



## CONTRIBUCIÓ DE L'ESTAT NUTRICIONAL MATERN I DE LA FUNCIÓ PLACENTÀRIA SOBRE EL DESENVOLUPAMENT DEL RETARD DE CREIXEMENT INTRAUTERÍ

**Pere Caballé Busquets**

**Dipòsit Legal: T.79-2014**

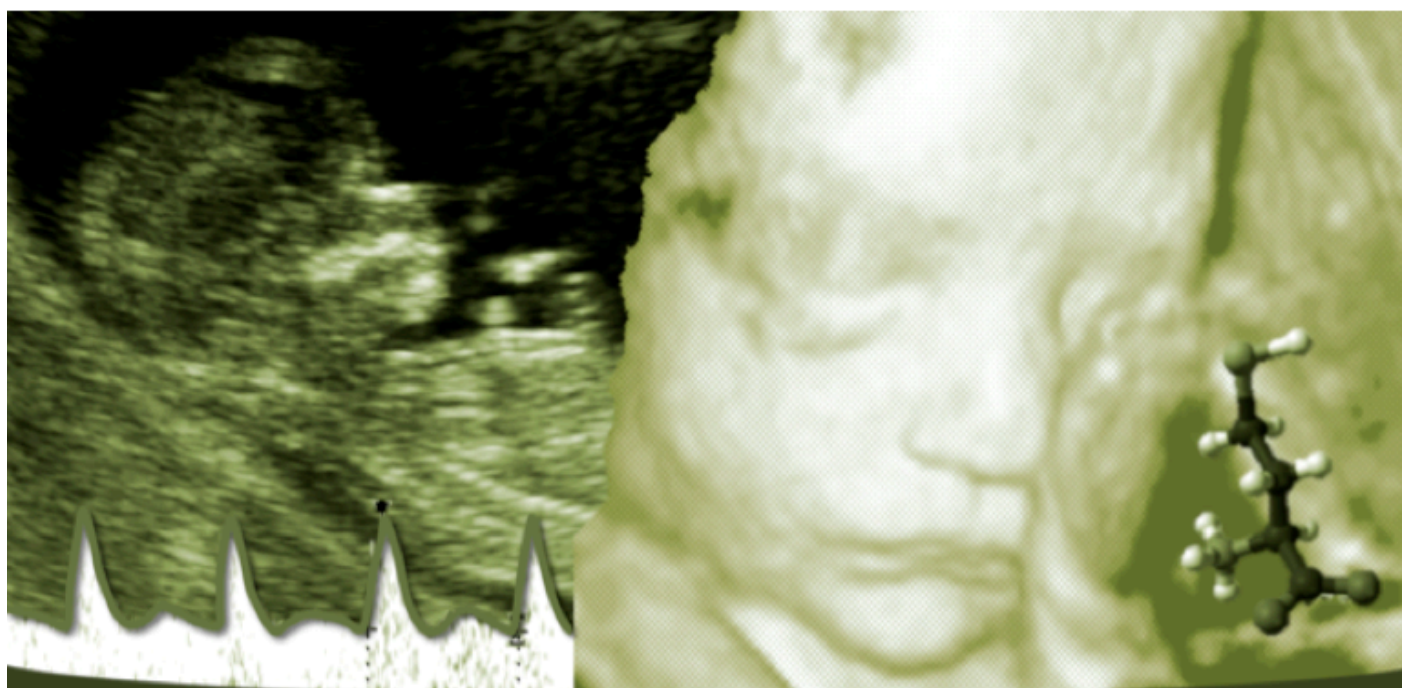
**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

## TESI DOCTORAL

# CONTRIBUCIÓ DE L'ESTAT NUTRICIONAL MATERN I DE LA FUNCIO PLACENTÀRIA SOBRE EL DESENVOLUPAMENT DEL RETARD DE CREIXEMENT INTRAUTERÍ



PERE CAVALLÉ i BUSQUETS



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI



# ÍNDEX

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

CONTRIBUCIÓ DE L'ESTAT NUTRICIONAL MATERN I DE LA FUNCIO PLACENTÀRIA SOBRE EL DESENVOLUPAMENT DEL RETARD  
DE CREIXEMENT INTRAUTERÍ

Pere Caballé Busquets

Dipòsit Legal: T.79-2014

## INTRODUCCIÓ

Baix pes en néixer .....	11
Definició del retard de creixement intrauterí .....	11
Diagnòstic .....	15
Mesura seriada de l'alçada uterina .....	15
Ecografia del tercer trimestre .....	16
Factors de risc.....	17
Conseqüències a curt termini.....	19
Conseqüències a llarg termini.....	22
Etiologia .....	24
Classificació del Retard de Creixement Intrauterí .....	25
FISIOPATOLOGIA DEL RETARD DE CREIXEMENT .....	27
Fisiologia de la placentació.....	27
Fisiologia dels canvis en l'hemodinàmica fetoplacentària .....	33
Fisiopatologia de l'hemodinàmica fetoplacentària .....	35
Maneig del Retard de Creixement Intrauterí .....	44
Cribratge del Retard de Creixement Intrauterí .....	47
Cribratge bioquímic del primer trimestre .....	52
Homocisteïna i complicacions de l'embaràs .....	54
Patofisiologia.....	57
Cicle de l'Homocisteïna .....	58
Evolució dels nivells de tHcy al llarg de l'embaràs .....	60
Causes d'hiperhomocisteïnèmia .....	62
Ús de suplementes d'àcid fòlic .....	64
Cribratge combinat.....	65

## HIPÒTESI

Hipòtesi principal. ....	69
Hipòtesi secundària.....	69

## OBJECTIUS

Objectiu general .....	73
Objectius específics .....	73

## MATERIAL I MÈTODES

Disseny de l'estudi .....	77
Població de l'estudi.....	77
Criteris d'inclusió i criteris d'exclusió .....	78
Consideracions pràctiques .....	79
Selecció dels casos.....	79
Selecció dels controls.....	80
Justificació de la mida de la mostra .....	80
Procediments normalitzats de treball.....	81
Recollida de dades.....	81
Extraccions sanguínies .....	86
Procés per la recollida de mostres sanguínies. Preparació i Conservació de les mostres. ....	86
Memòria analítica de les mostres a utilitzar .....	87
Efectes adversos .....	88
Aspectes ètics .....	88
Control de biaixos .....	89
Anàlisi estadística .....	90

## RESULTATS

Resultats .....	101
Diagrama de flux.....	101
Taula 1 (Dades descriptives i d'estil de vida) .....	113
Taula 2 (Resum dels resultats obstètrics).....	114
Taula 3 (Resum dels resultats perinatal).....	115
Taula 4 Dades descriptives quantitatives de la població NUTCIR .....	116
Taula 5 Dades descriptives qualitatives (CIR_Pob i CIR_Per) .....	117
Taula 6 Estat en folats, B12 i tHcy al llarg de l'embaràs i al cordó (CIR_Pob).....	118
Taula 7 Estat en folats, B12 i tHcy al llarg de l'embaràs i al cordó (CIR_Per).....	118
Taula 8 Relació entre tHcy elevada a l'inici de l'embaràs, pes i Doppler .....	119
Taula 9 Exploració del risc de presentar un Doppler patològic.....	120
Taula 10 Exploració del risc de CIR de la població CIR-Pob.....	121
Taula 11 Exploració del risc de CIR de la població CIR-Per.....	122
Taula 12 Exploració de la capacitat predictiva pel CIR-Pob .....	123
Taula 13 Exploració de la capacitat predictiva pel CIR-Per .....	124

## DISCUSSIÓ

Població d'estudi.....	127
Selecció dels casos de Retard de Creixement Intrauterí(CIR-Pob/CIR-Per).....	128
Ús de suplement de Fe.....	131
Ús de suplement d'àcid fòlic. ....	131
Influència del tabac. ....	133
Evolució de l'Homocisteïna plasmàtica, Folat plasmàtic i Vitamina B <sub>12</sub> plasmàtica al llarg de l'embaràs.....	138
Homocisteïna plasmàtica elevada a l'inici de la gestació i Retard de Creixement Intrauterí. ....	144
Doppler fetoplacentari i Retard de Creixement Intrauterí. Doppler de les artèries uterines al 2 <sup>on</sup> trimestre .....	147
Doppler de les artèries uterines al 3 <sup>er</sup> trimestre .....	150
Doppler de l'artèria umbilical al 2 <sup>on</sup> trimestre .....	152
Doppler de l'artèria umbilical al 3 <sup>er</sup> Trimestre.....	153
Homocisteïna i Doppler uteroplacentari.....	155
Homocisteïna, Doppler uteroplacentari i CIR .....	158
Punts forts d'aquest estudi.....	161
Debilitats d'aquest estudi .....	162
Línies d'investigació futures .....	163

## CONCLUSIONS

Conclusions .....	167
-------------------	-----

## BIBLIOGRAFIA

Bibliografia.....	173
-------------------	-----

## CONTRIBUCIÓ CIENTÍFICA

Publicacions .....	197
--------------------	-----

Comunicacions..... 198

## ANNEXOS

Annex 1. Document de consentiment informat. .... 201  
Annex 2. Enquesta sobre hàbits i estil de vida (1). .... 202  
Annex 3. Enquesta sobre hàbits i estil de vida (2) ..... 206  
Annex 4. Esquema de programacions de visites, enquestes,  
extraccions i Estudi de l'ona Doppler ..... 210



## ACRÒNIMS

<b>AAS</b>	Àcid Acetil Salicílic.
<b>ACM</b>	Artèria Cerebral Mitjana.
<b>AFP</b>	Alfa Feto Proteïna.
<b>AREDV</b>	"Absent Reversed End Diastolic Volume" (Flux al Final de la Diàstole Absent o Revers).
<b>AUm</b>	Artèria Umbilical.
<b>AUt</b>	Artèria Uterina.
<b>CA</b>	Circumferència Abdominal.
<b>CBS</b>	Cistationina-B-Sintasa.
<b>CC</b>	Circumferència Cefàlica.
<b>CIR</b>	Creixement Intrauterí Retardat.
<b>CIR-Pob</b>	CIR grup poblacional.
<b>CIR-Per</b>	CIR grup personalitzat.
<b>CRL</b>	Longitud Cràni Caudal.
<b>CTB</b>	Citotrofoblast.
<b>DBP</b>	Diàmetre Biparietal.
<b>dl</b>	Decilitre.
<b>DUR</b>	Data de la Última Regla.
<b>DV</b>	Ducte Venós.
<b>E</b>	Especificitat.
<b>g</b>	Grams.
<b>GROW</b>	Gestation Related Optimal Growth Curve.
<b>Hb</b>	Hemoglobina
<b>HCG</b>	Gonadotrofina Coriònica Humana.
<b>IC</b>	Interval de Confiança.
<b>IMC</b>	Índex de Massa Corporal.
<b>IGF</b>	Insulin Growth Factor.
<b>IP</b>	Índex de Pulsatilitat.
<b>IR</b>	Índex de Resistència.
<b>IVE</b>	Interrupció Voluntària de l'Embaràs.
<b>L</b>	Litres.
<b>LF</b>	Longitud Femoral.
<b>MTHFR</b>	Metilen-Tetrahidrofolat-Reductasa.
<b>NST</b>	Cardiotocografia fetal abans del part
<b>OR</b>	Odds Ratio.
<b>P</b>	Percentil.
<b>PEG</b>	Petit per Edat Gestacional.
<b>PFE</b>	Pes Fetal Estimat.
<b>PGF</b>	Placental Growth Factor.

<b>Raó S/D</b>	Raó Sístole /Diàstole.
<b>RCP</b>	Raó Cerebral Placentària.
<b>RR</b>	Risc Relatiu.
<b>rpm</b>	Revolucions per minut.
<b>RVN</b>	Raó de Versemblança Negativa (Negative Likelihood Ratio).
<b>RVP</b>	Raó de Versemblança Positiva (Positive Likelihood Ratio)
<b>S</b>	Sensibilitat.
<b>SEGO</b>	"Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología".
<b>SG</b>	Setmanes de Gestació.
<b>STB</b>	Sinciciotrofoblast.
<b>tHcy</b>	Homocisteïna Total Plasmàtica.
<b>THF</b>	Tetrahidrofolat.
<b>TOW</b>	"Term Optimal Weight" (Pes Òptim a Terme).
<b>UCIN</b>	Unitat Cures Intensives Neonatals.
<b>VEGFA</b>	Vascular Endotelial Growth Factor.
<b>VPN</b>	Valor Predictiu Negatiu.
<b>VPP</b>	Valor Predictiu Positiu.



# INTRODUCCIÓ

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

CONTRIBUCIÓ DE L'ESTAT NUTRICIONAL MATERN I DE LA FUNCIO PLACENTÀRIA SOBRE EL DESENVOLUPAMENT DEL RETARD  
DE CREIXEMENT INTRAUTERÍ

Pere Caballé Busquets

Dipòsit Legal: T.79-2014

## BAIX PES EN NÉIXER

El pes en néixer és una de les mesures més sensibles per avaluar el benestar de la població infantil. Com que el pes en néixer està influït directament pel nivell de salut general de la mare, és un dels indicadors més importants en salut pública. El baix pes en néixer ha estat definit per l'Organització Mundial de la Salut (OMS) com el pes neonatal per sota dels 2500 grams (g) i per sobre dels 500g. El punt de tall serveix per comparar els resultats a nivell internacional i es basa en els estudis epidemiològics observacionals, ja que aquests infants presenten fins a 20 vegades més risc de mort que els de pes superior. Aquest és però, un grup heterogeni, ja que s'inclouen els infants prematurs i/o els que presenten un creixement restringit. La incidència del baix pes és del 15,5% de tots els naixements, el que representa més de 20 milions de nadons en tot el món. En els països en vies de desenvolupament el percentatge arriba al 16,5%, mentre que en els països desenvolupats és del 7%. Com veiem, la gran majoria dels casos (95%) es donen en els països en vies de desenvolupament, on les mares sota condicions socioeconòmiques de pobresa són especialment vulnerables, ja que la nutrició i la salut materna són aspectes determinants del pes neonatal (World Health Organization, 1995), (WHO /UNICEF 2004).

## RETARD DE CREIXEMENT INTRAUTERÍ

El Retard de Creixement Intrauterí (CIR) fa referència a la condició en que un fetus no arriba al seu potencial de creixement determinat genèticament (Bamfo & Odibo, 2011), (Gardosi, 2011). Aquesta és una definició funcional, que busca identificar aquelles gestacions que donaran lloc a un nadó de baix pes, amb resultats perinatals dolents (fetus patològicament petits) i que presenta uns factors de risc modificables, però és una definició poc consistent (Practice Bulletin nº134. 2013).

El pes en néixer, depèn principalment de dos factors, del creixement fetal i de la durada de la gestació, per això sempre s'ha de considerar el pes de naixement en

relació a les setmanes de gestació (SG). El risc de presentar complicacions perinatals és directament proporcional a la disminució del creixement fetal, per aquest motiu no hi ha uns límits categòrics per definir el baix pes (Steer, 2004). La definició més acceptada, és la del pes per sota del 10<sup>è</sup> percentil, basat en taules de creixement poblacional segons les setmanes de gestació i el sexe (Creasy, 1989), (World Health Organization, 1995), (S.E.G.O., 2009). Així, s'aconsella l'ús de "Creixement Intrauterí o fetal Restringit" (CIR) per descriure aquells fetus amb un pes fetal estimat inferior al 10<sup>è</sup> percentil i el terme "Petit per l'Edat gestacional" (PEG) per descriure aquells nadons amb un pes en néixer inferior al 10<sup>è</sup> percentil. Malgrat que solen utilitzar-se com a sinònims, la major part dels infants etiquetats com a petits per l'edat gestacional són petits constitucionalment (70%) i formen part del límit inferior de la corba de normalitat, per tant no presenten cap dels estigmes típics dels fetus amb retard de creixement al no assolir el seu potencial de creixement i malgrat el baix pes tenen un bon pronòstic (von Beckerath et al., 2013). Per altra banda, hi ha també nadons que no arriben al seu potencial de creixement, però es troben per sobre del 10<sup>è</sup> percentil, els quals podríem definir com a "retard de creixement amb pes dins de la normalitat" (Steer, 2004).

Les primeres corbes de pes fetal al llarg de l'embaràs varen ser fetes per Lubchenco, recollides entre els anys 1948 i 1961, a Colorado i van ser el primer estàndard pel diagnòstic del retard de creixement. Els pesos es van obtenir en el moment de néixer i la datació de la gestació es basava exclusivament en la Data de la Última Regla (DUR) (Lubchenco et al., 1963). Fins aquells moments, qualsevol nascut de menys de 2500 g de pes era considerat un prematur i no va ser fins les observacions de Lubchenco, que els obstetres i pediatres van identificar una sèrie de nadons que es trobaven per sota del 10<sup>è</sup> percentil, que eren petits per l'edat gestacional amb un increment significatiu de la mortalitat perinatal i de la morbiditat neonatal a curt i llarg termini (Battaglia, 1967). A partir d'aquestes, s'han publicat altres corbes poblacionals de creixement fetal basades en el pes neonatal en funció de les setmanes de gestació i del sexe (Santamaria et al., 1998).

La identificació dels nadons amb pesos per sota del 10<sup>è</sup> percentil hauria de seleccionar un 10% de la població i en canvi, a la pràctica, la incidència de baix pes es troba entre el 4 i el 7%. Això és degut a que les taules no reflecteixen les variacions de les característiques constitucionals maternes com són l'alçada, el pes abans de la gestació, l'origen ètnic, l'ordre de la gestació (paritat), l'estatus socioeconòmic, o l'altitud (Bukowski et al., 2008). Per l'elaboració de les taules estàndard, a més s'haurien d'excloure aquelles gestacions amb factors patològics com el tabaquisme, la diabetis gestacional o la preeclàmpsia. El potencial de creixement fa referència al pes que hauria d'aconseguir el fetus en una gestació model, on no hi hagués cap dels factors de risc que puguin afectar el creixement fetal (Gardosi J. et al., 2011).

A més, donat que el part preterme és una situació patològica que s'associa amb el CIR, el basar l'elaboració de les taules de creixement en pesos de nadons prematurs, fa que la distribució de pes estigui esbiaixada negativament. És per aquest motiu, que l'ús de l'estimació del pes fetal per ecografia en gestacions de baix risc i amb fetus sans, pot aportar unes corbes de pes fetal preterme més apropiades (Gardosi J., 2005). El potencial de creixement es calcula combinant el Pes Òptim a Terme "Term Optimal Weight (TOW), que és un coeficient resultant de l'estudi de diferents poblacions, buscant la "mare estàndard", amb la mateixa paritat, Índex de Massa Corporal (IMC), ètnia i amb una corba de creixement fetal intrauterí basada en el càlcul del pes fetal a partir de les biometries ecogràfiques, per mostrar el pes que s'esperaria aconseguir per cada setmana de gestació en una embaràs òptim, la "Gestation-related optimal growth curve (GROW) (Gestation network), (Bukowski et al., 2008).

S'han elaborat taules de creixement fetal tenint en compte tots aquests factors al Regne Unit, Austràlia, Nova Zelanda, França, Espanya (Figueras et al., 2008), Suècia, Estats Units i la comparació entre elles ha demostrat que el potencial de creixement en una mare estàndard és molt similar en els diferents països (Gardosi, 2011).

Quan comparem les corbes personalitzades de creixement fetal descrites amb les corbes poblacionals basades en el pes neonatal per edat gestacional i sexe, trobem que hi ha variacions entre elles. Així, les corbes personalitzades identifiquen millor els casos de retard de creixement prematur amb risc incrementat de morbiditat respiratòria i hemorràgia interventricular (Marconi et al., 2008). Els casos que per taules poblacionals hem classificat un fetus a terme com a PEG, però que no ho és per les taules personalitzades de potencial de creixement, poden ser considerats com a petits constitucionalment i per tant no s'associen a resultats perinatals adversos i per altra banda, les corbes personalitzades detecten una sèrie de casos addicionals de baix pes de risc, però que no s'havien detectat amb les corbes de normalitat poblacionals. Amb l'ús de la corba personalitzada s'incrementa un 8% el percentatge de nadons classificats com de Baix Pes, en els quals augmenta la detecció de mortalitat perinatal un 41% (Sciscione et al., 1996) i de les complicacions obstètriques, entre les quals: l'hemorràgia "ante partum", la preeclàmpsia, el Doppler anòmal, cesària per destret fetal i resultats perinatals adversos que inclouen Test Apgar als 5-minuts <7, necessitat de reanimació neonatal, admissió i estada perllongada en unitat de cures intensives neonatals, resultats neurològics adversos, mort intrauterina i neonatal (Gardosi, 2011), (McCowan et al., 2010), (Gardosi, 2005), (Figueras & Gardosi, 2011). Malgrat que no s'ha arribat a un consens per l'ús de les taules personalitzades, el protocol del CIR de la "Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología" (S.E.G.O.) contempla la possibilitat d'utilitzar-les (Protocolo del Crecimiento Intrauterino Restringido. S.E.G.O., 2009).



## DIAGNÒSTIC

El primer requisit per poder fer un diagnòstic de CIR, és tenir una datació correcte de la gestació. Aquesta es basarà en la DUR quan aquesta sigui acurada i els cicles regulars. Alternativament, la datació es realitzarà per ecografia en el primer trimestre mitjançant la mesura del CRL (Longitud Crani Caudal) (Bukowski et al., 2008).

### Mesura seriada de l'alçada uterina

El control seriat del creixement mitjançant la mesura en centímetres de l'alçada uterina entre les 24-38 setmanes de gestació és la primera eina pel cribratge del retard de creixement en la població de baix risc. La mesura de l'alçada uterina va ser descrita per primer cop l'any 1953 i es caracteritza per ser senzilla, ràpida de realitzar i de baix cost (Rumbolz & McGoogan, 1953). Malgrat que el seguiment de l'alçada uterina s'usa àmpliament, la metodologia no està estandarditzada, la qual cosa disminueix la seva eficàcia i dóna una gran variabilitat als resultats dels estudis (Griffiths et al., 2008). Per fer una mesura correcte, la gestant ha d'estar estirada en posició supina, l'examinador utilitzarà una cinta no elàstica calibrada en cm i girada per no veure les marques. El nom símfisi-alçada uterina dóna lloc a error, ja que la direcció correcta de la mesura és des de la part variable (la part alta del fundus uteri), a la fixa (la vora superior del pubis) (Royal College of Obstetricians and Gynaecologist, 2002).

Actualment no hi ha l'evidència de que la mesura de l'alçada uterina sigui prou efectiva per la detecció del retard de creixement intrauterí (Robert Peter et al., 2012), (Neilson J. , 2000). En un estudi recent, la sensibilitat (S) de l'alçada uterina per la detecció dels casos de baix pes per sota el 10<sup>è</sup> percentil es troba en el 17.3%, amb un Valor Predictiu Positiu (VPP) 20.1% i una especificitat (E) del 93.1% (Sparks et al., 2011). L'ús de les taules de mesura símfisi-fundus tenint en comte les característiques

antropomètriques, l'etnicitat i la paritat milloren els resultats passant d'un índex de detecció del 29% quan s'utilitzen corbes poblacionals al 48% (Gardosi & Francis, 1999) i són recomanades per alguns protocols (Royal College of Obstetricians and Gynaecologist, 2002). S'ha de considerar la mesura de l'alçada uterina com un mètode de vigilància més que una eina de cribratge, ja que la seva eficàcia es basa en el seguiment seriati i s'hauran de realitzar noves proves de diagnòstic del CIR quan es trobi per sota del 10<sup>è</sup> percentil, o bé quan dues mesures consecutives demostrin un estancament del creixement.

## Ecografia del tercer trimestre

L'ecografia és l'eina utilitzada per la datació acurada i pel diagnòstic del baix pes, ja que permet realitzar el càlcul del pes fetal estimat amb una precisió raonable (Resnik, 2002) i així, està integrada en el tercer trimestre dins del protocol del control d'embaràs a Catalunya (Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. , 2005). La mesura ecogràfica de les biometries fetals està estandarditzada, basant-se amb amplis estudis clínics i inclou: el diàmetre biparietal (DBP), la circumferència cefàlica (CC), la circumferència abdominal (CA) i la longitud femoral (LF). A partir d'aquests paràmetres es realitza el càlcul aproximat del pes fetal mitjançant diferents equacions que permeten al clínic detectar aquells casos que es troben per sota del 10<sup>è</sup> percentil i fer un seguiment del creixement (Hadlock et al., 1985), (Hadlock et al., 1991).

No s'ha demostrat que l'ús rutinari de l'ecografia en el tercer trimestre augmenti l'índex de detecció del CIR donada l'alta variabilitat en l'estimació del pes (Backe & Consultant, 1993) i així quan es realitza una ecografia obstètrica de rutina, el CIR no es diagnostica en un 30% dels casos i se sobreestima el 50% de les vegades (Hepburn & Rosenberg, 1986). Una metanàlisi que compara estudis amb les diferents fórmules de càlcul del pes fetal demostra una alta variació dels errors, sense identificar quin és el millor mètode pel càlcul (Dudley, 2005). L'estudi poblacional fet a Malmö amb un protocol d'ecografia a les 32 setmanes de gestació detecta un 54% dels casos de baix

pes fetal, arribant a diagnosticar entre el 62 i el 74% quan els casos són severos (Lindqvist & Molin, 2005). Finalment segons la revisió Cochrane, l'ecografia del tercer trimestre pel cribratge del creixement fetal en població de baix risc no s'ha demostrat que sigui efectiva en la reducció de mortalitat perinatal (Briker & Neilson, 2000), (Neilson, 2000). Entre els beneficis que aporta l'ús de l'ecografia rutinària en el tercer trimestre en relació al CIR, es troben la detecció de malformacions, l'avaluació del líquid amniòtic, la monitorització del creixement fetal i l'estudi Doppler de l'artèria umbilical (AUm) (Haws et al., 2009)(Gardosi J., 2011).

## Factors de risc

Hi ha una sèrie de factors que ens permeten seleccionar aquelles gestants que presenten un major risc de presentar un baix pes fetal. La població d'alt risc inclou aquelles gestants amb un nivell socioeconòmic baix, un increment insuficient de pes i un índex de massa corporal baix a l'inici de l'embaràs (Nahar et al., 2007). L'antecedent de baix pes fetal en gestació prèvia, presenta un risc de recurrència del 30%. De la mateixa manera, l'antecedent de mort fetal s'associa amb una elevada incidència de CIR com a factor etiopatogènic (Gardosi J., 2011).

En països desenvolupats, el tabac és el factor individual més important associat amb el baix pes i és seguit de la ingesta insuficient de nutrients i del baix pes matern (Kramer M., 1987). Des que Simpson va publicar el seu treball sobre la disminució del pes dels nadons en les gestants fumadores (Simpson & Linda, 1957), l'associació entre el tabaquisme durant la gestació i el retard de creixement intrauterí ha estat ben documentada i de manera inequívoca. Fins a un 25% de les mares són fumadores durant la gestació (Valero de Bernabé et al., 2004), amb una disminució del pes neonatal de 200 g de mitjana comparat amb les mares no fumadores (Meyer & Comstock, 1972) i un increment del 30-40% del risc de baix pes neonatal (McCowan et al., 2010). Així, es considera el tabac responsable del 18% dels CIR, amb un increment del risc en mares

fumadores entre 2.4 i 4.9 vegades (Thompson et al., 2001). Un estudi poblacional realitzat sobre 424.912 embarassos, troba en les fumadores una mitjana de pes fetal significativament menor i una prevalença de nadons petits per l'edat gestacional significativament major que en les gestant no fumadores (Aagaard-Tillery, Porter, Lane, Varner, & Lacoursiere, 2008b).

S'han associat amb un increment del risc de baix pes neonatal la història familiar de preeclàmpsia, així com la tensió arterial sistòlica elevada preconcepcional (Romundstad et al., 2007), la nul·liparitat, l'antecedent d'avortament i les gestacions aconseguides per tècniques de fertilització "in vitro" (McCowan et al., 2010). També s'han associat amb el baix pes neonatal l'ús de drogues en etapes precoces de l'embaràs (marihuana, alcohol i drogues dures, principalment l'amfetamina) (McCowan et al., 2010), la dieta materna preconcepcional (McCowan et al., 2010), (Rodríguez-Bernal et al., 2010) i l'exercici diari vigorós, encara que per contra és recomanable l'exercici moderat (McCowan et al., 2010). Alguns dels factors de risc referits, com la preeclàmpsia, el tabaquisme i l'increment insuficient de pes matern s'han associat amb fetus de baix pes amb flux absent o revertit en l'ona Doppler de l'artèria umbilical patològica (Spinillo et al., 2004).

La identificació d'aquestes pacients en etapes precoces permet informar-les del risc i realitzar un seguiment més acurat previ a l'aparició de la patologia. Malgrat que l'anamnesi d'aquests factors té una bona sensibilitat per detectar aquelles gestants amb risc elevat de retard de creixement, aquest sistema de cribratge presenta un baix valor predictiu positiu per anticipar els resultats perinatals adversos. No hi ha estudis que s'hagin dissenyat per demostrar l'eficàcia d'aquest cribratge junt amb mesures d'intervenció apropiades, per demostrar l'impacte en la mortalitat perinatal (Haws et al., 2009).

Segons l'opinió d'experts, un model de cribratge del retard de creixement intrauterí basat en la valoració de l'IMC, la mesura de l'alçada uterina i l'ecografia selectiva

seguida d'un maneig adequat, podria aconseguir la reducció d'un 20% de la mortalitat fetal "ante partum" i d'un 20% de la "intra partum" (Imdad et al., 2011).

## CONSEQÜÈNCIES A CURT TERMINI

Les seqüeles en els nadons amb creixement restringit són conseqüència tant de l'estat fetal que es troba deteriorat, com de la prematuritat i de la transició a la vida extrauterina (Baschat et al., 2007).

La relació entre el baix pes i la morbiditat perinatal és dosi dependent, ja que incrementen de forma marcada a mesura que cau el pes fetal per sota del 10<sup>è</sup> percentil (Manning, 1995), (Kramer et al., 1990). En les gestacions a terme, aquesta és significativament més alta per sota del 3<sup>r</sup> percentil, mentre que en els casos amb nadons preterme, no hi ha un punt de tall únic a partir del qual incrementi la morbiditat, ja que la prematuritat per si mateixa dificulta la interpretació dels resultats perinatals (McIntire et al., 1999).

El 1966 ja es va publicar que en els casos de pes neonatal per sota del 3<sup>r</sup> percentil, la mort fetal intrauterina augmentava fins a 20 vegades (Scott & Usher, 1966)

L'estudi de població feta amb 137.000 parts a terme, troba que els índexs més baixos de mortalitat perinatal es produeixen quan el pes es troba entre 1.0 i 1.5 desviacions estàndard per sobre la mitjana (corresponents al 84<sup>è</sup> i 91<sup>è</sup> percentils). Per sota d'aquests percentils la mortalitat augmenta de forma progressiva, fins arribar al 100% quan el pes es troba 5,5 desviacions estàndard per sota de la mitjana (Steer, 2004). La majoria de morts perinatals es van produir "ante partum", mentre que les morts neonatals no es van relacionar de manera evident amb el baix pes fetal. En un estudi Noruec amb una població de 400.488 nascuts a terme, la mortalitat neonatal va ser superior en els casos de baix pes comparada amb la dels de pes adequat (OR 3.9), però aquesta diferència no va ser significativa quan es van excloure els casos amb malformacions (Stoknes et al., 2012).

Un estudi realitzat en població europea i que analitza la supervivència dels nadons prematurs, troba un increment de la mortalitat perinatal en funció del percentil de pes de naixement i així, a les 28 setmanes de gestació la mitjana de supervivència pels nadons masculins era del 84% i disminuïa al 63% quan el pes es trobava per sota del 10<sup>e</sup> percentil i a les 32 setmanes de gestació, la supervivència passava d'una mitjana del 98% al 94% en el 10<sup>e</sup> percentil i disminuïa fins el 80% en el 3<sup>r</sup> percentil (Draper et al., 1999). Igualment, en un estudi canadenc sobre 19.759 nadons amb prematuritat extrema (entre 25 i 30 setmanes), el pes en néixer inferior al 10<sup>e</sup> percentil comportava un increment del risc relatiu de mortalitat perinatal ajustada per l'edat gestacional de 2.77 vegades (Bernstein et al., 2000).

Al voltant del 8% dels fetus amb PEG pateixen algun tipus de morbiditat i fins a un increment de 4 vegades el risc de complicacions fetals greus (Lindqvist & Molin, 2005). Les conseqüències neonatals adverses agudes dels casos amb retard de creixement intrauterí inclouen alteracions metabòliques (hipoglucèmia), hematològiques (poliglobúlia i trombocitopènia) i alteracions de la termoregulació (Longo et al., 2013).

Els fetus PEG presenten 5 cops més de risc d'asfíxia en el moment del part (Thomberg et al., 1995). A mesura que disminueix el pes fetal, hi ha un increment progressiu dels patrons de cardiotocografia fetal abans del part (NST) patològics, augmenta el nombre de casos amb aigües tenyides de meconi, la taxa de cesàries (von Beckerath et al., 2013) i s'incrementa el nombre de nadons que ingressen en la Unitat de Cures Intensives Neonatal (UCIN) (Steer, 2004).

El retard de creixement intrauterí és també un factor de risc del part prematur d'inici espontani (Gardosi et al., 2005) i el primer motiu de prematuritat iatrogènica en els països desenvolupats. La combinació de baix pes i prematuritat presenta pitjors resultats perinatals que la prematuritat sola (Baschat et al., 2007). El nadó amb retard de creixement intrauterí i prematur presenta un increment significatiu d'incidència d'enterocolitis necrosant i de la síndrome del destret respiratori i hi ha una tendència

a l'increment del risc d'hemorràgia periventricular. En relació a la síndrome del destret respiratori neonatal en els prematurs de baix pes, l'administració de glucocorticosteroides prenatalment fa que disminueixi la incidència, encara que la reducció és proporcionalment menor que l'observada en els nadons amb creixement dins de la normalitat, però no s'ha demostrat cap efecte beneficiós o protector del retard de creixement en relació a la prematuritat (Bernstein et al., 2000).

Quan diferenciem els infants etiquetats de retard de creixement intrauterí dels petits per l'edat gestacional mitjançant l'estudi Doppler de les artèries umbilical i cerebral mitjana, els primers presenten un major nombre de complicacions immediates com la leucomalàcia periventricular, convulsions i aspiració de meconi, mentre que als dos anys de vida presenten una major incidència d'afectació neurològica i del creixement (von Beckerath et al., 2013).

El risc de paràlisi cerebral va lligat al retard de creixement intrauterí per sota del 10<sup>è</sup> percentil i és de 4 a 6 vegades el que presenten els nadons en el 25<sup>è</sup>-75<sup>è</sup> percentil (Jarvis et al., 2003), (Jacobsson et al., 2008). Un 20% dels casos de paràlisi cerebral presentaven l'antecedent d'un retard de creixement intrauterí (Stoknes et al., 2012). L'estudi nacional Suec de la cohort de naixements de baix pes extrem entre els anys 1990-92, troba una freqüència de paràlisi cerebral del 14%, 19% i del 3% en funció de si l'edat gestacional es trobava entre les 23-24, 25-26 o de més de 27 setmanes (Saigal & Doyle, 2008). Encara que els primers estudis van considerar que l'associació entre el baix pes i la paràlisi cerebral era deguda a l'asfíxia "intra partum", actualment es considera que la gran majoria de les paràlisis cerebrals que es diagnostiquen en els nadons de baix pes a terme, probablement es produeixen durant el període antenatal i amb una etiopatogènia comuna (Stoknes et al., 2012).

## CONSEQÜÈNCIES A LLARG TERMINI

Els individus adults que han presentat un retard de creixement a la vida intrauterina, presenten un risc elevat de desenvolupar obesitat, hipertensió arterial, dislipèmia, resistència a la insulina o diabetis mellitus tipus 2, l'anomenada síndrome metabòlica responsable del desenvolupament prematur de la malaltia cardiovascular (Longo et al., 2013).

Clàssicament s'ha considerat que l'herència genètica i l'estil de vida eren els factors determinants del risc de desenvolupar certes patologies com la diabetis i la malaltia cardiovascular. Estudis epidemiològics recents han suggerit que diferents circumstàncies adverses en les primeres etapes del desenvolupament, especialment durant la vida intrauterina, incrementen el risc de desenvolupar malalties en la vida adulta (Barker et al., 1989). Durant la vida fetal els teixits i els òrgans tenen períodes crítics del desenvolupament, que poden coincidir amb períodes de ràpida divisió cel·lular. La "programació fetal" fa referència al procés pel qual un estímul o agressió durant un moment crític del desenvolupament, el pot modificar, alterant l'estructura o funcionament de diferents cèl·lules, òrgans o rutes homeostàtiques, amb efectes a llarg termini. La situació extrema seria la teratogènesi, com a conseqüència de la disrupció del desenvolupament per aquesta noxa ambiental (Barker, 1998). Aquesta plasticitat durant l'etapa de desenvolupament permet als organismes canviar en funció de la situació ambiental, oferint un rang de diferents fenotips a partir d'un mateix genotip. Aquesta resposta que es produeix durant l'etapa crítica és irreversible (Gluckman & Hanson, 2004). Aquest fenomen anomenat "l'origen fetal de la patologia adulta", també s'aplica a altres situacions com la baixa estatura en nens i adults, l'adrenarquia prematura i la síndrome d'ovaris poliquístics a més d'alteracions del metabolisme (Chernausek, 2012).



Els efectes de la malnutrició és especialment rellevant, ja que una reducció en el subministrament de nutrients per sota dels necessaris pel creixement fetal òptim, reprograma el fetus amb canvis estructurals i funcionals permanents, que en el context d'un excés de nutrició postnatal, pot predisposar a la síndrome metabòlica en l'edat adulta (Chernausk, 2012). L'estudi en animals d'experimentació ha permès demostrar que la restricció calòrica postnatal en els nadons amb retard de creixement intrauterí millora el perfil metabòlic, en comparació amb aquells casos en que no hi ha hagut restricció (Garg et al., 2012).

Hi ha diferents estudis que demostren l'associació entre el baix pes fetal i la incidència augmentada de patologia coronària. Els canvis vasculars que es produeixen en el CIR comporten un increment de la càrrega de treball del cor fetal, un sistema d'adaptació que pot ser avantatjós en la perspectiva a curt termini, però que a la llarga pot contribuir a la malaltia cardiovascular. Una situació d'hipòxia intrauterina, en aquells casos més greus de CIR amb, pot comportar una disminució del nombre de cardiomiòcits i així fer el cor més sensible a possibles situacions d'hipòxia en el futur (Jansson & Powell, 2007).

Pot ser que acabi sent necessària la promoció de la salut i de la nutrició de les mares en l'edat reproductiva i durant l'embaràs, per la prevenció de les malalties cròniques en les generacions futures (Gluckman & Hanson, 2004).

## ETIOLOGIA

El retard de creixement intrauterí no és per si mateixa una malaltia amb entitat pròpia, sinó la manifestació final de diferents patologies d'origen matern, fetal o placentari (Resnik, 2002), les quals, encara que tinguin diferents mecanismes fisiopatològics, sovint coincideixen en una via final comuna, que és l'alteració del desenvolupament vascular placentari (Kingdom et al., 2000). La patologia obstètrica d'origen placentari és pràcticament exclusiva de l'espècie humana (Harrington & Campbell, 1993).

D'entre les causes d'origen fetal relacionades amb el CIR, destaca una forta associació amb les anomalies cromosòmiques i les malformacions, sobretot quan el retard de creixement es detecta abans de les 26 setmanes de gestació o si hi ha hidramnis. També s'ha relacionat amb la primoinfecció per citomegalovirus, rubèola i parvovirus i amb la gestació múltiple encara que són unes causes molt menys freqüents de CIR (Resnik, 2002).

En relació a les causes maternes, canvis en l'estil de vida com el retard en l'edat del primer fill així com canvis en la dieta, actualment més hipercalòrica, poden haver influït en l'increment del CIR en les darreres dècades (Dietl, 2005). Per contra, se sap que la millora en la qualitat de la dieta afavoreix el creixement fetal i així, un elevat consum de verdures i peix, sobretot en el primer trimestre de gestació, disminueixen el risc de baix pes neonatal (Rodríguez-Bernal et al., 2010). L'estat nutricional matern és, doncs, una de les causes directes del pes fetal, com es veu en les gestants amb malaltia inflamatòria intestinal i com es va veure amb la disminució del pes de naixement durant la segona guerra mundial (Resnik, 2002). Actualment, el factor etiològic matern més important relacionat amb el baix pes fetal i modificable és el tabaquisme, amb una prevalença del 25% de les gestants (Valero de Bernabé et al., 2004). Les gestants de talla baixa i les de baix IMC abans de la gestació també presenten una predisposició a tenir un infant de baix pes (Thompson et al., 2001). Finalment, s'ha associat amb el CIR, la patologia vascular crònica amb descens de la perfusió

placentària, de la síndrome antifosfolípídica, el Lupus i els trastorns hipertensius de l'embaràs (Valero de Bernabé et al., 2004).

La placenta dels CIR normalment té una mida menor i la seva funció alterada i el pes placentari és un factor determinant independent i significatiu del creixement fetal en el tercer trimestre i del pes en néixer (Paasche Roland et al., 2012).

Així doncs, en absència de patologia fetal, el CIR és un símptoma que reflecteix un ambient intrauterí patològic induït per anomalies de la placenta o condicions maternes. Com sigui, s'ha de considerar que la insuficiència placentària no és la causa del problema, sinó una conseqüència d'un procés patològic que inclou totes les causes i les patogènesis de la disfunció uteroplacentària crònica (Mari, 2007).

## Classificació del Retard de Creixement

Clínicament es poden distingir dos patrons de creixement anormals, el simètric i l'asimètric, aquest darrer caracteritzat per una relació circumferència cefàlica-abdominal superior al 95<sup>è</sup> percentil. El retard de creixement simètric, es caracteritza per dimensions petites en l'esquelet, en la mida del cap i en la circumferència abdominal, mentre que el retard de creixement asimètric les dimensions músculo-esquelètiques i de la circumferència cefàlica es mantenen, però hi ha una disminució de les mides de la circumferència abdominal, degut a la disminució de la mida del fetge i a l'escassetat del teixit adipós (Campbell & Thoms, 1977).

Fins fa poc, es considerava que el patró de creixement simètric era indicatiu d'una agressió intrínseca precoç, en l'etapa del creixement inicial per divisió cel·lular, causat per anomalies cromosòmiques, malformacions congènites, drogues o altres agents químics, o infeccions. Mentre que el creixement asimètric es considerava secundari a una restricció en l'intercanvi de nutrients i gasos a nivell placentari i de presentació

tardana, en el moment en que el creixement fetal es produeix principalment per l'increment de la mida cel·lular (Resnik, 2002).

Un estudi que comparava els diferents factors d'alt risc de retard de creixement amb el tipus clínic, conclou que el moment en que es produeix la interacció, és més important que la naturalesa del factor de risc. Així, aquest estudi considera que entre el 70-80% dels fetus amb CIR són asimètrics, mentre que entre el 20-30% són simètrics (Lin & Santolaya-Forgas, 1998). Aquesta categorització és útil des d'un punt de vista de la classificació, però no ha estat validada la seva utilitat clínica, ja que els patrons de creixement fetal són molt més complexos. Un altra estudi troba que per sota del 10<sup>e</sup> percentil de pes per les setmanes de gestació, només un 20% dels casos presenten un patró asimètric, molt menys freqüents del que es considerava. El pronòstic dels nadons petits per l'edat gestacional amb creixement asimètric és pitjor que en els simètrics, que tenen uns resultats comparables als de pes adequat, ja que probablement, la majoria d'aquests darrers són petits constitucionalment (Dashe et al., 2000).

## FISIOPATOLOGIA DEL RETARD DE CREIXEMENT

El naixement d'un infant sa, a terme, depèn entre altres factors d'un desenvolupament placentari normal. El progrés en la comprensió de la patologia obstètrica d'origen placentari s'ha produït gràcies al millor coneixement de la biologia de la placentació, però també per l'aplicació de les tècniques d'ecografia obstètrica i del Doppler vascular (Kingdom et al., 2000).

### Fisiologia de la placentació

La placenta manté l'homeòstasi fetal realitzant una sèrie de funcions fisiològiques, com són: proporcionar una barrera immunològica entre el fetus i la mare, permetre la transferència de gasos respiratoris, aigua, ions i nutrients, i produir i secretar una sèrie d'hormones, citocines i molècules senyal. Aquestes funcions seran realitzades després del naixement pels ronyons, pel tracte gastrointestinal, pulmons i glàndules endocrines del nadó.

D'acord amb la definició de Mossman, la placentació és l'aposió entre els teixits materns i fetals per aconseguir l'intercanvi fisiològic (Mossman, 1937). Aquest procés ha sofert al llarg de l'evolució dels mamífers una sèrie de modificacions que han afectat la interacció entre els teixits fetals i els materns fins arribar a la placentació hemocoriònica, típica dels primats i dels humans, on s'han perdut totes les capes materns, inclosa l'endoteli capil·lar, i la sang materna es troba directament en contacte amb el trofoblast (Carter & Pijnenborg, 2011).

El desenvolupament placentari comença ja en el moment de la fertilització que es produeix en les trompes de Fal·lopi a les 24-48 hores de l'ovulació. Els primers estadis del desenvolupament, des de l'ou fertilitzat (zigot) fins arribar a una massa de 12-16

cèl·lules (mòrula) es produeix durant el seu pas per la trompa, on es desenvolupa una capa protectora no adhesiva, la zona pel·lúcida. En arribar a la cavitat uterina dos dies després de la fertilització, el zigot presenta una cavitat interna plena de líquid que marca el pas a blastocist i s'acompanya del procés de diferenciació cel·lular. Les cèl·lules superficials donaran lloc al trofoblast (del qual es desenvoluparan les estructures extraembrionàries incloent la placenta), i la capa interna donarà lloc a l'embrió. A les 72 hores d'haver entrat a la cavitat uterina, el blastocist es desprèn de la zona pel·lúcida i exposa la cobertura externa de sincici (multinucleat) trofoblast. La implantació es produeix aproximadament als 6-7 dies després de la fertilització (Norwitz et al., 2001), (Ozcan, 2008).

Les artèries espirals s'originen a partir de les artèries arcuades, en la interfase endometri-miometri, i es desenvolupen en la segona meitat del cicle menstrual sota la influència de la progesterona (Ferenzy, 1979), (Whitley & Cartwright, 2009). En l'úter no gràvid, tenen paret muscular i làmina elàstica, que va disminuint a mesura que l'artèria penetra l'endometri (Robertson & Warner 1979), (Whitley. & Cartwright, 2009) i en absència d'implantació del blastocist, els vasos regressen i s'eliminen amb la menstruació (Pijnenborg, 1980), (Whitley & Cartwright, 2009). Si es produeix la implantació, les artèries espirals inicien un procés de remodelació progressiu durant les primeres 22 setmanes de gestació que es correlaciona amb la invasió del trofoblast (Pijnenborg, 1980), (Whitley & Cartwright, 2009).

Hi ha múltiples senyals que sincronitzen el desenvolupament del blastocist i la preparació de l'úter. Per una banda, l'increment del 17 $\beta$ -estradiol preovulatori estimula la proliferació i la diferenciació de les cèl·lules epitelials, i per l'altra l'augment dels nivells de progesterona produïda pel cos luti, que dirigeix la proliferació i diferenciació de les cèl·lules de l'estroma (Norwitz et al., 2001). La receptivitat uterina es defineix com l'estat de maduració de l'endometri en que el blastocist pot implantar-se i que es correspon als dies 20 a 24 d'un cicle de 28 dies. Aquest període d'uns 5 dies en el que s'inicia la reacció decidual s'anomena la finestra d'implantació, i

en el cas de produir-se la gestació, els nivells de progesterona elevats permetran que es mantingui la decídua (Cartwright et al., 2010). Durant la reacció decidual, l'endometri es troba més vascularitzat i edematós, les glàndules endometrials augmenten l'activitat secretora i es desenvolupen pinòpodes en la superfície de l'epiteli. Aquestes microprotusions de la paret endometrial ajudaran a l'adhesió inicial del blastocist mitjançant la interdigitació amb les microvellositats del sinciciotrofoblast en una primera fase de la placentació, que és inestable i s'anomena aposició (Ferenzy, 1979), (Whitley & Cartwright, 2009).

