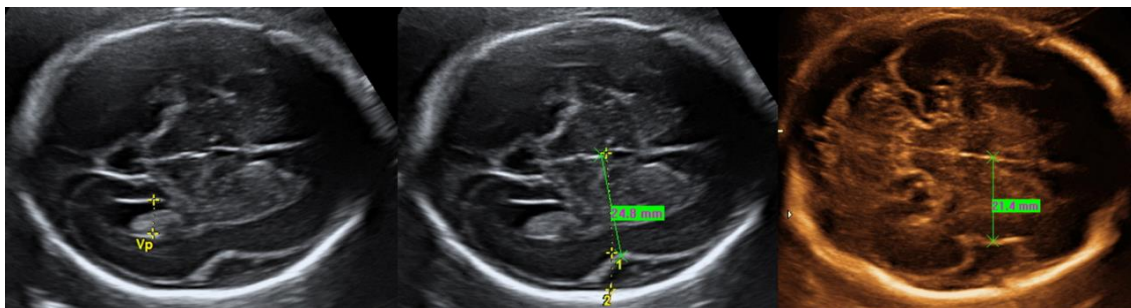


Figura 55. Diagnóstico prenatal de lisencefalia tipo I en semana 27 de gestación. Cortes axiales (izquierda y centro) mostrando una cisura de Silvio (CS) de morfología anormal para la edad gestacional (ángulos obtusos), aplanada y con un aumento en la profundidad hasta la línea media. (Profundidad de la ínsula) Derecha, aspecto de la CS normal en semana 27. Diagnóstico postnatal confirmativo. Fuente: Tomado de la biblioteca de imágenes C. Gutenberg.

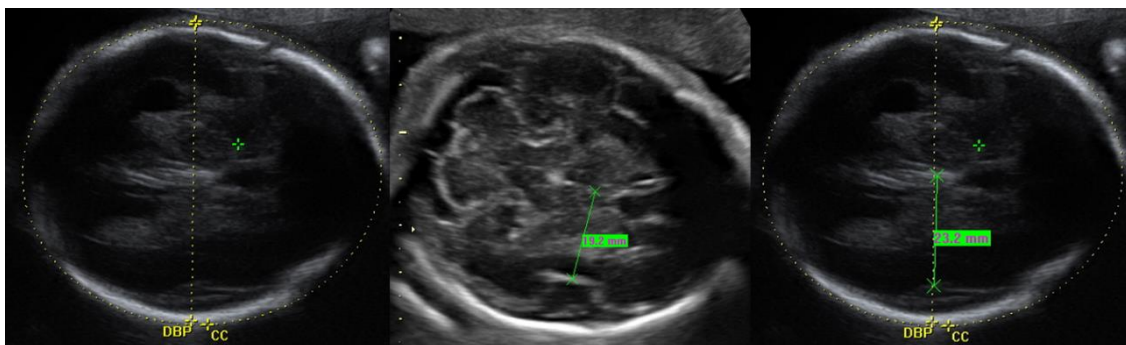


Figura 55. Diagnóstico prenatal falso negativo de lisencefalia tipo I en semana 25 de gestación. Prenatalmente se detectó una ventriculomegalia leve de 10.1 mm. Cortes axiales (izquierda y derecha) mostrando una cisura de Silvio (CS) de morfología anormal para la edad gestacional (ángulos obtusos), aplanada y con un aumento en la profundidad hasta la línea media. (Profundidad de la ínsula) Centro, aspecto de la CS normal en semana 25. Diagnóstico postnatal. Fuente: Tomado de la biblioteca de imágenes C. Gutenberg.

La lisencefalia puede ser generalizada (agiria), por zonas en las que aparecen menos giros pero más groseros (paquigiria) o en forma de heterotopía subcortical en banda.

Puede presentarse aislada o asociada, ya sea a otras anomalías del SNC como la hipoplasia cerebelosa descrita en la mutaciones de TUBA1A (hasta en el 30%) o formando parte de un síndrome como el de Miller-Dieker (Lenzini et al., 2007) que se asocia a anomalías faciales, cardiopatías y onfalocele y que se ha vinculado a la delección del gen LIS (17p 13.3). (Kumar et al., 2010)

7.3.2.3. Corteza en empedrado o cobblestone

Grupo IIC en la nueva clasificación de Barkovich (2012). Se produce cuando grandes grupos neuronales no detienen la migración en su lugar teórico y sobrepasan su destino final, dando un aspecto externo a la superficie cortical en empedrado o cobblestone, término anglosajón que se utiliza para describirlo.

Esta alteración puede ir ligada a diversos síndromes genéticos, que tienen en común la mutación de cualquiera de los genes implicados en la O-glicosilación de α -dístroglicano. (Barresi & Campbell, 2006)

El más típico es el síndrome de Walker-Warburg, del que se han reportado algunos casos de diagnóstico prenatal (Vohra, Ghidini, Alvarez & Lockwood, 1993) y cuya expresión fenotípica se acompaña generalmente de dismorfia cráneo-facial, distrofia muscular y otras malformaciones del SNC como microftalmía o encefalocele.

Otros síndromes que pueden asociarse son la distrofia muscular congénita de Fukuyama (Toda, Kobayashi, Kondo-Iida, Sasaki, & Nakamura, 2000) o la enfermedad músculo-ojo-cerebro. (Cormand et al, 2001)

7.3.3. Grupo III. Alteraciones en la fase de organización y migración tardía

Originarán polimicrogiria y esquizecefalia, y en la nueva clasificación de Barkovich (2012) son las “malformaciones secundarias al desarrollo postmigrational anormal”.

7.3.3.1. Polimicrogiria

Grupo IIIA en la nueva clasificación de Barkovich (2012). Se manifiesta ecográficamente como una superficie irregular de circunvoluciones poco profundas pero muy numerosas. Esta patología puede ser producida por infecciones fetales como el citomegalovirus (CMV) y en ese caso puede asociarse con otras alteraciones, como la presencia de calcificaciones, ventriculomegalia o focos de heterotopia. Sin embargo, la polimicrogiria es heterogénea en sus causas, embriogénesis y características, por lo que en la nueva clasificación de Barkovich se distinguen 4 grupos: (Barkovich et al., 2012)

A. Polimicrogiria con esquizecefalia o calcificaciones, presumiblemente por causa infecciosa o vascular. Cuando el origen es vascular, puede asociarse con otras anomalías como atresia intestinal, gastrosquisis o síndrome de banda amniótica. Es más frecuente en gemelos monocoriales y mujeres más jóvenes, (Curry, Lammer, Nelson & Shaw., 2005) y se ha especulado que los mecanismos subyacentes por los que la polimicrogiria se desarrolla en las infecciones y en casos de mutación genética pueda ser también vascular. (Robin et al., 2006)

B. Polimicrogiria sin esquizecefalia o calcificaciones, que puede tener una causa genética o disruptiva.

C. Polimicrogiria como parte de múltiples síndromes de anomalías congénitas definidas genéticamente (algunos con histología atípica).

D. Polimicrogiria junto con errores innatos del metabolismo.

7.3.3.2. Esquizencefalia

El término fue utilizado por primera vez por Yakovlev y Wadsworth (1941) quienes propusieron que esta alteración era causada por un fallo primario del desarrollo del crecimiento del manto cerebral antes del final del segundo mes de vida fetal.

La destrucción del parénquima cerebral (que caracteriza a esta patología) se extiende a modo de hendidura desde el ventrículo cerebral a la superficie pial de manera que el tejido a ambos lados de la hendidura puede estar en contacto (esquizenzefalia de labio cerrado) o muy separado (esquizenzefalia de labio abierto).

La destrucción del parénquima cerebral, ecográficamente origina una imagen típica en hachazo. (Gedikbasi et al., 2009) (Figura 57)

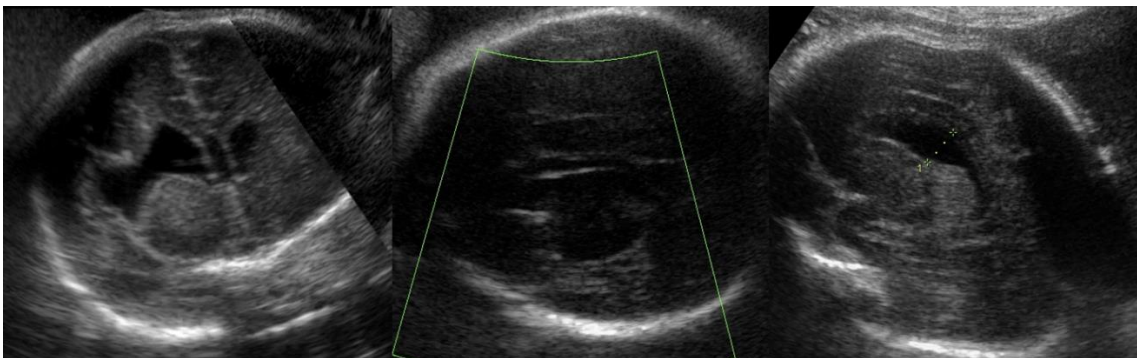


Figura 57. Esquizenzefalia de labio abierto en gestación de tercer trimestre. Se muestran los cortes coronal, axial y sagital. Fuente: H. Materno Infantil, Dr. I. Narbona.

En ocasiones, un ventrículo lateral dilatado, con cambios atípicos en su morfología y la no visualización del cavum septi pellucidi, puede ponernos en su pista, (Howe, Rankin & Draper, 2012) y a veces, el diagnóstico puede ser más difícil, especialmente si el hemisferio afecto es el proximal al transductor ecográfico, por lo que la RMN fetal puede ser de utilidad ante la sospecha ecográfica. (Nabavizadeh et al., 2014)

7.3.3.3. Displasia cortical focal (DCF)

En este grupo se ubican ciertos tipos de DCF, que se producen por lesiones en la corteza durante etapas tardías del desarrollo cortical y que en la nueva clasificación de Barkovich (2012) se denominan “malformaciones del desarrollo postmigrational anormal”.

La evidencia apoya que pueden resultar de la lesión en la corteza durante estas etapas finales del desarrollo cortical (Marin-Padilla et al., 2002) y que se deban a insultos prenatales y perinatales como pueden ser la prematuridad extrema, la hipoxia, traumatismos, sangrado, hidrocefalia o el accidente cerebrovascular (Krsek et al., 2010) pudiendo generar malformaciones leves del desarrollo cortical.

7.3.3.4. Microcefalia postmigracional

En este grupo también se incluye la microcefalia postmigracional, y conforman el grupo IIID de la nueva clasificación de Barkovich (2012) que si bien se desconocen sus causas en profundidad, parece implicarse una apoptosis neuronal excesiva.

Se ha identificado una forma ligada al cromosoma X asociada con mutaciones de BARRIL y que afecta a niñas con retraso mental, baja estatura, e hipoplasia del tronco cerebral y cerebelosa. (Najm et al., 2008)

Estos trastornos se inician en el periodo prenatal, pero la microcefalia significativa se desarrolla después del nacimiento, por lo que nacen con un tamaño de la cabeza normal o ligeramente pequeño (2 DS o menos) y desarrollan microcefalia severa en los dos primeros años de vida. (Namavar et al., 2011)

8. Evaluación Prenatal de los Surcos y Circunvoluciones del Cerebro

8.1. Introducción

Como se ha citado, la corteza cerebral humana es una compleja estructura compuesta por surcos (cóncavos) y circunvoluciones (convexas), (Ono et al., 1990) cuya principal finalidad se piensa que es permitir un drástico aumento de la superficie cortical cerebral en relación con el cráneo y de este modo, permitir a la corteza dar cabida a un mayor número de neuronas. (White et al., 2010)

El proceso de giración o plegado cortical es una consecuencia del crecimiento dinámico del cerebro durante las etapas del desarrollo prenatal.

El término fisura se aplica a dichas ranuras cuando involucran a todo el espesor de la pared cerebral, y por tanto producen correspondientes eminencias en la cavidad ventricular, mientras que los surcos afectan sólo a la parte superficial de la pared, y por ello no dejan impresiones en el ventrículo.

La formación de la corteza cerebral se inicia ya en la séptima semana de gestación y va a presentar cambios significativos a lo largo de su desarrollo, proporcionando una superficie cerebral lisa a las 14 semanas de gestación, pero que posteriormente presentará una serie de elevaciones o circunvoluciones, separadas unas de otras por fisuras y surcos, la mayoría de los cuales hacen su aparición durante los meses sexto o séptimo de la vida fetal. (Armstrong, Schleicher, Omran, Curtis & Zilles, 1995) (Figura 58)

Conocemos además que el plegamiento cortical durante el desarrollo postnatal temprano es un importante marcador precoz de desarrollo neuroconductual más tarde. (Zilles, Palomero-Gallagher & Amunts, 2013)

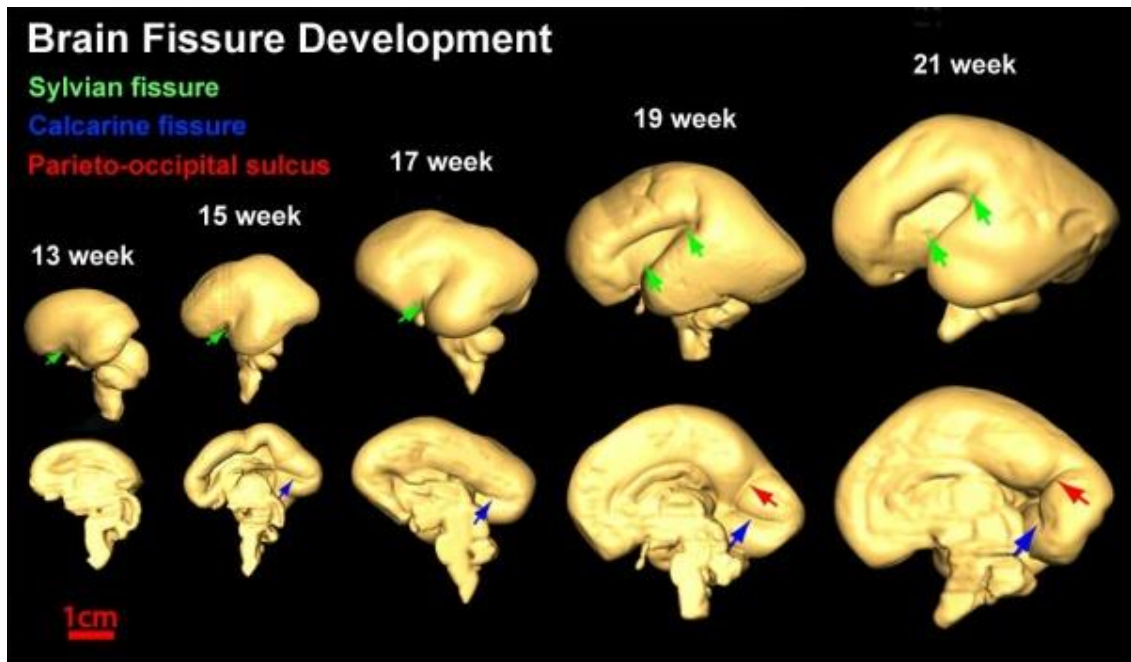


Figura 58. Desarrollo de los surcos y circunvoluciones del cerebro durante la gestación. Fuente: Tomado de Hill, M.A. (2015) Embryology Brain fissure development 02.jpg. Retrieved November 8, 2015, from https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/File:Brain_fissure_development_02.jpg

Para medir el grado de plegado cortical, se han descrito índices de giración (IG) desarrollados en cortes del cerebro 2D (Zilles et al., 2013) o reconstruidos a partir de imágenes de RMN en 3D (Van Essen & Drury, 1997) o bien, métodos que permiten medir índices de giración local (IGL) cortical y así caracterizar los cambios localizados del plegamiento cortical (Toro et al., 2008)

Recientemente, estudios que utilizan RMN 3T con segmentación de tejidos han caracterizado de forma longitudinal el desarrollo IG e IGL en los primeros 2 años de vida, encontrando diferencias por zonas: mayor crecimiento en las zonas de asociación del córtex y en zonas prefrontales; según el tiempo del desarrollo, ya que es mayor durante el primer año de vida (16.1%) frente al segundo (6.6%) y como ésto, se relacionó con un mayor volumen de crecimiento del cerebro, y finalmente se han reportado diferencias por sexo, ya que se ha visto que los varones parecen tener áreas geográficas más grandes. (Li et al., 2014)

Sin embargo, todos estos estudios se han realizado en etapas postnatales. (Figura 59)

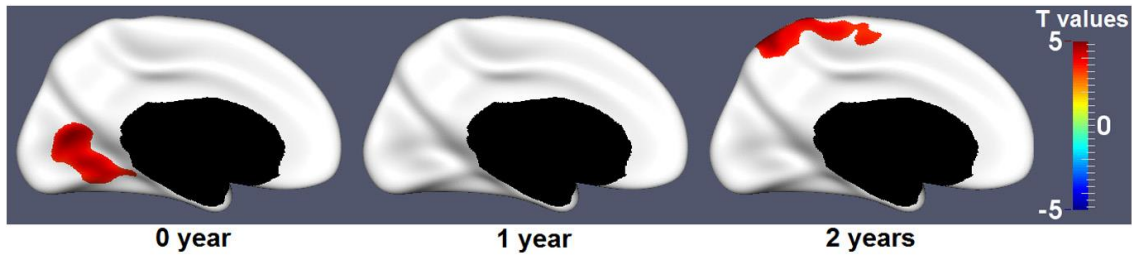


Figura 59. Diferencias por sexo en IGL al nacimiento, al año y a los 2 años. Las zonas en rojo indican que los varones tienen IGL más grandes que las hembras. ($p < 0.05$) Fuente: Tomado de Li et al., 2014.

La generalización del uso de la ecografía prenatal ya sea por vía transabdominal o transvaginal, así como el uso cada vez más frecuente de imágenes de resonancia magnética fetal (RMN) ha mejorado drásticamente el estudio y comprensión del cerebro fetal en desarrollo, así como de la corteza cerebral. (Cohen-Sacher, Lerman-Sagie, Lev & Malinger, 2006)

Para poder apreciar e interpretar el progresivo desarrollo de la corteza cerebral fetal mediante ecografía, es fundamental conocer la base anatómica de las diferentes estructuras que determinan la configuración normal o patológica de la superficie del cerebro. La evaluación del cerebro del feto en desarrollo supone por tanto un reto para los especialistas que realizan ecografía de diagnóstico prenatal y aunque el SNC no está completamente maduro hasta la niñez, parte de este proceso dinámico, puede ser apreciado por estudios de imagen.

8.2. Planos de Estudio Ecográfico de las Cisuras

Los planos son similares a los descritos en el estudio neurosonográfico del feto: axial, sagital y coronal, si bien, en ocasiones no podemos obtenerlos todos en un mismo feto. La estandarización del método de evaluación fue desarrollado principalmente por

Monteagudo y Timor-Tritsch, (1997) utilizando referencias anatómicas, si bien, este estudio se realizó por vía transvaginal.

8.2.1. El corte axial

Este corte es el que permite una valoración más precoz de la corteza cerebral y en él podemos visualizar 2 cisuras principalmente:

En el plano transtalámico podemos evaluar la *cisura de Silvio* (CS), aunque también puede ser visible en otros planos axiales. (Figura 60) La CS delimita la superficie del lóbulo de la ínsula y es paralela a la cisura interhemisférica. (Perpendicular por tanto al haz de ultrasonidos)

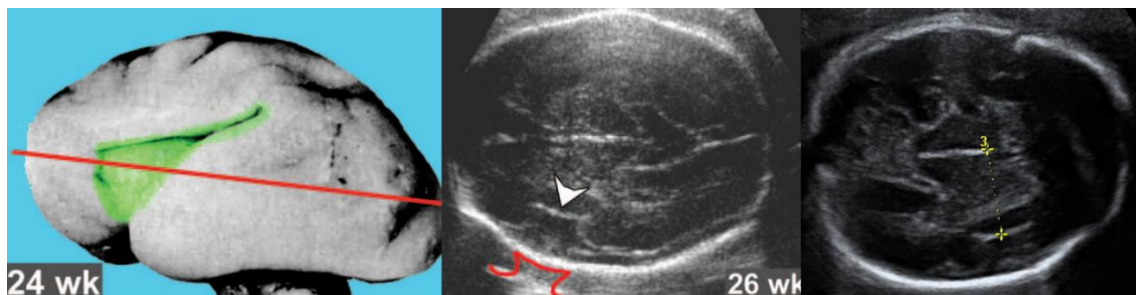


Figura 60. Cisura de Silvio (CS) Altura del plano e imagen ecográfica en el corte axial. Fuentes: Imagen izquierda y central tomada de Ghai et al, 2006. Derecha, CS en un feto de 26 semanas (biblioteca de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.)

En un plano más craneal (transventricular o ligeramente superior) se visualiza la *cisura parietooccipital* (PO). (Figura 61)

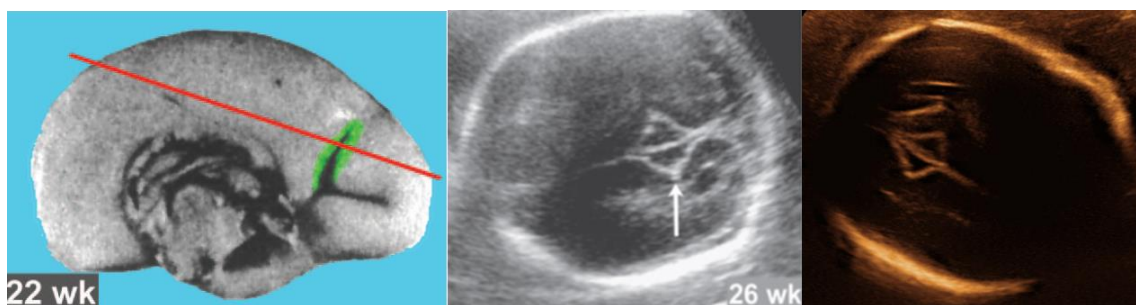


Figura 61. Cisura parieto-occipital (PO) Altura del plano e imagen ecográfica en el corte axial. Fuentes: Imagen izquierda y central tomada de Ghai et al, 2006. Derecha, CS en un feto de 26 semanas (biblioteca de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.)

Ya más avanzada la gestación en el tercer trimestre se pueden visualizar en este plano alguno de los *surcos de la convexidad*. (Figura 62)

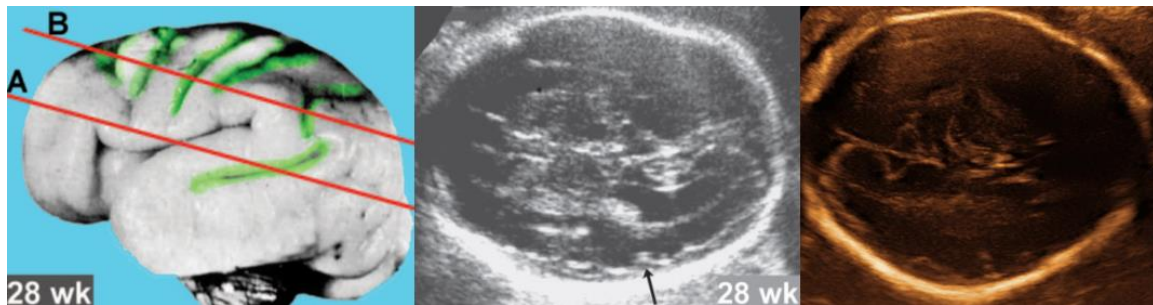


Figura 62. Surcos de la convexidad. Altura del plano e imagen ecográfica en el corte axial en la semana 28 de gestación. Fuentes: Imagen izquierda y central tomada de Ghai et al, 2006. Derecha, biblioteca de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

8.2.2. El corte coronal

Este corte, a nivel de la fosa posterior es el más adecuado para identificar la *cisura calcarina* (CC). (Figura 63) Puede conseguirse si partimos desde el plano de visualización de la cisura PO y giramos la sonda 90 grados.

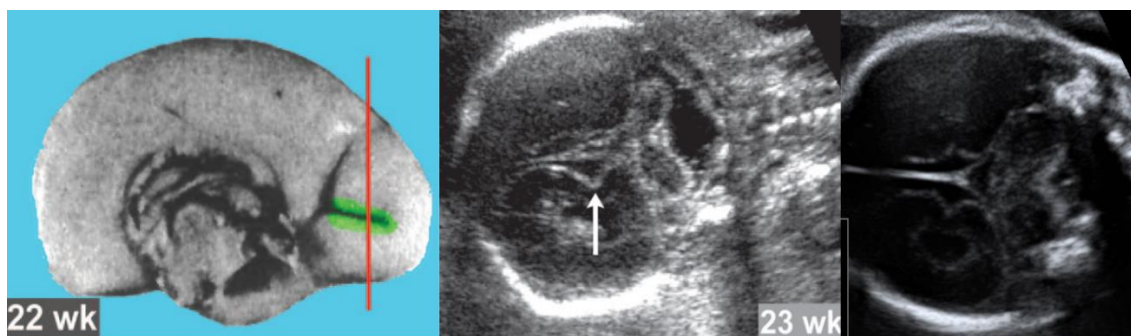


Figura 63. Cisura calcarina. Altura del plano e imagen ecográfica en el corte coronal en la semana 23 de gestación. Fuentes: Imagen izquierda y central tomada de Ghai et al, 2006. Derecha, biblioteca de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

En un plano más anterior y ya en el tercer trimestre se puede apreciar el desarrollo del *surco cingulado* y más anteriormente, los *surcos olfatorios*.

8.2.3. El corte sagital

Es el plano ideal para la visión de la línea media y por ello evalúa muy bien el *surco cingular*. (Figura 64) Su obtención es más asequible con fetos en presentación podálica o situación transversa mientras que en fetos en presentación cefálica puede resultar más difícil de obtener. En este sentido puede ser de utilidad realizar una suave presión-contrapresión con la sonda abdominal y la otra mano del operador en el lado contralateral o bien utilizar un abordaje por vía transvaginal.



Figura 64. Surco cingulado en el corte sagital y coronal en la semana 29 de gestación. Fuentes: Imagen izquierda y derecha tomada de Ghai et al, 2006. Imágenes centrales reconstruidas a partir de un volumen 3D de la biblioteca de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

Los cortes parasagittales serán de utilidad para evaluar los *surcos centrales, paracentrales y temporales*.

8.3. Sulcación y Giración del Cerebro Fetal

8.3.1. Cronología en la aparición de las cisuras

La diferente cronología en el tiempo de aparición de las cisuras cerebrales, surcos y circunvoluciones ha sido confirmada por estudios postmortem (Dorovini-Zis & Dolman, 1977) de manera que trabajos realizados por anatomistas e histopatólogos han descrito su secuencia de aparición y en qué semana de gestación podrían ser visibles.

Estos trabajos han servido de base para realizar una valoración prenatal mediante técnicas de imagen, con las que se logró establecer el tiempo de aparición, el desarrollo posterior de estos giros y surcos del cerebro fetal, así como los mejores planos de abordaje para su valoración tanto ecográfica, (Monteagudo & Timor-Tritsch, 1997) como por medio de RMN. (Levine & Barnes, 1999)

Sin embargo, los patrones de desarrollo descritos con el uso de estas técnicas de imagen difieren en general entre dos a cuatro semanas en comparación con los estudios anatómicos y se muestran en la tabla 3. (Lan et al., 2000)

Tabla 3.

Edad gestacional en la que las fisuras y surcos primarios son visibles en estudios anatómicos, de ecografía y de RMN. Tomado de Ghai et al, 2006.

Visible Feature	Anatomic Examination*	US†		MR Imaging‡	
		First Seen	Always Seen	First Seen	Always Seen
Parieto-occipital fissure	16	18.5	20.5	18–19	22–23
Calcarine fissure	16	18.5	21.9	18–19	22–23
Cingulate sulcus	18	23.2	24.3	24–25	28–29
Central sulcus	20			26–27	26–27
Convexity sulci§	20–25	23.2	27.9	26–27	28–29

*Data are the gestational age (in weeks) when 25%–50% of brains demonstrated the fissure or sulcus according to reference 2.

†Data are the gestational age (in weeks) according to reference 8.

‡Data are the gestational age (in weeks) according to reference 9.

§This category includes any sulcus on the lateral convex hemispheric surface (generally, the central, precentral, postcentral, or superior temporal sulcus).

Indiscutiblemente, el desarrollo tecnológico de los actuales aparatos de ultrasonidos así como el uso de sondas de alta frecuencia por vía transvaginal permiten un mayor detalle anatómico del encéfalo fetal, no obstante, esta vía de acceso es de utilidad para fetos en cefálica y en la práctica, la mayoría de estudios ecográficos de rutina se realizan por vía transabdominal con un transductor de baja o media frecuencia (3-5 MHz).

8.3.2. Cronología en el desarrollo de las cisuras en ecografía

La relación entre el desarrollo de las distintas cisuras de la corteza cerebral y la edad gestacional es clara ya que como se ha citado, éstas tienen un tiempo de aparición diferente pero más o menos constante según los estudios anatómicos, (Chi, Dooling & Gilles, 1977) y por tanto, su visualización en ecografía, podría relacionarse con la edad gestacional.

Sabemos que la identificación de las estructuras de la corteza cerebral es más tardía si se comparan las técnicas de imagen con la evaluación del neuroanatomista. No obstante, el avance de la tecnología de los ultrasonidos, el uso de transductores de alta frecuencia y el abordaje por vía transvaginal, están acortando estas diferencias de un modo significativo.

Actualmente, la tecnología de ecografía 3D permite la adquisición de volúmenes que ofrecen una mejor valoración de las estructuras así como su relación en el espacio y aunque efectivamente, la vía transvaginal ofrece una mayor resolución, para una valoración básica de las cisuras, podría ser suficiente la visualización clásica en los planos axial, coronal y sagital que se obtienen en el abordaje transabdominal de rutina. Un abordaje más básico aún sería la valoración de la cisura de Silvio en el corte axial.

La primera cisura en aparecer en la valoración ecográfica es la cisura interhemisférica, visible ya en el primer trimestre de la gestación.

La cisura parietooccipital (PO) comienza a ser visible en la semana 19-20 en el plano axial, pero siempre debería ser visualizada en la semana 22.

La cisura calcarina (CC) comienza a ser visible en torno a la semana 21, pero de igual modo debería ser visible en la semana 24 de gestación. (Figura 65)

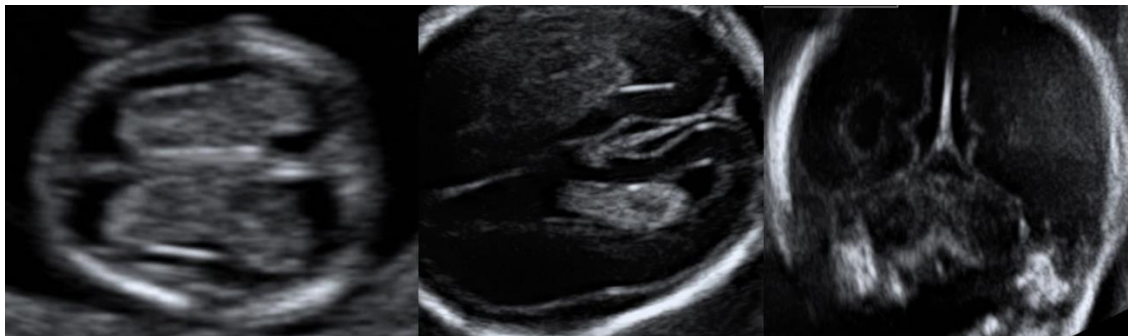


Figura 65. Cisura interhemisférica a la semana 12. Cisura parieto-occipital a la semana 22. Cisura calcarina a la semana 23. Fuente: Creado de la biblioteca de imágenes del programa View-Point C. Gutenberg.

Cuando ésto no se cumple, deberíamos pensar que la edad gestacional es probablemente menor, o bien que nos encontramos ante un retraso en el desarrollo cortical por lo que se debería realizar una valoración más detallada de las estructuras intracraneales. (Alonso, Borenstein, Grant, Narbona & Azumendi, 2010; Toi et al., 2004)

Por otro lado, la cisura de Silvio, presenta un patrón característico de desarrollo en función de la edad gestacional que se explicará posteriormente y que también nos ayudará en esta valoración.

8.3.3. Evaluación ecográfica de la cisura de Silvio

8.3.3.1. ¿Cuándo es visible?

La cisura de Silvio (CS) es la más profunda de las cisuras laterales del cerebro y separa los lóbulos temporal y frontal. Inicialmente, se aprecia como una depresión suave en la superficie lateral del hemisferio cerebral, y desde las primeras descripciones anatómicas a principios de siglo XX, (Gray & Gray, 1918) hasta trabajos de final del mismo, sabemos que puede ser identificada en especímenes anatómicos hacia el tercer mes de gestación. (Chi et al.; 1977) (Figura 66)

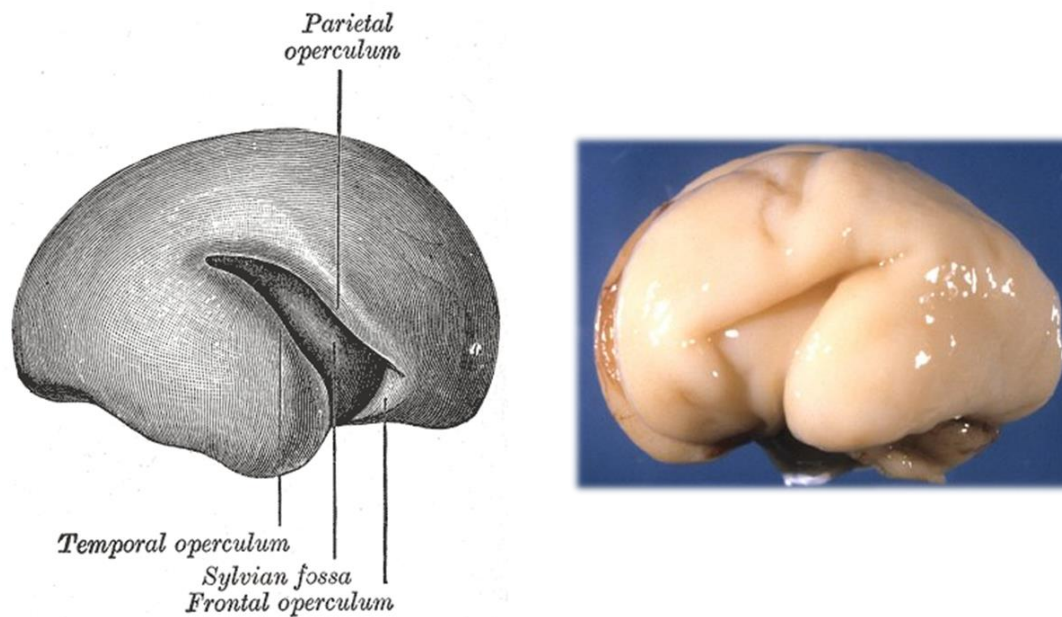


Figura 66. Cisura de Silvio. Fuentes: Imagen situada a la izquierda pertenece a una ilustración anatómica de Gray. Tomado de Hill, M.A. (2015) Embryology Gray0658.jpg. Retrieved November 9, 2015, from <https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/File:Gray0658.jpg>. Imagen de la derecha corresponde a macroscopía de un cerebro de un feto de 22 semanas. Tomada de antomymotes.blogspot.ca

La fisura cerebral lateral o fisura de Silvio difiere de todas las otras fisuras en su modo de desarrollo. Aparece en torno al tercer mes de gestación como una depresión, la fosa silviana, en la superficie lateral del hemisferio. Esta fosa se corresponde anatómicamente con la posición del cuerpo estriado, y su suelo se moldea para formar la ínsula.

La íntima relación que existe entre la corteza de la ínsula y el cuerpo estriado subyacente impide que esa parte de la pared del hemisferio se expanda al mismo ritmo que las que le rodean. Las partes vecinas del hemisferio, por tanto, van a crecer gradualmente y van a cubrir la ínsula, en lo que se denomina proceso de operculización de la ínsula, constituyendo el opérculo temporal, parietal, frontal y orbital del cerebro adulto. (Figura 67) Al final del primer año después del nacimiento la ínsula está completamente sumergida por la aproximación de los opérculos. (Hill, 2015)

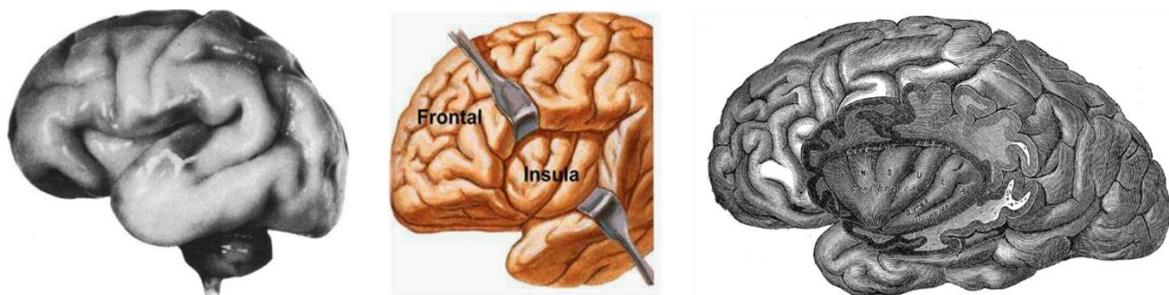


Figura 67. Cisura de Silvio e ínsula. Fuentes: Imagen izquierda, tomado de Quarello, Stirnemann, Ville & Guibaud (2008), imagen central tomada de our-brain.blogspot.com e imagen derecha disponible en Gray, H. (1918). Anatomy of the human body. Lea & Febiger.

Diversos estudios realizados con ecografía 2 D entre las 15 a 40 semanas de gestación indican que la CS se hace ecográficamente evidente después de las 17-18 semanas y que su forma cambia gradualmente a medida que avanza la edad gestacional. (Toi et al., 2004)

Esta data se adelanta por resonancia magnética a la semana 15 según algunos autores.

(Lan et al., 2000) Es más, estudios más recientes con ecografía 3D, establecen que podría ser visible desde tan temprano como la semana 12 de gestación. (Mittal et al., 2007)

(Figura 67)



Figura 67. Imágenes y fuentes: De izquierda a derecha, corte axial de la cisura de Silvio en ecografía a las 17-18 semanas (Toi et al., 2004), en RMN a la 19 semana (Chapman et al., 2010) y en un volumen 3D a la semana 12. (Mittal et al., 2007)

Por tanto, la cronología en la visualización de la CS, variará en función de los trabajos que revisemos: estudios anatómicos, de RMN fetal o de ecografía 2D o 3D.

8.3.3.2. Fenómeno de operculización

Sabemos además que la CS es una estructura dinámica ya que los cambios en su morfología evidencian el progresivo desarrollo principalmente del lóbulo temporal, que condiciona el proceso de operculización de la ínsula.

La operculización por tanto es el cierre o cobertura de la superficie de la ínsula por parte de dicho lóbulo, de manera que la profundización del surco lateral hará cambiar la morfología de la CS a lo largo de la gestación.

Debido a que el opérculo abarca áreas importantes para la función sensitiva y motora somática secundaria, la función auditiva y el lenguaje, la detención del desarrollo o una malformación de esta área vital podrían causar un deterioro significativo con retraso en el desarrollo neurológico. (Chen et al., 1996)

8.3.3.3. Morfología de la cisura de Silvio en ecografía según la edad gestacional

El patrón morfológico característico del desarrollo de la cisura de Silvio en función de la edad gestacional en fetos sin anomalías cerebrales se muestra en la figura 68 y se caracteriza por:

1. Hendidura con margen suave entre 15 y 17 semanas.
2. Márgenes angulares obtusos en el sitio del surco circular en desarrollo entre 17 y 20 semanas.
3. Cambio de obtuso a ángulos agudos después de 24 semanas. (Toi et al., 2004)

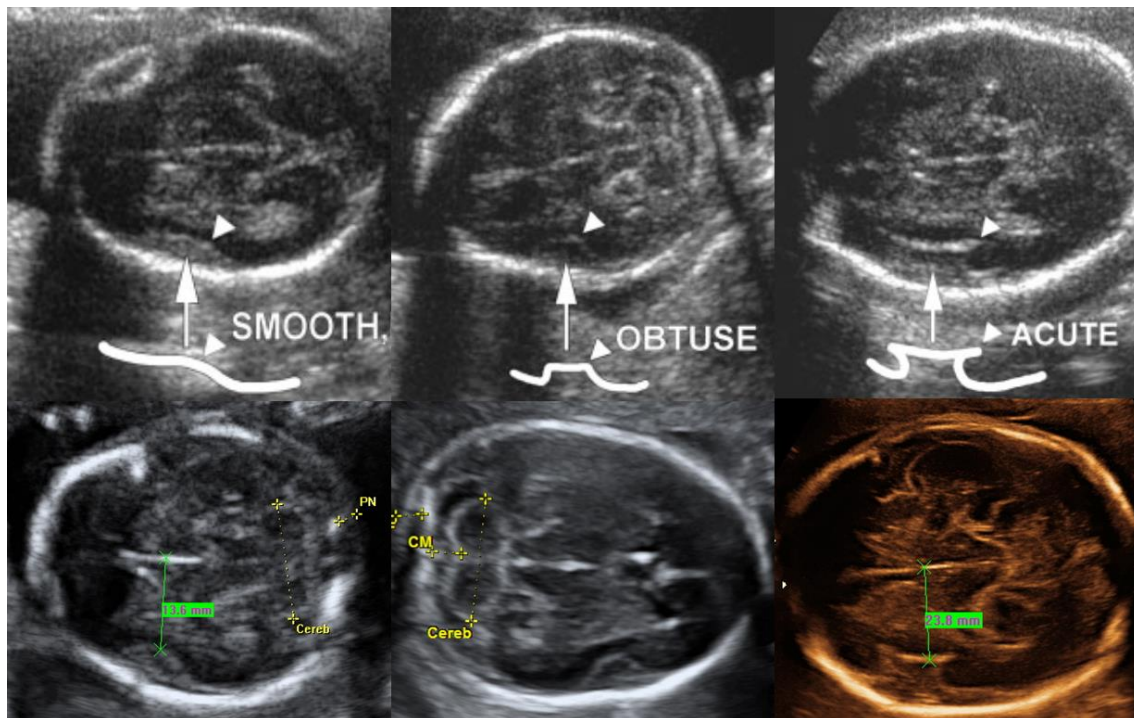
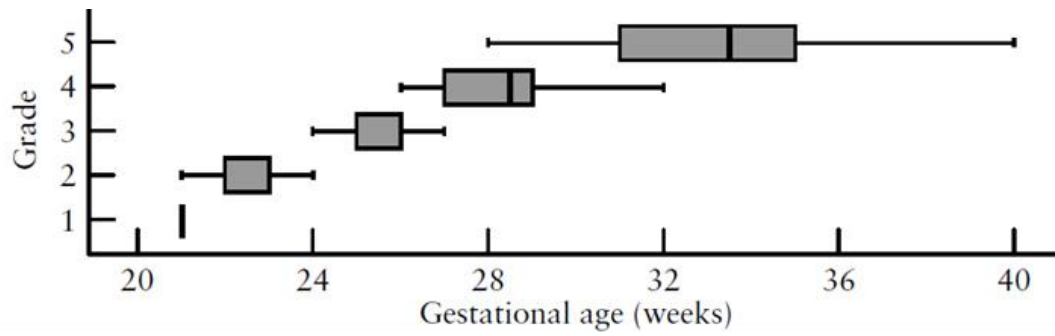


Figura 68. Cisura de Silvio en cortes axiales con ecografía 2D en torno a la semana 17-18, 18-19 y 29-30. Fuentes: Fila superior tomado de Toi et al, 2004. Fila inferior creada a partir de biblioteca de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

Estos cambios en la CS permiten evaluar de forma indirecta el normal o anormal desarrollo del lóbulo temporal y secundariamente de la corteza cerebral y además, pueden ser evaluados a lo largo de la gestación mediante la ecografía obstétrica.