A més dels canvis en l'estroma endometrial, la decidualització comporta canvis en el segment endometrial de les artèries espirals com la vacuolització, la desorganització de la capa muscular llisa de les artèries espirals i la inflor de les cèl·lules musculars abans de que es produeixi la invasió del trofoblast. Aquests canvis vasculars precoços que es produeixen durant el primer trimestre de la gestació s'inicien per la infiltració de macròfags i cèl·lules "natural killer" que secreten factors de creixement angiogènics, i per la seva capacitat d'induir apoptosi en el múscul llis vascular i en les cèl·lules endotelials. La decidualització en els humans no es limita només a l'endometri, sinó que arriba a la capa més interna del miometri, la zona d'unió. Els canvis d'aquesta zona miometrial són canvis a la matriu extracel·lular, pèrdues en el múscul llis i remodelat del segment miometrial de les artèries espirals. Aquesta transformació de la capa interna miometrial pot servir d'estímul per a la invasió profunda del trofoblast més enllà de la zona d'unió decídua-miometrial (Brosens et al., 2011). Aquesta desorganització de l'estructura vascular és la responsable de la disminució de l'activitat vasomotora, la qual contribueix a l'increment del flux matern a la placenta, fins i tot abans de que es produeixi la penetració del trofoblast. (Craven et al., 1998), (Kam et al., 1999).

La invasió de la paret uterina comença amb la implantació del blastocist, que en els humans és intersticial, arribant a un nivell de l'endometri més profund que en la

majoria dels primats que la tenen superficial. Així el blastocist quedarà completament cobert per l'endometri, formant la "decídua capsularis" (Pijnenborg et al., 2011).

El primer pas per l'intercanvi maternofetal és la formació de la llacunes a la paret sincicial del blastocist implantat (Pijnenborg et al., 2011). Inicialment a l'espai intervellós hi ha un flux discontinu i de baixa velocitat que s'explica per taps de cèl·lules trofoblàstiques que per alguns autors limiten parcialment el flux sanguini matern (Mäkikallio, 2004), (Pijnenborg et al, 2011), però per altres l'obstrueixen completament, permetent l'entrada només de plasma però no de sang materna (Jauniaux et al., 2006), (Ozcan T., 2008). En tot cas s'accepta que el desenvolupament de la placenta es dona en un ambient de baixa concentració relativa d'oxigen, que protegeix l'embrió de l'efecte teratogènic dels radicals lliures d'Oxigen i de l'estrès oxidatiu (Kingdom et al., 2000). El gradient d'O<sub>2</sub> a nivell uterí en el primer trimestre actua com a regulador del desenvolupament placentari, i així, aquest ambient d'hipòxia afavoreix tant la proliferació i diferenciació del citotrofoblast com la vasculogènesi a nivell vellós (Jauniaux et al., 2006).

El trofoblast forma l'epiteli que cobreix l'arbre vellós placentari, i fa d'interfase amb la sang materna. Aquest trofoblast vellós inclou dos tipus de poblacions cel·lulars: les cèl·lules de citotrofoblast (CTB) i el sinciotrofoblast (STB) (Lunghi et al., 2007). Cap als 13 dies després de la concepció columnes de citotrofoblast mononuclear comencen a proliferar creixent dins la primitiva massa de sincici i penetrant en l'espai intervellós per iniciar el desenvolupament de l'arbre vellós. Aquestes digitacions inicials estan formades únicament de trofoblast, i s'anomenen vellositats primàries. Al voltant del dia 21 després de la concepció, les vellositats primàries són envaïdes per mesènquima al·lantoïdal que deriva de l'embrioblast i que dona lloc a les vellositats secundàries. Uns dies després s'inicia el procés de neoformació dels vasos sanguinis fetoplacentaris, anomenat vasculogènesi (Risau, 1997). Els primers capil·lars fetoplacentaris són evidents a les 5-6 setmanes de gestació, transformant les vellositats en terciàries (Citotrofoblast vellós) (Kam et al., 1999), (Ozcan T., 2008). La circulació



fetal s'inicia cap a les 6 setmanes, tan aviat com la xarxa capil·lar s'ha connectat amb el cor fetal. Durant aquest període les vellositats coriòniques presenten molt pocs capil·lars i els eritròcits fetals són nucleats fent que la sang fetal sigui molt viscosa, per la qual cosa la circulació fetoplacentària es troba limitada (Jauniaux et al., 2006). A partir d'aquí les vellositats terciàries s'aniran transformant i subdividint al llarg de l'embaràs (vellositats mesenquimals, vellositats intermèdies immadures, vellositats troncal, vellositats intermèdies madures i vellositats terminals) fins a produir un arbre vellós amb 10-16 generacions de branques vellositàries troncal amb una superfície final per l'intercanvi fetomatern de  $13\text{m}^2$ , i uns capil·lars que contenen el 25% del volum sanguini fetoplacentari (Kingdom et al., 2000). Aquest patró de branques madures comporta una placenta de baixa resistència al flux, i amb l'augment de la despesa cardíaca fetal s'incrementarà el flux de forma exponencial fins el tercer trimestre (Baschat A., 2004). La regulació de la vasculogènesi i l'angiogènesi placentàries ve determinada per diferents factors entre els quals destaquen el VEGFA (Vascular Endotelial Growth Factor), el PGF (Placental Growth Factor) que s'estimulen en funció dels nivells d'hipòxia (Kingdom et al., 2000).

El flux sanguini placentari del costat matern s'inicia entre les 8 setmanes (Pijnenborg et al., 2011), (Mäkikallio, 2004) i 12-13 setmanes (Jauniaux et al., 2003a) quan es desfan els talls de trofoblast que permet que el flux sanguini matern entri a l'espai intervellós i s'incrementi la pressió parcial d'Oxigen. Aquest increment de la  $\text{PO}_2$  s'acompanya de l'augment de la concentració de mRNA i de l'activitat dels enzims antioxidants a nivell de les vellositats coriòniques. A mesura que la gestació avança hi ha un increment progressiu de la concentració d'oxigen a nivell decidual i també en sang fetal, amb un increment de la  $\text{PO}_2$  en vena umbilical que passa dels 24 mmHg a la primera meitat d'embaràs, als 35-55 mmHg en la segona meitat, però per sota de la  $\text{PO}_2$  a la sang materna. Aquest gradient maternofetal de pressió d'oxigen es mantindrà durant tot l'embaràs (Jauniaux et al., 2006).

El citotrofoblast extravellós creix a través del sinciotrofoblast formant grups de cèl·lules anomenades columnars, les quals connecten les vellositats d'ancoratge a la placa basal, i a través d'aquestes es produirà la migració de les cèl·lules del citotrofoblast extravellós que envairan la decidua (invasió intersticial) així com també els vasos uterins (invasió endovascular) (Norwitz et al., 2001), (Lunghi et al., 2007).

En els humans, aquesta invasió pel trofoblast extravellós arribarà a un grau més profund que a la resta d'espècies de mamífers. Els estudis histològics han trobat a partir de les 8 setmanes de gestació grans quantitats de cèl·lules del trofoblast extravellós tant en la decidua com en la capa interna del miometri. Aquesta invasió s'inicia en el centre del llit placentari i s'estén de manera progressiva cap a la perifèria, fent que la línia d'invasió entre la placa placentària i la decidua sigui molt irregular, la qual s'ha comparat amb la vora d'una petxina (Whitley & Cartwright, 2009), (Kaufmann et al., 2003), (Kam et al., 1999), (Ozcan, 2008).

Després de la invasió intersticial, es produeix la invasió endovascular en les artèries espirals, bé per migració transmural o per via retrògrada. Es considera que el desenvolupament placentari es produeix en dues etapes. Una primera, entre les 8 i 10 setmanes de gestació, que comença amb l'oclusió endovascular de les artèries espirals per taps de cèl·lules de trofoblast, seguida de la invasió pel trofoblast i la destrucció de la capa múscul-elàstica dels segments deciduais de les artèries espirals. La segona fase es dona entre les 14 i 16 setmanes de gestació i inclou la invasió pel trofoblast dels segments miometrials de les artèries espirals (Gebb & Dar, 2011).

La conseqüència funcional del remodelat de les artèries espirals complet és la desaparició total de la capa muscular del vas que impedeix la vasoconstricció, mentre que la substitució de la làmina elàstica evita el rebot del vas després de la dilatació. Aquest remodelat converteix unes artèries de baix flux i alta resistència que passen a ser d'alt flux i baixa resistència. D'aquesta manera l'entrada de sang a l'espai intervellós no es produeix en jets intermitents, sinó d'una manera menys intensa però

contínua (Bronsen et al., 1967), (Cartwright et al., 2010), el que evita que els capil·lars de les vellositats coriòniques puguin ser col·lapsats per les altes pressions inherents a la circulació materna (Jauniaux et al., 2006).

La zona resultant d'origen mixt s'anomena "*zona d'unió maternofetal*". Aquelles parts que en el deslliurament s'adhereixen a la placenta i formen el fons de l'espai intervellós s'anomena placa basal. Les parts restants de la zona d'unió que queden unides a la paret uterina formen el llit placentari (Kaufmann et al., 2003), (Brosens et al., 2011).

## Fisiologia dels canvis en l'hemodinàmica uteroplacentària

L'augment de les demandes d'oxigen i nutrients de l'embrió en creixement són suportades per l'increment de la despesa cardíaca, del volum plasmàtic i de la massa cel·lular dels glòbuls vermells materns (Mäkikallio, 2004), i com a conseqüència de la pèrdua de la reactivitat i al descens de la resistència de l'arbre vascular uterí, el flux úteroplacentari augmenta, en gestacions úniques, des d'un valor basal de 20-50 ml/min fins als 450-800 ml/min en el darrer trimestre (Osol & Mandala, 2009).

La resistència vascular durant la gestació ve determinada per l'augment dels diàmetres de les artèries uterines, arcuades i radials (creixement de la circumferència), i per l'elongació de les artèries arcuades secundària a l'augment progressiu de l'úter (creixement axial). L'increment de longitud es relaciona de manera lineal amb l'increment de la resistència, mentre que l'augment de diàmetre és inversament proporcional a aquesta (Llei de Poiseuille  $R = \epsilon L / r^4$  on  $R$ =resistència,  $\epsilon$ =viscositat,  $L$ =longitud i  $r$ =radi interior), però gràcies a la tortuositat de les artèries arcuades en l'úter no gràvid, l'increment de la seva longitud no és tan gran, i l'efecte combinat de doblar la longitud i el diàmetre redueix la resistència vascular en 8 vegades, sense

considerar els canvis en la viscositat sanguínia (Osol & Mandala, 2009). La pèrdua de contractilitat i del control vasomotor garanteix l'arribada de sang a la placenta de forma independent dels intents materns de regular la distribució sistèmica (Kaufmann et al., 2003).

L'ús del Doppler per a la valoració de la circulació uteroplacentària va ser descrita per primer cop als anys 80 (Campbell et al., 1983). La valoració de la impedància al flux sanguini de l'artèria uterina (AUt) mesurat per l'ona Doppler ens ofereix una valoració indirecta de la resistència al flux sanguini materno-placentari, que queda establert pel volum placentari, pel nombre d'artèries espirals que comuniquen amb l'espai intervellós i pel procés de transformació de les artèries espirals (Campbell et al., 1983), (Brosens et al., 2011). Les ones de flux a nivell de les artèries uterines en el primer trimestre presenten uns índex de resistència (IR) elevats amb un descens persistent de la velocitat del flux sanguini a l'inici de la diàstole ("notch") com indicador del retrocés vascular (Baschat A., 2011), (Gomez et al., 2008). La mitjana de l'Índex de Pulsatilitat (IP) de les artèries uterines presenta un descens progressiu al llarg de l'embaràs, així com la presència del "notch" té tendència a desaparèixer, encara que la proporció d'aquest es manté estable a partir de les 25 setmanes de gestació (Gómez O. F. F., 2008). Un altre estudi d'aquest mateix grup demostra una bona reproductibilitat Interobservador (Gómez O. F. F., 2006). L'estudi Doppler de les artèries espirals demostra una disminució de la impedància vascular i un increment del flux sanguini cap a les 5-7 setmanes. Durant aquest període, l'hemodinàmica de les artèries uterines i arcuades es manté inalterada, fins arribar a les 8 setmanes de gestació en que es detecta la disminució de la impedància i l'increment del flux total en aquests vasos. Aquest retard entre els canvis d'unes i altres pot representar la magnitud de l'increment del volum placentari i del percentatge d'artèries espirals modificades que són necessàries per alterar l'hemodinàmica dels vasos uterins (Mäkikallio, 2004).

Els estudis de la velocimetria Doppler de l'artèria umbilical demostren que el flux al final de la diàstole en gestacions normals apareix al final del primer trimestre i

augmenta progressivament, com a conseqüència de la transformació de les vellositats terciàries inicials que incrementen la densitat capil·lar i de la menor viscositat de la sang fetal (Jauniaux et al., 2006), (Todros et al., 2011). Igual que els vasos del cordó, les artèries troncal i arterioles de les vellositats no són innervades pel sistema nerviós autònom, i probablement estan funcionant a la màxima vasodilatació (Kingdom et al., 2000). En la gestació normal doncs, el valor de l'índex de pulsilitat (IP) de l'Artèria Umbilical està elevat durant el primer trimestre i a l'inici del segon, amb un flux al final de la diàstole absent entre les 13 i 15 setmanes que posteriorment s'incrementa com a conseqüència del desenvolupament de l'arbre vellós, i que es detecta per la disminució dels índexs de pulsilitat (Todros et al., 2011).

Els nutrients i l'oxigen, que han passat a la circulació fetal, són transportats al fetge i al cor a través de la vena umbilical. Amb la modulació del shunt que representa el conducte venós (DV), un 68-82% del flux sanguini de la vena umbilical continua cap el fetge, mentre que la resta es distribueix cap el cor. Les diferents direccions del corrent sanguini quan entra a l'aurícula dreta dirigeixen la sang rica en nutrients i oxigen procedent de la vena cava inferior al ventricle esquerre, a través del foramen oval, i d'aquí al miocardi i al cervell, mentre que la sang venosa que arriba principalment de la cava superior es redistribueix a través de ventricle dret, ducte arteriós, aorta descendent i artèries umbilicals, a la placenta per la reoxigenació i l'intercanvi de nutrients, diòxid de carboni i productes del metabolisme fetal. Alguns òrgans poden modificar el seu flux sanguini per autoregulació, com a conseqüència de les demandes d'oxigen i nutrients (Baschat, 2004).

## Fisiopatologia de l'hemodinàmica fetoplacentària

Diferents complicacions obstètriques s'han relacionat amb els defectes en la placentació profunda entre les que es troben: els avortaments del segon trimestre, la preeclàmpsia, el retard de creixement intrauterí, el part prematur, la ruptura

prematura de membranes preterme i el despreniment de placenta, les quals són responsables d'un alt percentatge de la morbimortalitat perinatal. Es pensa que l'origen d'aquestes es relaciona amb la placentació inicial, però també depèn de la vasculogènesi i angiogènesi en el compartiment fetal (Brosens et al., 2011).

Encara que es desconeixen els mecanismes pels quals es produeix una placentació profunda defectuosa, cada cop hi ha més evidència de que es relaciona amb anomalies de la capa interna miometrial. En l'úter no gràvid representa una estructura altament especialitzada, que canvia amb l'edat, i on l'aparició cíclica de la decidualització i de la menstruació poden jugar un rol en la protecció dels teixits uterins de la inflamació i de l'estrès oxidatiu que acompanyen la placentació profunda. L'absència d'un preconditionament adequat pot explicar perquè, la gestació en edats precoces, comporta un risc més elevat de part prematur, preeclàmpsia i retard de creixement intrauterí (Khong & Brosens, 2011). També s'ha vist que la fragmentació de la làmina elàstica que es produeix en la zona miometrial de les artèries espirals augmenta amb la paritat, el que suggereix que aquests canvis anatòmics persisteixen després d'un primer embaràs, i per tant facilita la remodelació vascular en les següents gestacions (Brosens et al., 2009).

La transformació fisiològica de les artèries espirals no és un fenomen del tot o res. En una gestació normal, al voltant del 90% de les artèries espirals de la unió miometrial han estat completament transformades, en canvi, en una placentació anòmala es troba un increment significatiu del nombre d'artèries espirals que o no s'han remodelat o bé ho han fet de manera parcial. En aquests casos, la migració endovascular retrògrada no s'ha estès més enllà de la unió deciduo-miometrial i com a conseqüència, les parets de les artèries espirals retenen el teixit muscular i elàstic, mantenint-los vasoactius, el que comporta la reducció del flux a l'espai intervellós (Khong & Brosens, 2011). El remodelat inadequat de les artèries espirals pot induir hipòxia a nivell placentari i estrès oxidatiu, seguit de l'alliberació de factors placentaris (com el VEGFR-1, citocines proinflamàtores i detritus del trofoblast) els quals han estat

relacionats amb la disfunció endotelial, l'activació de leucòcits i la inflamació intravascular sistèmica materna, mecanismes que estan implicats en l'etiopatogènia del CIR i de la preeclàmpsia (Ogge et al., 2011). En les placentes de casos de preeclàmpsia i CIR en els que s'ha fet cesària s'ha trobat també la presència de lesions oclusives del tipus aterosi aguda a la majoria d'artèries (Khong et al., 1987), (Moldenhauer, 2003), i la presència en el tercer trimestre del trofoblast endovascular dins de la llum arterial. La reducció del flux a nivell de les artèries espirals deguda tant a la remodelació defectuosa com a les lesions obstructives són causa d'infarts placentaris (Khong & Brosens, 2011), així com d'un increment de la resposta inflamatòria (Thuring et al., 2012).

Hi ha així tres possibles tipus de defectes de transformació a nivell de la zona d'unió miometrial: (1) la transformació parcial, (2) l'absència de transformació i (3) l'absència de transformació amb lesions obstructives. En la preeclàmpsia hi ha una reducció important de la transformació fisiològica de les artèries espirals en l'àrea central del llit placentari. Quan la preeclàmpsia va associada al CIR, hi ha un defecte de la placentació profunda amb la presència de lesions obstructives en les artèries espirals no transformades. En el CIR sense hipertensió, el defecte de placentació afecta parcialment les artèries espirals a la zona d'unió miometrial (Brosens et al., 2011).

La invasió inadequada de les artèries espirals per part del trofoblast s'han correlacionat amb els índexs elevats de resistència de les artèries uterines (Gebb & Dar, 2011), (Prefumo, 2004). L'estudi histològic d'avortaments voluntaris en els que s'havia realitzat prèviament el Doppler de les artèries uterines va trobar que aquelles gestacions que tenien un Doppler de baixa resistència presentaven una invasió dels vasos del lloc d'implantació pel trofoblast endovascular proporcionalment més alta que les embarassades amb un Doppler d'alta resistència (Prefumo, 2004). En un estudi en gestants que s'havien de sotmetre a una cesària, l'increment de l'índex de resistència de l'artèria uterina del costat placentari es va relacionar amb l'absència de migració del trofoblast a les artèries espirals del miometri. En el grup en que la

migració del trofoblast no va ser l'adequada, la mitjana del pes fetal en néixer va ser significativament més baixa que la del grup amb migració adequada (Lin, 1995).

L'anàlisi histològica de la placenta de casos que es van diagnosticar de retard de creixement intrauterí es va trobar que les gestacions amb CIR i Doppler de les artèries uterines patològic durant la setmana prèvia al part, presentaven un percentatge de lesions isquèmiques o hemorràgiques significativament més alt que en les casos de CIR amb Doppler normal. Fins a un 29% dels casos de CIR no presentaven lesions vascular isquèmiques, el que suggereix que hi ha casos de CIR que no es relacionen amb aquest tipus de lesió placentària, o bé que la lesió isquèmica necessita un cert temps abans no produeix la lesió placentària (Ferrazi et al., 1999).

Els índexs Doppler a nivell placentari estableixen una valoració quantitativa del grau d'afectació placentària i del risc d'hipòxia i acidèmia fetal (Baschat A., 2011).

S'ha associat la reducció del flux uteroplacentari a l'espai intervellós amb varietat de complicacions. L'estudi Doppler de les artèries uterines a les 22-24 setmanes de gestació ha relacionat la velocitat de flux d'alta resistència amb el CIR, la preeclàmpsia i la mort perinatal (Papageorghiou, 2008), encara no sempre s'ha demostrat com a bon predictor de la patologia placentària, degut a que hi ha pocs estudis ben dissenyats i a la gran capacitat compensatòria que té la placenta (Everett & Lees, 2012).

La placenta realitza un consum elevat d'oxigen, només superat pel cervell fetal, i d'aquesta manera és la placenta i no el fetus la que inicialment s'afectarà per la disminució de la circulació uteroplacentària secundària a un defecte de placentació. La hipòxia a nivell placentari indueix un increment de la proliferació del citotrofoblast i dels capil·lars a nivell de les vellositats coriòniques, com a mecanisme compensatori igual que es veu en altres situacions d'hipòxia com l'altitud, l'anèmia i el tabaquisme. Aquests canvis probablement són conseqüència de lleus alteracions en els coeficients de VEGFA:PGF (Burton & Jauniaux, 2011). Aquest increment de la vascularització de les



vellositats corials pot ser el motiu pel qual aquestes pacients presenten un Doppler de les artèries uterines amb increment de l'índex de la resistència, però amb unes ones de característiques normals en el Doppler umbilical (Kingdom et al., 2000).

Hi ha altres casos de CIR més severes i d'aparició precoç, que presenten un Doppler de l'artèria umbilical amb el flux al final de la diàstole absent, i on l'anàlisi de les vellositats terminals troba un desenvolupament vascular insuficient. Aquest desenvolupament anòmal, fa pensar que aquestes vellositats han perdut la capacitat de resposta adaptativa a la hipòxia. Aquesta situació va empitjorant de manera progressiva, donat que com a conseqüència de l'insuficient intercanvi d'oxigen a l'espai intervallositari es produeix una situació d'hiperòxia (Burton & Jauniaux, 2011), (Kingdom et al., 2000), que comporta estrès oxidatiu per una excessiva producció de radicals lliures d'Oxigen, els quals són un potent inductor de l'apoptosi de les cèl·lules endotelials. Així, es limita l'angiogènesi, es poden reduir els capil·lars ja existents i apareixen la trombosi luminal i la hipertròfia de la mitjana en les artèries troncal de les vellositats (Heazell & Crocker, 2008), i per aquest motiu, ni els tractaments amb vasodilatadors ni amb oxigen han servit per millorar la supervivència neonatal (Kingdom et al., 2000), (Burton & Jauniaux, 2011).

Les anomalies en el Doppler de la circulació umbilical rarament es produeixen en absència d'anomalies en el Doppler de les artèries uterines i per tant el més probable és que sigui un fenomen secundari, es desconeix però quina és la causa inicial de l'estrès oxidatiu. Hi ha la hipòtesi de que la deficient conversió de les artèries espirals incrementa el risc de vasoconstricció d'aquestes i per tant predisposa la placenta a situacions d'hipòxia i de reoxigenació responsables d'alts nivells d'estrès oxidatiu (Burton & Jauniaux, 2011), (Kuzmina et al., 2005). En qualsevol cas, en circumstàncies de disminució del flux útero-placentari la capacitat de transport actiu de les vellositats coriòniques és defectuosa i per tant contribueix al desenvolupament del CIR independentment de l'afectació en l'intercanvi d'Oxigen i de diòxid de carboni. El

compartiment fetal pot ser danyat també per l'alliberament de citocines proinflamatòries que es produeix en el CIR (Kingdom et al., 2000).

Els valors de de l'Índex de Pulsatilitat (IP) de les artèries umbilicals així com de les artèries uterines reflecteixen el desenvolupament de la vasculatura vellositària. Un cop un fetus s'ha diagnosticat de PEG, els valors normals de les ones Doppler de les artèries uterines i umbilicals, el cataloga clínicament de baix pes fisiològic, mentre que els valors patològics indiquen que l'alteració del creixement és deguda a un problema en el desenvolupament placentari i per tant és diagnòstic de CIR (Todros et al., 2011). Una metanàlisi recent sobre 59 estudis en que es mesura el Doppler de l'artèria umbilical, en població d'alt risc diagnosticada de fetus petit per l'edat gestacional, conclou que aquesta prova és útil clínicament com a test predictiu de compromís del benestar fetal (Morris et al., 2011).

En la insuficiència placentària inicial, la utilització de glucosa i d'oxigen inicialment es manté inalterada ja que les demandes es compensen amb l'increment de la fracció d'extracció, i només quan hi ha un descens de l'aportació d'oxigen per sota d'un nivell crític, disminueixen el consum d'oxigen i la transferència de glucosa. La proporció de substrats que són metabolitzats per la via aeròbica en el fetge i la capacitat d'incorporar-los en l'eix endocrí de creixement fetal és influït pel grau d'anastomosi del conducte venós (Baschat, 2004). A la fase de preclínica del retard de creixement, una disminució del volum de flux de la vena umbilical comporta una redistribució del flux sanguini cap el cor fetal, afectant la disponibilitat de substrats en el fetge i l'estat nutricional i endocrí dels òrgans intermedis. L'estat nutricional té un efecte profund en les hormones fetals i en les interaccions entre el fetus, la placenta i la mare, de la coordinació de les quals depèn el creixement fetal. Amb el descens de les reserves hepàtiques de glicogen, l'augment del perímetre abdominal comença a alentir-se, comportant una asimetria del creixement fetal (Baschat, 2004).

Quan la deficiència nutricional és suficientment severa, o ha persistit durant un període prolongat de temps, es passa a la fase clínica quan el pes fetal es troba per sota del 10<sup>è</sup> percentil. El deteriorament clínic s'associa amb anomalies de l'equilibri àcid-base i canvis en la dinàmica vascular determinades per les setmanes de gestació en les que apareix la malaltia i pel grau d'afectació de la circulació umbilical (Baschat, 2003).

La resistència al flux sanguini a nivell de l'aorta descendent ve determinada per la suma de resistències en els diferents llits vasculars, inclosa la placenta. Un increment en la resistència al flux a nivell placentari comporta un augment de la postcàrrega del ventricle dret, mentre que una caiguda de la resistència al flux a nivell cerebral implica una disminució de la postcàrrega del ventricle esquerre, amb una redistribució del dèbit cardíac cap el ventricle esquerre. Com que la direcció del flux resultant en l'istme aòrtic depèn de la pressió d'entrada i de la impedància a la sortida aquest afavorirà el cor fetal, el cervell i les glàndules adrenals (centralització del flux), amb una disminució de flux a nivell dels pulmons, l'aparell digestiu, els ronyons i la musculatura amb un corrent per l'aorta descendent preferencial cap a la placenta per a la reoxigenació (Galan, 2011).

El retard de creixement intrauterí per insuficiència placentària és predominantment una patologia d'origen vascular. S'inicia amb l'alteració a nivell dels vasos de les vellositats terciàries, i a mesura que s'afecta l'arbre vascular vellós, l'índex de resistència al flux de l'artèria umbilical augmenta. Amb l'evolució de la patologia van apareixent manifestacions en els diferents vasos dels òrgans fetals. L'examen mitjançant la velocimetria Doppler d'aquests vasos permet relacionar el resultat del desenvolupament amb la redistribució de la sang oxigenada, s'han establert dos patrons de deteriorament clínic determinats per l'edat gestacional quan es manifesta i la resistència al flux a nivell placentari (Oros et al., 2011).

El CIR d'aparició precoç, que és el menys freqüent i pot comportar la mort fetal o un part prematur per sota de les 34 setmanes de gestació, es caracteritza pel descens de la velocitat al final de la diàstole de l'artèria umbilical que arriba a presentar un flux absent o revertit (AREDV-AUm) secundàriament a l'afectació severa de l'arbre vascular de les vellositats coriòniques (Kuzmina et al., 2005). La progressió dels índexs en el Doppler de les artèries uterines en el segon trimestre es correlaciona amb els resultats perinatals, però de manera similar als de l'artèria umbilical i en el tercer trimestre es mantindran estables (Oros et al., 2011).

El Doppler placentari, ens aporta una estimació del risc d'hipoxèmia i acidèmia però per la monitorització del risc d'anomalies del desenvolupament neurològic, caldrà completar l'estudi amb l'examen d'altres vasos fetals. Després del Doppler de l'artèria umbilical, l'estudi Doppler de l'Artèria Cerebral Mitjana (ACM) és l'eina més utilitzada, però aporta molt poca informació addicional en relació a l'afectació cerebral, ja que l'AREDV-AUm s'associa també amb la centralització del flux cerebral (Turan et al., 2008). Així, la seqüència de patrons patològics en les gestants diagnosticades de CIR precoç amb disfunció placentària progressiva s'inicia amb l'elevació de l'IP de l'artèria umbilical, seguida de la reducció de la raó cerebral-placentària (RCP), centralització cerebral del flux, la velocitat de flux tele diastòlic absent a l'artèria umbilical i posteriorment revers, l'elevació del IP.DV, per finalitzar amb l'ona A revertida del Conducte Venós i la Pulsació de la Vena umbilical (Turan et al., 2008), (Baschat et al., 2007). Els canvis aïllats a nivell del flux placentari o cerebral es consideren respostes inicials o compensatòries, mentre que el deteriorament progressiu de l'hemodinàmica placentària s'associa a la descompensació cardiovascular (Mari et al., 2008). Durant aquest procés, l'estat metabòlic i la disminució del subministrament de glucosa força el cervell i el cor a metabolitzar lactat i cetones per l'obtenció primària d'energia. Amb l'increment de la severitat de la disfunció placentària, la transferència d'aquests nutrients també s'afecta i aquest dèficit s'ha relacionat amb desordres del desenvolupament neurològic (Baschat, 2004), (Kingdom et al., 2000).

Quan els índexs de Doppler venós estan elevats, hi ha un increment significatiu del pèptid natriurètic atrial, probablement com a mecanisme compensatori per regular el volum sanguini. Quan més endavant la funció cardíaca disminueix significativament, la vasodilatació coronària arriba a ser exagerada per reclutar tota la reserva sanguínia. Si això no és suficient per suportar la nutrició cardíaca, la funció cardíaca s'afecta críticament. Es produeix la dilatació cardíaca amb regurgitació tricuspídica holosistòlica que es manifesta per un flux disminuït, absent i finalment revers a nivell del conducte venós durant la sístole auricular i es perd l'autoregulació del flux cerebral (Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee., 2012).

La disminució de la funció cardíaca fetal, junt amb les anomalies de la variabilitat en el NST, el perfil biofísic anòmal i la disminució de la percepció materna dels moviments fetals, s'han associat típicament amb el risc augmentat de mort intrauterina i d'afectació neurològica. Així doncs, quan el deteriorament fetal va més enllà de les primeres respostes a la insuficiència placentària, l'avaluació d'aquests paràmetres pot ajudar a la identificació dels casos amb increment del risc d'un neurodesenvolupament anormal (Kuzmina et al., 2005).

L'altre patró de CIR és el d'aparició tardana, per sobre de les 34 setmanes, molt més freqüent i en el que els canvis cardiovasculars no s'estenen més enllà de la circulació cerebral. El diagnòstic és molt més subtil i es realitza mitjançant ecografia amb la combinació de l'asimetria fetal, de les característiques de la placenta, de l'afectació del Doppler de les artèries uterines (Kingdom et al., 2000) i de la disminució del volum de líquid amniòtic (Manning F., 1999). Com la disfunció vascular placentària és menys severa, les anomalies de l'AUm són menys evidents i aquests casos de CIR d'aparició tardana, solen presentar uns índex Doppler a nivell de l'artèria umbilical normals o lleugerament elevats però amb una redistribució intracerebral del flux sanguini cap els ganglis basals, al lòbul frontal. En aquests casos, els índexs de Doppler fetoplacentari, tant de l'artèria umbilical com els de les artèries uterines, es mantenen sense canvis

des del diagnòstic i fins el moment del part. En canvi, l'IP de l'ACM i la RCP empitjoren de manera significativa a partir de les 37 setmanes (Oros et al., 2011).

Així, el descens dels índexs del Doppler de l'ACM i la RCP poden ser les úniques troballes en aquests casos en relació a l'alteració del flux sanguini regional, suggerint un increment de la vulnerabilitat de les àrees del lòbul frontal (Kingdom et al., 2000). En el nadó, aquests canvis poden manifestar-se com a dèficit d'atenció i d'interacció, mentre que en la infància i adolescència poden comportar una afectació de l'atenció i la comunicació i com a conseqüència del rendiment intel·lectual i de les funcions social i emocional (Baschat, 2011).

## MANEIG DEL RETARD DE CREIXEMENT INTRAUTERÍ

Un cop es diagnostica el baix pes fetal, el maneig ideal seria una teràpia que millorés el creixement. Amb aquest objectiu s'han intentat teràpies conservadores com el repòs absolut, l'ús de suplementos nutricionals, l'administració d'oxigen matern, l'expansió del volum plasmàtic i l'ús de  $\beta$ -mimètics o bloquejadors dels canals del calci per reduir el to uterí i millorar el flux sanguini placentari, però cap d'ells s'ha demostrat prou vàlid per ser recomanat.

Donat que un cop diagnosticat no hi ha possibilitat de tractar el retard de creixement intrauterí, només queden dues opcions: o bé una actitud expectant fins que s'arribi a la maduració fetal, acceptant el risc d'acidèmia fetal i de mort intrauterina, o bé finalitzar l'embaràs amb el risc de la prematuritat. Així doncs, el balanç entre el risc d'esperar la maduració fetal i el de la prematuritat seran els que determinaran els resultats perinatals (Baschat et al., 2007). El maneig clínic del CIR es basa actualment en el diagnòstic acurat del verdader CIR, en la vigilància fetal adequada i en l'optimització del moment adequat de finalitzar l'embaràs amb l'objectiu de reduir la morbimortalitat perinatal (Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee., 2012).

Per una banda les biometries ecogràfiques documentaran els casos de baix pes, tenint en compte que el diagnòstic basat només en els percentils de les corbes de creixement inclouran fetus petits però de creixement adequat, que si se sotmeten a protocols d'alt risc estaran exposats a una possible prematuritat iatrogènica (McCowan et al., 2010). L'alteració de la velocimetria Doppler demostrarà directament les anomalies vasculars placentàries i d'adaptació fetal, i el patró de resposta conductual fetal es valorarà mitjançant els mètodes de control del benestar fetal com són la percepció materna dels moviments fetals, el Test No Estressant (NST) i el perfil biofísic (Manning, 1995), (Baschat, 2011).

Les pacients amb retard de creixement precoç presenten típicament anomalies severes a nivell del Doppler de l'artèria umbilical, i l'objectiu inicial serà prolongar la gestació per minimitzar els riscos de la prematuritat. Quan la valoració del risc d'afectació fetal es realitza exclusivament mitjançant el Doppler de l'artèria umbilical, el part es realitza de manera massa precoç (Baschat et al., 2004). En aquestes pacients cal monitoritzar el seguiment amb els Dopplers venosos, ja que el Doppler de l'artèria umbilical i el de l'artèria cerebral mitjana s'alteren en les primeres fases del CIR de causa placentària, varies setmanes abans que els canvis del conducte venós (Baschat et al., 2011).

La descompensació vascular en els casos de retard de creixement intrauterí precoç amb afectació cardíaca i cerebral s'ha de controlar per NST, perfil biofísic o per Doppler venós, encara que l'ordre d'alteració d'aquests paràmetres no sempre seguirà el mateix patró (Romero, 2002). En un estudi sobre el control del benestar fetal en els casos de CIR precoç, es va veure que el fet d'esperar, quan se sospitava l'afectació neurològica fetal, fins que empitjoressin les proves de benestar fetal, permetia retardar el moment del part una mitjana de 4 dies, amb un increment de la mortalitat fetal però compensada per la menor mortalitat neonatal i la disminució del nombre de complicacions majors, com la hemorràgia intraventricular o l'enterocolitis

necrosant, produïdes en el grup del part immediat (The GRIT Study Group, 2003). La valoració de les capacitats intel·lectuals o motores d'aquest infants als 6 anys d'edat no va demostrar diferències significatives entre els que es va diferir el part i els que aquest va ser immediat, tant de manera global com si s'estratificava per setmanes de gestació (Walker et al., 2011).

Quan el retard de creixement és tardà, els estudis del Doppler placentari solen ser normals. Aquests casos passen sovint desapercebuts i contribueixen a un percentatge elevat de la morbiditat perinatal, malgrat que en aquestes gestants la finalització de l'embaràs podria ser immediata (Boers et al., 2012). Per la monitorització del seguiment i el control del benestar fetal d'aquests casos utilitzarem els índexs Doppler de l'artèria cerebral mitjana, la cardiografia fetal abans del part (NST) i el perfil biofísic (Baschat et al., 2011). Quan el patró del NST va ser reactiu, l'estudi DIGITAT (Disproportionate Intrauterine Growth Intervention Trial at Term) no va trobar diferències significatives en la morbiditat neonatal immediata ni en la proporció de parts instrumentats o cesàries, entre els casos finalitzats mitjançant la inducció del part i els del maneig expectant. En el grup on es va fer maneig expectant el nombre de casos de molt baix pes (<3<sup>r</sup> percentil) va ser superior, probablement perquè el maneig expectant contribueix a que els casos amb creixement aturat siguin més prominents. En tot cas, fer la inducció del part després de les 38 setmanes de gestació permet disminuir el nombre d'ingressos en les unitats de vigilància intensiva neonatals (Boers et al., 2012).

La darrera revisió Cochrane sobre l'ús del Doppler umbilical i fetal en el retard de creixement intrauterí amb 16 estudis i 10.000 nadons ha demostrat que, segons les regles CHERG (Walker et al., 2010), l'ús del Doppler redueix de manera estadísticament significativa la mortalitat perinatal un 29% en comparació amb el no ús, incloent els estudis on s'han utilitzat altres mesures de control del benestar fetal. Són significatives també la reducció en el nombre d'induccions i l'increment de 0.21 dies en l'edat gestacional en el moment el part (Alfirevic et al., 2010 (a)) i en el nombre de cesàries per sospita de pèrdua del benestar fetal (AL Qahtani 2011). En les gestants que el CIR



s'acompanya de preeclàmpsia, la seqüència dels canvis en el Doppler és impredecible (Mari, 2008).

Les dades d'aquests estudis han fet que s'hagi incorporat el Doppler de l'artèria umbilical en els protocols clínics de maneig del retard de creixement intrauterí (S.E.G.O., 2009), (Royal College of Obstetricians and Gynaecologist, 2002), però els resultats en relació a l'ús del Doppler de l'ACM i del conducte venós es basen en estudis observacionals i per tant no poden ser recomanats en la pràctica clínica. L'estudi Doppler és una eina per monitoritzar la pacient i per ella mateixa no pot influir directament en els resultats perinatals finals, que depenen de la capacitat dels serveis d'obstetrícia i perinatologia d'oferir l'atenció adequada en relació a la via del part, les setmanes de gestació oportunes per finalitzar l'embaràs i que permeti l'administració dels corticosteroides (Haws et al., 2009). Resten pendents les conclusions de l'estudi multicèntric "Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe" (TRUFFLE) dissenyat per valorar l'eficàcia del maneig dels casos amb retard de creixement intrauterí precoç, basats en la monitorització mitjançant Doppler venós vs el Registre cardiotocogràfic. (Lees & Baumgartner, 2005).

## CRIBRATGE DEL RETARD DE CREIXEMENT INTRAUTERÍ

Donat que els defectes de la placentació precedeixen a l'aparició del retard de creixement, diversos estudis han valorat la possibilitat que el Doppler fetoplacentari pugui detectar de manera precoç aquelles gestants que presenten risc de desenvoluparan al llarg de l'embaràs un retard de creixement intrauterí.

No hi ha evidència de que l'ús rutinari del Doppler de l'artèria umbilical en la població general o de baix risc com a cribratge del retard de creixement intrauterí millori els resultats perinatals, segons la metanàlisi de 4 estudis amb 11375 gestants (Goffinet et al., 1997). Malgrat la manca de potència estadística i que falten estudis aleatoritzats

addicionals, en aquests moments no s'ha d'aconsellar el Doppler umbilical en el segon trimestre com a prova de rutina en les gestants de baix risc.

L'índex de resistència elevat i la presència de "notch" diastòlic en el Doppler de les artèries uterines entre les 11 i 14 setmanes s'associen amb un pes neonatal per sota de la mitjana, però pocs estudis han analitzat el seu ús en el cribratge del retard de creixement en població de baix risc o no seleccionada, i només s'ha publicat una metanàlisi que inclou 8 publicacions (Crossen et al., 2008). Els estudis que van aportar més casos presentaven uns valors de sensibilitat pel baix pes per sota del 10<sup>è</sup> percentil que variaven entre els 16.7% per l'IR per sobre del 95<sup>è</sup> percentil (Dugoff et al., 2005), i un 11%, amb l'IP per sobre del 95<sup>è</sup> percentil (Martin et al., 2001). L'especificitat entre el 95.1% i el 95.6%, un Valor Predictiu Positiu (VPP) del 3.9% i 21.9% i un valor predictiu negatiu (VPN) del 99,0% i del 91.1% respectivament. Dos estudis en els que se seleccionaven els casos més severos de retard de creixement intrauterí, van obtenir un VPP 16,9 i 4,4 i un VPN 97 i 98,7 respectivament (Gómez et al., 2005) (Melchiorre et al., 2009). Un dels darrers estudis publicats en el primer trimestre en població de baix risc, no van trobar que hi hagués relació entre la mitjana d'Índex de Pulsatilitat en el Doppler de les artèries uterines i el baix pes (Sarmiento et al., 2013).

Aquest VPP relativament baix del Doppler de l'artèria uterina a finals del primer trimestre pot ser degut a que en la placentació normal encara no s'ha completat la invasió endovascular profunda del trofoblast i per tant la impedància de l'artèria uterina encara anirà disminuint de manera gradual a mesura que avança la gestació (Campbell et al., 1983). Les embarassades poden presentar entre el primer i el segon trimestre un increment de la incidència d'IP del Doppler de les artèries uterines normal que evoluciona a patològic en el segon trimestre, una major presència del "notch" bilateral, i una major proporció d'IP patològic que es normalitza en el segon trimestre (Gómez et al., 2006). Per tant l'ús del Doppler de l'artèria uterina a finals del primer trimestre com a marcador de l'alteració del desenvolupament placentari no pot aportar un resultat definitiu (Lees., 2010).

La prevalença del "notch" bilateral en el Doppler de les artèries uterines, en població de baix risc a les 18-22 setmanes és superior al 10%, mentre que a les 23-24 setmanes el cribratge positiu baixa al 5.1% (Papageorghiou et al., 2002), (Ghi et al., 2010). L'especificitat del "notch" bilateral en el Doppler de les artèries uterines pel retard de creixement intrauterí passa del 82% a les 19-22 setmanes al 84% a les 23-26 setmanes i la sensibilitat del 20% al 38% (Schwarze et al., 2005). Per aquest motiu, inicialment van aparèixer diferents estudis analitzant l'ús del Doppler de les artèries uterines en dues etapes: una primera entre les 19-21 setmanes i quan era patològic es repetia a les 24 setmanes. D'aquesta manera i utilitzant l'IR per sobre del 95<sup>è</sup> percentil i el "notch" uni o bilateral, la població seleccionada va ser del 10,0% amb una sensibilitat pel CIR del 32% (Harrington et al., 1996). De tota manera, un 10% de les gestants en les que el Doppler inicial era patològic i s'havia normalitzat a les 24-26 setmanes, tenien un pes neonatal inferior i un risc més elevat de CIR que els controls de manera significativa (Kurdi et al., 2004). El moment òptim per la realització del cribratge mitjançant el Doppler de les artèries uterines en un sol pas és entre les 20 i 24 setmanes, ja que presenta la millor relació de sensibilitat i especificitat (Lees et al., 2000) i permet aprofitar la realització de l'ecografia morfològica sense incrementar el nombre d'ecografies (Llurba et al., 2009).

S'han publicat tres metanàlisis que inclouen la major part dels articles que analitzen el paper del Doppler de les artèries uterines en el segon trimestre pel cribratge del retard de creixement intrauterí en població de baix risc.

La primera de l'any 2000 incloïa 14 articles i revelava que una ona Doppler de les artèries uterines anòmala comportava una Raó de Versemblança Positiva (RVP) pel desenvolupament del CIR de 3.6 (95% IC, 3.2-4.0), i un resultat negatiu comportava una Raó de Versemblança Negativa (RVN) de 0.8 (95%IC, 0.8-0.9) (Chien et al., 2000).

La revisió de Papageorghius va incloure 13 estudis, 10 dels quals coincidien amb els de la primera metanàlisi. Els valors presentats de sensibilitat eren molt variables, entre

el 6 i el 67% i els d'especificitat entre el 82 i el 96%. El resultat final de combinar tots els estudis donava uns valors molt semblants als de Chien, però quan se seleccionaven els treballs amb un diagnòstic de retard de creixement per sota del 3<sup>r</sup> percentil les raons de versemblança positiva passaven d'un 3.67 (IC 95% 3.34-4.03) al 3.85 (IC 95% 3.08-4.72) i la raó de versemblança negativa d'un 0.80 (IC 95% 0.78-0.82) a 0.69 (IC 95% 0.61-0.77) (Papageorghiou et al., 2002).

Crossen amb una metanàlisi de 61 estudis i 41131 gestants, de les quals 3723 presentaven un baix pes neonatal per sota del 10<sup>e</sup> percentil, va concloure que l'Índex de Pulsatilitat, era el paràmetre del Doppler de l'artèria uterina en el segon trimestre en població de baix risc, que millor predeia el retard de creixement, amb una sensibilitat del 18%, una especificitat del 95% i unes raons de versemblança positiva del 3.4 (CI 95% 1.7-5.1) i negativa del 0.87 (CI 95% 0.84-0.90). Quan se seleccionaven els casos més severes els resultats milloraven amb una sensibilitat del 67%, especificitat del 95% i Raons de Versemblança positiva de 13.1 i negativa de 0.34 (Crossen et al., 2008).

Les discrepàncies entre els resultats dels diferents treballs són conseqüència de diversos factors: s'han utilitzat diferents tècniques d'estudi del Doppler com l'ona continua, l'ona polsada o l'ús del Doppler color per identificar els vasos, i diferents índex d'impedància per definir l'ona anormal (IR, IP, RCP); hi ha variabilitat en el percentil de tall escollit, o la utilització de la presència de "notch" diastòlic precoç (Papageorghiou et al., 2002); els criteris de selecció dels casos amb retard de creixement intrauterí tampoc no han estat homogenis amb punts de tall a diferents percentils de pes, i estudis on s'han inclòs com a casos nadons petits per l'edat gestacional però que eren sans (Alfirevic et al., 2010 (a)). També actualment es considera que les ones de les artèries uterines poden estar influïdes per factors materns i no només per un origen placentari com s'havia assumit fins ara (Everett & Lees, 2012), i per tant cal deixar de considerar els fetus amb CIR com un grup homogeni amb la insuficiència placentària com a causa única (Mari, 2009).

En relació a les possibilitats de tractament d'aquells casos amb el Doppler de les artèries uterines patològic en el segon trimestre, cap dels tres estudis prospectius, aleatoritzats, d'intervenció amb dosis baixes d'aspirina (AAS) (entre 100-150 mg/dia) a partir de les 23 setmanes, no han demostrat l'eficàcia en la prevenció del retard de creixement intrauterí, ni de la preeclàmpsia (Goffinet et al., 2001), (Yu et al., 2003), (Subtil et al., 2003). Una metanàlisi, amb dades extretes de 20 estudis d'intervenció amb AAS a baixes dosis per la prevenció del retard de creixement intrauterí, demostrava que en el grup tractat es produïa una reducció moderada però consistent de la incidència de baix pes neonatal, amb un risc relatiu de 0.90 (IC 95% 0.81-1.01). (Askie et al., 2007).

L'adaptació dels criteris de Wilson per establir un cribratge poblacional requereix que hi hagi un tractament reconegut de la malaltia, que aquest millori l'eficàcia si s'inicia de manera precoç, que estigui acceptat en les protocols clínics, i el diagnòstic i tractament han de ser cost-efectius (Wilson & Jungner, 1968). Cap d'aquests criteris es dona en el CIR, ja que no hi ha tractament profilàctic eficaç, el Doppler de l'artèria uterina no es recomana en els protocols d'atenció a l'embaràs (Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, 2012) i no hi ha estudis que avaluin el seu cost-efectivitat (Lees, 2010).

La revisió Cochrane sobre l'ús del Doppler útero-placentari en el segon trimestre de gestació en dones de baix risc conclou que no hi ha prou evidència per considerar-lo una actuació beneficiosa, i per tant en aquests moments no està justificat realitzar aquest cribratge en població de baix risc fora dels protocols d'investigació, ja que la identificació d'uns resultats patològics necessita d'una intervenció efectiva per poder determinar la utilitat clínica de la prova (Stampalija et al., 2010).

Alguns autors consideren però que la prova permetria seleccionar com de baix risc les gestants amb l'estudi Doppler negatiu, a les quals es podria realitzar un control obstètric menys estricte amb reducció de temps i costos (Sciscione & Hayes., 2009), (Axt-Fliedner et al., 2005), (Papageorghiou et al., 2002), (Everett & Lees, 2012). Per altres, el Doppler de les artèries uterines com a cribratge permetria millorar els índex de detecció del CIR i

de la preeclàmpsia sense que hi hagués un increment del cost ni de la iatrogènia directe (Llurba et al., 2009).

Una metanàlisi recent ha seleccionat aquells articles en que l'ús de l'aspirina en gestants s'havia iniciat de manera precoç, abans de les 17 setmanes (12 estudis), i presenten un RR 0,44 (IC 95% 0.30-0.65) en comparació amb el 0.98 (IC 95% 0.87-1.10) dels 22 estudis analitzats amb el tractament amb AAS per sobre de les 16 setmanes (Bujold et al., 2010). En un estudi d'intervenció amb AAS (100 mg/dia) de manera aleatoritzada i on les gestants de risc es van seleccionar mitjançant el Doppler de les artèries uterines en el primer trimestre, els casos de PEG i preeclàmpsia van ser menys freqüents en el grup amb tractament preventiu amb AAS comparat amb el que van utilitzar placebo, encara que les diferències no van ser significatives (Villa et al., 2013). Per tant, s'ha de considerar que el tractament profilàctic amb AAS a baixes dosis iniciat abans de la segona fase activa d'invasió de trofoblast (14 setmanes), podria ser eficaç en la prevenció del retard de creixement en gestants d'alt risc. En aquest cas caldria la detecció precoç d'aquestes gestants i no seria útil el cribratge mitjançant el Doppler fetoplacentari en el segon trimestre, i tampoc en el primer trimestre ja que presenta un baix valor predictiu positiu degut a que encara no s'ha completat la invasió del trofoblast (Lees., 2010).

## CRIBRATGE BIOQUÍMIC

El progrés en la comprensió del procés molecular que es dona durant la implantació ha permès identificar que més enllà dels factors constitucionals materns, la caracterització de l'angiogènesi i la identificació de biomarcadors del desenvolupament placentari precoç poden ajudar a seleccionar les dones amb risc d'anomalies de la placentació profunda, com les que es relacionen amb la preeclàmpsia i el CIR (Brosens et al., 2011).

Els paràmetres bioquímics en sèrum matern utilitzats pel cribratge de la síndrome de Down com la Gonadotrofina Coriònica Humana (HCG), la inhibina-A, l'Alfa-Feto Proteïna (AFP), l'Estriol no conjugat i la Proteïna Plasmàtica-A Associada a la Gestació (PAPP-A) s'han considerat potencialment útils en el cribratge de la patologia d'origen placentari degut al seu origen i el lloc on es metabolitzen. Una revisió dels diferents estudis publicats sobre la relació d'aquests paràmetres amb el retard de creixement intrauterí va concloure que el seu valor predictiu era baix (Morris et al., 2008).

Factors ambientals com la nutrició i l'oxigenació poden modificar, en moments clau, l'expressió genètica codificada en el DNA, determinant la regulació epigenètica del desenvolupament placentari (Gabory et al., 2013). La disrupció d'aquest procés en etapes precoces pot comportar l'aparició de complicacions relacionades amb la placentació com els avortaments, la preeclàmpsia i el retard de creixement (Ptak et al., 2012). Els factors que determinen la regulació epigenètica podrien servir com a biomarcadors de l'exposició, de la patologia, o fins i tot com a indicadors precoços del risc de patologia en un embaràs futur (Matthew & Marsit, 2009). S'han descrit diferents mecanismes de regulació epigenètica d'entre els que destaca la metilació del DNA. Una metiltransferasa és la responsable d'aportar un grup metil a una regió promotora de gens que contribueix a la repressió de la seva transcripció. Un altre dels mecanismes és l'empremta genòmica amb la qual, també a través de la metilació, s'aconsegueix l'expressió de certs gens d'un sol al·lel depenent de si l'origen és patern o matern. La teoria del conflicte dels pares suggereix que l'expressió dels gens paterns afavoreixen l'ús dels recursos materns per beneficiar la descendència, mentre que els gens materns intenten preservar aquests recursos.

Estudis en animals han associat la disfunció de l'enzim DNA-metiltransferasa en la placenta amb una aturada del creixement i la mort embrionària (Ptak et al., 2012). La hipermetilació s'ha associat amb la regulació de l'expressió genètica tant en la placentació normal com en la malaltia trofoblàstica de la gestació, la preeclàmpsia, els

avortaments (Uusküla et al., 2011) i el retard de creixement (Matthew & Marsit, 2009). L'estudi de placentes procedents d'avortaments espontanis i morts fetals ha trobat valors de metilació anormal significativament més elevats (Uusküla et al., 2011). Aquestes diferents troballes plantegen si la metilació podria servir de biomarcador dels resultats obstètrics adversos (Uusküla et al., 2011). Aquests nivells de metilació en la placenta humana s'han associat amb les concentracions de homocisteïna i de folats materns (Park et al., 2005).

## HOMOCISTEÏNA I COMPLICACIONS DE L'EMBARÀS

Els nivells elevats d'homocisteïna total plasmàtica (tHcy) i baixos de Vitamina B i folats durant l'embaràs, s'han associat amb l'increment del risc de defectes del tub neural (Vollset et al., 2000), preeclàmpsia (Cotter et al., 2001), (Cotter et al., 2003), retard de creixement intrauterí (Onalan R., 2006), (Vollset et al., 2000), avortaments de repetició (de la Calle et al., 2003), "abruptio placentae", el part preterme, (Ronnenberg et al., 2002), (Kim et al., 2012), (Bukowski et al., 2009) i la mort fetal intrauterina (Burke et al., 1992), (Kim et al., 2012). S'ha estudiat també el paper que podria tenir la tHcy en la contractilitat uterina i per tant en la preparació del part, i en el part preterme (Kim et al., 2012).

En relació a les malformacions, els nivells de tHcy elevats s'han associat de manera significativa amb els defectes del tub neural (Vollset et al., 2000). Els primers estudis van suggerir que el dèficit de folats durant la gestació podia associar-se amb defectes del tub neural (Smithells et al., 1976). Estudis posteriors van trobar que l'ús de suplementes amb àcid fòlic fins aconseguir nivells adequats de folats disminuïa el risc de defectes del tub neural (Smithells et al., 1980), i els estudis d'intervenció amb àcid fòlic periconcepcional van confirmar-ho tant en les gestants amb antecedents (MRC Vitamin Study Research Group., 1991) com en les de baix risc (Czeizel & Dudas, 1992). L'ús de suplementes amb àcid fòlic per la prevenció dels defectes de tub neural, amb l'inici com a mínim 4



setmanes abans a la concepció i fins les 12 setmanes de gestació, està àmpliament acceptat. La dosi recomanada en les gestants és de 400 µg/dia (Generalitat de Catalunya. Departament de Salut., 2005), (S.E.G.O., 2009), (Refsum et al., 2004).

Burke és el primer que intenta relacionar l'homocisteïna amb el pes fetal basant-se en la teoria d'afectació de la circulació uterina i la funció placentària (Burke et al., 1992). A partir d'aquest, els resultats dels diferents estudis no han estat concloents.

L'estudi "Hordaland Homocysteine Study" relacionava de manera retrospectiva la tHcy elevada en dones d'entre 40 i 42 anys amb els antecedents de complicacions obstètriques com la preeclàmpsia, el despreniment de placenta, el part preterm i el retard de creixement, sobretot en les casos de molt baix pes neonatal (<1500 g) (Vollset et al., 2000). De manera prospectiva, en l'estudi "PRE-C" les gestants amb tHcy elevada, tant en el període preconcepcional com durant tot l'embaràs, presentaven una tendència a tenir nadons de pes més baix (Murphy, et al. 2004). Un estudi japonès també va associar el baix pes en néixer amb la tHcy en el tercer trimestre (Takimoto et al., 2007).

Altres estudis han trobat una relació moderada però no significativa entre la tHcy elevada en la primera meitat de gestació i el risc de PEG (Dodds et al., 2008), o bé no han trobat diferències en la tHcy materna al segon i tercer trimestre entre els casos de retard de creixement intrauterí i els controls (Hogg et al., 2000), (D'Anna et al., 2004), (Pagán et al., 2002). L'estudi retrospectiu de casos i controls sobre 145 pacients amb l'antecedent d'un nadó de Baix Pes (<10<sup>è</sup> percentil), no va trobar que la hiperhomocisteïnèmia augmentés el risc (Stegers-Theunissen et al., 2004).

que entre la tHcy i el pes fetal. L'estudi

Finalment hi ha un estudi retrospectiu de casos i controls, amb la selecció de les participants en el puerperi immediat i amb la determinació de tHcy en sang materna

en aquell moment, que va trobar una relació directa entre la tHcy i el pes neonatal (Infante-Rivard et al., 2003).

Per altra banda, estudis observacionals han trobat una correlació positiva entre els folats en sèrum matern i el pes fetal, i un increment del pes fetal en mares suplementades, (Bukowski et al., 2009) encara que d'altres no han trobat aquesta diferència (Hogeveen et al., 2010), (Takimoto et al., 2007), (Scholl & Johnson, 2000).

Les conclusions en relació a l'efecte com el metabolisme de la tHcy i dels folats pot afectar el creixement fetal no són definitives degut a l'heterogeneïtat entre els diferents estudis. Així trobem determinacions sèriques de tHcy en diferents setmanes de l'embaràs, en la etapa preconcepcional, en el puerperi i fins i tot molts anys després de l'embaràs pel que l'interval de temps entre l'exposició i l'efecte pot haver atenuat la seva associació. S'han de considerar també les variacions de la tHcy durant l'embaràs, influïdes entre altres per la ingesta de àcid fòlic. Encara que a la majoria d'estudis, les gestants han pres àcid fòlic durant el primer trimestre, n'hi ha algun que no n'ha pres, i les dosis administrades han estat variades (Mignini et al., 2005). S'han de considerar també les deficiències potencials d'altres nutrients diferents de l'àcid fòlic, que poden actuar com a variables de confusió i que dificulten l'obtenció d'una conclusió sòlida (Tamura & Picciano, 2006). L'ús de fàrmacs, l'estrès, la ingesta de micronutrients, la ingesta energètica, el nivell socioeconòmic i el tabaquisme s'han associat amb l'augment de la tHcy i el baix pes en néixer (Ueland PM, 2004). Tampoc coincideixen les definicions utilitzades del nivell elevat d'Homocisteïna ni del retard de creixement intrauterí (Mignini et al., 2005). Per tant totes aquestes consideracions s'han de tenir en compte en el disseny de qualsevol estudi de l'homocisteïna durant l'embaràs (Murphy M., 2007).

També s'ha estudiat la relació entre la tHcy i la preeclàmpsia, i està publicat que les gestants que desenvolupaven una preeclàmpsia tenien unes xifres de tHcy a principi

de l'embaràs més elevades que aquelles que es van mantenir normotenses, tant en els casos lleus de preeclàmpsia (Cotter et al., 2003) com en els severes (Cotter et al., 2001).

## Patofisiologia

No es coneixen els mecanismes exactes pels quals els nivells elevats d'homocisteïna s'associen amb complicacions perinatals, ni tampoc sabem si el dèficit primari de vitamines o la hiperhomocisteïnèmia secundària són causa o bé conseqüència de les complicacions obstètriques relacionades amb la funció vascular i per tant si actuaria com a biomarcador (Murphy M., 2007), (Steegers-Theunissen et al., 2004), (Dodds et al., 2008), (Molloy et al., 2002).

Diferents estudis "in vitro" suggereixen que l'increment dels nivells d'homocisteïna s'associen amb la disfunció endotelial a través de la generació de peròxid d'hidrogen, la proliferació del múscul llis i anomalies de la coagulació (Weir & Scott, 1998), (Onalan R., 2006). "In vivo", l'hiperhomocisteïnèmia altera l'efecte de la majoria de proteïnes de la coagulació en la superfície de les cèl·lules endotelials, creant un ambient protrombòtic (Walker et al., 1999). La tHcy podria estar així involucrada en la vasculopatia placentària responsable de l'intercanvi inadequat en la circulació maternofetal, el que justificaria la relació observada entre els nivells alts de tHcy i els defectes en la vascularització de les vellositats coriòniques en mares amb avortaments recorrents (Ueland P.M., 2004), (de la Calle et al., 2003). L'increment de la tHcy pot afectar la neuroregulació inhibint la metilació del DNA que altera l'expressió genètica i reduint les reaccions de metilació dependents de la S-adenosilmetionina (Refsum et al., 2004), el que s'ha associat amb l'increment del dany en el DNA matern que es troba en els casos de CIR i preeclàmpsia (Furness et al., 2013).

Com alternativa, els nivells elevats de tHcy podrien ser només un marcador de les condicions realment responsables de les complicacions obstètriques, com la malaltia vascular subclínica, la reducció de la filtració glomerular i l'expansió del volum plasmàtic inadequada (Ueland P.M., 2004).

Els folats, no només estableixen el seu efecte a través de la optimització de la via de l'homocisteïna dependent dels folats, sinó que també aporta grups metil per la síntesi de metionina i el seu derivat la S-adenosil-metionina. Aquest darrer és el donant més important per la metilació del DNA i representa un dels mecanismes epigenètics més coneguts. Així doncs aquestes reaccions dependents dels folats són essencials pel desenvolupament de la placenta i del fetus (Stegers-Theunissen et al., 2004), (Tamura & Picciano, 2006). S'ha suggerit que els folats influencien la defenses antioxidants i això pot afectar la implantació placentària i el remodelat vascular, independentment de l'estat de tHcy (Jauniaux et al., 2006).

La manca de consistència de les dades publicades, la variabilitat de la relació dosi resposta i la plausibilitat biològica, fan pensar que l'associació entre patologia placentària i hiperhomocisteïnèmia no pot ser considerada causal i per tant el seu valor seria el de marcador. L'heterogeneïtat observada en els diferents estudis pot ser deguda a diferències entre laboratoris, diferents definicions de CIR i a la influència de diferents factors com el tabaquisme o el consum de cafè (Mignini et al., 2005)

## Cicle de l'homocisteïna

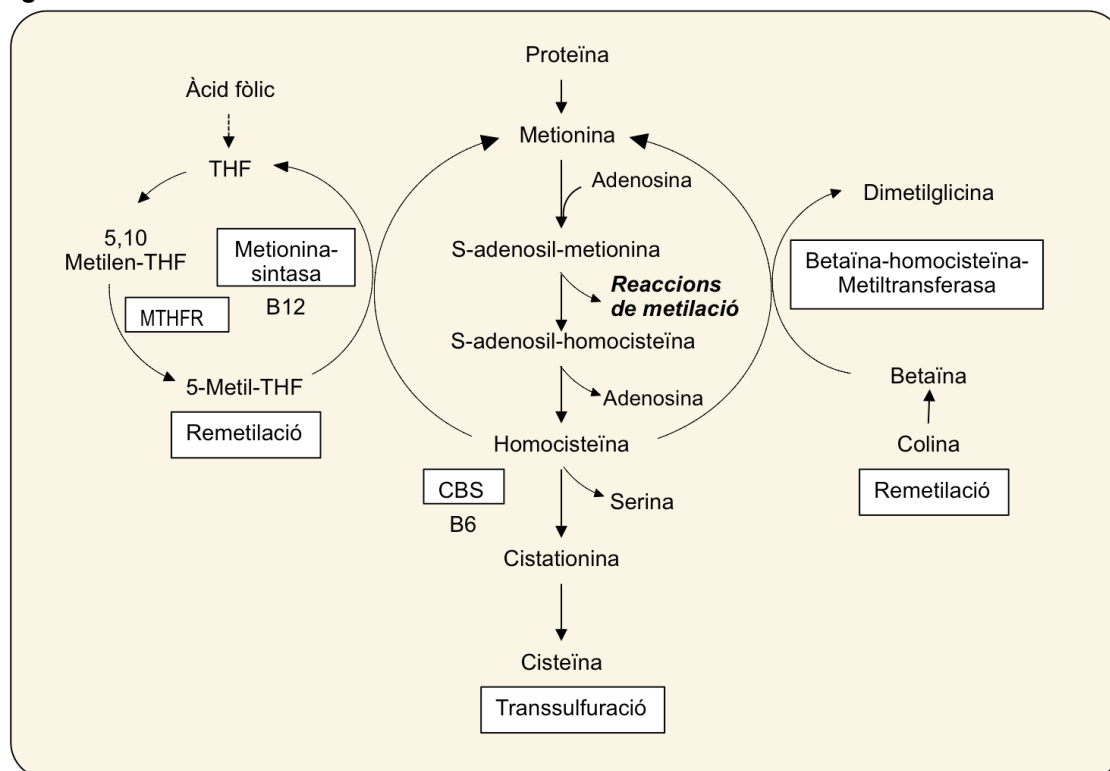
L'homocisteïna és un aminoàcid necessari pel creixement cel·lular i dels teixits en el cos humà i d'aquesta manera també ho són les vitamines del grup B relacionades amb el seu metabolisme (folats i les vitamines B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> i la B<sub>2</sub>). Degut a l'absència d'homocisteïna en les fonts dietètiques naturals, per la ràpida conversió a metionina a nivell cel·lular, l'única font d'homocisteïna en el cos humà és la metionina procedent

de la ingesta de proteïnes d'origen animal. La interconversió entre els dos aminoàcids suggereix que comparteixen un mecanisme regulador i funcions metabòliques comunes, i per tant qualsevol afectació dels nivells de metionina poden alterar els d'homocisteïna (de la Calle, et L., 2003).

Les funcions metabòliques essencials de la metionina estan implicades en la síntesi de la S-adenosilmetionina (AdoMet), el primer donant biològic de grups metil i intermediari necessari per la síntesi de poliamines, espermidina, espermina i homocisteïna. L'homocisteïna és un metabòlit intermediari que pot ser catabolitzat per les següents vies:

- La via de la remetilació (cicle de la metionina) amb els grups metil provinents preferentment del cicle dels folats intracel·lulars o del cicle del catabolisme de la betaïna a dimetilglicina.
- La via de transsulfuració que porta a la síntesi de cistationina i cisteïna.

**Figura 1: Ruta metabòlica de l'homocisteïna.**



**THF** Tetrahidrofolat.; **MTHFR** Metilen-Tetrahidrofolat-Reductasa; **CBS** Cistationina-B-Sintasa.

Les vitamines del grup B piridoxina (B<sub>6</sub>), folats, cobalamina (B<sub>12</sub>) i riboflavina (B<sub>2</sub>) actuen de base dels cofactors necessaris per les reaccions de transformació d'aquestes vies (de la Calle et al., 2003). La piridoxal-5-fosfat (piridoxina) actua com a cofactor per l'enzim cistationina-β-sintasa, que catalitza la conversió d'homocisteïna a cistationina en el primer pas de la ruta de la transsulfuració que és irreversible. El paper de la piridoxal-5-fosfat com a coenzim a la via de la remetilació és molt menor, catalitzant la transferència de serina a tetrahidrofolat per formar la 5,10-metilen-tetrahidrofolat en el cicle dels folats.

La forma coenzimàtica de la riboflavina (dinucleòtid flavina adenina) actua com a cofactor de la metilen-tetrahidrofolat-reductasa (MTHFR) que catalitza la conversió del 5,10-metilen-tetrahidrofolat en 5-metil-tetrahidrofolat. La conversió del 5-metil-tetrahidrofolat a tetrahidrofolat allibera un grup metil, necessari per la remetilació de l'homocisteïna a metionina. La cobalamina (B<sub>12</sub>) és necessària per aquesta reacció que és catalitzada per la metionina-sintasa i on la forma metilcobalamina actua com a

cofactor. L'homocisteïna pot també ser remetilada per la betaïna en una reacció catalitzada per la betaïna-homocisteïna-metiltransferasa (Murphy M., 2007). Resumint, en el metabolisme de l'homocisteïna la vitamina B6 actua en el procés de la transsulfuració; mentre que l'àcid fòlic junt amb la vitamina B12 participen en la via de metabolisme d'homocisteïna, la remetilació (*figura 1*).

## Evolució dels nivells de tHcy al llarg de l'embaràs

Durant l'embaràs es produeix de manera fisiològica una disminució gradual de la concentració de tHcy arribant a les xifres mínimes en el segon trimestre, a partir del qual hi ha un ascens progressiu fins el moment del part (Kang et al., 1986), (Walker et al., 1999), (Murphy et al., 2002), (Murphy et al., 2004), (Holmes et al., 2005). Aquest descens en els nivells de tHcy que s'observa durant la gestació està influït pels nivells elevats d'estradiol i probablement tenen el rol més important en la regulació de la tHcy durant l'embaràs (Holmes, 2003), (Murphy et al., 2002), (Onalan R., 2006), (Tamura & Picciano, 2006). Altres factors també s'han relacionat amb el descens inicial de la tHcy com l'hemodilució produïda per l'increment del volum plasmàtic (Walker et al., 1999), el descens de l'albumina a mesura que progressa l'embaràs (Murphy et al., 2002), (Walker et al., 1999) i l'increment de l'aclariment renal de tHcy (Murphy et al., 2003).

Les gestants que han pres suplementes amb àcid fòlic al llarg de l'embaràs presenten un millor estat en folats i uns nivells de tHcy més baixos que les que no l'han pres (Walker et al., 1999), (Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration., 1998), (Murphy et al., 2004), també s'ha vist en la població adulta amb dieta fortificada amb àcid fòlic (Jacques et al., 1999). En el cas que es produeixi un dèficit de folats la tHcy s'acumula i per tant les concentracions elevades de tHcy són indicadors indirectes d'un dèficit ocult de folats (Yu CKH, 2004), però per altra banda, l'ús d'àcid fòlic pot emascarar una hiperhomocisteïnèmia endògena (Holmes et al., 2005).

Un altre dels motius pels quals pot disminuir la tHcy en l'embarassada és la utilització per part del fetus, ja que s'ha observat que els nivells de tHcy a l'artèria umbilical són inferiors als de la vena umbilical, el que suggereix que el fetus l'incorpora al seu cicle metabòlic (Malinow, et al., 1998), (Murphy, et al., 2004), (Molloy et al., 2002).

Els nivells de tHcy materna és el principal predictor dels nivells de tHcy en el fetus, mentre que els factors nutricionals i el genotip fetal tenen un paper molt menor (Molloy et al., 2002). El transport placentari actiu comporta una concentració més elevada del complex vitamina B i àcid fòlic en el fetus en relació a la mare i potser per aquest motiu el fetus pot metabolitzar la tHcy millor que la mare (Molloy et al., 2002), (Hogeveen et al., 2010). També s'ha vist que els nivells de tHcy preconceptionals es correlacionen amb els nivells durant l'embaràs i en el neonat (Murphy, et al., 2004).

No queda clar el motiu pel qual la tHcy incrementa al final de la gestació. S'ha suggerit que el compromís en l'estat de folats podria justificar-lo (Holmes et al., 2005), ja que s'ha vist que les gestants que han estat suplementades amb àcid fòlic en el primer trimestre tenen un increment menor en el tercer trimestre (Murphy et al., 2004), i l'ús de suplementes amb 400 µg d'àcid fòlic durant tot l'embaràs s'ha demostrat que l'evita (McNulty, 2013).

## Causes d'hiperhomocisteïnèmia

L'homocisteïna total plasmàtica en dejuni és la suma de totes les formes d'aquest aminoàcid que es generen per reducció i depèn de determinants fisiològics, patològics i genètics que es troben interrelacionats. En absència de patologia renal, els nivells d'homocisteïna plasmàtica elevats solen ser el resultat d'una deficiència nutricional en alguna de les vitamines que actuen com a cofactor o cosubstrat, o bé d'una alteració genètica que afecta algun dels enzims integrants del seu metabolisme (Holmes, 2003).



En relació als nutrients, els enzims del cicle de la tHcy requereixen cofactors (vitamines B2, B6 i B12) i substrats (folats) els quals s'obtenen de la dieta, i d'aquesta manera, en les embarassades hi ha una relació inversa entre els nivells plasmàtics de vitamina B12, B6 i folats i els d'homocisteïna (Kim et al., 2004). Una alimentació deficient en el complex vitamínic B pot afectar el metabolisme de la tHcy i és responsable de 2/3 parts dels casos d'hiperhomocisteïnèmia (Onalan R, 2006). Els nivells de folats en sèrum matern es correlacionen directament amb la ingesta d'àcid fòlic, i per tant si no hi ha suplementació els nivells poden caure gradualment (Kim et al., 2012) (Fernandez-Roig et al., 2013). Una ingesta insuficient de folats (<240 ng folat/dia) s'ha associat amb un increment del risc de baix pes neonatal i de part prematur (Scholl & Johnson, 2000). La baixa prevalença d'espina bífida en els països del sud d'Europa ha fet valorar la influència que la dieta mediterrània podria tenir com a factor protector. La ingesta elevada d'oli vegetal, fruita i verdura, peix i cereals s'han relacionat amb uns nivells de tHcy més baixos, independentment de la suplementació amb àcid fòlic (Vujkovic et al., 2009), i també s'han relacionat de manera positiva la dieta mediterrània amb el pes fetal (Timmermans et al., 2012). Per altra banda l'interval entre gestacions curt pot ser un factor de risc per efectes adversos, ja que no ha estat suficient per la recuperació dels nivells normals de folats (Kim et al., 2012).

Els nivells més elevats de tHcy plasmàtica, responsables de l'homocistinúria, solen ser conseqüència del dèficit de l'enzim Cistationina- $\beta$ -sintasa (CBS) que actua en la via de la transsulfuració, mentre que les elevacions més moderades que es veuen en la hiperhomocisteïnèmia s'associen amb el polimorfisme de la Metil-Tetrahidrofolat-Reductasa (MTHFR-C677T), una variant termolàbil de l'enzim amb reducció del 70% de la seva activitat, que es dona en els individus homozigots (TT) (Frost et al., 1995). Aquesta mutació és autosòmica recessiva, i presenta una prevalença d'individus homozigots del 5-18% de la població general (Holmes, 2003). Qualsevol altra defecte en la resta d'enzims que participen en el metabolisme de l'homocisteïna pot ser causant d'una hiperhomocisteïnèmia. Com que el genotip, a diferència de l'estat hormonal o

de tHcy, no canvia durant la gestació o per complicacions d'aquesta, s'ha estudiat l'associació d'aquest amb determinades malformacions i complicacions obstètriques (Ueland P.M., 2004). Diferents estudis han relacionat les gestants amb defectes del tub neural (DTN) amb el genotip TT MTHFR, i han suggerit que aquest pot predisposar a l'increment dels nivells de tHcy en les dones amb fills amb DTN, sobretot quan coincideix amb dèficits nutricionals, ja que aquells individus homozigots amb nivells adequats de riboflavina i folats, presenten xifres de tHcy dins de la normalitat, (Kim, Kim, & Chang, 2004). Aquest polimorfisme TT MTHFR no s'ha associat de forma consistent amb el CIR (Holmes, 2003).

Qualsevol fàrmac que interfereixi en el metabolisme del complex vitamina B, com el metotrexat, la fenitoïna o l'òxid nítrós, poden causar hiperhomocisteïnèmia (de la Calle et al., 2003), i també s'ha associat amb l'hipotiroïdisme, l'anèmia perniciosa, tumors malignes (Welch & Loscalzo, 1998) i amb factors de risc cardiovascular com el sedentarisme, la hipercolesterolèmia i la hipertensió (Vollset et al., 2000). En les gestants fumadores s'han trobat uns nivells més baixos de folats que en les gestants no fumadores (McDonald et al., 2002).

## Ús de suplementes amb àcid fòlic

Diferents estudis de l'arteriosclerosi en adults han demostrat que els nivells elevats d'homocisteïna comporten un risc gradual, dosi depenent i per tant qualsevol reducció d'aquesta podria ser beneficiosa (Walker et al., 1999). Es poden disminuir els nivells de tHcy amb la suplementació amb àcid fòlic i també amb l'ús de suplementes amb vitamines B<sub>12</sub> i B<sub>6</sub>, encara que el seu efecte és menor (Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration., 1998), (Holmes, 2003).

La ingesta de folats és necessària pel desenvolupament fetal ja que actua com a cofactor en la majoria de reaccions cel·lulars i té un rol important en la síntesi del DNA

per la qual cosa les necessitats de folats s'incrementen durant la gestació en els períodes en que hi ha major creixement tissular. Els processos que depenen dels nivells de folats durant la gestació són l'increment de glòbuls vermells, l'increment de la mida de l'úter i el creixement de la placenta i del fetus (Scholl & Johnson, 2000). La determinació de folats en sèrum és un indicador de la disponibilitat de folat per la divisió cel·lular, mentre que el folat eritrocitari reflecteix els nivells de folats durant les setmanes prèvies (Scholl & Johnson, 2000).

L'aportació de folats en els humans depèn de la dieta i dels suplementes. La suplementació de les gestants amb complex vitamina B (àcid fòlic, vitamina B6 i B12) pot normalitzar els nivells d'homocisteïna i reduir el nombre de casos de baix pes neonatal però no s'ha demostrat que millorin els resultats clínics (Welch & Loscalzo, 1998), (Lonn et al., 2006) i d'altres no han trobat aquesta relació (Hogeveen. et al., 2010).

Només dos estudis observacionals i longitudinals separen els valors de tHcy en funció de si la població de gestants ha estat suplementada amb àcid fòlic o no i troben les concentracions més elevades de tHcy en aquelles gestants que no havien estat suplementades (Murphy et al., 2002), (Holmes et al., 2005).


La fortificació dels aliments amb àcid fòlic comporta un increment del folat plasmàtic amb una reducció proporcional en els nivells plasmàtics de tHcy. Un estudi fet al Canadà, on es fortifiquen les farines, presenta una mitjana de folat plasmàtic de 36.5 nmol/l a les 10-11 setmanes de gestació molt per sobre de la majoria d'estudis (Dodds et al., 2008).

## CRIBRATGE COMBINAT

La possibilitat de realitzar una predicció acurada del risc del creixement intrauterí retard és determinant per una assignació adequada dels recursos pel seguiment i desenvolupament d'un tractament preventiu de cara a millorar els resultats materns i perinatals. Com que ni l'ecografia Doppler ni les determinacions analítiques materns són prou predictives per si soles dels resultats adversos de l'embaràs que permetin l'ús clínic de rutina, molts investigadors han tractat de millorar el valor predictiu mitjançant la combinació de l'ecografia Doppler fetoplacentària amb diferents analítiques materns i les característiques clíniques amb resultats diversos (Zhong, et al., 2010).

Fins la data hi ha sis estudis en que es combinen els nivells de tHcy i el Doppler de les artèries uterines per relacionar-los amb el CIR. Els primers estudis publicats relacionen el Doppler de les artèries uterines patològic amb el Baix Pes fetal, però no troben que els nivells patològics de tHcy millorin els índexs de detecció del CIR (Lopez-Quesada et al., 2004), (Yu C.K.H. 2004), (Guven et al., 2007). En aquests estudis, la determinació sanguínia de la tHcy es va realitzar entre les 20 i 24 setmanes. Els altres tres estudis realitzen la determinació dels nivells de tHcy de manera més precoç, durant la primera meitat d'embaràs i correlacionen de manera positiva els IP de les artèries uterines, els nivells elevats de tHcy i el diagnòstic de CIR (Onalan R. 2006), (Kaymaz et al., 2011), (Bergen et al., 2012).

El poder fer el cribratge combinat al mateix temps és més còmode pel pacient, però si es realitzen les diferents proves en els moments en que són més sensibles es poden aconseguir uns resultats millors. La combinació de bioquímica al primer trimestre, amb el Doppler fetoplacentari al segon trimestre podria millorar el valor predictiu positiu del test (Dane et al., 2010)



# HIPÒTESI

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

CONTRIBUCIÓ DE L'ESTAT NUTRICIONAL MATERN I DE LA FUNCIO PLACENTÀRIA SOBRE EL DESENVOLUPAMENT DEL RETARD  
DE CREIXEMENT INTRAUTERÍ

Pere Caballé Busquets

Dipòsit Legal: T.79-2014

## HIPÒTESI PRINCIPAL

L'homocisteïna plasmàtica elevada a l'inici de l'embaràs és un biomarcador pel retard de creixement intrauterí.

## Hipòtesi secundària

L'homocisteïna plasmàtica elevada a l'inici de l'embaràs també podria ser un biomarcador de la resistència al flux sanguini en les artèries uterines, que reduiria la perfusió placentària i augmentaria el risc de retard de creixement intrauterí.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

CONTRIBUCIÓ DE L'ESTAT NUTRICIONAL MATERN I DE LA FUNCIO PLACENTÀRIA SOBRE EL DESENVOLUPAMENT DEL RETARD  
DE CREIXEMENT INTRAUTERÍ

Pere Caballé Busquets

Dipòsit Legal: T.79-2014





# OBJECTIUS

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

CONTRIBUCIÓ DE L'ESTAT NUTRICIONAL MATERN I DE LA FUNCIO PLACENTÀRIA SOBRE EL DESENVOLUPAMENT DEL RETARD  
DE CREIXEMENT INTRAUTERÍ

Pere Caballé Busquets

Dipòsit Legal: T.79-2014

## OBJECTIU GENERAL

L'objectiu d'aquest estudi és investigar la relació entre l'homocisteïna plasmàtica total (tHcy) materna a l'inici de l'embaràs, la funció de la placenta mitjançant l'estudi de l'ona Doppler fetoplacentària i el creixement fetal.

## Objectius específics

Investigar si l'homocisteïna elevada a l'inici de la gestació és un biomarcador que s'associa amb el baix pes en néixer.

Investigar si l'homocisteïna elevada a l'inici de la gestació, s'associa amb el Doppler patològic de les artèries uterines o umbilical, a les 20 o 32 setmanes de gestació.

Investigar si el Doppler fetoplacentari patològic en el segon o tercer trimestre s'associa amb l'increment del risc de tenir un nadó amb retard de creixement.

Investigar si l'homocisteïna elevada a l'inici de la gestació junt amb l'estudi del Doppler fetoplacentari patològic al segon o tercer trimestre, augmenten el risc de retard de creixement.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

CONTRIBUCIÓ DE L'ESTAT NUTRICIONAL MATERN I DE LA FUNCIO PLACENTÀRIA SOBRE EL DESENVOLUPAMENT DEL RETARD  
DE CREIXEMENT INTRAUTERÍ

Pere Caballé Busquets

Dipòsit Legal: T.79-2014



MATERIAL I  
MÈTODES

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

CONTRIBUCIÓ DE L'ESTAT NUTRICIONAL MATERN I DE LA FUNCIO PLACENTÀRIA SOBRE EL DESENVOLUPAMENT DEL RETARD  
DE CREIXEMENT INTRAUTERÍ

Pere Caballé Busquets

Dipòsit Legal: T.79-2014

## DISSENY DE L'ESTUDI

Estudi de casos i controls niat.

## POBLACIÓ DE L'ESTUDI

L'anàlisi de població s'ha realitzat a partir de les dades de l'estudi NUTCIR, estudi prospectiu, multicèntric, dissenyat per identificar els factors ambientals i genètics que poden influir en la placentació i conseqüentment en el retard de creixement intrauterí.

Han participat en l'estudi els serveis d'Obstetrícia i Ginecologia de l' Hospital Universitari Sant Joan de Reus i de l'Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona, coordinats per la Unitat de Medicina Preventiva de la Facultat de Medicina de Reus (Universitat Rovira i Virgili). Aquest estudi va ser aprovat pel comitè ètic dels dos hospitals.

La recollida de dades es va realitzar entre el gener del 2005 i el desembre del 2011 iniciant-se en l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus i ampliant-se als dos centres a partir de l'abril del 2006. En relació a la durada del treball de camp, s'ha de tenir en compte que malgrat que entre els dos centres s'atenen uns 4000 parts anuals, la majoria d'embarassos són de baix risc pel que realitzen el control obstètric en els centres d'Atenció primària especialitzada i per aquest motiu no van ser reclutats. Els obstetres i llevadores de plantilla dels dos hospitals van ser els responsables de la inclusió de les participants; les enquestes van ser realitzades per becaris de la unitat de Medicina Preventiva de la URV; les ecografies van ser realitzades per obstetres acreditats en la realització d'ecografia prenatal i de l'estudi de l'ona Doppler, amb el diploma de la "Fetal Medicine Foundation" de competència en Doppler placentari i l'atenció al part va ser realitzada per les llevadores, obstetres i residents en formació

dels Serveis d'Obstetrícia i Ginecologia implicats. Les gestants candidates a participar en l'estudi NUTCIR, van ser les que van realitzar la primera visita hospitalària abans de les 12 setmanes de gestació i a les que estava previst que tot el control obstètric i el part es realitzaria en el mateix hospital.

## Criteris d'inclusió i exclusió

Han estat criteris d'inclusió:

1. Gestació única.
2. Grup ètnic caucàsic-mediterrani.
3. Edat gestacional en el moment de la primera analítica  $\leq 12$  setmanes.

Han estat criteris d'exclusió:

1. Incapacitat per entendre el consentiment informat o ser menor de 16 anys.
2. Malformació fetal estructural o cromosòmica.
3. Patir una malaltia greu o qualsevol tractament que pugui interferir en l'estat nutricional de la mare.
4. Diagnòstic de Lupus Eritematos Sistèmic.
5. Gestació aconseguida per tècniques de reproducció assistida amb ovòcits de donant.
6. Hipertensió arterial abans de les 20 setmanes.
7. Funció renal alterada.
8. Tractament amb fàrmacs antifolats (metotrexat /antiepilèptics).
9. Diabetis mellitus.
10. Discràsies sanguínies.

Es va obtenir el consentiment informat de totes les participants, d'acord amb la declaració de Helsinki (Annex 1).



## CONSIDERACIONS PRÀCTIQUES

### Selecció dels casos

S'ha seleccionat un primer grup de casos de retard de creixement amb els nadons que van tenir un pes en néixer per sota del 10<sup>è</sup> percentil de les corbes espanyoles de pesos neonatals, ajustades per les setmanes de gestació i sexe (Santamaria et al., 1998), en l'elaboració de les quals hi havíem contribuït aportant les dades dels dos hospital. Aquest grup l'hem anomenat CIR-Pob.

Hem definit un segon grup de casos de retard de creixement intrauterí per sota del 10<sup>è</sup> percentil basat en corbes personalitzades (CIR-Per). Els coeficients personalitzats del pes neonatal han estat creats per mitjanes de regressió múltiple, d'acord amb la metodologia descrita (Gardosi et al., 2011), (Figueras et al., 2008). Les covariables incloses han estat per part de la mare l'origen ètnic, l'alçada, el pes a la primera visita, la paritat (nombre d'embarassos previs de més de 22 setmanes), les setmanes de gestació corregides per l'ecografia del primer trimestre i el sexe fetal. El potencial de creixement s'ha calculat combinant el Pes Òptim a Terme "Term Optimal Weight" (TOW) amb una corba de creixement fetal basada en la formula ecogràfica de Hadlock, (Hadlock et al., 1985) per obtenir el pes que s'esperaria aconseguir a cada setmana en una gestació òptima, l'anomenada "Gestation-related optimal growth curve" (GROW).

A nivell assistencial, les taules utilitzades pel maneig de les embarassades i dels nadons van ser les poblacionals. Les corbes personalitzades, s'han fet servir per classificar els nadons un cop nascuts i només amb l'interès de la investigació.

## Selecció dels controls

S'han establert dos grups control, un per cadascun dels grups de casos CIR establerts. Hem seleccionat aquelles gestants amb un IMC  $\leq 35$  en el moment de l'entrada a l'estudi, amb un embaràs que hagués cursat sense hipertensió de l'embaràs, preeclàmpsia o diabetis gestacional i amb el naixement d'un nadó sa, sense malformacions i de pes superior al 25<sup>è</sup> percentil per la setmana de gestació i sexe. Pels controls de cada grup s'han exclòs aquelles gestants que s'haguessin classificat com a cas de CIR en l'altra grup.

Un cop confirmats aquests criteris d'inclusió, s'han aparellat amb els casos, basant-nos en els criteris d'edat materna (any complets a l'entrada de l'estudi), la paritat (nombre d'embarassos previs), el nivell socioeconòmic (el del conjunt del pare i la mare) i l'hàbit de fumar en el primer trimestre o durant tot l'embaràs. L'objectiu va ser assolir una raó entre casos i controls de 1:2.

## Justificació de la mida de mostra

En base a dades pròpies d'estudis anteriors esperàvem que el risc de tenir un embaràs afectat per un CIR era 4.63 vegades més gran quan la tHcy materna està per sobre dels 7.67  $\mu\text{mol/l}$  a les 8 setmanes de gestació. Acceptant un error tipus I del 5% i desitjant una potència de 95 %, vàrem calcular que serien necessaris 55 casos i 110 controls aparellats per paritat (nul·lípara; no nul·lípara), setmanes de gestació IMC a la primera visita ( $<20 \text{ kg/m}^2$ ;  $20\text{-}25 \text{ kg/m}^2$ ;  $>25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ ;  $>30\text{-}35 \text{ kg/m}^2$ ;  $>35 \text{ kg/m}^2$ ), habituació al tabac (no fumadora; fumadora habitual  $\leq 5$  cigarretes/dia; fumadora habitual  $>5$  cigarretes / dia) i l'ús de suplementos vitamínics durant l'embaràs.

## PROCEDIMENTS NORMALITZATS DE TREBALL

### Recollida de dades

La recollida de dades es va realitzar seguint un protocol de treball on s'especificaven les actuacions que s'havien de realitzar pas a pas. El control de qualitat, la recollida de dades i la verificació de l'adherència al protocol van ser realitzats pels coordinadors de l'estudi de la Facultat de Medicina de Reus.

Es va aprofitar el seguiment de l'embaràs establert pel Protocol de control de l'embaràs del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya (Generalitat de Catalunya. Departament de Salut., 2005), que se segueix en els dos centres sanitaris, per establir els moments en que es realitzarien les visites, les determinacions sanguínies, els controls ecogràfics i les enquestes de l'estudi i es va recomanar l'ús de suplement amb 400 µg/dia d'àcid fòlic durant el primer trimestre per la prevenció dels defectes de tub neural. Buscant d'homogeneïtzar les característiques de les gestants, es va protocol·litzar l'ús de suplement amb ferro 40 mg/dia a partir del segon trimestre i fins el moment del part, amb increment d'aquesta dosi segons el criteri mèdic. Si la gestació era de baix risc es va realitzar una visita mensual fins les 36 setmanes i cada dues setmanes fins les 40 setmanes. Una nova visita a les 41 setmanes i a partir d'aquí, cada dos dies fins el moment del part espontani o fins que es decidís la finalització per motius obstètrics (Annex 4). Aquesta distribució i freqüència podien variar si la gestació es considerava de risc superior. Quan la pacient es va diagnosticar de CIR i/o preeclàmpsia es va actuar segons els protocols específics d'aquestes patologies.

Per apartats, les dades que es recolliren van ser les següents:

1) A la primera visita de l'embarassada i un cop acceptada la seva participació es van registrar: edat materna, paritat, antecedents personals patològics, quirúrgics i

obstètrics, hàbits tòxics, tractament farmacològic actual, la DUR i la talla i el pes, pel càlcul de l'índex de massa corporal.

2) A cada visita de l'embaràs es va determinar la tensió sanguínia i la proteïnúria qualitativa mitjançant tires reactives "lab stick" o quantitativa mitjançant analítica en orina de 24h. Igualment a cada visita es va mesurar l'alçada uterina i el pes matern i en cas de sospita de baix pes fetal es van mesurar les biometries fetals per ecografia.

3) Les dades sobre els hàbits nutricionals i de la freqüència del consum alimentari i de suplementes es van obtenir mitjançant enquesta personal, que es va realitzar aprofitant les visites de control de l'embaràs del primer trimestre, de les 20 setmanes, de les 32 setmanes i en el puerperi immediat, mentre estaven ingressades (Annexos 2 i 3).

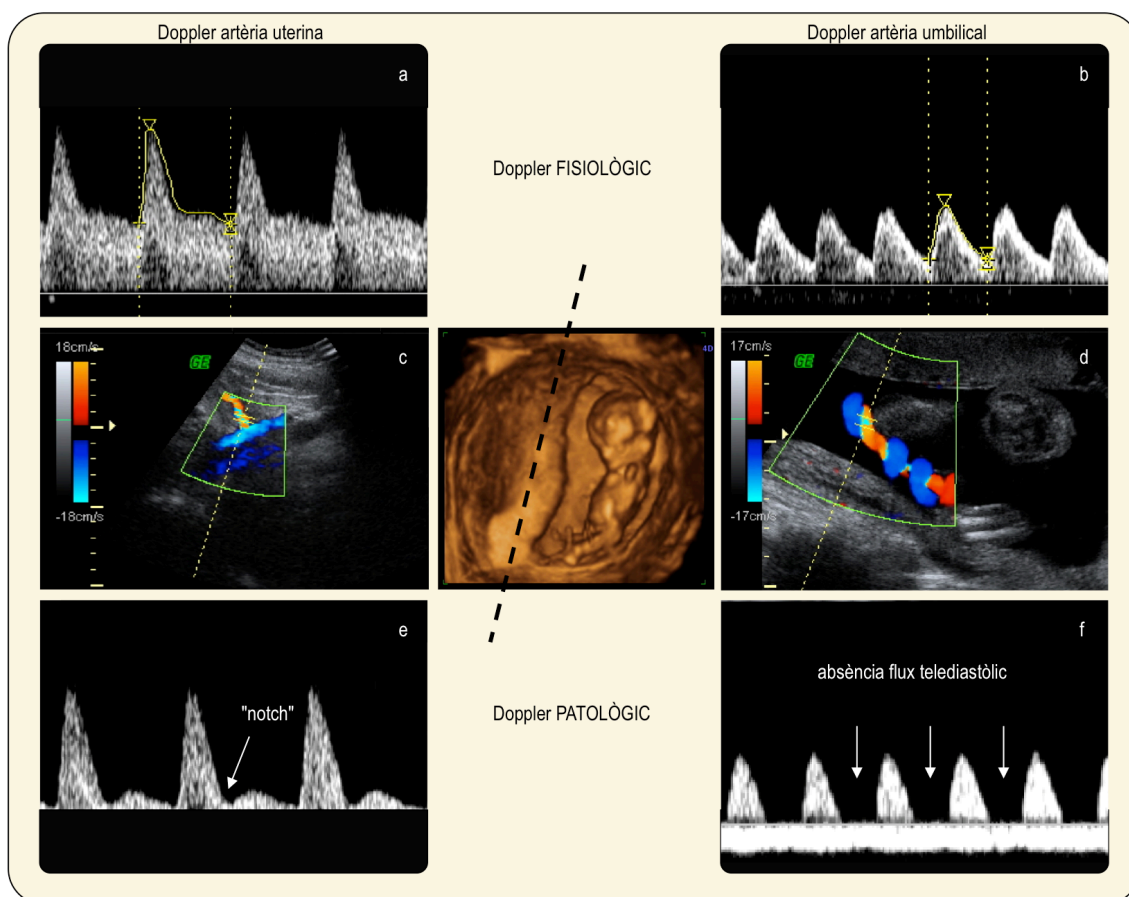
4) La datació de la gestació es va calcular mitjançant la DUR i confirmada en l'ecografia del primer trimestre mitjançant el CRL. Si la DUR era desconeguda, o la datació per ecografia va diferir en més d'una setmana la calculada mitjançant la DUR, es va considerar la datació ecogràfica com la vàlida i tots els càlculs de l'estudi s'han fet en relació a aquesta (Kho EM, 2009)(Robinson & Fleming, 1975).