8.2.3.4. Score en la evaluación prenatal de la morfología de la cisura de Silvio

Descrito el patrón morfológico característico del desarrollo de la cisura de Silvio en función de la edad gestacional, Pistorius (2010) propone un score (1 a 5) para tratar de evaluar la asimetría fisiológica que pudiera haber entre las distintas cisuras del cerebro, incluida la cisura de Silvio. (Figura 69) Realiza un score en 200 fetos entre la semana 22-32 de gestación, de manera que ello permitiría una evaluación semicuantitativa del desarrollo de la CS en función de la edad gestacional.



Grade	Definition & diagram	Example
1	Shallow indentation 	
2	Obtuse angular shape 	
3	Acute angles, < 50% operculization 	
4	≥ 50% operculization 	
5	Complete operculization 	

Figura 69. Score en la evaluación morfológica de la cisura de Silvio. Fuentes: Tomado de Pistorius et al., 2010 y adaptada la columna derecha a partir de la biblioteca de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg. Corresponden de forma correlativa a las semanas 16, 19, 29, 31 y 37.

Este trabajo se basa en la observación que realiza Droulle, Gaillet & Schweitzer, (1983) que fueron de los primeros autores en describir subjetivamente la angulación fisiológica

de la ínsula por el lóbulo temporal conforme avanza la gestación y que además es más temprana y estable con respecto al lóbulo frontal.

Quarello (2008) asigna en una escala de 0 a 10 la progresiva angulación de la ínsula por el lóbulo temporal, de manera que demuestra que dicha evaluación subjetiva de la operculización de la CS es reproducible y fiable ya que puntuaciones por debajo de lo esperado para la edad gestacional, elevan fuertemente la sospecha de retraso en la maduración cortical. (Figura 70)

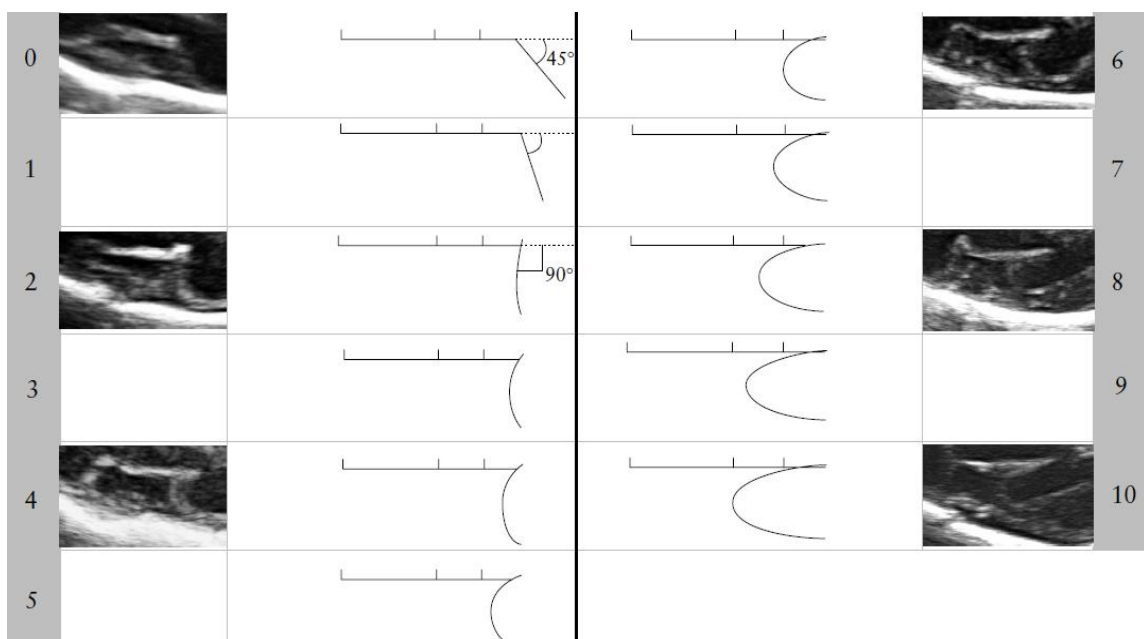


Figura 70. Score para la evaluación de la operculización de la CS. Fuente: Tomado de Quarello et al., 2008

En este estudio, manifiesta la importancia de estandarizar el corte axial de visualización de la CS y lo establece en un plano axial que es ligeramente inferior al que se utilizaba para llevar a cabo la biometría del DBP, y que se caracteriza por la presencia de tres puntos de referencia anatómicos: la cisterna ambiens, el tercer ventrículo, y la parte inferior del CSP a nivel de las columnas del fornix. (Quarello et al., 2008).

8.4. Cisura de Silvio: ¿Estandarización en el cribado?

A pesar del creciente número de estudios sobre el desarrollo fetal del SNC, no se han publicado guías objetivas que estandaricen la evaluación de la maduración del cerebro fetal mediante ecografía 2D de rutina. (ISUOG 2007)

Diversos estudios de ecografía tridimensional (3D) han descrito los cambios en la apariencia ecográfica de la CS así como el hecho de que estas imágenes con obtenidas con tecnología de ecografía 3D son de mayor calidad con respecto a las que se pueden obtener con ecografía 2D y de una calidad similar a las que se obtienen en RMN fetal. (Rolo et al., 2011)

Otros estudios, realizan una evaluación cuantitativa de la CS informando de un rango normal de su profundidad en función de la edad gestacional, pero efectúan la medición desde la CS hasta el hueso parietal (punto medio a la superficie interior del hueso parietal), perpendicular a la hoz del cerebro. (Mittal et al., 2007) Este estudio, que también utiliza tecnología 3D, concluye que la cisura de Silvio se puede identificar desde tan temprano como las 12 semanas de gestación.

Sin embargo, en casi todos estos trabajos, el examen ecográfico corresponde a una evaluación detallada, que se realiza por operadores experimentados, usando una combinación de vistas axiales, coronales y parasagitales y utilizando tecnología 3D.

Uno de los objetivos principales de esta tesis es la evaluación de la profundidad de la ínsula de una manera estándar en ecografía 2D y que permitiera que ésta pudiera ser realizada por operadores menos experimentados, especialmente en el cribado de rutina.

8.4 Asimetría del cerebro

Cierta asimetría fisiológica se ha reportado en el desarrollo cortical en trabajos anatómicos (Chi, 1977) y este aspecto ha sido evaluado en algunos trabajos de ecografía encontrando que la asimetría del cerebro representa un fenómeno de desarrollo del cerebro fetal normal.

Así, se ha comunicado que en fetos entre la semana 19 y 28 de gestación, la anchura media del ventrículo lateral es mayor en los varones con respecto a las mujeres (5.5 versus 5.3 mm), y mayor en el lado izquierdo con respecto al derecho (5.6 Vs 5.2 mm) así como que la anchura del hemisferio cerebral izquierdo es algo mayor con respecto al hemisferio cerebral derecho (25.1 vs 24.1 mm) (Kivilevitch, Achiron & Zalel, 2010) aunque estos mismos autores no encuentran diferencias en la anchura media de la corteza cerebral con respecto al sexo o a la lateralidad, situándola en torno a los 4 mm de media.

Con respecto a la asimetría en el desarrollo de las cisuras, estudios ecográficos por vía transabdominal establecen que puede existir un cierto grado de asimetría fisiológica en el desarrollo de éstas y que es más frecuente en fetos mujer y más notoria en la cisura calcarina, parietooccipital y el surco cingulado. (Pistorius et al., 2010)

Así mismo, se ha descrito que la asimetría del cerebro se puede apreciar en estudios de RMN fetal, observándose una lateralización hemisférica anatómica y funcional que se origina por una expresión génica diferencial y que conduce al desarrollo estructural del cerebro de una forma asimétrica. Esta asimetría aparece inicialmente en regiones perisilvianas en torno a la semana 26 de gestación, de manera que se ha reportado que más de dos tercios de los fetos mostraron un desarrollo del lóbulo temporal del lado izquierdo más grande, combinado con una aparición más precoz del surco temporal superior en el lado derecho (23 semana vs. 25 semanas en el lado izquierdo), y que

también fue más profundo que su contralateral izquierdo en la mayoría de los casos. (94,2%) (Kasprian et al, 2011)

Asimismo, esta asimetría se ha reportado en áreas de la corteza cerebral por medio de RMN 3T con segmentación de tejidos en los primeros dos años de vida que han caracterizado de forma longitudinal el desarrollo de índices de giración y han evidenciado asimetrías según la zona de la corteza, el sexo y el momento del desarrollo. (Li et al., 2014)

II. JUSTIFICACIÓN

Las malformaciones del desarrollo cortical generalmente se diagnostican o se sospechan en el estudio ecográfico de forma tardía a finales del segundo o tercer trimestre del embarazo, e incluso con frecuencia, pasan inadvertidas al ecografista más experimentado.

Además, a pesar de los muchos descubrimientos en genética, los avances en este campo se han visto dificultados por el limitado acceso a especímenes de cerebro humano para estudios de patología del neurodesarrollo, como el linaje celular, la expresión génica y el mosaicismo somático, que aparecen en estas raras malformaciones del desarrollo cortical.

Por otro lado, un desarrollo anormal de las fisuras del cerebro debería alertar al especialista en ecografía prenatal de la posibilidad de encontrarse ante una anomalía de la migración neuronal.

A pesar de esto, las guías internacionales de práctica clínica para la realización de la ecografía obstétrica de cribado, (ISUOG, 2007) no las incluyen en su valoración.

Pensamos que incorporar la valoración de la cisura de Silvio en el estudio de rutina del SNC que se realiza en los cortes axiales básicos, no solo en un modo cualitativo (advertir su presencia y morfología), sino en un modo cuantitativo (profundidad de la ínsula), podría incrementar la sensibilidad en el diagnóstico de las anomalías de la migración neuronal, y ante la sospecha de desarrollo anormal, considerar la remisión a un especialista en neurosonografía fetal, la evaluación de la RMN y / o la realización de un estudio genético fetal. Estas evaluaciones de segunda línea mejorarían el manejo y el asesoramiento en estos casos.

Por otro lado, pensamos que la profundidad de la ínsula guarda una estrecha correlación con la edad gestacional por lo que su medición, puede contribuir a una correcta data en casos de gestación con escaso control o FUR dudosa.

Se trata de una valoración simple, fácilmente implementable en el estudio básico del SNC fetal, ya que se valora en el corte axial que se realiza en el estudio de cribado y no se requiere la obtención de planos complementarios coronales o sagitales.

En la bibliografía, no hay una gran profusión de trabajos que estudien desde un punto de vista de aplicabilidad clínica el estudio ecográfico de las cisuras y probablemente, por este motivo, su valoración no se ha incluido aún en las guías de práctica clínica en la ecografía obstétrica. Sí se han reportado numerosos trabajos de valoración de la CS en RMN fetal o con el uso de tecnología 3D, sin embargo, no todos los centros en los que se realiza ecografía de cribado, cuentan con un fácil acceso a estas técnicas.

De igual modo, aunque existen nomogramas de la profundidad de la CS (Mittal et al., 2007) y el trabajo de Quarello aporta un score sobre su morfología, (Quarello et al., 2008) el único trabajo que hemos encontrado que evalúe la utilidad de la medición de la profundidad de la ínsula, es el realizado por Alonso, (Alonso et al., 2010) y además, no hemos encontrado estudios en ecografía 2D que valoren su relación con características antropométricas maternas ni con otras estructuras biométricas del feto u otras estructuras del SNC, como el ventrículo lateral a nivel del atrio, la cisterna magna o el diámetro transversal del cerebelo.

Así mismo, tampoco hemos encontrado estudios que determinen si hay cambios en esta medida en casos de ventriculomegalia aparentemente aislada o de qué manera se comporta en fetos con un defecto abierto del tubo neural o con una agenesia de cuerpo calloso.

Finalmente, otra cuestión a considerar es la asimetría fisiológica que se ha reportado en el desarrollo cortical en trabajos anatómicos (Chi, 1977) y en algunos estudios ecográficos, (Pistorius et al., 2010) en los que se establece que puede existir un cierto grado de asimetría fisiológica en el desarrollo de las cisuras y que es más frecuente en fetos mujer y más notoria en la cisura calcarina, parietooccipital y cingulado, por lo que la cisura de Silvio, pensamos que es más reproducible independientemente de la lateralidad.

III. OBJETIVOS

1. Objetivos Generales

1. Evaluar la utilidad de la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio en la ecografía obstétrica de rutina del segundo y tercer trimestre de la gestación, como marcador de la edad gestacional en los cortes básicos axiales.
2. Conocer si existe variabilidad al realizar la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio por uno o más operadores.
3. Establecer la utilidad de la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio: profundidad de la ínsula, como marcador de desarrollo neuroanatómico fetal normal, en relación a la edad gestacional.
4. Estudiar si existen diferencias en la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio ante la presencia de una ventriculomegalia aparentemente aislada.
5. Estudiar si es posible realizar una valoración cuantitativa de la cisura de Silvio ante la presencia de un defecto abierto del tubo neural.
6. Estudiar si existen diferencias en la medida de la profundidad de la ínsula ante la presencia de una agenesia de cuerpo calloso completa o parcial.
7. Conocer la opinión de los especialistas que realizan ecografías de cribado sobre la posibilidad de incorporar de manera rutinaria la visualización de la cisura de Silvio en el estudio ecográfico básico del segundo trimestre.

2. Objetivos Específicos

2.1. Objetivos específicos relacionados con el primer objetivo:

Valoración Cuantitativa de la Cisura de Silvio

- 2.1.1. Estudiar la posible correlación entre el valor de la profundidad de la ínsula (PI) en el segundo y tercer trimestre con la edad gestacional.
- 2.1.2. Estudiar la posible correlación entre el valor de la profundidad de la cisura de Silvio (PS) en el segundo y tercer trimestre con la edad gestacional.
- 2.1.3. Determinar cuál de las dos medidas en la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio (PI o PS) tiene una mayor correlación con la edad gestacional y conocer la correlación de las distintas estructuras biométricas fetales con respecto a la edad gestacional.
- 2.1.4. Conocer si hay diferencias en la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio (PI y PS) en función del sexo fetal.
- 2.1.5. Conocer si hay diferencias en la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio (PI y PS) en función de la lateralidad. (Medición en el hemisferio derecho o izquierdo)
- 2.1.6. Determinar en nuestro estudio a partir de qué edad gestacional podría ser visualizada la cisura de Silvio en el 2º trimestre.
- 2.1.7. Comprobar si existe relación entre la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio con características que sean relativas a la gestante:

2.1.7.1 Estudiando si hay relación entre las características antropométricas: peso, talla e índice de masa corporal (IMC) y la profundidad de la ínsula.

2.1.7.2. Estudiando si existe relación entre la edad materna y la profundidad de la ínsula.

2.1.7.3. Estudiando si existe relación entre la paridad y la profundidad de la ínsula.

2.1.7.4. Estudiando si existe relación entre el consumo de cigarrillos y la profundidad de la ínsula.

2.1.7.5. Estudiando si existe relación entre el tipo de concepción y la profundidad de la ínsula.

2.2. Objetivos específicos relacionados con el segundo objetivo:

Análisis de Variabilidad de la Valoración Cuantitativa de la Cisura de Silvio.

2.2.1. Comprobar la variabilidad intraobservador de la profundidad de la ínsula y de la profundidad de la cisura de Silvio.

2.2.2. Comprobar la variabilidad interobservador de la profundidad de la ínsula y de la profundidad de la cisura de Silvio.

2.3. Objetivos específicos relacionados con el tercer objetivo:

Valoración Cuantitativa de la Cisura de Silvio como Marcador de Desarrollo Neuroanatómico Fetal

2.3.1. Relacionar la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio mediante la profundidad de la ínsula (PI) con otros parámetros biométricos fetales: el diámetro

biparietal (DBP), el diámetro fronto-occipital (DFO), la circunferencia cefálica (CC), el perímetro abdominal (PA), la longitud del fémur (LF), la longitud del húmero (LH), los índices de relación entre el perímetro cefálico y el perímetro abdominal (PC/PA), el perímetro cefálico y la longitud del fémur (PC/LF), el perímetro cefálico y la longitud del húmero (PC/LH), el diámetro biparietal y el diámetro fronto-occipital (DBP/DFO) y el peso fetal estimado (PFE).

2.3.2. Relacionar la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio mediante la profundidad de la ínsula (PI) con el desarrollo de otras estructuras del SNC fetal: la medida del asta posterior del ventrículo lateral a nivel del atrio (VP), el diámetro transverso del cerebelo (DTC), la longitud del cuerpo caloso y la medición de la cisterna magna (CM).

2.4. Objetivos específicos relacionados con el cuarto objetivo:

Valoración Cuantitativa de la Cisura de Silvio ante la presencia de una Ventriculomegalia aparentemente Aislada

2.4.1. Estudiar la posible correlación entre el valor de la profundidad de la ínsula (PI) en el segundo y tercer trimestre con la edad gestacional en un grupo de fetos con ventriculomegalia aislada.

2.4.2. Estudiar la posible correlación entre el valor de la profundidad de la cisura de Silvio (PS) en el segundo y tercer trimestre con la edad gestacional en el grupo de fetos con ventriculomegalia aislada.

2.4.3. Determinar cuál de las dos medidas en la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio (PI o PS) tiene una mayor correlación con la edad gestacional y conocer la correlación de las distintas estructuras biométricas fetales con respecto a la edad gestacional en el grupo de fetos con ventriculomegalia aislada.

2.4.4. Relacionar la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio (PI y PS) con otros parámetros biométricos fetales en fetos que presentan una ventriculomegalia aislada: el diámetro biparietal (DBP), el diámetro fronto-occipital (DFO), la circunferencia cefálica (CC), el perímetro abdominal (PA), la longitud del fémur (LF), la longitud del húmero (LH), los índices de relación entre el perímetro cefálico y el perímetro abdominal (PC/PA), el perímetro cefálico y la longitud del fémur (PC/LF), el perímetro cefálico y la longitud del húmero (PC/LH), el diámetro biparietal y el diámetro fronto-occipital (DBP/DFO) y el peso fetal estimado (PFE).

2.4.5. Relacionar la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio (PI y PS) con el desarrollo de otras estructuras del SNC fetal: el diámetro transversal del cerebelo (DTC), la medición de la cisterna magna (CM) y la longitud del cuerpo calloso.

2.4.6. Conocer si hay diferencias en la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio (PI y PS) en función del sexo fetal.

2.4.7. Comprobar si existe relación entre la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio con características que sean relativas a la gestante (peso, talla, IMC y edad) en el grupo de fetos con ventriculomegalia aislada.

2.4.8. Estudiar si existen diferencias en la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio (PI y PS) ante la presencia de una ventriculomegalia aparentemente aislada en comparación a gestaciones de curso normal que no presentan esta condición.

2.5. Objetivos específicos relacionados con el quinto objetivo:

Valoración de la Cisura de Silvio ante la presencia de un Defecto del Tubo Neural Abierto

2.5.1. Conocer si es valorable la cisura de Silvio en fetos con defecto abierto del tubo neural desde un punto de vista cualitativo o cuantitativo.

2.5.2. Conocer si hay diferencias en la valoración de la cisura de Silvio en fetos con un defecto abierto del tubo neural con respecto a los que no tienen esta condición

2.6. Objetivos específicos relacionados con el sexto objetivo:

Valoración de la Cisura de Silvio ante la presencia de una Agenesia de Cuerpo Calloso

2.6.1. Conocer si es valorable la cisura de Silvio en fetos con una agenesia de cuerpo calloso desde un punto de vista cualitativo o cuantitativo.

2.6.2. Conocer si hay diferencias en la valoración de la cisura de Silvio en fetos con una agenesia de cuerpo calloso con respecto a los que no tienen esta condición.

2.7. Objetivos específicos relacionados con el séptimo objetivo:

Opinión de los Especialistas

2.7.1. Conocer las actitudes actuales de los especialistas que realizan ecografías de cribado ante la valoración de las cisuras en la ecografía de cribado.

2.7.2. Conocer la opinión de los especialistas sobre la posible incorporación de una valoración básica de la cisura de Silvio en la ecografía de cribado.

IV. MATERIAL Y MÉTODO

Hemos desarrollado un estudio transversal, de base poblacional, sobre N=392 gestantes en el que de forma retrospectiva y mediante la medición de parámetros cuantitativos a nivel de la cisura de Silvio, principalmente la profundidad de la ínsula, pretendemos correlacionar esta medida como único parámetro objetivo para conocer la edad gestacional y estudiar si esta medida varía ante determinadas patologías prevalentes del SNC fetal: ventriculomegalia aislada, defecto abierto del tubo neural y agenesia de cuerpo calloso así como investigar cómo pueden influir en esta valoración algunas características maternas. (Figura 71)

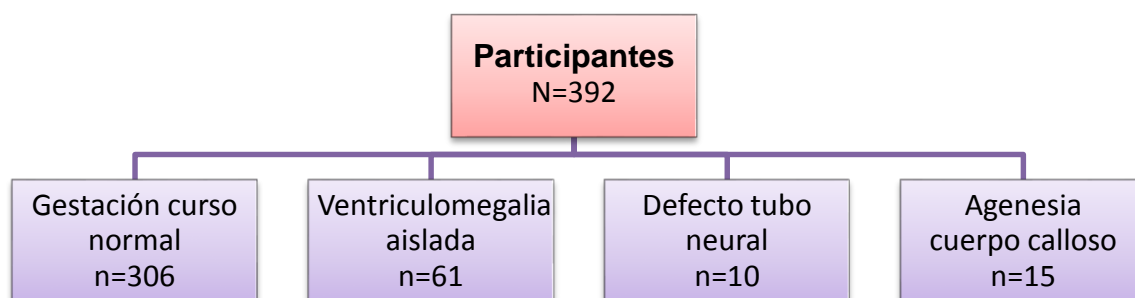


Figura 71. Fluxograma de la población de gestantes participantes.

1. Participantes

Se han agrupado las gestantes en 4 grupos poblacionales:

1. Población con gestación de curso normal.
2. Población de fetos con diagnóstico de ventriculomegalia aislada.
3. Población de fetos con diagnóstico de un defecto abierto del tubo neural.
4. Población de fetos con diagnóstico de una agenesia de cuerpo calloso.

Un grupo diferenciado sería el formado por especialistas que realizan ecografías obstétricas de cribado y a los que se les ha encuestado para conocer actitudes de la práctica clínica ante la valoración de las cisuras en la ecografía de cribado.

1.1. Población de estudio 1: Gestación de Curso Normal

Del total de N=392 gestantes incluidas en la muestra, n=306 gestantes se seleccionaron con los siguientes criterios:

1.1.1. Criterios de inclusión

1. Gestantes en las que no había factores de riesgo evidentes según la historia materna para el desarrollo anormal del cerebro.
2. Gestantes que referían que su embarazo cursaba sin anomalías estructurales o cromosómicas fetales.
3. Gestaciones en las que la ecografía morfológica no mostrara anomalías morfológicas aparentes.
4. Gestación única.
5. Gestación con un tamaño fetal apropiado para la edad gestacional.

1.1.2. Criterios de exclusión

1. Diagnóstico o sospecha de anomalía morfológica.
2. Diagnóstico o sospecha de anomalía cromosómica.
3. Diagnóstico o sospecha de infección fetal.
4. Restricción del crecimiento intrauterino.
5. Gestación múltiple.

Este grupo de gestantes, acudió a la Unidad de Ecografía de Centro Gutenberg entre las semanas 15 y 37 de la gestación para realizar una exploración rutinaria del segundo o tercer trimestre y habían firmado un formulario de consentimiento informado por escrito.

Las indicaciones para la realización de este examen eran la exploración rutinaria de anomalías, la solicitud de la madre para realizar una ecografía en 3D o la realización de una ecografía de crecimiento fetal del tercer trimestre.

En la anamnesis se han recogido datos sobre la edad de la gestante, el tipo de concepción: natural o con técnica de reproducción asistida y si ésta había sido por medio de inseminación artificial o fecundación in vitro; consumo de cigarrillos y paridad así como datos biométricos maternos al inicio de la gestación: peso, talla e índice de masa corporal (IMC).

1.1.3 Características de la muestra

La distribución de casos por edad gestacional se muestra en la figura 72.

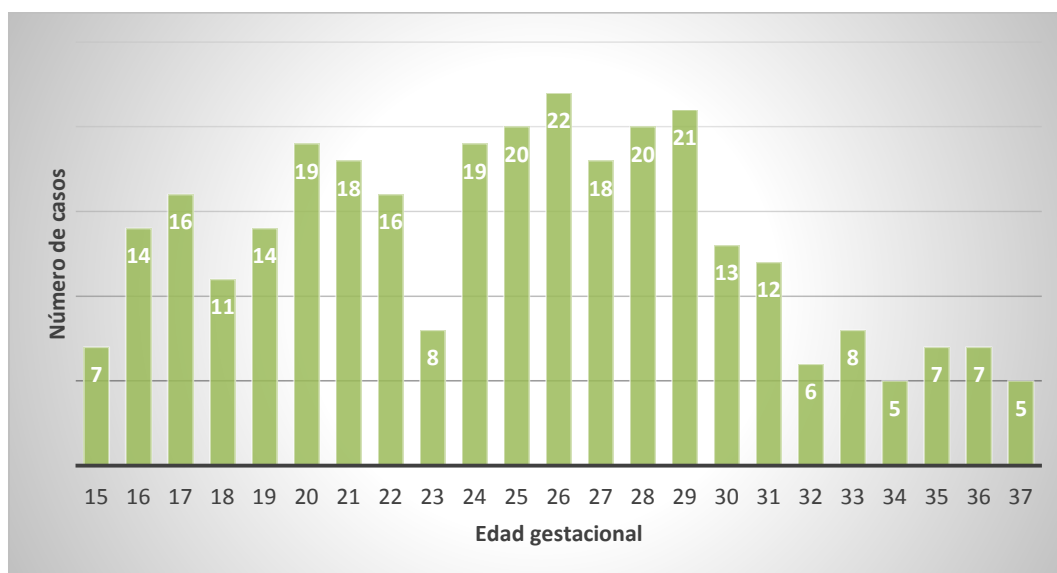


Figura 72. Distribución de casos por edad gestacional

Las características maternas de la muestra en cuanto a edad, peso, talla e IMC se muestran en la tabla 4.

Tabla 4.

Características maternas de la población 1: Gestación de curso normal

	Edad	Peso	Talla	IMC
Número de casos	306	300	297	299
Mínimo	18	39	132	16.5
Máximo	41	123	197	40.6
Desviación típica	4.274	12.080	24.2269	4.128

En cuanto a la paridad, consumo de cigarrillos y modo de conseguir la gestación se muestran en el figura 73 y fueron los siguientes:

La mayoría de casos eran gestaciones conseguidas de forma natural (97.4%) y solo un 2.3% de casos con técnica de reproducción asistida en los que 1.6% se consiguieron con fecundación in vitro (FIV) y 0.7% se consiguieron con inseminación artificial (IA). En cuanto a la paridad, encontramos algo más de un tercio de gestantes primíparas (35.3%) y algo menos de dos tercios de gestantes multíparas (64.7%) y con respecto al consumo de cigarrillos, 11.1% de gestantes declaraban que fumaban durante el embarazo.

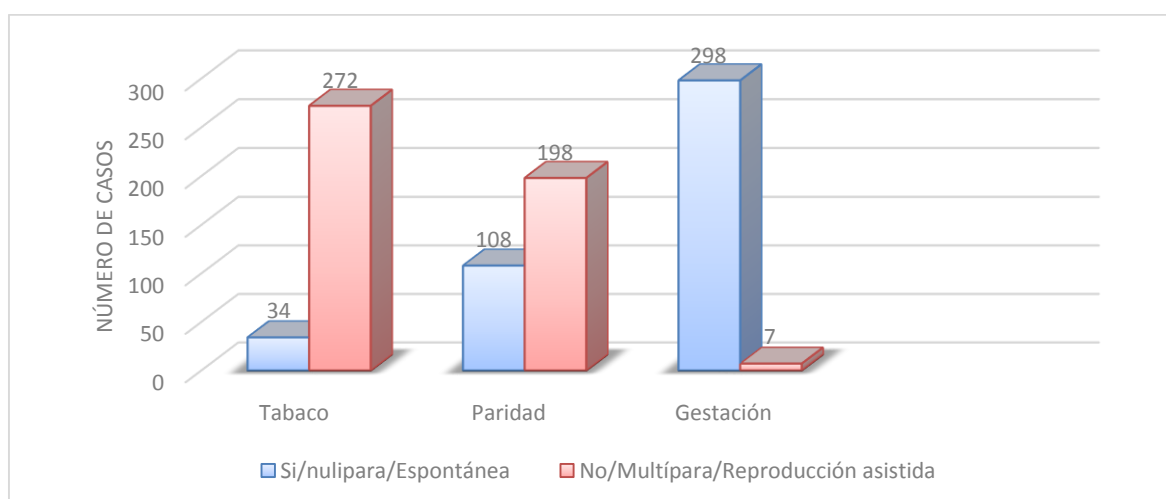


Figura 73. Características maternas de la población 1. Gestaciones de curso normal.

1.2 Población de estudio 2: Ventriculomegalia Aislada

Del total de N=392 gestantes incluidas en la muestra, n=61 gestantes se seleccionaron con los siguientes criterios:

1.2.1. Criterios de inclusión

1. Gestantes con una ventriculomegalia aparentemente aislada:
 - a. Asta posterior del ventrículo lateral mayor o igual a 10 mm en el corte axial.
 - b. Medición del asta posterior a nivel del atrio, o a partir de la semana 22 de gestación a nivel de la cisura parieto-occipital. (Guibaud, 2009)
2. Ausencia de otras anomalías estructurales a nivel intracraneal o del resto del estudio morfológico fetal.
3. Si así constara, no hubieran alteraciones en una RMN fetal ni hallazgos patológicos en una serología TORCH.

1.2.2. Criterios de exclusión

1. Ventrículo lateral menor a 10 mm.
2. Imposibilidad de evaluar la cisura de Silvio a partir de las imágenes almacenadas en la biblioteca de imágenes del programa View-Point.
3. Sospecha de infección fetal.
4. Sospecha de hemorragia intracraneal fetal.
5. Se ha considerado una única exploración ecográfica por gestación.

Estas gestantes asistieron a la Unidad de Ecografía de Centro Gutenberg para realizar una exploración del segundo o tercer trimestre y habían firmado un formulario de consentimiento informado por escrito.

Las indicaciones para la realización de este examen eran la exploración rutinaria de anomalías, la solicitud de la madre para realizar una ecografía en 3D, la valoración de un ventrículo lateral aumentado o asimétrico con respecto al contralateral o bien la realización de una ecografía de crecimiento fetal del tercer trimestre.

En la anamnesis se han recogido datos sobre la edad de la gestante, el tipo de concepción: natural o con técnica de reproducción asistida y si ésta había sido mediante inseminación artificial o fecundación in vitro; consumo de cigarrillos y paridad así como datos biométricos maternos al inicio de la gestación: peso, talla e índice de masa corporal (IMC).

1.2.3. Características de la muestra

La edad gestacional ha estado comprendida entre la semana 17 y 37 de gestación. La distribución de casos por edad gestacional se muestra en el figura 74.

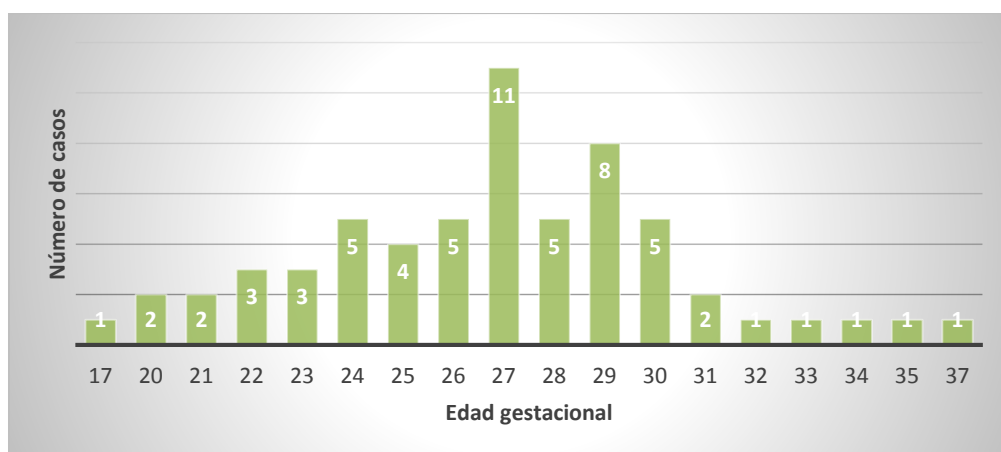


Figura 74. Distribución de casos por edad gestacional en el grupo 2. Ventriculomegalia aislada

Las características maternas de la muestra en cuanto a edad, peso, talla e IMC se muestran en la tabla 5.

Tabla 5.

Características maternas en el grupo 2. Ventriculomegalia aislada.

	Edad	Peso	Talla	IMC
Número de casos	61	53	50	49
Mínimo	17	48	150	18.3
Máximo	40	100	178	40.1
Desviación típica	4.495	10.74	5.75	4.51

En cuanto a la paridad, consumo de cigarrillos y modo de conseguir la gestación de este grupo, se muestran en la figura 75 y fueron los siguientes:

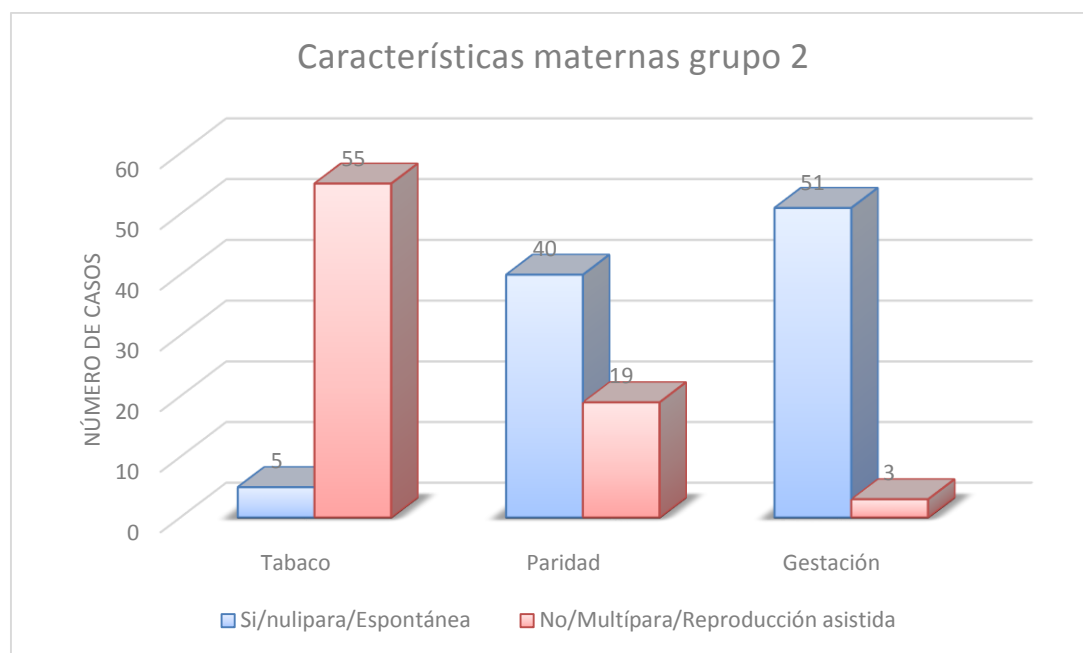


Figura 75. Características maternas del grupo 2. Ventriculomegalia aislada.

La mayoría de casos en esta población eran de nuevo gestaciones conseguidas de forma natural (91.8%) y solo un 4.9% de casos con técnica de reproducción asistida, en un 3.3% de los casos no estaba consignado (2 casos). En cuanto a la paridad, encontramos casi dos tercios de gestantes primíparas (65.6%) y algo menos de un tercio de gestantes múltiparas

(31.1%) y con respecto al consumo de cigarrillos, 8.2% de gestantes declaraban que fumaban durante el embarazo.

1.3. Población de estudio 3: Defecto Abierto del Tubo Neural (DTN abierto)

Del total de N=392 gestantes incluidas en la muestra, n=10 gestantes se seleccionaron con los siguientes criterios:

1.3.1 Criterios de inclusión

1. Fetos con diagnóstico ecográfico de DTN abierto en base a signos ecográficos directos e indirectos de DTN.
2. Confirmación del diagnóstico de forma postnatal.

1.3.2 Características de la muestra

La edad gestacional ha estado comprendida entre la semana 18 y 22 de gestación.

El género del feto era femenino en 4 casos (40%) y masculino en 5 casos (50%) casos.

En 1 caso no estaba especificado (10%).

Todos los casos presentaban ventriculomegalia, signo de la banana y obliteración de la cisterna magna a nivel de la fosa posterior.

1.4. Población de estudio 4: Agenesia de Cuerpo Calloso

Del total de N=392 gestantes incluidas en la muestra, n=15 gestantes se seleccionaron con los siguientes criterios:

1.4.1 Criterios de inclusión

1. Fetos con diagnóstico ecográfico de agenesia de cuerpo calloso (ACC) en base a signos ecográficos directos e indirectos.
2. Todos los casos fueron revisados por un operador experto, aunque en este grupo no se pudo realizar un seguimiento para confirmación del diagnóstico de forma postnatal en todos los casos.

1.4.2 Características de la muestra

La edad gestacional ha estado comprendida entre la semana 19 y 36 de gestación con la siguiente distribución de casos mostrados en la tabla 6.

Tabla 6.

Distribución de casos por edad gestacional en el grupo 4. ACC

Semana de gestación	19	20	21	22	25	26	27	30	32
Número de casos	1	2	4	2	1	2	1	1	1

Las características maternas de la muestra en cuanto a edad, peso, talla e IMC se muestran en la tabla 7.

Tabla 7.

Características maternas en el grupo 4. ACC.

	Edad	Peso	Talla	IMC
Número de casos	14	13	13	12
Mínimo	16	52	155	18.7
Máximo	44	89	173	37
Media	31.86	63.42	162.7	24.2
Desviación típica	7.715	12.406	6.483	5.04

En cuanto a la paridad, consumo de cigarrillos y modo de conseguir la gestación de este grupo, se muestran en la figura 76 y fueron los siguientes:

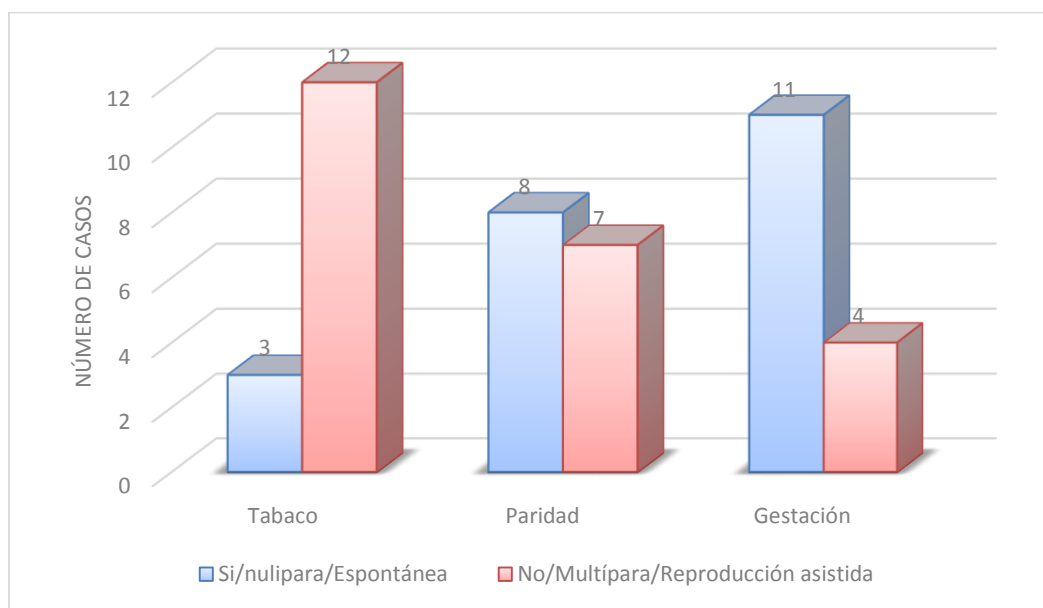


Figura 76. Características maternas del grupo 4. Agenesia de cuerpo calloso (ACC)

La mayoría de casos en esta población eran gestaciones conseguidas de forma natural (73.3%) y en un 26.6 % de casos con técnica de reproducción asistida, en un 13.3% de los casos por medio de FIV y 13.3% de los casos por medio de IA. En cuanto a la paridad,

encontramos casi la mitad de gestantes primíparas (53.3%) y multíparas (46.7%) y con respecto al consumo de cigarrillos, 20% de gestantes declaraban que fumaban durante el embarazo.

1.5. Población de estudio 5: Encuesta a Especialistas

Un total de 27 especialistas, contestaron a la encuesta.

De ellos, 26 eran ginecólogos-obstetras y uno radiólogo.

2. Instrumentos

Todos los casos han sido evaluados a partir de las imágenes, clips de video y volúmenes de ecografía 3D almacenados en la biblioteca digital de imágenes ecográficas del programa View-Point.

Se realizó ecografía transabdominal por diferentes operadores, con equipos de alta resolución Voluson 730 Expert, Voluson E8 y Voluson E10 [General Healthcare, Milwaukee, WI].

Se han realizado bases de datos de gestaciones del segundo y tercer trimestre en función de cuatro grupos poblacionales, considerando el diagnóstico ecográfico principal que se entregó en el informe ecográfico: Grupo de gestantes con fetos sin anomalía aparente en el estudio ecográfico, fetos con diagnóstico de una ventriculomegalia aislada, fetos con diagnóstico de un defecto abierto del tubo neural y fetos con diagnóstico ecográfico de agenesia de cuerpo calloso.

Para llevar a cabo la encuesta realizada a los especialistas, se contactó con ellos a través de correo electrónico o bien por medio de una entrevista personal. Se trata de una encuesta no validada, que trata de sondear la opinión del estado actual en la práctica clínica sobre la valoración de las cisuras en la ecografía básica de cribado.

3. Procedimiento

La ecografía se realizó para la estimación de la edad gestacional, estudio anatómico y evaluación del tamaño fetal mediante parámetros biométricos. La edad gestacional del feto se basó en el primer día del último periodo menstrual normal o fecha de última regla (FUR) y que ésta hubiera sido confirmada por ecografía de primer trimestre (medición de la longitud cráneo-caudal) o del segundo trimestre temprano (circunferencia cefálica), o bien, si la historia menstrual no era fiable, se hubiera recalculado la FUR en primer trimestre o segundo trimestre temprano por ecografía (FUR ECO).