5) L'estudi ecogràfic de la gestació es va realitzar mitjançant sonda abdominal de 5-6,5 MHz amb el model General Electric Voluson expert (General Electric USA) en els dos hospitals.

A l'ecografia del segon i tercer trimestre es van recollir les següents biometries: el Diàmetre Biparietal (DBP), la Circumferència Cefàlica (CC), la Circumferència Abdominal (CA) i la Longitud Femoral (LF), a partir de les quals es va calcular el pes fetal estimat mitjançant la fórmula de Hadlock (Hadlock et al., 1991) i es va establir el percentil de pes en base a les corbes poblacionals espanyoles (Santamaría et al., 1998) de cara a identificar els casos amb CIR.

Aprofitant aquestes ecografies es va realitzar l'estudi de l'ona Doppler de les artèries uterines i umbilical. Les ones Doppler de l'artèria umbilical es van obtenir en una nansa lliure del cordó umbilical identificada per Doppler color, amb un angle d'insonació  $<60^\circ$  i amb absència de moviments corporals i respiratoris fetals (Parracordero et al., 2007). S'ha considerat patològic un Índex de Pulsatilitat  $>95^{\text{è}}$  percentil per les setmanes de gestació, així com el flux tele-diastòlic absent o revertit (Mari et al., 2008) (Figura 2).

**Figura 2: Característiques de les ones Doppler fisiològiques i patològiques de les artèries uterines i umbilical.**

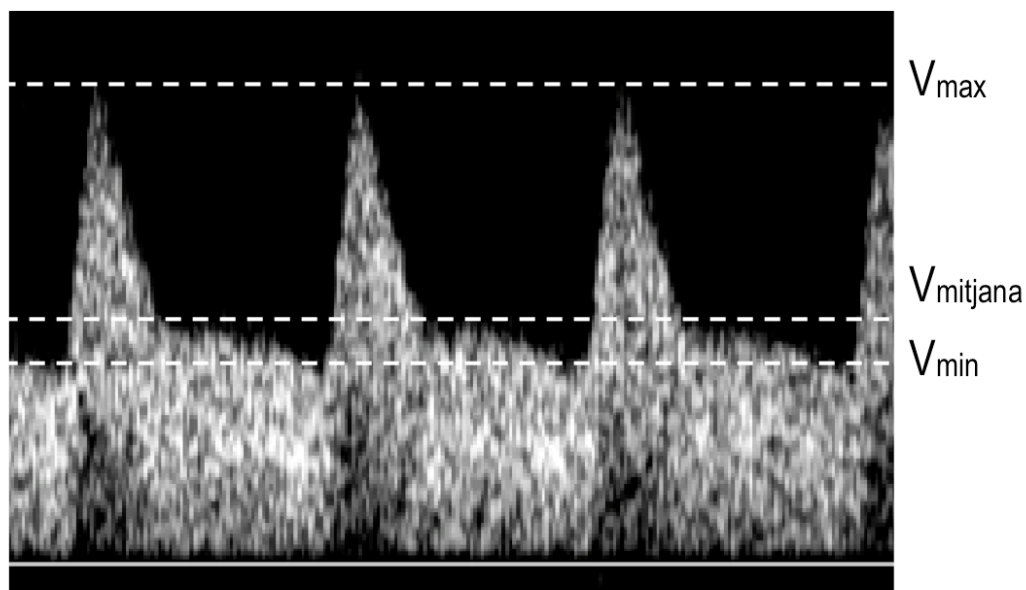


Ona de Doppler pulsat fisiològica de l'artèria uterina (a) i de l'artèria umbilical (b).  
Identificació mitjançant Doppler color de l'artèria uterina (c) i de l'artèria umbilical (d).  
Ona de Doppler pulsat patològica de l'artèria uterines (e) i de l'artèria umbilical (f).

Les ones de velocitat de flux de les artèries uterines dreta i esquerra es van identificar mitjançant el Doppler color, amb la pacient en posició de decúbit supí i semi incorporada i el transductor col·locat en els quadrants inferior lateral de l'abdomen, paral·lel al lligament inguinal. La mesura es va fer en el punt on l'artèria uterina i l'artèria ilíaca externa aparentment es creuen i prèvia a qualsevol subdivisió, amb un angle d'insonació menor de 60°. Els càlculs es van realitzar sobre la morfologia de l'ona obtinguda per Doppler pulsat amb un mínim de tres ones iguals (Bower et al., 1992). Per evitar l'efecte que la localització de la placenta té en el volum i la resistència de les dues artèries uterines, hem calculat la mitjana de l'IP d'aquestes i hem considerat l'ona Doppler patològica quan la mitjana de l'Índex de Pulsatilitat (IP) de les dues artèries uterines ha estat >95<sup>è</sup> percentil per l'edat gestacional corresponent i/o la presència "notch" bilateral (Cossen et al., 2008) (*Figures 2 i 3*).

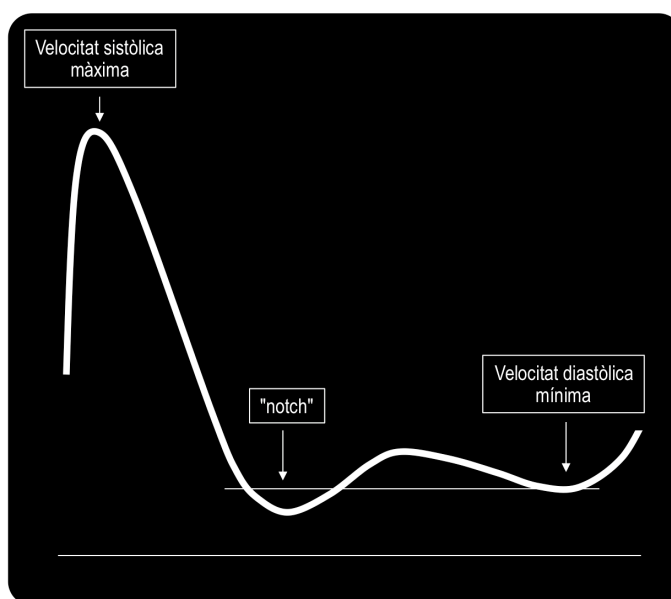
6) En el moment del part es van determinar les setmanes de gestació completes, l'inici del part (espontani inducció, cesària electiva o cesària urgent), la tensió arterial, el tipus de part (eutòcic, instrumentat o cesària) i el motiu d'aquest, el pH de cordó, el Test d'Apgar, el pes fetal i el de la placenta i es va registrar si hi va haver ingrés a l'UCI neonatal o mort perinatal. Aquestes dades s'han obtingut de la revisió de les històries clíniques i del full de part de cada participant. En 2 casos en que el part es va atendre en un centre diferent dels dos que participaven en l'estudi, les dades es van obtenir a través de l'informe d'alta proporcionat per la gestant.

**Figura 3: Ona de Doppler pulsat i fórmules de càlcul dels diferents índex Doppler.**



Índex Doppler	Fórmula
Ratio Sistole /Diastole (S/D)	$V_{max}/V_{min}$
Índex de Pulsatilitat (IP)	$(V_{max}-V_{min})/V_{mitjana}$
Índex de Resistència (IR)	$(V_{max}-V_{min})/V_{max}$

$V_{max}$ = Velocitat sistòlica màxima;  $V_{min}$ =Velocitat de diàstole mínima;  
 $V_{mitjana}$ =Mitjana de la velocitat durant cycle cardíac.



## Extraccions sanguínies

Les determinacions sanguínies maternes es van realitzar aprofitant les extraccions previstes segons el Protocol de Control de l'Embaràs publicat pel departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya (Generalitat de Catalunya. Departament de Salut., 2005) i en el moment de l'ingrés en treball de part. Així, es van realitzar les extraccions en el primer trimestre (NUTCIR-1), a les 15 setmanes, coincidint amb el cribratge de la Síndrome de Down (NUTCIR-2). Aquesta segona determinació es va deixar de recollir a partir del gener del 2009, quan el cribratge de la síndrome de Down es va traslladar al primer trimestre (CatSalut. Instrucció 07/2008). El NUTCIR-3 es va realitzar entre les 24 i 27 setmanes de gestació, coincidint amb l'extracció per la determinació del test d'O'Sullivan i el NUTCIR-4 entre les 32 i 34 setmanes. El NUTCIR-5 es va extreure en el moment de l'ingrés per treball de part i el NUTCIR-6 correspon a l'extracció de sang venosa del cordó umbilical, realitzada després de l'expulsió i abans del deslliurament placentari.

## Procés per la recollida de mostres sanguínies. Preparació i conservació de les mostres

Durant l'extracció es va verificar que les gestants estiguessin en dejuni. L'extracció de la sang es va realitzar per punció venosa a la flexura del braç, estant la pacient asseguda, mitjançant els tubs d'extracció sanguínia Vacutainer (Becton-Dickson, Franklin Lakes, NJ). Es van extreure 10 ml addicionals de la quantitat de sang necessària per les determinacions de l'embaràs, que es varen recollir en tubs EDTA diferenciats de la resta de determinacions clíniques.

Les mostres per l'estudi van ser portades al laboratori abans no haguessin passat 60 minuts del moment de l'extracció, on es van centrifugar durant 10 minuts a 3000 rpm per la separació del sèrum, segons les recomanacions dels experts (Refsum et al., 2004).



Abans de centrifugar es van separar 100 µl de sang total per la determinació del folat eritrocitari. La resta es va dividir en alíquotes de plasma, que es van dipositar en criotubs, que es van congelar a -80°C fins el moment de realitzar les determinacions que posteriorment es descriuran. Es van separaren els leucòcits i es van conservar per l'aïllament de l'ADN. El processat de les mostres al laboratori es va realitzar agrupant-les en dues tandes separades en el temps, i es va assegurar que totes les mostres d'un embaràs s'haguessin analitzat en la mateixa tanda. El tractament i conservació de les mostres va ser realitzat en el Centre d'Investigació Biomèdica (Biobanc. Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili).

## Memòria analítica de les mostres

Analítica sanguínia:

- Perfil hematològic complet mitjançant un autoanalitzador Coulter.
- Homocisteïna plasmàtica: determinació per FPIA mitjançant l'analitzador IMx d'Abbott i el kit comercialitzat per aquest fi per Abbott (Abbott Laboratories Diagnostics Division, Abbott Park IL 60064-3500).
- Folat plasmàtic i eritrocitari: mètode microbiològic usant lactobacillus casei (Molloy & Scott, 1997).
- Cobalamina plasmàtica: mètode microbiològic usant el lactobacillus leichmanii (Kelleher & O'Broin, 1991).

## EFFECTES ADVERSOS

Donat que la investigació es basa en l'estudi de proves diagnòstiques no es van preveure efectes adversos importants.

Les extraccions sanguínies comporten un petit risc d'infecció, però donat que s'aprofitaven les protocol·litzades al llarg de l'embaràs, no es preveia un increment respecte el risc d'aquestes.

Pel que fa a l'ús de l'ecografia i el Doppler, aquestes proves s'han demostrat innòqües pel fetus i s'han realitzat aprofitant les ecografies establertes al segon i tercer trimestre, comportant només un increment del temps d'exploració.

## ASPECTES ÈTICS

Com que la tHcy no ha estat validada per la seva utilització en protocols assistencials, el resultat d'aquesta no va ser conegut pel responsable clínic de la gestant i no ha influït sobre l'actuació mèdica durant l'embaràs.

En el cas del Doppler de les artèries uterines i umbilical, els resultats si que van ser coneguts per l'obstetre i malgrat que no hi ha protocols de cribratge del retard de creixement intrauterí en població de baix risc que els incorporin, si que hi ha diversos estudis que troben una correlació entre l'ona Doppler de les artèries uterines o umbilical patològiques i el baix pes ((Cnossen et al., 2008). Així, en aquells casos en els que el Doppler de les artèries uterines en l'ecografia de les 20 setmanes, o el de l'artèria umbilical a les 32 setmanes van ser patològics, es va fer un seguiment més exhaustiu, per descartar que hi hagués patologia placentària. Quan es va realitzar un diagnòstic de CIR o de preeclàmpsia, es va actuar segons els protocols específics per

cada una d'aquestes patologies, establerts a cada hospital, continuant però, amb la recollida de dades d'aquest estudi.

Tota la informació recollida en aquest projecte, s'ha introduït en diferents bases de dades independents amb una variable comuna, un número d'identificació assignat a cada subjecte per garantir la confidencialitat de les participants.

## CONTROL DE BIAIXOS

L'ecografia és un mètode diagnòstic que depèn de l'observador, per la qual cosa va ser realitzada per especialistes acreditats en aquesta tècnica. Per minimitzar la variabilitat de l'ona Doppler, la determinació va ser considerada correcta quan es van obtenir un mínim de 3 ones iguals i quan el valor de l'IP va ser patològic, es va tornar a repetir la mesura en la mateixa exploració per la seva confirmació. Hem comparat la mitjana de l'IP de l'artèria umbilical i de les artèries uterines amb els valors de les taules de normalitat publicades, havent comprovat que es troben dins dels interval de confiança d'aquestes, (Acharaya et al., 2005), (Parra-Cordero et al., 2007), (Gómez et al., 2008).

Les extraccions sanguínies es van concentrar un dia de la setmana, entre les 8 i 9h, per afavorir la recollida i l'emmagatzematge de la mostra i es va anotar l'hora de la punció i l'hora de la separació del plasma per garantir que no passés més d'una hora i evitar artefactes en la determinació de la tHcy. El personal del laboratori no coneixia les característiques clíniques de les participants.

Com que l'evolució dels nivells de la tHcy i de l'IP de l'ona Doppler varien al llarg de l'embaràs, es va procurar que els intervals de les setmanes de gestació en que s'havien de realitzar les proves, fossin els més estrets possibles.

Per totes les determinacions s'ha calculat el coeficient de variació intra i interassaig. Per l'homocisteïna plasmàtica s'ha acceptat un coeficient de variació intraassaig inferior a 2,5% i interassaig entre 3,7 i 5,2% segons els valors d'homocisteïna i seguint les recomanacions del fabricant del kit.

La determinació dels folats i de la cobalamina es va fer amb una tècnica microbiològica, per ser més fiable a l'hora de mesurar el folat intraeritrocitari en el cas d'homozigots pel polimorfisme MTHFR C677T. La tècnica de radioimmunoassaig (RIA), àmpliament utilitzada per ser més fàcil i automatitzada, presenta una menor validesa que la tècnica microbiològica quan es treballa amb individus amb la variant genètica MTHFR TT, obtenint-se uns valors eritrocitaris falsament elevats (Molloy et al., 1998).

## ANÀLISI ESTADÍSTICA

Els resultats de les variables quantitatives i contínues estan presentades amb la mitjana aritmètica (IC 95%) sempre que la distribució hagi estat normal (comprovat amb la prova de Kolmogorov-Smirnov). En el cas de les distribucions no-paramètriques, s'ha aplicat la transformació logarítmica (neperiana) per tal de normalitzar la distribució i es presenten les mitjanes geomètriques (IC 95%) derivades de l'aplicació de la transformació inversa dels coeficients logarítmics corresponents a la mitjana i l'IC 95%. El contrast entre grups per les variables quantitatives es va fer amb el test de t-Student i per les variables qualitatives amb la  $\chi^2$ .

S'han explorat els canvis en les concentracions plasmàtiques de folats, cobalamina i homocisteïna a mesura que avançava l'embaràs respecte al primer trimestre amb ANOVA per mesures repetides (factor intrasubjecte: edat gestacional en setmanes;

factor intersubjecte: l'ús de suplementos d'àcid fòlic), aplicant la correcció post-hoc de Bonferroni per a comparacions múltiples.

Per tal d'explorar l'associació entre les variables contínues o categòriques amb el pes de naixement o l'índex de pulsatilitat de les artèries uterines o de l'artèria umbilical, es van recollir dades clíniques, bioquímiques i ambientals d'altres factors que també afecten aquestes mesures, per tal de considerar-los en l'anàlisi.

Es van crear les variables següents basant-nos en les definicions establertes:

L'**hipertensió arterial** durant la gestació, definida per la presència d'una pressió sanguínia sistòlica de  $\geq 140$  mmHg i/o una pressió diastòlica de  $\geq 90$  mmHg en dues determinacions separades 4 hores (International Society for the study of hypertension in pregnancy).

Definim la **preeclàmpsia** com la hipertensió arterial durant l'embaràs que es caracteritza per l'aparició de nou, més enllà de les 20 setmanes, d'una tensió arterial sistòlica  $\geq 140$  mmHg i/o una tensió arterial diastòlica  $\geq 90$  mmHg, acompanyada de proteïnúria ( $\geq 0.3$ g de proteïnes/ 24h) o en cas de no disposar de la determinació en orina de 24 hores, la lectura de  $\geq 1+$  en el dipstick, que sol correlacionar-se amb  $\geq 30$  mg/dL en absència d'infecció urinària (Pregnancy, Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in 2000), (Brown, et al. 2001).

L'hipertensió de l'embaràs la definim com aquella hipertensió que apareix de nou més enllà de les 20 setmanes de gestació, però sense proteïnúria (Pregnancy, Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in 2000), (Brown, et al. 2001).

La **diabetis gestacional** és aquella diagnosticada per primer cop durant l'embaràs, independentment de si cal tractar-la amb insulina, del grau de trastorn metabòlic o de

si persisteix després de la gestació. El diagnòstic es basa en els valors plasmàtics obtinguts després de la Sobrecàrrega Oral de Glucosa (SOG), que es realitza amb la ingesta de 100g de glucosa i es considera el diagnòstic quan es troben dos o més valors per sobre de les següents referències: basal=105 mg/dl(5,8mmol/l), al cap d'una hora=190 mg/dl(10,6 mmol/l), a les dues hores=165 mg/dl(9,2 mmol/l) i a les tres hores=145 mg/dl(8,1 mmol/l) (S.E.G.O. 2006), (Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. 2005).

**L'anèmia durant l'embaràs** ve definida per l'hemoglobina sèrica <11g/dl) (Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. 2005).

**Homocisteïna elevada** a l'inici de la gestació :

- tHcy >90<sup>è</sup> percentil en el primer trimestre (7.12 µmol/l); calculat en les 563 gestants que es van fer la primera analítica prenatal.
- tHcy >90<sup>è</sup> percentil a les 15 SG (5.83 µmol/l); calculat en les 436 gestants que es van fer la analítica del cribratge de la síndrome de Down.

**El Doppler de les artèries uterines** es va considerar patològic, quan:

A les 20 setmanes:

- la mitjana dels índexs de pulsatilitat de les artèries uterines dreta i esquerra >1.54, 95<sup>è</sup> percentil que s'ha calculat a partir dels valors de les 487 embarassades amb el registre de les ones Doppler, i/o
- la presència d'un "notch" bilateral.

A les 32 setmanes:

- la mitjana dels índexs de pulsatilitat de les artèries uterines dreta i esquerra  $>1.12$ , 95<sup>e</sup> percentil que s'ha calculat a partir dels valors de les 422 embarassades amb el registre de les ones Doppler, i/o
- la presència d'un "notch" bilateral.

**El Doppler de l'artèria umbilical es va considerar patològic, quan:**

A les 20 setmanes:

- índex de pulsatilitat  $>1.57$ , que és el 95<sup>e</sup> percentil calculat en les 353 embarassades amb registre de l'ona del Doppler umbilical, i/o
- el flux telediastòlic absent o revers.

A les 32 setmanes:

- índex de pulsatilitat  $>1.33$ , que és el 95<sup>e</sup> percentil calculat en les 440 embarassades amb registre de l'ona del Doppler umbilical, i/o
- el flux telediastòlic absent o revers.

**El patró de fumar durant l'embaràs es va classificar com a:**

- mai.

- només a l'inici de l'embaràs.
- durant tot l'embaràs.

**Nivell socioeconòmic**, basat en la combinació de dades dels nivells educatius i de les professions de la mare i del pare (Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología, 1995):

- baix.
- mig.
- alt.

Per explorar la relació entre la tHcy elevada a l'inici de l'embaràs amb el pes de naixement i amb els índexs de Pulsatilitat de les artèries uterines i umbilical a les 20 i 32 setmanes de gestació, es va utilitzar l'anàlisi de regressió lineal múltiple en els models següents:

**1. Pes de naixement:** es van excloure dels models els casos de diabetis de l'embaràs. La variable depenent va ser el pes de naixement i es van introduir amb el mètode "ENTER" les variables: tHcy >90<sup>è</sup> percentil en el primer trimestre o a les 15 SG, el gènere del fetus, les setmanes de gestació en el moment del part, l'IMC, l'edat de la mare a l'entrada de l'estudi, la paritat, el nivell socioeconòmic (baix o mig; de referència: alt), l'hàbit de fumar durant l'embaràs (fumar a l'inici de la gestació o fumar durant tot l'embaràs; referència: no fumar), el Doppler de les artèries uterines o umbilical patològic a les 20 o a les 32 setmanes de gestació i l'ús regular de suplementes amb àcid fòlic durant la segona meitat de l'embaràs.

**2. Índex de pulsatilitat de les artèries uterines a les 20 setmanes de gestació:** la variable dependent va ser l'Índex de pulsatilitat de les artèries uterines a les 20 setmanes d'embaràs i es va introduir amb el mètode



“ENTER” les variables: tHcy >90<sup>e</sup> percentil en el primer trimestre o a les 15 SG, l'edat gestacional en el moment de realitzar l'estudi Doppler, l'IMC, l'edat de la mare a l'entrada a l'estudi, la paritat, el nivell socioeconòmic (baix o mig; referència: alt), l'hàbit de fumar durant l'embaràs (fumar a l'inici de l'embaràs o fumar durant tot l'embaràs; referència: no fumar), l'anèmia durant el primer trimestre i l'ús regular de suplementes multivitamínics durant la segona meitat de l'embaràs.

**3. Índex de pulsatilitat de l'artèria umbilical a les 20 setmanes de gestació:** la variable dependent va ser l'índex de pulsatilitat de l'artèria umbilical a les 20 setmanes de gestació i el model va ser ajustat per les mateixes variables que l'anterior.

**4. Índex de pulsatilitat de les artèries uterines a les 32 setmanes de gestació:** la variable dependent va ser l'índex de pulsatilitat de les artèries uterines a les 32 setmanes de gestació i el model va ser ajustat per les mateixes variables que a les 20 setmanes però per anèmia en la segona meitat de l'embaràs i per folat i cobalamina plasmàtica a les 24-27 setmanes de gestació en lloc de l'ús de suplementes.

**5. Índex de pulsatilitat de l'artèria umbilical a les 32 setmanes de gestació:** la variable dependent va ser l'índex de pulsatilitat de l'artèria umbilical a les 32 setmanes de gestació i el model va ser ajustat per les mateixes variables que l'anterior.

S'ha explorat el risc de presentar el Doppler de les artèries uterines patològic a les 20 o a les 32 setmanes de gestació i el de presentar una ona del Doppler de l'artèria umbilical patològica a les 20 o a les 32 setmanes de gestació, mitjançant l'anàlisi de regressió logística múltiple, ajustant els diferents models per: paritat, edat i IMC de la mare a l'entrada de l'estudi, tHcy per sobre del 90<sup>e</sup> percentil a l'inici de l'embaràs,

cobalamina plasmàtica a l'inici de l'embaràs <316 pmol/l (tercil baix) (referència els terçils mig i alt), fumar a l'inici de l'embaràs o durant tot l'embaràs (referència no fumar), anèmia a principis d'embaràs en els models de les 20 SG, anèmia les 34 setmanes de gestació o al part en els models de les 32 SG, nivell socioeconòmic combinat dels pares (referència nivell alt), ús regular de suplement amb àcid fòlic durant el segon trimestre.

Es va comprovar la hipòtesi que l'homocisteïna elevada a principis d'embaràs i/o el Doppler de les artèries uterines patològic a les 20 o 32 setmanes de gestació són factors de risc del CIR, tant dels casos identificats a partir del pes de naixement <10<sup>è</sup> percentil mitjançant les corbes poblacionals (CIR-Pob), com amb les corbes personalitzades (CIR-Per), en comparació amb els controls corresponents per cadascun dels grups amb els models de regressió logística següents:

#### Risc de CIR-Pob (model 1)

La variable dependent va ser els casos CIR-Pob i es va investigar el risc per una tHcy en el primer trimestre >90<sup>è</sup> percentil, l'hàbit de fumar durant l'embaràs (fumar durant l'inici de l'embaràs o fumar durant tot l'embaràs; referència: no fumar), el Doppler de les artèries uterines patològic a les 20 o a les 32 setmanes de gestació, ajustant per l'IMC i l'edat de la mare en l'entrada a l'estudi, la paritat, el nivell socioeconòmic (baix o mig; referència: alt), la cobalamina plasmàtica en el primer trimestre en el tercil baix (<316 pmol/l) respecte als altres terçils, l'ús regular de suplement amb àcid fòlic durant la segona meitat de l'embaràs, mitjana dels índexs de pulsatilitat de les artèries uterines a les 32 setmanes >1.12 i/o "notch" bilateral, hipertensió de l'embaràs i l'anèmia a les 34 setmanes de gestació o al part.

#### Risc de CIR-Pob (model 2)

El disseny és el mateix que el del CIR-Pob (model 1) però amb les fumadores durant tot l'embaràs excloses i ajustant per l'hàbit de fumar a l'inici de l'embaràs.

### Risc de CIR-Per (model 1)

La variable dependent va ser els casos CIR-Per i es va investigar el risc per una tHcy >90è percentil, l'hàbit de fumar durant l'embaràs (fumar a l'inici o fumar durant tot l'embaràs; referència: no fumar), el Doppler patològic de les artèries uterines a les 20 o a les 32 setmanes de gestació, ajustant pels mateixos factors inclosos en el model 1 del CIR-Pob, excepte per l'IMC de la mare i la paritat donat que ja s'han utilitzat en la fórmula de càlcul dels casos de CIR-Per.

### Risc de CIR-Per (model 2)

El disseny és el mateix que el del CIR-Per (model 1) però s'han exclòs les fumadores durant tot l'embaràs i s'ha ajustat per l'hàbit de fumar a l'inici de l'embaràs.

### Risc de CIR-Per (model 3)

El disseny és el mateix que el del CIR-Per (model 1) però ampliant la variable de la tHcy >90è percentil en el primer trimestre i a les 15 SG.

Per tots els models de regressió logística es van calcular la sensibilitat, l'especificitat, els valors predictius positiu i negatiu i les raons de versemblança positiva i negativa (Deeks JJ & Altman, 2004).

L'anàlisi estadística es va fer amb el programa SPSS per Windows (Statistical Package for Social Sciences, Chicago. IL. USA) versió 20.0. Es va aplicar el nivell de significació de  $p < 0.05$  per contrastos bilaterals.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

CONTRIBUCIÓ DE L'ESTAT NUTRICIONAL MATERN I DE LA FUNCIO PLACENTÀRIA SOBRE EL DESENVOLUPAMENT DEL RETARD

DE CREIXEMENT INTRAUTERÍ

Pere Caballé Busquets

Dipòsit Legal: T.79-2014



# RESULTATS

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

CONTRIBUCIÓ DE L'ESTAT NUTRICIONAL MATERN I DE LA FUNCIO PLACENTÀRIA SOBRE EL DESENVOLUPAMENT DEL RETARD

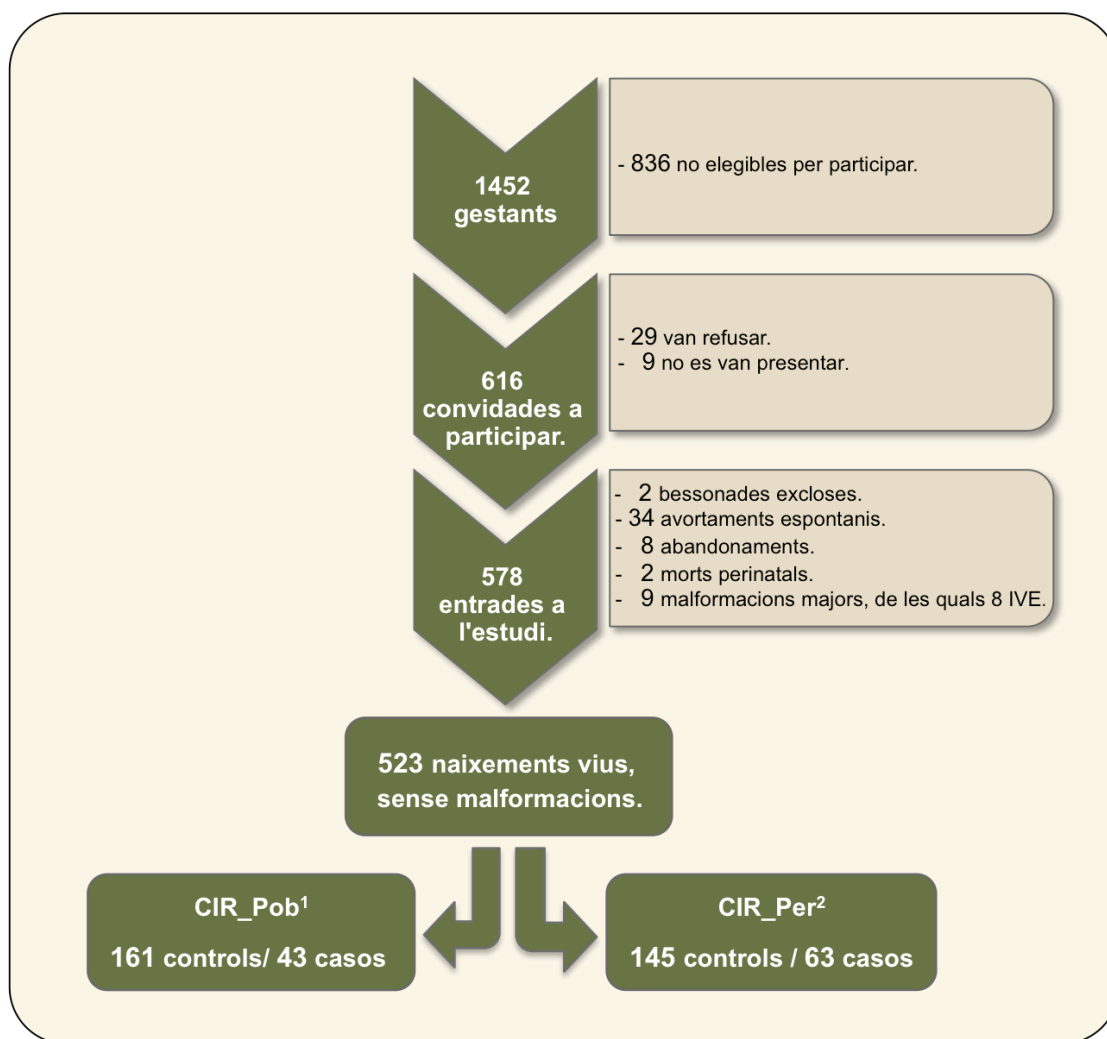
DE CREIXEMENT INTRAUTERÍ

Pere Caballé Busquets

Dipòsit Legal: T.79-2014

L'estudi s'ha realitzat a partir d'una població potencial de 1452 gestants ateses en els dos Hospitals, de les quals 616 complien els criteris d'inclusió. D'aquestes, 29 no acceptaren i 9 no es van presentar. De les 578 gestants entrades a l'estudi, es van produir 34 avortaments espontanis, 2 casos de mort perinatal, 2 embarassos múltiples, 8 abandonaments i en 9 casos es va detectar que el fetus patia una malformació major.

**Figura 4: Diagrama de fluxos.**



<sup>1</sup>Creixement intrauterí retardat classificat en base a dades de la població espanyola (pes al néixer < P<sub>10</sub> dels pesos neonatals segons gènere i edat gestacional en el moment de part); <sup>2</sup>Creixement intrauterí retardat classificat en base a dades personalitzades (pes al néixer < P<sub>10</sub> dels pesos neonatals segons gènere, edat gestacional en el moment de part, IMC i paritat de la mare).

Finalment s'ha disposat d'una població de 523 gestants amb el seguiment complet de l'embaràs i amb el part d'un fetus sense malformacions, més enllà de les 22 setmanes de gestació. La selecció dels casos per sota del 10<sup>è</sup> percentil mitjançant les gràfiques de creixement fetal poblacional (Santamaria et al., 1998) ens ha permès detectar 43 casos de CIR (CIR-Pob) que s'han aparellat amb 161 controls. Amb les corbes personalitzades s'han detectat 63 casos de CIR (CIR-Per) que s'han aparellat amb 145 controls (*figura 4*).

Les característiques de la població d'estudi (NUTCIR) es reflecteix en les taules 1, 2 i 3. La mitjana de l'edat materna en el moment d'entrar a l'estudi va ser de 32 anys, amb un IMC de mitjana a la visita del primer trimestre de 23.7 i amb un nivell socioeconòmic predominantment alt (48,4%) o molt alt (45,1%). La majoria dels embarassos van ser planificats (81,2%) i es tractava de la primera gestació en un 46.9% de les embarassades (*taula 1*).

Hi van haver 34 avortaments espontanis en el primer trimestre, 9 fetus amb el diagnòstic de malformacions majors, 2 de les quals amb el diagnòstic de la síndrome de Down que van comportar la realització de 8 interrupció voluntària de l'embaràs (IVE) i es van produir 2 morts perinatals en la població seleccionada. Una d'elles es va produir "ante partum" a les 34 setmanes, amb un pes adequat per l'edat gestacional, en una gestant diagnosticada de diabetis gestacional i amb l'antecedent d'una mort fetal prèvia. El segon cas va ser la d'un prematur extrem de 23 setmanes de gestació, de pes adequat per l'edat gestacional, durant el període neonatal precoç (*taula 2*).

En relació als hàbits tòxics, les gestants de la població de l'estudi NUTCIR van presentar un percentatge de tabaquisme a l'inici de l'embaràs del 28.2% i un 18.2% de les gestants van fumar durant tota la gestació. La taxa de consum de risc d'alcohol a l'inici de l'embaràs va ser del 6.7%, proporció similar al 5.6% de les dones catalanes entre els 25 i 35 anys d'edat (Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. 2011) El percentatge de les gestants que van mantenir el consum durant tot l'embaràs va



disminuir fins el 0.6%. Altres tipus d'addiccions van ser menys freqüents, amb una taxa inicial de consum de drogues del 2.1% que va baixar fins el 0.4% quan considerem les consumidores durant tot l'embaràs (*taula 1*).

Es van suplementar amb àcid fòlic durant el primer trimestre, independentment de la dosi, un 91.7% de les gestants, però només va arribar a la dosi recomanada o superior un 46.2% i el van iniciar abans de la concepció solament un 34.5% de les embarassades. De les que es van suplementar amb àcid fòlic, n'hi va haver amb dosis excessives durant el primer trimestre i un 22,8% van continuar amb l'àcid fòlic fins el final de la gestació. El percentatge d'embarassades que van prendre suplement de ferro durant l'embaràs va ser del 81% amb una proporció d'anèmiques en el tercer trimestre del 26.4% (*taula 1*).

En relació a les característiques obstètriques, la mitjana d'edat gestacional en el moment del part va ser de 38,9 setmanes, amb una mitjana de pes en néixer de 3192 g i amb un 2,8% de parts prematurs d'inici espontani. En 30 casos es va registrar hipertensió gestacional (5,5%), amb un percentatge de preeclàmpsia de l'1,7% i amb un 6,4% de casos amb diabetis gestacional (*taula 2*).

La prevalença del baix pes neonatal per sota del 10<sup>e</sup> percentil, va ser d'un 8,2% quan es van utilitzar les taules poblacionals (CIR-Pob) i del 12.0% amb les taules personalitzades (CIR-Per) (*taula 2*). Selecció dels casos més severos per sota del 3<sup>r</sup> percentil, hi van haver 13 casos amb les taules poblacionals i 17 casos amb les personalitzades. Tots els casos de CIR-Pob i CIR-Per van ser tardans, amb una mitjana d'edat gestacional en el moment del part de 39.0 setmanes per les del grup CIR-Pob i de 39.5 setmanes pels casos del grup CIR-Per (*taula 4*). Solament un 25% dels casos etiquetats de CIR-pob i un 17.4% dels casos CIR-Per es van detectar prenatalment i només en dos d'aquests casos detectats, que ho van ser pels dos mètodes, es va finalitzar l'embaràs de manera prematura a les 35 setmanes de gestació.

Les gestants amb diagnòstic de CIR van presentar una taxa més alta d'induccions (32.6% dels casos CIR-Pob i 27.9% dels casos CIR-Per) que la població NUTCIR (18.4%), una taxa més alta de cesàries per sospita de pèrdua del benestar fetal (9.5% dels casos de CIR-Pob i 8.2% dels casos de CIR-Per), que la població general amb un 2.7% i un major nombre d'ingressos a la Unitat de Cures Intensives Neonatals (UCIN) (15.6% i 10.9% dels casos de CIR enfront del 6.1% de la població general). Aquestes diferències, en relació a l'atenció obstètrica practicada en els tres grups, només van arribar a ser significatives entre el grup CIR-Pob i la població general. No hi van haver diferències significatives en relació a l'edat gestacional, ni en el percentatge de prematuritat entre cap d'aquests grups (*taula 3*).

La mitjana de l'edat materna va ser de 31.3 anys en els casos de CIR-Pob i de 32.1 anys en els casos CIR-Per en front dels 31.4 anys dels controls. La distribució del pes matern en les poblacions incloses en l'estudi va ser homogènia, presentant el grup CIR-Pob un IMC de 22.2 en els casos i de 23.3 en els controls i el grup CIR-Per de 23.7 en els casos i 23.1 en els controls. La mitjana de pes fetal dels casos de CIR va ser entre 700 i 800 g menor que els controls en els dos grups, per una edat gestacional de 39 setmanes en el moment del part. La mitjana de pes de les placentes en els casos de CIR també va ser inferior al dels casos entre 130 i 150 g (*taula 4*).

Els nens van ser més freqüents en els casos de CIR-Pob que en els controls i les nenes ho van ser en els casos de CIR-Per en relació als seus controls, encara que les diferències no van ser significatives. En el grup CIR-Pob la prevalença de nul·líparees va ser més alta en els casos (60.5%) que en els controls (50.3%), però no van ser significatives i no hi va haver diferències en el grup CIR-Per. El nivell socioeconòmic baix va ser més prevalent en els casos de CIR que en els controls i en tots dos grups, sent significativa la diferència en el grup CIR-Pob amb un 9.3% dels casos vs un 3.1% dels controls. No hi van haver diferències significatives en els nivells mitjà i alt entre els casos i els controls (*taula 5*).

El tabaquisme durant l'embaràs es va associar amb el CIR de manera significativa, tant en les gestants que fumaven a l'inici de l'embaràs com en les que van fumar tot l'embaràs. Així, en el primer trimestre van ser fumadores un 39.5% dels casos de CIR-Pob en front del 21.7% dels controls i en el grup de CIR-Per la incidència de tabaquisme va ser d'un 46% en els casos, en front del 23% en el grup control. El nombre de fumadores durant tot l'embaràs va ser menor amb un 30.2% dels casos de CIR-Pob van fumar durant tot l'embaràs, en front del 13.7% dels controls i en el grup CIR-Per un 30.2% dels casos vs el 17.2% dels controls (*taula 5*).

Van respondre afirmativament que havien pres algun tipus de suplement amb àcid fòlic entre un 93 i un 95% de les embarassades enquestades, sense diferències significatives entre els casos i els controls, però el percentatge de gestants suplementades que van arribar a la dosi de 400 µg/dia d'àcid fòlic durant el primer trimestre ( $\geq 33600$  µg totals) va ser més alta en els casos de CIR (59.5% dels CIR-Pob i 54% dels CIR-Per) que en els controls (46.0% i 48.6% respectivament). També l'ús de suplement amb àcid fòlic durant tot l'embaràs va ser superior en els casos (26.8% i 32.8%) que en els controls (18.1% i 21.7%), però amb diferències no significatives. Si que hi van haver diferències significatives en relació a l'inici de l'ús de suplement d'àcid fòlic abans de l'embaràs en el grup CIR-Pob, sent més baixa en els casos que en els controls (24.3% vs 42.7%). En el grup CIR-Per, tant els casos com els controls es van suplementar abans de la concepció de manera similar, amb un 37.9% i un 38.2% de les embarassades respectivament (*taula 5*).

El diagnòstic d'anèmia va ser més freqüent en els controls que en els casos. Així en el primer trimestre, en el grup CIR-Pob van presentar anèmia un 4.5% dels controls en front del 2.6% dels casos i en el grup CIR-Per les diferències van ser significatives amb un 5.8% en els controls i un 0% en els casos. En el tercer trimestre l'anèmia també va ser més freqüent en els controls que en els casos de manera significativa, tant en el grup CIR-Pob (30.8% vs 16.3%) com en el grup CIR-Per amb un 32.9% dels controls i 19.4% dels casos. La vitamina B12 en el tercil baix ( $<316$  pmol) va ser més freqüent

en els controls que en els casos (31.4 vs 19.5%) de manera significativa en el grup CIR-Pob. En el grup CIR-Per també va ser més freqüent en els controls, però la diferència no va ser significativa (*taula 5*).

Hi va haver una tendència a un major percentatge de prematuritat espontània en els casos que en els controls sobretot en el grup CIR-Per (3.2% vs 0.0%) on les diferències van ser quasi significatives. En el grup CIR-Pob la diferència entre els casos i els controls va ser de 4.7% vs 0.6% (*taula 5*).

Es va obtenir la mesura del Doppler de l'artèria umbilical en un 67.5% de les gestants a les 20 setmanes i el 84.1% a les 32 setmanes i el de les artèries uterines en un 91.8% a les 20 i un 79.5% a les 32 setmanes. L'estudi de l'ona Doppler de l'artèria umbilical va ser patològic en un 4.8% de les gestants a les 20 setmanes i un 5.0% a les 32 setmanes, mentre que el de l'ona Doppler de les artèries uterines a les 20 setmanes va ser patològic en un 12.5% de les gestants i un 9.9% a les 32 setmanes (*taula 2*).

Les diferències en el percentatge del Doppler de l'artèria umbilical patològic a les 20 setmanes entre els casos i els controls no van ser significatives en cap dels dos grups estudiats. En canvi, en el tercer trimestre les diferències si que van ser significatives, tant en el grup CIR-Pob amb un 22.2% dels casos vs el 3.7% dels controls, com en el grup CIR-Per amb 11.5% vs 1.7% respectivament (*taula 5*).

Els casos de CIR van presentar de manera significativa un major percentatge del Doppler de les artèries uterines patològic en el segon trimestre que els controls, tant en el segon com en el tercer trimestre i en tots dos grups. Així, a les 20 setmanes, el 35.9% dels casos del grup CIR-Pob van tenir la presència del Doppler d'artèries uterines patològic, en front del 6.8% dels controls i en el grup CIR-Per un 27.6% dels casos en front d'un 12.2% dels controls. A les 32 setmanes de gestació les diferències també van ser significatives en el grup CIR-Pob amb un 18.8% dels casos i un 5.3%

dels controls, en canvi en el grup CIR-Per les diferències van ser menors i no significatives (*taula 5*).

La persistència del Doppler de les artèries uterines patològic a les 20 i a les 32 setmanes va ser més prevalent en el grup de casos que en el de controls, tant en la població CIR-Pob (13.3% vs 1.6%) com en la CIR-Per (6.5% vs 1.8%) però només va ser significativa en el grup CIR-Pob (*taula 5*).

Un 10.1% de la població NUTCIR van presentar una tHcy patològica en el primer trimestre (*taula 2*). No s'han trobat diferències significatives en el percentatge de nivells d'Hcy elevats per sobre del 90è percentil entre els casos i els controls durant el primer trimestre o a les 15 setmanes, en cap dels dos grups estudiats (*taula 5*).

Les diferents combinacions entre la tHcy en el primer trimestre o a les 15 setmanes amb les ones Doppler patològiques de les artèries uterines o umbilicals a les 20 o 32 setmanes de gestació no han reflectit diferències significatives entre els casos i els controls en cap dels dos grups estudiats (*taula 5*).

S'ha realitzat l'anàlisi longitudinal de l'evolució dels nivells del folat plasmàtic, la vitamina B12 plasmàtica i la tHcy al llarg de l'embaràs i en el cordó umbilical dels casos i els controls, tant en el grup CIR-Pob com en el grup CIR-Per. Dos dels casos de CIR del grup CIR-Pob no van acudir a realitzar les analítiques sanguínies en el moment establert i per aquest motiu van ser exclosos a l'hora del fer el càlcul de les mitjanes de tHcy, Folats i Cobalamina (*taules 6 i 7*).

En les dues poblacions es demostra un descens de la tHcy fins les 15 setmanes, a partir d'on es produeix un increment que és significatiu en el tercer trimestre i en el moment del part. No hi ha diferències significatives en els valors de tHcy al llarg de l'embaràs entre els casos i els controls, en cap de les dues poblacions. L'evolució dels folats presenta un descens significatiu dels valors a partir de les 15 setmanes que es

manté fins el moment del part, però sense diferències significatives entre els casos i els controls. Els nivells de cianocobalamina presenten un descens mantingut i significatiu des de l'inici de l'embaràs i en la població CIR-Pob els casos presenten uns nivells significativament més elevats que els controls (*taula 6*).

A nivell de cordó umbilical, els valors de obtinguts de homocisteïna estan per sota dels materns, mentre que els valors de folats i cianocobalamina són superiors als del sèrum matern.

L'anàlisi de regressió lineal múltiple ha permès valorar l'associació de l'homocisteïna elevada per sobre del 90<sup>è</sup> percentil a l'inici de l'embaràs amb l'IP del Doppler de les artèries uterines i umbilical a les 20 i 32 SG i s'ha trobat una relació significativa amb el pes neonatal i amb l'índex de pulsilitat del Doppler de les artèries uterines a les 32 setmanes de gestació. Els valors de tHcy per sobre del 90<sup>è</sup> percentil en el primer trimestre i/o a les 15 setmanes s'associen de manera significativa amb una reducció de 139.6 g del pes en néixer en comparació amb el de les gestants amb nivells de tHcy per sota del 90<sup>è</sup> percentil i aquest model representa un percentatge de la variabilitat del 33%. Els valors de tHcy per sobre del 90<sup>è</sup> percentil en el primer trimestre i/o a les 15 setmanes incrementen de manera quasi significativa l'IP del Doppler de les artèries uterines a les 32 setmanes en 0.059, amb un model que explica un 4.3% del percentatge de la variabilitat (*taula 8*).

L'anàlisi del model de regressió logística múltiple per avaluar l'associació entre el risc del Doppler patològic de les artèries uterines o umbilical a les 20 i 32 setmanes de gestació amb els diferents factors establerts, demostra que la tHcy elevada en el primer trimestre o a les 15 setmanes incrementa en 3.1 vegades el risc de presentar un Doppler de l'artèria umbilical a les 32 setmanes patològic de manera significativa, en un model que explica el 20% de la variabilitat. No hem trobat que hi hagi cap associació entre les diferents ones Doppler estudiades amb el tabac a l'inici de l'embaràs o durant tot l'embaràs ni amb l'ús de suplementes d'àcid fòlic (*taula 9*).

L'anàlisi de regressió logística múltiple del model elaborat per comprovar la hipòtesi que l'homocisteïna plasmàtica elevada a principis d'embaràs i el Doppler fetoplacentari patològic a les 20 o 32 setmanes de gestació són factors de risc per CIR-Pob han trobat una associació significativa entre el Doppler de les artèries uterines patològic a les 20 SG i el retard de creixement intrauterí amb una "Odds Ratio" (OR) de 12.9 en el model general (*taula 10, model 1*).

El tabaquisme durant tot l'embaràs, és un factor de confusió que incrementa el risc de CIR en 4.7 vegades (IC 95% 1.3-17.2). No s'ha trobat que hi hagi un increment significatiu dels casos de CIR quan la tHcy en el primer trimestre es troba per sobre del 90<sup>è</sup> percentil (*taula 10, model 1*). Aquest model explica el 44% de la variabilitat ( $R^2$ ) i presenta una sensibilitat del 44.8%, una especificitat del 97.6%, un VPP del 81.3%, un VPN del 88.4%, una RVP del 18.7 i una RVN del 0.57 (*taula 12, model 1*). El model que exclou les fumadores durant tot l'embaràs demostra una associació més forta entre el Doppler de les artèries uterines patològic i el CIR-Pob, amb una OR de 21.5 (IC 95% 3.1-150.6). En aquest model la tHcy elevada per sobre del 90<sup>è</sup> percentil en el primer trimestre incrementa el risc de CIR-Pob en 8.2 vegades de manera significativa (IC 95% 1.1-58.7) i aquest model explica el 53% de la variabilitat (*taula 10, model 2*). La capacitat predictiva d'aquest segon model presenten una sensibilitat 50%, especificitat 97.2%, VPP 76.9%, VPN 97.3%, RVP 17.7 i RVN 0.51 (*taula 12, model 2*).

El Doppler de les artèries uterines a les 20 SG patològic és el factor que més influeix en la capacitat de predicció del CIR-Pob tant en el model general, com en el de l'exclusió de les fumadores durant tot l'embaràs. L'addició de la hiperhomocisteïnèmia en el primer trimestre no millora la capacitat predictiva del CIR-Pob del Doppler de les artèries uterines a les 20 SG en el model general, però sí que la combinació de la tHcy en el primer trimestre per sobre del 90<sup>è</sup> percentil i el Doppler de les artèries uterines patològic a les 20 SG milloren la sensibilitat que passa del 45% al 50%, la especificitat

(del 96.2% al 97.2%), el VPP (del 69.2% al 76.9%), el VPN (del 90.3% al 97.3%), la RVP (de 11.9 a 17.7) i la RVN (de 0.57 a 0.51) (*taula 12, model 2*).

L'anàlisi de la regressió logística múltiple pels casos de CIR seleccionat amb les corbes personalitzades (CIR-Per) s'ha ajustat pels mateixos factors que en el model d'estudi del CIR-Pob, excepte per l'IMC i la paritat, donat que aquests factors ja s'han tingut en compte en l'elaboració de les corbes específiques. En el model general, el Doppler de les artèries uterines patològic a les 20 setmanes de gestació és dels factors estudiats el que s'associa de manera més forta amb el CIR, amb una OR de 5.4 (IC 95% 1.7-16.7). Els nivells elevats de tHcy en el primer trimestre dona un increment del risc de CIR de 1.8 vegades, però sense arribar a ser significatiu. El tabaquisme segueix sent un factor de confusió important amb un increment significatiu del risc de CIR tant en les gestants fumadores del principi de l'embaràs amb una OR de 5.2 (IC 95% 1.1-24.2), com en les que fumen durant tot l'embaràs amb una OR de 5.4 (IC 95% 1.4-11.5). Amb aquest model podem explicar el 41% dels factors que es relacionen amb la incidència del CIR (*taula 11, model 1*).

Quan en aquesta població excloem les gestants que fumen durant tot l'embaràs, segueix havent un increment significatiu del risc de CIR en les gestants amb el Doppler de les artèries uterines patològic a les 20 setmanes amb una OR de 4.0 (IC 95% 1.0-15.2) i un increment no significatiu per la tHcy elevada en el primer trimestre. També en aquest model, el tabaquisme a l'inici de la gestació és un factor de confusió important amb una OR de 6.5 (IC 95% 1.3-33.4) (*taula 11, model 2*).

Quan ajuntem els nivells de tHcy per sobre del 90<sup>e</sup> percentil en el primer trimestre o a les 15 setmanes, l'associació amb el CIR arriba a ser significativa amb un increment de risc de 4.9 vegades (IC 95% 1.2-19.6) (*taula 11, model 3*). En cap dels tres models trobem que hi hagi una relació entre el Doppler de les artèries uterines patològic en el tercer trimestre i el CIR (*taula 11*).



També en la població CIR-Per, la combinació de la tHcy en el primer trimestre per sobre del 90<sup>e</sup> percentil amb el Doppler de les artèries uterines patològic en el segon trimestre millora la capacitat predictiva del Doppler de les artèries uterines per si sol un cop excloses les gestants fumadores. La sensibilitat és del 31%, l'especificitat passa del 94.4% al 96.7%, el VPP del 64.3% al 75.0%, el VPN del 81.0 al 81.3%, la RVP de 6.2 a 7.8 i la RVN de 0.73 a 0.65 (*taula 13, model 2*).

**Taula 1: Dades descriptives de demografia i estil de vida de les gestants de l'estudi NUTCIR.**

Edat materna. <sup>1</sup>	32 (5) [572]	
Nul·liparitat. <sup>2</sup>	249/531 (46,9)	
Nivell socioeconòmic familiar. <sup>2,3</sup>	Alt:	242/537 (45,1)
	Mig:	260 /537 (48,4)
	Baix:	35/537 (6,5)
Embaràs planificat. <sup>2</sup>	411/506 (81,2)	
IMC a primera visita d'embaràs (kg/m <sup>2</sup> ). <sup>1</sup>	23,7 (4,1) [498]	
Fumadora a l'inici de l'embaràs. <sup>2</sup>	160/567 (28,2)	
Fumadora durant tot l'embaràs. <sup>2</sup>	97/532 (18,2)	
Consum regular d'alcohol a l'inici de l'embaràs. <sup>2</sup>	35/520 (6,7)	
Consum regular d'alcohol durant l'embaràs. <sup>2</sup>	3/520 (0,6)	
Consum regular de drogues a l'inici de l'embaràs. <sup>2</sup>	11/522 (2,1)	
Consum regular de drogues durant l'embaràs. <sup>2</sup>	2/522 (0,4)	
Ús regular de suplementes d'àcid fòlic o àcid fòlic combinat amb cianocobalamina abans de l'embaràs. <sup>2</sup>	171/489 (34,5)	
Ús regular de suplementes d'àcid fòlic o àcid fòlic combinat amb cianocobalamina durant el primer trimestre. <sup>2</sup>	520/567 (91,7)	
Ús regular de suplementes d'àcid fòlic o àcid fòlic combinat amb cianocobalamina durant el 1 <sup>r</sup> trimestre segons la pauta receptada o en excés. <sup>2</sup>	263/569 (46,2)	
Ús regular de suplementes d'àcid fòlic/ multi vitamines en el 2 <sup>n</sup> i 3 <sup>r</sup> trimestre. <sup>2</sup>	117/514 (22,8)	
Ús de suplementes de ferro durant l'embaràs. <sup>2</sup>	380/469 (81,0)	
Hemoglobina <11 g/dl al primer trimestre. <sup>2</sup>	13/509 (2,6)	
Hemoglobina <11 g/dl a les 34 setmanes de gestació. <sup>2</sup>	152/509 (26,4)	

<sup>1</sup>Mitjana (DE) [N]; <sup>2</sup>Nombre (%); <sup>3</sup>Basat en la combinació de les professions de la mare i el pare.

**Taula 2: Resum dels resultats obstètrics.**

Edat de gestació en el moment del part. (Setmanes) <sup>1</sup>	38.9 (1.6) [523]
Pes de naixement (g). <sup>1</sup>	3192 (467) [523]
Gènere del fetus (masculí). <sup>2</sup>	253/523 (48,4)
Avortament espontani.	34/563 (6.0)
Diabetis Gestacional. <sup>2</sup>	36/563 (6.4) [1] <sup>3</sup>
Hipertensió de la gestació. <sup>2</sup>	30/543 (5.5)
Preeclàmpsia. <sup>2</sup>	9/543 (1.7)
Part prematur espontani (<37 sg). <sup>2</sup>	15/530 (2.8) [2] <sup>4</sup>
CIR-Pob (pes de naixement <P <sub>10</sub> ). <sup>2</sup>	43/523 (8.2)
CIR-Per (pes de naixement < P <sub>10</sub> , amb corbes personalitzades). <sup>2</sup>	63/523 (12.0)
Morts perinatal. <sup>2</sup>	2/566 (0.4)
Malformacions congènites majors. <sup>2</sup>	7/566 (1.2)
Síndrome de Down. <sup>2</sup>	2/566 (0.4)
tHcy <sup>5</sup> > P <sub>90</sub> en el 1 <sup>r</sup> trimestre. <sup>2,6</sup>	57/563 (10.1)
Doppler patològic de les artèries uterines a les 20 SG. <sup>2,7</sup>	72/480 (12.5)
Doppler patològic de les artèries uterines a les 32 SG. <sup>2,8</sup>	41/416 (9.9)
Doppler patològic de l'artèria umbilical a les 20 SG. <sup>2,9</sup>	17/353 (4.8)
Doppler patològic de l'artèria umbilical a les 32 SG. <sup>2,10</sup>	22/440 (5.0)

<sup>1</sup>Mitjana (DE) [n]; <sup>2</sup>Nombre (%); <sup>3</sup>Mort fetal "antepartum"; <sup>4</sup>Ruptura prematura de les membranes preterme; <sup>5</sup>Homocisteïna plasmàtica total en dejú; <sup>6</sup>> 7.12 µmol/l en el 1er trimestre; <sup>7</sup>IP >1.54 (95<sup>e</sup> percentil) o "notch" bilateral; <sup>8</sup>IP >1.12 (95<sup>e</sup> percentil) o "notch" bilateral; <sup>9</sup>IP >1.57(95<sup>e</sup> percentil) o flux telediastòlic revertit; <sup>10</sup>IP >1.33 (95<sup>e</sup> percentil) o flux telediastòlic revertit.

**Taula 3: Resum dels resultats perinatals.**

		NUTCIR (n=421) (%)	CIR-Pob <sup>1</sup> (n=43) (%)	CIR-Per <sup>2</sup> (n=63) (%)
<b>Nivell de risc obstètric:</b>	Baix.	28.0	29.0	34.9
	Mitjà.	19.9	9.7	14.0
	Alt.	34.8	25.8	25.6
	molt Alt.	17.3	35.5	25.6
<b>Inici del part:</b>	espontani.	67.6	58.1	67.2
	inducció.	18.4	32.6*	27.9
	cesària electiva.	8.1	7.0	3.3
	altres.	1.9	2.3	1.6
<b>Tipus de part:</b>	eutòcic.	61.7	55.8	64.5
	instrumentat.	18.1	14.0	12.9
	cesària.	20.0	27.9	22.6
<b>Cesària per sospita de pèrdua del benestar fetal.</b>		2.7	9.5*	8.2
<b>Apgar 5' &lt;7.</b>		0	0	0
<b>Mort neonatal.</b>		0.2 (n=1)	0	0
<b>Ingrés a UCIN.<sup>3</sup></b>		6.1	15.6*	10.9
<b>Part prematur &lt;37 sg.</b>		6	4.7	3.2

<sup>1</sup>Casos amb pes de naixement <P<sub>10</sub> classificats amb les corbes poblacionals (Santamaria, et al.,1998); <sup>2</sup>Casos amb pes de naixement <P<sub>10</sub> segons les corbes personalitzades (Gardosi, 2011).

<sup>3</sup>UCIN: Unitat Cures Intensives Neonatals.

χ<sup>2</sup> comparat amb la població NUTCIR: \*P<0.05

**Taula 4: Dades descriptives quantitatives de demografia, d'estil de vida i resultats perinatals de les gestants de l'estudi del CIR-Pob i CIR-Per.**

	CIR Pob <sup>1</sup>		CIR Per <sup>2</sup>	
	Controls n= 161	Casos n= 43	Controls n= 145	Casos n= 63
Edat maternal a l'ingrés a l'estudi	31.4 (0.3) <sup>3</sup>	31.3 (0.7)	31.4 (0.3)	32.1 (0.5)
Índex matern de massa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	23.3 (0.2)	22.2 (0.5)	23.16 (0.24)	23.7 (0.5)
Edat gestacional (st) en el moment del part.	39.1 (0.1)	39.0 (0.2)	39.1 (0.1)	39.5 (0.2)
Pes en néixer (g)	3358 (25)	2544 (47)	3400 (26)	2718 (44)
Pes placenta, g [n].	629 (108) [145]	478 (108) [40] <sup>***</sup>	629 (104) [132]	502 (103) [55] <sup>***</sup>

<sup>1</sup>Casos amb pes de naixement <P<sub>10</sub> classificats amb les corbes poblacionals (Santamaria et al., 1998); <sup>2</sup>Casos amb pes de naixement <P<sub>10</sub> segons les corbes personalitzades (Gardosi, 2011). <sup>3</sup>Mitjana (DE).<sup>\*\*\*</sup>ANOVA comparat amb controls, P<0.001.

**Taula 5: Dades descriptives qualitatives de demografia, estil de vida i resultats obstètrics de les gestants de l'estudi del CIR-Pob i CIR Per.**

		CIR Pob <sup>1</sup>		CIR Per <sup>2</sup>	
		Controls <sup>3</sup> n= 161	Casos <sup>3</sup> n= 43	Controls <sup>3</sup> n= 145	Casos <sup>3</sup> n= 63
Gènere masculí / femení.		50.3 / 49.7	55.8/ 44.2	49.7/ 50.3	44.4/ 55.6
Nul·liparitat.		50.3	60.5	47.6	46.0
Fumadora 1 <sup>er</sup> trimestre.		21.7	39.5*	23.4	46.0**
Fumadora durant tot l'embaràs.		13,7	30.2*	17.2	30.2*
Nivell socioeconòmic.	Baix.	3.1	9.3 <sup>††</sup>	1.4	6.7 [62] <sup>3</sup>
	Mitjà.	47.2	46.5	54.2	48.3 [62]
	Alt.	49.7	44.2	44.4	45.0 [62]
Ús de suplement d'àcid fòlic.		93.1 [160]	95.3	93.8 [144]	95.2 [60]
Inici àcid fòlic a la preconcepció.		42.7 [143]	24.3* [37]	38.2 [131]	37.9 [58]
Alt ús d'àcid fòlic al 1 <sup>r</sup> trimestre.		46.0	59.5 <sup>††</sup> [42]	48.6 [144]	54.0 [29]
Ús d'àcid fòlic al 2 <sup>n</sup> trimestre.		18.1 [160]	26.8 [41]	21.7 [143]	32.8 <sup>†</sup> [61]
B <sub>12</sub> <316 pmol/l al 1 <sup>r</sup> trimestre.		31.4 [159]	19.5 <sup>†††</sup> [41]	31.5 [143]	25.8 [62]
Anèmia al 1 <sup>er</sup> trimestre (Hb <11g/dl).		4.5 [154]	2.6 [38]	5.8 [137]	0.0 <sup>‡</sup> [60]
Anèmia al 3 <sup>er</sup> trimestre (Hb <11g/dl).		30.8 [159]	16.3* [38]	32.9 [143]	19.42* [62]
Part prematur espontani (<37 SG).		0.6	4.7 <sup>‡</sup>	0.0	3.2 <sup>†††</sup>
tHcy ≥ P <sub>90</sub> al 1 <sup>er</sup> trimestre. <sup>4</sup>		8.8 [159]	9.8 [41]	13.3 [143]	9.7 [62]
tHcy ≥ P <sub>90</sub> al 1 <sup>er</sup> trimestre <sup>3</sup> o 15 SG. <sup>5</sup>		13.8 [138]	11.4 [35]	19.7 [122]	21.6 [51]
Doppler patològic AUt. A les 20 SG. <sup>6</sup>		6.8 [147]	35.9 <sup>***</sup> [39]	12.2 [131]	27.6 [58] <sup>‡</sup>
Doppler patològic AUt. A les 32 SG. <sup>7</sup>		5.3 [132]	18.8* [32]	7.8 [115]	10.4 [48]
Doppler patològic AUm a les 20 SG. <sup>8</sup>		3.4 [116]	8.3 [24]	5.7 [106]	4.7 [43]
Doppler patològic AUm a les 32 SG. <sup>9</sup>		3.7 [134]	22.2 <sup>**</sup> [36]	1.7 [118]	11.5 [52] <sup>‡</sup>
Doppler patològic AUt a 20 i 32 SG. <sup>6,7</sup>		1.6 [127]	13.3 [30] <sup>‡</sup>	1.8 [110]	6.5 [46]
Combinació tHcy >P <sub>90</sub> a 1 <sup>r</sup> trimestre <sup>4</sup> i Doppler AUt patològic a les 20 SG. <sup>6</sup> .		0.7 [146]	2.6 [38]	2.3 [130]	1.8 [57]

SG setmanes de gestació; <sup>1</sup>Casos amb pes de naixement < P<sub>10</sub> classificats amb les corbes poblacionals (Santamaria, et al., 1998); <sup>2</sup>Casos amb pes de naixement < P<sub>10</sub> segons les corbes personalitzades (Gardosi J., 2011); <sup>3</sup>% [n] Si no hi consta, és que s'ha utilitzat tota la n. <sup>4</sup>>7.12 µmol/l en el 1er trimestre; <sup>5</sup>> 5.85 µmol/l a les 15 SG; <sup>6</sup>IP >1.54 (95<sup>e</sup> percentil) o "notch" bilateral; <sup>7</sup>IP >1.12 (95<sup>e</sup> percentil) o "notch" bilateral; <sup>8</sup>IP >1.57(95<sup>e</sup> percentil) o flux telediastòlic revertit; <sup>9</sup>IP >1.33 (95<sup>e</sup> percentil) o flux telediastòlic revertit.

χ<sup>2</sup> comparat amb controls: \*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001, †P=0.05, †P=0.068, ††P=0.082, †††P=0.091, ‡P=0.051.

**Taula 6: Estat en folats, B12 i tHcy al llarg de l'embaràs i al cordó en controls i casos CIR-Pob.**

	< 12 SG	15 SG	24-27 SG	34 SG	Part	Cordó
<b>Folat plasmàtic (nmol/l)</b>						
<b>Control [159]<sup>1</sup></b>	25.5 (22.9, 28.8) <sup>2</sup>	23.3 (20.9, 26.3)	12.4 (11.1, 14.0) <sup>***</sup>	10.7 (9.4, 12.1) <sup>***</sup>	10.8 (9.4, 12.3) <sup>***</sup>	23.8 (21.8, 26.3)
<b>Cas [41]<sup>1</sup></b>	30.3 (23.8, 38.1)	28.8 (23.1, 35.9)	13.6 (10.6, 17.3)	12.1 (9.4, 15.6)	11.0 (7.9, 15.3)	23.6 (18.2, 30.3)
<b>B<sub>12</sub> plasmàtica (pmol/l)</b>						
<b>Control [159]<sup>1</sup></b>	361 (344, 376)	311 (296, 330) <sup>+++</sup>	268 (255, 281) <sup>***</sup>	242 (228, 255) <sup>***</sup>	228 (213, 242) <sup>***</sup>	311 (281, 340)
<b>Cas [41]<sup>1</sup></b>	403 (365, 441) <sup>†</sup>	361 (324, 407) <sup>†</sup>	311 (279, 351) <sup>†</sup>	287 (252, 330) <sup>††</sup>	270 (237, 311) <sup>†</sup>	395 (302, 523)
<b>tHcy (µmol/l)</b>						
<b>Control [159]<sup>1</sup></b>	5.3 (5.1, 5.5)	4.5 (4.4, 4.7) <sup>+++</sup>	4.7 (4.5, 4.8)	5.3 (5.1, 5.5) <sup>***</sup>	6.2 (5.9, 6.5) <sup>***</sup>	4.9 (4.7, 5.1)
<b>Cas [41]<sup>1</sup></b>	5.2 (4.8, 5.6)	4.4 (4.2, 4.8)	4.5 (4.1, 5.0)	5.2 (4.8, 5.6)	6.1 (5.4, 6.8)	4.4 (4.0, 5.0)

SG Setmanes de gestació; <sup>1</sup>[N]; <sup>2</sup>Mitjana geomètrica (IC 95%); <sup>+++</sup>ANOVA per mesures repetides (factor intrasubjecte: temps de gestació; factor intersubjecte: ús d'àcid fòlic; correcció post-hoc amb Bonferoni) comparat amb <12SG, P<0.001; comparat amb 15SG: <sup>†</sup>P<0.05; <sup>††</sup>P<0.01; <sup>†††</sup>P<0.001. ANOVA comparat amb controls: <sup>†</sup>P<0.05.

**Taula 7: Estat en folats, B12 i tHcy al llarg de l'embaràs i al cordó en controls casos CIR-Per.**

	< 12 SG	15 SG	24-27 SG	34 SG	Part	Cordó
<b>Folat plasmàtic (nmol/l)</b>						
<b>Control [145]<sup>1</sup></b>	24.8 (22.2, 27.9) <sup>2</sup>	24.8 (22.2, 27.9) <sup>+++</sup>	12.6 (11.3, 14.2) <sup>***</sup>	10.4 (9.1, 11.8) <sup>***</sup>	10.7 (9.2, 12.4) <sup>***</sup>	23.3 (21.1, 25.8)
<b>Cas [63]<sup>1</sup></b>	27.7 (22.7, 37.3)	29.1 (24.1, 35.5)	14.0 (11.6, 17.1)	13.1 (10.6, 16.1)	9.8 (8.8, 13.5)	24.5 (20.5, 29.1)
<b>B<sub>12</sub> plasmàtica (pmol/l)</b>						
<b>Control [145]<sup>1</sup></b>	361 (337, 384)	324 (302, 351) <sup>+++</sup>	268 (252, 284) <sup>***</sup>	242 (228, 260) <sup>***</sup>	228 (213, 247) <sup>***</sup>	308 (276, 344)
<b>Cas [63]<sup>1</sup></b>	388 (358, 420)	344 (311, 376)	296 (270, 324)	268 (242, 296)	247 (221, 273)	395 (321, 493) <sup>†</sup>
<b>tHcy (µmol/l)</b>						
<b>Control [145]<sup>1</sup></b>	5.3 (5.1, 5.5)	4.5 (4.4, 4.7) <sup>+++</sup>	4.7 (4.5, 4.9)	5.4 (5.2, 5.7) <sup>***</sup>	6.4 (6.1, 6.7) <sup>***</sup>	5.0 (4.7, 5.2)
<b>Cas [63]<sup>1</sup></b>	5.3 (4.9, 5.6)	4.4 (4.1, 4.7)	4.5 (4.1, 4.9)	5.0 (4.6, 5.4)	5.9 (5.3, 6.4)	4.4 (4.1, 4.8) <sup>†</sup>

SG Setmanes de gestació; <sup>1</sup>[N]; <sup>2</sup>Mitjana geomètrica (IC 95%); <sup>+++</sup>ANOVA per mesures repetides (factor intrasubjecte: temps de gestació; factor intersubjecte: ús d'àcid fòlic; correcció post-hoc amb Bonferoni) comparat amb <12SG, P<0.001; comparat amb 15SG: <sup>†</sup>P<0.05; <sup>††</sup>P<0.01; <sup>†††</sup>P<0.001. ANOVA comparat amb controls: <sup>†</sup>P<0.05.

**Taula 8: Exploració de la relació entre la homocisteïna plasmàtica elevada a l'inici de l'embaràs<sup>2</sup> i el pes de naixement, la mitjana de l'índex de pulsatilitat de les artèries uterines i de l'artèria umbilical, a les 20 i 32 setmanes de gestació.**

Model <sup>1</sup>	n	Coefficient B (Error Estàndard)	P	R <sup>2</sup> Corregit	P*
<b>Pes de naixement<sup>3</sup></b>	295	-139.6 (54.3)	0.011	0.33	0.000
<b>IP artèries uterines a 20 SG<sup>4</sup></b>	347	0.063 (0.040)	0.115	0.007	0.276
<b>IP artèries uterines a 32 SG<sup>5</sup></b>	296	0.059 (0.031)	0.054	0.043	0.017
<b>IP artèria umbilical a 20 SG<sup>4</sup></b>	241	0.011 (0.035)	0.747	-0.010	0.666
<b>IP artèria umbilical a 32 SG<sup>5</sup></b>	307	0.011 (0.032)	0.733	0.027	0.066

<sup>1</sup>Anàlisi de la regressió lineal múltiple, amb els casos de diabetis gestacional exclosos; <sup>2</sup>Al 1r trimestre: 7.12µmol/l o a les 15 SG: 5.85µmol/l; <sup>3</sup>Models ajustats per gènere del fetus, setmanes de gestació al part, l'IMC i edat de la mare a l'entrada de l'estudi, paritat, nivell socioeconòmic (baix o mig; referència alt), tabaquisme durant l'embaràs (fumar a l'inici de l'embaràs o fumar durant tot l'embaràs; referència no fumar), Doppler patològic de les artèries uterines a les 20 o a les 32 setmanes de gestació, ús regular de suplementes multivitamínics durant la segona meitat de l'embaràs; <sup>4</sup>Models ajustats per setmanes de gestació al moment de realitzar el Doppler, l'IMC i l'edat de la mare en l'entrada a l'estudi, paritat, nivell socioeconòmic (baix o mig; referència alt), tabaquisme durant l'embaràs (fumar a l'inici de l'embaràs o fumar durant tot l'embaràs; referència no fumar), anèmia durant el primer trimestre, ús regular de suplementes multivitamínics durant la segona meitat de l'embaràs; <sup>5</sup>Models ajustats per les mateixes variables que l'anterior però per anèmia en la segona meitat de l'embaràs i per folat i cobalamina plasmàtica a les 24-27 setmanes gestacional en lloc de l'ús de suplementes; \*P del model.



**Taula 9: Exploració del risc de presentar el Doppler patològic de les artèries uterines i de l'artèria umbilical a les 20 i 32 setmanes de gestació.<sup>1</sup>**

	n	R <sup>2</sup>	OR	IC 95%	
<b>Model 1<sup>2</sup>: (Doppler patològic AUt 20 SG)<sup>3</sup></b>	367	0.11 <sup>†</sup>			
tHcy (1 <sup>r</sup> trimestre o 15 SG) >P90. <sup>4</sup>			1.5	0.7	3.5
Fumar a l'inici de l'embaràs. <sup>5</sup>			1.3	0.5	3.3
Fumar tot l'embaràs. <sup>5</sup>			1.4	0.6	3.3
Ús de suplementes d'àcid fòlic al 2 <sup>n</sup> trimestre.			0.5	0.2	1.1
<b>Model 2<sup>2</sup>: (Doppler patològic AUt 32 SG)<sup>6</sup></b>	336	0.15 <sup>a</sup>			
tHcy (1 <sup>r</sup> trimestre o 15 SG) >P90. <sup>4</sup>			1.1	0.4	3.2
Fumar a l'inici de l'embaràs. <sup>5</sup>			0.8	0.2	2.8
Fumar tot l'embaràs. <sup>5</sup>			1.2	0.5	3.1
Ús de suplementes d'àcid fòlic al 2 <sup>n</sup> trimestre.			1.3	0.5	3.1
<b>Model 3<sup>2</sup>: (Doppler patològic AUm 20 SG)<sup>7</sup></b>	257	0.15 <sup>‡</sup>			
tHcy (1 <sup>r</sup> trimestre o 15 SG) >P90. <sup>4</sup>			0	0	0
Fumar a l'inici de l'embaràs. <sup>5</sup>			0.5	0.1	4.7
Fumar tot l'embaràs. <sup>5</sup>			1.2	0.2	6.2
Ús de suplementes d'àcid fòlic al 2 <sup>n</sup> trimestre.			1.4	0.04	3.1
<b>Model 4<sup>2</sup>: (Doppler patològic AUm 32 SG)<sup>8</sup></b>	351	0.2 <sup>a</sup>			
tHcy (1 <sup>r</sup> trimestre o 15 SG) >P90 <sup>4</sup>			3.1 <sup>a</sup>	1.0	9.2
Fumar a l'inici de l'embaràs. <sup>5</sup>			0.3	0.03	2.7
Fumar tot l'embaràs. <sup>5</sup>			2.8	0.9	9.1
Ús de suplementes d'àcid fòlic al 2 <sup>n</sup> trimestre			1.1	0.3	4.3

<sup>1</sup>Anàlisi de regressió logística múltiple; <sup>2</sup>models ajustats per paritat, edat i IMC de la mare, cobalamina plasmàtica <316 pmol/l a l'inici de l'embaràs, anèmia a principis d'embaràs (models 20 SG), anèmia les 34 setmanes gestacionals o al part (models 32 SG), nivell socioeconòmic combinat dels pares (referència nivell alt); <sup>3</sup>Doppler patològic de les artèries uterines a les 20 SG, (IP >1.54 i/o "notch" bilateral); <sup>4</sup>>7.12 µmol/l al 1<sup>r</sup> trimestre o >5.85 µmol/l a les 15 SG; <sup>5</sup>Referència no fumar <sup>6</sup>Doppler patològic de les artèries uterines a les 32 SG, (IP >1.12 i/o "notch" bilateral); <sup>7</sup>Doppler patològic de l'artèria umbilical a les 20 SG (IP >1.57 i/o flux telediastòlic absent o revers); <sup>8</sup>Doppler patològic de l'artèria umbilical a les 32 SG (IP >1.33 i/o notch bilateral); <sup>a</sup>P<0.05, <sup>†</sup>P=0.080, <sup>‡</sup>P=0.065.

**Taula 10: Exploració del risc de CIR de la població CIR-Pob.<sup>1</sup>**

	n	R <sup>2</sup>	OR	IC 95%
<b>1. Model general.<sup>2</sup></b>	154	0.44 <sup>a</sup>		
tHcy 1 <sup>er</sup> trimestre >P90. <sup>3</sup>			2.9	0.6 14.2
Fumar a l'inici de la gestació. <sup>4</sup>			1.9	0.3 10.9
Fumar durant tot l'embaràs. <sup>4</sup>			4.7 <sup>b</sup>	1.3 17.2
Doppler d'artèries uterines a les 20SG patològic. <sup>5</sup>			12.9 <sup>c</sup>	3.0 55.1
Doppler d'artèries uterines a les 32SG patològic. <sup>5</sup>			2.1	0.4 10.2
<b>2. Model amb exclusió les fumadores durant tot l'embaràs.<sup>7</sup></b>	126	0.53 <sup>a</sup>		
tHcy 1 <sup>er</sup> trimestre >P90. <sup>3</sup>			8.2 <sup>a</sup>	1.1 58.7
Fumar a l'inici de la gestació. <sup>4</sup>			2.3	0.3 18.0
Doppler d'artèries uterines a les 20SG patològic. <sup>5</sup>			21.5 <sup>c</sup>	3.1 150.6
Doppler d'artèries uterines a les 32SG patològic. <sup>5</sup>			1.6	0.2 11.3

SG setmanes de gestació. <sup>1</sup>Anàlisi de regressió logística múltiple. En tots els models el variable dependent va ser CIR-POB. <sup>2</sup>ajustat per partiat, edat i IMC de la mare a l'inici de l'embaràs, cobalamina plasmàtica <316 pmol/l (tercil baix) a principi d'embaràs, hipertensió gestacional, anèmia a les 34SG o al part, nivell socioeconòmic combinat dels pares (referència nivell alt), ús regular de suplementes amb àcid fòlic durant el segon trimestre. <sup>3</sup>>7.12 µmol/l. <sup>4</sup>referència no fumar. <sup>5</sup>Mitjana dels índex de Pulsatilitat de les artèries uterines a les 20 sg >1.54 i/o notch bilateral. <sup>6</sup>mitjana dels índex de Pulsatilitat de les artèries uterines a les 32 sg >1.12 i/o notch bilateral. <sup>7</sup>el disseny del model és igual que el del model 1 però exclou a fumadores durant tot. <sup>a</sup>P<0.001, <sup>b</sup>P<0.05, <sup>c</sup>P<0.01

Taula 11: Exploració del risc de CIR de la població CIR-Per.<sup>1</sup>

	n	R <sup>2</sup>	OR	IC 95%
<b>1. Model general <sup>2</sup></b>	152	0.41 <sup>a</sup>		
tHcy 1 <sup>er</sup> trimestre >P90. <sup>3</sup>			1.8	0.4
Fumar a l'inici de la gestació. <sup>4</sup>			5.2 <sup>b</sup>	1.1.
Fumar durant tot l'embaràs. <sup>4</sup>			3.9 <sup>b</sup>	1.4
Doppler d'artèries uterines a les 20SG patològic <sup>5</sup> .			5.4 <sup>c</sup>	1.7
Doppler d'artèries uterines a les 32SG patològic <sup>5</sup> .			1.0	0.2
<b>2. Model que exclou les fumadores durant tot l'embaràs<sup>7</sup></b>	119	0.40 <sup>a</sup>		
tHcy 1 <sup>er</sup> trimestre >P90. <sup>3</sup>			3.1	0.6
Fumar a l'inici de la gestació. <sup>4</sup>			6.5 <sup>b</sup>	1.3
Doppler d'artèries uterines a les 20SG patològic <sup>5</sup> .			4.0 <sup>b</sup>	1.0
Doppler d'artèries uterines a les 32SG patològic <sup>5</sup> .			0.8	0.1
<b>3. Model general <sup>8</sup></b>	136	0.46 <sup>a</sup>		
tHcy 1 <sup>er</sup> trimestre o a les 15SG >P90. <sup>9</sup>			4.9 <sup>b</sup>	1.2
Fumar a l'inici de la gestació. <sup>4</sup>			5.1 <sup>†</sup>	1.0
Fumar durant tot l'embaràs. <sup>4</sup>			4.9 <sup>b</sup>	1.4
Doppler d'artèries uterines a les 20SG patològic <sup>5</sup> .			7.0 <sup>c</sup>	1.8
Doppler d'artèries uterines a les 32SG patològic <sup>5</sup> .			1.0	0.2

<sup>1</sup>Anàlisi de regressió logística múltiple. En tots els models el variable dependent va ser CIR-PER. <sup>2</sup>Ajustat per edat de la mare, cobalamina plasmàtica <316 pmol/l (tercil baix) a principi d'embaràs, hipertensió gestacional, anèmia a les 34 setmanes gestacionals o al part, nivell socioeconòmic combinat dels pares (referència nivell alt), ús regular de suplement amb àcid fòlic durant el segon trimestre. <sup>3</sup>>7.12 µmol/l. <sup>4</sup>referència no fumar. <sup>5</sup>Mijana dels índex de Pulsatilitat de les artèries uterines a les 20 sg >1.54 i/o notch bilateral. <sup>6</sup>mijana dels índex de Pulsatilitat de les artèries uterines a les 32 sg >1.12 i/o notch bilateral. <sup>7</sup>el disseny del model és igual que el del model 1 però exclou a fumadores durant tot l'embaràs. <sup>8</sup>el disseny del model és igual que el del model 1 amb l'excepció d'incloure tHcy >P90 durant el primer trimestre o a les 15 SG. <sup>9</sup>tHcy 15SG>5.83 µmol/l. <sup>†</sup>P<0.001, <sup>b</sup>P<0.05, <sup>c</sup>P<0.01, <sup>†</sup>P=0.053.

**Taula 12: Exploració del risc de CIR de la població CIR-Pob.<sup>1</sup>**

	n	R <sup>2</sup>	Sensibilitat (%)	Especificitat (%)	VPP <sup>2</sup> (%)	VPN <sup>3</sup> (%)	RVP <sup>4</sup>	RVN <sup>5</sup>
<b>1. Model general <sup>6</sup></b>	154	0.44 <sup>a</sup>	44.8	97.6	81.3	88.4	18.7	0.57
<b>Eliminant el tabac.</b>		0.39 <sup>a</sup>	48.3	97.6	82.3	89.0	20.1	0.53
<b>Eliminant la tHcy 1<sup>er</sup> trimestre &gt;P90.<sup>7</sup></b>		0.42 <sup>a</sup>	44.8	97.6	81.3	88.4	18.7	0.57
<b>Eliminant el Doppler d'artèries uterines a les 20SG patològic.<sup>8</sup></b>		0.34 <sup>b</sup>	27.6	96.8	66.7	85.2	8.6	0.75
<b>2. Model que exclou les fumadores durant tot l'embaràs.<sup>9</sup></b>	126	0.53 <sup>a</sup>	50.0	97.2	76.9	97.3	17.7	0.51
<b>Eliminant el tabac a l'inici de l'embaràs.</b>		0.52 <sup>a</sup>	50.0	95.3	66.7	91.0	10.6	0.52
<b>Eliminant la tHcy 1<sup>er</sup> trimestre &gt;P90.<sup>7</sup></b>		0.48 <sup>a</sup>	45.0	96.2	69.2	90.3	11.9	0.57
<b>Eliminant el Doppler d'artèries uterines a les 20SG patològic.<sup>8</sup></b>		0.42 <sup>a</sup>	25.0	98.1	71.4	87.4	13.3	0.76

SG setmanes de gestació. <sup>1</sup>Anàlisi de regressió logística múltiple; <sup>2</sup>Valor Predictiu Positiu; <sup>3</sup>Valor Predictiu Negatiu; <sup>4</sup>Rao Versemblança Positiva; <sup>5</sup>Rao Versemblança Negativa; <sup>6</sup>ajustat per tabac, tHcy 1<sup>er</sup> trimestre >P90, Doppler Artèries Uterines a les 20 sg patològic, edat de la mare a l'inici de l'embaràs, paritat, IMC, cobalamina plasmàtica a principi d'embaràs <316 pmol/l (tercil baix, referència els altres tercils), fumar a l'inici de l'embaràs o durant tot l'embaràs (referència no fumar), nivell sociodemogràfic combinat dels pares (referència nivell alt), ús regular de suplement amb àcid fòlic durant el segon trimestre, mitjana dels índex de Pulsatilitat de les artèries uterines a les 32 sg >1.12 i/o notch bilateral, hipertensió gestacional, anèmia (hemoglobina sèrica <11g/dl) a les 34 setmanes de gestació o al part;<sup>7</sup>>7.12 µmol/l; <sup>8</sup>Mitjana dels índex de Pulsatilitat de les artèries uterines a les 20 sg >1.54 i/o notch bilateral; <sup>9</sup>els mateixos factors que el model general amb l'exclusió de les fumadores a l'inici de la gestació. <sup>a</sup>P<0.001.

**Taula 13: Exploració del risc de CIR de la població CIR-Per.<sup>1</sup>**

	n	R <sup>2</sup>	Sensibilitat (%)	Especificitat (%)	Vpp <sup>2</sup> (%)	VPN <sup>3</sup> (%)	RVP <sup>4</sup>	RVN <sup>5</sup>
<b>1. Model general<sup>6</sup></b>	152	0.41 <sup>a</sup>	41.9	94.5	75.0	80.5	7.0	0.60
Eliminant el tabac.		0.35 <sup>a</sup>	37.2	93.6	69.6	79.1	7.5	0.49
Eliminant la tHcy 1 <sup>er</sup> trimestre >P90 <sup>7</sup> .		0.41 <sup>a</sup>	41.9	93.6	72.0	80.3	7.5	0.57
Eliminant el Doppler d'arteries uterines a les 20sg patològic <sup>8</sup> .		0.35 <sup>a</sup>	39.5	96.3	81.0	80.2	10.6	0.59
<b>2. Model que exclou les fumadores durant tot l'embaràs<sup>9</sup></b>	119	0.40 <sup>a</sup>	31.0	96.7	75.0	81.3	7.8	0.65
Eliminant el tabac a l'inici de l'embaràs.		0.35 <sup>a</sup>	31.0	96.7	75.0	81.3	9.3	0.68
Eliminant la tHcy 1 <sup>er</sup> trimestre >P90 <sup>7</sup> .		0.38 <sup>a</sup>	31.0	94.4	64.3	81.0	6.2	0.73
Eliminant el Doppler d'arteries uterines a les 20sg patològic <sup>8</sup> .		0.36 <sup>b</sup>	31.0	97.8	81.8	81.5	7.8	0.68
<b>3. Model general<sup>10</sup></b>	136	0.46 <sup>a</sup>	51.3	92.8	74.0	76.0	7.1	0.53
Eliminant el tabac.		0.40 <sup>a</sup>	48.7	93.8	76.0	82.0	7.1	0.53
Eliminant la tHcy >P90 al 1 <sup>er</sup> trimestre <sup>6</sup> o 15 SG <sup>11</sup> .		0.42 <sup>a</sup>	46.2	93.8	75.0	81.3	7.5	0.57
Eliminant el Doppler d'arteries uterines a les 20SG patològic.		0.40 <sup>a</sup>	46.2	96.9	85.7	81.7	11.2	0.56

SG setmanes de gestació. <sup>1</sup>Anàlisi de regressió logística múltiple; <sup>2</sup>Valor Predictiu Positiu; <sup>3</sup>Rao Versemblança Positiva; <sup>4</sup>Rao Versemblança Negativa; <sup>5</sup>ajustat per tabac, tHcy 1<sup>er</sup> trimestre >P90, Doppler Arteries Uterines a les 20 sg patològic, edat de la mare a l'inici de l'embaràs, cobalamina plasmàtica a principi d'embaràs <316 pmol/l (tercil baix, referència els altres terçils), fumar a l'inici de l'embaràs o durant tot l'embaràs (referència no fumar), nivell sociodemogràfic combinat dels pares (referència nivell alt), ús regular de suplementis amb àcid fòlic durant el segon trimestre, mitjana dels índex de Pulsatilitat de les artèries uterines a les 32 sg >1.12 i/o notch bilateral, hipertensió gestacional, anèmia (hemoglobina sèrica <11g/dl) a les 34 setmanes de gestació o al part; <sup>6</sup>>7.12 µmol/l; <sup>7</sup>Mitjana dels índex de Pulsatilitat de les artèries uterines a les 20 sg >1.54 i/o notch bilateral; <sup>8</sup>el disseny del model és igual que el del model 1 però exclou a fumadores durant tot l'embaràs i ajusta per fumar a l'inici de l'embaràs; <sup>9</sup>el disseny del model és igual que el del model 1 amb l'excepció d'incloure tHcy >P90 durant el primer trimestre o a les 15 SG (5.83 µmol/l); <sup>10</sup>p<0.001; <sup>11</sup>p<0.05.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

CONTRIBUCIÓ DE L'ESTAT NUTRICIONAL MATERN I DE LA FUNCIO PLACENTÀRIA SOBRE EL DESENVOLUPAMENT DEL RETARD

DE CREIXEMENT INTRAUTERÍ

Pere Caballé Busquets

Dipòsit Legal: T.79-2014



# DISCUSSIÓ

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

CONTRIBUCIÓ DE L'ESTAT NUTRICIONAL MATERN I DE LA FUNCIO PLACENTÀRIA SOBRE EL DESENVOLUPAMENT DEL RETARD

DE CREIXEMENT INTRAUTERÍ

Pere Caballé Busquets

Dipòsit Legal: T.79-2014



## POBLACIÓ D'ESTUDI

L'estudi per determinar la relació entre la tHcy elevada, el Doppler fetoplacentari patològic i el retard de creixement intrauterí es va realitzar sobre una població de 523 gestants, que havien acudit a l'hospital pel control de l'embaràs abans de les 12 setmanes de gestació i amb el naixement més enllà de les 22 setmanes de gestació, d'un nadó únic i sense malformacions (*figura 4*). Es tractava de gestants procedents de la consulta hospitalària d'obstetrícia, a la qual havien estat derivades per antecedents personals o factors de risc obstètric, o bé hi havien acudit sense cap d'aquests factors pel control obstètric. Es van descartar les pacients diabètiques i les hipertenses abans de l'embaràs, i aquelles patologies que podien afectar l'estat de nutrició matern. Així, es va disposar d'una població d'estudi amb 523 embarassades classificades com de baix risc en un 28%, mitjà en un 19.9%, alt en un 34.8% i molt alt en un 17.3%, segons la classificació del protocol de control de l'embaràs a Catalunya (Generalitat de Catalunya, Departament de Salut, 2005) (*taula 3*). La mitjana de l'edat materna en el moment d'entrar a l'estudi va ser de 32 anys, amb un percentatge de primeres gestacions del 46.9% (*taula 1*).

Totes les gestants incorporades a l'estudi van ser del grup ètnic caucàsic-mediterrani amb un nivell socioeconòmic predominantment alt (45.1%) o molt alt (48.4%), i solament un 6.5% de la població es va classificar com de nivell baix, inferior al 24% de nivell de renda baix referit en la població de Catalunya (IDESCAT, 2007). Aquesta distribució pot ser explicada perquè les dones gestants es troben en la franja d'edat laboral, però també hi va influir el fet de que una part de les gestants incloses en l'estudi van ser personal de l'hospital o familiars d'aquests. El nivell socioeconòmic baix s'associa amb uns pitjors hàbits nutricionals i amb una major prevalença de tabaquisme, situacions directament relacionades amb el baix pes en néixer (Rogers, 2009), i per tant el nivell socioeconòmic d'aquestes gestants pot haver incidit en el nombre de casos de CIR previst inicialment, disminuint-lo.

## SELECCIÓ DELS CASOS DE RETARD DE CREIXEMENT INTRAUTERÍ (CIR-Pob/ CIR-Per)

La selecció dels casos de pes fetal per sota del 10<sup>è</sup> percentil mitjançant les gràfiques de creixement fetal poblacionals, ens ha permès seleccionar 43 casos de nadons amb CIR (CIR-Pob) que s'han aparellat amb 161 controls, mentre que amb les corbes personalitzades s'han detectat 63 casos de CIR al néixer (CIR-Per) que s'han aparellat amb 145 controls (*figura 4*). En el nostre estudi, 12 dels 43 casos de CIR-Pob no ho van ser per les corbes CIR-Per, i les corbes personalitzades van permetre identificar 32 nous casos, amb un 41% de coincidència entre els casos dels dos grups. Les corbes personalitzades permeten realitzar una millor selecció dels casos de CIR, ja que exclouen els nadons per baix pes constitucional i inclouen una sèrie de casos addicionals de baix pes de risc que no s'havien detectat amb les corbes poblacionals (Gardosi et al., 2009). Aquest major nombre de casos de CIR, que no es detecten amb les corbes poblacionals, poden tenir entre un 5-10% d'increment del risc de mortalitat intrauterina depenent de la severitat. La identificació prenatal d'aquests casos permet establir el moment òptim del part, disminuint el nombre de casos de mort fetal intrauterina i malgrat que hi ha un increment de la prematuritat, aquesta no s'acompanya d'un augment de la mortalitat neonatal (Gardosi et al., 2011).