3.1. Imágenes y mediciones en la población 1: gestación de curso normal

Los parámetros biométricos fetales se han realizado siguiendo las recomendaciones de la última actualización de las guías internacionales propuestas por la ISUOG para la realización de la ecografía de rutina del segundo trimestre (Salomon et al., 2011) y se ha recogido para su evaluación el diámetro biparietal (DBP), el diámetro fronto-occipital (DFO), la circunferencia cefálica (CC), la medida del asta posterior del ventrículo lateral a nivel del atrio (VP) según la técnica descrita en la revisión de Gibaud de 2009, el diámetro transversal del cerebelo (DTC), la medición de la cisterna magna (CM), el perímetro abdominal (PA), la longitud del fémur (LF), la longitud del húmero (LH), los

índices de relación entre el perímetro cefálico y el perímetro abdominal (PC/PA), el perímetro cefálico y la longitud del fémur (PC/LF), el perímetro cefálico y la longitud del húmero (PC/LH), el diámetro biparietal y el diámetro fronto-occipital (DBP/DFO) y el peso fetal estimado (PFE).

La evaluación de las estructuras del SNC fetal, se realizó siguiendo las recomendaciones de la última actualización de las guías internacionales propuestas por la ISUOG. (ISUOG, 2007)

Adicionalmente, se obtuvo un plano axial en el que la cisura de Silvio fuera completamente identificable, modificando la altura del corte para conseguir su completa visualización si era necesario, corte generalmente algo inferior al que se requiere para realizar la biometría del DBP a nivel del plano transventricular, en el que la cisura interhemisférica se visualizara correctamente y se apreciara equidistancia de ésta a la tabla interna del hueso parietal en la calota, a fin de evitar los cortes axiales oblicuos. La imagen se almacenó junto con las mediciones biométricas fetales.

Se ha evaluado la profundidad de la ínsula (PI) en el corte axial situando los cálipers según técnica “on to on”, trazando una línea perpendicular desde la línea media, hacia el borde superior de la corteza insular, en la zona de mayor prominencia. (Figura 77)

También se ha evaluado en todos los casos la profundidad de la cisura de Silvio (PS) trazando una línea en yuxtaposición con la línea insular y perpendicular a la línea media, hacia la tabla interna del hueso parietal, según técnica “on to in”. (Figura 77)

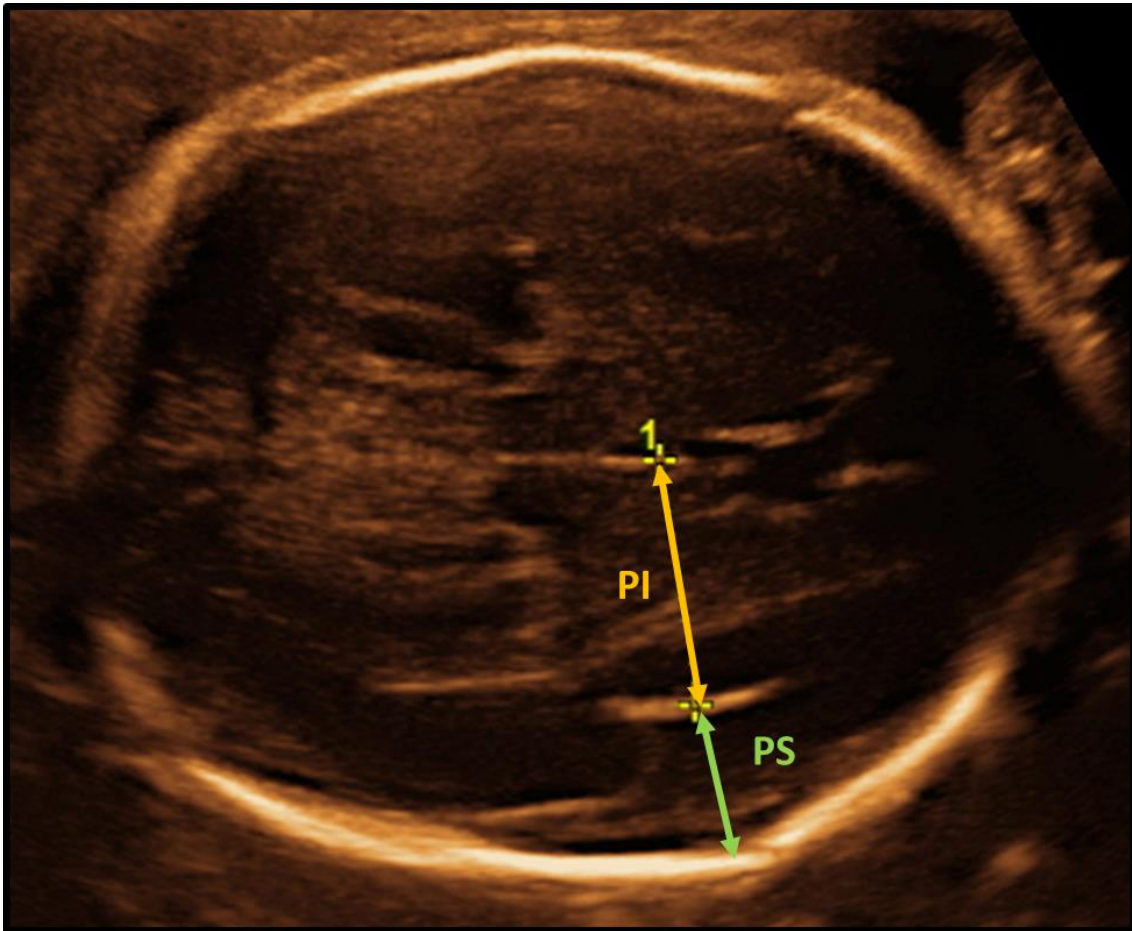


Figura 77. Corte axial ligeramente inferior al plano transeentricular mostrando la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio: Profundidad de la ínsula (PI) y profundidad de la cisura de Silvio (PS) Fuente: Creado a partir de la biblioteca de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

Las mediciones de la profundidad de la ínsula (PI) y de la profundidad de la cisura de Silvio (PS) se realizaron en el momento de efectuar el estudio ecográfico, o en su mayoría, de forma diferida sobre la imagen almacenada, mediante los cálipers electrónicos que incorpora el programa View-Point y para efectos de normalización se han realizado todas las mediciones en el hemisferio cerebral que se encontraba más distante de la sonda, independientemente del lado del feto, para evitar la sombra de los huesos del cráneo. En este sentido se ha recogido la lateralidad (si se ha evaluado en el lado derecho o izquierdo del feto). Todas las medidas han sido realizadas por un operador, así como una segunda medición pareada para investigar la variabilidad intraoperador.

La distribución por sexo fetal en la población 1 fue 135 niñas (44.1%) y 171 varones (55.9%) y en cuanto a la lateralidad de la medida de la PI y de la PS se realizó en el lado derecho del feto en 146 casos (47.7%) y en el lado izquierdo en 160 casos (52.3%). Los datos se muestran en la figura 78.

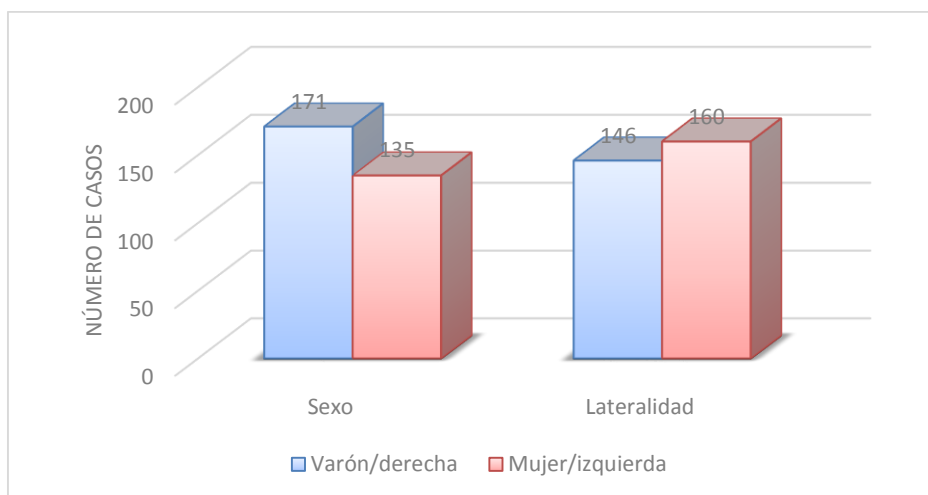


Figura 78. Distribución por sexo y lateralidad del hemisferio estudiado en la población 1

3.2. Imágenes y mediciones en la población 2: ventriculomegalia aislada

El procedimiento para la captura de imágenes y mediciones se ha realizado tal como se han descrito para la población 1, pero además de mediciones pareadas en todos los casos por un operador para determinar la reproducibilidad intraobservador, se han realizado mediciones pareadas por un segundo operador para determinar la reproducibilidad interobservador en 38/61 casos de la PI y en 32/61 de la PS.

Se ha recogido si la ventriculomegalia aislada es unilateral o bilateral y si las mediciones de la PI y la PS se han realizado en el hemisferio cerebral fetal homolateral o contralateral a la ventriculomegalia.

Encontramos un mayor porcentaje de fetos varones (67.2%) con respecto a las mujeres (31.1%) y se muestra en la figura 79.

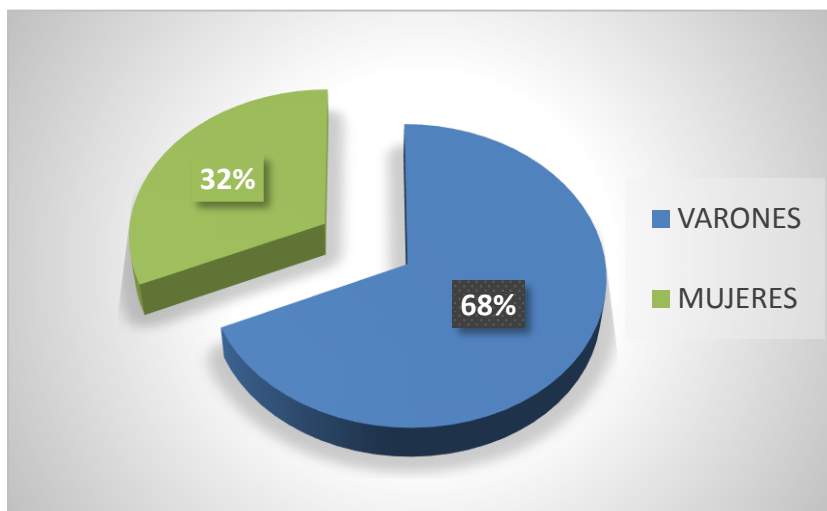


Figura 79. Distribución por sexo en la población 2. Ventriculomegalia aislada

Casi todos los casos recogidos, correspondían a una ventriculomegalia unilateral y en solo un 15% de los casos había una ventriculomegalia bilateral (Figura 80)

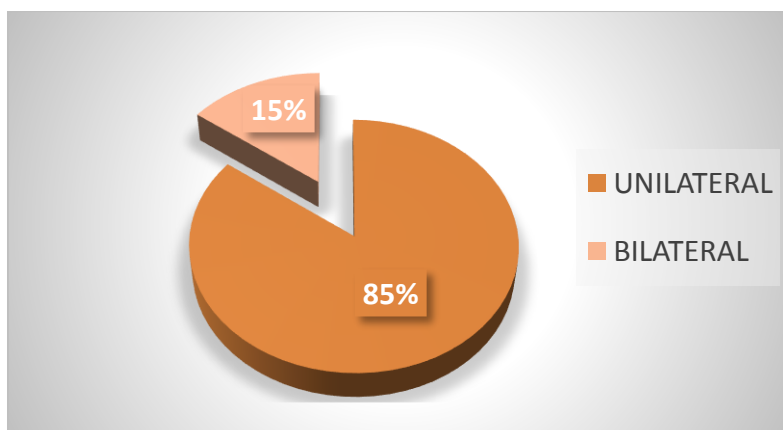


Figura 80. Distribución de la ventriculomegalia aislada en la población 2.

La mayoría de los casos de ventriculomegalia fueron consideradas leves, al estar situada la medida del ventrículo lateral entre 10 y 12 mm. Solo se contabilizaron 8 casos de ventriculomegalia moderada (ventrículo lateral entre 12 y 15 mm) lo que supuso un 13%

de los casos. No se registraron casos de ventriculomegalia severa aislada en esta serie.

(Figura 81)

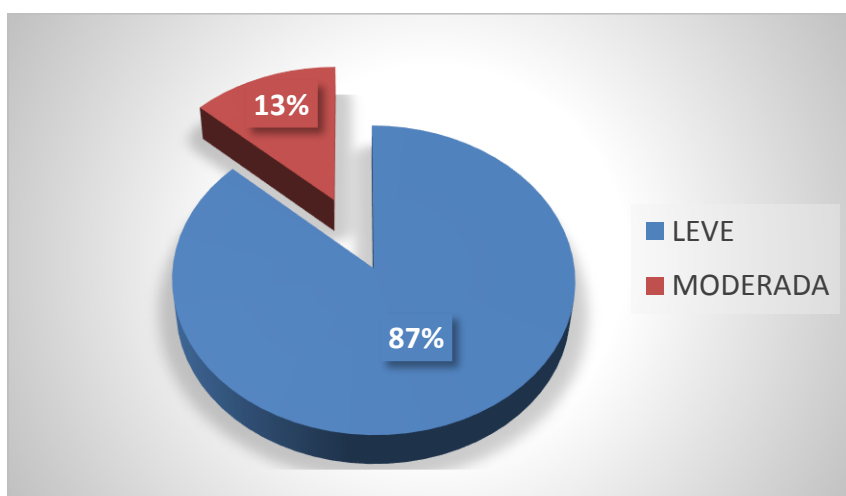


Figura 81. Tipo de ventriculomegalia en la población 2 atendiendo a la severidad.

En cuanto a la lateralidad de las medidas de la PI y la PS fue similar realizándose en el lado derecho del feto en 28 casos (45.9%) y en lado izquierdo en 33 casos (54.1%).

(Figura 82)

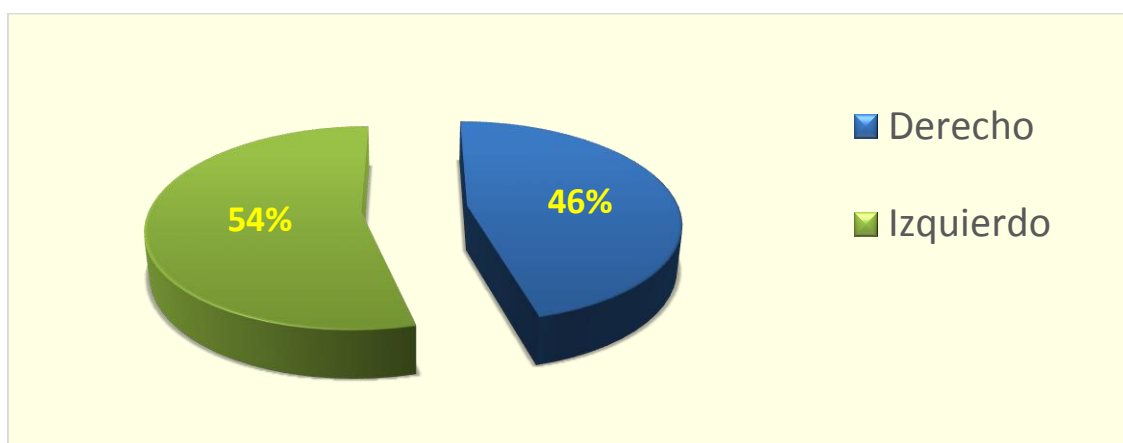


Figura 82. Distribución en función de la lateralidad de la medida (si se realizó en el hemisferio izquierdo o derecho) en la población 2. Ventriculomegalia aislada.

En casi todos los fetos, la ventriculomegalia era homolateral a la CS en la que se realizaron las mediciones. Solo en 2 casos se midió la cisura contralateral a la ventriculomegalia, por tratarse de una ventriculomegalia unilateral que afectaba al hemisferio proximal a la sonda.

3.3. Imágenes y mediciones en la población 3: defectos del tubo neural (DTN)

En esta población, se han revisado los videos y volúmenes almacenados tanto por un operador, como por otros dos operadores expertos cegados a la valoración del primer operador, para tratar de responder a las siguientes cuestiones:

1. ¿Ha sido posible evaluar la cisura de Silvio de forma cualitativa y cuantitativa a partir de los volúmenes o videos almacenados?
2. ¿Eran éstos de calidad suficiente para identificarla en el caso de haber sido posible?

3.4. Imágenes y mediciones en la población 4: agenesia de cuerpo calloso (ACC)

Se ha evaluado la PI y la PS según se ha explicado en la población 1. En todos los casos se han realizado mediciones pareadas y se ha recogido la presencia o no de ventriculomegalia, así como el resto de parámetros biométricos fetales documentados para el grupo de gestantes con desarrollo normal de la gestación.

La distribución por sexo, es la que se muestra en la figura 83.

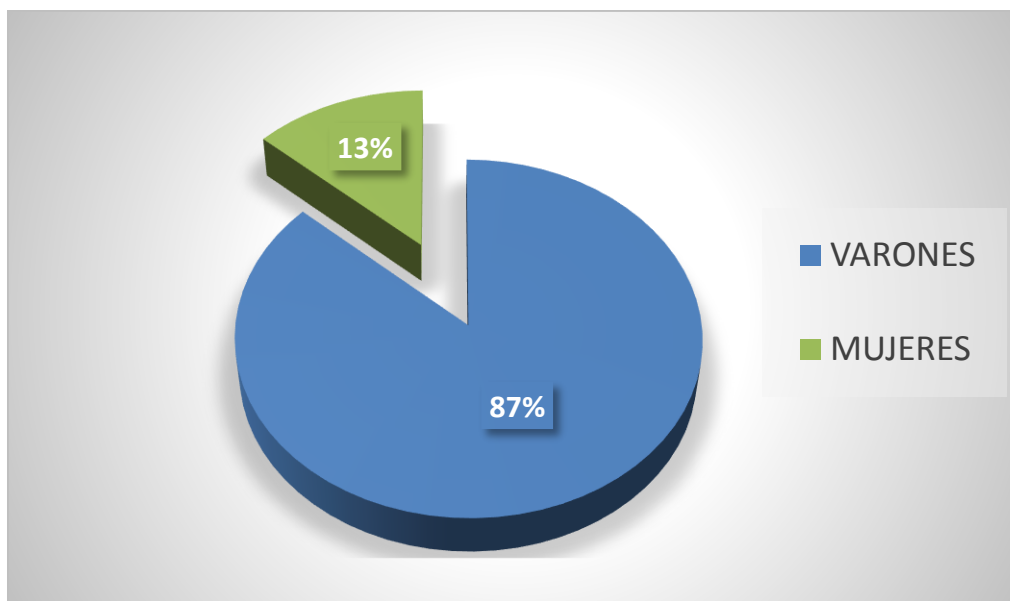


Figura 83. Distribución de casos por sexo en la población 4. Agenesia de cuerpo caloso (ACC)

Algo más de la mitad de los casos (53%) presentaban ventriculomegalia mientras que el 47% no la tenían (7 casos) y se muestra en la figura 84.

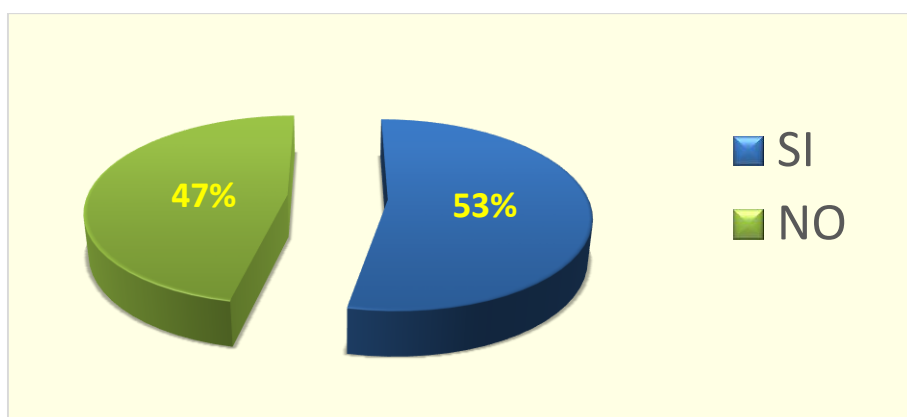


Figura 84. Ventriculomegalia en la población 4. Agenesia de cuerpo caloso (ACC)

Se caracterizó como ACC completa en 11 casos y como ACC parcial en 4 casos y se muestra en la figura 85.

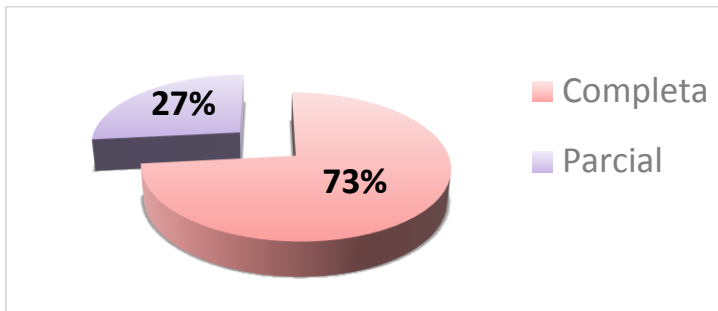


Figura 85. Tipo de Agenesia de cuerpo calloso: completa o parcial

Las mediciones de la PI y la PS se han llevado a cabo en el hemisferio derecho fetal en el 80% de los casos y en el izquierdo en el 20% (Figura 86)

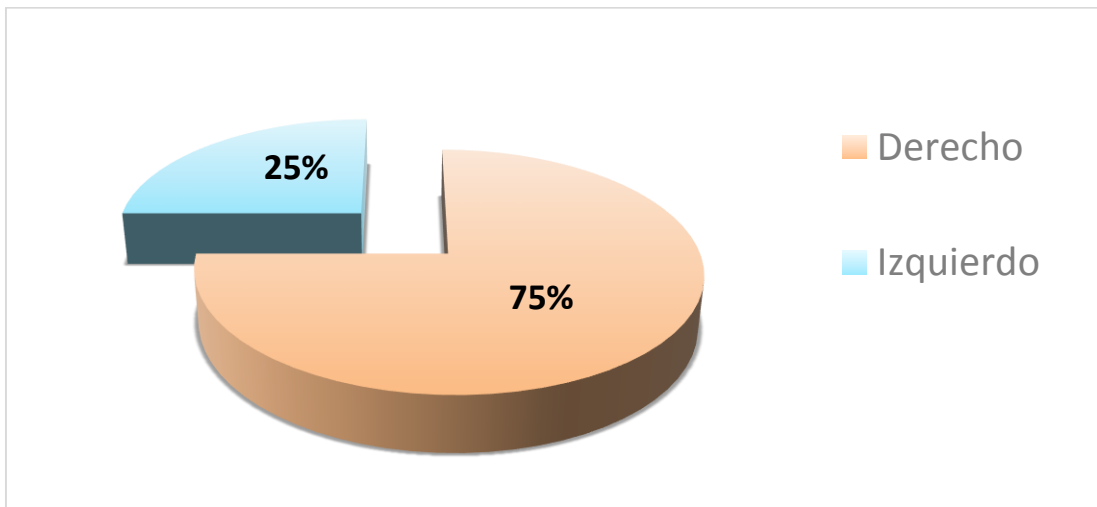


Figura 86. Distribución en función de la lateralidad de la medida (si se realizó en el hemisferio izquierdo o derecho) en la población 4. Agenesia de cuerpo calloso (ACC)

3.5. Procedimiento en la encuesta a especialistas

El cuestionario planteado a especialistas que realizan ecografías obstétricas de cribado ha sido el siguiente y se muestra en la figura 87.

1. ¿Realizas ecografía obstétrica en tu práctica clínica?
2. Señala la que más se adapte a tu actividad clínica:
 - a- Dedicación preferente a la ecografía obstétrica
 - b- Dedicación preferente a la obstetricia
 - c- Dedicación similar a ginecología y obstetricia
3. ¿Crees que las guías actuales de ecografía de cribado de la ISUOG recomiendan realizar valoración de alguna cisura en la ecografía morfológica?
(Salvo la interhemisférica)
4. ¿Valoras habitualmente alguna cisura cuando realizas ecografía obstétrica de cribado en el 2º-3º trimestre?
5. Respecto a la información que aportaría la cisura de Silvio en la ecografía del 2º y 3º trimestre ¿crees que es mucha, poca o ninguna?
6. ¿Crees que es implementable la visualización de la cisura de Silvio en la ecografía de cribado del segundo trimestre?

Figura 87. Actitudes de los especialistas ante la valoración de las cisuras en la ecografía de cribado. Origen: Encuesta no validada, creada por el autor de la tesis.

4. Análisis Estadístico

Se utilizó un análisis de regresión para determinar si existe una relación significativa entre la profundidad de la ínsula (PI) y la profundidad de la cisura de Silvio (PS) con la edad gestacional. También se realizó un análisis de regresión del resto de parámetros biométricos fetales: diámetro biparietal (DBP), diámetro fronto-occipital (DFO), circunferencia cefálica (CC), medida del asta posterior del ventrículo lateral a nivel del atrio (VP) según la técnica descrita en la revisión de Gibaud de 2009, diámetro transversal

del cerebelo (DTC), medición de la cisterna magna (CM), perímetro abdominal (PA), longitud del fémur (LF), longitud del húmero (LH), los índices de relación entre el perímetro cefálico y el perímetro abdominal (PC/PA), el perímetro cefálico y la longitud del fémur (PC/LF), el perímetro cefálico y la longitud del húmero (PC/LH), el diámetro biparietal y el diámetro fronto-occipital (DBP/DFO) y el peso fetal estimado (PFE), para tratar de determinar cuál de ellos presentaba una mayor correlación con la PI.

A fin de evaluar si había una diferencia de género, se realizó un análisis de regresión lineal para cada uno de los parámetros por separado en función del sexo, se calcularon los valores delta para cada uno de ellos que confirmó la distribución normal de los valores y se aplicó el t-test para muestras independientes para comparar las medias de los valores delta de las mediciones en los casos de feto femenino y masculino.

Para evaluar si había una diferencia en función de que se hubiera realizado la medición en el lado derecho o izquierdo del feto, se realizó un análisis de regresión lineal para cada uno de los parámetros por separado en función de la lateralidad, se calcularon los valores delta para cada uno de ellos que confirmó la distribución normal de los valores y se aplicó el t-test para muestras independientes para comparar las medias de los valores delta de las mediciones en el lado derecho e izquierdo.

Para determinar el acuerdo y el sesgo entre las mediciones pareadas por un operador, realizada en todos los casos de fetos que cumplían los criterios de inclusión en el grupo, se utilizó un análisis de Bland-Altman. (Evalúa la diferencia de variables pareadas frente a su promedio), con límites del noventa y cinco por ciento de acuerdo. (Bland & Altman, 1986)

Para evaluar si había una diferencia en la medida de la PI en función de las características relativas a la gestante, se realizó un análisis de regresión por edad, peso, talla, IMC, paridad, consumo de cigarrillos y forma de concepción.

Este mismo análisis de regresión se llevó a cabo en los $n=61$ fetos con ventriculomegalia aislada y se compararon los resultados con los fetos sin ventriculomegalia. En este grupo de fetos, se utilizó un análisis de Bland y Altman para determinar el acuerdo y el sesgo entre las mediciones pareadas por un operador (en todos los casos) y por dos operadores, en 38 de los 61 casos de PI y en 32 de los 61 casos de PS respectivamente.

Los datos fueron analizados utilizando el software estadístico SPSS 19.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EE.UU.).

Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

V. RESULTADOS

1. Utilidad de la Valoración Cuantitativa de la Cisura de Silvio como Marcador de la Edad Gestacional

Para tratar de responder al primer objetivo general, evaluar la utilidad de la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio en la ecografía obstétrica de rutina del segundo y tercer trimestre de la gestación, como marcador de la edad gestacional en los cortes básicos axiales, estos son los resultados que se obtuvieron:

1.1 Profundidad de la ínsula y edad gestacional

La profundidad de la ínsula aumentó significativamente con el desarrollo de la gestación, de una media de 11.5 mm (DT=0.5653) a las 15 semanas a una media de 30.0 mm (DT=1.2268) a las 37 semanas y además, hemos observado una correlación significativa entre la profundidad de la ínsula y la edad gestacional como demuestra un coeficiente de correlación de Pearson r de 0.984, $p < 0.01$ que es elevado.

El modelo de regresión lineal mostró un buen ajuste con un coeficiente de determinación R^2 de 0.968.

La ecuación que resume el modelo es profundidad de la ínsula en mm = - 1.592 + 0.861 × edad gestacional en semanas; $r = 0.984$, $p < 0.01$

Se muestra el gráfico del modelo de regresión lineal. (Figura 88)

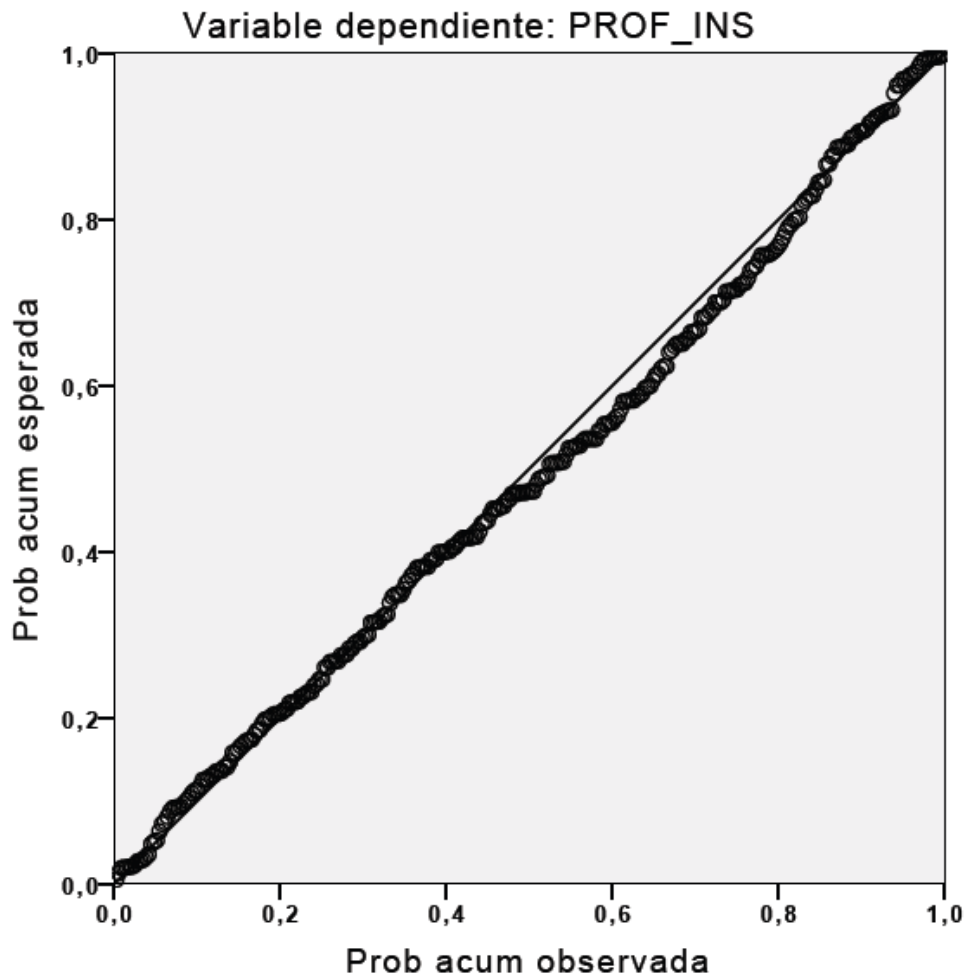


Figura 88. Gráfico P-P normal de regresión residuo tipificado de la profundidad de la ínsula en relación a la edad gestacional

Se muestra la tabla de percentiles por edad gestacional de la profundidad de la ínsula en milímetros en la tabla 8.

Tabla 8.

Distribución por percentiles de la profundidad de la ínsula (PI) en mm por edad gestacional. n=306

Edad gestacional	Percentil					
	5	10	25	50	75	90
15	10.700	10.700	11.300	11.500	11.700	-
16	10.500	11.000	12.300	12.650	13.050	13.350
17	11.600	12.090	13.100	13.550	14.175	14.400
18	13.500	13.540	13.800	14.000	14.400	15.120
19	13.600	13.800	14.250	14.800	15.125	15.450
20	13.800	14.700	15.200	15.600	15.700	16.700
21	15.200	15.380	15.750	16.250	16.525	16.730
22	16.000	16.140	16.525	17.000	17.275	17.830
23	17.600	17.600	17.625	17.750	18.500	-
24	17.400	17.600	18.100	18.800	19.000	19.600
25	18.310	18.530	19.200	19.500	20.125	20.480
26	19.030	19.380	20.475	20.800	21.225	21.870
27	20.700	20.700	21.000	21.450	22.075	22.840
28	20.700	20.770	21.550	22.550	23.175	23.760
29	22.110	22.200	22.450	23.300	24.000	25.000
30	23.000	23.160	23.700	24.600	25.250	25.860
31	24.100	24.160	24.650	25.700	25.875	26.650
32	24.000	24.000	25.200	26.250	27.675	-
33	25.800	25.800	26.175	26.550	27.425	-
34	25.400	25.400	25.950	27.200	28.550	-
35	27.700	27.700	28.800	29.100	30.700	-
36	27.600	27.600	27.700	29.200	31.100	-
37	28.500	28.500	28.950	29.600	31.250	-

Se muestra el histograma y la curva de normalidad del residuo tipificado del modelo (figura 89) así como el gráfico de dispersión del análisis de los residuos. (Figura 90)

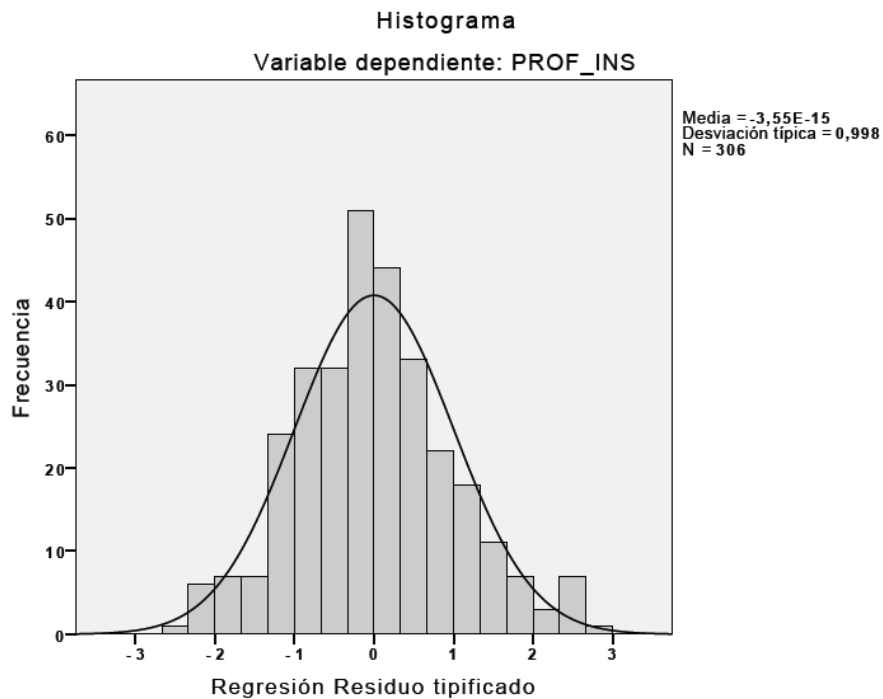


Figura 90. Histograma y curva de normalidad del residuo tipificado del modelo.

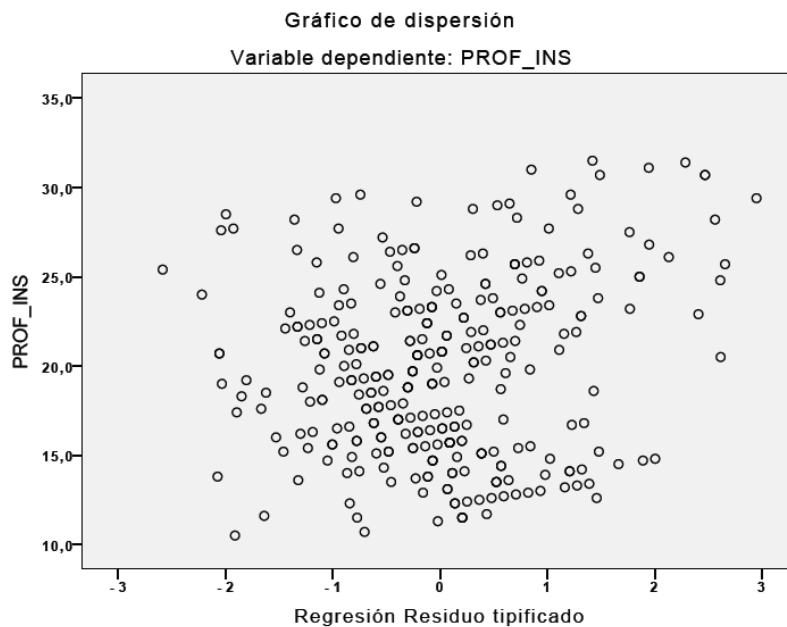


Figura 91. Gráfico de dispersión. Análisis del residuo tipificado del modelo.

1.2 Profundidad de la cisura de Silvio y edad gestacional

La profundidad de la cisura de Silvio (PS) aumentó significativamente con el aumento de la gestación, de una media de 3.55 mm (DT=0.6502) a las 15 semanas a una media de 15.46 mm (DT=2.2289) a las 37 semanas (profundidad CS en mm = $- 4.717 + 0.588 \times$ edad gestacional en semanas; $r = 0.914$, $p < 0.01$)

Hemos observado una correlación significativa entre la profundidad de la cisura de Silvio y la edad gestacional como demuestra un coeficiente de correlación de Pearson r de 0.914, $p < 0.01$ que es elevado.

El modelo de regresión lineal mostró un buen ajuste con un coeficiente de determinación R^2 de 0.968.

La ecuación que resume el modelo es profundidad de la cisura de Silvio en mm = $- 4.717 + 0.588 \times$ edad gestacional en semanas; $r = 0.914$, $p < 0.01$

Se muestra el gráfico del modelo de regresión lineal. (Figura 92)

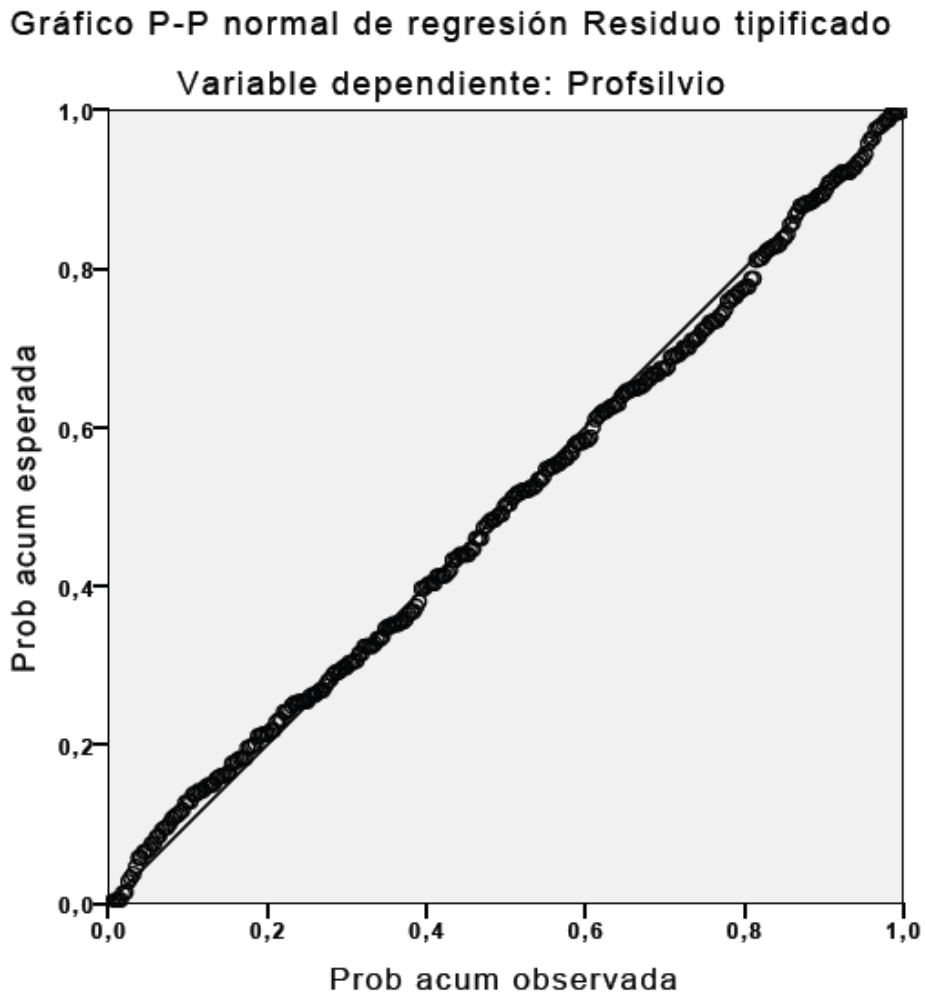


Figura 92. Gráfico P-P normal de regresión residuo tipificado de la profundidad de la cisura de Silvio en relación a la edad gestacional.

Se muestra la tabla de percentiles por edad gestacional de la profundidad de la cisura de Silvio en milímetros en la tabla 9.

Tabla 9.

Distribución por percentiles de la profundidad de la cisura de Silvio (PS) en mm por edad gestacional. n=306

Edad gestacional	Percentil					
	5	10	25	50	75	90
15	2.3000	2.3000	3.3000	3.6000	3.9000	-
16	2.8000	2.9500	3.4000	3.6500	3.9000	4.2000
17	3.5000	3.5700	3.8250	4.2000	4.6750	5.2900
18	3.9000	4.1200	5.2000	5.5000	6.3000	6.8600
19	5.0000	5.1000	5.4500	6.3000	6.9250	7.4500
20	5.1000	5.2000	5.6000	6.5000	7.7000	8.1000
21	5.4000	5.4900	7.2250	7.9500	8.5750	9.2200
22	6.6000	7.0900	7.4000	8.1000	8.7750	9.8800
23	6.6000	6.6000	8.6250	9.0500	9.9250	-
24	6.9000	7.7000	9.6000	10.200	10.700	12.700
25	9.0200	9.4100	10.1250	10.8500	11.7750	13.0900
26	9.1300	9.4500	10.1500	11.2000	12.3000	13.1700
27	9.6000	9.9600	10.6250	11.7500	13.0500	13.4100
28	10.4050	10.5200	11.0250	12.3500	13.4500	14.6700
29	10.0000	10.0400	10.6000	12.1000	13.1000	14.2400
30	11.1000	11.1800	12.6500	13.9000	15.0000	16.0200
31	12.4000	12.4300	13.5250	14.7000	15.4750	17.3800
32	10.8000	10.8000	12.1500	14.0500	14.7250	-
33	9.6000	9.6000	13.2500	13.8500	15.3500	-
34	11.4000	11.4000	12.6000	13.9000	14.4500	-
35	12.0000	12.0000	14.1000	15.1000	15.6000	-
36	12.5000	12.5000	13.2000	13.8000	14.4000	-
37	12.1000	12.1000	13.2000	16.7000	17.0000	-

Se muestra el histograma y la curva de normalidad del residuo tipificado del modelo (figura 93) así como el gráfico de dispersión del análisis de los residuos. (Figura 94)

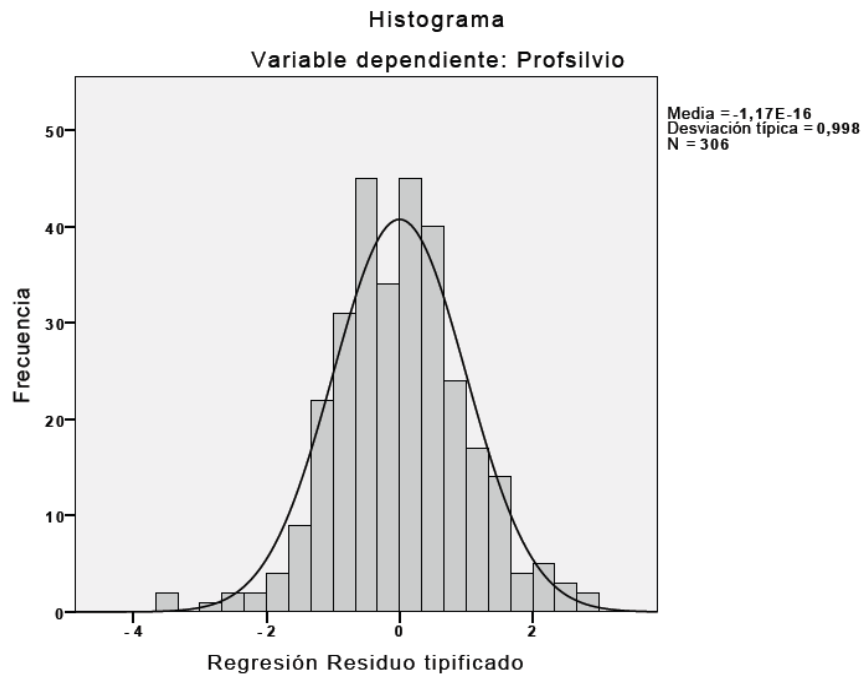


Figura 93. Histograma y curva de normalidad del residuo tipificado del modelo.