La prevalença de CIR entre els nadons va variar del 8.2% quan es van utilitzar les corbes poblacionals, al 12% amb les taules personalitzades (*taula 2*). Es van detectar prenatalment un 25% dels casos CIR-Pob i un 17.4% dels casos classificats al néixer com a CIR-Per, tenint en compte que les corbes utilitzades pel control clínic van ser les poblacionals. Un estudi dissenyat per avaluar la detecció prenatal dels fetus petits per edat gestacional va presentar un índex de detecció només del 26%, i per cada dos casos identificats correctament hi van haver 3 falsos positius, que van comportar el naixement prematur electiu del 24% dels veraders PEG i del 12% dels falsos positius (Hepburn, 1986).

Tots els casos seleccionats com a CIR en qualsevol dels dos grups van ser tardans, com a conseqüència d'una afectació placentària menor que els diagnosticats en etapes precoces, el que pot haver fet disminuir la sensibilitat de les proves utilitzades pel cribratge del CIR. Estudis previs han demostrat que el Doppler de les artèries uterines presenta uns millors índex de detecció en els casos de CIR sever que en els tardans (Albaiges et al., 2000), (Papageorghiou et al., 2005), (Kurdi et al., 1998), ja que malgrat que el volum del flux de les artèries uterines està reduït en tots els casos de CIR, siguin moderat amb part a terme o severs en etapes precoces (Ferrazi et al., 2011), aquests darrers són més greus i poden presentar un Doppler de l'artèria umbilical amb flux al final de la diàstole absent o revertit (Simonazzi et al., 2013) i amb un desenvolupament insuficient del trofoblast (Burton & Jauniaux, 2011).

La mitjana de pes fetal dels casos de CIR-Pob va ser 200 g inferior al pes dels casos CIR-Per (2544 g vs 2718 g), per una edat gestacional similar (39.0 vs 39.5 setmanes de gestació) (*taula 4*). Com que les corbes de pes fetal en el grup CIR-Per estan ajustades per pes i talla materns, desapareix la influència que tenen les característiques antropomètriques en el percentil de pes. Els casos extra de CIR identificats per les corbes personalitzades són els fills de mares amb uns índex de massa corporal superiors, i per aquest motiu no es van detectar amb les corbes poblacionals generals. Clàssicament s'ha considerat l'obesitat com un factor protector del CIR, però quan s'utilitzen les corbes personalitzades, l'obesitat augmenta el risc de CIR en un 50% amb increment de la mortalitat perinatal (Gardosi et al., 2009).

Els casos de CIR-Pob s'han donat més en nens que en nenes (55.8/44.2%), i per contra els casos de CIR-Per més en nenes (44.4/55.6%) encara que les diferències en relació als controls no han estat significatives (*taula 5*). Com que el gènere fetal és una de les variables que es consideren pel càlcul del percentil de pes neonatal tant en les corbes poblacionals com en les personalitzades, no s'han d'esperar diferències en les proporcions de fetus masculins /femenins en els casos de CIR.

En el nostre estudi, els casos diagnosticats de CIR van presentar una major taxa d'induccions del part, de cesàries per pèrdua de benestar fetal i d'ingressos a l'UCI Neonatal que la població NUTCIR, encara que les diferències només van ser significatives en el grup CIR-Pob. No vàrem trobar diferències en la mortalitat perinatal ni en el test d'Apgar als 5 minuts <7, probablement degut al baix nombre de casos i que aquests han estat moderats (*taula 3*).

Hi va haver dones que van participar en l'estudi més d'una vegada, i d'aquestes, 4 gestants van tenir un nadó classificat de CIR en dues ocasions. En aquests casos podria haver-hi un factor que incrementés el risc de CIR recurrent, com podria passar en cas d'una hiperhomocisteïnèmia preexistent (Bergen et al., 2002). La repetició dels càlculs estadístics, havent exclòs aquests casos, no va fer variar els resultats finals obtinguts.

En els casos del grup CIR-Pob el percentatge de nul·líparas va arribar al 60.5% en comparació amb el 50.3% dels controls, encara que la diferència no va ser significativa, mentre que en els casos del grup CIR-Per el percentatge va ser similar als dels controls (46%) (*taula 5*). Es considera que les gestants múltiples sense factors de risc, presenten una més baixa prevalença de complicacions obstètriques en comparació amb les nul·líparas (Arcangeli et al., 2013).

En la població amb el nivell socioeconòmic més baix la prevalença de casos de CIR-Pob va ser més elevada que en els controls encara que no va arribar a ser significativa (*taula 5*), probablement degut al baix nombre de gestants en aquest nivell socioeconòmic, que ja hem comentat.

## ÚS DE SUPLEMENTS DE FERRO

A totes les gestants entrades en l'estudi se'ls va aconsellar l'ús de suplementes amb 40 mg de ferro diari a partir del segon trimestre, havent arribat a un 81% de gestants suplementades (*taula 1*). L'ús dels suplementes de ferro durant la gestació s'ha demostrat efectiu per la prevenció de l'anèmia i la deficiència de ferro (Peña-Rosas et al., 2012), però malgrat aquesta mesura, un 26.4% de la població va presentar anèmia a les 34 setmanes (*taula 1*). La darrera revisió Cochrane sobre l'ús de suplementes amb ferro durant la gestació conclou que aquest redueix el risc de baix pes de naixement (Peña-Rosas et al., 2012), per la qual cosa la prescripció que es va realitzar amb l'objectiu d'homogeneïtzar els nivells de ferro, podria haver reduït el nombre de casos de CIR.

## ÚS DE SUPLEMENTS D'ÀCID FÒLIC

El percentatge d'utilització dels suplementes d'àcid fòlic en el primer trimestre de l'embaràs va ser del 91.7%, encara que amb molta variabilitat en la dosi, per la qual cosa un 53.8% de la població estudiada no va arribar a la dosi recomanada (*taula 1*).

La ingesta d'àcid fòlic és necessària pel desenvolupament fetal ja que té un rol important en la síntesi de DNA, i per tant l'ús de suplementes amb 400 µg/dia d'àcid fòlic durant l'etapa preconcepcional i el primer trimestre per la prevenció dels defectes del tub neural, pot tenir un paper important en la placentació i el creixement fetal (Scholl i Johnson, 2000).

També la ingesta d'àcid fòlic influeix en el descens de la tHcy a mesura que avança l'embaràs (Murphy et al., 2004). Donat que actualment la suplementació amb àcid fòlic està indicada pels protocols de control de l'embaràs (Generalitat de Catalunya. Departament

de Salut, 2005), l'estudi de la tHcy en l'embarassada s'ha de realitzar el més precoç possible, quan els nivells són més propers als basals i abans no es produeixi el descens de la tHcy que emmascararà l'efecte que aquesta hagi tingut en la placentació (Murphy et al., 2002).

Un 81,2% de les gestacions van ser planificades, però només un 34,5% havien pres àcid fòlic en l'etapa pregestacional (*taula 1*) i aquest percentatge va ser significativament més baix en els casos de CIR-Pob en relació als controls (24.3% vs 42.7%) (*taula 5*), el que suggereix que l'ús d'àcid fòlic abans de la gestació podria tenir un paper protector del CIR. En els casos de CIR-Per no es van trobar diferències en l'ús d'àcid fòlic en relació als controls (*taula 5*).

Malgrat que l'ús de suplementes amb àcid fòlic està protocol·litzat amb 400 µg/dia durant el primer trimestre, en la nostra població hi ha hagut gestants a les que se'ls va detectar un excés, bé en la dosi (46.2% de les embarassades amb una dosi igual o superior als 400 µg/dia) o bé en la durada (22.8% de les embarassades de l'estudi va continuar prenent àcid fòlic al llarg de l'embaràs) (*taula 1*). Aquesta sobredosificació d'àcid fòlic es va produir per l'ús de suplementes amb alta dosi o bé perquè es van afegir complexos multi-vitamínics que també aporten àcid fòlic. Segons un estudi recent, l'ús dels suplementes amb 400 µg/dia fins el final de la gestació evita el descens del folat sèric i l'elevació de la tHcy en el tercer trimestre (Mc Nulty et al., 2013) i segons la revisió Cochrane, l'ús d'àcid fòlic durant tot l'embaràs millora la mitjana del pes en néixer en 135.75 g (IC 95% 47.85-223.68), encara que no hi ha actualment suficient evidència per recomanar-lo en els protocols assistencials (Lassi et al., 2013). S'ha descrit que pot haver-hi un punt de saturació en el metabolisme dels folats, i un excés en la dosi d'àcid fòlic per sobre dels 200-400 µg/dia s'ha relacionat amb l'aparició d'àcid fòlic no metabolitzat a nivell sistèmic (Kelly et al., 1997), desconeixent-se l'efecte que aquest excés pot produir en el fetus (Lucock, 2004).

En el nostre estudi, les gestants amb casos CIR-Pob havien iniciat l'ús del suplement amb àcid fòlic en l'etapa pregestacional en un menor proporció que els seus controls de manera significativa, i havien pres amb més freqüència una dosi alta d'àcid fòlic durant el primer trimestre de manera quasi significativa en relació als controls. Els casos CIR-Per presentaven un percentatge d'ús en el segon trimestre significativament superior al dels controls (*taula 5*).

No hem trobat que hi hagi relació entre el Doppler fetoplacentari patològic i l'ús de suplement amb àcid fòlic al llarg de tot l'embaràs (*taula 9*).

## INFLUÈNCIA DEL TABAC

La prevalença del tabaquisme a l'inici de l'embaràs va ser d'un 28.2%, i van fumar durant tot l'embaràs un 18.2% de les gestants (*taula 1*). El percentatge de fumadores a l'inici de l'embaràs s'acosta al 32.6% de la prevalença de tabaquisme diari a Catalunya en les dones d'entre 25 a 34 anys d'edat (ESCAc 2012, Departament de Salut. Generalitat de Catalunya, 2013). Un estudi fet a Barcelona, estableix en les seves gestants una prevalença de tabaquisme a l'inici de l'embaràs del 21.3% (Figueras et al., 2008). Malgrat que el tabaquisme matern durant la gestació és la primera causa de baix pes neonatal en els països desenvolupats (Kramer M. , 1987), (Valero de Bernabé et al., 2004), el percentatge de dones que l'abandonen abans de l'embaràs és baix i només un 35,5% de les gestants fumadores el va deixar en el primer trimestre (*taula 1*). La prevalença del tabaquisme varia depenent del país i del tipus de població, així en un estudi en població de baix risc fet a Nova Zelanda aquesta va ser del 10% (Kho EM. 2009).

La identificació de les fumadores es va realitzar mitjançant la història clínica, l'enquesta dirigida en dos moments del control obstètric i l'anàlisi de la cotinina en

dues determinacions sanguínies en el primer i segon trimestres, i en el cordó umbilical. Es va trobar una bona correlació entre les dades recollides per l'enquesta i l'analítica, que van detectar un nombre de fumadores superior a l'aconseguit pel registre de la història clínica. Aquesta dada fa suposar que les gestants fumadores són coneixedores de l'efecte nociu del tabac i eviten comunicar la seva addicció, per tant s'ha de fer una anamnesi dirigida en aquest aspecte per no perdre la informació.

Vàrem trobar una prevalença de tabaquisme a l'inici de l'embaràs en el grup CIR-Pob significativament més elevada en els casos (39.5%) que en els controls (21.7%), com també en el grup CIR-Per amb un 46% dels casos enfront del 23.4 % dels controls. Un 30.2% de les gestants amb casos de CIR van fumar durant tot l'embaràs en les dues poblacions analitzades, enfront del 13.7% i 17.2% dels controls respectius, diferències que també van ser significatives (*taula 5*). Està demostrat que les gestants fumadores presenten una disminució del pes de naixement d'entre 150 i 300 g de mitjana en relació al dels fills de mares no fumadores (Meyer & Comstock, 1972), (Aagaard-Tillery et al., 2008b), (Hogeveen et al., 2010).

En el model de regressió logística múltiple d'exploració del risc de CIR-Pob hem trobat que fumar durant tot l'embaràs incrementa el risc de CIR en 4.7 vegades de manera significativa (IC 95%1.3-17.2), mentre que l'increment no arriba a ser significatiu en les gestants que fumaven al primer trimestre (*taula 10, model 1*). En el grup CIR-Per, el tabaquisme durant tot l'embaràs va produir un increment significatiu del risc de CIR amb una OR de 3.9 (IC1.4-11.5) que també es va trobar en les fumadores del primer trimestre amb un OR de 5.2 (IC 95% 1.1-24.2) (*taula 11, model 1*).

En el model en el que s'exclouen les fumadores durant tot l'embaràs també s'ha trobat un increment del risc de CIR en les gestants que van fumar a l'inici de l'embaràs, però només va ser significatiu en el grup CIR-Per amb una OR de 6.5 (IC 95% 1.3-33.4) (*taula 11, model 2*). El risc relatiu de baix pes en néixer associat al



tabaquisme matern ha estat estimat en 3.53 (IC 95% 2.61-4.79) (Aagaard-Tillery et al., 2008b). Hi ha una relació causal dosi-resposta entre tabaquisme i pes fetal, i per tant l'abandonament del tabac abans de l'embaràs o durant aquest, té un efecte positiu en el creixement fetal (Rogers, 2009).

El mecanisme pel qual el tabac afecta el creixement fetal és multifactorial i no està del tot ben comprès. Per una banda, el monòxid de carboni contribueix a una elevació de carboxihemoglobina en el fetus que és responsable d'una situació d'hipòxia crònica, i probablement aquest és el principal mecanisme potencial de la disminució del creixement fetal (Rogers 2009). Però per un altra banda hi ha també l'afectació a nivell placentari, per l'alteració de la vascularització de l'arbre vellós i la reducció de la proliferació i invasió del citotrofoblast (Jauniaux & Burton 2007), i per la vasoconstricció dels vasos placentaris produïda per la nicotina, que comporten una reducció del flux útero-placentari (Rogers 2009).

Per determinar la influència que el tabac pot haver tingut en l'alteració dels paràmetres del Doppler fetoplacentari analitzats (artèries uterines i umbilicals), hem elaborat un model de regressió logística múltiple ajustat per diferents factors, i no hem trobat una relació significativa entre el Doppler fetoplacentari patològic a les 20 o a les 32 setmanes de gestació i el tabaquisme a l'inici de l'embaràs, ni tampoc amb les fumadores que van seguir durant tot l'embaràs (*taula 9*). Només en les gestants que van fumar durant tot l'embaràs es va veure una tendència a presentar el Doppler de l'artèria umbilical en el tercer trimestre patològic, relació que arriba ser quasi significativa amb una OR de 2.8 (IC 95% 0.9-9.1). La  $R^2$  del model va ser d'un 0,2, per la qual cosa hi ha altres factors no contemplats en el model, que són responsables de la principal part de la variabilitat (*taula 9*).

Altres estudis que han analitzat la influència que el tabac pot tenir en les ones Doppler dels vasos fetoplacentaris si que els han relacionat. Així, pel que fa al Doppler de l'artèria umbilical, un estudi de cohorts prospectiu, realitzat en

embarassades sanes i nul·líparas amb un 10% de fumadores, l'IR del Doppler de l'artèria umbilical a les 20 setmanes en gestants fumadores va ser més elevat i amb el doble d'incidència d'un IR patològic (per sobre del 95<sup>è</sup> percentil) que en les gestants no fumadores (Kho et al., 2009). En un altra estudi comparatiu entre gestants fumadores i no fumadores, la mitjana de la raó S/D del Doppler de l'artèria umbilical en el tercer trimestre va ser significativament més gran en les fumadores que en les no fumadores, independentment del grau de tabaquisme (Albuquerque et al., 2004). En un estudi més recent, les gestants que van fumar durant l'embaràs més de 5 cigarretes al dia presentaven uns valors d'IP del Doppler de l'artèria umbilical en el tercer trimestre més elevats que les no fumadores, de manera significativa. En aquelles gestants fumadores, el pes fetal estimat en el tercer trimestre i el pes de naixement van estar més afectats en les que havien presentat un Doppler de l'artèria umbilical en el tercer trimestre patològic, en comparació a les que el Doppler havien estat dins la normalitat (Geelhoed et al., 2011).

En relació al Doppler de les artèries uterines, un estudi troba que la mitjana de l'IR de les artèries uterines a les 20 setmanes de gestació en les fumadores és superior a la de les no fumadores de manera significativa i tenen una major tendència a presentar uns IR patològics (Kho et al., 2009). En el tercer trimestre, un estudi troba en les gestants fumadores un increment significatiu del "notch" de les artèries uterines en comparació amb les no fumadores, independentment del nombre de cigarretes diàries i amb un lleuger augment de l'IR (Albuquerque et al., 2004). En un estudi més recent, les gestants que només van fumar al primer trimestre no van presentar variacions dels paràmetres del Doppler fetoplacentari en el tercer trimestre, mentre que en les gestants que van seguir fumant al llarg de l'embaràs més de 5 cigarretes al dia van presentar, en el tercer trimestre, uns valors de la mitjana d'IP del Doppler de les artèries uterines més elevats que les no fumadores (Geelhoed et al., 2011).

En relació a la influència que el tabaquisme té en el metabolisme de la homocisteïna, s'ha vist que disminueix les concentracions de folat plasmàtic i de folat

intraeritrocitari (Okumura i Tsukamoto, 2011). Sembla que la disminució del folat en els fumadors té relació amb l'estil de vida i amb els hàbits dietètics, ja que els fumadors tenen tendència a consumir una menor quantitat de fruita i verdura, riques en àcid fòlic (Okumura i Tsukamoto, 2011), i una menor adherència a l'ús de suplementes amb àcid fòlic i ferro que els no fumadors (Cogswell et al., 2003). De tota manera el fum del tabac és una matriu complexa amb milers de constituents entre partícules i gasos. L'òxid nítrós inhibeix l'activació de la metionina-sintasa i disminueix els nivells totals de vitamina B<sub>12</sub> necessaris per la via de la remetilació. Aquest bloqueig comporta la deficiència secundària de folats, que queden atrapats en la forma 5-Metilen-tetrahidrofolat, i es redueix la producció de metionina amb un increment de la tHcy. L'exposició al tabac comporta també l'activació de la ruta de la transsulfuració, que podria ser un dels mecanismes que compensarien els nivells d'homocisteïna (Okumura i Tsukamoto, 2011) i faria que els valors de l'homocisteïna en les gestants fumadores no siguin significativament diferents dels de les no fumadores (Mc Donald et al., 2002), (Okumura i Tsukamoto, 2011). Aquestes gestants de tota manera, es podrien beneficiar de dosis més elevades d'àcid fòlic, sobretot en les gestants amb la mutació (677TT) de la MTHFR (McDonald et al., 2002). Estudis recents en els que s'ha avaluat l'ús de suplementes amb àcid fòlic i Vitamina B<sub>12</sub> per reduir la tHcy, no han demostrat però l'eficàcia en la prevenció de patologia cardiovascular (Okumura i Tsukamoto, 2011).

Darrerament, es considera que determinades alteracions en la metilació del DNA intrauterí secundaris al tabaquisme, podrien comportar canvis epigenètics que explicarien el fenotip del retard de creixement intrauterí (Sutter et al., 2013). En base a aquests mecanismes, podria ser que l'exposició fetal al tabac influís en la reducció del pes fetal de manera independent a la descrita per la insuficiència uteroplacentària o pels dèficits nutricionals, potenciant-les (Aagaard-Tillery et al., 2008b).

Encara que l'estudi del tabaquisme no era un objectiu de l'estudi per sé, si que vàrem protocol·litzar el control estricte d'aquest factor, donada la influència que té tant en el pes fetal, com en la tHcy i en el Doppler fetoplacentari.

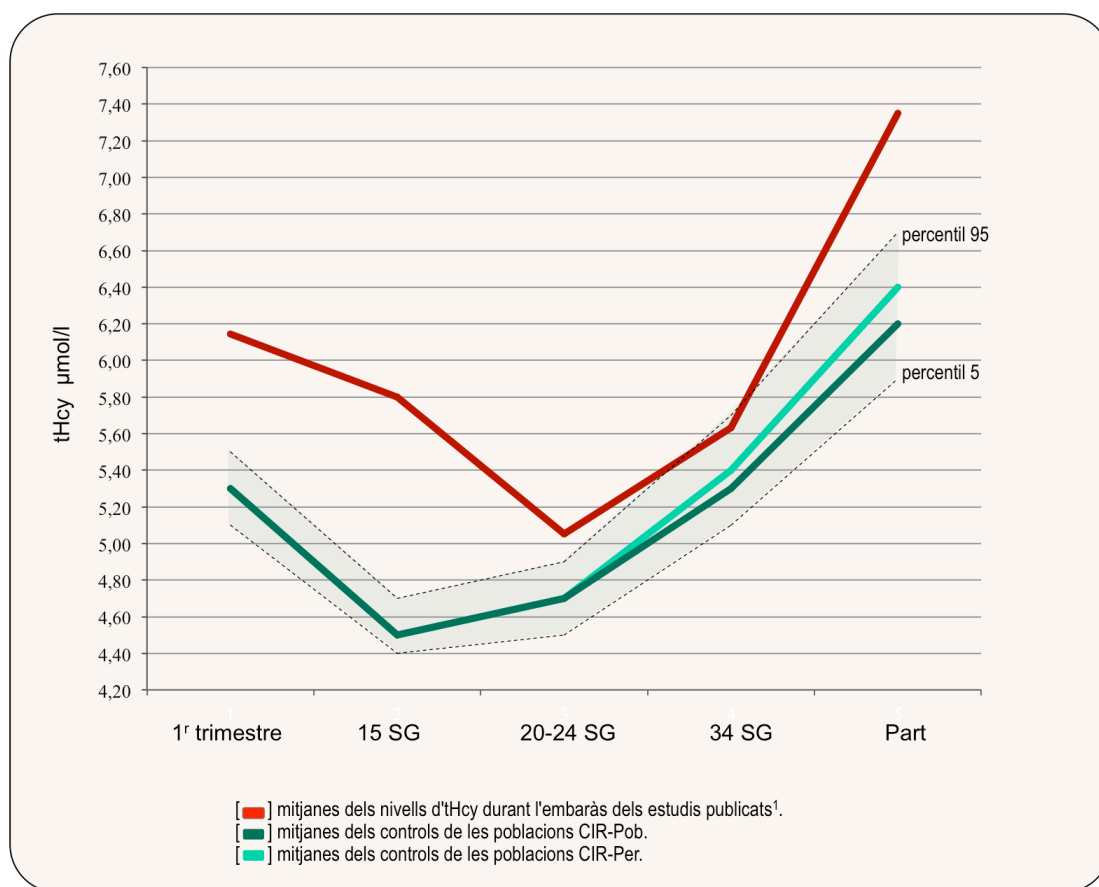
## EVOLUCIÓ DE L'HOMOCISTEÏNA PLASMÀTICA, EL FOLAT PLASMÀTIC I LA VITAMINA B<sub>12</sub> PLASMÀTICA AL LLARG DE L'EMBARÀS

Les corbes de tHcy plasmàtica obtinguda en els controls de les dues poblacions (CIR-Pob i CIR-Per) han demostrat un primer descens dels valors inicials, que arribava al mínim en el segon trimestre, a partir del qual iniciava un ascens progressiu fins el moment del part (*taules 6 i 7*) (*figura 5*), com ja s'havia vist en altres estudis longitudinals (Murphy et al., 2002), (Walker et al., 1999), (Úbeda et al., 2011), (Holmes et al., 2005), (Milman et al., 2007).

Les xifres més baixes de tHcy plasmàtica les hem trobat en la determinació de les 15 setmanes, coincidint amb diferents estudis (Pagan et al., 2002), (Milman et al., 2007), (Dodds et al., 2008), mentre que en d'altres, els valors mínims es van produir a finals del segon trimestre (Úbeda et al., 2011), (Murphy et al., 2002), (Walker et al., 1999), (Holmes et al., 2005). No tots els estudis han realitzat la determinació de les 15 setmanes i per tan podem deduir que és entre les 15 i 24 setmanes quan s'arriba als valors mínims de tHcy al llarg de l'embaràs.

L'anàlisi comparativa de les mitjanes de tHcy al llarg de l'embaràs amb la determinació de les 15 setmanes corregida per l'ús d'àcid fòlic, demostra un increment significatiu dels valors a partir de la determinació del tercer trimestre, en les dues poblacions (*taules 6 i 7*). Es considera que l'increment de la tHcy del final de l'embaràs prepara l'úter pel part, estimulants la contractilitat del miometri, i per aquest motiu la hiperhomocisteïnèmia també s'ha associat amb el part preterme (Ayar et al., 2003), (Bukowski et al., 2009), (Kim et al., 2012). Els casos de CIR van presentar un percentatge de part prematur espontani per sota de les 37 SG superior al dels controls tant en el grup CIR-Pob (4.7% vs 0.6%) com en la població CIR\_Per (3.2% vs 0%) (*Taula 5*)

**Figura 5: Comparació de les mitjanes de tHcy durant l'embaràs dels estudis publicats amb els controls de les poblacions CIR-Pob i CIR-Per.**



<sup>1</sup>Estudis inclosos: Malinow et al., 1998; Walker et al., 1999; Cotter et al., 2001; Murphy et al., 2002; López-Quesada et al., 2002; Molloy et al., 2002; Pagan et al., 2002; Cotter et al., 2003; d'Anna et al., 2004; Lindblad et al., 2005; Holmes et al., 2005; Onalan et al., 2006; Milman et al., 2007; Dodds et al., 2008; Ubeda et al., 2009; Hogeveen et al., 2010; Bergen et al., 2012.

Les mitjanes de tHcy obtingudes en els controls materns al llarg de l'embaràs van variar des d'un valor inicial de 5.3 µmol/l, 4.5 µmol/l a les 15 setmanes i els 4.7 a les 24-27 setmanes, en les dues poblacions. A partir d'aquí es va produir l'ascens amb uns valors de 5.3-5.4 µmol/l a les 34 setmanes de gestació i arribant a les xifres més altes en el moment del part (6.2- 6.4 µmol/l) (taules 6 i 7). La comparació d'aquests valors amb els de la mitjana dels nivells d'homocisteïna calculada a partir dels valors publicats en 17 estudis d'embarassos no patològics entre els anys 1998 i 2012, ens mostra que els nostres valors de tHcy es troben per sota dels publicats, de manera més evident en el primer trimestre i en el moment del part (figura 5).

La diferència en els valors de mitjana de la tHcy en la primera meitat de la gestació probablement esta influïda per la variabilitat en l'ús dels suplementes d'àcid fòlic entre els diferents estudis, sobretot en els que es van realitzar durant la darrera dècada del segle passat. Els estudis de Milman, Bergen, Cotter, Lindblad i Molloy són els que publiquen els valors més alts de tHcy durant l'embaràs. A l'estudi de Bergen un 18,8% de la població no va utilitzar suplementes amb àcid fòlic i en un 23% dels casos es desconeixia la dada (Bergen et al., 2012). Les dades dels estudis danès (Milman et al., 2007) i irlandès (Cotter et al., 2001) es van recollir quan encara no estava establerta de manera generalitzada la suplementació amb àcid fòlic. Dos estudis van realitzar la determinació de la tHcy en el moment del part, tant en sèrum matern com en el cordó umbilical (Molloy et al., 2002) (Malinow et al., 1998) i per tant van estar menys influïts per l'ús d'àcid fòlic, ja que les extraccions van quedar molt lluny del moment de tractament inicial (Molloy et al., 2002), (Lindblad et al., 2005). L'estudi de Molloy, amb gestants que havien pres àcid fòlic, presentava uns valors de tHcy de 8.34  $\mu\text{mol/l}$  i a l'estudi Pakistanès, on no constava l'ús de suplementes, el valor de tHcy va ser de 9.6  $\mu\text{mol/l}$  (Lindblad et al., 2005). Un altra estudi amb extraccions en el moment del part, però en gestants que havien pres àcid fòlic durant tot l'embaràs, trobava uns valors molt més baixos (5.43  $\mu\text{mol/l}$ ) (Malinow et al., 1998).

Un estudi longitudinal de població espanyola de gestants de baix risc i on l'ús de suplementes amb àcid fòlic va ser voluntària, la tHcy a les 15, 24 i 32 setmanes de gestació presentava unes mitjanes de 4.4, 4.02 i 4.96  $\mu\text{mol/l}$ , similars a les nostres (Úbeda et al., 2011). L'estudi de Barcelona, amb gestants que havien pres suplement amb àcid fòlic, trobava unes xifres mitjanes de tHcy al segon trimestre 5.3  $\mu\text{mol/l}$  i de 6.3  $\mu\text{mol/l}$  al tercer (López-Quesada et al., 2003). Un estudi holandès, amb un 57% de gestants que havien pres suplementes d'àcid fòlic, va fer una sola determinació de tHcy entre les 30 i 34 setmanes de gestació, obtenint una mitjana de tHcy de 5,5  $\mu\text{mol/l}$  (Hogeveen et al., 2010) semblants als 5,35 que hem trobat nosaltres en aquesta edat gestacional.

Un altra dels factors que pot influir en l'increment dels valors de tHcy és el protocol de maneig de la mostra, ja que el temps que passa des de l'extracció fins la centrifugació i la temperatura de conservació de la mostra poden fer variar les xifres de tHcy, incrementant-les. Dels articles revisats, l'estudi amb els valors més elevats es va fer sobre mostres recollides entre els anys 95-96 i processades l'any 2006, sense que es descrigui el temps que va passar des de l'extracció fins el moment de la centrifugació (Milman et al., 2007). Un altra dels estudis amb xifres elevades, va preservar les mostres a temperatura ambient fins a un màxim de 3 hores, temps excessiu, que podria haver influït els resultats (Bergen et al., 2012), de la mateixa manera que l'estudi fet al Pakistan (Lindblad et al., 2005).

Com que la tHcy evoluciona a mesura que avança la gestació, per poder comparar els estudis cal que els intervals de les edats gestacionals en que es realitza la mesura de la tHcy siguin suficientment estrets, per disminuir la variabilitat dels resultats obtinguts (Milman et al., 2007). L'estudi amb major nombre de casos, va realitzar una sola determinació de tHcy a la primera meitat de l'embaràs, entre les 11,4 i 16,2 setmanes, període on es produeix un descens mantingut dels valors i per tant l'amplitud de l'interval pot repercutir en els valors de mitjana (Bergen et al., 2012).

També la dieta pot incidir en els valors basals de tHcy. Un estudi recent relacionava la dieta mediterrània amb un descens de la tHcy 14 mesos després del part (Vujkovic et al., 2009). L'estudi del Pakistan presentava uns valors més elevats de tHcy en el moment del part (9,6  $\mu\text{mol/l}$ ) i una prevalença molt alta de baix pes fetal (36% de les gestants), probablement relacionats amb dèficits nutricionals de les seves gestants. En aquests països del sud-est asiàtic també hi influeix els llargs períodes de cocció dels aliments que destrueixen el 90% dels folats de la dieta (Lindblad et al., 2005).

Els resultats de tHcy en vena umbilical dels controls van estar entre 1.3 i 1.4  $\mu\text{mol/l}$  per sota de la mitjana de tHcy en sang materna en el moment del part, coincidint amb els resultats obtinguts en altres estudis (Murphy et al., 2004). Aquest descens pot

reflectir el paper de filtre de la barrera hematoplacentària i la metabolització per part del fetus (Malinow et al., 1998). Només un estudi va trobar unes xifres de tHcy més altes en el cordó que en l'extracció feta a la mare (5.8 vs 5.5  $\mu\text{mol/l}$ ), però la mostra materna es va obtenir en el tercer trimestre, quan encara no havia finalitzat la fase d'ascens d'aquests nivells (Hogeveen et al., 2010).

L'evolució de les xifres de folat plasmàtic al llarg de l'embaràs va presentar un ascens inicial fins les 15 setmanes, quan es va arribar a les xifres màximes coincidint amb el període d'ús de suplementos d'àcid fòlic i a partir de la qual s'iniciava un descens fins el moment del part (*taules 6 i 7*), també descrit per altres estudis (Walker, et al. 1999). Les corbes d'evolució al llarg de l'embaràs del folat i de la tHcy van seguir uns patrons pràcticament simètrics, amb un primer increment dels folats que coincidia amb el descens de la tHcy i a partir d'aquest es produïa un descens del folats junt amb un increment de la tHcy (*taules 6 i 7*). Igual que en l'evolució de la tHcy, l'anàlisi comparativa dels valors al llarg de l'embaràs amb les xifres de la setmana 15 ha demostrat un descens significatiu a partir de l'extracció de meitats d'embaràs, en les dues poblacions estudiades (*figura 3*). Les xifres de folat plasmàtic recollides s'han trobat dins dels intervals de les gràfiques de normalitat publicades, (Milman. et al., 2007) encara que algun estudi ha publicat uns valors més elevats en el segon trimestre (Walker, et al. 1999).

El folat en cordó umbilical va presentar unes xifres més elevades que en sèrum matern tant en la població CIR-Pob (23.8 vs 10.8) com en la CIR-Per (23.3 vs 10.7) (*taules 6 i 7*), coincidint amb les dades publicades per d'altres estudis (Hogeveen, et al. 2010), (Lindblad, et al. 2005), (Molloy, et al. 2002).

L'anàlisi evolutiva de la cobalamina va presentar un descens mantingut al llarg de l'embaràs, coincidint amb les dades trobades per altres estudis, però amb uns valors de mitjana per trimestre de 361 /268 /228  $\text{pmol/l}$  (*taules 6 i 7*) per sobre dels publicats (Murphy et al., 2007a), (Ubeda et al., 2011), (Milman et al., 2007). L'anàlisi d'aquest



descens comparat amb la xifra de la vitamina B12 de les 15 setmanes, va ser significatiu a partir de les xifres obtingudes a meitat de l'embaràs, en les dues poblacions.

En els casos CIR-Pob la cobalamina sèrica materna es trobava més elevada que en els controls de manera significativa durant tot l'embaràs, probablement com a mecanisme compensatori matern per posar a disposició fetal la vitamina B12 de les reserves (*taula 6*).

La cobalamina sèrica en la vena umbilical va presentar unes xifres superiors a les del sèrum matern (*taules 6 i 7*), també publicat per altres estudis (Molloy et al., 2005), (Hogeveen et al., 2010). Les xifres elevades de cobalamina en el cordó umbilical i les de folat, poden ser conseqüència del transport placentari actiu i de la capacitat del fetus de concentrar vitamines i van coincidir amb unes xifres de tHcy per sota de les maternes, la qual cosa pot representar l'activitat del cicle de la tHcy a nivell neonatal (Hogeveen et al., 2010).

La diferència entre la mitjana de la cobalamina materna en el moment del part i la de sang de cordó umbilical va ser més elevada en els casos que en els controls en els dos grups, encara que només va arribar a ser significativa en el grup CIR-Per, però pot haver estat influïda pel baix nombre de casos de que disposàvem (*taula 6*). No hem trobat més diferències en les concentracions de tHcy ni de folat plasmàtic entre els casos i els controls, en cap dels dos grups estudiats.

## HOMOCISTEÏNA PLASMÀTICA ELEVADA A L'INICI DE LA GESTACIÓ I RETARD DE CREIXEMENT INTRAUTERÍ

La tHcy per sobre del 90<sup>è</sup> percentil en el primer trimestre d'embaràs com a biomarcador precoç del risc de CIR, va comportar un cribratge positiu del 10.1% en la nostra població (taula 2). No es van trobar diferències significatives entre els casos i els controls en cap dels dos grups, ni al primer trimestre ni tampoc a les 15 setmanes (taula 5). El 90<sup>è</sup> percentil de la tHcy en el primer trimestre es va establir en 7.12  $\mu\text{mol/l}$  i a les 15 setmanes 5.85  $\mu\text{mol/l}$  (taula 5). Un estudi que aportava les seves taules d'evolució de la tHcy entre les 4 i 20 SG, estableix el 90<sup>è</sup> percentil en 7.12  $\mu\text{mol/l}$  a les 6-7 SG i a les 14-15 SG en 5.40  $\mu\text{mol/l}$ , xifres similars a les nostres (Dodds et al., 2008). En la revisió bibliogràfica sobre tHcy i pes fetal, només hem trobat dos estudis que hagin realitzat la determinació de la tHcy en el primer trimestre en relació al pes fetal (Murphy et al., 2004), (Bergen et al., 2012).

A l'anàlisi de la regressió lineal múltiple vam trobar que les gestants amb una tHcy elevada per sobre del 90<sup>è</sup> percentil a l'inici de l'embaràs (1<sup>r</sup> trimestre o a les 15 setmanes) presenten un pes en néixer 139.6 g inferior al de les gestants amb la tHcy dins de la normalitat, de manera significativa (taula 8). Aquesta influència negativa en el pes ja havia estat demostrada pel nostre grup, amb una disminució del pes fetal de 118 g quan els nivells de tHcy a les 8 SG es trobaven en el tercil alt en comparació amb els tercils baix i mig (Murphy et al., 2004), com també pel grup "Generation R Study", amb una disminució de 110 g quan la tHcy es trobava en el quintil alt comparat amb les que es trobaven en el quintil baix (Bergen et al., 2012).

En l'anàlisi multivariada del grup CIR-Pob hem trobat que la tHcy elevada en el primer trimestre presenta una tendència a associar-se amb el CIR, que passa a ser significativa quan s'han exclòs del model les fumadores durant tot l'embaràs, amb un increment de 8.2 vegades el risc de CIR (IC 95% 1.1-58.7) (taula 10). En l'anàlisi multivariada del grup CIR-Per la influència de la tHcy pel CIR només va ser

significativa en el model 3, quan es van considerar patològics els valors per sobre del 90<sup>è</sup> percentil al primer trimestre o a les 15 setmanes, amb una OR de 4.9 (IC 95% 1.2-19.6) (taula 11). En un estudi han trobat que la incidència de CIR era significativament més alta en les gestants que van presentar una tHcy en el quintil alt en relació al quintil baix, amb una OR del 1.66 (Bergen et al., 2012).

El tabaquisme durant l'embaràs és un dels factors de confusió que més influeixen en el pes fetal, com s'ha demostrat en altres estudis (Høgeveen et al., 2010). La introducció del tabac en el model desfà la relació entre la tHcy a l'inici de l'embaràs i el pes de naixement en la població CIR-Pob, però no en la CIR-Per, per la qual cosa probablement cadascun dels criteris de selecció del CIR identifica millor uns casos amb característiques i mecanismes fisiopatològics diferents de l'altra. Els models dissenyats expliquen el 44% dels casos de CIR-Pob i el 41% dels casos de CIR-Per, per sobre del 20-30% de la proporció de variabilitat pel pes fetal ( $R^2$ ) explicada per altres models (McCowan et al., 2004).

En la revisió bibliogràfica de la tHcy pel cribratge del retard de creixement intrauterí, es troben pocs estudis que hagin realitzat la determinació de la tHcy abans de les 20 setmanes de gestació. Un estudi amb la determinació sanguínia entre les 11 i 14 SG no va trobar que les gestants amb hiperhomocisteïnèmia ( $>4.46 \mu\text{mol/l}$ ) presentessin un risc superior de complicacions obstètriques, malgrat que les gestants amb complicacions tenien uns valors de tHcy superiors al dels embarassos amb el curs dins de la normalitat (Kaymaz et al., 2011). Un altra estudi amb la determinació sanguínia més tardana, entre les 15 i 19 setmanes de gestació, va trobar diferències significatives en els valors de tHcy entre els CIR aïllats i les gestacions no complicades, amb uns valors de tall pel 95<sup>è</sup> percentil de  $6.2 \mu\text{mol/l}$ . La OR pel CIR de la tHcy patològica va ser del 11.3 (Onalan et al., 2006). L'estudi de Dodds, realitzat en les primeres setmanes de gestació i que va establir el 90<sup>è</sup> percentil per cada dues setmanes de gestació, va trobar que la hiperhomocisteïnèmia s'associava amb un

increment del risc de CIR amb una OR de 1.6 (IC 95% 1.0-2.6) encara que no va arribar a ser significatiu (Dodds et al., 2008).

Els dos models que relacionen la tHcy amb el CIR, van presentar una sensibilitat, especificitat, Valor Predictiu Positiu, Valor Predictiu Negatiu, Raó de Versemblança Positiva i Raó de Versemblança Negativa pel diagnòstic de CIR-Pob, del 25%, 98.1%, 71.4%, 87.4%, 13.3 i 0.76 (*taula 12 model 2*) i pel diagnòstic de CIR-Per, del 46.2%, 96.9%, 85.7%, 81.7%, 11.2 i 0.56 (*taula 12 model 3*). L'estudi, al qual hem fet referència anteriorment, que relacionava la tHcy entre les 15 i 19 SG amb el CIR, va presentar una sensibilitat del 46.3% una especificitat del 93.9% un VPP del 42.2% i VPN del 95.3%, amb una RVP de 6.5 i RVN de 0.73 (Onalan et al., 2006).

Els estudis que s'ha realitzat en la segona meitat de l'embaràs no han demostrat que hi hagi relació entre tHcy i el CIR (Hogg et al., 2000), (D'Anna et al., 2004), (Pagan et al., 2002), (Stegers et al., 2004). La detecció de la tHcy en el moment del part per sobre del 3<sup>er</sup> quartil (6.71  $\mu\text{mol/l}$ ) tampoc no incrementava l'índex de detecció del baix pes neonatal (Hogeveen et al., 2010).

# DOPPLER FETOPLACENTARI I RETARD DE CREIXEMENT INTRAUTERÍ

## Doppler de les artèries uterines al 2<sup>n</sup> trimestre

El 95<sup>è</sup> percentil de la mitjana de l'IP de les artèries uterines es va establir en 1.54 a les 20 setmanes, proper al 1.61 a les 20 setmanes de la taula de referència publicada a Catalunya (Gómez et al., 2008). Tres estudis publicats, que utilitzen la mitjana de l'IP > 95<sup>è</sup> percentil i/o el "notch" bilateral de les artèries uterines al segon trimestre pel cribratge del CIR i preeclàmpsia en població no seleccionada, van presentar uns valors de tall per l'IP de 1.63 a les 23 setmanes en un estudi amb 7851 gestants (Papageorghiu A.T. 2001), 1.45 a les 23 setmanes en una població de 1757 embarassades (Albaiges et al., 2000) i 1.66 entre les 19 i 22 setmanes de gestació amb 6035 participants (Llurba et al., 2009).

El Doppler de les artèries uterines al segon trimestre va ser patològic en un 12.5% de totes les gestants (*taula 2*) amb una sensibilitat del 44.8% pels casos de CIR-Pob (*taula 12*) i un 41.9% pels CIR-Per (*taula 13*). Els estudis citats van presentar uns percentatges de falsos positius del 11.9% amb una sensibilitat del 24.4% pels casos de CIR (Papageorghiu A.T. 2001) i del 7.3% amb una sensibilitat del 21% pel CIR (Albaiges et al., 2000) seleccionant com a CIR aquells casos per sota del 10<sup>è</sup> percentil. En l'estudi més recent, es va definir el CIR com a pes fetal estimat (PFE) per sota del 10<sup>è</sup> percentil amb l'IP del Doppler de l'AUm per sobre del 95<sup>è</sup> percentil o PFE per sota del 3<sup>r</sup> percentil independentment de l'IP de l'AUm, amb un 9.2% de cribratge positiu, detectant el 73.3% dels casos de CIR (Llurba et al., 2009).

Tant en la població CIR-Pob com en la CIR-Per, la mitjana de l'IP del Doppler de les artèries uterines a les 20 setmanes va ser superior en els casos que en els controls (1.14 vs 0.94) i (1.09 vs 0.92) respectivament. Un altre estudi de casos i controls

també va trobar un increment significatiu de la mitjana d'IP del Doppler de les artèries uterines a les 24 setmanes en els casos de CIR, tan en els precoços (1.93) com en els tardans (1.58), en relació al grup control (1.25) (Crispi et al., 2008).

Els casos de CIR van presentar una prevalença del Doppler de les artèries uterines a les 20 setmanes patològic significativament més elevada que els controls i en les dues poblacions analitzades, però amb una major diferència i significació entre els casos i els controls del grup CIR-Pob (35.9% vs 6.8%) que en el grup CIR-Per (27.6% vs 12.2%) (*taula 5*).

El model de regressió logística múltiple per la població CIR-Pob (*taula 10, model 1*) contempla el 44% dels factors que es relacionen amb el CIR, i hem trobat que la presència d'una ona Doppler de les artèries uterines patològica a les 20 setmanes augmenta en 12.9 vegades el risc de CIR, de manera significativa (IC 95% 1.3-17.2). Quan s'exclouen les gestants que fumen durant tot l'embaràs, el Doppler de les artèries uterines patològic a les 20 setmanes va incrementar el risc de CIR en 21.5 vegades de manera significativa (IC 95% 3.1-150.6) i el model passa a explicar el 53% dels casos de CIR (*taula 10, model 2*).

En l'anàlisi de regressió logística múltiple pel grup CIR-Per (*taula 11*), el Doppler de les artèries uterines patològic a les 20 setmanes incrementa de forma significativa el risc de CIR en tots els models, amb una OR de 5.4 (IC 95% 1.7-16.7) en el model general, una OR de 4.0 (IC 95% 1.0-15.2) quan en el model s'exclouen les fumadores durant tot l'embaràs i una OR de 7.0 (1.8-27.3) en el model 3. Aquests models expliquen el 41%, 53%, 46% dels factors relacionats amb el CIR respectivament. Els estudis citats prèviament presentaren uns valors de RR de 5 (Albaiges et al., 2000), una OR de 2.3 (IC 95% 2.0-2.6) (Papageorghiou A.T. 2001), i una RVP de 6.0 pel diagnòstic de CIR (Llurba et al., 2009).

Els models de regressió logística múltiple elaborats han permès identificar de manera significativa la relació entre el Doppler de les artèries uterines i el diagnòstic del CIR, en tots dos grups. El model on vàrem trobar la major associació va ser el del grup CIR-Pob en que s'havien exclòs les fumadores durant tot l'embaràs, amb una OR de 21.5 (IC95% 3.1-150.6), per sobre de les del grup CIR-Per (*taula 10, model 2*).

Una metanàlisi va concloure que hi havia suficient evidència per considerar que l'increment de la impedància al flux de les artèries uterines s'associava amb l'increment del risc de complicacions com el retard de creixement intrauterí, la preeclàmpsia o la mort perinatal (Papageorghiou et al., 2002). Hi ha el consens de considerar el Doppler de l'artèria uterina especialment útil en el cribratge dels casos més greus de CIR i preeclàmpsia, els d'inici precoç amb finalització abans de les 34 setmanes, però en canvi és molt menys sensible en la patologia tardana (Lees et al., 2010). Un estudi recent però, va trobar que el volum de flux de les artèries uterines era reduït tant en els casos de CIR sever precoç com en els CIR moderats amb part a terme (Ferrazi et al., 2011). En canvi, en la població de múltiples de baix risc, l'ús del Doppler de les artèries uterines en el segon trimestre pel cribratge del retard de creixement intrauterí no s'ha demostrat clínicament útil, degut a la baixa prevalença de la patologia en comparació amb les nul·líparas (Arcangeli et al., 2013). El fet d'haver inclòs les gestants múltiples en la població estudiada, podria haver influït en els resultats finals, disminuint l'eficàcia de les proves de cribratge.