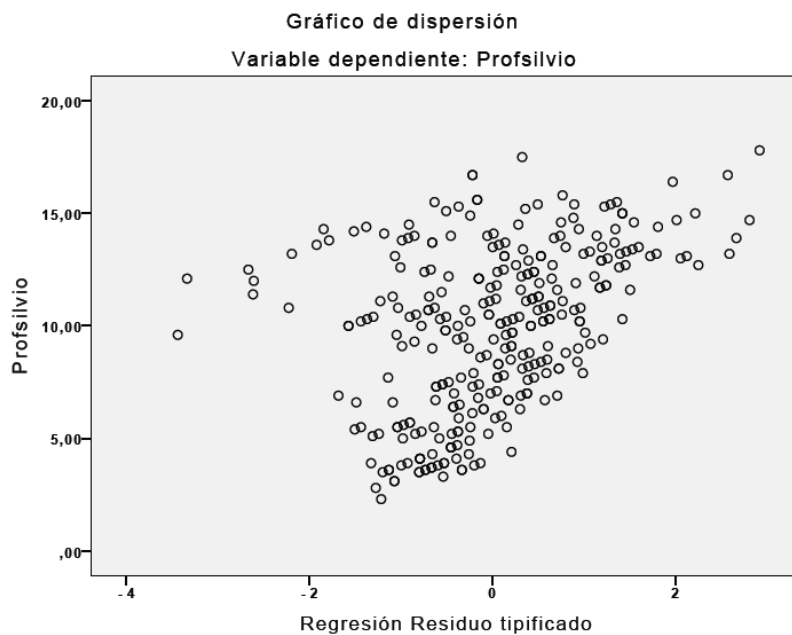


Figura 94. Gráfico de dispersión. Análisis del residuo tipificado del modelo.

1.3. Valoración cuantitativa de la cisura de Silvio y edad gestacional: ¿PI o PS?

Habiendo encontrado una buena relación entre ambas medidas (PI y PS) y la edad gestacional, para conocer cuál de las dos medidas tiene una mayor correlación, analizamos los coeficientes de correlación de Pearson, observando una mayor correlación en la medida de la profundidad de la ínsula (PI) con respecto a la profundidad de la cisura de Silvio (PS). Tabla 10

Tabla 10.

Coefficientes de correlación de la profundidad de la ínsula (PI) y de la profundidad de la cisura de Silvio (PS) con la edad gestacional en gestación de curso normal. n=306

	Correlación Pearson	Coef. determ regres. lineal	p
Profundidad de la ínsula (PI)	0.984**	0.968	P < 0.01
Profundidad de la cisura de Silvio (PS)	0.914**	0.835	P < 0.01

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral) PI. Profundidad de la ínsula; PS. Profundidad de la cisura de Silvio

A continuación, se muestra en la tabla 11 los coeficientes de correlación de las distintas estructuras biométricas fetales con respecto a la edad gestacional.

Tabla 11.

Coefficientes de correlación de las estructuras biométricas fetales con respecto a la edad gestacional

	N	Correlación de Pearson	Sig. (bilateral) p
Diámetro biparietal (DBP)	306	0.982**	0.01
Diámetro fronto-occipital (DFO)	306	0.973**	0.01
Circunferencia cefálica (CC)	306	0.983**	0.01
Perímetro abdominal (PA)	306	0.989**	0.01
Longitud del fémur (LF)	306	0.973**	0.01
Longitud del húmero (LH)	289	0.966**	0.01
Peso fetal estimado (PFE)	306	0.979**	0.01
Relación PC/PA	306	-0.742**	0.01
Relación PC/LF	294	-0.723**	0.01
Relación PC/LH	289	-0.404**	0.01
Relación DBP/DFO	294	-0.172**	0.01

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

1.4. El sexo fetal en la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio: PI y PS

Para establecer si había diferencias en la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio, en función del sexo fetal, se compararon las medias para muestras independientes de la PI y la PS, no encontrándose diferencias significativas.

Tabla 12.

Diferencias en la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio (PI y PS) en función del sexo fetal

SEXO	Sexo	N	Media	D. típica	t	IC 95% Intervalos de confianza Superior	Diferencia de medias Inferior
Profundidad ínsula (PI)	V	171	19.965	4.9629	0.587	-0.7848	1.4524
	M	135	19.631	4.9047			
Profundidad cisura Silvio (PS)	V	171	10.0883	3.56634	1.017	-0.39717	1.24607
	M	135	9.6639	3.70154			

PI. Profundidad de la ínsula; PS. Profundidad de la cisura de Silvio

1.5. La lateralidad en la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio: PI y PS

Con respecto a la lateralidad, se compararon las medias para muestras independientes de la PI y la PS obtenidas en el lado derecho y en el lado izquierdo del feto, y tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellas. (Tabla 13)

Tabla 13.

Diferencias en la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio (PI y PS) en función de la lateralidad (lado en el cual se ha realizado la medición)

LATERALIDAD	Lado	N	Media	D. típica	t	IC 95% Intervalos de confianza Superior	Diferencia de medias Inferior
Profundidad ínsula (PI)	D	146	19.831	4.9659	0.045	-1.0874	1.1378
	I	160	19.806	4.9165			
Profundidad cisura de Silvio (PS)	D	146	9.8199	3.54106	-0.374	-0.97323	0.66271
	I	160	9.9751	3.71277			

D. Derecha; I. izquierda

1.6. Límite inferior de semana de gestación en la que es posible visualizar la CS en el segundo trimestre

En esta muestra de gestaciones de curso normal, se ha podido evaluar la cisura de Silvio en todos los casos a partir de la semana 15 de gestación.

1.7. Características relativas a la gestante en la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio:

Para conocer si existe una relación entre la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio (PI) con las características de la gestante, se realizó un análisis de regresión de las características antropométricas (peso, talla e IMC) así como de la edad, paridad, consumo de cigarrillos y tipo de concepción.

1.7.1. Características antropométricas y profundidad de la ínsula (PI)

Se realiza un análisis de regresión para investigar si pudiera haber correlación entre las características antropométricas: peso, talla e IMC con la PI y los resultados se muestran en la tabla 14.

1.7.1.1. Peso y profundidad de la ínsula (PI)

El análisis de regresión muestra una correlación débil entre el peso al inicio de la gestación y la PI, aunque estadísticamente significativa. ($p < 0.05$) (Tabla 14)

1.7.1.2. Talla y profundidad de la ínsula (PI)

El análisis de regresión no mostró una correlación entre la talla y la PI. (Tabla 14)

1.7.1.3. IMC al inicio de la gestación y profundidad de la ínsula (PI)

El análisis de regresión muestra una correlación débil entre el IMC y la PI, aunque estadísticamente significativa. ($p < 0.01$). (Tabla 14)

1.7.2. Edad materna y profundidad de la ínsula (PI)

El análisis de regresión no muestra una correlación significativa entre la edad y la profundidad de la ínsula. (Tabla 14)

Tabla 14.

Correlación entre las características antropométricas y la edad con la profundidad de la ínsula en el grupo de fetos con gestación de curso normal. n=306

	Peso	Talla	IMC	Edad
Correlación de Pearson	0.138*	-0.062	0.164**	0.041
Sig. (bilateral)	0.017	0.283	0.005	0.474
N	300	297	297	306

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral). * La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

1.7.3. Paridad y profundidad de la ínsula (PI)

Para establecer si hay diferencias en la medición de la PI en función de la paridad, se compararon las medias para muestras independientes de la PI y la PS, no encontrándose diferencias significativas. (Tabla 15)

Tabla 15.

Diferencias en la medida de la profundidad de la ínsula (PI) en función de la paridad

PARIDAD	N	Media	D. típica	t	IC 95% Intervalos de confianza	Diferencia de medias Superior	Diferencia de medias Inferior
Profundidad ínsula (PI)	Np	108	20.598	5.3973	2.055	0.0513	2.3611
	Mp	198	19.392	4.6176			
Profundidad cisura de Silvio (PS)	Np	108	10.3065	3.91542	1.963	-0.22561	1.47878
	Mp	198	9.6799	3.44940			

1.7.4. Tabaco y profundidad de la ínsula

Para establecer si hay diferencias en la medición de la PI en función del consumo de cigarrillos, se compararon las medias para muestras independientes de la PI y la PS, no encontrándose diferencias significativas. (Tabla 16)

Tabla 16.

Diferencias en la medida de la profundidad de la ínsula (PI) en función del consumo de cigarrillos

CONSUMO DE CIGARRILLOS	N	Media	D. típica	t	IC 95% Diferencia de medias Intervalos de confianza		
					Superior	Inferior	
Profundidad ínsula (PI)	NO	272	19.734	4.8204	-0.840	-2.5207	1.0118
	SI	34	20.488	5.7864			
Profundidad cisura de Silvio (PS)	SI	272	9.9052	3.64132	0.057	-1.26274	1.33788
	NO	34	9.8676	3.56113			

1.7.5. Tipo de concepción y profundidad de la ínsula

Se realizó un análisis mediante prueba de hipótesis no paramétricas para muestras independientes de Kolmogorov-Smirknov, encontrando que no había diferencias significativas entre la forma de conseguir la gestación y la profundidad de la ínsula con $p < 0.05$.

2. Análisis de Reproducibilidad Intraobservador e Interobservador

Para conocer si existe variabilidad al realizar la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio (PI y PS) por uno o más operadores, se realizó un análisis de reproducibilidad intraoperador e interoperador de la población 2, mediante análisis de Bland y Altman.

El resultado se muestra en las figuras 95 y 96, respectivamente, encontrándose una buena correlación tanto para la medición de la profundidad de la ínsula como para la medición de la profundidad de la cisura de Silvio, y encontrando un elevado grado de acuerdo entre las mediciones pareadas de ambas medidas cuando se realizaban por un mismo operador o por dos operadores diferentes.

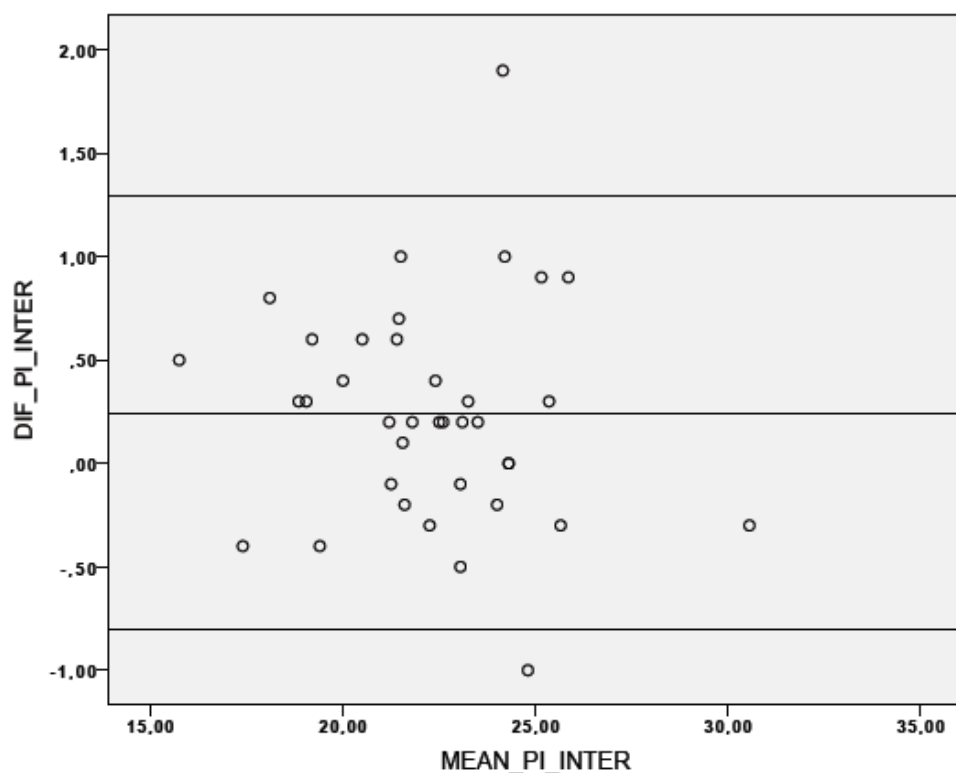


Figura 95. Gráfico de la media de los límites de diferencia y 95% de acuerdo entre las mediciones pareadas de la profundidad de la ínsula realizada por dos operadores diferentes utilizando las mismas imágenes.

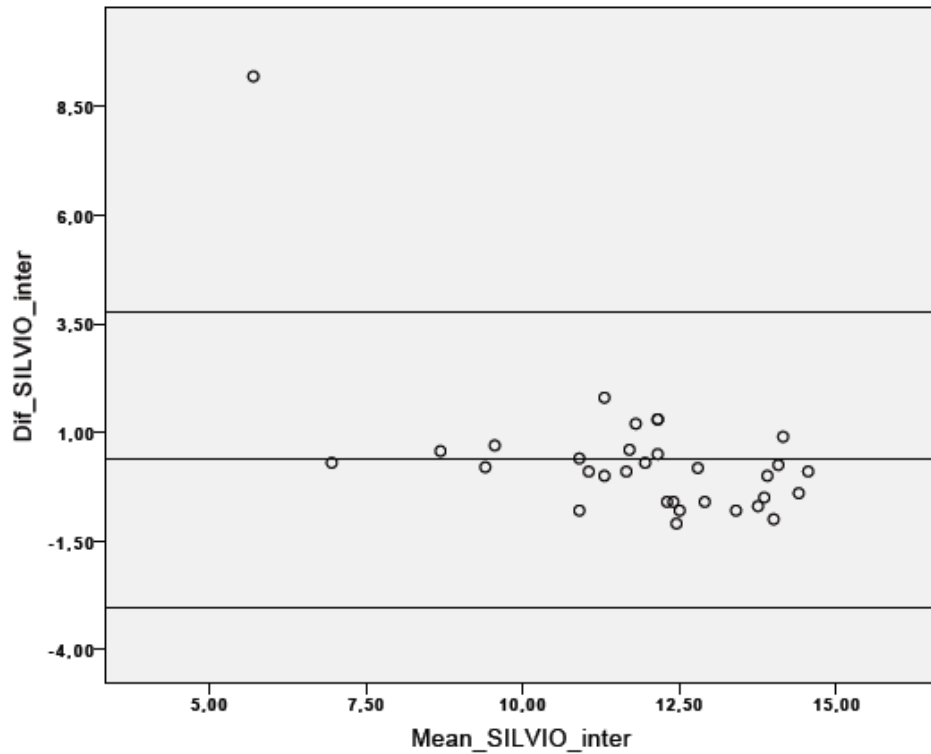


Figura 96. Gráfico de la media de los límites de diferencia y 95% de acuerdo entre las mediciones pareadas de la profundidad de la cisura de Silvio realizada por dos operadores diferentes utilizando las mismas imágenes.

3. Cisura de Silvio como Marcador de Desarrollo Neuroanatómico fetal Normal

Para tratar de establecer la utilidad de la valoración de la cisura de Silvio como marcador de desarrollo neuroanatómico fetal normal, para una edad gestacional concreta, se relacionó la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio (PI y PS) con otros parámetros biométricos fetales así como con otras estructuras del SNC.

3.1 Cisura de Silvio y parámetros biométricos fetales

El estudio de correlación de Pearson mostró una correlación significativa con todos ellos: diámetro biparietal (DBP), diámetro fronto-occipital (DFO), circunferencia cefálica (CC), perímetro abdominal (PA), longitud del fémur (LF), longitud del húmero (LH) y el peso fetal estimado (PFE), que además mostraron un coeficiente de correlación de Pearson r elevado.

El estudio de correlación de Pearson mostró una asociación significativa con aquellos que son índices de relación aunque con una correlación más débil: entre el perímetro cefálico y el perímetro abdominal (PC/PA), perímetro cefálico y la longitud del fémur (PC/LF), perímetro cefálico y la longitud del húmero (PC/LH), diámetro biparietal y el diámetro fronto-occipital (DBP/DFO) (tabla 17) y como se observa, todos ellos presentaron un coeficiente de correlación de Pearson r menor que aquellos parámetros biométricos que no son índices de relación.

Tabla 17.

Correlación de la profundidad de la ínsula (PI) con parámetros biométricos fetales

	N	Correlación de Pearson	Sig. (bilateral) p
Diámetro biparietal (DBP)	306	0.976**	0.01
Diámetro fronto-occipital (DFO)	306	0.964**	0.01
Circunferencia cefálica (CC)	306	0.974**	0.01
Perímetro abdominal (PA)	306	0.979**	0.01
Longitud del fémur (LF)	306	0.973**	0.01
Longitud del húmero (LH)	289	0.966**	0.01
Peso fetal estimado (PFE)	306	0.959**	0.01
Relación PC/PA	306	-0.742**	0.01
Relación PC/LF	294	-0.723**	0.01
Relación PC/LH	289	-0.404**	0.01
Relación DBP/DFO	294	-0.172**	0.01

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

A continuación, apartados 3.1.1 a 3.1.5, se muestran las gráficas del análisis de regresión del residuo tipificado de la cisura de Silvio en relación a cada uno de los parámetros biométricos fetales así como el histograma y la curva de normalidad del residuo tipificado del modelo junto al gráfico de dispersión del residuo tipificado del modelo.

3.1.1. Profundidad de la ínsula y diámetro biparietal

Hemos observado una correlación significativa entre la profundidad de la ínsula y el diámetro biparietal como demuestra un coeficiente de correlación de Pearson r de 0.976, $p < 0.01$ que es elevado.

El modelo de regresión lineal mostró un buen ajuste con un coeficiente de determinación R^2 de 0.952.

La ecuación que resume el modelo es profundidad de la ínsula en mm = $1.338 + 0.296 \times$ edad gestacional en semanas; $r = 0.976$, $p < 0.01$

Se muestra el gráfico del modelo de regresión lineal, (figura 97) el histograma y la curva de normalidad del residuo tipificado del modelo (figura 98) así como el gráfico de dispersión del análisis de los residuos. (Figura 99)

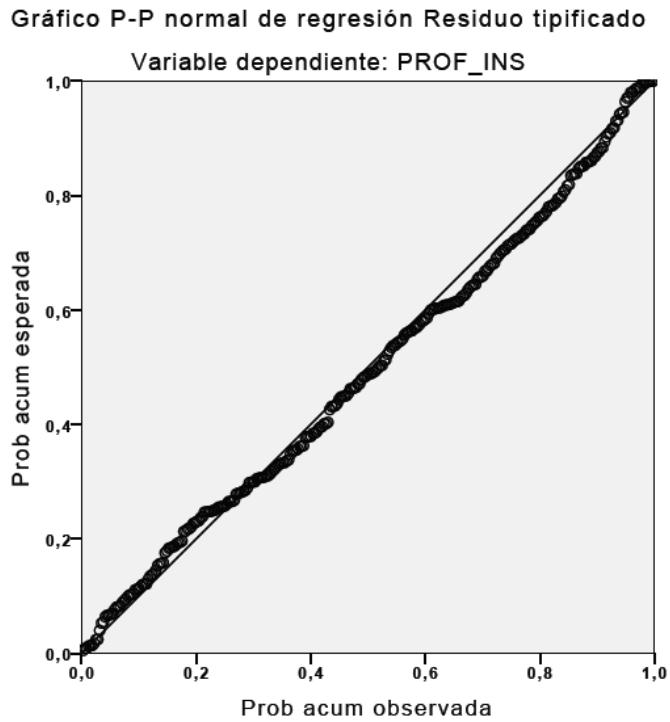


Figura 97. Gráfica del modelo de regresión lineal residuo tipificado de la profundidad de la ínsula en relación al diámetro biparietal (DBP)

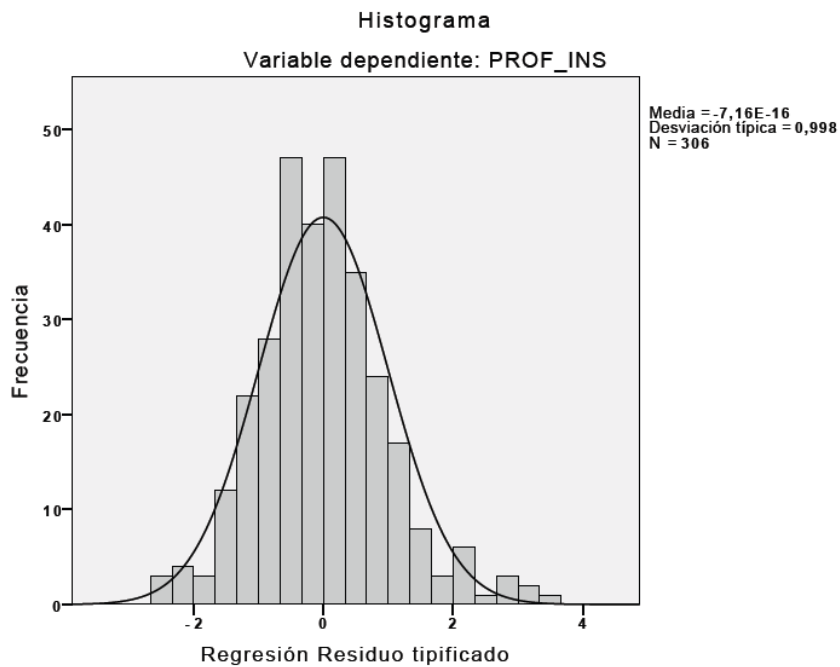


Figura 98. Histograma y curva de normalidad del residuo tipificado del modelo.

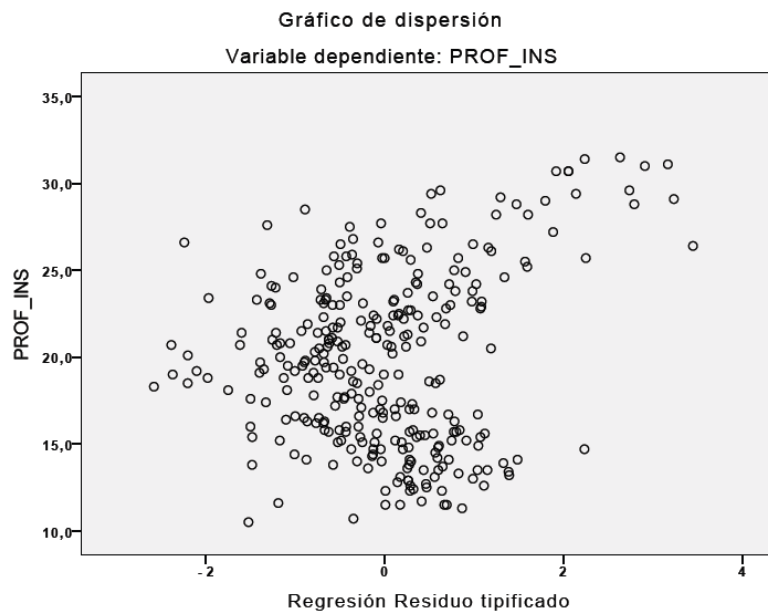


Figura 99. Gráfico de dispersión. Análisis del residuo tipificado del modelo.

3.1.2. Profundidad de la ínsula y diámetro fronto-occipital

Hemos observado una correlación significativa entre la profundidad de la ínsula y el diámetro fronto-occipital como demuestra un coeficiente de correlación de Pearson r de 0.964, $p < 0.01$ que es elevado.

El modelo de regresión lineal mostró un buen ajuste con un coeficiente de determinación R^2 de 0.929.

La ecuación que resume el modelo es profundidad de la ínsula en mm = $0.802 + 0.236 \times$ edad gestacional en semanas; $r = 0.964$, $p < 0.01$

Se muestra el gráfico del modelo de regresión lineal, (figura 100) el histograma y la curva de normalidad del residuo tipificado del modelo (figura 101) así como el gráfico de dispersión del análisis de los residuos. (Figura 102)

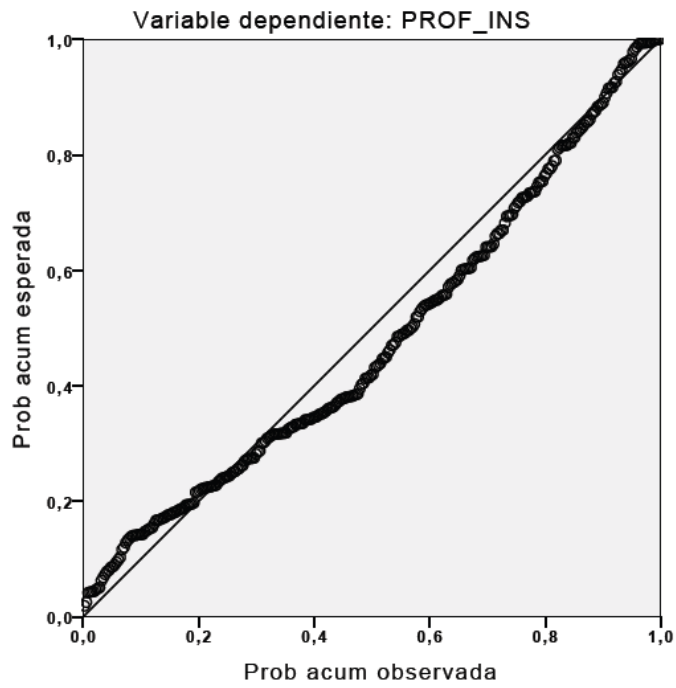


Figura 100. Gráfica del modelo de regresión lineal residuo tipificado de la profundidad de la ínsula en relación al diámetro fronto-occipital (DFO)

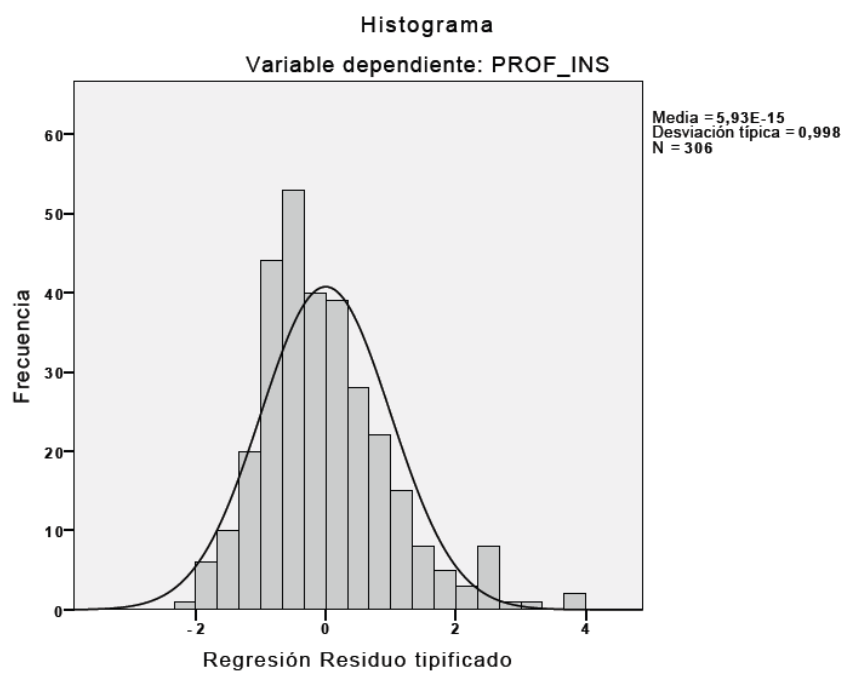


Figura 101. Histograma y curva de normalidad del residuo tipificado del modelo.

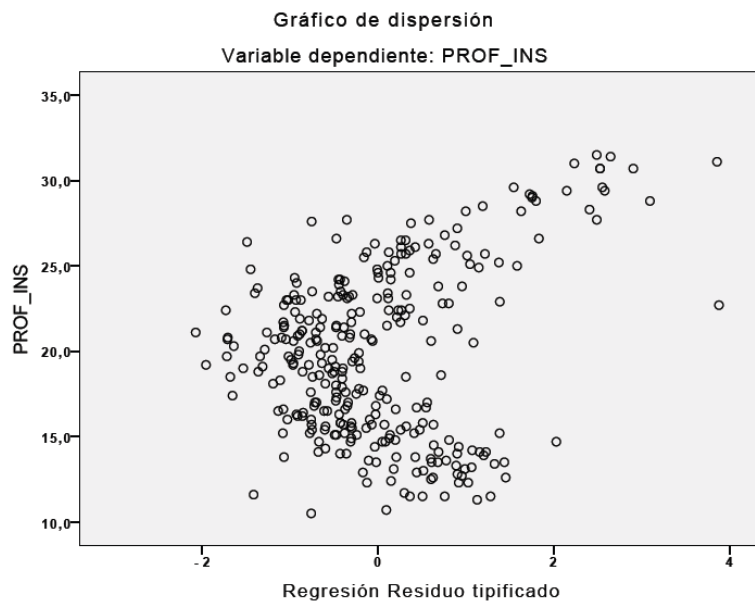


Figura 102. Gráfico de dispersión. Análisis del residuo tipificado del modelo.

3.1.3. Profundidad de la ínsula y circunferencia cefálica

Hemos observado una correlación significativa entre la profundidad de la ínsula y la circunferencia cefálica como demuestra un coeficiente de correlación de Pearson r de 0.974, $p < 0.01$ que es elevado.

El modelo de regresión lineal mostró un buen ajuste con un coeficiente de determinación R^2 de 0.949.

La ecuación que resume el modelo es profundidad de la ínsula en mm = $0.731 + 0.084 \times$ edad gestacional en semanas; $r = 0.974$, $p < 0.01$

Se muestra el gráfico del modelo de regresión lineal (figura 103), el histograma y la curva de normalidad del residuo tipificado del modelo (figura 104) así como el gráfico de dispersión del análisis de los residuos. (Figura 105)

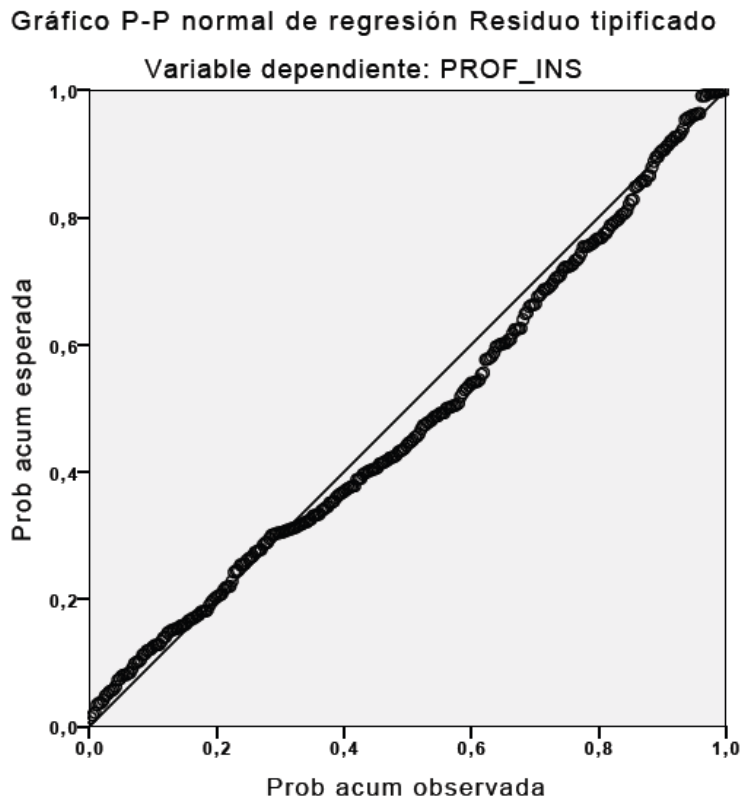


Figura 103. Gráfica del modelo de regresión lineal residuo tipificado de la profundidad de la ínsula en relación a la circunferencia cefálica. (CC)

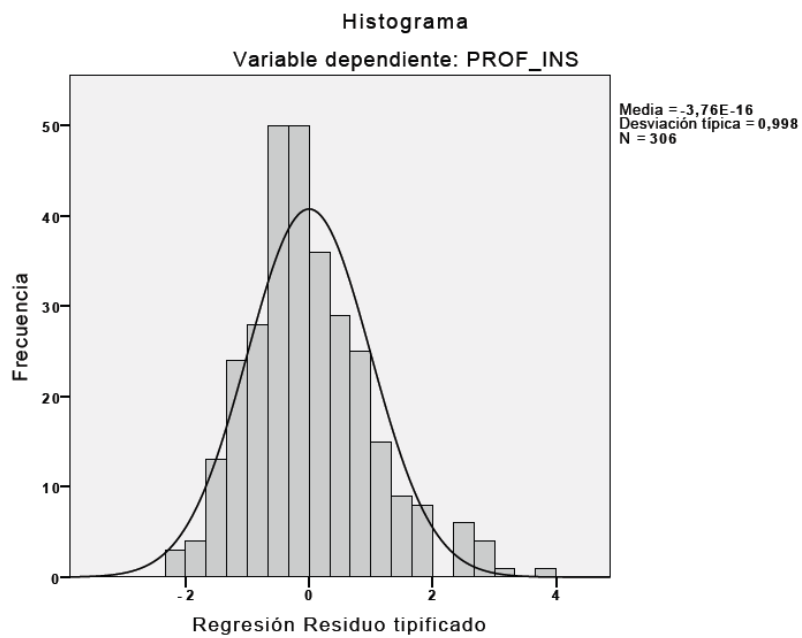


Figura 104. Histograma y curva de normalidad del residuo tipificado del modelo.

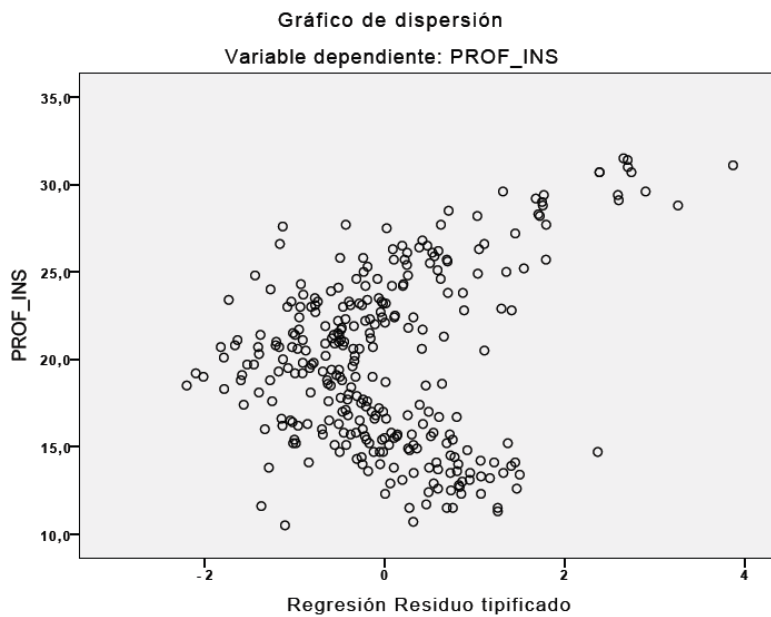


Figura 105. Gráfico de dispersión. Análisis del residuo tipificado del modelo.

3.1.4. Profundidad de la ínsula y perímetro abdominal

Hemos observado una correlación significativa entre la profundidad de la ínsula y el perímetro abdominal como demuestra un coeficiente de correlación de Pearson r de 0.979, $p < 0.01$ que es elevado.

El modelo de regresión lineal mostró un buen ajuste con un coeficiente de determinación R^2 de 0.959.

La ecuación que resume el modelo es profundidad de la ínsula en mm = $3.475 + 0.078 \times$ edad gestacional en semanas; $r = 0.979$, $p < 0.01$

Se muestra el gráfico del modelo de regresión lineal (figura 106), el histograma y la curva de normalidad del residuo tipificado del modelo (figura 107) así como el gráfico de dispersión del análisis de los residuos. (Figura 108)

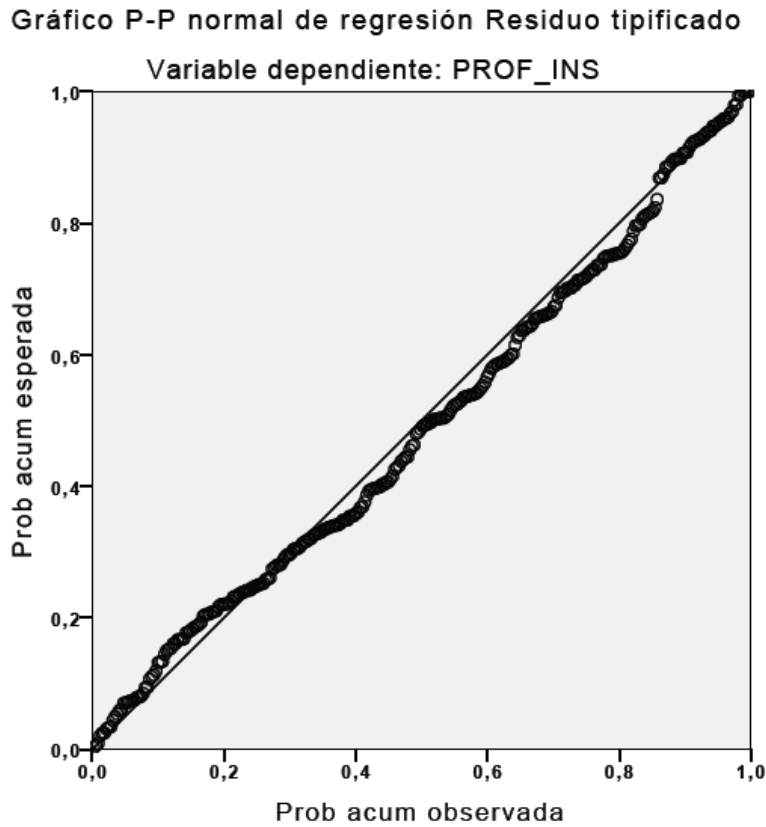


Figura 106. Gráfica del modelo de regresión lineal residuo tipificado de la profundidad de la ínsula en relación al perímetro abdominal. (PA)

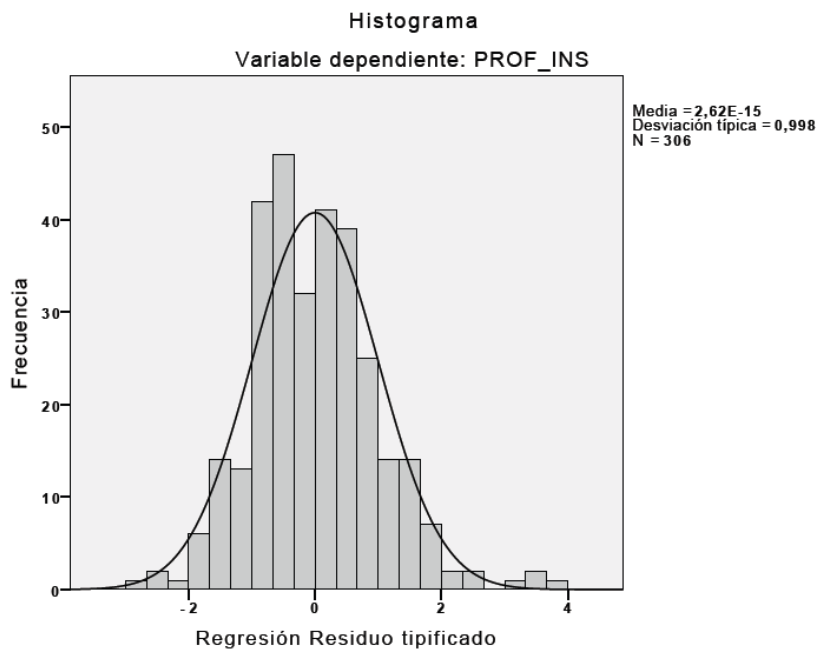


Figura 107. Histograma y curva de normalidad del residuo tipificado del modelo.

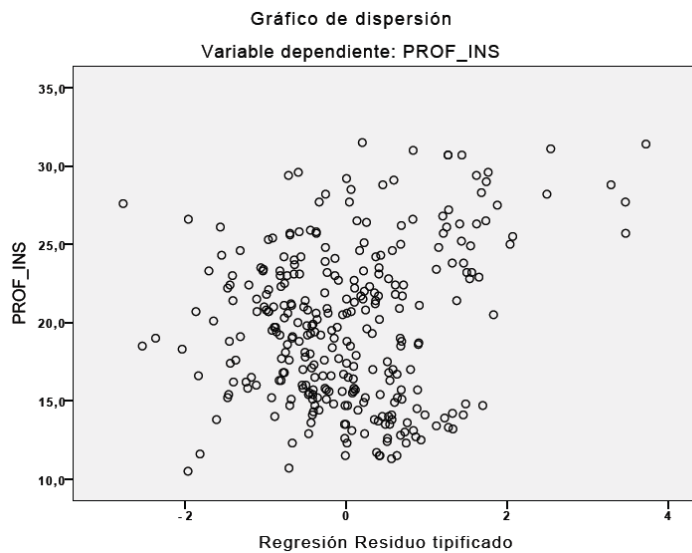


Figura 108. Gráfico de dispersión. Análisis del residuo tipificado del modelo.

3.1.5. Profundidad de la ínsula y longitud del fémur

Hemos observado una correlación significativa entre la profundidad de la ínsula y la longitud del fémur como demuestra un coeficiente de correlación de Pearson r de 0.973, $p < 0.01$ que es elevado.

El modelo de regresión lineal mostró un buen ajuste con un coeficiente de determinación R^2 de 0.929.

La ecuación que resume el modelo es profundidad de la ínsula en mm = $0.802 + 0.236 \times$ edad gestacional en semanas; $r = 0.946$, $p < 0.01$

Se muestra el gráfico del modelo de regresión lineal, (figura 109), el histograma y la curva de normalidad del residuo tipificado del modelo (figura 110) así como el gráfico de dispersión del análisis de los residuos. (Figura 111)

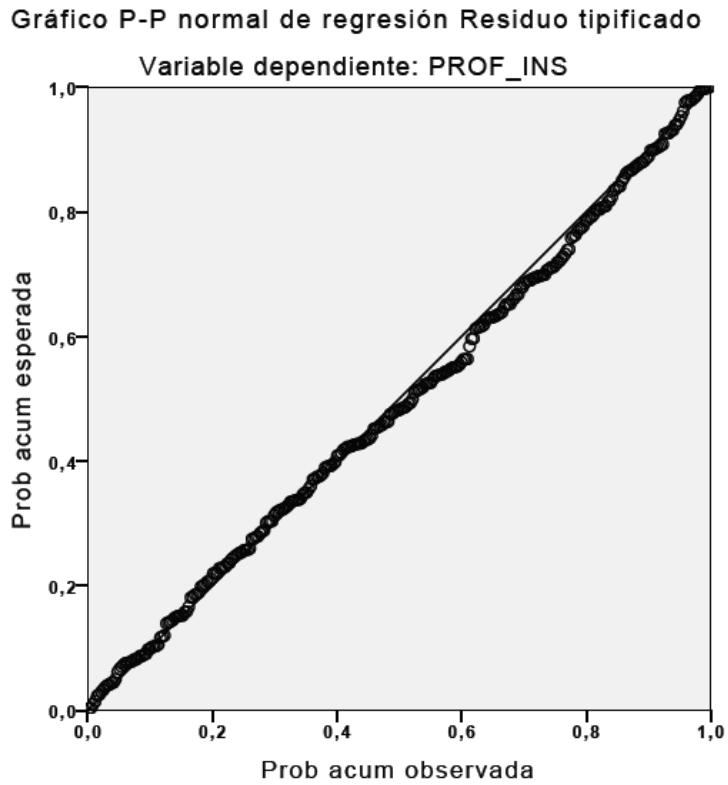


Figura 109. Gráfica del modelo de regresión lineal residuo tipificado de la profundidad de la ínsula en relación a la longitud del fémur. (LF)

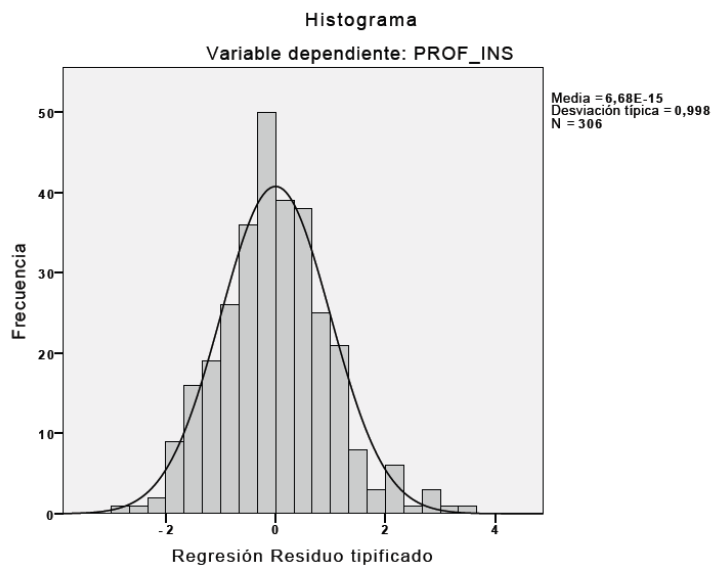


Figura 110. Histograma y curva de normalidad del residuo tipificado del modelo.

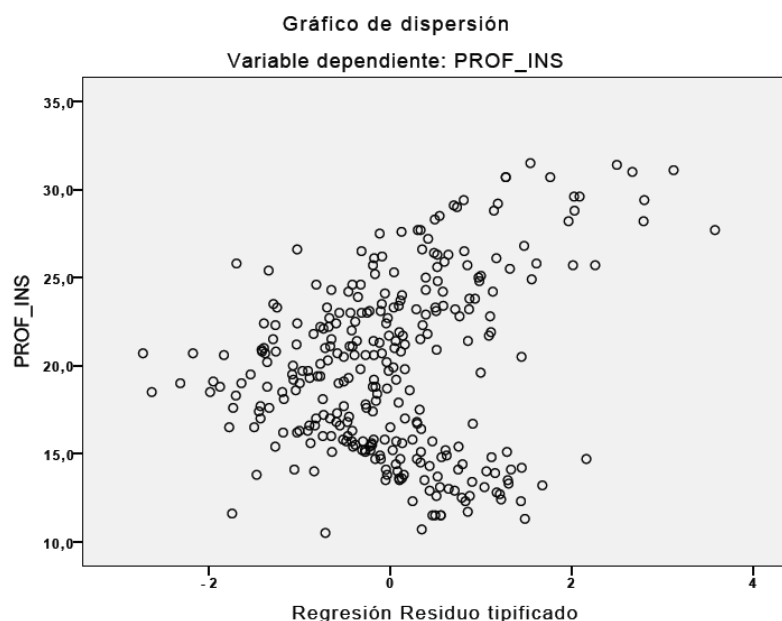


Figura 111. Gráfico de dispersión. Análisis del residuo tipificado del modelo.

3.2 Cisura de Silvio y otras estructuras del SNC fetal

Así mismo, se realizó un estudio de correlación de Pearson para relacionar la PI con otras estructuras del SNC, encontrándose una relación significativa alta con el diámetro transversal del cerebelo (DTC) y con la longitud del cuerpo caloso. (CC) También se encontró una relación significativa con la medición de la cisterna magna (CM) aunque fue más baja, así como una relación significativa con la medida del asta posterior del ventrículo lateral a nivel del atrio (VP), parámetro en el que se encontró una relación inversa que fue estadísticamente significativa. (Tabla 18)

Tabla 18.

Correlación de Pearson de la profundidad de la ínsula con estructuras del SNC fetal

	N	Correlación de Pearson	Sig. (bilateral) p
Diámetro transversal cerebelo (DTC)	298	0.804**	0.01
Cuerpo caloso (CC)	114	0.928**	0.01
Cisterna magna (CM)	297	0.484**	0.01
Asta posterior ventrículo (VP)	289	-0.355**	0.01

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

La profundidad de la cisura de Silvio (PS), también demostró una correlación con otras estructuras del SNC que si bien fue algo menor, en algunos casos fue buena, y se muestran en la tabla 19.

Tabla 19.

Correlación de Pearson de la profundidad de la cisura de Silvio con estructuras del SNC fetal

	N	Correlación de Pearson	Sig. (bilateral) P
Diámetro transversal cerebelo (DTC)	298	0.714**	0.01
Cuerpo calloso (CC)	114	0.847**	0.01
Cisterna magna (CM)	297	0.542**	0.01
Asta posterior ventrículo (VP)	289	-0.388**	0.01

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

4. Cisura de Silvio y ventriculomegalia aislada

Para tratar de definir si existen diferencias en la evaluación cuantitativa de la CS ante la presencia de una ventriculomegalia aparentemente aislada estos son los resultados que obtuvimos:

La profundidad de la ínsula aumentó significativamente con el desarrollo de la gestación, de un valor medio de 16.2 mm (DT=0.354) a las 20 semanas a un valor medio de 25.1 mm a la 31 semanas. (DT=01.202)

Hemos observado una correlación significativa entre la profundidad de la ínsula y la edad gestacional en el grupo de fetos con ventriculomegalia aislada como demuestra un coeficiente de correlación de Pearson r de 0.893, $p < 0.01$ que es buena.

El modelo de regresión lineal mostró un buen ajuste con un coeficiente de determinación R^2 de 0.797

La ecuación que resume el modelo es profundidad de la ínsula en mm = $2.366 + 0.734 \times$ edad gestacional en semanas; $r = 0.893$, $p < 0.01$

Se muestra el gráfico del modelo de regresión lineal, (figura 112), el histograma y la curva de normalidad del residuo tipificado del modelo (figura 113) así como el gráfico de dispersión del análisis de los residuos. (Figura 114)

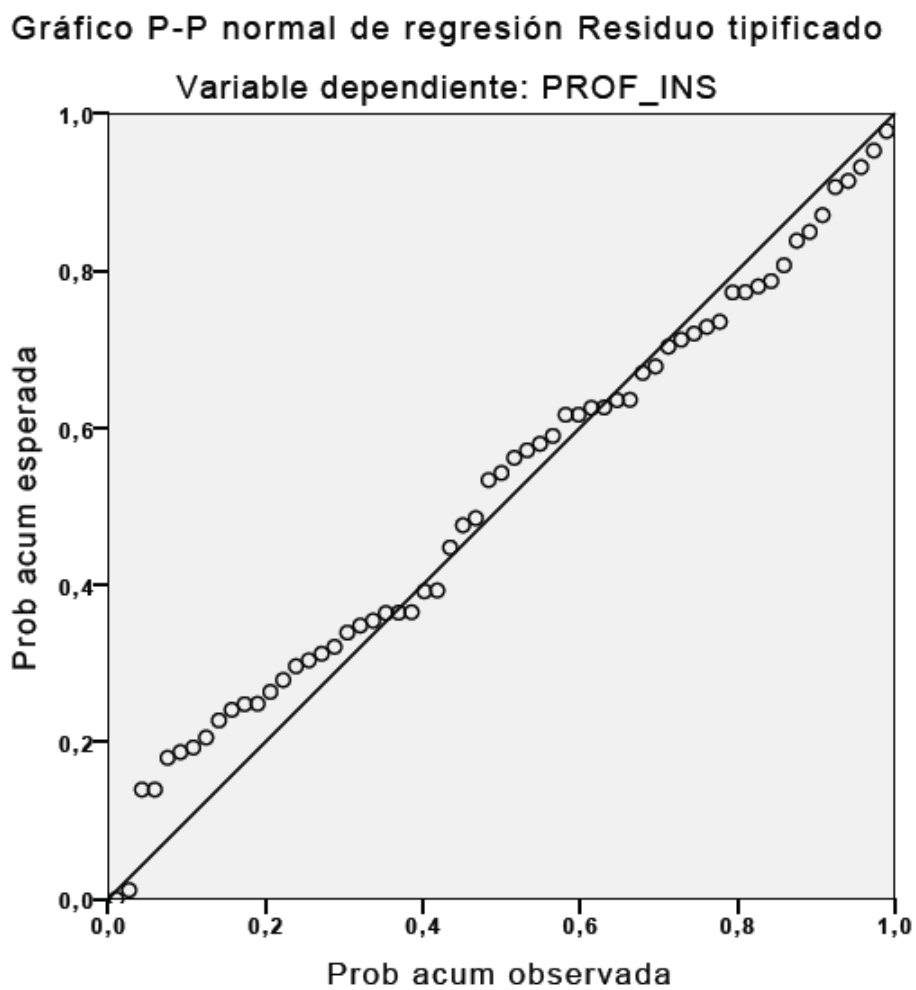


Figura 112. Gráfico del modelo de regresión lineal residuo tipificado de la profundidad de la ínsula en relación a la edad gestacional en la población de fetos con ventriculomegalia aislada.

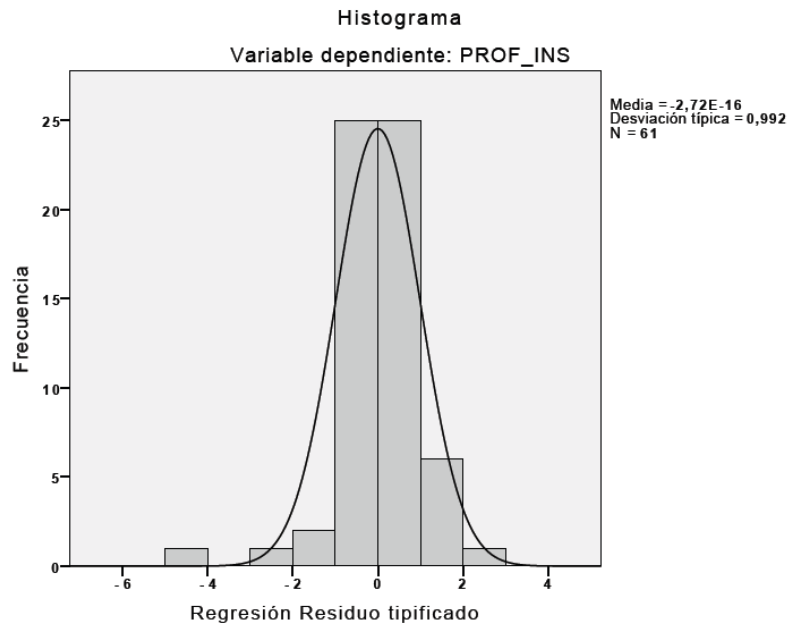


Figura. 113. Histograma y curva de normalidad del residuo tipificado del modelo.

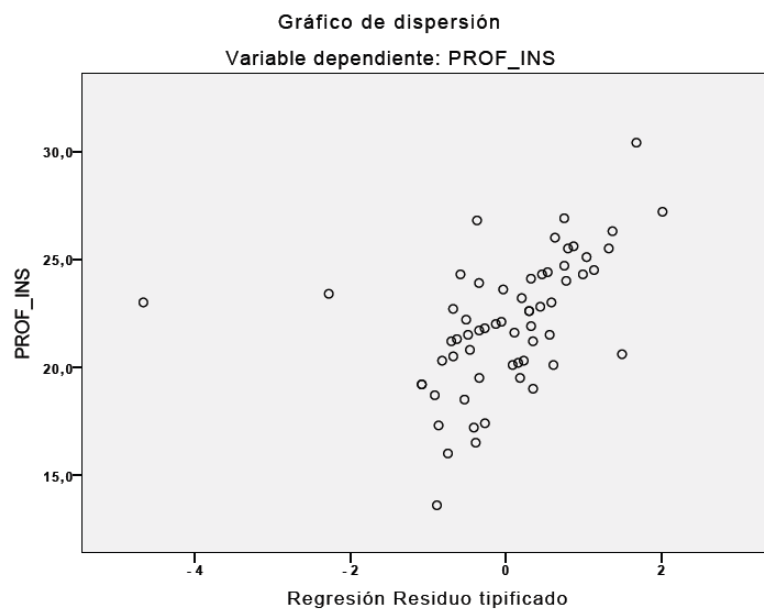


Figura 114. Gráfico de dispersión. Análisis del residuo tipificado del modelo.

La profundidad de la cisura de Silvio aumentó significativamente con el desarrollo de la gestación, de un valor de 7.88 mm a las 20 semanas a una media de 14.55 mm a la 30

semanas (profundidad SF en mm = $- 2.838 + 0.765 \times$ edad gestacional en semanas; $r = 0.765$ $p < 0.01$)

Hemos observado una correlación significativa entre la profundidad de la cisura de Silvio y la edad gestacional en el grupo de fetos con ventriculomegalia aislada como demuestra un coeficiente de correlación de Pearson r de 0.758, $p < 0.01$ que es buena.

El modelo de regresión lineal mostró un buen ajuste con un coeficiente de determinación R^2 de 0.575.

La ecuación que resume el modelo es profundidad de la cisura de Silvio en mm = $-2.733 + 0.542 \times$ edad gestacional en semanas; $r = 0.758$, $p < 0.01$

Se muestra el gráfico del modelo de regresión lineal (figura 115), el histograma y la curva de normalidad del residuo tipificado del modelo (figura 116) así como el gráfico de dispersión del análisis de los residuos. (Figura 117)

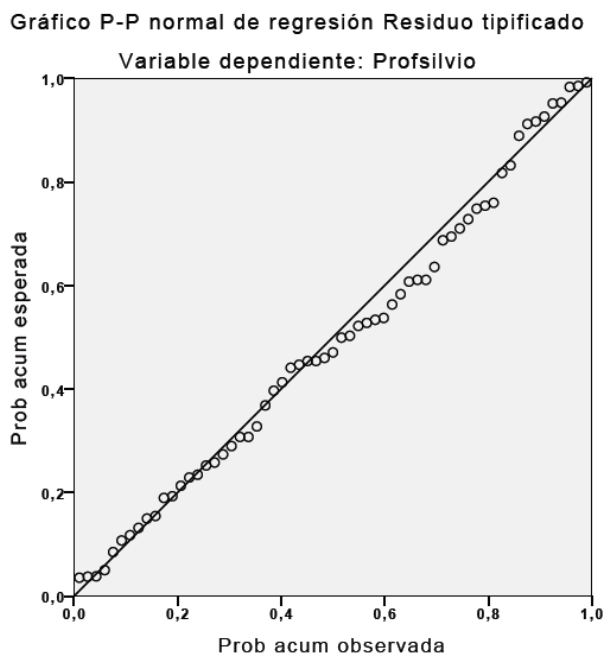


Figura 115. Gráfico del modelo de regresión lineal residuo tipificado de la profundidad de la cisura de Silvio en relación a la edad gestacional en la población de fetos con ventriculomegalia aislada.

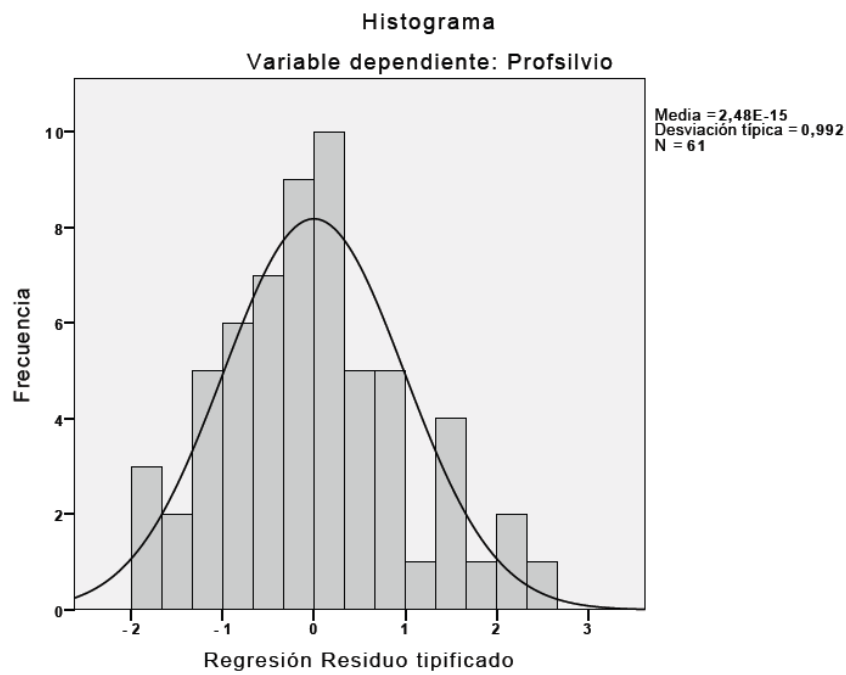


Figura 116. Histograma y curva de normalidad del residuo tipificado del modelo

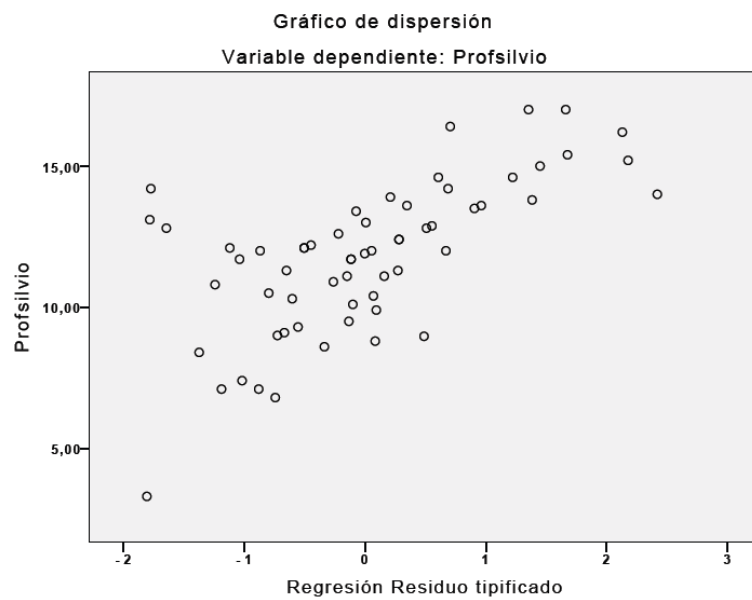


Figura 117. Gráfico de dispersión. Análisis del residuo tipificado del modelo.

Se muestra la tabla de distribución por percentiles de la profundidad de la ínsula y de la profundidad de la cisura de Silvio por edad gestacional en fetos con ventriculomegalia aparentemente aislada. (Tablas 21 y 22)

Tabla 21.

Distribución por percentiles de la profundidad de la ínsula por edad gestacional en fetos con ventriculomegalia aislada. n=61

Edad gestacional	Percentil					
	5	10	25	50	75	90
20	16.000	16.000	16.000	16.250	-	-
21	17.200	17.200	17.200	17.300	-	-
22	17.300	17.300	17.300	19.000	-	-
23	18.500	18.500	18.500	19.500	-	-
24	18.700	18.700	19.100	20.100	20.250	-
25	19.200	19.200	19.200	20.200	21.425	-
26	20.300	20.300	20.400	20.800	21.750	-
27	21.200	21.220	21.500	22.000	22.600	22.960
28	22.200	22.200	22.700	24.000	24.400	-
29	22.700	22.700	23.725	24.350	25.000	-
30	23.900	23.900	24.700	25.600	26.750	-
31	24.300	24.300	24.300	25.150	-	-

Tabla 22.

Distribución por percentiles de la profundidad de la cisura de Silvio por edad gestacional en fetos con ventriculomegalia aislada. n=61

Edad gestacional	Percentil					
	5	10	25	50	75	90
21	6.8000	6.8000	6.8000	7.8850	-	-
21	7.1000	7.1000	7.1000	7.9500	-	-
22	7.1000	7.1000	7.1000	7.4000	-	-
23	9.5000	9.5000	9.5000	9.9000	-	-
24	9.0000	9.0000	9.0500	9.3000	10.2500	-
25	8.4000	8.4000	9.0750	11.2000	11.8250	-
26	10.3000	10.3000	10.6000	11.1000	14.5000	-
27	10.5000	10.7400	11.7000	12.4000	12.8800	13.5800
28	11.3000	11.3000	12.9500	15.000	15.8000	-
29	10.8000	10.8000	12.1000	12.4000	13.4000	-
30	11.7000	11.7000	11.8500	13.4000	14.2500	-
31	12.1000	12.1000	12.1000	14.5500	-	-

Habiendo encontrado una buena correlación entre ambas medidas (PI y PS) y la edad gestacional en el grupo de fetos con ventriculomegalia, para conocer cuál de las dos medidas tiene una mayor correlación, analizamos los coeficientes de correlación de Pearson, observando una mayor correlación en la medida de la profundidad de la ínsula (PI) con respecto a la profundidad de la cisura de Silvio (PS). (Tabla 23)

Tabla 23.

Coefficientes de correlación de la profundidad de la ínsula (PI) y de la profundidad de la cisura de Silvio (PS) con la edad gestacional en fetos con ventriculomegalia aislada. n=61

	r	R²	p
Profundidad de la ínsula (PI)	0.893**	0.794	P < 0.01
Profundidad de la cisura de Silvio (PS)	0.758**	0.575	P < 0.01

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

De nuevo, se encontró buena correlación con todos los parámetros biométricos fetales diámetro biparietal (DBP), diámetro fronto-occipital (DFO), circunferencia cefálica (CC), perímetro abdominal (PA), longitud del fémur (LF), longitud del húmero (LH) y el peso fetal estimado (PFE). (Tabla 24)

Tabla 24.

Correlación de la PI con parámetros biométricos fetales en fetos con ventriculomegalia aislada

	N	Correlación de Pearson	Sig. (bilateral)
			p
Diámetro biparietal (DBP)	60	0.871**	0.01
Diámetro fronto-occipital (DFO)	60	0.859**	0.01
Circunferencia cefálica (CC)	60	0.873**	0.01
Perímetro abdominal (PA)	60	0.850**	0.01
Longitud del fémur (LF)	60	0.865**	0.01
Longitud del húmero (LH)	60	0.830**	0.01
Peso fetal estimado (PFE)	60	0.831**	0.01

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Así mismo, se encontró relación significativa con otros parámetros biométricos del SNC, diámetro transverso del cerebelo (DTC), cuerpo caloso (CC) y cisterna magna (CM) no habiendo correlación con el asta posterior del ventrículo, como cabía esperar. (Tabla 25)

Tabla 25.

Correlación de Pearson de la profundidad de la ínsula con las estructuras del SNC fetal en fetos con ventriculomegalia. n=61

	N	Correlación de Pearson	Sig. (bilateral) p
Diámetro transverso cerebelo (DTC)	57	0.850**	0.01
Asta posterior ventrículo (VP)	61	0.05	
Cuerpo caloso (CC)	25	0.818**	0.01
Cisterna magna (CM)	47	0.474**	0.01

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Para establecer si había diferencias en la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio, en función del sexo fetal, se compararon las medias para muestras independientes de la profundidad de la ínsula (PI) y la profundidad de la cisura de Silvio (PS), no encontrándose diferencias significativas.

Tabla 26.

Diferencias de la PI y PS según el sexo fetal en la población de fetos con ventriculomegalia

SEXO	Sexo	N	Media	D. típica	t	IC 95% Diferencia de medias Intervalos de confianza Superior Inferior
Profundidad ínsula (PI)	V	41	21.532	3.0041	-2.174	-3.4672 -0.1430
	M	19	23.337	2.9646		
Profundidad cisura de Silvio (PS)	V	41	11.6944	2.76948	-0.817	--2.06686 0.86827
	M	19	12.2937	2.33292		

Se realizó un análisis de regresión para conocer si existía una correlación de algunas características relativas a la gestante con este grupo de fetos con ventriculomegalia aislada y no se encontraron en este caso diferencias significativas para el peso, la edad materna, la talla ni para el IMC. (Tabla 27)

Tabla 27.

Correlación entre las características antropométricas y la edad con la profundidad de la ínsula en el grupo de fetos con ventriculomegalia aislada. n=61

	Peso	Edad	Talla	IMC
Correlación de Pearson	-0.028	0.52	0.012	-0.078
Sig. (bilateral)	0.842	0.692	0.932	0.594
N	53	61	50	49

El análisis de reproducibilidad intraobservador e interobservador en las imágenes almacenadas se obtuvo mediante análisis de Bland y Altman, y ya se ha comentado anteriormente, encontrando una buena correlación, así como un elevado grado de acuerdo entre las mediciones pareadas de la profundidad de la ínsula y la profundidad de la cisura de Silvio cuando se realizaban por un mismo operador o por dos operadores diferentes.

Finalmente, para conocer si había diferencias en la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio (PI y PS) en el grupo de gestantes con una evolución normal de la gestación, con respecto al grupo de fetos con ventriculomegalia aislada, se aplicó un test no paramétrico, Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos.

5. Cisura de Silvio en los Defectos del Tubo Neural

Con respecto a si es valorable o si pudiera haber diferencias en la valoración de la cisura de Silvio ante la presencia de un defecto abierto del tubo neural, en solo 1 de los 10 casos revisados (videos y volúmenes que mostraran los cortes axiales a nivel de la calota), el primer operador pudo identificar un corte axial en el que se podía visualizar la cisura de Silvio suficientemente como para realizar una valoración cualitativa y cuantitativa. Además, era una cisura pequeña (PI mayor y PS menor) para la edad gestacional.

Hubo acuerdo con otros dos operadores expertos que evaluaron esos casos, cegados para el primer operador y coincidían en que las imágenes eran de suficiente calidad como para identificar la cisura de Silvio en el caso de haber sido posible y que solo se pudo identificar en un caso, y que además, era pequeña para la edad gestacional.

Por tanto, en nuestros resultados, en la población de fetos que hemos estudiado y que presentaban un defecto abierto del tubo neural y ventriculomegalia, la norma ha sido que no fue posible la visualización de la cisura de Silvio, siendo ésta la principal diferencia con respecto a los fetos de gestaciones de curso normal.

6. Cisura de Silvio y agenesia de cuerpo calloso

La cisura de Silvio fue valorable en los 15 casos de agenesia de cuerpo calloso, desde un punto de vista cuantitativo (PI y PS), al apreciarse una buena definición de la cisura.

La distribución de casos por edad gestacional fue la que se muestra en la tabla 28.

Tabla 28.

Distribución de casos por edad gestacional en el grupo de fetos con diagnóstico de agenesia de cuerpo calloso

Semana de gestación	19	20	21	22	25	26	27	30	36
Número de casos	1	2	4	2	1	2	1	1	1

Para conocer si había diferencias en la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio (PI y PS) en el grupo de fetos con una agenesia de cuerpo calloso, con respecto al grupo de gestantes con gestación de curso normal, se aplicó un test no paramétrico, Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes.

No se encontraron diferencias significativas en la profundidad de la ínsula pero sí en la profundidad de la cisura de Silvio con $p < 0.05$

Sin embargo, agrupando los casos por edad gestacional, el test no paramétrico, Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes puso de manifiesto la existencia de diferencias significativas en las mediciones realizadas en la profundidad de la ínsula en el grupo de fetos entre la semana 19 a 22 ($n=9$) con un nivel de significancia $p < 0.05$

7. Opinión de los Especialistas ante la Evaluación de las Cisuras en la Ecografía de Cribado

Un total de 27 especialistas contestaron a la encuesta. (Figura 118)

1. ¿Realizas ecografía obstétrica en tu práctica clínica?
2. Señala la que más se adapte a tu actividad clínica:
 - a- Dedicación preferente a la ecografía obstétrica
 - b- Dedicación preferente a la obstetricia
 - c- Dedicación similar a ginecología y obstetricia
3. ¿Crees que las guías actuales de ecografía de cribado de la ISUOG recomiendan realizar valoración de alguna cisura en la ecografía morfológica?
(Salvo la interhemisférica)
4. ¿Valoras habitualmente alguna cisura cuando realizas ecografía obstétrica de cribado en el 2º-3º trimestre?
5. Respecto a la información que aportaría la cisura de Silvio en la ecografía del 2º y 3º trimestre ¿crees que es mucha, poca o ninguna?
6. ¿Crees que es implementable la visualización de la cisura de Silvio en la ecografía de cribado del segundo trimestre?

Figura 118. Actitudes de los especialistas ante la valoración de las cisuras en la ecografía de cribado. Origen: Encuesta no validada, creada por el autor de la tesis.

Todos refirieron realizar ecografía obstétrica.

Todos eran ginecólogos-obstetras y había un especialista en radiología.

Los resultados fueron los siguientes y se muestran en las figuras 119.

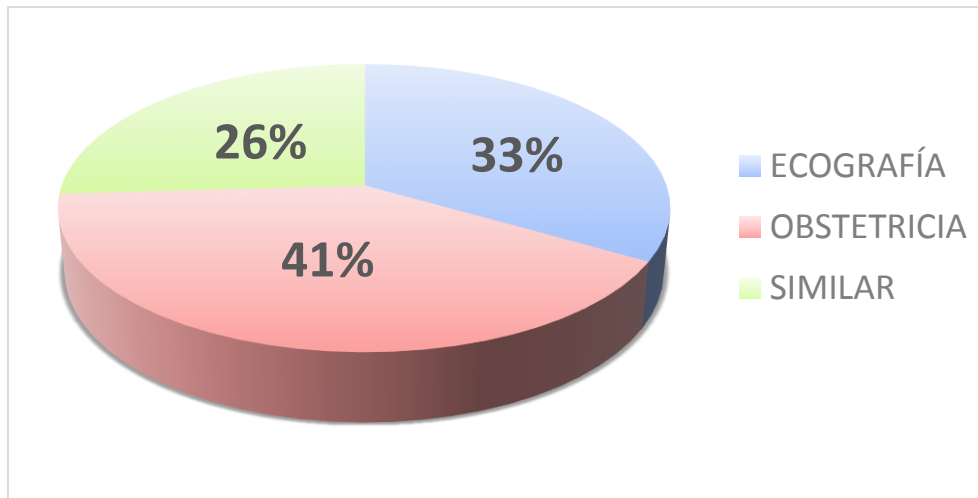


Figura 119. Actividad clínica habitual de los profesionales encuestados en la obstetricia y ginecología.

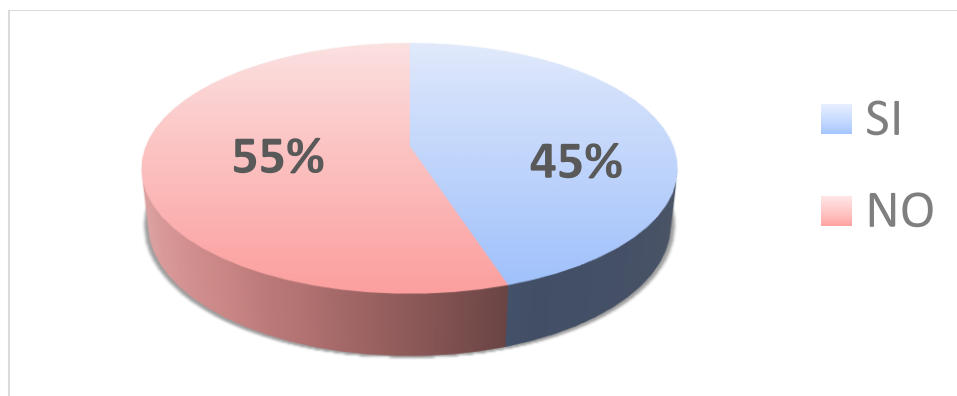


Figura 120. Opiniones sobre qué recomiendan las guías de cribado de la ISUOG respecto a las cisuras.

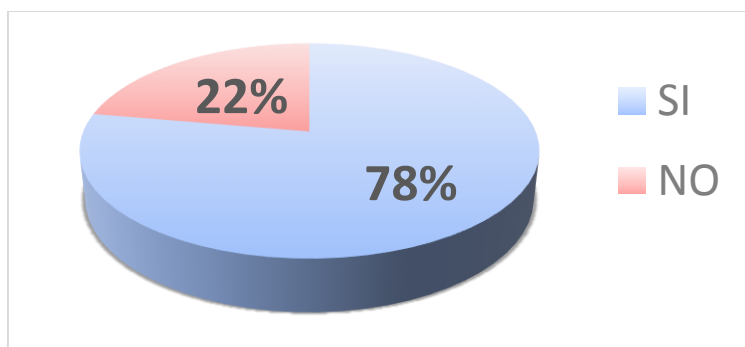


Figura 121. Actitud de los especialistas: ¿valoran alguna cisura?

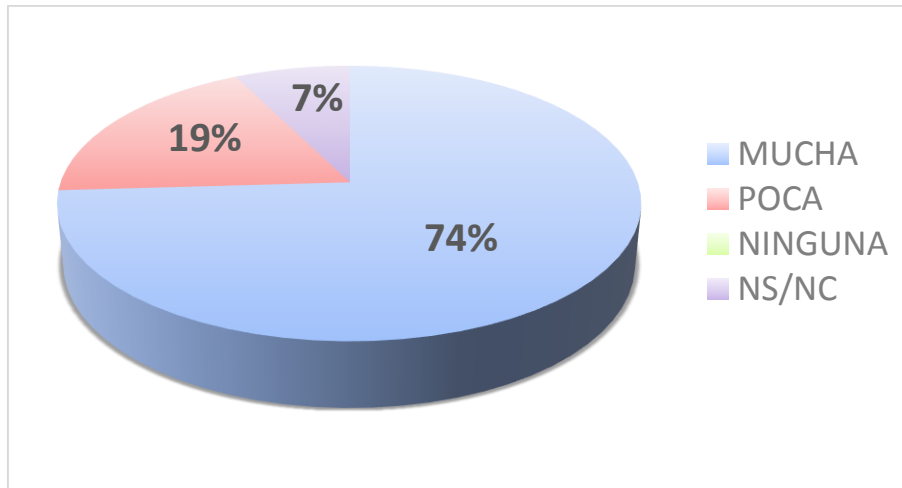


Figura 122. Opinión sobre el nivel de información que proporciona la cisura de Silvio.

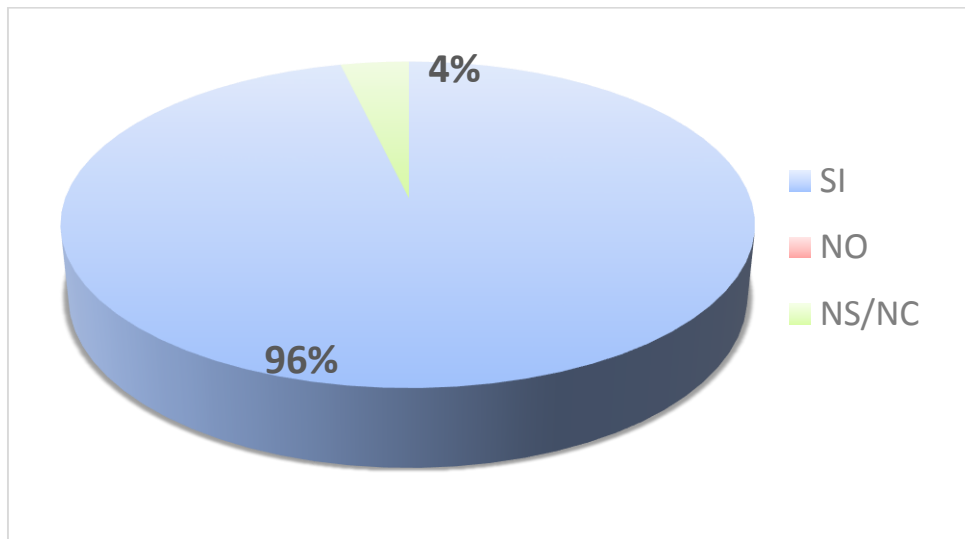


Figura 123. Opinión sobre implementar la valoración de la cisura de Silvio en la ecografía de cribado.

La mayoría de especialistas encuestados se dedicaban preferentemente a la obstetricia o a la ecografía obstétrica.

Algo más de la mitad de encuestados cree que las guías ISUOG recomiendan evaluar las cisuras, sin embargo, el 78% ya las valora en la actualidad, el 74% opina que dan mucha

información y el 96% piensa que es una estructura que podría ser incluida en la valoración de cribado del SNC fetal.

VI. DISCUSIÓN

Los resultados muestran que la profundidad de la ínsula (PI) y la profundidad de la cisura de Silvio (PS), aumentan con el desarrollo de la gestación entre las 15 y 37 semanas en fetos sin anomalía aparente, y además, el estudio de correlación mostró una excelente relación con la edad gestacional. Estos resultados son concordantes con los obtenidos por el trabajo de Alonso et al, 2010.

Una cuestión que consideramos relevante, sería si la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio en 2D debería realizarse con PI, con PS o con ambas.

La mayoría de los trabajos publicados que realizan una evaluación cuantitativa de la cisura de Silvio, consideran la profundidad de la cisura de Silvio (PS) o bien utilizan tecnología 3D (Alves et al., 2013; Mittal et al., 2007), salvo el trabajo de Alonso et al., 2010, que es el primero en hablar de la profundidad de la ínsula (PI) en la ecografía de cribado de diagnóstico prenatal que se realiza en segundo y tercer trimestre. (Figura 124)

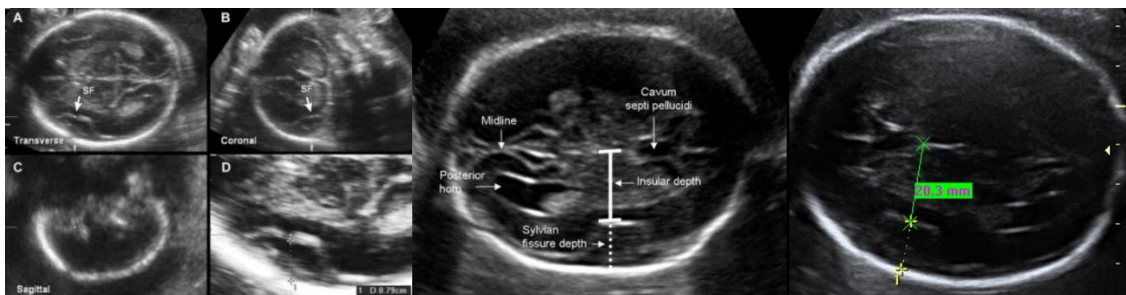


Figura 124. PI y PS en la valoración de la cisura de Silvio. Izquierda, muestra PS en volumen 3D. Fuente: Mittal et al, 2007. Centro, muestra PI y PS. Fuente: Alonso et al., 2010. Derecha muestra PI y PS. Fuente: Tomado de la biblioteca de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

A la vista de los resultados obtenidos en este estudio, aunque ambas medidas mostraron una buena correlación con la edad gestacional, la PI demostró una mejor correlación con la edad gestacional. (Tabla 29)

Tabla 29.

Coefficientes de correlación de la profundidad de la ínsula (PI) y de la profundidad de la cisura de Silvio (PS) con la edad gestacional en gestación de curso normal. n=306

	Correlación Pearson	Coef. determ regres. lineal	p
Profundidad de la ínsula (PI)	0.984**	0.968	P < 0.01
Profundidad de la cisura de Silvio (PS)	0.914**	0.835	P < 0.01

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral) PI. Profundidad de la ínsula; PS. Profundidad de la cisura de Silvio

Además, su valor podría ser más fácilmente recordado si consideramos esta sencilla regla:

EG = PI + 6 (+/- 1), sabiendo que en el segundo trimestre inicial, la regla sería frecuentemente -1 y en el tercer trimestre, habitualmente será +1. No obstante, ésto solo nos daría un valor aproximado de la PI y se recomendaría siempre la valoración en la tabla de percentiles que se ha mostrado en los resultados y que se muestra a continuación.

(Tabla 30)

Tabla 30.

Distribución de percentiles de la profundidad de la ínsula (PI) por edad gestacional. n=306

Edad gestacional	Percentil					
	5	10	25	50	75	90
15	10.700	10.700	11.300	11.500	11.700	-
16	10.500	11.000	12.300	12.650	13.050	13.350
17	11.600	12.090	13.100	13.550	14.175	14.400
18	13.500	13.540	13.800	14.000	14.400	15.120
19	13.600	13.800	14.250	14.800	15.125	15.450
20	13.800	14.700	15.200	15.600	15.700	16.700
21	15.200	15.380	15.750	16.250	16.525	16.730
22	16.000	16.140	16.525	17.000	17.275	17.830
23	17.600	17.600	17.625	17.750	18.500	-
24	17.400	17.600	18.100	18.800	19.000	19.600
25	18.310	18.530	19.200	19.500	20.125	20.480
26	19.030	19.380	20.475	20.800	21.225	21.870
27	20.700	20.700	21.000	21.450	22.075	22.840
28	20.700	20.770	21.550	22.550	23.175	23.760
29	22.110	22.200	22.450	23.300	24.000	25.000
30	23.000	23.160	23.700	24.600	25.250	25.860
31	24.100	24.160	24.650	25.700	25.875	26.650
32	24.000	24.000	25.200	26.250	27.675	-
33	25.800	25.800	26.175	26.550	27.425	-
34	25.400	25.400	25.950	27.200	28.550	-
35	27.700	27.700	28.800	29.100	30.700	-
36	27.600	27.600	27.700	29.200	31.100	-
37	28.500	28.500	28.950	29.600	31.250	-

De la misma manera, se ha estudiado la correlación de esta medida (PI) con parámetros biométricos fetales, encontrando una correlación estadísticamente significativa con todos aquellos que también se correlacionan con la edad gestacional, y esto, pensamos que refuerza nuestro objetivo general de tratar de demostrar la correlación entre la PI y PS con la edad gestacional.