L'anàlisi de la capacitat predictiva del Doppler de les artèries uterines patològic a les 20 setmanes de gestació en el grup CIR-Pob va presentar en el model general una sensibilitat, especificitat, VPP, VPN, RVP i RVN pel diagnòstic de CIR, del 44.8%, 97.6%, 81.3%, 88.4%, 18.7 i 0.57 amb una  $R^2$  de 0.42 (*taula 12, model 1*) i pel diagnòstic de CIR-Per del 41.9%, 93.6%, 72%, 80.3%, 7.5 i 0.57 amb una  $R^2$  de 0.41 (*taula 13, model 1*). Una metanàlisi, que incloïa els 2 estudis que havien avaluat fins aquell moment la capacitat predictiva pel CIR en població de baix risc, de l'IP per sobre del 95<sup>è</sup> percentil o la presència de "notch" bilateral de les artèries uterines al

segon trimestre, va obtenir una mitjana de sensibilitat del 23%, una especificitat del 94%, una RVP de 3.9 i una RVN de 0.82 (Cnossen et al., 2008). Com que la preeclàmpsia i el CIR presenten una baixa prevalença, perquè un test pugui tenir rellevància clínica ha de tenir una alta raó de versemblança positiva (RVP >10) (Deeks & Altman, 2004), i una baixa raó de versemblança negativa (RVN <0.10). Només en el model elaborat per la població CIR-Pob es va arribar a aquestes xifres de RVP, però cap de les anàlisis realitzades ni publicades ha arribat a les xifres de RVN inferiors a 0.1. Per tant, malgrat que molts estudis han trobat una bona correlació entre el Doppler de les artèries uterines patològic en el segon trimestre i la incidència de CIR, així com altres patologies d'origen placentari com la preeclàmpsia, no hi ha suficients arguments en l'actualitat per l'ús d'aquesta prova com a cribratge. Tampoc no s'han establert els estàndards de la tècnica, l'edat gestacional ni els criteris per considerar un resultat anormal (Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee., 2012) i a més, el cribratge necessita disposar d'una intervenció efectiva abans de poder determinar la utilitat clínica de la prova (Stampalija et al., 2010).

Un estudi d'intervenció en gestants nul·líparas no seleccionades, que es van tractar amb 100 mg d'AAS quan el Doppler de les artèries uterines a les 20 setmanes va ser patològic, no va demostrar ser eficaç en la reducció del risc de preeclàmpsia, ni del de baix pes per sota del 3<sup>r</sup> percentil (Subtil, et al., 2003).

## Doppler de les artèries uterines al 3<sup>er</sup> trimestre

El 95<sup>é</sup> percentil de la mitjana de l'IP de les artèries uterines es va establir a les 32 setmanes en 1.12, comparables al 1.04 per aquesta edat gestacional de les taules de referència publicada (Gómez et al., 2008), (Papageorghiou A.T. 2001), (Llurba et al., 2009).

En el tercer trimestre, el percentatge de població amb Doppler de les artèries uterines patològic va ser del 9.9%, 2.6 punts per sota en relació al del segon



trimestre, el que reflecteix aquells casos en que la placentació es va completar més enllà de les 20 setmanes de gestació (*taula 2*). La diferència del Doppler patològic entre els casos i els controls va ser en les dues poblacions menor que en el segon trimestre, i només va ser significativa en el grup CIR-Pob (*taula 5*). Quan es va analitzar la persistència del Doppler de les artèries uterines patològic en el segon i tercer trimestres de gestació, es va observar que en la població CIR-Pob, el percentatge dels casos de CIR amb tots dos Dopplers patològics va seguir sent significativament més alt que el dels controls. No hi va haver diferències entre els casos i els controls en el grup CIR-Per (*taula 5*).

En el model de regressió logística múltiple del grup CIR-Pob hi va haver una tendència a relacionar el Doppler de les artèries uterines en el tercer trimestre patològic amb els casos de CIR, amb una OR de 2.1 (IC 95% 0.4-10.2) i de 1.6 (IC 95% 0.2-11.3) quan es va treure el tabac, però que no van arribar a ser significatives (*taula 10*). En l'anàlisi de regressió logística múltiple dels casos de CIR-Per no es va trobar cap relació entre els Dopplers patològics de les artèries uterines en el tercer trimestre i els casos de CIR (*taula 11*).

El Doppler de les artèries uterines patològic en el segon trimestre és considera conseqüència d'un defecte de la placentació i per tant, aquest s'hauria de mantenir al llarg de l'embaràs. La persistència del Doppler de les artèries uterines patològic a les 26-28 setmanes en una població de gestants nul·líparas de baix risc, s'ha associat amb l'increment del risc de complicacions perinatals, entre elles el baix pes i la preeclàmpsia, quan es compara amb els casos en que el Doppler de les 20 setmanes patològic s'ha normalitzat o amb els que no havien estat patològics en el segon trimestre (Ghi, et al. 2010)

Les proves de cribratge tardanes no poden beneficiar-se d'un tractament precoç, i per tant seran menys útils des d'un punt de vista clínic, encara que podrien ajudar a detectar aquells casos de CIR que passen desapercibuts, que no es detecten fins el

moment de néixer, i als quals es podria realitzar un seguiment més acurat (Llurba et al., 2009).

## Doppler de l'artèria umbilical al 2<sup>n</sup> trimestre

L'anàlisi dels valors de l'artèria umbilical va establir el 95<sup>è</sup> percentil de l'IP a les 20 setmanes en 1.57 comparable al de les corbes de normalitat publicades al segon trimestre amb el 95<sup>è</sup> percentil de l'IP en 1.62 a les 20 setmanes (Acharya et al., 2005) i 1.69 a les 23 setmanes (Parra-Cordero et al., 2007).

El percentatge de població amb el Doppler de l'artèria umbilical patològic a les 20 setmanes va ser del 4.8% (*taula 2*), superior al 0.56% (7/1246) que presentava l'únic estudi dissenyat per valorar el paper del Doppler de l'artèria umbilical en el segon trimestre en població de baix risc. En aquest estudi, de l'any 1992, només hi van haver 4 casos amb el Doppler de l'artèria umbilical patològic (IP per sobre del 95<sup>è</sup> percentil i flux telediastòlic absent), un resultat que els mateixos autors van considerar que es trobava per sota del que esperaven i ho van atribuir a l'ús d'uns valors de referència que no eren propis en una població que era de baix risc, i a la poca utilització del Doppler de l'artèria umbilical com a cribratge de les participants d'aquell estudi (Davies et al., 1992).

El Doppler de l'artèria umbilical patològic en el segon trimestre no té una freqüència de presentació significativament diferent entre en els casos i en els controls i per tant no sembla que permeti seleccionar aquelles gestants amb risc de desenvolupar un retard de creixement, en cap de les dues poblacions estudiades (*taula 5*). En la metanàlisi sobre l'ús sistemàtic del Doppler umbilical en el segon trimestre en població no seleccionada, no s'ha demostrat que comporti una reducció de les morts perinatales, degut principalment a la baixa prevalença de mortalitat en població de baix risc (Goffinet et al., 1997).

En casos molt precoços i severos de retard de creixement, per sota de l'edat gestacional en que el fetus és viable (20-23 SG), es pot detectar l'AREDV en el Doppler de l'artèria umbilical com a signe d'insuficiència placentària severa. Probablement aquests casos corresponen a un dels extrems dins l'espectre clínic de la insuficiència placentària (Simonazzi et al., 2013).

## Doppler de l'artèria umbilical al 3<sup>r</sup> Trimestre

L'anàlisi dels diferents valors d'IP del Doppler de l'artèria umbilical va donar un valor de tall a les 32 setmanes d'1.33 (95<sup>è</sup> percentil), per sota del valor del segon trimestre i comparable als valors de les corbes de referència publicades, que presenten un 90<sup>è</sup> percentil a les 32 setmanes de 1.25 (Acharya et al., 2005) i 1.28 (Parra-Cordero et al., 2007), en poblacions de gestants amb pes fetal estimat dins la normalitat. Els estudis longitudinals que han avaluat l'evolució dels índexs de resistència del Doppler de l'artèria umbilical al llarg de l'embaràs, han demostrat una caiguda contínua d'aquests a mesura que avança l'embaràs i fins el terme (Acharya et al., 2005) degut a l'increment de la mida de la placenta i la corresponent expansió de l'arbre vascular (Owen et al., 2003). La velocitat de flux i la forma de l'ona Doppler de l'artèria umbilical depenen de diferents factors que inclouen: la força de la contracció cardíaca fetal, la densitat de la sang, l'elasticitat de la paret dels vasos i de la resistència placentària (Mc Donald et al., 1955).

En el tercer trimestre hem trobat una prevalença del Doppler de l'artèria umbilical patològic d'un 5.0% de la població (*taula 2*) i es trobava més elevada en els casos que es van etiquetar de CIR que en els controls, de manera significativa i en les dues poblacions però amb una diferència superior i més significativa en la població CIR-Pob (22.2% vs 3.7% dels CIR-Pob) i (11.5% vs 1.7% dels CIR-Per) (*taula 5*).

L'ús del Doppler de l'artèria umbilical s'ha demostrat eficaç en les reduccions de la mortalitat perinatal i de la intervenció obstètrica innecessària en les gestacions classificades com d'alt risc (Maulik et al., 2011) i en el maneig dels casos de CIR (Alfirevic et al., 2010a). Un estudi recent amb gestants que presentaven un pes fetal estimat per ecografia <10<sup>è</sup> percentil en corbes poblacionals, va trobar que la presència del Doppler de l'artèria umbilical patològic i el PFE per sota del 3<sup>r</sup> percentil, eren els paràmetres ecogràfics que millor seleccionaven els casos que presentarien uns resultats perinatals adversos (Unterscheider et al., 2013).

Tenint en compte l'elevat percentatge dels casos de CIR que no es van diagnosticar durant l'embaràs, i a les que per tant no es va seguir el protocol de retard de creixement. Es podria considerar que el Doppler de l'artèria umbilical en el tercer trimestre podria ajudar a seleccionar aquells casos que o no s'han detectat o que encara no han desenvolupat el retard de creixement intrauterí.

No s'ha trobat que hi hagi relació entre l'increment dels diferents índex de resistència de l'artèria umbilical en el tercer trimestre i el pes fetal estimat en les gestacions de baix risc (Owen et al., 2003) i la revisió Cochrane sobre l'ús del Doppler de l'artèria umbilical en el tercer trimestre no ha demostrat que sigui útil per disminuir la morbimortalitat en les gestacions de baix risc, ni en població no seleccionada (Alfirevic et al., 2010 (b)). Un estudi però, ha relacionat el Doppler de l'artèria umbilical patològic (IP >95<sup>è</sup> percentil) amb l'increment del risc de tenir un nadó PEG en gestants primigràvides de baix risc (Cooley et al., 2011).

## HOMOCISTEÏNA I DOPPLER UTEROPLACENTARI

Les gestants amb la tHcy per sobre del 90<sup>è</sup> percentil al 1<sup>r</sup> trimestre o a les 15 setmanes van presentar un increment significatiu de l'IP del Doppler de les artèries uterines a les 20 setmanes, en 0.059 de mitjana (*taula 8*). Malgrat que aquesta diferència pot semblar clínicament poc rellevant, models matemàtics de la circulació placentària han demostrat que cal l'obliteració com a mínim d'entre un 20-30% dels vasos placentaris per poder detectar canvis en l'Índex de Pulsatilitat, i per tant petites variacions de l'IP poden reflectir un grau d'afectació vascular més important (Thompson et al., 1990).

Dos estudis publicats que van analitzar la tHcy a la primera meitat de la gestació i el Doppler fetoplacentari, relacionaven el Doppler de les artèries uterines patològic amb l'increment de la tHcy. El primer, amb l'estudi Doppler i l'analítica sanguínia entre les 11 i 14 SG, va trobar un increment significatiu de la tHcy en les gestants que presentaven el Doppler de les artèries uterines patològic (IP elevat i/o "notch") en comparació amb les gestants amb el Doppler normal (Kaymaz et al., 2011). El segon estudi, més recent i amb un major nombre de gestants (n=2775), és el basat en la població de Cohorts "Generation R" holandès, on la determinació de la tHcy es va realitzar entre les 11 i 16 setmanes i l'estudi Doppler de les artèries uterines a les 20 i 30 SG. Les gestants amb els nivells de tHcy en el quintil més alt van presentar uns índex de pulsatilitat de les artèries uterines a les 20 SG més elevats que la població de referència, encara que els resultats no van arribar a ser significatius. Aquesta relació no es va trobar amb el Doppler de les artèries uterines a les 32 SG (Bergen et al., 2012).

En canvi, els estudis en que la determinació de la tHcy es va realitzar a partir de les 20 setmanes de gestació no han trobat cap relació entre el Doppler de les artèries uterines patològic i els nivells de tHcy. Un estudi de l'Hospital Sant Joan de Déu, amb la determinació de la tHcy i el Doppler de les artèries uterines a les 24 setmanes

gestacionals, no va trobar diferències en els nivells de tHcy entre les gestants amb el Doppler de les artèries uterines patològic (l'IP >95<sup>è</sup> percentil i/o "notch") i les que el van presentar dins de la normalitat (López-Quesada et al., 2004). En un altre estudi amb la determinació de la tHcy a les 22-24 SG, tampoc no van trobar diferències entre el grup de gestants amb Doppler de les artèries uterines patològic (IP>95<sup>è</sup> percentil) i el grup del Doppler dins de la normalitat (Yu et al., 2004). Un darrer estudi, en que la determinació de la tHcy es va realitzar a les 20-22 SG i de nou a les 24-26 SG junt amb el Doppler de les artèries uterines, no va trobar diferències significatives en els valors de tHcy entre les gestants amb IR de les artèries uterines >0.58 en comparació amb les que presentaven un IR dins de la normalitat (Güven et al., 2007).

El descens en els valors de tHcy que es produeix de manera fisiològica en el segon trimestre pot emascarar l'associació amb el Doppler de l'artèria uterina patològic i per tant a l'hora de dissenyar els estudis en embarassades s'ha de tenir en compte aquest factor i cal realitzar les extraccions per la determinació de la tHcy el més precoç possible.

Les gestants amb els nivells de tHcy superiors al 90<sup>è</sup> percentil en el primer trimestre o a les 15 setmanes van presentar un increment significatiu del Doppler de l'artèria umbilical patològic a les 32 SG en relació a les gestants amb tHcy dins de la normalitat, amb una OR de 3.1 (IC 95% 1.0-9.2) i no ha estat influït pel tabaquisme a l'inici de l'embaràs, ni per l'ús de suplementes d'àcid fòlic més enllà del primer trimestre (*taula 9*).

Només l'estudi de la població "Generation R" va realitzar l'anàlisi del Doppler de l'artèria umbilical en el tercer trimestre i va trobar que les gestants en el quintil més alt de tHcy entre les 11 i 16 SG presentaven un índex de pulsilitat de l'artèria umbilical a les 30 SG més alts que la població de referència, encara que els resultats no arribaven a ser significatius. Quan van seleccionar la població amb els folats en el

quintil més baix, sí que l'IP del Doppler de l'artèria umbilical a les 30 SG va ser superior al de la població de referència de manera significativa (Bergen et al., 2012).

## HOMOCISTEÏNA, DOPPLER UTEROPLACENTARI I CIR

L'estudi de  $\chi^2$  que analitza la relació de la tHcy elevada al primer trimestre per sobre del 90<sup>e</sup> percentil amb del Doppler de les artèries uterines patològic a les 20 setmanes no ha demostrat diferències significatives entre els casos i els controls en cap de les dues poblacions estudiades. Tampoc s'ha trobat cap relació entre la resta de combinacions de nivells elevats de tHcy al 1<sup>r</sup> trimestre o a les 15 SG i el Doppler fetoplacentari patològic a les 20 o 32 SG amb el CIR, però en cap d'elles no s'ha disposat del suficient nombre de casos per a l'obtenció d'una anàlisi estadística adequada (*taula 5*).

Dels estudis publicats en que s'han analitzat el Doppler de les artèries uterines i la determinació de la tHcy, només un amb 389 gestants i amb un model de regressió logística en que es va controlar el tabac, va trobar que la combinació de la tHcy entre les 15 i 19 SG amb el Doppler de les artèries uterines a les 20 setmanes millorava l'eficàcia de les proves per separat pel cribratge de les complicacions relacionades amb la placentació (preeclàmpsia i CIR). La sensibilitat de les mesures combinades pel diagnòstic de CIR aïllat va ser del 54%, l'especificitat del 97.8%, un VPP del 46.7%, un VPN del 91.3%, una RVP de 7.8 i una RVN de 0.84 (Onalan R. 2006).

L'anàlisi de la capacitat predictiva pel CIR-Pob dels models amb els nivells de tHcy elevats en el primer trimestre i/o el Doppler de les artèries uterines patològic a les 20 setmanes expliquen un 44% del model general i va presentar una sensibilitat, especificitat, VPP, VPN, RVP i RVN pel diagnòstic de CIR-Pob del 44.8%, 97.6%, 81.3%, 88.4%, 18.7 i 0.57 respectivament (*taula 12*, model 1). La incorporació de la tHcy no va millorar la capacitat predictiva pel CIR-Pob del Doppler de les artèries uterines a les 20 SG patològic en el model general, però si que es va produir quan es van excloure del model les fumadores durant tot l'embaràs, millorant els resultats en tots els paràmetres. Així la sensibilitat va passar del 45 al 50%, la especificitat del



96.2 al 97.2%, el VPP del 69.2 al 76.9%, el VPN del 90.3 al 97.3, la RVP del 11.9 al 17.7 i la RVN del 0.57 al 0.51 (Taula 12, model 2).

En el model general de la població CIR-Per la capacitat predictiva de la combinació de la tHcy per sobre del 90<sup>è</sup> percentil en el primer trimestre i/o el Doppler de les artèries uterines patològic a les 20 SG presentava uns valors de sensibilitat del 41.9%, especificitat del 94.5%, VPP del 75.0%, VPN del 80.5%, RVP de 7.0 i RVN de 0.60, que pràcticament no millorava els resultats del Doppler per si sol i amb una R<sup>2</sup> de 0.41 (taula 13, model 1). En canvi quan en el model es van excloure les gestants fumadores durant tot l'embaràs, la presència d'uns valors de tHcy per sobre del 90<sup>è</sup> percentil van millorar la capacitat predictiva del Doppler de les artèries uterines amb una sensibilitat del 31%, una especificitat que passava del 94.4 al 96.7%, el VPP del 64.3 al 75%, VPN del 61.0 al 81.3%, RVP de 6.2 a 7.8 i un descens de la RVN de 0.73 a 0.65 (taula 13, model 2).

En un dels estudis l'addició de la hiperhomocisteïnèmia a les alteracions del Doppler de les artèries uterines realitzades a les 24 SG incrementava la sensibilitat per la predicció de les complicacions obstètriques (CIR i preeclàmpsia) del Doppler sol però no millora la RVP. La capacitat predictiva de resultats perinatals adversos de la combinació de Doppler de les artèries uterines patològic a les 24 SG o la tHcy per sobre del 90<sup>è</sup> percentil va presentar una sensibilitat del 77.8%, especificitat del 77.6%, VPP 26.9%, VPN 97.1 i RVP 3.5 (López-Quesada et al., 2004).

La resta d'estudis publicats en que s'ha valorat la capacitat de la tHcy elevada o el Doppler de les artèries uterines patològic pel cribratge de la patologia placentària, no han demostrat que millorin els resultats obtinguts amb el Doppler de les artèries uterines per sí sol. En un estudi que es va realitzar en gestants no fumadores entre les 11 i 14 SG i en el que els nivells de tHcy en el 1<sup>r</sup> trimestre eren superiors en els casos de CIR i preeclàmpsia, la tHcy per sobre de 4.46 µmol/l no millorava els resultats del Doppler de les artèries uterines patològic, amb una capacitat predictiva

de la combinació pel global de les complicacions (CIR, hipertensió gestacional, preeclàmpsia, part preterme, mort fetal i despreniment de placenta) del 88.9% per la sensibilitat, una especificitat del 23.5%, un VPP del 19.8%, un VPN del 90.0% i una RVP del 1.3 (Kaymaz et al., 2011). Un altra dels estudis en que es va realitzar el Doppler de les artèries uterines i la determinació de la tHcy en el mateix moment, entre les 22 i 24 setmanes gestacionals, relacionava el Doppler de les artèries uterines patològic amb el PEG i amb la preeclàmpsia, però la determinació de la tHcy tampoc no va millorar els resultats. En aquest estudi les extraccions es van fer sense dejuni, no es va tenir en compte el tabac i es desconeix si van prendre suplementes d'àcid fòlic. (Yu et al., 2004). L'estudi més recent i amb major nombre de gestants en que es determinava la tHcy entre les 11 i 16 SG i el Doppler fetoplacentari a les 20 i 30 SG, no va analitzar l'eficàcia de la seva combinació pel diagnòstic de la patologia obstètrica (Bergen et al., 2012).

Els estudis on la combinació de la tHcy i el Doppler de les artèries uterines s'ha correlacionat amb el retard de creixement intrauterí en població de baix risc són els que ha realitzat la determinació de la tHcy en la primera meitat de l'embaràs i el Doppler fetoplacentari arterial en el segon trimestre (Bergen, et al., 2012), (Onalan R, 2006). El poder fer el cribratge combinat al mateix temps és més còmode pel pacient, però si es realitzen les diferents proves en els moments en que són més sensibles, es pot aconseguir la obtenció d'uns millors resultats. La combinació de bioquímica al primer trimestre, coincidint amb el cribratge de la Síndrome de Down, amb el Doppler fetoplacentari al segon trimestre, coincidint amb l'ecografia morfològica, pot millorar el valor predictiu positiu del test (Dane et al., 2010).

Probablement els factors que més influeixen per la valoració de la capacitat predictiva com a cribratge de la combinació de la tHcy i el Doppler de les artèries uterines són l'edat gestacional en que es realitzen les mesures, el tabaquisme i la dosi i durada de l'ús de suplementes d'àcid fòlic.

## FORTALESES D'AQUEST ESTUDI

Són punts forts d'aquest estudi:

El disseny de l'estudi prospectiu, malgrat la prolongació en el temps de la recollida dels casos.

El control estricte del tabaquisme en les participants mitjançant la determinació de cotinina en tres moments de la gestació incloent el cordó umbilical i a través d'enquesta dirigida. El tabac és un dels factors de confusió més potents, com es demostra en el nostre model en que el tabac pot alterar el valor de la tHcy i els resultats del Doppler fetoplacentari. El control insuficient d'aquest, que es dona en molts dels estudis, dificulta la interpretació dels resultats i que aquests es puguin comparar. L'exposició al tabac no és només un factor independent predictor del baix pes en néixer, sinó que és un contribuent actiu en l'efecte deleteri sobre el pes neonatal i el naixement de nadons de baix pes.

Aquest és dels pocs estudis sobre homocisteïna i retard de creixement intrauterí, en que la determinació de l' tHcy plasmàtica s'ha realitzat en el primer trimestre i es va protocol·litzats la recollida de la mostra i el seu processament abans no hagués passat una hora de l'extracció, incloent les mostres del moment del part.

La combinació de la determinació de l'homocisteïna plasmàtica en el primer trimestre amb la realització de l'estudi de l'ona Doppler de les artèries uterines a les 20 setmanes, per detectar els defectes de la placentació i el retard de creixement intrauterí.

La selecció dels casos de CIR mitjançant la utilització de corbes personalitzades i les poblacionals, per comparar els resultats. Es possible que cadascuna d'elles

identifiqui de manera més sensible casos de baix pes amb mecanismes etiopatogènics diferents.

L'ús estandarditzat del suplement amb 400 µg/dia d'àcid fòlic durant el primer trimestre i de 40 mg/dia de ferro en la segona meitat de l'embaràs, amb l'objectiu d'igualar les condicions basals d'aquells factors que podien influir en el creixement fetal.

## DEBILITATS DE L'ESTUDI

La població de l'estudi s'ha seleccionat en la consulta hospitalària de control de l'embaràs on s'atenen gestants derivades per factors de risc obstètric, s'han hagut de descartar les que van acudir més enllà de les 12 setmanes de gestació, Aquests factors han fet que no es pugui considerar la població del nostre estudi com a representativa de la població general.

El número limitat de casos de retard de creixement aconseguit no ha permès analitzar el risc pel retard de creixement, de la presència d'uns nivells de tHcy elevats a l'inici de l'embaràs junt amb el Doppler de les artèries uterines patològic a les 20 setmanes de gestació.

Els casos de CIR han estat tardans i per tant més lleus que els precoços, i per tant poden haver cursat amb un menor grau de lesió endotelial i haver estat menys susceptibles a presentar una tHcy elevada, ja que el risc associat a la tHcy és dosi dependent i continuat (Cotter et al., 2001).

Molts factors intervenen en el creixement fetal, per la qual cosa, i malgrat que hem ajustat l'anàlisi pels factors que considerem més importants, els nostres models de regressió logística han arribat a explicar com a màxim un 50% dels casos de CIR.

La detecció del polimorfisme de la MTHFR no era un dels objectius del present estudi i per tant no s'ha determinat la seva influència. De tota manera l'objectiu era trobar la relació entre baix pes i hiperhomocisteïnèmia, independentment del motiu d'aquesta (genètica o nutricional)

## LÍNIES D'INVESTIGACIÓ FUTURES

Actualment, es considera que el tractament profilàctic amb AAS a baixes dosis iniciat abans de la segona fase activa d'invasió del trofoblast (14 setmanes) podria ser eficaç en la prevenció del retard de creixement, en gestants d'alt risc.

La tHcy elevada en el primer trimestre podria servir per identificar en etapes precoces de la gestació, aquelles embarassades amb predisposició a desenvolupar una placentació anòmala i a les que potencialment es podria fer un tractament preventiu.

Si considerem l'homocisteïna com un biomarcador del risc d'anomalies de la placentació, els nivells elevats abans de la gestació podrien identificar aquelles pacients amb certa predisposició a tenir anomalies de la placentació, i per tant amb el risc de que, un cop gestants presentessin patologia relacionada com el retard de creixement intrauterí o la preeclàmpsia.

Els estudis d'epigenètica que actualment s'estan realitzant en les embarassades, aportaran informació en aquesta línia, ja que actualment es considera que certes

alteracions en la metilació del DNA intrauterí poden comportar canvis epigenètics que explicarien el fenotip del retard de creixement intrauterí .



# CONCLUSIONS

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

CONTRIBUCIÓ DE L'ESTAT NUTRICIONAL MATERN I DE LA FUNCIO PLACENTÀRIA SOBRE EL DESENVOLUPAMENT DEL RETARD  
DE CREIXEMENT INTRAUTERÍ

Pere Caballé Busquets

Dipòsit Legal: T.79-2014



*OBJECTIU 1: Investigar si l'homocisteïna elevada a l'inici de la gestació és un biomarcador que s'associa amb el baix pes en néixer.*

## CONCLUSIÓ 1:

L'homocisteïna plasmàtica per sobre del 90<sup>è</sup> percentil en el primer trimestre de gestació s'associa amb una reducció mitjana de pes en néixer de 139.6 g, comparat amb l'homocisteïna per sota d'aquest nivell.

L'homocisteïna plasmàtica per sobre del 90<sup>è</sup> percentil en el primer trimestre de gestació incrementa de manera significativa el risc de CIR-Pob, comparat amb l'homocisteïna per sota d'aquest nivell, quan s'han exclòs les fumadores durant tot l'embaràs.

L'homocisteïna plasmàtica per sobre del 90<sup>è</sup> percentil al primer trimestre i/o a les 15 setmanes de gestació incrementa significativament el risc de CIR-Per, comparat amb l'homocisteïna per sota d'aquest nivell.

*OBJECTIU 2: Investigar si l'homocisteïna elevada a l'inici de la gestació, s'associa amb el Doppler patològic de les artèries uterines o umbilical, a les 20 o 32 setmanes de gestació.*

## CONCLUSIÓ 2:

L'homocisteïna per sobre del 90<sup>è</sup> percentil al primer trimestre i/o a les 15 setmanes de gestació s'associa amb un increment de 0.059 de la mitjana de l'índex de pulsatilitat de l'ona Doppler de les artèries uterines a les 32 setmanes de gestació, comparat amb l'homocisteïna per sota d'aquest nivell.

L'homocisteïna per sobre del 90<sup>è</sup> percentil en el primer trimestre i/o a les 15 setmanes de gestació s'associa amb un increment significatiu del Doppler de l'artèria umbilical patològic a les 32 setmanes de gestació, comparat amb l'homocisteïna per sota d'aquest nivell.

*OBJECTIU 3. Investigar si el Doppler fetoplacentari patològic en el segon o tercer trimestre s'associa amb l'increment del risc de tenir un nadó amb retard de creixement intrauterí.*

### CONCLUSIÓ 3:

Les gestants amb l'ona Doppler de les artèries uterines patològica a les 20 setmanes presenten un increment significatiu del risc de retard de creixement intrauterí, comparat amb les gestants que presenten una ona Doppler de les artèries uterines normal, en les dues poblacions estudiades.

*OBJECTIU 4. Investigar si l'homocisteïna elevada a l'inici de la gestació junt amb l'estudi del Doppler fetoplacentari patològic al segon o tercer trimestre, augmenten el risc de retard de creixement intrauterí.*

## CONCLUSIÓ 4:

La combinació de l'homocisteïna per sobre del percentil 90 en el primer trimestre i/o el Doppler de les artèries uterines patològic a les 20 setmanes de gestació millora la capacitat predictiva del Doppler de les artèries uterines per sí sol pel cribratge del retard de creixement intrauterí, en les dues poblacions estudiades.

No hem disposat però del suficient nombre de gestants amb l'homocisteïna elevada a l'inici de la gestació i amb el Doppler de les artèries uterines a les 20 setmanes de gestació patològic per analitzar l'associació d'aquesta combinació amb el retard de creixement intrauterí.





# BIBLIOGRAFIA

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

CONTRIBUCIÓ DE L'ESTAT NUTRICIONAL MATERN I DE LA FUNCIO PLACENTÀRIA SOBRE EL DESENVOLUPAMENT DEL RETARD

DE CREIXEMENT INTRAUTERÍ

Pere Caballé Busquets

Dipòsit Legal: T.79-2014

Aagaard-Tillery K, Porter T, Lane R, Varner M, Lacoursiere D. In utero tobacco exposure is associated with modified effects of maternal factors on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:e1-66e6.

Aardema M, Saro M, Lander M, De Wolf B, Oosterhof H, Aarnoudse J. Second trimester Doppler ultrasound screening of the uterine arteries differentiates between subsequent normal and poor outcomes of hypertensive pregnancy. Two different pathophysiological entities. *Clin Sci* 2004;106:377-82.

Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen G, Maltau J, Kiserud T. Reference ranges for serial measurements of blood velocity and pulsatility index at the intra-abdominal portion, and fetal and placental ends of the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:162-9.

Al Qahtani N. Doppler Ultrasound in the assessment of suspected intra-uterine growth restriction. *Ann Afr Med* 2011;10:266-71.

Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides K. One Stage screening for pregnancy complications by Doppler assessment of the uterine arteries at 24 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 2000;96:559-64.

Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Parra M, Lees C, Cooper D, Nicolaides K. Comparison of color Doppler uterine artery indices in a population at high risk for adverse outcome at 24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:170-3.

Albuquerque C, Smith K, Johnson C, Chao R, Harding R. Influence of maternal tobacco smoking during pregnancy on uterines, umbilical and fetal cerebral artery blood flows. *Early Hum Dev* 2004;80:31-42.

Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte G. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan 20;(1):CD007529. doi: 10.1002/14651858.CD007529.pub2. Review.

Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte G. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Aug;(4);8:CD001450. doi:10.1002/14651858.CD001450.pub3.Review.

Arcangeli T, Giorgetta F, Farina A, De Musso F, Bellussi F, Salsi G, Montaguti E, Pilu G, Rizzo N, Ghi T. Significance of uteroplacental Doppler at midtrimester in patients with favorable obstetric history. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:299-32.

Askie L, Duley L, Henderson-Smart D, Stewart L, on behalf of the PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791-8.

Axt-Fliedner R, Schwarze A, Nelles I, Altgassen C, Friedrich M, Schmidt W, Diedrich K. The value of uterine artery Doppler ultrasound in the prediction of severe complications in a risk population. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271:53-8.

Ayar A, Celik H, Ozcelik O, Kelestimur H. Homocysteine-induced enhancement of spontaneous contractions of myometrium isolated from pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:789-793.

Backe B, Consultant J. Effectiveness of antenatal care: a population based study. *BJOG* 1993;100:727-32.

Bahado-Singh R, Jodicke C. Uterine artery Doppler in first trimester pregnancy screening. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53:879-87.



- Bamfo J, Odibo A. (2011). Diagnosis and management of fetal growth restriction. *J Pregnancy* 2011;2011: 640715.
- Barker D, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth M. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989;298:564-7.
- Barker J. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci* 1998;95:115-128.
- Baschat A. Examination of the fetal cardiovascular system. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16:2-12.
- Baschat A. Fetal growth restriction- from observation to intervention. *J Perinat Med* 2010;38:239-46.
- Baschat A. Fetal responses to placental insufficiency: an update. *BJOG* 2004;111:1031-41.
- Baschat A. Integrated fetal testing in growth restriction: combining multivessel Doppler and biophysical parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:1-8.
- Baschat A. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:501-14.
- Baschat A, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:124-7.
- Baschat A, Cosmi E, Bilardo C, Wolf H, Berg C, Rigano S, Germer U, Moyano D, Turan S, Hartung J, Bhide A, Müller T, Bower S, Nicolaides KH, Thilaganathan B, Gembruch U, Ferrazzi E, Hecher K, Galan HL, Harman CR. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007;109:253-61.
- Baschat A, Gembruch U, Harman C. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:571-7.
- Battaglia F. Recent advances in medicine for newborn infants. *J Pediatr* 1967;71:748-58.
- Beltrand J, Verkauskienė R, Nicolescu R, Sibony O, Gaucherand P, Chevenne D, Claris O, Lévy-Marchal C. Adaptive changes in neonatal hormonal and metabolic profiles induced by fetal growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4027-32.
- Berg A. Indices of fetal growth-retardation perinatal hypoxia-related factors and childhood neurological morbidity. *Early Hum Dev* 1989;19:271-83.
- Bergen NE, Jaddoe VW, Timmermans S, Hofman A, Lindemans J, Russcher H, Raat H, Steegers-Theunissen RP, Steegers EA. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study-. *BJOG* 2012;119:739-51.
- Bergen N, Jaddoe V, Timmermans S, Hofman A, Lindemans J, Russcher H, Raat H, Steegers-Theunissen RP, Steegers EA. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study-. *BJOG* 2012;119:739-51.

Bernstein I, Horbar J, Badger G, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:198-206.

Boers K, van Wyk L, van der Post J, Kwee A, van Pampus MG, Spaanderdam ME, Duvekot JJ, Bremer HA, Delemarre FM, Bloemenkamp KW, de Groot CJ, Willekes C, Rijken M, Roumen FJ, Thornton JG, van Lith JM, Mol BW, le Cessie S, Scherjon SA; DIGITAT study Group. Neonatal morbidity after induction vs expectant monitoring in intrauterine growth restriction at term: a subanalysis of the DIGITAT RCT. *Am J Obst Gynecol* 2012;206:344.e1-e7.

Boers K, Vijgen S, Bijlenga D, van der Post J, Bekedam DJ, Kwee A, van der Salm PC, van Pampus MG, Spaanderman ME, de Boer K, Duvekot JJ, Bremer HA, Hasaart TH, Delemarre FM, Bloemenkamp KW, van Meir CA, Willekes C, Wijnen EJ, Rijken M, le Cessie S, Roumen FJ, Thornton JG, van Lith JM, Mol BW, Scherjon SA; DIGITAT study group. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT) *BMJ* 2010.;341:c7087.

Bower S, Vyas S, Campbell S, Nicolaides K. Color Doppler imaging of the uterine artery in pregnancy: normal ranges of impedance to blood flow, mean velocity and volume of flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2:261-5.

Briker L, Neilson J. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks gestation). *Cochrane database Syst Rev* 2000;2:CD001451.

Briker L, Neilson J, Dowswell T. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). *Cochrane database syst rev* 2008;CD001451.

Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:193-201.

Brosens J, Parker M, Mc Indoe A, Pijnenborg R, Brosens I. A role for menstruation in preconditioning the uterus for successful pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:615.e1-e6.

Brown M, Lindheimer M, de Swiet M, Assche A, & Moutquin J. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the international society for the study of hypertension in pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001;20:9-14.

Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguère Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine Growth Restriction with aspirin started in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010;116:402-14.

Bukowski R, Malone F, Porter F, Nyberg D, Comstock C, Hankins G, Eddleman K, Gross SJ, Dugoff, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME. (2009) Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: A cohort study. *PLoS Med* 6(5): e1000061. doi:10.1371/journal.pmed.1000061.

Bukowski R, Uchida T, Smith G, Malone F, Ball R, Nyberg D, Comstock CH, Hankins GD, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Craigo SD, Timor IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME; First and Second Trimestre Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. Individualized norms of optimal fetal growth: fetal growth potential. *Obstet Gynecol* 2008;111:1065-76.

Burke G, Robinson K, Refsum H, Stuart B, Drumm J, Graham I. Intrauterine growth retardation, perinatal death, and maternal homocysteine levels. *N Engl J Med* 1992;326:69-70.

Burton G, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:287-99.

Campbell S, Thoms A. Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. *BJOG* 1977;84(3):165-74.

Campbell S, Black R, Lees C, Armstrong V, Peacock J. Doppler ultrasound of the maternal uterine arteries: disappearance of abnormal waveforms and relation to birthweight and pregnancy outcome. *Act Obstet Gynecol Scand* 2000;79:631-4.

Campbell S, Griffin D, Pearce J, Diaz-Recasens J, Cohen-Overbeek T, Willson K, Teague MJ. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet* 1983;321:675-7.

Carberry A, Gordon A, Bond D, Hyett J, Raynes-Greenow C, Jeffery H. Customised versus population-based growth charts as screening tool for detecting small for gestational age infants in low-risk pregnant women. *Cochrane database of Syst Rev* 2011;12:Art N° CD008549.DOI:10.1002/14651858.CD008549.pub2.

Chernausek S. Update: Consequences of abnormal fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:689-95.

Chien P, Arnott N, Gordon A, Owen P, Khan K. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *BJOG* 2000;107:196-208.

Cnossen JS, Morris RK, Riet Gt, Mol BWJ, van der Post JAM, Coomarasamy A, Zwiderman AH, Robson SC, Bindels PJE, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008;701-11.

Cogswell M, Weisberg P, Spong C. Cigarette smoking, alcohol use and adverse pregnancy outcomes: implications for micronutrients supplementation. *J Nutr* 2003;133:1722S-1731S.

Coleman M, McCowan L, North R. Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:7-12.

Cooley S, Donnelly J, Walsh T, MacMahon C, Gillan J, Geary M. The impact of umbilical and uterine artery Dopplers indices on antenatal course, labor and delivery in a low-risk primigravid population. *J Perinatal Med* 2011;39:143-9.

Cotter A, Molloy A, Scott J, Daly S. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of nonsevere preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:391-6.

Cotter A, Molloy A, Scott J, Daly S. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: an early factor for the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:781-5.

Craven C, Morgan T, Ward K. Decidual spiral artery remodelling begins before cellular interaction with cytotrophoblasts. *Placenta* 1998;19:241-52.

Creasy R. R. Maternal-Fetal Medicine. Principles and practice. (1989):547-64.

Crispi F, Llurba E, Domínguez C, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early-versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:303-9.

Czeizel A, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992 ;327:1832-5.

Dane B, Dane C, Kiray M, Cetin A, Koldas M, Erginbas M. Correlation between First-trimester maternal serum markers, second-trimester uterine artery doppler indices and pregnancy outcome. *Gynecol Obstet Invest* 2010;70:126-31.

D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Ientile R, Granese D, Stella N. Plasma homocysteine in early and late pregnancies complicated with preeclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:155-8.

Dashe J, McIntire D, Lucas M, Leveno K. Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2000;96:321-7.

Davies J, Gallivan S, Spencer J. Randomized controlled trial of Doppler ultrasound screening of placental perfusion during pregnancy. *Lancet* 1992;340:1299-303.

de la Calle M, Usandizaga R, Sancha M, Magdaleno F, Herranz A, Cabrillo E. Homocysteine, folic acid and B-group vitamins in obstetrics and gynaecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;107:125-34.

Deeks J, Altman D. Diagnostic test 4: likelihood ratios. *BMJ* 2004;329:168-9.

Dessi A, Ottonello G, Fanos V. Physiology of intrauterine growth retardation: from classic data to metabolomics. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:13-18.

Dietl J. Maternal obesity and complications during pregnancy. *J Perinat Med* 2005;33:100-5.

Dodds L, Fell D, Dooley K, Armson B, Allen A, Nassar B, Perkins S, Joseph KS. Effect of homocysteine concentration in early pregnancy on gestational hypertensive disorders and other pregnancy outcomes. *CI Chem* 2008;54:326-34.

Draper E, Manktelow B, Field D, James D. Prediction of survival for preterm births by weight and gestational age: retrospective population based study. *BMJ* 1999;319:1093-7.

Dudley N. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:80-89.

Dugoff L, Lynch A, Cioffi-Ragan D, Hobbins J, Schultz L, Malone F, D'Alton ME; FASTER Trial Research Consortium. First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1208-12.

Everett T, Lees C. Beyond the placental bed: placental and systemic determinants of the uterine artery Doppler waveform. *Placenta* 2012;33:893-901.

Fernández-Roig S, Cavallé-Busquets P, Fernández-Ballart J, Ballesteros M, Berrocal-Zaragoza M, Salat-Batlle J, Ueland PM, Murphy M. Low folate status enhances pregnancy changes in plasma betaine and dimethylglycine concentrations and the association between betaine and homocysteine. *Am J Clin Nutr* 2013;97:1252-9.

Ferrazi E, Bulfamante G, Mezzopane R, Barbera A, Ghidini A Pardi G. Uterine Doppler velocimetry and placental hypoxic-ischemic lesion in pregnancies with fetal intrauterine growth restriction. *Placenta* 1999;20:389-94.

Ferrazi E, Rigano S, Padoan A, Boito S, Pennati G, Galan H. Uterine artery blood flow volume in pregnant women with an abnormal pulsatility index of the uterine arteries delivering normal or intrauterine growth restricted newborns. *Placenta* 2011;32:487-92.

Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obst Gynecol* 2011;204:288-300.

Figueras F, Meler E, Iraola A, Eixarch E, Coll O, Figueras J, Francis A, Gratacos E, Gardosi J. Customized birthweight standards for a Spanish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136:20-4.

Flo K, Wilsgaard T, Acharya G. A new non-invasive method for measuring uterine vascular resistance and its relationship to uterine artery Doppler indices: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:538-542.

Food and Nutrition Board Institute of Medicine. Folate in: dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline. *Washington DC: National Academies Press*. 1998.

Fox C, Khan K, Coomarasamy A. How to interpret randomised trials of test-treatment combinations: a critical evaluation of research on uterine Doppler test to predict, and aspirin to prevent pre-eclampsia. *BJOG* 2010;117:801-8.

Frost P, Blom H, Milos R, Goyette P, Sheppard C, Matthews R, Boers GJ, den Heijer M, Kluijtmans LA, van den Hauvel LP, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111-3.

Furness D, Fenech M, Dekker G, Khong T, Roberts C, Hague W. Folate, Vitamin B12, Vitamine B6 and homocysteine: impact on pregnancy outcome. *Maternal & Child Nutrition* 2013;9:155-66.

Gabory A, Roseboom T, Moore T, Moore L, Junien C. Placental contribution to the origins of sexual dimorphism in health and diseases: sex chromosomes and epigenetics. *Biol Sex Differ* 2013;4:5. doi: 10.1186/2042-6410-4-5.

Galan H. Timing delivery of the growth-restricted fetus. *Semin Perinatol* 2011;35:262-9.

Gardosi J. Clinical strategies for improving the detection of fetal growth restriction. *Clin Perinatol* 2011;38:21-31.

Gardosi J. Prematurity and fetal growth restriction. *Early Hum Dev* 2005;81:43-9.

Gardosi J, Francis A. Controlled trial of fundal height measurement plotted on customised antenatal growth charts. *BJOG* 1999;109:309-17.

Gardosi J, Clausson B, Francis A. The value of customised centiles in assessing perinatal mortality risk associated with parity and maternal size. *BJOG* 2009;116:1356-63.

Gardosi J, Kady S, Mc Geown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ* 2005;331:1113-1117.

Garg M, Thamocharan M, Dai Y, Thamocharan S, Shin B, Stout D, Devaskar SU. Early postnatal caloric restriction protects adult male intrauterine growth restricted offspring from obesity. *Diabetes* 2012;61:1391-8.

Gebb J, Dar P. Colour Doppler ultrasound of spiral artery blood flow in the prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Best Pract Res Cl Ob* 2011;25:355-66.

Geelhoed J, El Marroun H, Verburg B, van Osch-Gevers L, Hofman A, Huizink A, Moll HA, Verhulst FC, Helbing WA, Steegers EA, Jaddoe VW. The Generation R Study Group. Maternal smoking during pregnancy, fetal arterial resistance adaptations and cardiovascular function in childhood. *BJOG* 2011;118:755-62.

Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. (2011). Enquesta de Salut de Catalunya.

Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. (2005). Protocol de seguiment de l'embaràs a Catalunya. 2a ed. rev. (D. G. Pública, Ed.)

Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. ESCAc 2012. (2013). Tabaquisme a Catalunya a 31/5/2013.

Ghi T, Contro E, Youssef F, Giorgetta F, Farina A, Pilu G, Pelusi G. Persistence of increased uterine artery resistance in the third trimester and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:577-81.

Gluckman P, Hanson M. Living with the past: evolution, development and patterns of disease. *Science* 2004;305:1733-6.

Goffinet F, Aboulker D, Paris-Llado J, Bocourt M, Uzan M, Papiernik E, Bréart G. Screening with a uterine Doppler in low risk pregnant women followed by a low dose aspirin in women with abnormal results: a multicenter randomised controlled trial. *BJOG* 2001;108:510-8.

Goffinet F, Paris-Llado J, Nisand I, Breart G. Umbilical artery Doppler velocimetry in unselected and low risk pregnancies: a review of randomised controlled trials. *BJOG* 1997;104:425-30.

Gomez O, Figueras F, Fernandez S, Bannasar M, Martinez J, Puerto B. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:128-32.

Gomez O, Figueras F, Martínez J, del Rio M, Palacio M, Eixarch E, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:802-8.

Gomez O, Martínez J, Figueras F, Del Rio M, Borobio V, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:490-4.

Grab D, Paulus W, Erdmann M, Terinde R, Oberhoffer R, Lang D, Muche R, Kreienberg R. Effects of low-dose aspirin on uterine and fetal blood flow during pregnancy: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:19-27.

Grant A, Elbourne D, Valentin L, Alexander S. Routine formal fetal movement counting and risks of antepartum late death in normally formed singletons. *Lancet* 1989;2:345-9.

Griffiths A, Pinto A, Margarit L. A survey of methods used to measure symphysis fundal height. *J Obstet Gynecol* 2008;28:692-4.

GRIT Study Group. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG* 2003;110:27-32.

GROW (Gestation Related Optimal Weight). (s.f.). Customised growth chart software. *Gestation Network*. Available at: [www.gestation.net/birthweight\\_centiles/birthweight\\_centiles.htm](http://www.gestation.net/birthweight_centiles/birthweight_centiles.htm). Accessed June 26:2012.

Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología. La medición de la clase social en Ciencias de la Salud. Barcelona, Spain: SG Editores, 1995.

Güven M, Ertas I, Kilinc M, Coskun A, Ekerbicer H. Combining mid-trimester maternal plasma homocysteine with uterine artery doppler velocimetry: is it useful? *Arch Gynecol Obstet* 2007;275:439-43.

Guzin K, Tomruk S, Y.A, T, Naki M, Sezginsoy S, Zemheri E, Yucel N, Kanadikirik F. The relation of increased uterine artery blood flow resistance and impaired trophoblast invasion in pre-eclamptic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2005;272:283-8.

Hadlock F, Harrist R, Martinez-Poyer J. In-utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology* 1991;181:129-33.

Hadlock F, Harrist R, Sharman R, Deter R, Park S. Estimation of fetal weight with the use of head, body and femur measurements - a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:333-7.

Harrington K. Early screening for pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:623-624.

Harrington K, Campbell S. Fetal size and growth. *Curr Opinion Obstet Gynecol* 1993;5:186-94.

Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of preeclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestation-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:182-8.