En nuestros resultados, si consideramos la correlación entre la edad gestacional y los distintos parámetros biométricos fetales para tratar de conocer cual estima de mejor manera la edad gestacional como único parámetro de evaluación, observamos que el coeficiente de correlación de la profundidad de la ínsula con la edad gestacional, es similar o algo superior al coeficiente de correlación de la circunferencia cefálica (CC) y al del diámetro biparietal (DBP).

Si analizamos el resto de parámetros biométricos fetales, observamos que presentan una buena correlación con la edad gestacional, pero solo la circunferencia abdominal presentó un mejor coeficiente de correlación en nuestra serie como se muestra en los resultados.

(Tabla 31)

Tabla 31.

Coefficientes de correlación de las estructuras biométricas fetales, PI y PS con respecto a la edad gestacional.

	N	Correlación de Pearson	Sig. (bilateral) p
Diámetro biparietal (DBP)	306	0.982**	0.01
Diámetro fronto-occipital (DFO)	306	0.973**	0.01
Circunferencia cefálica (CC)	306	0.983**	0.01
Perímetro abdominal (PA)	306	0.989**	0.01
Longitud del fémur (LF)	306	0.973**	0.01
Longitud del húmero (LH)	289	0.966**	0.01
Peso fetal estimado (PFE)	306	0.959**	0.01
Profundidad de la ínsula (PI)	306	0.984**	0.01
Profundidad de la cisura de Silvio (PS)	306	0.814**	0.01

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Recientemente se ha publicado un estudio que mide el perímetro y el área de la cisura de Silvio en el cerebro fetal en embarazos normales usando tecnología 3D. (Gindes et al., 2015) Se llevó a cabo de forma prospectiva en 55 fetos de entre 12 y 33 semanas de gestación y pudieron demostrar la cisura de Silvio en 54 de los 55 volúmenes (98%), encontrando un crecimiento lineal a lo largo de la gestación, de manera que todas las mediciones se correlacionaron significativamente con la edad gestacional y con la circunferencia cefálica ($p < 0,01$). Estos autores describen un crecimiento asimétrico de la cisura de Silvio, que lo hace más en un sentido antero-posterior que en sentido lateral o inferior-superior.

Con respecto a la edad gestacional que debe ser considerada en una gestación, la guía internacional de la ISUOG recomienda redatar el embarazo en casos de FUR desconocida o dudosa en la ecografía de cribado del segundo trimestre cuando en la ecografía del primer trimestre no se estableció la edad gestacional, y hacerlo en base a la biometría cefálica (DBP y/o CC) o la LF. Establece que las ecografías posteriores no se deben utilizar para calcular una nueva fecha probable de parto, si ya se estableció la edad gestacional en una ecografía previa y de buena calidad (Salomon et al., 2011) y que aunque combinar las medidas biométricas mejoraría significativamente la exactitud en comparación con la predicción de la edad gestacional basada solamente en la CC, (Hadlock, Deter, Roecker, Harrist, & Park, 1984) el significado clínico de esta mejora es menor, ya que el aumento de la precisión representa menos de un día. (Chervenak et al., 1998)

Esta cuestión ha sido evaluada en una reciente revisión sobre cuál es la mejor manera para datar la edad gestacional por ecografía y en este sentido realiza las siguientes recomendaciones: (Butt et al., 2014)

En el primer trimestre, utilizar la longitud cráneo-caudal (LCC) como mejor parámetro para determinar la edad gestacional de manera que se debe utilizar siempre que sea posible. (Nivel de evidencia IA)

Si hubiera más de un estudio ecográfico de primer trimestre con una media del diámetro del saco gestacional o una medición de la LCC, se recomienda utilizar la LCC más temprana pero equivalente a por lo menos 7 semanas (o 10 mm de LCC) para determinar la edad gestacional. (Nivel de evidencia III-B)

Entre las semanas 12 y 14, la LCC y el diámetro biparietal (DBP) son similares en la precisión, de manera que recomiendan utilizar LCC hasta 84 mm y DBP para las mediciones de más de 84 mm (Nivel de evidencia II-1A)

Sin embargo, cuando se utiliza un estudio ecográfico de segundo o tercer trimestre para determinar la edad gestacional, recomienda utilizar una combinación de varios parámetros biométricos fetales (diámetro biparietal, circunferencia de la cabeza, circunferencia abdominal y la longitud del fémur) para determinar la edad gestacional, en lugar de un único parámetro. (Nivel de evidencia II-1A)

Cuando la asignación de la edad gestacional se basa en una ecografía de tercer trimestre, es más difícil confirmar una edad gestacional precisa y en estos casos recomienda realizar un seguimiento del crecimiento fetal con un intervalo de 2 a 3 semanas tras la ecografía. (Nivel de evidencia III-C)

Por todo lo expuesto, y en base a los resultados de la correlación de la PI con respecto a la edad gestacional presentados en este estudio, creemos que la PI podría ser de utilidad en casos de gestaciones con escaso control o con una captación tardía, en las que la FUR no es clara o es dudosa, y en las que podría ser un parámetro más de evaluación de la edad gestacional que nos ayudara a conocer la data real de la gestación.

Una interrogante que debemos plantear sería de qué manera deberíamos interpretar una profundidad de la ínsula diferente a la esperada para la edad gestacional en base a nuestro estudio. En este sentido, y a la espera de los resultados de otros trabajos que puedan surgir evaluando esta cuestión, la cautela creemos que debe ser la norma.

No obstante, deberíamos plantearnos dos cuestiones:

1. ¿Es correcta la edad gestacional?
2. ¿Presenta la cisura de Silvio una morfología acorde o normal para la edad gestacional?

Ambas cuestiones deben ir ligadas y para responder a la primera pregunta, se han comentado los aspectos fundamentales para datar la gestación en el inicio de esta discusión.

El otro aspecto de fundamental importancia es la morfología de la cisura de Silvio, ya que conocemos que la forma de las fisuras cambia durante toda la gestación y sabemos que puede ser valorada prenatalmente tanto en ecografía como en RMN fetal, y esta cuestión sí ha sido ampliamente descrita en la introducción y así lo refleja la bibliografía. (Ghai et al., 2006; Pistorius., 2010; Quarello et al., 2008; Toi et al, 2004)

Por otro lado, se ha descrito determinados patrones de morfología anormal de la cisura de Silvio en función de la edad gestacional. (Guibaud et al., 2008)

Por ello, creemos que usando una combinación de ambas valoraciones: forma y profundidad de las fisuras del cerebro, y en concreto forma y profundidad de la cisura de Silvio y tal como propuso el trabajo de Alonso et al., 2010, se podría mejorar la valoración de la maduración del cerebro fetal.

De este modo, en casos en los que se sospechara anomalía o un retraso en la evolución de las cisuras en la ecografía de cribado, poder remitir a la gestante a un especialista en

neurosonografía fetal para que realizara evaluaciones de segunda línea, como un estudio ampliado del SNC (neurosonografía fetal), una evaluación transvaginal, eventualmente el uso de RMN o bien estudios genéticos si éstos se consideran indicados.

Para explicar esta cuestión, se muestran dos casos (el primero simulado y el segundo real) como ejemplos que puedan ilustrar su posible aplicabilidad clínica.

Para ello, será necesario consultar la tabla de distribución por percentiles de la profundidad de la ínsula en función de la edad gestacional.

Caso 1.

Gestación no controlada, sin ecografías previas y cuya amenorrea, que no es segura corresponde a unas 30 semanas. Acude para ecografía de cribado.

La profundidad de la ínsula (PI) esperada (percentil 50) para dicha edad gestacional estaría en torno a 24.6 mm según la tabla de percentiles de este estudio, sin embargo, la ecografía muestra una PI de 19.8 mm, que correspondería según la tabla de percentil a unas 25 semanas y media de gestación, aproximadamente. (Figura 125) Por esto, cabría pensar que la PI está disminuida o bien que la data real es menor o finalmente que pudiera haber un retraso del crecimiento fetal.

Los datos biométricos son acordes también a unas 25-26 semanas, líquido amniótico y fluxometría Doppler normal y la morfología de la cisura de Silvio sería acorde también a unas 25-26 semanas en función de los datos de los estudios antes referidos, (Ghai et al., 2006; Pistorius., 2010; Quarello et al., 2008; Toi et al, 2004) por tanto, se podría inferir que se trata de un error de FUR o una FUR incorrecta y procedería probablemente redatar la gestación y controlar el crecimiento fetal en sucesivos estudios ecográficos.

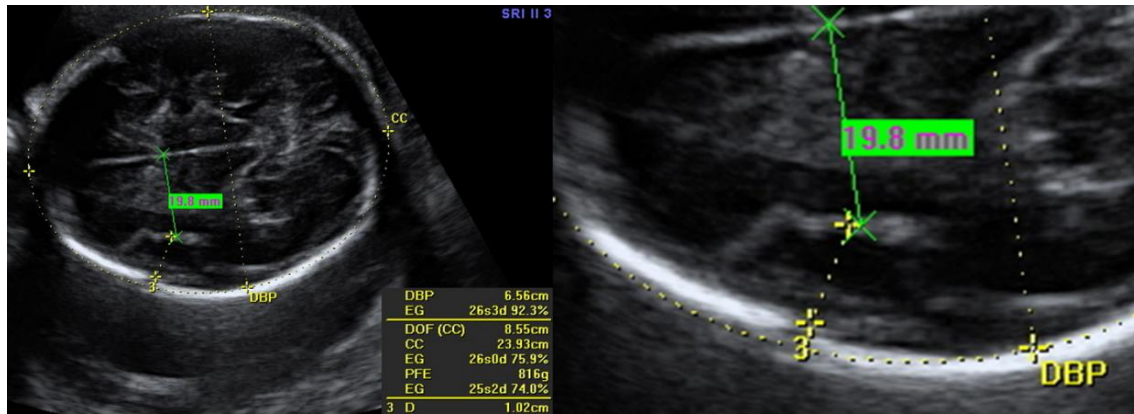


Figura 125. Ejemplo del caso 1 donde se muestra un corte axial transtalámico para realizar la biometría y donde se evalúa la profundidad de la ínsula (PI). Imagen derecha, detalle de la morfología de la cisura de Silvio y de la PI. Fuente: Creado a partir de la biblioteca de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

Caso 2.

Gestación de 27 semanas y 5 días que solicita realizar ecografía de rutina a propósito de la ecografía 3D y muestra los siguientes hallazgos: (Figura 126)

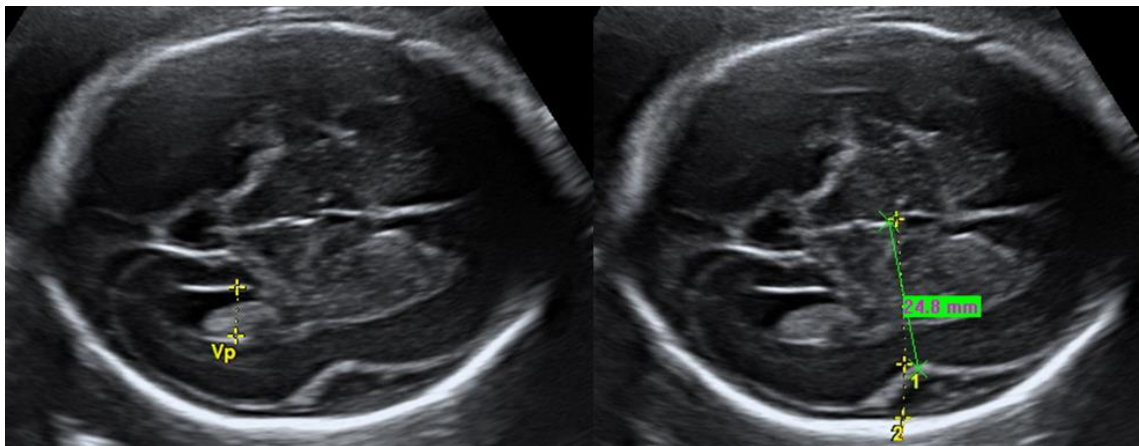


Figura 126. Ejemplo del caso 2 con un corte axial de cráneo a nivel algo inferior al plano transventricular en un feto de 27 semanas mostrando la cisura de Silvio, el asta posterior del ventrículo y la profundidad de la ínsula. Fuente: Creado a partir de la biblioteca de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

No se evidencia ventriculomegalia, pero la profundidad de la ínsula es de 24.8 mm, que correspondería a unas 30 semanas de gestación según la tabla de percentil.

Podríamos pensar que o bien la PI está incrementada o bien la data no es correcta y correspondiera a una gestación de más semanas.

En este caso, había una ecografía de primer trimestre que databa correctamente la gestación, y por otro lado, la biometría fetal correspondía a unas 27 semanas.

El otro aspecto fundamental a valorar, es la morfología de la cisura de Silvio que en este caso se encontraba retrasada, similar a la que podemos encontrar en torno la semana 17-18 de gestación, con bordes suaves (obtusos), en lugar de unos bordes agudos (por la angulación progresiva de la ínsula por el lóbulo temporal) como corresponderían a 27 semanas de gestación, tal como expuso el trabajo de Quarello (2008) y como se muestra en la figura 127.

Se sospechó por tanto una malformación del desarrollo cortical (MDC) tipo lisencefalia, confirmándose el diagnóstico posteriormente.

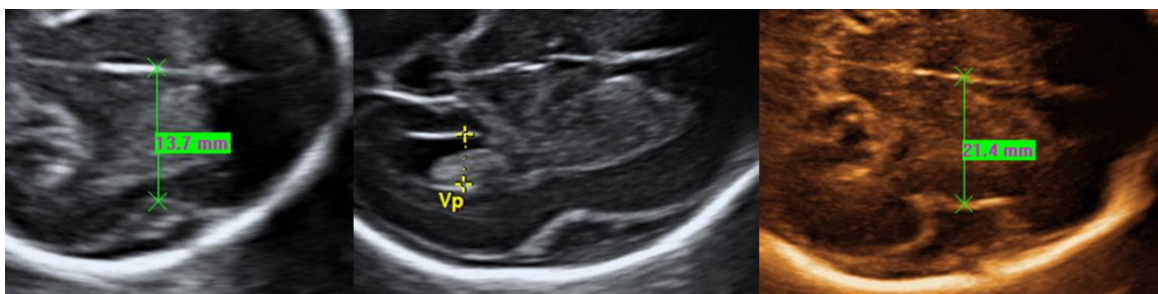


Figura 127. Detalle de la morfología de la cisura de Silvio en una gestación de 18 semanas (izquierda), el caso del ejemplo 2, con lisencefalia a la 27 semana de gestación (centro) y aspecto normal de la cisura de Silvio en la semana 27 de gestación. (Derecha) Fuente: Tomado de la biblioteca de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

Se ha sugerido en la literatura que una operculización anormal se relaciona con displasia cortical subyacente, definida como una arquitectura histológica anormal de la corteza cerebral, y que los fetos afectados se encuentran en mayor riesgo de epilepsia refractaria o retraso en el desarrollo en el período postnatal. (McManus & Golden, 2005)

La morfología anormal de la cisura de Silvio en función de la edad gestacional, ha sido abordada entre otros por Guibaud (2008) que sostiene la hipótesis de que el desarrollo de

una cisura de Silvio anormal es el principal marcador de sulcación anormal durante la gestación.

Describe un estudio retrospectivo de 15 fetos entre la semana 24 a 34 en los que identifica una operculización anormal por medio de la visualización ecográfica de una cisura de Silvio anómala en el plano axial durante la exploración prenatal. Posteriormente correlaciona estos hallazgos con datos neuropatológicos en 11 casos ($n = 11$) o con hallazgos clínicos y de imagen después del nacimiento en 4 casos ($n = 4$) para ver si había relación invariable con displasia cortical.

Encuentra 5 casos de displasia cortical: 3 casos de polimicrogiria, 1 caso de lisencefalia y 1 caso de hipoplasia cortical con hipertrofia de las zonas germinativas asociada con hipoplasia pontocerebelar.

Por otro lado, los casos de desarrollo anormal de la cisura de Silvio con una arquitectura cortical normal, los clasifica según las anomalías asociadas del sistema nervioso central que encuentra: defectos del tubo neural, microcefalia o hipoplasia frontal, aciduria glutárica tipo 1, así como otras anomalías cerebrales y extracerebrales.

Su conclusión es que una operculización anormal en las imágenes prenatales, no refleja sistemáticamente la presencia de una displasia cortical subyacente, pero sí puede estar relacionada con otros factores patológicos como un anormal volumen extracortical cerebral o bien con otras anomalías del desarrollo del SNC.

En las figuras 128 a 133 se muestran algunos ejemplos de cisura de Silvio de aspecto anómalo en imagen de ecografía o de RMN fetal prenatal, sugestivas de un proceso de operculización anormal.

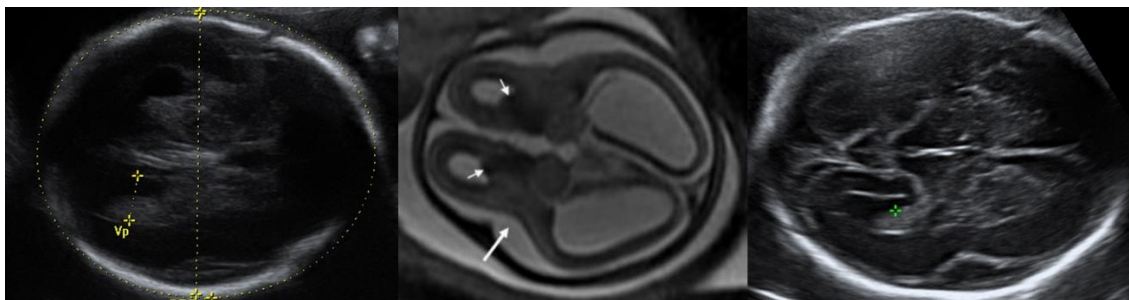


Figura 128. Imagen izquierda y derecha mostrando un corte axial transventricular y transtalámico en ecografía 2D evidenciando una cisura de Silvio anormal a la semana 25 y 27 de gestación en dos casos de lisencefalia tipo I. Centro: corte axial de RMN mostrando una cisura de Silvio aplanada en la semana 28 de gestación en un caso de lisencefalia. Fuente: Imagen central tomada de Guibaud et al, 2008. Imágenes laterales de la biblioteca virtual del programa View-Point. C. Gutenberg.

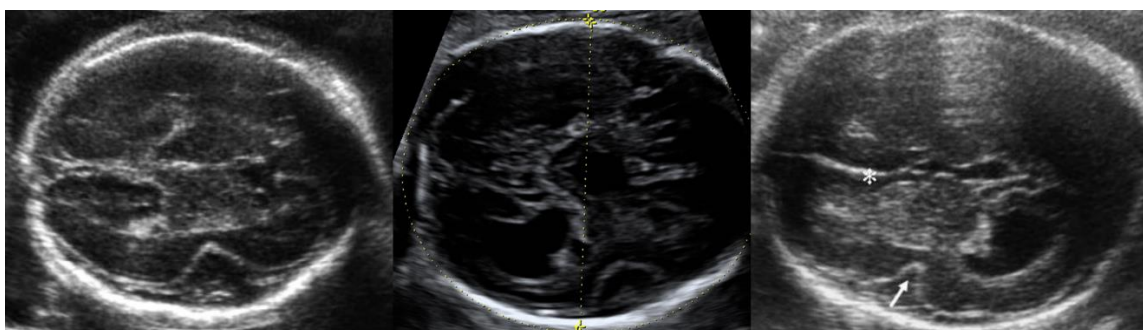


Figura 129. Cortes axiales en ecografía 2D mostrando una cisura de Silvio (CS) anormal. Imagen izquierda semana 25. CS triangular en feto con polimalformación. Centro: Semana 27 con CS redondeada en feto con agenesia de cuerpo calloso y edema cutáneo. Imagen derecha CS triangular a la 28 semana y anomalía de la línea media. Estudio microscópico de la corteza normal. Fuente: Imágenes laterales tomadas de Guibaud et al, 2008. Imagen central de la biblioteca virtual del programa View-Point. C. Gutenberg.



Figura 130. Gestación de 32 semanas. Izquierda corte axial 2D mostrando una CS anormal con aumento del espacio subaracnoideo en un feto con microcefalia. Centro: reconstrucción 3D en el corte axial. Derecha: Imagen axial de RMN del mismo caso mostrando atrofia cerebral. Fuente: Tomado de la biblioteca virtual de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.



Figura 131. Imagen izquierda, corte axial de RMN en semana 28 mostrando una cisura de Silvio (CS) anormal en un feto con microcefalia. Estudio microscópico mostró arquitectura cortical normal. Imagen central y derecha CS anormal en el corte axial en una gestación de 28 semanas en un feto que presentaba microcefalia, agenesia de cuerpo calloso y nistagmo. Imagen derecha, línea media anómala y corteza cerebral lisa. Fuentes: Imagen izquierda tomada de Guibaud et al, 2008. Imágen central y derecha tomada de la biblioteca virtual del programa View-Point. C. Gutenberg.



Figura 132. Imagen ecográfica de cortes axiales de cráneo en una gestación de 26 mostrando una cisura de Silvio anómala (imagen izquierda y central) y polimalformaciones: malformación de Dandy-Walker (imagen derecha), fisura labio-palatina bilateral y cardiopatía compleja. El cariotipo reveló una trisomía 13. Fuente: Creado de la biblioteca virtual de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.



Figura 133. Cortes axiales mostrando una cisura de Silvio (CS) anormal. Imagen izquierda de RMN postnatal en un caso de defecto abierto del tubo neural mostrando poligiria. Centro: Imagen 2D prenatal del mismo caso. Derecha: Corte axial de cráneo en un feto con CS estrecha en semana 30 y que presentaba una disgenesia callosa. Fuente: Imágenes izquierda y central tomada de Guibaud et al, 2008. Imagen derecha de la biblioteca virtual del programa View-Point. C. Gutenberg.

Así pues, usando una combinación de forma y profundidad de las fisuras del cerebro, y una primera aproximación vendría dada por el estudio de la cisura de Silvio, podríamos

mejorar la valoración de la maduración del cerebro fetal en la ecografía de cribado prenatal, y en los casos en los que se sospechara anomalía, o un retraso en la evolución de las cisuras, remitir a la gestante a un centro de referencia para que se pudieran realizar evaluaciones de segunda línea.

Es especialmente relevante el estudio de la cisura de Silvio en casos en los que se detecte ventrículomegalia o microcefalia, ya que de este modo se podría mejorar la sensibilidad en el diagnóstico de las malformaciones del desarrollo cortical (MDC), especialmente de los trastornos de la migración neuronal como la lisencefalia, que generalmente se diagnostica o se sospecha a final del segundo o tercer trimestre del embarazo, (Ghai et al., 2006; Fong et al., 2004; Okamura et al., 1993) y que con frecuencia, puede pasar inadvertida en la ecografía prenatal. Estas patologías suelen conllevar un mal pronóstico para el recién nacido, con retraso mental y una tasa de recurrencia elevada cuando está vinculada a defectos genéticos.

Conocemos que el desarrollo de la cisura de Silvio (CS) es uno de los principales acontecimientos del proceso de sulcación y que está condicionada por el proceso de operculización o cobertura de la ínsula por los lóbulos temporal, parietal y frontal. De margen suave hasta la semana 17 por el crecimiento de los lóbulos temporal y parietal, a partir de la semana 20, ambos lóbulos crecen más en comparación al lóbulo frontal, lo que provoca que la parte posterior de la CS se desarrolle antes en comparación a la anterior. (Larroche, 1966) La parte anterior de la ínsula permanece expuesta hasta el término de la gestación y el cierre total no se produce hasta después del parto, generalmente dentro de los primeros 2 años de vida postnatal.

Utilizando cortes axiales, se ha descrito el aspecto ecográfico prenatal que debe tener la cisura de Silvio (Quarello et al., 2008) por lo que es posible objetivar un desarrollo anormal en las pruebas de imagen (ecografía o RMN) y además conocemos que las malformaciones corticales pueden ser diagnosticadas por ecografía prenatal por la presencia de desviaciones específicas del patrón normal de desarrollo de las cisuras, especialmente del desarrollo de la cisura de Silvio. (Malingier et al.; 2007)

Sin embargo, una malformación cortical, ya sea focal o más extensa, puede ocurrir sin operculization anormal (Righini.; 2004) por lo que siempre es recomendable examinar otras cisuras.

De igual manera y como se ha comentado, no siempre que tengamos una cisura de Silvio anormal, habrá un sustrato de displasia cortical (Guibaud et al.; 2008) hecho que fue ya sugerido en el trabajo de Chen et al. (1996) Debe tenerse en cuenta que se han descrito otro tipo de malformaciones asociadas, como defectos del tubo neural, microcefalia asociada a hipoplasia frontal, aciduria glutárica tipo 1 (asociada a macrocefalia) u otras malformaciones cerebrales de línea media o que afecten a la fosa posterior o incluso malformaciones extracerebrales sin otros hallazgos a nivel craneal. (Guibaud et al.; 2008)

Un caso infrecuente pero muy complejo sería encontrar casos de una operculización anormal aislada, sin otros hallazgos en el estudio morfológico fetal. Chen et al (1996) informó de la ausencia de anomalías cerebrales en un grupo de 58 pacientes que presentaban una cisura de Silvio anormalmente subdesarrollada (en particular la parte anterior) pero como hallazgo aislado. De igual manera, se ha descrito delección del cromosoma 22.q11 (Bingham et al.; 1997) y retraso severo en el desarrollo (Tatum, Coker, Ghobrial & Abd-Allah, 1989) en dos niños que presentaban una operculización anormal como hallazgo aislado. En base a los hallazgos de Chen et al. (1996) se propone

que en los casos de operculización anormal aislada, si es la parte posterior de la cisura de Silvio la anormal, esto aumenta la probabilidad de retrasos en el desarrollo, mientras que en la mayoría de los casos una parte anormal anterior representaría una variante normal, particularmente en el período perinatal. (Gibaud.; 2009) También conocemos actualmente la asociación descrita entre algunas MDC y las anomalías del cuerpo calloso. (Warren, Connolly & Griffiths, 2010)

En este sentido, la visualización de una cisura de Silvio de aspecto anormal para la edad gestacional, podría enfatizar la valoración de una posible patología callosa.

Además de la posibilidad de referir a la gestante para un estudio neurosonográfico ampliado, recientemente se ha propuesto nombrar a un conjunto de estructuras mediales anteriores, (identificables en el plano transventricular incluido en las guías de cribado de anomalías del cerebro fetal actuales), bajo la denominación **complejo anterior**. (Cagneaux & Guibaud 2013) Este complejo, que aún no está contemplado en las guías internacionales, permitiría reconocer de anterior a posterior, algunas estructuras anatómicas: la fisura interhemisférica, el surco calloso, parte del genu del cuerpo calloso, el Cavum Septi Pellucidi (CSP) y, lateralmente a este último, las astas anteriores de los ventrículos laterales. (Figura 134)

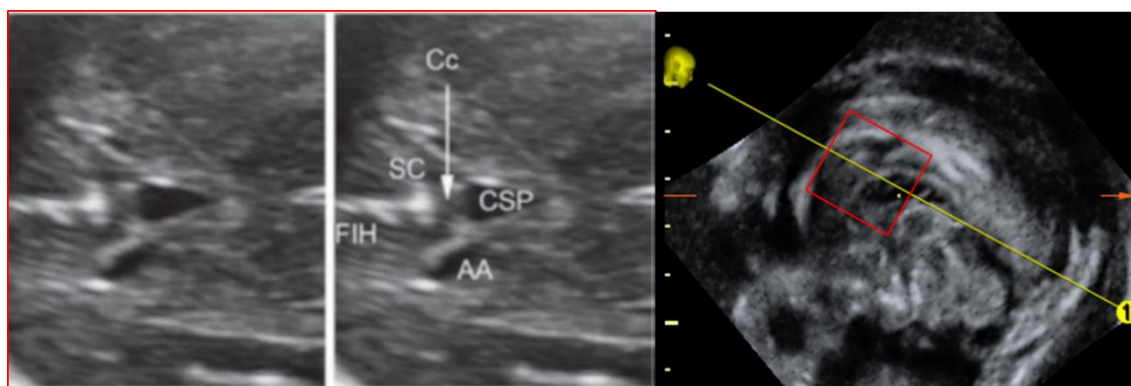


Figura 134. Complejo anterior. Imagen izquierda. Fuente: Viñals & Queiroz, 2014. Imagen derecha muestra la altura del corte en un volumen de cráneo en el plano sagital. Fuente: Creado a partir de la biblioteca de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

Del mismo modo, se ha descrito en el plano axial un conjunto de estructuras mediales de la parte posterior que definen el **complejo posterior** y que se obtiene partiendo desde el plano transventricular, deslizando el transductor ligeramente hacia cefálica. Las estructuras anatómicas que pueden identificarse desde anterior a posterior son el cavum vergae (prolongación posterior del CSP), el cuerpo calloso (fibras comisurales del cuerpo calloso de la porción final del cuerpo o más frecuentemente del esplenium), el surco calloso, la fisura interhemisférica, la cisura parieto-occipital (FPO) y lateralmente los ventrículos laterales con sus plexos coroideos. (Figura 135)

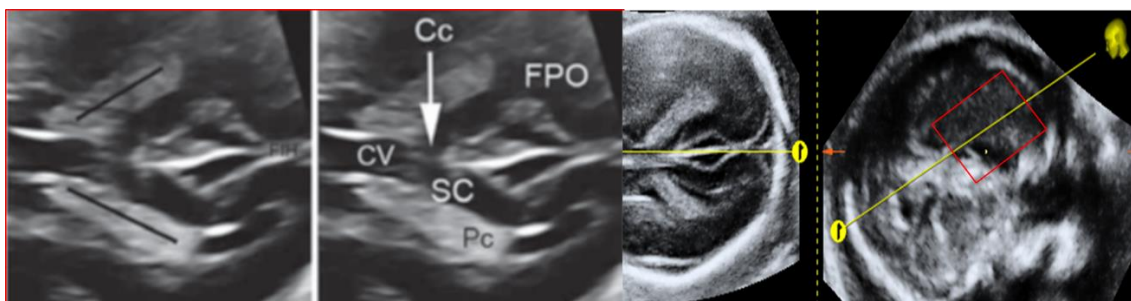


Figura 135. Complejo posterior. Imagen izquierda. Fuente: Viñals & Queiroz, 2014. Imagen derecha muestra la altura aproximada del corte en un volumen de cráneo en el plano sagital. Fuente: Creado a partir de la biblioteca de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

El eje de los ventrículos laterales debe generar un ángulo agudo. Una disposición paralela entre sí debe alertar al ecografista, por su asociación con patología del cuerpo calloso. Del mismo modo, la fusión de ambos ventrículos es un signo identificable en casos de holoprosencefalia, en su variante interhemisférica media. (Viñals & Quiroz, 2014)

La FPO tiene una forma de “diamante” (Toi et al., 2004) y como se ha comentado es considerada un punto de referencia para la medición del asta posterior del ventrículo lateral del cerebro fetal (Guibaud, 2009), y aunque se han descrito los cambios graduales que este surco presenta a lo largo de la gestación, (Cohen-Sacher et al., 2006; Pistorius et al., 2010) la evaluación cualitativa es habitualmente suficiente para objetivar su desarrollo normal o patológico, para la edad gestacional. (Viñals & Quiroz, 2014)

Recientemente se han descrito algunos posibles hallazgos anormales en las estructuras del complejo anterior, como signos ecográficos de alarma que pueden relacionarse con diversas patologías del SNC (Viñals & Quiroz, 2014) y que se resumen en la tabla 32. Algunos de ellos, corresponden a malformaciones del desarrollo cortical (MDC) o a patología que puede asociarse con MDC.

Tabla 32. Signos ecográficos de alarma en el complejo anterior y patología del SNC fetal con la que pueden estar relacionados.

Fisura interhemisférica	
○ Ausente	<i>Holoprosencefalia</i>
○ Distorsionada	Sdme. de Aicardi, Holoprosencefalia, disgenesias del cuerpo calloso, DTN abierto o MDC
○ Separación interhemisférica aumentada	Disgenesia o agenesia del cuerpo calloso
Surco calloso	
○ Ausente	Lisencefalia
○ Desviado	Heterotopia
Genu del cuerpo calloso	
○ No visible	ACC
○ Grueso / Fino	Disgenesia del cuerpo calloso
Cavum septi pellucidi	
○ Ausente	ACC, Esquizencefalia, Holoprosencefalia, Hidrocefalia, variante de la normalidad
○ Anómalo	Síndrome de Morsier o displasia septo-óptica, ausencia “aislada” de las hojas del septum
Asta anterior del ventrículo lateral	
○ Fusionada	Síndrome de Morsier o displasia septo-óptica, ausencia “aislada” de las hojas del septum
○ Dismórfica	Malformaciones del desarrollo cortical
○ Desplazada	Ventriculomegalia asimétrica

Fuente: Adaptado de Viñals & Quiroz, 2014. ACC. Agenesia Cuerpo Calloso DTN. Defecto del tubo Neural MDC. Malformaciones del desarrollo cortical

Una fisura interhemisférica distorsionada se ha relacionado con síndrome de Aicardi, holoprosencefalia, disgenesias del cuerpo calloso, defectos abiertos del tubo neural y malformaciones del desarrollo cortical (Vinurel et al., 2014)

El surco calloso puede ser visible desde las 18-20 semanas en adelante. La disposición de este surco de la corteza cerebral, forma un ángulo recto con la fisura interhemisférica, similar a una “T” o a un ancla. (Cagneaux & Guibaud 2013) Su visualización permite correlacionar la edad gestacional fetal, siendo el surco calloso uno de los más precoces en aparecer en el desarrollo cortical fetal. Su ausencia a edades superiores a las 20 semanas debe orientarnos al despistaje de una lisencefalia. Su presencia, pero no con su aspecto habitual de “T” o ancla, debería ser un signo de alerta para el ecografista porque se ha relacionado con MDC. (Heterotopia)

El Cavum Septi Pellucidi (CSP) es considerado un marcador de alteraciones del cuerpo calloso, así como de alteraciones de la organización del sistema nervioso central (SNC) y que se recomienda evaluar de forma sistemática según la guía ISUOG, 2007. Recientemente el grupo de Fernando Viñals ha definido la forma habitual que presenta el CSP en su visualización en el segundo trimestre de la gestación, a nivel del plano transventricular que se realiza en la exploración ecográfica básica de cribado y cuyo aspecto semeja las formas geométricas de un rectángulo o de un triángulo de base anterior. (Viñals, Correa & Pereira Gonçalves, 2014)

Si no se visualiza el CSP durante la segunda mitad del segundo trimestre, esto se ha considerado casi sinónimo de agenesia del cuerpo calloso, y aunque efectivamente, con gran frecuencia son hallazgos ecográficos asociados, habría que descartar otras posibles patologías que podrían estar asociadas: una ruptura secundaria a hiperpresión, (como puede ser el caso de una ventriculomegalia severa) una esquizecefalia o una holoprosencefalia, incluyéndose en este último grupo la forma sutil septo-preóptica (Viñals & Quiroz, 2014), incluso cuando es aislado se podría considerar una variante del desarrollo normal. (Malingier, Lev, Oren & Lerman-Sagie, 2012)

Debe hacerse distinción entre no ver el CSP o bien que sus hojas estén fusionadas ya que esto puede asociarse a un síndrome de Morsier o displasia septo-óptica o bien tratarse de una ausencia “aislada” de las hojas del septum. (Viñals & Quiroz, 2014)

Recientemente, Tao et al. (2013) han descrito las características morfológicas del CSP en relación a las características relativas al CSP vergae que visualiza hasta en un 7.8% de fetos (n=322) e incluyen: una morfología rectangular del CSP vergae, comunicación entre las dos cavidades (CSP-CSP vergae), un ancho del CSP y del CSP vergae normal, cuyas anchuras medias sitúan en sus resultados en $6,3 \pm 1,2$ mm (3.4-10 mm) para el CSP y $6,7 \pm 1,0$ mm (5,1-9 mm) para el CSP vergae, sin encontrar una correlación significativa entre la edad gestacional y la anchura del CSP-CSP vergae ($r = -0,108$, $p > 0,05$ y $r = -0,182$, $p > 0,05$, respectivamente), y finalmente una relación CSP-CSP vergae de 1.

El último elemento a considerar en el complejo anterior son las astas anteriores de los ventrículos laterales ya que ambas son visibles en el plano transventricular, por lo que la simple observación cualitativa, permitiría detectar una ventriculomegalia unilateral que afectara al ventrículo lateral del hemisferio proximal al transductor. (Cagneaux & Guibaud 2013) Clásicamente, la forma de las astas anteriores ha sido descrita como un signo ortográfico “coma”, sin embargo, en una serie de fetos normales, se reconoce un segundo patrón normal de las astas anteriores en la cual la pared lateral no seguiría paralelamente a la pared interna, sino que trazaría una especie de hipotenusa. Lo relevante que el autor describe en su trabajo es que el contorno del asta no sea angulado, sino romo. La visualización de un contorno angulado o generando un aspecto cuadrangular, debería ser considerado como un signo de alerta, particularmente dirigido al desarrollo cortical cerebral fetal. (Viñals, Correa & Pereira Gonçalves, 2014)

Por otro lado, el uso de la ecografía 3D y en concreto la navegación multiplanar, ha demostrado ser una herramienta muy útil para el diagnóstico en SNC fetal, existiendo una amplia bibliografía que avala su utilidad en diferentes aspectos de la ecografía prenatal (Correa et al., 2006; Viñals et al., 2005; Rizzo et al., 2011) y en el caso de la exploración de las cisuras, ayudan a una mejor visualización y a comprender los cortes necesarios para su obtención.

La ecografía tridimensional permite la adquisición de volúmenes cefálicos para su posterior análisis en diferido (off-line) ya sea por el mismo equipo o para ser remitido a expertos (telemedicina) y ha demostrado su potencial para el diagnóstico así como para la docencia, permitiendo una mejor comprensión de las anomalías fetales del SNC. (Bornstein et al., 2010)

Las guías de práctica clínica publicadas por la International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) en 2007 para el estudio morfológico básico del cerebro en el segundo trimestre, no contemplan el uso de la ecografía 3D, más aún cuando no todos los equipos de ultrasonido que se utilizan en el cribado de malformaciones fetales disponen de esta posibilidad, ni los operadores tienen el entrenamiento requerido. Sin embargo, su empleo es cada vez más extendido en el contexto de una exploración más avanzada del SNC (neurosonografía), y la mayoría de trabajos recientes sobre el estudio de las cisuras en la ecografía prenatal la emplean (Alves et al., 2013; Mittal et al., 2007; Rolo et al., 2011) y en manos expertas y con el equipo adecuado, permite obtener los cortes complementarios sagitales y coronales que en ocasiones pueden resultar más difíciles de obtener en el estudio morfológico directo del encéfalo fetal. (Pilu et al., 2006) (Figuras 136 y 137)

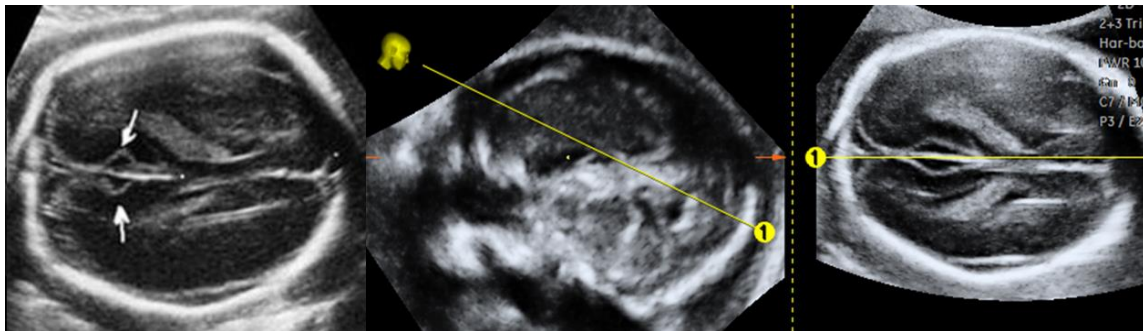


Figura 136. Cisura parieto-occipital en la navegación multiplanar. Derecha, imagen reconstruida con omniview en un corte axial, a partir de un corte sagital, mostrando la altura del plano. (Centro) Fuente: Izquierda tomada de Rolo et al., 2011. Centro y derecha. Reconstruido a partir de la biblioteca de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

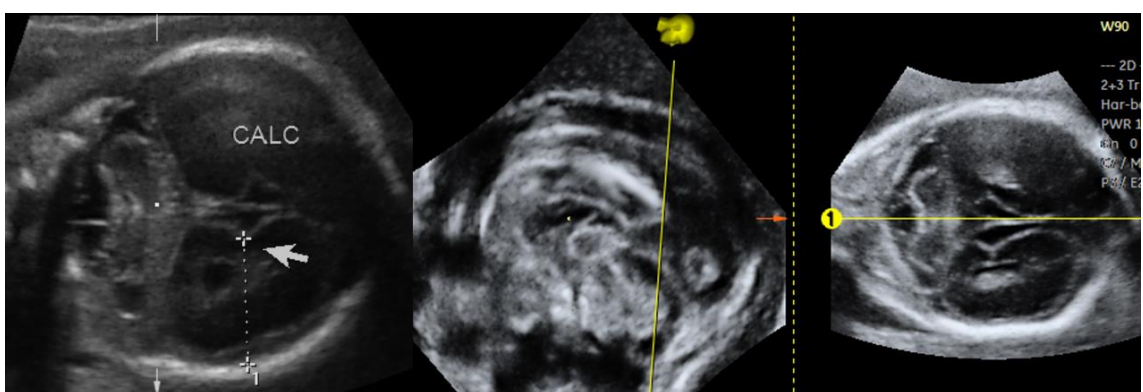


Figura 137. Cisura calcarina en la navegación multiplanar. Derecha, imagen reconstruida con omniview en un corte coronal, a partir de un corte sagital, mostrando la altura del plano. Fuente: Izquierda, tomada de Alves et al., 2013. Derecha, reconstruido a partir de un volumen de la biblioteca de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

A pesar de lo expuesto, creemos que la ecografía tridimensional no debería ser un requisito indispensable para la valoración de las cisuras por vía transabdominal, o al menos para una valoración básica o “de cribado”.

Esta valoración básica o “de cribado”, incluiría la cisura de Silvio en el corte axial y podría contemplar adicionalmente la valoración de la cisura parieto-occipital también en corte axial pero más posterior y de la cisura calcarina en un corte coronal. Este corte coronal es fácil de obtener si partimos de una visualización de la cisura parieto-occipital en el corte axial y giramos la sonda 90 grados. (Figura 138)

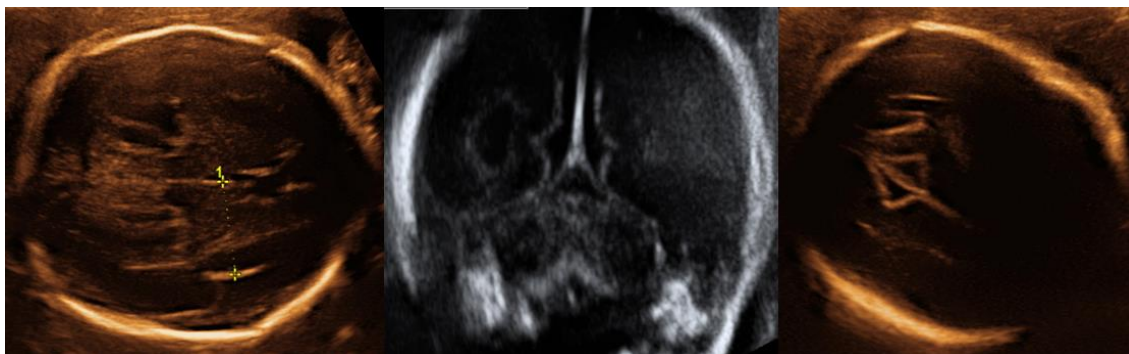


Figura 138. Valoración de las cisuras en ecografía 2D por vía transabdominal: De izquierda a derecha, cisura de Silvio en el corte axial a la 26 semana, cisura calcarina en corte coronal a la 23 semana y cisura parieto-occipital en corte axial a la 26 semana. Fuente: Creado a partir de la biblioteca de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

Por otro lado, el uso de la RMN fetal para el diagnóstico de las MDC, puede redundar en un mejor asesoramiento clínico de las gestantes y en una mejor caracterización de la patología, especialmente cuando la RMN fetal se realiza después de las 24 semanas de gestación. (Glenn et al, 2012)

Por esto, la RMN fetal es un elemento de valoración adicional muy importante en el estudio complementario cuando se sospeche una alteración en el desarrollo de las cisuras, pero que se utiliza habitualmente como prueba de segunda línea, y no en el cribado.

Conocemos que el momento de visualización de una cisura será característico para cada una de ellas y que va a depender de que se revisen estudios anatómicos, de RMN o de ecografía para que se identifiquen más o menos precozmente.

No obstante, el límite inferior de visualización de la cisura de Silvio (CS) por medio del uso de ultrasonidos se muestra en la tabla 33 y se sitúa según la mayoría de autores, en torno a la semana 18 de gestación. (Toi et al, 2004)

Por otro lado, un estudio realizado por Mittal et al, (2007) concluye que la CS puede ser visible partir de la semana 12, aunque cabe señalar que este trabajo utiliza la vía vaginal y tecnología 3D y que recientemente, Bault & Loeuillet, (2015) describen que en esta

edad gestacional la cisura de Silvio no es visible y la corteza es solo apreciable a través de la fisura de Bichat que es oblicua y forma un ángulo agudo hacia la parte posterior. Esta fisura posteriormente separará los ganglios de la base y el tálamo del hipocampo. (Govaert & De Vries, 2010)

Tabla 33.

Edad gestacional en la que los diferentes surcos se hacen visibles: comparación de estudios de anatomía, imágenes de Resonancia Magnética (RM) y estudios de ecografía. Tomado de Pistorius et al., 2010

Study type and reference	Outcome criteria	Sulcus type					
		Sylvian fissure	Parieto-occipital fissure	Calcarine fissure	Cingulate sulcus	Central sulcus	Superior temporal sulcus
Anatomical							
Govaert and de Vries ³	Appearance	12	16	16	16	20	28
Chi et al. ¹	Appearance	14	16	16	18	20	23
Dorovini-Zis and Dolman ²	Appearance		22	22	24	24	28
MRI							
Levine and Barnes ⁷	Detectable in > 75% of brains	14–15	18–19	18–19	26–27	26–28	28–29
Lan et al. ⁶	Appearance				30	24–26	24–26
Garel ⁴	Detectable in:						
	25–75% of brains	24–25		22–23	22–23	24–25	26
	> 75% of brains	29		24–25	24–25	27	27
Ultrasound							
Bernard et al. ⁹	First appearance	19	23	23	22–24		26–28
Monteagudo and Timor-Tritsch ¹²	First appearance	18	18	18	26		
Toi et al. ¹⁰	First appearance of sulci		18	18	23		23
	Sulci detected in all examinees		20	22	24		27
Cohen-Sacher et al. ¹¹	Detectable in:						
	25–75% of brains		18	20	20	26	28
	> 75% of brains		20	22	24	28	30
This study	First appearance of sulci	22	21	21	22	26	24
	Sulci detected in all examinees	23	24	26	27	27	29
This study	Detectable in:						
	25–75% of brains	22	22	22	23	26	25
	> 75% of brains	22	23	23	26	27	26

En nuestro trabajo, se ha podido evaluar la cisura de Silvio en todos los casos a partir de la semana 15 de gestación. Sin embargo, en nuestra opinión, este resultado presenta un claro sesgo, dado que al realizarse el estudio de forma retrospectiva a partir de las imágenes ecográficas almacenadas en la biblioteca de imágenes de cada una de las pacientes, solo se han incluido aquellas en las que había una imagen almacenada que permitiera una adecuada evaluación de la cisura de Silvio.

El análisis intraobservador en nuestro estudio mostró que existe una excelente concordancia en la medición de la profundidad de la ínsula y de la profundidad de la cisura de Silvio (PI y PS) y la reproducibilidad interobservador también mostró que existe una buena correlación, encontrando un elevado grado de acuerdo entre las mediciones pareadas realizadas por un mismo operador o por dos operadores diferentes. Por ello, creemos que estas medidas permiten una buena reproducibilidad. Este resultado es acorde con lo demostrado en el estudio de Alonso et al (2010).

Del mismo modo, se ha estudiado la correlación de la profundidad de la ínsula (PI) con diversos parámetros cuantitativos de estructuras del SNC fetal, encontrando una correlación estadísticamente significativa con todas ellas, diámetro transverso del cerebelo (DTC), cuerpo caloso (CC), cisterna magna (CM) y la medición del asta posterior del ventrículo lateral a nivel del atrio. (VP) (Tabla 34)

Tabla 34.

Correlación de Pearson de la profundidad de la ínsula con estructuras del SNC fetal.

	N	Correlación de Pearson	Sig. (bilateral) p
Diámetro transverso cerebelo (DTC)	298	0.804**	0.01
Cuerpo caloso (CC)	114	0.928**	0.01
Cisterna magna (CM)	297	0.484**	0.01
Asta posterior ventrículo (VP)	289	-0.355**	0.01

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

El estudio de la correlación con el asta posterior del ventrículo lateral, creemos que es particularmente interesante, ya que sabemos que la medida del ventrículo lateral es una herramienta frecuentemente utilizada, recomendada por la guía ISUOG de cribado y sensible para evaluar el desarrollo del cerebro. (Filly, Cardoza, Goldstein & Barkovich,

1989) Además, parecería lógico inferir que cuanto mayor fuera el ventrículo lateral, más “comprimidas” estarían las estructuras de la corteza cerebral y por tanto, verse influenciada la medida de la PS y la PI, y en este sentido apuntarían los resultados mostrados por Kivilevitch et al, 2010, que encontró una relación inversa entre el atrio y la anchura de la corteza cerebral.

En nuestro estudio, hemos apreciado una correlación inversa, débil aunque significativa entre la PS y la medida del asta posterior del ventrículo, es decir, cuanto mayor el ventrículo, menor la profundidad de la cisura de Silvio. Curiosamente, también hemos encontrado esta correlación débil aunque inversa entre la profundidad de la ínsula (PI) y la medida del asta posterior del ventrículo y los resultados se muestran en la tabla 35.

Tabla 35.

Coefficientes de correlación de la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio (PI y PS) con el asta posterior del ventrículo lateral.

	N	Correlación Pearson	Sig. (bilateral) p
Profundidad de la ínsula (PI)	289	- 0.355**	P < 0.01
Profundidad de la cisura de Silvio (PS)	289	- 0.388**	P < 0.01

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

También se han estudiado diversas variables maternas y fetales para conocer en qué modo pudieran influir en la medida de la profundidad de la ínsula.

En cuanto a variables maternas, no hemos encontrado una correlación de la profundidad de la ínsula ni con la edad materna, ni con el tipo de concepción, (uso de técnicas de reproducción asistida) ni con el consumo de cigarrillos. Esta última variable, consideramos que es importante ya que sabemos la correlación negativa entre el hábito de fumar en la gestación y el crecimiento pre y postnatal, el aumento del riesgo de morbi-mortalidad fetal, (Thorngren-Jerneck & Herbst, 2001) así como la influencia negativa en el desarrollo cognitivo y el comportamiento de los niños y adolescentes. (Wickström,

2007) Por este motivo, se consideró interesante estudiar si pudiera haber diferencias en la valoración de la cisura de Silvio en función de esta variable. En nuestra población, la prevalencia de gestantes fumadoras se ha encontrado por debajo de lo reportado por un estudio multicéntrico (21 centros) realizado en 17 países que mostró un promedio de 22% de las madres y del 45% de los padres que eran fumadores en el momento del nacimiento de sus hijos. (Nelson, Taylor & ICCPS Study Group, 2001) En nuestro estudio, la prevalencia de gestantes fumadoras fue del 11.1% en el grupo de gestación de curso normal, 8.2% en el grupo de gestantes con diagnóstico fetal de ventriculomegalia aislada y tan solo fue algo superior en la población de gestantes con diagnóstico fetal de agenesia de cuerpo caloso, donde se situó en el 20%. Por tanto, la prevalencia de mujeres fumadoras en nuestro estudio ha sido baja en relación a lo publicado en la bibliografía.

En cuanto a otras variables maternas, sí hemos encontrado una asociación con el peso materno y el IMC, que aunque baja, resultó ser estadísticamente significativa, y que si bien podría explicarse por el hecho de que tanto el peso materno como el IMC, aumentan con la edad gestacional, debe recordarse que en este estudio, tanto el peso como el IMC, son los referidos al inicio de la gestación recogidos en la anamnesis de la gestante a partir de su documento de salud de la embarazada. (Tabla 36)

Tabla 36.

Correlación entre las características antropométricas y la edad materna con la profundidad de la ínsula en el grupo de fetos con gestación de curso normal. n=306

	Peso	Talla	IMC	Edad
Correlación de Pearson	0.138*	-0.062	0.164**	0.041
Sig. (bilateral)	0.017	0.283	0.005	0.474
N	300	297	297	306

*significación estadística con $p < 0.05$

**significación estadística con $p < 0.01$

Con respecto a la asimetría del cerebro que se puede ver en la ecografía prenatal como un fenómeno normal durante el desarrollo prenatal, conocemos que algunos trabajos de

anatomistas, describían asimetrías entre el lado derecho e izquierdo del cerebro en la formación de algunos surcos secundarios así como un retraso en el desarrollo de los surcos en embarazos gemelares de aproximadamente 2 semanas. (Chi et al, 1977)

Trabajos de ecografía también describen pequeñas diferencias de género a nivel de algunas estructuras del SNC como la anchura media del ventrículo lateral, que es mayor en los varones con respecto a las mujeres (5.5 versus 5.3 mm), la anchura media de los hemisferios cerebrales que es algo mayor en varones y en el lado izquierdo (2.3 versus 1.5%) o la anchura media de la corteza que es mayor en varones (2.6%) y hasta un 5.5% más fina en el lado izquierdo. (Kivilevitch et al., 2010) En cuanto al desarrollo de los giros del cerebro, también se han reportado diferencias entre un hemisferio y otro y que éstas son mayores en algunas cisuras (parieto-occipital, calcarina y surco cingulado) con respecto a otras. (Pistorius et al., 2010)

Algunos estudios de RMN han descrito diferencias en la medida de la ínsula en fetos con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) tardío con respecto a fetos con peso adecuado a la edad gestacional (AEG). Este estudio que se realizó en 52 fetos con RCIU y 50 controles a la 37 semana de gestación, observó que los fetos con RCIU tardío presentaban una ínsula más profunda, tanto la derecha (0.379 vs 0.318; $P < 0.01$) como la izquierda (0.293 vs control: 0.267; $P = 0.02$) así como una asimetría más marcada hacia la ínsula derecha. (Egaña-Ugrinovic, Sanz-Cortes, Figueras, Bargalló & Gratacós, 2013)

Esta misma autora, describe en otro estudio realizado con RMN fetal a la 37 semana en 65 PEG y 59 controles, que los fetos pequeños para la edad gestacional (PEG) tardíos tenían grosor cortical insular significativamente más delgado y un volumen cortical insular más pequeño que los controles, así como que los PEG presentan una asimetría izquierda más pronunciada a nivel cortical posterior y valores de anisotropía fraccional significativamente más bajos en la ínsula izquierda. (Figura 139) Además encontraron

que las mediciones insulares en el grupo PEG se correlacionaron significativamente con peores resultados en neurocomportamiento según la evaluación de resultados en una escala de evaluación del comportamiento neonatal (NBAS) (Egaña-Ugrinovic, Sanz-Cortes, Figueras, Couve-Perez & Gratacos, 2014)

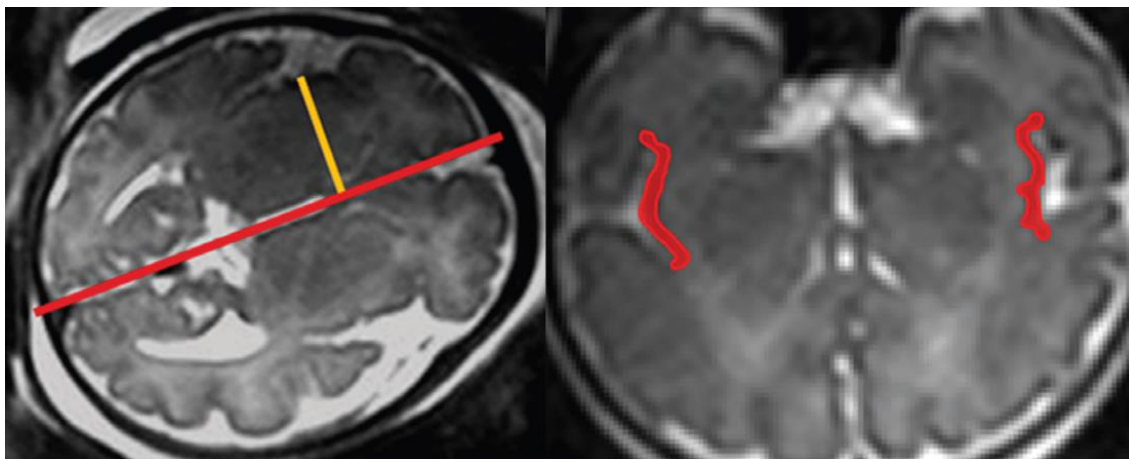


Figura 139. Profundidad de la ínsula y volumen insular cortical en fetos con RCIU tardío, PEG y AEG. Fuente: Tomado de Egaña-Ugrinovic et al., 2014.

Además, conocemos por estudios postnatales de RMN con segmentación de tejidos que existen diferencias de crecimiento del córtex en función de la zona (es mayor en áreas prefrontales); del momento del desarrollo (mayor durante el primer año de vida frente al segundo) y diferencias por sexo (áreas geográficas mayores en varones) y como todo ello, se relacionó con un mayor volumen de crecimiento del cerebro. (Li et al., 2014)

En nuestros resultados, hemos tratado de analizar estas características de variación fisiológica en base al sexo fetal y a la lateralidad del hemisferio fetal en el que realizábamos la medida. Sin embargo, no hemos apreciado diferencias significativas en cuanto a género en las medidas de la CS (PI y PS) entre fetos masculinos y femeninos, y aunque la media en ambos casos ha sido algo superior en varones con respecto a mujeres, ésto no ha supuesto una diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 37)

Tabla 37.

Diferencias en la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio (PI y PS) en función del sexo fetal. n=306

SEXO	Sexo	N	Media	D. típica	t	IC 95% Diferencia de medias	
						Intervalos de confianza Superior	Inferior
Profundidad ínsula (PI)	V	171	19.965	4.9629	0.587	-0.7848	1.4524
	M	135	19.631	4.9047			
Profundidad cisura Silvio (PS)	V	171	10.0883	3.56634	1.017	-0.39717	1.24607
	M	135	9.6639	3.70154			

PI. Profundidad de la ínsula; PS. Profundidad de la cisura de Silvio

Este resultado en cuanto al sexo, es concordante con el trabajo de Alonso et al, 2010 en la profundidad de la ínsula, pero no lo es en la profundidad de la cisura de Silvio, en la que sí encontraron que las mujeres tenían medidas algo más pequeñas que los varones, aunque estas diferencias fueran pequeñas y posiblemente no relevantes desde un punto de vista clínico.

Tampoco hemos encontrado diferencias en la lateralidad, considerando si la medición se realizó en el hemisferio derecho o en el izquierdo del feto, ni hemos tenido en nuestro estudio una cohorte de fetos con RCIU como para haber podido evaluar diferencias en este sentido. (Tabla 38)

Tabla 38.

Diferencias en la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio (PI y PS) en función de la lateralidad (lado en el cual se ha realizado la medición)

LATERALIDAD	Lado	N	Media	D. típica	t	IC 95% Diferencia de medias	
						Intervalos de confianza Superior	Inferior
Profundidad ínsula (PI)	D	146	19.831	4.9659	0.045	-1.0874	1.1378
	I	160	19.806	4.9165			
Profundidad cisura de Silvio (PS)	D	146	9.8199	3.54106	-0.374	-0.97323	0.66271
	I	160	9.9751	3.71277			

Derecha; I. izquierda

No obstante, pensamos que esta ausencia de relación en la variabilidad de la medida en función del sexo y lateralidad, podría reforzar su inclusión en la valoración rutinaria en la ecografía de cribado de segundo y tercer trimestre, ya que su medida no se vería a priori influenciada por el sexo fetal o por el lado en el que estuviéramos realizando la medición, considerando los resultados de este estudio.

Otra cuestión interesante a tener en cuenta es que a pesar de los múltiples trabajos publicados sobre el desarrollo del SNC fetal, poco se conoce sobre el desarrollo de la corteza cerebral y en qué modo podría influir en el comportamiento y la conducta postnatal. Conocemos que el plegamiento cortical durante el desarrollo postnatal temprano es un importante marcador precoz de desarrollo neuroconductual más tarde. (Zilles et al., 2013)

Por otro lado, el desarrollo de nuevos métodos de investigación del cerebro y del desarrollo cognitivo han puesto de manifiesto la capacidad de aprendizaje increíble en los bebés, incluso antes de que puedan hablar o caminar. (Gliga & Alderdice, 2015)

En este sentido, se han publicado trabajos que tratan de demostrar y medir la capacidad antes del nacimiento de aprendizaje y memoria que desarrollan los fetos en el ambiente intrauterino. (Gonzalez-Gonzalez, et al 2006) Estos trabajos, utilizan medios indirectos, como diferentes tipos de estimulación vibroacústica que aplican en el desarrollo intrauterino. Posteriormente, miden la respuesta en neonatos estimulados con respecto a los no estimulados y de este modo, demostrar la hipótesis del aprendizaje y memoria después del nacimiento. Otros trabajos utilizando ecografía 4D, han demostrado una continuidad del comportamiento fetal al neonatal. (Kurjak et al.; 2003)

Así pues, la creciente evidencia de un origen prenatal del posterior desarrollo neuroconductual, junto a las nuevas oportunidades para estudiar el desarrollo cerebral en el útero o en los neonatos puede abrir una nueva frontera en la investigación del desarrollo y en este sentido, el estudio ecográfico de las cisuras en las ecografías de cribado, podría contribuir a este conocimiento, ya que se haría de una forma sistemática a todas las gestantes.

Se define la ventriculomegalia como un ventrículo lateral de 10,0 a 15,0 mm según la técnica descrita en la revisión de Guibaud (Guibaud, 2009) y se considera aislada si no hay anomalías ecográficas o marcadores de aneuploidía asociados en el momento de la presentación inicial. (Melchiorre, Bhide, Gika, Pilu, & Papageorghiou, 2009). Se trata por tanto de un diagnóstico provisional de exclusión.

La ventriculomegalia aislada representa un dilema diagnóstico, ya que una ventriculomegalia leve puede ser un hallazgo aparentemente benigno, pero también puede estar asociada con anomalías cromosómicas, (LHR de 9 para trisomía 21) infecciones congénitas, (citomegalovirus y toxoplasmosis principalmente) accidentes vasculares cerebrales o hemorragia, o bien ser la punta del iceberg de otras anomalías cerebrales como las malformaciones del desarrollo cortical (Toi et al, 2009) así como de anomalías extracerebrales fetales; incluso podría tener implicaciones en relación con el neurodesarrollo a largo plazo.

Algunas de estas malformaciones pueden ser fácilmente reconocibles en la exploración de rutina, como por ejemplo, los defectos abiertos del tubo neural. Sin embargo, otras malformaciones, como la patología del cuerpo calloso o especialmente las MDC, pueden ser más difíciles de detectar. Por ello, las gestaciones en las que se detecte una

ventriculomegalia leve se podrían beneficiar de la remisión a un centro con un mayor nivel de experiencia en la evaluación de la ecografía fetal. (Figura 140)

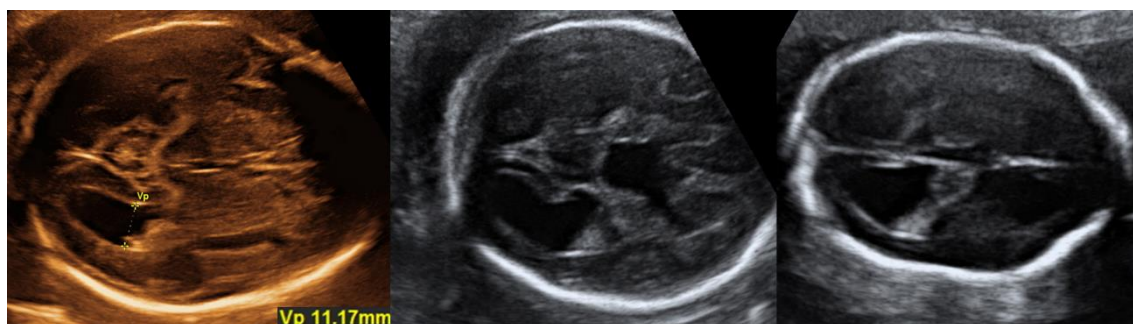


Figura 140. Izquierda. Ventriculomegalia leve aislada. Centro: Ventriculomegalia asociada a una anomalía de la línea media y malformación del desarrollo cortical. Derecha. Ventriculomegalia en un caso asociado a un defecto abierto del tubo neural. Fuente: Creado a partir de la biblioteca de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

Es más, cuando clasificamos una ventriculomegalia como aparentemente aislada, la tasa de anomalías asociadas no detectadas en el momento del primer examen (tasa de falsos negativos) es del 12,8% aproximadamente, y aunque este porcentaje dependerá del protocolo utilizado en el momento de la evaluación inicial, los padres deberían ser informados de que existen limitaciones en la capacidad de la ecografía en la verdadera diferenciación de una ventriculomegalia aislada o asociada con anomalías inicialmente ocultas. (Melchiorre et al., 2009)

Los factores pronósticos más importantes que se han descrito ante una ventriculomegalia leve aislada son la asociación con otras anomalías no detectadas en la primera exploración (12% aproximadamente) y la progresión de la dilatación ventricular (que sucede en el 16% aproximadamente), aunque ambos son diagnósticos retrospectivos.

Algunos autores han sugerido que las mediciones de más de 12 mm pueden estar asociadas con un peor pronóstico, pero no hay pruebas sólidas que apoyen esto y aunque el sexo masculino se pensaba que se asocia con un pronóstico algo mejor, este efecto no fue significativo en el análisis de Melchiorre et al. (2009)

Por todo lo expuesto, es importante el seguimiento ecográfico y debería considerarse la realización de una resonancia magnética en el tercer trimestre de gestación.

En este contexto, hemos tratado de estudiar de qué manera se comporta la profundidad de la ínsula en fetos con ventriculomegalia aislada y si pudieran existir diferencias en la valoración de la cisura de Silvio (PI y PS) en fetos con una ventriculomegalia aparentemente aislada con respecto a los que tienen una medida normal del ventrículo lateral, estudiando una población de 61 fetos con ventriculomegalia aislada.

Hemos encontrado también una buena correlación entre la edad gestacional y el valor de PI y PS en este grupo, aunque el coeficiente de correlación r ha sido algo menor con respecto al grupo de gestación de curso normal. (Tabla 39)

Tabla 39.

Coefficientes de correlación de la profundidad de la ínsula (PI) y de la profundidad de la cisura de Silvio (PS) con la edad gestacional en fetos con ventriculomegalia aislada. $n=61$

	r	R²	p
Profundidad de la ínsula (PI)	0.893**	0.794	P < 0.01
Profundidad de la cisura de Silvio (PS)	0.758**	0.575	P < 0.01

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

También es importante señalar que la relación con el resto de los parámetros biométricos fetales así como con otras estructuras del SNC se mantuvo, si bien con un coeficiente de correlación r también algo menor con respecto al grupo de gestación de curso normal.

En cuanto a si existen diferencias en función del sexo, en nuestra serie, aunque encontramos medias algo mayores en mujeres con respecto a varones tanto de la PI como de la PS, el análisis de la varianza, no mostró diferencias significativas en la medida de ambas entre este grupo de fetos y los que tenían un desarrollo normal de la gestación. (Tabla 40)

Tabla 40.

Diferencias de la PI y PS según el sexo fetal en la población de fetos con ventriculomegalia.

SEXO	Sexo	N	Media	D. típica	t	IC 95% Diferencia de medias Intervalos de confianza Superior Inferior
Profundidad ínsula (PI)	V	41	21.532	3.0041	-2.174	-3.4672 -0.1430
	M	19	23.337	2.9646		
Profundidad cisura de Silvio (PS)	V	41	11.6944	2.76948	-0.817	-2.06686 0.86827
	M	19	12.2937	2.33292		

Este resultado obtenido en nuestro estudio, no estaría en consonancia con la idea que se ha postulado acerca de que el aumento del tamaño del ventrículo produciría un aplanamiento en la profundidad de las cisuras. (Toi, Chitayat & Blaser, 2009)

Sí hemos encontrado en nuestro estudio una mayor prevalencia de varones con respecto a mujeres en la población de fetos con ventriculomegalia, lo que concuerda con lo descrito en la bibliografía acerca de que el tamaño del ventrículo lateral es algo mayor en varones con respecto a las mujeres. (Kivilevitch et al., 2010)

Por otro lado, aunque se ha establecido que en las MDC y en casos de lisencefalia, puede existir una ventriculomegalia leve, probablemente la baja prevalencia de estos trastornos podría justificar que no hayamos encontrado relación entre la ventriculomegalia aislada y la profundidad de la ínsula en este trabajo.

No obstante, la gravedad de las MDC, nos debería llevar a su despistaje en casos de una ventriculomegalia aparentemente aislada y en este sentido, la valoración de las cisuras es un elemento fundamental y en concreto, la cisura de Silvio podría ser el elemento inicial de esta valoración por su accesibilidad desde un punto de vista ecográfico.

Otro aspecto importante es la valoración de las cisuras en casos de agenesia del cuerpo calloso (ACC). La ACC es una malformación que pocas veces aparece de forma aislada y una de las anomalías que más frecuentemente se asocian a ella son las alteraciones de la sulcación que con frecuencia pueden ir asociadas a patología sindrómica hasta en el 42% de casos. (Tang et al, 2010)

Sabemos que es posible el diagnóstico prenatal de la ACC en la ecografía de rutina donde los signos indirectos visibles en el corte axial del cerebro, son fundamentales e incluyen la ausencia del cavum septi pellucidi, la colpocefalia, la dilatación del tercer ventrículo y el aumento de la separación del espacio interhemisférico. (Figura141)

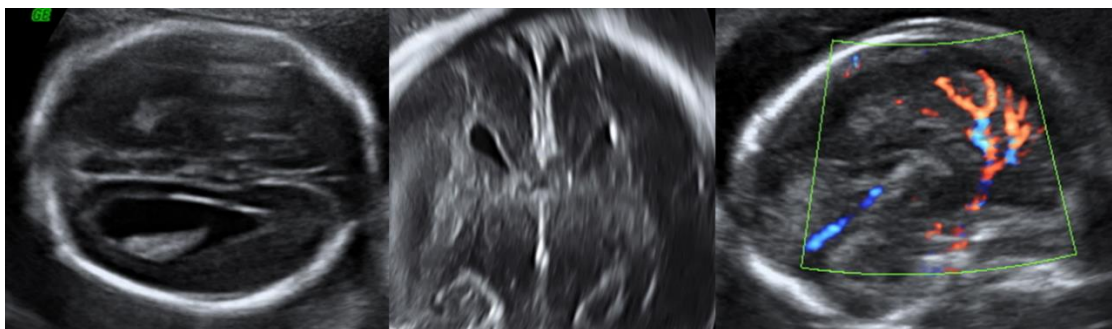


Figura 141. Signos indirectos de agenesia de cuerpo calloso en cortes axial, coronal y sagital en la ecografía cribada de semana 20. Creado a partir de la biblioteca de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

También conocemos que el pronóstico de la ACC empeora cuando se detectan anomalías asociadas. (Francesco, Maria-Edgarda, Giovanni, Dandolo & Giulio, 2006) Hay trabajos que reportan un resultado postnatal a largo plazo mayoritariamente favorable cuando no hay malformaciones asociadas, con una inteligencia dentro del rango normal en casi tres cuartas partes de los niños, aunque con frecuencia presentaron dificultades de aprendizaje leves, (Moutard et al, 2012) por lo que esto enfatiza la necesidad de una valoración prenatal completa.

A pesar de todo lo expuesto, en la revisión realizada para esta tesis, no se han encontrado trabajos que evalúen el desarrollo de las cisuras en estudios de ecografía prenatal ante la

presencia de una ACC. Hay series de RMN que reportan una asociación entre ACC y anomalías de la sulcación de hasta el 80% (Tang et al, 2010) siendo algo menor en otros estudios, aunque también frecuente, comunicándose asociación hasta del 50% (Hettis, Sherr, Chao, Gobuty & Barkovich, 2006)

Entre las teorías que postulan la formación de los surcos del cerebro se cree que pudiera estar relacionada con la tensión ejercida sobre la corteza en desarrollo por las conexiones axonales, incluidas las conexiones intracorticales. (Van Essen, 1997) Sobre la base de esta teoría de plegado cortical, es posible que la ausencia de conexiones normales entre hemisferios y la formación de conexiones aberrantes dentro del mismo hemisferio (haces de Probst) se pudiera retrasar la formación de los surcos de forma primaria y quizás incluso contribuir a una morfología sulcal anormal.

Esto podría justificar, entre otras posibles causas como los factores genéticos (Rakik, 2009) o los ambientales, (Dubois et al., 2008) la frecuente asociación entre la ACC y las anomalías de la sulcación. En este sentido, algunos autores informan que el retraso en la sulcación que es frecuente encontrar en fetos con ACC aislada en el tercer trimestre, no debería implicar en sí misma una anomalía cerebral adicional. (Warren, Connolly & Griffiths, 2010)

En nuestros resultados, el test no paramétrico para muestras independientes puso de manifiesto la existencia de diferencias significativas en las mediciones realizadas en la profundidad de la ínsula en el grupo de fetos con ACC entre la semana 19 a 22 (n=9) con un nivel de significancia $p < 0.05$, ya que presentaban una profundidad de la ínsula (PI) significativamente mayor. No obstante, se trata de una serie corta y es conveniente tomar estos resultados con cautela, aunque efectivamente, serían concordantes con las evidencias descritas sobre una posible sulcación anormal.

El último grupo en el que se ha considerado la evaluación de la cisura de Silvio ha sido en fetos con diagnóstico ecográfico prenatal de un defecto abierto del tubo neural, por ser una de las malformaciones con más prevalencia en la patología del SNC, ya que se estima en 1 de cada 1000 recién nacidos vivos. Se ha tratado de evaluar cómo se comporta la cisura de Silvio desde un punto de vista ecográfico en este tipo de patologías.

La espina bífida abierta (EBA) con mielomeningocele es una malformación congénita en la que uno o varios arcos vertebrales posteriores no se fusionan correctamente durante la gestación de modo que las meninges y la médula espinal quedan sin protección ósea.

La malformación de Arnold-Chiari tipo II agrupa la cascada de eventos que se desencadenan en la mayoría de EBA y que se manifiesta ecográficamente por el signo del limón y el signo de la banana: la herniación del cordón medular por el defecto vertebral produce una hipotensión en el espacio subaracnoideo que provoca un desplazamiento caudal del cerebelo y del tronco encefálico a través del foramen magnum que oblitera la cisterna magna, produce hidrocefalia obstructiva y origina una deformación característica del cerebelo. (Figura 142) Sin embargo, salvo la ventriculomegalia que se observa prenatalmente en el 70% de los casos de EBA, poco se ha descrito en el estudio ecográfico prenatal sobre el desarrollo del cerebro o sobre los hallazgos a nivel cerebral que pueden acontecer asociados a la malformación de Arnold-Chiari tipo II.

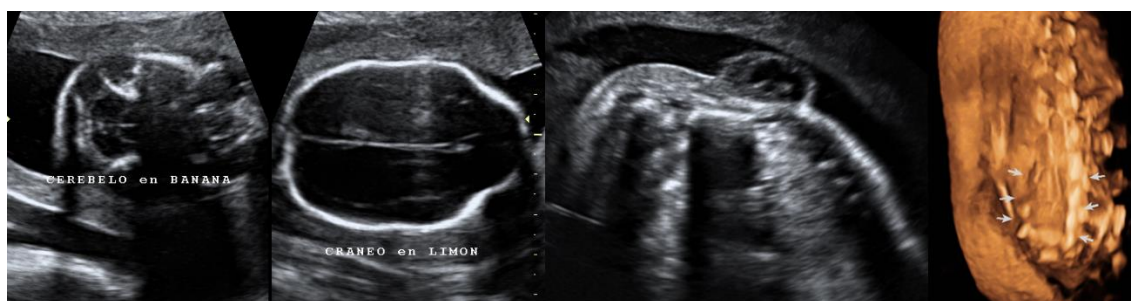


Figura 142. Signos indirectos y directos de defecto abierto del tubo neural en cortes axial y sagital en la ecografía de cribado de semana 20. Derecha, reconstrucción 3D en superficie del plano coronal. Fuente: Creado a partir de la biblioteca de imágenes del programa View-Point. C. Gutenberg.

No obstante, se han descrito anomalías corticales, incluyendo tanto la verdadera displasia cortical como la corteza histológicamente normal con aspecto macroscópico anormal. Gilbert et al. (1986) encuentran laminación cortical desordenada en más de la mitad de casos de pacientes con disrafismo espinal, encontrando polimicrogiria en el 40% de casos. Contrariamente, se ha descrito aspecto macroscópico anormal de la corteza con histología normal. (McLendon, Crain, Oakes, & Burger, 1984) Este patrón cortical anormal, que se ha denominado estenogiria, describe pequeños pliegues, muy próximos entre sí, y también han sido observados por otros autores. (Kawamura et al.; 2001)

Más recientemente, se ha descrito una alteración en la morfología de la lámina tectal, que adopta una forma puntiaguda y que se ha relacionado con déficit de la atención y orientación. También se ha descrito un retraso en la maduración de la sustancia blanca, con una menor visualización de tractos, disminución de la anisotropía fraccional y una menor mielinización, con una mayor frecuencia de patología callosa.

Finalmente, se han descrito alteraciones a nivel de la corteza cerebral de manera que ésta es más delgada en algunas zonas (regiones posteriores) y más gruesa en otras, (regiones frontales) (Juraneck, & Salman, 2010) sin embargo, esto es compensado con una menor complejidad de giración en las zonas más gruesas y un mayor índice de giración en las zonas más adelgazadas de la corteza. (Schaer et al., 2008)

Tras lo expuesto, se ha tratado de evaluar si es posible la visualización de la cisura de Silvio en los cortes básicos axiales en fetos con EBA, para comprobar su comportamiento en este grupo de fetos.

Sin embargo, de los 10 casos revisados en nuestro estudio, solo fue posible la evaluación de la CS en 1 caso, en el que además, ésta aparecía más pequeña con respecto a la edad gestacional. (Figura 143) Estos hallazgos, fueron valorados por un operador y por otros

dos operadores expertos cegados para el primero, donde coincidían en que los videos y volúmenes eran de calidad suficiente como para haber identificado la cisura de Silvio de haber estado visible.

Por ello, en base a nuestros resultados, pensamos que la CS no es un buen marcador ecográfico de desarrollo de la corteza cerebral en fetos con EBA.

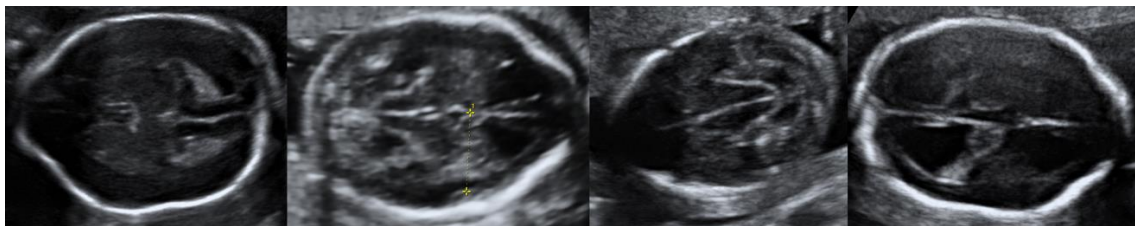


Figura 143. Cortes axiales de cráneo en fetos con diagnóstico de defecto abierto del tubo neural, en los que no es posible una visualización correcta de la cisura de Silvio, excepto en la segunda imagen, donde se identifica una cisura de Silvio más pequeña de lo que correspondería a la edad gestacional. (Amenorrea y biometría acordes a 19 semanas de gestación y cisura de Silvio con aspecto de unas 16 semanas)

Finalmente, las tablas de percentiles de la PI y PS mostradas en este estudio, se construyeron a partir de mediciones realizadas a partir de estudios ecográficos de rutina del segundo y tercer trimestre de la gestación, en los cortes básicos axiales obtenidos por vía transabdominal, que son los planos de ultrasonido estándar utilizados para realizar la biometría de rutina, y este aspecto, facilitaría su incorporación a la práctica clínica diaria de los ecografistas que no tienen una formación especial en neurosonografía o en exploración transvaginal. Esta apreciación, realizada ya en el estudio de Alonso et al, 2010, es superponible a este estudio.

A pesar de ello, las guías básicas vigentes internacionales de la ISUOG, no contemplan aún la valoración de la cisura de Silvio en el plano axial. (ISOG 2007) Por otro lado, pensamos que la identificación de la cisura de Silvio y su evaluación es factible en la

ecografía 2D de rutina, sin aumentar el tiempo dedicado a la exploración o la necesidad de realizar un abordaje transvaginal.

Este aspecto ha tratado de ser valorado en este trabajo a través de un cuestionario que se realizó a especialistas que realizan ecografías de cribado, encontrando que el 96% opinaba que la CS podría ser implementada en el estudio ecográfico básico del segundo trimestre de la gestación. De hecho, el 78% de los especialistas encuestados ya la valora actualmente en la ecografía de cribado.

Este trabajo, presenta algunas limitaciones que pueden ser importantes: No disponemos de datos postnatales como imágenes de diagnóstico, (resonancia magnética o ecografía postnatal) o bien una evaluación del neurodesarrollo postnatal, para confirmar la normal evolución tras el nacimiento en el grupo de gestación de curso normal y aunque se pudo completar el seguimiento en algunos de los casos que presentaban una ventriculomegalia aislada, todos con buen resultado perinatal, éste no ha sido un número significativo de casos como para haber sido tenido en consideración.

Tampoco se ha podido realizar un seguimiento de todos los casos de ACC (ya sea por estudios postmortem o por imágenes posnatales) para confirmar el diagnóstico o la ausencia o asociación a otras anomalías cerebrales. Sin embargo, creemos que el diagnóstico fundamental de la ACC no hubiera cambiado en ninguno de nuestros casos, por la alta sensibilidad y especificidad de la literatura para el diagnóstico ecográfico de esta condición y porque todos los casos habían sido revisados por un operador experto.

Otra limitación podría ser que no hemos evaluado en nuestros objetivos de este estudio el aspecto cualitativo de la cisura de Silvio, es decir, su morfología en relación a la edad gestacional. Sin embargo, y aunque es un aspecto fundamental de su estudio, esta cuestión

ha sido ampliamente abordada en la bibliografía, quedando bien establecido que entre 15 y 17 semanas, presenta una hendidura con margen suave, que se van haciendo obtusos en el sitio del surco circular en desarrollo entre 17 y 20 semanas y que cambian a ángulos agudos después de la 24 semana de gestación. (Toi et al, 2004) Un paso más en esta valoración morfológica, es el score que propuso Quarello (2008).

En cualquier caso, si se realizara una valoración cuantitativa en la ecografía de cribado, inevitablemente debe realizarse un corte axial que permita una buena visualización de la cisura de Silvio por lo que invariablemente, habrá de verse su morfología y podrá ser relacionada con la edad gestacional, por lo que se familiarizaría al especialista con esta estructura de la corteza cerebral.

Por otro lado, el abordaje transvaginal se utiliza generalmente para el estudio neurosonográfico fetal avanzado o ante la sospecha de un defecto en el SNC para mejorar la visualización de la anatomía, así como la visualización con respecto a la vía abdominal cuando el feto esté en una presentación cefálica. Sin embargo, la ecografía transvaginal no es un procedimiento estándar en la ecografía de rutina, probablemente porque incrementa el tiempo de exploración y porque no está ampliamente disponible en términos tanto de tecnología (sondas vaginales de alta frecuencia) como de la formación que requiere el reconocimiento de las estructuras. Es por esto, que este trabajo se ha realizado a partir de estudios ecográficos que se realizaron por vía transabdominal, aun asumiendo que la visualización de las estructuras anatómicas, especialmente en el segundo trimestre inicial así como en el tercer trimestre tardío en presentación cefálica metida en pelvis, pudiera ser de peor definición en comparación a un abordaje transvaginal.

Otra limitación puede ser no haber utilizado en la valoración de la cisura de Silvio en el grupo de gestaciones de curso normal, el uso de neurosonografía 3 D, ya que algunos

trabajos de la bibliografía establecen su superioridad cuando se compara la precisión del diagnóstico y la visualización de estructuras del SNC utilizando imágenes en 3D con respecto a la imagen 2 D. (Wang et al, 2000) Además, la ecografía 3D nos permite asegurar un plano axial perfectamente alineado con los otros dos planos del espacio (planos ortogonales). Sin embargo, la mayoría de estos trabajos realizan una adquisición del volumen por vía transvaginal, lo que incrementa la definición de las estructuras intracraneales. (Pooh & Pooh, 2001)

Por otro lado, algunos autores describen y defienden el uso de la ecografía 3D por vía transabdominal para realizar neurosonografía fetal, donde comentan que ésta es factible para el examen del cerebro fetal, (Correa et al., 2006) y de hecho, la cisura de Silvio la visualizan en este estudio en el 65% de los fetos en 16 a 17 semanas de gestación.

Sin embargo, la tecnología de ecografía 3 D, no está disponible en muchos centros o bien no se tiene el entrenamiento necesario para obtener su máximo rendimiento, motivo por el que uno de los objetivos de este trabajo ha sido el de obtener la valoración de la cisura de Silvio en los cortes básicos axiales que se realizan en la ecografía de rutina por vía transabdominal.

Otra limitación podría ser el hecho de no haber incluido el hemisferio proximal del cerebro del feto en la valoración de la ínsula, ya que esto podría haber permitido valorar asimetría de forma individualizada en cada feto. Sin embargo, es un hecho descrito que este hemisferio proximal a la sonda, cuando realizamos un abordaje transabdominal, está parcialmente oscurecido por los artefactos de reverberación. (Pilu & Nicolaidis, 1999) por lo que a pesar de esta consideración, se ha estimado realizar la medición en el hemisferio que ofrece una mejor visualización de las estructuras intracraneales, en este caso, el distal a la sonda.

Un sesgo que podría ser considerado en la población de gestaciones normales, es que no se ha considerado un criterio de exclusión el haber evaluado al mismo feto en dos o más ocasiones en ese embarazo, lo que sí se consideró para los fetos con ventriculomegalia. Aunque ha sido un número escaso de casos, creemos que al tratarse de gestaciones de curso normal que cumplieran los criterios de inclusión expuestos, no debieran haber supuesto un motivo de sesgo.

Finalmente y como reflexión, al igual que con la aplicación de cualquier nueva técnica, se insta a la precaución antes de aplicar los resultados de este trabajo en práctica clínica.

Para concluir esta discusión, transmitir dos ideas:

1. La evaluación sistemática en la ecografía 2D de cribado de la cisura de Silvio, familiarizaría a los especialistas que realizan ecografía con esta estructura anatómica y podría incrementar la sensibilidad en el diagnóstico de las anomalías de la migración neuronal así como de las MDC.
2. Se recomienda cautela antes de aplicar los resultados de este trabajo en práctica clínica, siendo conveniente familiarizarse con las mediciones de la PI y la PS en población normal y que estos resultados sean comprobados por otros estudios antes de aplicarlo a fetos con posibles anomalías, así como discutir los posibles hallazgos en un entorno multidisciplinario.

VII. CONCLUSIONES

En función de los resultados obtenidos en nuestro estudio, podríamos concluir:

1. La profundidad de la ínsula (PI) aumenta significativamente con el desarrollo de la gestación, observado una correlación significativa entre la profundidad de la ínsula y la edad gestacional como demuestra un coeficiente de correlación de Pearson r de 0.984, $p < 0.01$ que es elevado.
2. La profundidad de la cisura de Silvio (PS) aumentó significativamente con el desarrollo de la gestación observado una correlación significativa entre la profundidad de la cisura de Silvio y la edad gestacional como demuestra un coeficiente de correlación de Pearson r de 0.914, $p < 0.01$ que es elevado.
3. Encontramos una correlación significativa elevada entre la profundidad de la ínsula y los parámetros que se evalúan en la biometría fetal: el diámetro biparietal, el diámetro fronto-occipital, la circunferencia cefálica, el perímetro abdominal y la longitud del fémur.
4. La correlación entre la profundidad de la ínsula (PI) y la edad gestacional fue superior en nuestro estudio a la que mostraron otros parámetros de la biometría fetal como el diámetro biparietal, la circunferencia cefálica o la longitud del fémur y superior al de la profundidad de la cisura de Silvio (PS)

5. El análisis de variabilidad de ambas medidas (PI y PS) por uno o dos operadores mostró un buen ajuste en el modelo de Bland y Altman.
6. No hemos encontrado diferencias en nuestro estudio en función del sexo fetal o de la lateralidad en la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio: profundidad de la ínsula y profundidad de la cisura de Silvio.
7. Hemos encontrado una correlación baja aunque significativa de algunas características maternas (peso e índice de masa corporal) con la valoración cuantitativa de la cisura de Silvio: profundidad de la ínsula y profundidad de la cisura de Silvio.
8. Encontramos una correlación significativa elevada entre la profundidad de la ínsula con algunas mediciones de estructuras del SNC: el diámetro transversal del cerebelo, el cuerpo calloso y la cisterna magna.
9. No hemos encontrado diferencias significativas en la evaluación cuantitativa de la cisura de Silvio en los fetos que presentan una ventriculomegalia aislada cuando se comparó con la obtenida en gestaciones de curso normal.
10. Hemos encontrado diferencias significativas en la profundidad de la ínsula en un grupo de fetos con agenesia de cuerpo calloso cuando se comparó con la obtenida en gestaciones de curso normal.

11. La cisura de Silvio no es valorable en la mayoría de fetos estudiados con un defecto abierto del tubo neural que presentan ventriculomegalia, por lo que no es un buen marcador ecográfico en estos casos.
12. La mayoría de especialistas encuestados ya valoran alguna cisura en la ecografía de cribado y más de la mitad creen que las guías internacionales actuales recomiendan ya realizar algún tipo de evaluación de las cisuras en la ecografía de cribado.
13. El buen ajuste en el análisis de variabilidad intra e interoperador y la ausencia de diferencias significativas en nuestro estudio en función del sexo fetal, la lateralidad así como la baja correlación con ciertas características maternas, creemos que confieren a la medida de la profundidad de la ínsula unas características que podrían facilitar su inclusión en la ecografía de cribado.
14. En opinión de los especialistas encuestados, la valoración ecográfica de la cisura de Silvio sería implementable en la ecografía de cribado del segundo trimestre.

IX. BIBLIOGRAFÍA

- Abramowicz, J. S., Kossoff, G., Marsal, K., & Ter Haar, G. (2003). Safety statement, 2000 (reconfirmed 2003). *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 21(1), 100-100.
- Achiron, R., & Achiron, A. (2001). Development of the human fetal corpus callosum: a high-resolution, cross-sectional sonographic study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 18(4), 343-347.
- Alfirevic, Z., Stampalija, T., & Gyte, G. M. (2013). Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*, 11.
- Alonso, I., Borenstein, M., Grant, G., Narbona, I., & Azumendi, G. (2010). Depth of brain fissures in normal fetuses by prenatal ultrasound between 19 and 30 weeks of gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 36(6), 693-699.
- Alves, C. M. S., Júnior, E. A., Nardoza, L. M. M., Goldman, S. M., Martinez, L. H., Martins, W. P., & Moron, A. F. (2013). Reference ranges for fetal brain fissure development on 3-dimensional sonography in the multiplanar mode. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 32(2), 269-277.
- Armstrong, E., Schleicher, A., Omran, H., Curtis, M., & Zilles, K. (1995). The ontogeny of human gyrification. *Cerebral Cortex*, 5(1), 56-63.
- Bader, R. S., Chitayat, D., Kelly, E., Ryan, G., Smallhorn, J. F., Toi, A., & Hornberger, L. K. (2003). Fetal rhabdomyoma: prenatal diagnosis, clinical outcome, and incidence of associated tuberous sclerosis complex. *The Journal of pediatrics*, 143(5), 620-624.

- Bland, J. M., & Altman, D. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The lancet*, 327(8476), 307-310.
- Barkovich, A. J., Kuzniecky, R. I., Dobyns, W. B., Jackson, G. D., Becker, L. E., & Evrard, P. (1996). A classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics*, 27(2), 59-63.
- Barkovich, A. J., & Peacock, W. (1998). Sublobar dysplasia. A new malformation of cortical development. *Neurology*, 50(5), 1383-1387.
- Barkovich, A. J. (2000). Morphologic characteristics of subcortical heterotopia: MR imaging study. *American Journal of Neuroradiology*, 21(2), 290-295.
- Barkovich, A. J., Guerrini, R., Kuzniecky, R. I., Jackson, G. D., & Dobyns, W. B. (2012). A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain*, 135(5), 1348-1369.
- Barresi, R., & Campbell, K. P. (2006). Dystroglycan: from biosynthesis to pathogenesis of human disease. *Journal of cell science*, 119(2), 199-207.
- Bault, J. P., & Loeuillet, L. (2015). Ultrasound Images of the Normal Brain. In *The Normal and Pathological Fetal Brain* (pp. 7-62). Springer International Publishing.
- Benoist, G., Salomon, L. J., Mohlo, M., Suarez, B., Jacquemard, F., & Ville, Y. (2008). Cytomegalovirus-related fetal brain lesions: comparison between targeted ultrasound examination and magnetic resonance imaging. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 32(7), 900-905.

- Bingham, P. M., Zimmerman, R. A., McDonald-McGinn, D., Driscoll, D., Emanuel, B. S., & Zackai, E. (1997). Enlarged Sylvian fissures in infants with interstitial deletion of chromosome 22q11. *American journal of medical genetics*, 74(5), 538-543.
- Blaas, H. G. K., & Eik-Nes, S. H. (2008). Sonographic development of the normal foetal thorax and abdomen across gestation. *Prenatal diagnosis*, 28(7), 568-580.
- Blaas, H. G., & Eik-Nes, S. H. (2009). Sonoembryology and early prenatal diagnosis of neural anomalies. *Prenatal diagnosis*, 29(4), 312-325.
- Blondiaux, E., & Garel, C. (2013). Fetal cerebral imaging—ultrasound vs. MRI: an update. *Acta Radiologica*, 54(9), 1046-1054.
- Blümcke, I., Thom, M., Aronica, E., Armstrong, D. D., Vinters, H. V., Palmini, A., & Spreafico, R. (2011). The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission1. *Epilepsia*, 52(1), 158-174.
- Bornstein, E., Monteagudo, A., Santos, R., Keeler, S. M., & Timor-Tritsch, I. E. (2010). A systematic technique using 3-dimensional ultrasound provides a simple and reproducible mode to evaluate the corpus callosum. *American journal of obstetrics and gynecology*, 202(2), 201-e1.
- Bronshtein, M., Gover, A., & Zimmer, E. Z. (2002). Sonographic definition of the fetal situs. *Obstetrics & Gynecology*, 99(6), 1129-1130.

- Brouwer, M. J., De Vries, L. S., Pistorius, L., Rademaker, K. J., Groenendaal, F., & Benders, M. J. (2010). Ultrasound measurements of the lateral ventricles in neonates: why, how and when? A systematic review. *Acta Paediatrica*, 99(9), 1298-1306.
- Cagneaux, M., & Guibaud, L. (2013). From cavum septi pellucidi to anterior complex: how to improve detection of midline cerebral abnormalities. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 42(4), 485-486.
- Carvalho, J. S., Allan, L. D., Chaoui, R., Copel, J. A., DeVore, G. R., Hecher, K., & Yagel, S. (2013). ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 41(3), 348-359.
- Cohen-Sacher, B., Lerman-Sagie, T., Lev, D., & Malinger, G. (2006). Sonographic developmental milestones of the fetal cerebral cortex: a longitudinal study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 27(5), 494-502.
- Comas, C., Azumendi, G., Alonso, I., Herrero, J. R., Romero, M., Anderica, J., & Hidalgo, R. (2006). P09. 13 Two-and three-dimensional sonographic and MRI assessment in a case of neck masses. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 28, 512-614.
- Cormand, B., Pihko, H., Bayes, M., Valanne, L., Santavuori, P., Talim, B. & Lehesjoki, A. E. (2001). Clinical and genetic distinction between Walker–Warburg syndrome and muscle–eye–brain disease. *Neurology*, 56(8), 1059-1069.

- Correa, F. F., Lara, C., Bellver, J., Remohi, J., Pellicer, A., & Serra, V. (2006). Examination of the fetal brain by transabdominal three-dimensional ultrasound: potential for routine neurosonographic studies. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 27(5), 503-508.
- Curry, C. J., Lammer, E. J., Nelson, V., & Shaw, G. M. (2005). Schizencephaly: heterogeneous etiologies in a population of 4 million California births. *American journal of medical genetics Part A*, 137(2), 181-189.
- Chapman, T., Matesan, M., Weinberger, E., & Bulas, D. I. (2010). Digital atlas of fetal brain MRI. *Pediatric radiology*, 40(2), 153-162.
- Chen, C. Y., Zimmerman, R. A., Faro, S., Parrish, B., Wang, Z., Bilaniuk, L. T., & Chou, T. Y. (1996). MR of the cerebral operculum: abnormal opercular formation in infants and children. *American journal of neuroradiology*, 17(7), 1303-1311.
- Chervenak, F. A., Skupski, D. W., Romero, R., Myers, M. K., Smith-Levitin, M., Rosenwaks, Z., & Thaler, H. T. (1998). How accurate is fetal biometry in the assessment of fetal age? *American journal of obstetrics and gynecology*, 178(4), 678-687.
- Chi, J. G., Dooling, E. C., & Gilles, F. H. (1977). Gyral development of the human brain. *Annals of neurology*, 1(1), 86-93.
- Garel, C., Chantrel, E., Elmaleh, M., Brisse, H., & Sebag, G. (2003). Fetal MRI: normal gestational landmarks for cerebral biometry, gyration and myelination. *Child's Nervous System*, 19(7-8), 422-425.
- Garel, C. (2004). The role of MRI in the evaluation of the fetal brain with an emphasis on biometry, gyration and parenchyma. *Pediatric radiology*, 34(9), 694-699.

- Gilbert, J. N., Jones, K. L., Rorke, L. B., Chernoff, G. F., & James, H. E. (1986). Central nervous system anomalies associated with meningomyelocele, hydrocephalus, and the Arnold-Chiari malformation: reappraisal of theories regarding the pathogenesis of posterior neural tube closure defects. *Neurosurgery*, 18(5), 559-564.
- Glenn, O. A., Goldstein, R. B., Li, K. C., Young, S. J., Norton, M. E., Busse, R. F., & Barkovich, A. J. (2005). Fetal magnetic resonance imaging in the evaluation of fetuses referred for sonographically suspected abnormalities of the corpus callosum. *Journal of ultrasound in medicine*, 24(6), 791-804.
- Griffiths, P. D., Paley, M. N., Widjaja, E., Taylor, C., & Whitby, E. H. (2005). Science, medicine, and the future: In utero magnetic resonance imaging for brain and spinal abnormalities in fetuses. *BMJ: British Medical Journal*, 331(7516), 562.
- Guibaud, L., Selleret, L., Larroche, J. C., Buenerd, A., Alias, F., Gaucherand, P., ... & Pracros, J. P. (2008). Abnormal Sylvian fissure on prenatal cerebral imaging: significance and correlation with neuropathological and postnatal data. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 32(1), 50-60.
- Guibaud, L. (2009). Fetal cerebral ventricular measurement and ventriculomegaly: time for procedure standardization. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 34(2), 127-130.
- De Catte, L., De Keersmaecker, B., & Claus, F. (2012). Prenatal Neurologic Anomalies. *Pediatric Drugs*, 14(3), 143-155.
- De Vries, J. I. P., & Fong, B. F. (2006). Normal fetal motility: an overview. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 27(6), 701-711.

- De Vries, P. J. (2010). Targeted treatments for cognitive and neurodevelopmental disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurotherapeutics*, 7(3), 275-282.
- Diaz, A. L., & Gleeson, J. G. (2009). The molecular and genetic mechanisms of neocortex development. *Clinics in perinatology*, 36(3), 503-512.
- Dorovini-Zis, K., & Dolman, C. L. (1977). Gestational development of brain. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 101(4), 192-195.
- Droulle, P., Gaillet, J., & Schweitzer, M. (1983). [Maturation of the fetal brain. Echoanatomy: normal development, limits and value of pathology]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*, 13(3), 228-236.
- Dubois, J., Benders, M., Cachia, A., Lazeyras, F., Leuchter, R. H. V., Sizonenko, S. V. & Hüppi, P. S. (2008). Mapping the early cortical folding process in the preterm newborn brain. *Cerebral Cortex*, 18(6), 1444-1454.
- Egaña-Ugrinovic, G., Sanz-Cortes, M., Figueras, F., Bargalló, N., & Gratacós, E. (2013). Differences in cortical development assessed by fetal MRI in late-onset intrauterine growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*, 209(2), 126-e1.
- Egaña-Ugrinovic, G., Sanz-Cortes, M., Figueras, F., Couve-Perez, C., & Gratacos, E. (2014). Fetal MRI insular cortical morphometry and its association with neurobehavior in late-onset small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 44(3), 322-329.
- Ferland, R. J., Batiz, L. F., Neal, J., Lian, G., Bundock, E., Lu, J. & Sheen, V. L. (2009). Disruption of neural progenitors along the ventricular and subventricular zones in periventricular heterotopia. *Human molecular genetics*, 18(3), 497-516.

- Filly, R. A., Cardoza, J. D., Goldstein, R. B., & Barkovich, A. J. (1989). Detection of fetal central nervous system anomalies: a practical level of effort for a routine sonogram. *Radiology*, 172(2), 403-408.
- Figo, W.G.O.B.P. & In, M.F.M. (2015). Best practice in maternal-fetal medicine. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 128(1), 80.
- Fong, K. W., Ghai, S., Toi, A., Blaser, S., Winsor, E. J. T., & Chitayat, D. (2004). Prenatal ultrasound findings of lissencephaly associated with Miller–Dieker syndrome and comparison with pre-and postnatal magnetic resonance imaging. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 24(7), 716-723.
- Francesco, P., Maria-Edgarda, B., Giovanni, P., Dandolo, G., & Giulio, B. (2006). Prenatal diagnosis of agenesis of corpus callosum: what is the neurodevelopmental outcome?. *Pediatrics international*, 48(3), 298-304.
- Gaglioti, P., Danelon, D., Bontempo, S., Mombro, M., Cardaropoli, S., & Todros, T. (2005). Fetal cerebral ventriculomegaly: outcome in 176 cases. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 25(4), 372-377.
- Gagnon, R., Morin, L., Bly, S., Butt, K., Cargill, Y. M., Denis, N., ... & Roggensack, A. (2009). Guidelines for the management of vasa previa. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC= Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC*, 31(8), 748-760.
- Gamzu, R., Achiron, R., Hegesh, J., Weiner, E., Tepper, R., Nir, A., & Zimmer, E. (2002). Evaluating the risk of tuberous sclerosis in cases with prenatal diagnosis of cardiac rhabdomyoma. *Prenatal diagnosis*, 22(11), 1044-1047.

- Garel, C., & Alberti, C. (2006). Coronal measurement of the fetal lateral ventricles: comparison between ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 27(1), 23-27.
- Gedikbasi, A., Yildirim, G., Saygi, S., Arslan, O., Gul, A., & Ceylan, Y. (2009). Prenatal diagnosis of schizencephaly with 2D-3D sonography and MRI. *Journal of Clinical Ultrasound*, 37(8), 467-470.
- Ghai, S., Fong, K. W., Toi, A., Chitayat, D., Pantazi, S., & Blaser, S. (2006). Prenatal US and MR Imaging Findings of Lissencephaly: Review of Fetal Cerebral Sulcal Development 1. *Radiographics*, 26(2), 389-405.
- Gindes, L., Malach, S., Weisz, B., Achiron, R., Leibovitz, Z., & Weissmann-Brenner, A. (2015). Measuring the perimeter and area of the Sylvian fissure in fetal brain during normal pregnancies using 3-dimensional ultrasound. *Prenatal diagnosis*, 35(11), 1097-1105.
- Glenn, O. A., & Barkovich, A. J. (2006). Magnetic resonance imaging of the fetal brain and spine: an increasingly important tool in prenatal diagnosis, part 1. *American Journal of Neuroradiology*, 27(8), 1604-1611.
- Glenn, O. A. (2010). MR imaging of the fetal brain. *Pediatric radiology*, 40(1), 68-81.
- Glenn, O. A., Cuneo, A. A., Barkovich, A. J., Hashemi, Z., Bartha, A. I., & Xu, D. (2012). Malformations of Cortical Development: Diagnostic Accuracy of Fetal MR Imaging. *Radiology*, 263(3), 843-855.
<http://doi.org/10.1148/radiol.12102492>
- Gliga, T., & Alderdice, F. (2015). New frontiers in fetal and infant psychology. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*, 33(5), 445-447.

- Goldberg, J. D. (2004). Routine screening for fetal anomalies: expectations. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 31(1), 35-50.
- Gonzalez-Gonzalez, N. L., Suarez, M. N., Perez-Piñero, B., Armas, H., Domenech, E., & Bartha, J. L. (2006). Persistence of fetal memory into neonatal life. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 85(10), 1160-1164.
- Govaert, P., & De Vries, L. S. (2010). *An Atlas of Neonatal Brain Sonography: (CDM 182-183)*. John Wiley & Sons.
- Gray, H., & Gray, H. (2000). *Anatomy of the human body*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1918. Online edition Bartleby. com.
- Grobner, T., & Prischl, F. C. (2007). Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis. *Kidney international*, 72(3), 260-264.
- Guibaud, L. (2009). Fetal cerebral ventricular measurement and ventriculomegaly: time for procedure standardization. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 34(2), 127-130.
- Hadlock, F. P., Deter, R. L., Roecker, E., Harrist, R. B., & Park, S. K. (1984). Relation of fetal femur length to neonatal crown-heel length. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 3(1), 1-3.
- Hadjivassiliou, G., Martinian, L., Squier, W., Blumcke, I., Aronica, E., Sisodiya, S. M., & Thom, M. (2010). The application of cortical layer markers in the evaluation of cortical dysplasias in epilepsy. *Acta neuropathologica*, 120(4), 517-528.
- Hetts, S. W., Sherr, E. H., Chao, S., Gobuty, S., & Barkovich, A. J. (2006). Anomalies of the corpus callosum: an MR analysis of the phenotypic spectrum of associated malformations. *American Journal of Roentgenology*, 187(5), 1343-1348.

- Hill, MA (2015) Embriología Gray0658.jpg. Consultado el 09 de noviembre 2015, <https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/File:Gray0658.jpg>
- Holder-Espinasse, M., Devisme, L., Thomas, D., Boute, O., Vaast, P., Fron, D., ... & Manouvrier-Hanu, S. (2004). Pre-and postnatal diagnosis of limb anomalies: A series of 107 cases. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 124(4), 417-422.
- Hollier, L. M., & Grissom, H. (2005). Human herpes viruses in pregnancy: cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and varicella zoster virus. *Clinics in perinatology*, 32(3), 671-696.
- Howe, D. T., Rankin, J., & Draper, E. S. (2012). Schizencephaly prevalence, prenatal diagnosis and clues to etiology: a register-based study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 39(1), 75-82.
- (ICGON) Institut Clínic de Ginecologia, Obstetricia i Neonatologia Hospital Clínic de Barcelona, Protocolo de neurosonografía fetal. (2015) Actualización enero 2015. <https://www.medicinafetalbarcelona.org/clinica/protocolos>
- International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology Education Committee. (2007). Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 29(1), 109.
- Jokhi, R. P., & Whitby, E. H. (2011). Magnetic resonance imaging of the fetus. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 53(1), 18-28.

- Jong-Pleij, E. A. P., Ribbert, L. S. M., Pistorius, L. R., Tromp, E., Mulder, E. J. H., & Bilardo, C. M. (2013). Three-dimensional ultrasound and maternal bonding, a third trimester study and a review. *Prenatal diagnosis*, 33(1), 81-88.
- Juranek, J., & Salman, M. S. (2010). Anomalous development of brain structure and function in spina bifida myelomeningocele. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 16(1), 23–30. <http://doi.org/10.1002/ddrr.88>
- Kawamura, T., Morioka, T., Nishio, S., Mihara, F., & Fukui, M. (2001). Cerebral abnormalities in lumbosacral neural tube closure defect: MR imaging evaluation. *Child's Nervous System*, 17(7), 405-410.
- Kanal, E., Borgstede, J. P., Barkovich, A. J., Bell, C., Bradley, W. G., Felmlee, J. P. & Zinniger, M. D. (2002). American College of Radiology white paper on MR safety. *American Journal of Roentgenology*, 178(6), 1335-1347.
- Kasprian, G., Langs, G., Brugger, P. C., Bittner, M., Weber, M., Arantes, M., & Prayer, D. (2010). The prenatal origin of hemispheric asymmetry: an in utero neuroimaging study. *Cerebral Cortex*, bhq179.
- Kivilevitch, Z., Achiron, R., & Zalel, Y. (2010). Fetal brain asymmetry: in utero sonographic study of normal fetuses. *American journal of obstetrics and gynecology*, 202(4), 359-e1.
- Krsek, P., Jahodova, A., Maton, B., Jayakar, P., Dean, P., Korman, B., ... & Duchowny, M. (2010). Low-grade focal cortical dysplasia is associated with prenatal and perinatal brain injury. *Epilepsia*, 51(12), 2440-2448.

- Kumar, R. A., Pilz, D. T., Babatz, T. D., Cushion, T. D., Harvey, K., Topf, M., ... & Dobyns, W. B. (2010). TUBA1A mutations cause wide spectrum lissencephaly (smooth brain) and suggest that multiple neuronal migration pathways converge on alpha tubulins. *Human molecular genetics*, 19(14), 2817-2827.
- Kurjak, A., Stanojevic, M., Andonotopo, W., Salihagic-Kadic, A., Carrera, J. M., & Azumendi, G. (2004). Behavioral pattern continuity from prenatal to postnatal life a study by four-dimensional (4D) ultrasonography. *Journal of perinatal medicine*, 32(4), 346-353.
- Lan, L. M., Yamashita, Y., Tang, Y., Sugahara, T., Takahashi, M., Ohba, T., & Okamura, H. (2000). Normal Fetal Brain Development: MR Imaging with a Half-Fourier Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement Sequence 1. *Radiology*, 215(1), 205-210.
- Larroche, J. C. (1966). The development of the central nervous system during intrauterine life. *Human development*, 257-276.
- Lenzini, E., D'Ottavio, G., Città, A., Benussi, D. G., Petix, V., & Pecile, V. (2007). Prenatal diagnosis of Miller-Dieker syndrome by ultrasound and molecular cytogenetic analysis. *Clinical genetics*, 72(5), 487-489.
- Leventer, R. J., Jansen, A., Pilz, D. T., Stoodley, N., Marini, C., Dubeau, F., ... & Dobyns, W. B. (2010). Clinical and imaging heterogeneity of polymicrogyria: a study of 328 patients. *Brain*, awq078.
- Levine, D., & Barnes, P. D. (1999). Cortical maturation in normal and abnormal fetuses as assessed with prenatal MR imaging. *Radiology*, 210(3), 751-758.

- Levine, D., Barnes, P., Korf, B., & Edelman, R. (2000). Tuberous sclerosis in the fetus: second-trimester diagnosis of subependymal tubers with ultrafast MR imaging. *American Journal of Roentgenology*, 175(4), 1067-1069.
- Levine, D. (2004). Fetal magnetic resonance imaging. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 15(2), 85-94.
- Li, G., Wang, L., Shi, F., Lyall, A. E., Lin, W., Gilmore, J. H., & Shen, D. (2014). Mapping longitudinal development of local cortical gyrification in infants from birth to 2 years of age. *The Journal of Neuroscience*, 34(12), 4228-4238.
- Magann, E. F., Chauhan, S. P., Whitworth, N. S., Isler, C., Wiggs, C., & Morrison, J. C. (2001). Subjective versus objective evaluation of amniotic fluid volume of pregnancies of less than 24 weeks' gestation: how can we be accurate? *Journal of ultrasound in medicine*, 20(3), 191-195.
- Malinger, G., Lerman-Sagie, T., Achiron, R. and Lipitz, S. (2000), The subarachnoid space: normal fetal development as demonstrated by transvaginal ultrasound. *Prenat. Diagn.*, 20: 890–893. doi: 10.1002/1097-0223(200011)20:11<890::AID-PD945>3.0.CO;2-Z
- Malinger, G., Ginath, S., Lerman-Sagie, T., Waternberg, N., Lev, D. and Glezerman, M. (2001), The fetal cerebellar vermis: normal development as shown by transvaginal ultrasound. *Prenat. Diagn.*, 21: 687–692. doi: 10.1002/pd.137
- Malinger, G., Lev, D., & Lerman-Sagie, T. (2004). Abnormal sulcation as an early sign for migration disorders. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 24(7), 704-705.

- Malinger, G., Lev, D., Kidron, D., Heredia, F., Hershkovitz, R., & Lerman-Sagie, T. (2005). Differential diagnosis in fetuses with absent septum pellucidum. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 25(1), 42-49.
- Malinger, G., Kidron, D., Schreiber, L., Ben-Sira, L., Hoffmann, C., Lev, D., & Lerman-Sagie, T. (2007). Prenatal diagnosis of malformations of cortical development by dedicated neurosonography. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 29(2), 178-191.
- Malinger, G., Lev, D., & Lerman-Sagie, T. (2009). The fetal cerebellum. Pitfalls in diagnosis and management. *Prenat Diagn*, 29(4), 372-80.
- Malinger, G., Lev, D., Oren, M., & Lerman-Sagie, T. (2012). Non-visualization of the cavum septi pellucidi is not synonymous with agenesis of the corpus callosum. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 40(2), 165-170.
- Marín-Padilla, M., Parisi, J. E., Armstrong, D. L., Sargent, S. K., & Kaplan, J. A. (2002). Shaken infant syndrome: developmental neuropathology, progressive cortical dysplasia, and epilepsy. *Acta neuropathologica*, 103(4), 321-332.
- McManus, M. F., & Golden, J. A. (2005). Topical Review: Neuronal Migration in Developmental Disorders. *Journal of child neurology*, 20(4), 280-286.
- Melchiorre, K., Bhide, A., Gika, A. D., Pilu, G., & Papageorghiou, A. T. (2009). Counseling in isolated mild fetal ventriculomegaly. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 34(2), 212-224.

- Mirzaa, G., Dodge, N. N., Glass, I., Day, C., Gripp, K., Nicholson, L., & Dobyns, W. B. (2004). Megalencephaly and perisylvian polymicrogyria with postaxial polydactyly and hydrocephalus: a rare brain malformation syndrome associated with mental retardation and seizures. *Neuropediatrics*, 35(6), 353-359.
- Mittal, P., Gonçalves, L. F., Kusanovic, J. P., Espinoza, J., Lee, W., Nien, J. K., & Romero, R. (2007). Objective evaluation of sylvian fissure development by multiplanar 3-dimensional ultrasonography. *Journal of ultrasound in medicine*, 26(3), 347-353.
- Monteagudo, A., & Timor-Tritsch, I. E. (1997). Development of fetal gyri, sulci and fissures: a transvaginal sonographic study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 9(4), 222-228.
- Monteagudo, A., & Timor-Tritsch, I. E. (2003). First trimester anatomy scan: pushing the limits. What can we see now? *Current opinion in Obstetrics and Gynecology*, 15(2), 131-141.
- Monteagudo, A. and Timor-Tritsch, I. E. (2009), Normal sonographic development of the central nervous system from the second trimester onwards using 2D, 3D and transvaginal sonography. *Prenat. Diagn.*, 29: 326–339. doi: 10.1002/pd.2146
- Moutard, M. L., Kieffer, V., Feingold, J., Lewin, F., Baron, J. M., Adamsbaum, C., & Villemeur, T. B. (2012). Isolated corpus callosum agenesis: a ten-year follow-up after prenatal diagnosis (How are the children without corpus callosum at 10 years of age?). *Prenatal diagnosis*, 32(3), 277-283.
- Müller F., O’Rahilly R. (1990). The human brain at stages 21–23, with particular reference to the cerebral cortical plate and to the development of the cerebellum. *Anat. Embryol. (Berl)* 182, 375–400. 10.1007/bf02433497

- Nabavizadeh, S. A., Zarnow, D., Bilaniuk, L. T., Schwartz, E. S., Zimmerman, R. A., & Vossough, A. (2014). Correlation of prenatal and postnatal MRI findings in schizencephaly. *American Journal of Neuroradiology*, 35(7), 1418-1424.
- Najm, J., Horn, D., Wimplinger, I., Golden, J. A., Chizhikov, V. V., Sudi, J. & Kutsche, K. (2008). Mutations of *CASK* cause an X-linked brain malformation phenotype with microcephaly and hypoplasia of the brainstem and cerebellum. *Nature genetics*, 40(9), 1065-1067.
- Namavar, Y., Barth, P. G., Kasher, P. R., van Ruissen, F., Brockmann, K., Bernert, G., ... & PCH Consortium. (2011). Clinical, neuroradiological and genetic findings in pontocerebellar hypoplasia. *Brain*, 134(1), 143-156.
- Nelson, E. A. S., Taylor, B. J., & ICCPS Study Group. (2001). International Child Care Practices Study: infant sleep position and parental smoking. *Early human development*, 64(1), 7-20.
- Nicolaidis, K. H., Gabbe, S. G., Campbell, S., & Guidetti, R. (1986). Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. *The Lancet*, 328(8498), 72-74.
- No, G.T.G. (2011). Placenta praevia, placenta praevia accreta and vasa praevia: diagnosis and management. London: RCOG, 1-26.
- Okamura, K., Murotsuki, J., Sakai, T., Matsumoto, K., Shirane, R., & Yajima, A. (1993). Prenatal diagnosis of lissencephaly by magnetic resonance image. *Fetal diagnosis and therapy*, 8(1), 56-59.
- Ono, M., Kubik, S., & Abernathy, C. D. (1990). *Atlas of the cerebral sulci*. Thieme.

- O'rahilly, R. (1979). Early human development and the chief sources of information on staged human embryos. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 9(4), 273-280.
- O'Rahilly R, Müller F. The development of the neural crest in the human. *Journal of Anatomy*. 2007;211(3):335-351. doi:10.1111/j.1469-7580.2007.00773.x.
- Pilu, G., & Nicolaides, K. H. (Eds.). (1999). *Diagnosis of fetal abnormalities: The 18-23-week scan*. Taylor & Francis.
- Pilu, G., Segata, M., Ghi, T., Carletti, A., Perolo, A., Santini, D & Rizzo, N. (2006). Diagnosis of midline anomalies of the fetal brain with the three-dimensional median view. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 27(5), 522-529.
- Pistorius, L. R., Stoutenbeek, P., Groenendaal, F., De Vries, L., Manten, G., Mulder, E., & Visser, G. (2010). Grade and symmetry of normal fetal cortical development: a longitudinal two-and three-dimensional ultrasound study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 36(6), 700-708.
- Pooh, R. K., & Pooh, K. (2001, February). Transvaginal 3D and Doppler ultrasonography of the fetal brain. In *Seminars in perinatology* (Vol. 25, No. 1, pp. 38-43). WB Saunders.
- Pooh, R. K. (2012). Neurosonoembryology by three-dimensional ultrasound. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 5, No. 17, pp. 261-268).
- Pooh, R. K., & Kurjak, A. (2014). Novel application of three-dimensional HDlive imaging in prenatal diagnosis from the first trimester. *Journal of perinatal medicine*, 43(2), 147-158.

- Quarello, E., Stirnemann, J., Ville, Y., & Guibaud, L. (2008). Assessment of fetal Sylvian fissure operculization between 22 and 32 weeks: a subjective approach. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 32(1), 44-49.
- Rakic, P. (2004). Genetic control of cortical convolutions. *Science*, 303(5666), 1983-1984.
- Reddy, U. M., Abuhamad, A. Z., Levine, D., & Saade, G. R. (2014). Fetal Imaging Executive Summary of a Joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging Workshop. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 33(5), 745-757.
- Recio Rodríguez, M., Martínez de Vega Fernández, V., Martínez Ten, P., Pérez Pedregosa, J., Fernández-Mayoralas, D. M., & Jiménez de la Peña, M. (2010). RM fetal en las anomalías del SNC: Aspectos de interés para el obstetra. *Revista argentina de radiología*, 74(4), 385-396.
- Righini, A., Zirpoli, S., Mrakic, F., Parazzini, C., Pogliani, L., & Triulzi, F. (2004). Early prenatal MR imaging diagnosis of polymicrogyria. *American journal of neuroradiology*, 25(2), 343-346.
- Rizzo, G., Capponi, A., Pietrolucci, M. E., Capece, A., Aiello, E., Mammarella, S., & Arduini, D. (2011). An algorithm based on OmniView technology to reconstruct sagittal and coronal planes of the fetal brain from volume datasets acquired by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 38(2), 158-164.

- Robin, N. H., Taylor, C. J., McDonald-McGinn, D. M., Zackai, E. H., Bingham, P., Collins, K. J. & Dobyns, W. B. (2006). Polymicrogyria and deletion 22q11. 2 syndrome: window to the etiology of a common cortical malformation. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 140(22), 2416-2425.
- Rolo, L. C., Araujo Jr, E., Nardoza, L. M. M., de Oliveira, P. S., Ajzen, S. A., & Moron, A. F. (2011). Development of fetal brain sulci and gyri: assessment through two and three-dimensional ultrasound and magnetic resonance imaging. *Archives of gynecology and obstetrics*, 283(2), 149-158.
- Rotten, D., & Levailant, J. M. (2004). Two-and three-dimensional sonographic assessment of the fetal face. 2. Analysis of cleft lip, alveolus and palate. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 24(4), 402-411.
- Salomon, L. J., Alfirevic, Z., Berghella, V., Bilardo, C., Hernandez-Andrade, E., Johnsen, S. L., Kalache, K., Leung, K.-Y., Malinger, G., Munoz, H., Prefumo, F., Toi, A., Lee, W. and on behalf of the ISUOG Clinical Standards Committee (2011), Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37: 116–126. doi: 10.1002/uog.8831
- Saleem SN. Fetal MRI: An approach to practice: A review. *Journal of Advanced Research*. 2014;5(5):507-523. doi:10.1016/j.jare.2013.06.001.
- Salomon, L. J., Alfirevic, Z., Berghella, V., Bilardo, C., Hernandez-Andrade, E., Johnsen, S. L. & Lee, W. (2011). Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 37(1), 116-126.

- Salvesen, K., Lees, C., Abramowicz, J., Brezinka, C., Ter Haar, G., & Maršál, K. (2011). ISUOG statement on the safe use of Doppler in the 11 to 13+ 6-week fetal ultrasound examination. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 37(6), 628-628.
- Schaer, M., Cuadra, M. B., Tamarit, L., Lazeyras, F., Eliez, S., & Thiran, J. P. (2008). A surface-based approach to quantify local cortical gyrification. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 27(2), 161-170.
- Simonazzi, G., Segata, M., Ghi, T., Sandri, F., Ancora, G., Bernardi, B., ... & Pilu, G. (2006). Accurate neurosonographic prediction of brain injury in the surviving fetus after the death of a monochorionic cotwin. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 27(5), 517-521.
- Smith, F. W., Adam, A. H., & Phillips, W. D. P. (1983). NMR imaging in pregnancy. *The Lancet*, 321(8314), 61-62.
- Snijders, R. J. M., & Nicolaides, K. H. (1994). Fetal biometry at 14–40 weeks' gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 4(1), 34-48.
- Tao, G., Lu, G., Zhan, X., Li, J., Cheng, L., Lee, K., & Poon, W. S. (2013). Sonographic appearance of the cavum septum pellucidum et vergae in normal fetuses in the second and third trimesters of pregnancy. *Journal of Clinical Ultrasound*, 41(9), 525-531.
- Tatum, W. O., Coker, S. B., Ghobrial, M., & Abd-Allah, S. (1989). The open opercular sign: diagnosis and significance. *Annals of neurology*, 25(2), 196-199.
- Tang, P. H., Bartha, A. I., Norton, M. E., Barkovich, A. J., Sherr, E. H., & Glenn, O. A. (2009). Agenesis of the corpus callosum: an MR imaging analysis of associated abnormalities in the fetus. *American Journal of Neuroradiology*, 30(2), 257-263.

- Thorngren-Jerneck, K., & Herbst, A. (2001). Low 5-Minute Apgar Score: A Population-Based Register Study of 1 Million Term Births. *Obstetrics & Gynecology*, 98(1), 65-70.
- Thornton, G. K., & Woods, C. G. (2009). Primary microcephaly: do all roads lead to Rome? *Trends in Genetics*, 25(11), 501-510.
- Tilea, B., Alberti, C., Adamsbaum, C., Armoogum, P., Oury, J. F., Cabrol, D., ... & Garel, C. (2009). Cerebral biometry in fetal magnetic resonance imaging: new reference data. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 33(2), 173-181.
- Timor-Tritsch, I. E., & Monteagudo, A. (1996). Transvaginal fetal neurosonography: standardization of the planes and sections by anatomic landmarks. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 8(1), 42-47.
- Timor-Tritsch, I. E., Monteagudo, A., & Mayberry, P. (2000). Three-dimensional ultrasound evaluation of the fetal brain: the three horn view. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 16(4), 302-306.
- Toda, T., Kobayashi, K., Kondo-Iida, E., Sasaki, J., & Nakamura, Y. (2000). The Fukuyama congenital muscular dystrophy story. *Neuromuscular Disorders*, 10(3), 153-159.
- Toi, A., Lister, W. S., & Fong, K. W. (2004). How early are fetal cerebral sulci visible at prenatal ultrasound and what is the normal pattern of early fetal sulcal development? *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 24(7), 706-715.
- Toi, A., Chitayat, D., & Blaser, S. (2009). Abnormalities of the foetal cerebral cortex. *Prenatal diagnosis*, 29(4), 355-371.

- Toro R, Perron M, Pike B, Richer L, Veillette S, Pausova Z, Paus T (2008) Brain size and folding of the human cerebral cortex. *Cereb Cortex* 18:2352–2357.
- Van Essen DC, Drury HA (1997) Structural and functional analyses of human cerebral cortex using a surface-based atlas. *J Neurosci* 17:7079 –7102.
- Vinurel, N., Van Nieuwenhuysse, A., Cagneaux, M., Garel, C., Quarello, E., Brasseur, M., ... & Guibaud, L. (2014). Distortion of the anterior part of the interhemispheric fissure: significance and implications for prenatal diagnosis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 43(3), 346-352.
- Viñals, F., Munoz, M., Naveas, R., Shalper, J., & Giuliano, A. (2005). The fetal cerebellar vermis: anatomy and biometric assessment using volume contrast imaging in the C-plane (VCI-C). *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 26(6), 622-627.
- Viñals, F., Correa, F., & Pereira Gonçalves, P. (2014). Anterior and posterior complex: A step forward towards improving neurosonographic screening of midline and cortical anomalies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*.
- Viñals, L. F., & Quiroz, M. G. (2014). Detección prenatal de anomalías del sistema nervioso central. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 25(6), 894-897.
- Viñals, F., & Correa, F. (2015). Proximal Cerebral Hemisphere: Should We Continue to Assume Symmetry or Is It Time to Look at It Routinely. *Fetal diagnosis and therapy*.
- Vohra, N., Ghidini, A., Alvarez, M., & Lockwood, C. (1993). Walker-Warburg syndrome: Prenatal ultrasound findings. *Prenatal diagnosis*, 13(7), 575-579.

- Wang, P. H., Ying, T. H., Wang, P. C., Shih, I., Lin, L. Y., & Chen, G. D. (2000). Obstetrical three-dimensional ultrasound in the visualization of the intracranial midline and corpus callosum of fetuses with cephalic position. *Prenatal diagnosis*, 20(6), 518-520.
- Warren, D. J., Connolly, D. J. A., & Griffiths, P. D. (2010). Assessment of sulcation of the fetal brain in cases of isolated agenesis of the corpus callosum using in utero MR imaging. *American Journal of Neuroradiology*, 31(6), 1085-1090.
- White T, Su S, Schmidt M, Kao CY, Sapiro G (2010) The development of gyrification in childhood and adolescence. *Brain Cogn* 72:36–45.
- Wickström, R. (2007). Effects of nicotine during pregnancy: Human and experimental evidence. *Current Neuropharmacology*, 5(3), 213–222.
<http://doi.org/10.2174/157015907781695955>
- Yagel, S., Arbel, R., Anteby, E. Y., Raveh, D., & Achiron, R. (2002). The three vessels and trachea view (3VT) in fetal cardiac scanning. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 20(4), 340-345.
- Yakovlev, P. I., & Wadsworth, R. C. (1941). Double symmetrical porencephalies (schizencephalies). *Tr. Am. Neurol. A*, 67, 24-29.
- Youssef, A., Ghi, T. and Pilu, G. (2013), How to image the fetal corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 42: 718–720. doi: 10.1002/uog.12367
- Yu, T. W., Mochida, G. H., Tischfield, D. J., Sgaier, S. K., Flores-Sarnat, L., Sergi, C. M., & Walsh, C. A. (2010). Mutations in WDR62, encoding a centrosome-associated protein, cause microcephaly with simplified gyri and abnormal cortical architecture. *Nature genetics*, 42(11), 1015-1020.

Zilles K, Palomero-Gallagher N, Amunts K (2013) Development of cortical folding during evolution and ontogeny. *Trends Neurosci* 36:275–284.