Haws R, Yakoob M, Soomro T, Menezes E, Darmstadt G, Bhutta Z. (2009). Reducing stillbirths: screening and monitoring during pregnancy and labour. *BMC Pregnancy and Childbirth* (Suppl 1), S5.

Heazell A, Crocker I. Live and let die -Regulation of villous trophoblast apoptosis in normal and abnormal pregnancies. *Placenta* 2008;29:772-83.

Hecher K, Bilardo C, Stigter R, Ville Y, Hackelöer B, Kok H, Senat MV, Visser GH. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:564-70.

Hepburn M, Rosenberg K. An audit of the detection and management of small-for-gestational age babies. *BJOG* 1986;93:212-6.

Hogeveen M, Blom H, van der Heijden E, Semmekrot B, Sporken J, Ueland P, den Heijer M. Maternal homocysteine and related B vitamins as risk factors for low birthweight. *Obstet Gynecol* 2010;202:572.e1-6.

Hogg B, Tamura T, Johnston K, DuBard M, Goldenberg R. Second -trimester plasma homocysteine levels and pregnancy induced hypertension, preeclampsia, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:805-9.

Hollis B, Prefumo F, Bhide A, Rao S, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery blood flow and birth weight. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:373-6.

Holmes V. Changes in haemostasis during normal pregnancy: does homocysteine play a role in maintaining homeostasis? *Proc Nutr Soc* 2003;62:479-93.

Holmes V, Wallace J, Alexander H, Gilmore W, Bradbury I, Ward M, Scott JM, McFaul P, McNulty H. Homocysteine is lower in the third trimester of pregnancy in women with enhanced folate status from continued folic acid supplementation. *Clin Chem* 2005;51:629-34.

Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1998;316:894-8.

Imdad A, Yacoub MY, Siddiqui S, Bhutta ZA. Screening and triage of intrauterine growth restriction (IUGR) in general population and high risk pregnancies: a systematic review with a focus on reduction of IUGR related stillbirths. *BMC Public Health* 2011;11 (Suppl 3):S1.

Infante-Rivard C, Rivard G, Gauthier R, Théorêt Y. Unexpected relationship between plasma homocysteine and intrauterine growth restriction. *Clin Chem* 2003;49:1476-82.

Jacobsson B, Ahlin K, Francis A, Hagberg H, Hagberg H, Gardosi J. (2008). Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population-based case-control study. *BJOG*;115:1250-5.

Jacques P, Selhub J, Bostom A, Wilson P, Rosenberg I. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Eng J Med* 1999;340:1449-54.

Jansson T, Powell T. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches. *Clin Sci* 2007. (113):1-13.

Jarvis S, Glinianaia SV, Torrioli MG, Platt MJ, Miceli M, Jouk PS, Johnson A, Hutton J, Hemming K, Hagberg G, Dolk H, Chalmers J. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) collaboration of European Cerebral Palsy Registers. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births: European Collaborative Study. *Lancet* 2003;362:1106-11.

Jauniaux E, Burton G. Morphological and biological effects of maternal exposure to tobacco smoke on the fetoplacental unit. *Early Hum Dev* 2007;83:699-706.



Jauniaux E, Gulbis B, Burton G. The human first trimester gestational sac limits rather than facilitates oxygen transfer to the foetus: a review. *Placenta-Trophoblast Res* 2003;24:S86-S93.

Jauniaux E, Poston L, Burton G. Placental-related diseases of pregnancy: involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum Reprod Update* 2006;12:747-55.

Kadyrov M, Kingdom J, Huppertz B. Divergent trophoblast invasion and apoptosis in placental bed spiral arteries from pregnancies complicated by maternal anemia and early-onset preeclampsia/ intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:557-63.

Kam E, Gardner L, Loke Y, King A. The role of trophoblast in the physiological change in decidual spiral arteries. *Hum Reprod* 1999;14:2131-8.

Kang S, Wong P, Zhou J, Cook H. Total homocyst(e)ine in plasma and amniotic fluid of pregnant women. *Metabolism* 1986;35:889-91.

Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast Invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003;69:1-7.

Kaufmann P, Mayhew TM, Charnock-Jones DS. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Changes during normal pregnancy. *Placenta* 2004;25:114-26.

Kaur S, Picconi J, Chadha R, Kruger M, Mari G. Biophysical profile in the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses who weight <1000g. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:e1-264.e4.

Kaymaz C, Demir A, Bige O, Cagliyan E, Cimrin D, Demir N. Analysis of perinatal outcome by combination of first trimester maternal plasma homocysteine with uterine artery Doppler velocimetry. *Prenat Diag* 2001;31:1246-50.

Kelleher B, O'Broin S. Microbiological assay for cobalamin performed in 96-well microtitre plates. *J Clinical Pathol* 1991;44:592-5.

Kelly P, Mc Partlin J, Goggins M, Weir D, Scott J. Unmetabolized folic acid in serum: acute studies in subjects consuming fortified food and supplements. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1790-5.

Kho E, North R, Chan E, Stone P, Dekker G, McCowan L; SCOPE consortium. Changes in Doppler flow velocity waveforms and fetal size at 20 weeks gestation among cigarette smokers. *BJOG* 2009;116:1300-6.

Khong T, Pearce J, Robertson W. Acute atherosclerosis in preeclampsia: maternal determinants and fetal outcomes in the presence of the lesion. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:360-3.

Khong Y, Brosens I. Defective deep placentation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:301-11.

Kim K, Kim Y, Chang N. Effects of the interaction between the C677T 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and serum B vitamins on homocysteine levels in pregnant women. *Eu J Clin Nutr* 2004;58:10-16.

Kim MW, Hong SC, Choi JS, Han JY, Oh MJ, Kim H, Nava-Ocampo A, Koren G. Homocysteine, folate and pregnancy outcomes. *J Obstet Gynecol* 2012;32:520-4.

Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:35-43.

Kramer MS, Kakuma R. Energy and protein intake in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (4): CD000032. Review.

Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 1987;65:663-737. Review.

Kramer M, Olivier M, McLean F, Willis D, Usher R. Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome. *Pediatrics* 1990;86:707-13.

Kurdi W, Campbell S, Aquilina J, England P, Harrington K. The role of color Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks' gestation in stratifying antenatal care. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:339-45.

Kurdi W, Fayyad A, Thakur V, Harrington K. Delayed normalisation of uterine artery doppler waveforms is not a benign phenomenon. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;117:20-23.

Kuzmina I, Hubina-Vakulik G, Burton G. Placental morphometry and Doppler flow velocimetry in cases of chronic human fetal hypoxia. *Eu J Obst Gyn Rep Biol* 2005;120:139-45.

Lackman F, Capewell V, Gagnon R, Richardson B. Fetal umbilical cord oxygen values and birth to placental weight ratio in relation to size at birth. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185 (3):674-82.

Lassi Z, Salam R, Haider B, Bhutta Z. Folic acid supplementation during pregnancy for maternal health and pregnancy outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;28;3:CD006896. doi: 10.1002/14651858.CD006896.pub2. Review.

Lees C. First-trimester screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction: a test seeking both a treatment and a optimal timing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:647-9.

Lees C. Uterine artery Doppler: time to establish the ground rules. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:607-9.

Lees C, Baumgartner H. The TRUFFLE study -a collaborative publicly funded project from concept to reality: how to negotiate an ethical, administrative and funding obstacle course in the European Union. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:105-7.

Lin S, Shimizu I, Suehara N, Nakayama M, Aono T. Uterine artery Doppler velocimetry in relation to trophoblast migration into the myometrium of the placental bed. *Obstet Gynecol* 1995;85:760-5.

Lin C, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: Part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol* 1998;92:1044-55.

Lindblad B, Zaman S, Malik A, Martin H, Ekstrom A, Amu S, Holmgren A, Norman M. Folate, vitamin B12, and homocysteine levels in South Asian women with growth-retarded fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:1055-61.

Lindqvist P, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:258-64.

Llurba E, Carreras E, Gratacós E, Juan M, Astor J, Vives A, Hermosilla E, Calero I, Millán P, García-Valdecasas B, Cabero L. Maternal history and uterine artery Doppler in the assessment of risk for development of early- and late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol Int* 2009;2009,Article ID 275613, 6 pages doi:10.1155/2009/275613

Longo S, Bollani L, Decembrino L, Di Comite A, Angelini M, Stronati M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:222-5.

Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, McQueen MJ, Probstfield J, Fodor G, Held C, Genest J Jr; The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Eng J Med* 2006;354:1567-77.

Lopez-Quesada E, Vilaseca M, Lailla J. Plasma total homocysteine in uncomplicated pregnancy and in preeclampsia. *Eur J Obstet Gyn Reprod Biol* 2003;108:45-9.

Lopez-Quesada E, Vilaseca M, Vela A, Lailla J. Perinatal outcome prediction by maternal homocysteine and uterine Doppler velocimetry. *Eu J Obstet Gynecol Repr Biol* 2004;113:61-6.

López-Quesada E, Vilaseca M, Artuch R, Gómez E, Lailla J. Homocysteine and other plasma amino acids in preeclampsia and in pregnancies without complications. *Clin Bioch* 2003;36:185-92.

Lubchenco L, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963;32:793-800.

Lucock M. Is folic acid the ultimate functional food component for disease prevention? *BMJ* 2004;328:211-4.

Lunghi L, Ferretti ME, Medici S, Biondi C, Vesce F. Control of human trophoblast function. *Reprod Biol Endocrinol* 2007;5:6. Review.

Mäkilä K, Tekay A, Jouppila P. Uteroplacental hemodynamics during early human pregnancy: a longitudinal study. *Gynecol Obstet Invest* 2004;58:49-54.

Malik M, Camm A. Components of heart rate variability -- what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 1993;72:821-2.

Malinow M, Rajkovic A, Duell P, Hess D, Upson B. The relationship between maternal and neonatal umbilical cord plasma homocyst(e)ine suggest a potential role for maternal homocyst(e)ine in fetal metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:228-33.

Mangesi L, Hofmeyr G. Fetal movement counting for assessment of fetal wellbeing. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 (1), CD0004909.

Manning F. Fetal Biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1999;26:557-77.

Manning F. (1995). *Intrauterine growth retardation. Fetal medicine: Principles and practice.* (M. F. ed, Ed.) Norwalk.

Manning F, Platt L, Sipos L. Antepartum fetal evaluation: development of a fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:787-95.

Marconi A, Ronzoni S, Bozzetti P, Vailati S, Morabito A, Battaglia F. Comparison of fetal and neonatal growth curves in detecting growth restriction. *Obstet Gynecol* 2008;112:1227-34.

Mari G, Hanif F, Kruger M. Cardiovascular changes sequence in severe IUGR in pregnancies with and without preeclampsia. *Prenat Diagn* 2008;28:377-83.

Mari G, Hanif F, Drennan F, Kruger M. Staging of intrauterine growth-restricted fetuses. *J Ultrasound Med* 2007;26:1469-77.

Mari G. Doppler ultrasonography in obstetrics: from the diagnosis of fetal anemia to the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200, 613.e1-613.e9.

Martin A, Bindra R, Curcio P. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:583-6.

Matijevic R, Meekins J, Walkinshaw S, Neilson J, McFayden I. Spiral artery blood flow in the central and peripheral areas of the placental bed in the second trimester. *Obstet Gynecol* 1995;86:289-92.

Matthew A, Marsit C. Epigenetics in the placenta. *Am J Reprod Immunol* 2009;62:78-89.

Maulik D, Mundy D, Heitmann E, Maulik D. Umbilical artery Doppler in the assessment of fetal growth restriction. *Clin Perinatol* 2011;38:65-82.

McCowan L, Roberts C, Dekker G, Taylor R, Chan E, Kenny L, Baker PN, Moss-Morris R, Chappell LC, North RA; SCOPE consortium. Risk factors for small-for-gestational-age infants by customised birthweight centiles: data from an international prospective cohort study. *BJOG* 2010;117:1599-1607.

McCowan L, Stewart A, Francis A, Gardosi J. Customised birth-weight centile calculator developed for a New Zealand population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44:428-31.

McDonald S, Walker M. Homocysteine levels in pregnant women who smoke cigarettes. *Med Hypotheses* 2001;57:792-6.

McDonald S, Perkins S, Jodouin C, Walker M. Folate levels in pregnant women who smoke: an important gene/environment interaction. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:620-5.

McIntire DD, Bloom Steven L, Casey B. M, Leveno K. J. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Eng J Med* 1999;340:1234-8.

McNulty B, McNulty H, Marshall B, Ward M, Molloy AM, Scott JM, Dornan J, Pentieva K. Impact of continuing folic acid after the first trimester of pregnancy findings of a randomized trial of folic acid supplementation in the second and third trimesters. *Am J Clin Nutr* 2013;doi:10.3945/ajcn.112.057489.

Melchiorre K, Leslie K, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. First trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestation age pregnancy and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:524-9.

Meyer M, Comstock G. Maternal Cigarette smoking and perinatal mortality. *Am J Epidemiol* 1972;96:1-10.

Mignini L, Latthe P, Villar J, Kilby M, Carroli G, Khan K. Mapping the theories of preeclampsia: the role of homocysteine. *Obstet Gynecol* 2005;105:411-25.

Milman N, Bergholt T, Byg K, Eriksen L, Hvas A. Reference intervals for haematological variables during normal pregnancy and postpartum in 434 healthy Danish women. *Eur J Haematol* 2007;79:39-46.

Milman N, Byg K, Hvas A, Bergholt T. Erythrocyte folate, plasma folate and plasma homocysteine during normal pregnancy and postpartum: a longitudinal study comprising 404 Danish women. *Eur J Haematol* 2006;76:200-5.

Missfelder-Lobos H, Teran E, Lees C, Albaiges G, Nicolaides K. Platelet changes and subsequent development of pre-eclampsia and fetal growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:443-8.

Moldenhauer JS, Stanek J, Warshak C, Koury J, Sibai B. The frequency and severity of placental findings in women with preeclampsia are gestational age dependent. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1173-7.

Molloy AM, Scott J. Microbiological assay for serum, plasma and red cell folate using cryopreserved microtiter plate method. *Methods Enzymol* 1997;281:43-53.

Molloy AM, Mills JL, Cox C, Daly SF, Conley M, Brody LC, Kirke PN, Scott JM, Ueland PM. Choline and homocysteine interrelations in umbilical cord and maternal plasma at delivery. *Am J Clin Nutr* 2005;82:836-42.

Molloy AM, Mills J, Kirke P, Whitehead A, Weir D, Scott JM. Whole blood folate values in subjects with different methylentetrahydrofolate reductase genotype: differences between the radioassay and microbiological assay. *Clin Chem* 1998;44:186-88.

Molloy AM, Mills J, McPartkin J, Kirke P, Scott JM, Daly S. Maternal and fetal plasma homocysteine concentrations at birth: the influence of folate, vit B12, and the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase 677C->T variant. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:499-503.

Morris R, Cossen J, Langejans M, Robson J, Riet G, Mol B, van der Post JA, Khan KS. Serum screening with Down's syndrome markers to predict pre-eclampsia and small for gestational age: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008;8:33. doi:10.1186/1471-2393-8-33.

Morris R, Malin G, Robson S, Kleijnen J, Zamora J, Khan K. Fetal umbilical artery Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in a high-risk population: systematic review and bivariate meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:135-42.

Mossman H. Comparative morphogenesis of the fetal membranes and accessory uterine structures. *Contrib Embryol* 1937;26:129-246.

MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131-7.

Murphy M. Homocysteine: biomarker or cause of adverse pregnancy outcome? *Biomarkers Med* 2007 (b);1:145-57.

Murphy M, Fernández-Ballart J. Homocysteine in pregnancy. *Adv Clin Chem* 2011;53:105-37.

Murphy M, Molloy A, Ueland P, Fernandez-Ballart J, Schneede J, Arija V, Scott JM. Longitudinal study of the effect of pregnancy on maternal and fetal cobalamin status in healthy women and their offspring. *J Nutr* 2007 (a);137:1863-7.

Murphy M, Scott JM, Fernandez-Ballart J. Pregnancy-related decrease in total plasma homocysteine. *Am. J Clin Nutr* 2003;77:993.

Murphy M, Scott J, Arija V, Molloy A, Fernandez-Ballart J. Fetal homocysteine and birth weight are affected by maternal homocysteine before conception and through pregnancy. *Clin Chem* 2004;50 (8):1406-12.

Murphy M, Scott J, McPartlin J, Fernández-Ballart J. The pregnancy-related decrease in fasting plasma homocysteine is not explained by folic acid supplementation, hemodilution, or a decrease in albumin in a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 2002;76:614-9.

Murphy M, Scott J, Molloy A, Arija V, Fernandez-Ballart J. Association between estradiol and homocysteine fluctuations during pregnancy. *J Inher Metab Dis* 2003;26 (supple 1):34.

Nahar S, Mascie-Taylor C, Begum A. Maternal anthropometry as a predictor of birth weight. *Public Health Nutr* 2007;10:965-70.

Neilson J. Symphysis-fundal height measurement in pregnancy. *Cochrane database Syst Rev* 2000; (CD000944).

Neilson J. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane database Syst Rev* 2000; (2), CD000182.

Norwitz E, Schust D, Fisher S. Implantation and the survival of early pregnancy. *N Eng J Med* 2001;345:1400-8.

Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, Hussein Y, Kusanovic J, Yeo L, Kim CJ, Hassan SS. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late onset preeclampsia. *J Perinat Med* 2011;39:641-652.

Okumura K, Tsukamoto H. Folate in smokers. *Clin Chim Acta* 2011;412:521-6.

Onalan R, Onalan G, Gunenc Z, Karabulut E. Combining 2nd-trimester maternal serum homocysteine levels and uterine artery Doppler for prediction of preeclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *Gynecol Obstet Invest* 2006;61:142-8.

Oros D, Figueras F, Cruz-Martínez R, Meler E, Munmany M, Gratacós E. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small for gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:191-5.

Osol G, Mandala M. Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy. *Physiology (Bethesda)* 2009;24:58-71.

Owen P, Murphy J, Farrell T. Is there a relationship between estimated fetal weight and umbilical artery Doppler impedance indices? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:157-9.

Ozcan T Pressman EK. Imaging of the placenta. *Ultrasound Clin* 2008;3:13-22.

Paasche-Roland MC, Friis C, Voldner N, Godang K, Bollerslev J, Haugen G, Henriksen T. (2012) Fetal growth versus birthweight: the role of placenta versus other determinants. *PLoS ONE* 7(6): e39324. doi:10.1371/journal.pone.0039324.

Pagan K, Hou J, Goldenberg R, Cliver S, Tamura T. Mid-pregnancy serum homocysteine and B-vitamin concentrations and fetal growth. *Nutr Res* 2002;22:1133-41.

Papageorghiou AT. Predicting and preventing pre-eclampsia - where to next? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:367-70.

Papageorghiou AT, Yu C, Bindra R, Pandis G, Nicolaides K. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:441-9.

Papageorghiou AT, To M, Yu C, Nicolaides K. Repeatability of measurement of uterine artery pulsatility index using transvaginal color Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:456-9.

Papageorghiou AT, Yu C, Cicero S, Bower S, Nicolaides K. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonat Med* 2002;12:78-88.

Papageorghiou AT, Yu C, Erasmus I, Cuckle H, Nicolaides K. Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. *BJOG* 2005;112:703-9.

Park BH, Kim YJ, Park JS, Lee HY, Ha EH, Min JW, Park HS. Folate and homocysteine levels during pregnancy affect DNA methylation in human placenta. *J Prev Med Public Health* 2005;38:437-42.

Parra-Cordero M, Lees C, Missfelder-Lobos H, Seed P, Harris C. Fetal arterial and venous Doppler pulsatility index and time averaged velocity ranges. *Prenat Diagn* 2007;27:1251-7.

Peña-Rosas J, De-Regil L, Dowswell T, Viteri F. (2012). Daily oral iron supplementation during pregnancy. Review. *Cochrane Database Syst Rev*;12, CD004736. DOI:10.1002/14651858.CD004736.pub4. Review.

Pijnenborg R, Vercruyse L, Brosens I. Deep placentation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2011;25:273-85.

Pijnenborg R, Vercruyse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta* 2006;27:939-58.

Plasencia W, Barber M, Alvarez E, Segura J, Valle L, García-Hernández J. Comparative study of transabdominal and transvaginal uterine artery Doppler pulsatility indices at 11-13+6 weeks. *Hypertens Pregnancy* 2011;30:414-20.

Practice Bulletin no.134. Fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2013;121:1122-33.

Prefumo F, Sebire NJ, Thilaganathan B. Decreased endovascular trophoblast invasion in first trimester pregnancies with high-resistance uterine artery Doppler indices. *Human Reproduction* 2004;19:206-9.

Proctor L, Toal M, Keating S, Chitayat D, Okun N, Windrim R, Smith GC, Kingdom JC. Placental size and the prediction of severe early-onset intrauterine growth restriction in women with low pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:274-82.

Ptak G, D'Agostino A, Toschi P, Fidanza A, Zacchini F, Czernik M, Monaco F, Loi P. Post-implantation mortality of in vitro produced embryos is associated with DNA methyltransferase I dysfunction in sheep placenta. *Hum Repr* 2012;28:298-305.

Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, Johnston C, Engbaek F, Schneede J, McPartlin C., Scott JM. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: An expert opinion. *Clin Chem* 2004;50:3-32.

Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2002;99:490-6.

Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 1997;386:671-4.

Rizzo G, Capponi A, Pietrolucci M, Capece A, Arduini D. First trimester placental volume and vascularization measured by 3-Dimensional Power Doppler sonography in pregnancies with low serum pregnancy-associated plasma protein A levels. *J Ultrasound Med* 2009;28:1615-22.

Robert Peter J, Ho J, Valliapan J, Sivasangari S. (2012). Symphysial fundal height (SFH) measurement in pregnancy for detecting abnormal fetal growth. *Cochrane database of systematic reviews* (Issue 7):Art N°.CD008136.DOI:10.1002/14651858.CD008136.pub2.

Robert Peter J, Ho J, Valliapan J, Sivasangari S. (2012). Symphysial fundal height (SFH) measurement in pregnancy for detecting abnormal fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev*;11 (7):CD008136.

Robinson H, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "Crown-Rump Length" measurements. *BJOG* 1975;82:702-10.

Rodríguez-Bernal C, Rebagliato M, Iñíguez C, Vioque J, Navarrete-Muñoz E, Murcia M, Bolumar F, Marco A, Ballester F. Diet quality in early pregnancy and its effects on fetal growth outcomes: the Infancia y Medio Ambiente (Childhood and Environment) Mother and Childs Cohort Study in Spain. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1659-66.

Rogers J. Tobacco and pregnancy. *Reprod Tox* 2009;28:152-60.

Romero R. Timing the delivery of the preterm severely growth-restricted fetus: venous Doppler, cardiotocography or the biophysical profile? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:118-21.

Romero R, Kusanovic J, Chaiwoeapongsa T, Hassan S. Placental bed disorders in preterm labor, preterm PROM, spontaneous abortion and abruptio placentae. *Best Pract Res Cl Ob* 2011;25:313-27.



Romundstad P, Davey Smith G, Nilsen T, Vatten L. Associations of prepregnancy cardiovascular risk factors with the offspring's birth weight. *Am J Epidemiol* 2007;166:1359-64.

Ronnenberg A, Goldman M, Chen D, Aitken I, Selhub J, Xu X. Preconception homocysteine and B vitamin and birth outcomes in Chinese women. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1385-91.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. (2002). Guideline No.31. The investigation and management of the Small-for-gestational-age fetus. 1-16.

Rumbolz W, McGoogan L. Placental insufficiency and the small under nourished full term infant. *Obstet Gynecol* 1953;1:294-301.

S.E.G.O. (2006). Protocolo "Trastornos Hipertensivos del Embarazo". [www.sego.es/publicaciones/protocolos](http://www.sego.es/publicaciones/protocolos) .

S.E.G.O. (2009). Protocolo "Crecimiento Intrauterino Restringido". [www.sego.es/publicaciones/protocolos](http://www.sego.es/publicaciones/protocolos) .

S.E.G.O. (2006). Protocolo: "Asistencia a la gestante diabética". [www.sego.es/protocolos/obstetricia](http://www.sego.es/protocolos/obstetricia) .

Saigal S, Doyle L. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008;371:261-9.

Santamaria R, Verdú L, Martín C, García G. (1998). Tablas españolas de pesos neonatales. <http://www.menarini.es/profesionales-de-la-salud/utilidades-profesionales/3073-tablas-espanolas-de-pesos-neonatales.html>.

Sarmiento A, Casasbuenas A, Rodriguez N, Angarita A, Sarmiento P, Sepulveda W. First trimester uterine artery Doppler velocimetry in the prediction of birth weight in a low-risk population. *Prenat Diagn* 2013;33:21-4.

Scholl T, Johnson W. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Nutr* 2000;71:1295S-303S.

Schwarze A, Nelles I, Krapp M, Friedrich M, Schmidt Axt-Fliedner R. Doppler ultrasound of the uterine artery in the prediction of severe complications during low-risk pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271:46-52.

Sciscione A, Hayes E. Uterine artery Doppler flow studies in obstetric practice. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:121-6.

Sciscione A, Gorman R, Callan N. Adjustment of birth weight standards for maternal and infant characteristics improves the prediction of outcome in the small-for-gestational-age infant. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:544-8.

Scott K, Usher R. Fetal malnutrition: its incidence, causes and effect. *Am J Obstet Gynecol* 1966;94:951-63.

Shaw G, Carmichael S, Nelson V, Selvin S, Schaffer D. Occurrence of low birthweight and preterm delivery among California infants before and after compulsory food fortification with folic acid. *Public Health Rep* 2004;119:170-3.

Simonazzi G, Curti A, Cattani L, Rizzo N, Pilu G. Outcome of severe placental insufficiency with abnormal umbilical artery Doppler prior to fetal viability. *BJOG* 2013;120:754-7-doi:10.1111/1471-0528.12133. Epub 2013 Jan 15.

Simpson W. A preliminary report in cigarette smoking and the incidence of prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 1957;73:807-15.

Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Child* 1976;51:944-50.

Smithells R, Sheppard S, Schorah C, Seller MJ, Nevin NC, Harris R, Read AP, Fielding DW. Possible prevention of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Lancet* 1980;1:339-40.

Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:300-8.

Sparks T, Cheng Y, McLaughlin B, Esakoff T, Caughey A. Fundal height: a useful screening tool for fetal growth? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:708-12.

Spinillo A, Bergante C, Gardella B, Mainini R, Montanari L. Interaction between risk factors for fetal growth retardation associated with abnormal umbilical artery Doppler studies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:431-5.

Stampalija T, Gyte G, Alfirevic Z. (2010). Utero-placental Doppler ultrasound for improving pregnancy outcome (Review). *Cochrane Database for Systematic Review*;9,:Art.No.:CD008363. DOI:10.1002/14651858.cd008363.

Stegers-Theunissen R, Van Iersel C, Peer P, Nelen W, Steegers E. Hyperhomocysteinemia, pregnancy complications, and the timing of investigation. *Obstet Gynecol* 2004;104:336-43.

Steer P. The management of large and small for gestational age fetuses. *Semin Perinatol* 2004;28:59-66.

Stoknes M, Andersen G, Dahlseng M, Skranes J, Salvesen K, Irgens L, Kurinczuk JJ, Vik T. Cerebral palsy and neonatal death in term singletons born small for gestational age. *Pediatrics* 2012;130:e1629-35.

Subtil D, Goeusse P, Houfflin-Dabarge V, Puech F, Lequien P, Breart G, Uzan S, Quandalle F, Delcourt YM, Malek YM; Essai Régional Aspirine Mère-Enfant (ERASME) Collaborative Group. Randomised comparison of uterine artery Doppler and aspirine (100mg) with placebo in nulliparous women: the Essai Régional Aspirine Mère-Enfant study (Part 2). *BJOG* 2003;110:485-91.

Sutter M, Anders A, Aagaard K. Maternal smoking as a model for environmental epigenetic changes affecting birthweight and fetal programming. *Mol Hum Reprod* 2013;19:1-6.

Takimoto H, Mito N, Umegaki K, Ishiwaki A, Kusama K, Abe S, Yamawaki M, Fukuoka H, Ohta C, Yoshiike N. Relationship between dietary folate intakes, maternal plasma total homocysteine and B-vitamins during pregnancy and fetal growth in Japan. *Eur J Nutr* 2007;46:300-6.

Tamura T, Picciano M. Folate and human reproduction. *Am J Clin Nutr* 2006;83:993-1016.

Thomberg E, Thiringer K, Odeback A, Milsom I. Birth asphyxia: incidence, clinical course and outcome in a Swedish population. *Acta Paediatr* 1995;84:927-32.

Thompson;R, Trudinger B. Doppler waveform pulsatility index and resistance, pressure and flow in the umbilical placental circulation: an investigation using a mathematical model. *Ultrasound Med Biol* 1990;16:449-58.

Thompson J, Clark P, Becroft D, Pattison N, Glavish N, Pryor JE, Wild CJ, Rees K, Mitchell EA. Risk factors for small-for-gestational-age babies: the Auckland Birthweight Collaborative Study. *J Paediatr Child Health* 2001;37:369-75.

Thornton J, Hornbuckle;J, Vail A, Spiegelhalter D, Levene M. Infant wellbeing at 2 years of age in the growth restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:513-20.

Thuring A, Marsal K, Laurini R. Placental ischemia and changes in umbilical and uteroplacental arterial and venous hemodynamics. *J. Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:750-5.

Timmermans S, Steegers-Theunissen R, Vujkovic M, Den Breeijen H, Russcher H, Lindemans J, Mackenbach J, Hofman A, Lesaffre EE, Jaddoe VV, Steegers EA. The Mediterranean diet and fetal size parameters: The Generation R Study. *Br J Nutr* 2012;108:1399-409.

Todros T, Piccoli E, Rolfo A, Cardaropoli S, Guiot C, Gaglioti P, Oberto M, Vasario E, Caniggia I. Review: Feto-placental vascularization: a multifaceted approach. *Placenta* 2011;25:S165-S169.

Tsitsiou E, Sibley C, D'Souza S, Catanescu O, Jacobsen D, Glazier J. Homocysteine transport by systems L, A and y+L across the microvillous plasma membrane of human placenta. *J Physiol* 2009;587:4001-13.

Turan O, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, Nicolaidis KH, Harman CR, Baschat AA. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:160-7.

Ubeda N, Reyes L, González-Medina A, Alonso-Aperte E, Varela-Moreiras G. Physiologic changes in homocysteine metabolism in pregnancy: a longitudinal study in Spain. *Nutrition* 2011;27:925-30.

Ueland PM Vollset SE. Homocysteine and folate in pregnancy (ed). *Clin Chem* 2004;50:1293-5.

Ulvik A, Ebbing M, Hustad S, Midttun;O, Nygard O, Vollset SE, Bonaa KH, Nordrehaug JE, Nilsen DW, Schirmer H, Ueland PM. Long- and short-term effects of tobacco smoking on circulating concentrations of B vitamins. *Clin Chem* 2010;56:755-63.

Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:290.e1.

doi:10.1016/j.ajog.2013.02.007.

Uusküla L, Rull K, Nagirnaja L, Laan M. Methylation allelic polymorphism (MAP) in chorionic gonadotropin b5 (CGB5) and its association with pregnancy success. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E199-207.

Valero de Bernabé J, Soriano T, Albadalejo R, Juarranz M, Calle M, Martínez D, Dominguez-Rojas V. Risk factors for low birth weight: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;116:3-15.

Velensise H, V. B. (2001). Maternal diastolic function in asymptomatic pregnant women with bilateral notching of the uterine artery waveform at 24 weeks' gestation: a pilot study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:450-5.

Villa P, Kajantie E, Räikkönen K, Pesonen A.-K, Hämäläinen E, Vainio M, Taipale P, Laivuori H; PREDO Study group. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and meta-analysis of randomised trials. *BJOG* 2013;120:64-74.

Vollset S, Refsum H, Irgens L, Emblem BM, Tverdal A, Gjessing HK, Monsen AL, Ueland PM. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes; the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 2000;71:962-8.

vonBeckerath A.-K, Kollmann M, Rotky-Fast C, Karpf E, Lang U, Klaritsch P. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:130.e1-6.

Vujkovic M, Steegers E, Looman C, Ocke M, van der Spek P, Steegers-Theunissen R. The maternal Mediterranean dietary pattern is associated with a reduced risk of spina bifida in the offspring. *BJOG* 2009;116:408-15.

Walker D, Marlow N, Upstone L, Gross H, Hornbuckle J, Vail A, Wolke D, Thomson JG. The Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): long-term outcomes in a randomized trial of timing of delivery in fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(1):34.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2010.09.019. Epub 2010 Nov 5.

Walker M, Smith G, Perkins S, Keeley E, Garner P. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:660-4.

Walker N, Fisher-Walker C, Bryce J, Bahl R, Cousens S. Standards for Cherg review of intervention effects on child survival. *Int. J. Epidemiol* 2010;39 (Suppl 1):i21-31.

Weir D, Scott JM. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular and related disease: nutritional implications. *Nutr Res Rev* 1998;11:311-38.

Welch G, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Eng J Med* 1998;338:1042-50.

Whiting P, Rutjes A, Reitsma J, Bossuyt P, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:25.

Whitley GSJ, Cartwright JE. Trophoblast-mediated spiral artery remodelling: a role for apoptosis. *J Anat* 2009;215:21-6.

WHO /UNICEF. (2004). *Low birthweight. country, regional and global estimates*.

Wilson J, Jungner G. (Geneva 1968). Principles and practice of screening for disease. *World Health Organization*.

World Health Organization. (1995). Expert Committee Report: physical status: the use and interpretation of anthropometry. Technical Report Series 854. *Geneva, Switzerland*.

World medical association declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *JAMA* 1997;277:295-6.

Yu CKH, Lakasing L, Papageorghiou T, Spencer K, Nicolaides K. Uterine artery Doppler and mid-trimester maternal plasma homocysteine in subsequent pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;16:134-9.

Yu CKH, Papageorghiou T, Parra M, Palma Dias R, Nicolaides K. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:233-9.

Zhong Y, Tuuli M, Odibo A. First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn* 2010;30:293-308.



CONTRIBUCIÓ  
CIENTÍFICA

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

CONTRIBUCIÓ DE L'ESTAT NUTRICIONAL MATERN I DE LA FUNCIO PLACENTÀRIA SOBRE EL DESENVOLUPAMENT DEL RETARD  
DE CREIXEMENT INTRAUTERÍ

Pere Caballé Busquets

Dipòsit Legal: T.79-2014

## COMUNICACIONS

Effect of blocking and binding folate receptor autoantibodies on folate status during pregnancy. Berrocal-Zaragoza MI, Cavallé-Busquets P, Fernández-Ballart JD, Quadros EV, Sequeira JM, Murphy MM. Abstract. 9<sup>th</sup> International Conference Homocysteine and one-carbon metabolism. Dublin. 2013.

The effects of the MTRR 66 A>G and MTRR 524 C>T polymorphisms on homocysteine during pregnancy vary depending on riboflavin and cobalamin status. García-Minguillán Carlos J, Fernández-Ballart JD, Cavallé-Busquets P, Ballesteros M, Bueno O2, Berrocal-Zaragoza MI, Solé-Navais P, Meyer K, Ueland PM and Murphy MM. Abstract. 9<sup>th</sup> International Conference Homocysteine and one-carbon metabolism. Dublin. 2013.

The effect of the MTHFR 677C>T polymorphism on red cell folate during pregnancy is reduced by first trimester folic acid supplementation. Olalla Bueno, Pere Cavallé-Busquets, Joan D Fernandez-Ballart, Monica Ballesteros, Maria Isabel Berrocal-Zaragoza, Judith Salat-Batlle, Silvia Fernández-Roig, Carlos J Garcia-Minguillan, Pol Solé Navais, Michelle M Murphy. Abstract. IUNS - 20th International Congress of Nutrition, Granada, September 2013

Riboflavin status is inversely associated with homocysteine and determines the effect of the MTHFR 677 C>T polymorphism on homocysteine during pregnancy. Carlos J Garcia-Minguillan, Pere Cavallé-Busquets, Joan D Fernandez-Ballart, Monica Ballesteros, Maria Isabel Berrocal-Zaragoza, Olalla Bueno, Pol Solé Navais, Michelle M Murphy. Abstract. IUNS - 20th International Congress of Nutrition, Granada, September 2013

Low riboflavin (B2) status is associated with higher homocysteine during pregnancy and is a risk factor for gestational hypertension in a longitudinal study. Murphy M, Garcia-Minguillan CJ, Cavallé-Busquets P, Fernández-Roig S, Bueno O, Ueland PM et al., FASEB-SRC – Folic acid, cobalamin and one carbon metabolism. Crete (Greece). 2012.

Elevated tHcy during early pregnancy increases the risk of impaired placental vascular function and of intrauterine growth retardation. Pere Cavallé-Busquets, Monica Ballesteros, Joan Fernandez-Ballart, Judith Salat-Batlle, Carlos J García-Minguillán, Silvia Fernandez-Roig, Per Magne Ueland, Klaus Meyer, Åse Fredriksen, Øivind Midttun, Michelle Murphy. 8th International Conference on Homocysteine Metabolism. Lisboa June 2011

Pregnancy cobalamin status is impaired in the presence of the MTRR 524C>T polymorphism but not the TCII 776C>G polymorphism. Judith Salat-Batlle, Pere



Cavallé-Busquets, Mónica Ballesteros, Joan Fernández-Ballart, Olalla Bueno, Sílvia Fernández-Roig, Per Magne Ueland, Klaus Meyer, Oivind Midttun, Åse Fredriksen, Michelle Murphy. 8th International Conference on Homocysteine. Lisbon (Portugal). 2011.

Fluctuations in cobalamin status indicators during pregnancy and cord cobalamin status. J.Salat-Batlle, MM.Murphy, P.Cavallé-Busquets, G.Albaigés, MI.Berrocal-Zaragoza, S.Fernàndez-Roig, PM.Ueland, O.Midttun, JD.Fernandez Ballart. 7<sup>th</sup> International Conference on Homocysteine Metabolism. Prague. 2009.

Maternal and cord blood folate status are not impaired by folate receptor autoantibody presence during pregnancy. MI.Berrocal-Zaragoza, MM.Murphy, P.Cavallé-Busquets, J.Salat-Batlle, S.Fernàndez-Roig, PM.Ueland, O.Midttun, EV.Quadros, JM.Sequeira, JD.Fernandez Ballart. 7<sup>th</sup> International Conference on Homocysteine Metabolism. Prague. 2009.

## PUBLICACIONS

Sílvia Fernàndez-Roig, Pere Cavallé-Busquets, Joan D Fernandez-Ballart, Monica Ballesteros, Maria Isabel Berrocal-Zaragoza, Judith Salat-Batlle, Per M Ueland, and Michelle M Murphy. Low folate status enhances pregnancy changes in plasma betaine and dimethylglycine concentrations and the association between betaine and homocysteine. *Am J Clin Nutr* 2013;97(6):1252-9. "Pubcast" derivat d'aquesta publicació: <http://www.scivee.tv/node/58824>.

Aranda N, Ribot B, Viteri F, Cavallé P, Arija V. Predictors of haemoconcentration at delivery: association with low birth weight. *Eur J Nutr.* 2013; 52: 1631-9. doi: 10.1007/s00394-012-0468-4. Epub 2012 Dec 18.

MI. Berrocal-Zaragoza, JD. Fernandez-Ballart, MM. Murphy, P. Cavallé-Busquets, JM. Sequeira, and EV. Quadros. Association between blocking folate receptor autoantibodies and subfertility. *Fertil Steril.*2009;91(4 Suppl):1518-21. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.104. Epub 2008 Oct 23.



# ANNEXOS

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

CONTRIBUCIÓ DE L'ESTAT NUTRICIONAL MATERN I DE LA FUNCIO PLACENTÀRIA SOBRE EL DESENVOLUPAMENT DEL RETARD  
DE CREIXEMENT INTRAUTERÍ

Pere Caballé Busquets

Dipòsit Legal: T.79-2014

## Annex 1: *Consentiment informat.*

### DOCUMENT DE CONSENTIMENT INFORMAT

El/La .....

Informa al Sr./Sra.....

de la existència d'un projecte de investigació sobre marcadors de CIR (retràs de creixement intrauterí) i li demana la seva participació.

#### **Contribució de l' estat nutricional materna i de la funció placentària sobre el desenvolupament del C.I.R.**

L'objectiu d'aquest projecte és estudiar uns 'marcadors de risc' que se sospita que poden estar involucrats en el desenvolupament del CIR, una condició que afecta uns 100 embarassos cada any en la província de Tarragona. Donat que en part es tracta d'un estudi de l'estat nutricional matern i del creixement fetal, serà necessari que realitzem més proves analítiques de les mostres de sang que es recullen rutinàriament al llarg de l'embaràs. És a dir a les 8-12 setmanes, 15 setmanes, 24-27 setmanes, 34-36 setmanes, i en el moment del part. També serà necessari treballar amb les dades recollides a partir de les entrevistes mèdiques que vostè realitza al llarg de l' embaràs. Després de fer les anàlisis i avaluar els tests s'investigarà la correlació entre les diferents dades obtingudes.

La participació en l'estudi no suposa cap risc ni per la mare ni pel fetus, que no sigui el derivat de l'extracció de sang.

El benefici de l'estudi es aprofundir en el coneixement de les causes del desenvolupament del CIR en la nostra població, amb la finalitat de poder establir les pautes per minimitzar el risc de desenvolupar aquesta patologia. A curt termini no se preveu que dels resultats obtinguts per l' estudi es puguin beneficiar els participants, sí no que seran uns resultats dels quals es beneficiarà en un futur tota la població.

Els investigadors de la Facultat de Medicina son els responsables del estudi i per tant de les mostres i de les dades, però poden establir col·laboracions científiques amb altres institucions acadèmiques o empreses privades. En el cas de les empreses privades, podria ser que obtinguin beneficis econòmics derivats dels descobriments que se fan amb aquestes mostres. La col·laboració amb d'altres institucions pot suposar que se cedeix part de la mostra, procediment que se farà sota les normes de confidencialitat i seguretat que li hem explicat.

L'equip investigador garanteix la confidencialitat respecte la identitat del participant i també que la mostra i els resultats derivades de la investigació seran utilitzats per la finalitat descrita i no per altres.

He sigut informat de la naturalesa de l' estudi que es resumeix en aquest full, he pogut fer preguntes per aclarir les meves dubtes i finalment he pogut prendre liberalment la decisió de participar, saben que la decisió no afecta a la meva atenció en els centres hospitalaris implicats i que puc retirar-me de l'estudi en qualsevol moment.

	Nom i cognoms	Data	Firma
Pacient		/ /	
Informant		/ /	

## Annex 2. Enquesta sobre hàbits i estil de vida. (1r trimestre)

Nom:

Data:

### ENQUESTA 1 SOBRE HÀBITS I ESTIL DE VIDA

ANOTI LES RESPOSTES EN LES ESPAIS CORRESPONENTS A CADA PREGUNTA.  
 Aquestes dades serviran a la Universitat Rovira i Virgili per fer un estudi comparatiu entre diferents poblacions. En els resultats mai apareixerà el seu nom.

### ÚS DE SUPLEMENTS DE VITAMINES / MINERALS

Per diferents motius, els suplementes de vitamines i minerals recomanats no es prenen sempre: per oblit, per sentiment de que no són necessaris, perquè em trobo bé, perquè donen molèsties, etc. Si us plau, contesti sincerament aquestes preguntes per ajudar-nos a valorar la realitat del seguiment dels suplementes.

- Ha pres per iniciativa pròpia o receptat per un metge algun tipus de suplement vitamínic / mineral?

Mai n'he pres  Si n'he pres

En el cas que sí, indiqui el nom del preparat i les vegades que ho ha pres habitualment marcant el quadrat. Marqui un quadrat per cada mes de l'embaràs que ho ha pres.

Exemple, una dona que ha pres cada dia àcid fòlic durant els primers 3 mesos, proposaria...

Nom del preparat	¿Quantes vegades a la setmana?	Mesos de l'embaràs				
		1	2	3	4	5
ÀCID FÒLIC Quin? : FOLIDOCE	<input checked="" type="checkbox"/> Cada dia	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> La majoria dels dies (4-6 vegades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Alguns dies (1-3 vegades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom del preparat	Quantes vegades a la setmana?	Mesos de l'embaràs				
		1	2	3	4	5
ÀCID FÒLIC Quin?: _____	<input type="checkbox"/> Cada dia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> La majoria dels dies (4-6 vegades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Alguns dies (1-3 vegades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FERRO Quin?: _____	<input type="checkbox"/> Cada dia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> La majoria dels dies (4-6 vegades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Alguns dies (1-3 vegades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MULTI-VITAMINES Quin?: _____	<input type="checkbox"/> Cada dia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> La majoria dels dies (4-6 vegades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Alguns dies (1-3 vegades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Va prendre àcid fòlic en els 3 mesos abans de quedar-se embarassada? Sí  No
- Va prendre ferro en els 3 mesos abans de quedar-se embarassada? Sí  No

### ESMORZAR (durant l'embaràs)

	Sí	No
Té el costum d'esmorzar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Esmorza cereals inflats habitualment (p.ex. tipus Kelloggs / Nestlé etc) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pren cafè amb cafeïna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pren cafè descafeïnat ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

NOM:

DATA:

**TABAC**

- És fumadora passiva (exposada al fum de tabac habitualment (a casa o a la feina) ?  
 Sí  No
- És fumadora activa ?  
 Sí  No

Només per fumadores en els últims 5 anys

	0 cigs/dia	1-5 cigs/dia	6-10 cigs/dia	> 10 cigs/dia
Actualment fumo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fumava durant els 12 mesos abans de l'embaràs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	0 a 3 mesos	3 a 6 mesos	Més de 6 mesos
Deixat durant l'embaràs durant els mesos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**ALCOHOL**

	Mai / ocasionalment	< 3 copes / setmana	Cada dia com aperitiu i/o amb els àpats	> 7 copes / setmana
Actualment bec alcohol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En els 12 mesos abans de l'embaràs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	0 a 3 mesos	3 a 6 mesos	Més de 6 mesos
Deixat durant l'embaràs durant els mesos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Ha pres algun altre tipus de substància tòxica (p.ex. marihuana, cocaïna, heroïna, etc...) en els últims 5 anys?  
 Sí  No

En el cas de que sí hagi pres alguna substància tòxica, especifiqui quines:

	Ocasionalment	Regularment
Actualment prenc substàncies tòxiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En els 12 mesos abans de l'embaràs prenia subst. tòxiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	0 a 3 mesos	3 a 6 mesos	Més de 6 mesos
Deixat durant l'embaràs durant els mesos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom:

Data:

### **ACTIVITAT FÍSICA (durant l'embaràs)**

- Quina activitat física fa en el treball, estudi o feina de casa?
  - El meu treball és bàsicament d'estar asseguda i caminar poc (estudiant, docent, conductora de vehicles, dependenta, administrativa) .....
  - Al meu treball camino força però no faig cap esforç vigorós (mestressa de casa, fàbrica, venedora, carterà...) .....
  - El meu treball és bàsicament de molta activitat física (esportista.) .....
  
- Quina activitat feu en el temps de lleure?  
*Si varia amb l'estació, escollir el grup més representatiu (només 1 grup).*
  - Lectura, televisió i activitats que no requereixin activitat física important .....
  - Caminar, anar amb bicicleta, jardineria (no s'inclou el transport d'anar i tornar del treball).....
  - Córrer, esquiar, gimnàstica, jocs de pilota o esports vigorosos regularment .....
  - Entrenament esportiu regular per competició .....
  
- Quants cops per setmana realitza les activitats referides en la pregunta anterior? \_\_\_\_\_
  
- Durant els últims 12 mesos

	Mai	Esporàdicament	Habitualment
Ha tingut el costum de prendre el Sol?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### **PLANIFICACIÓ DE L'EMBARÀS**

- Ha buscat / planificat aquest embaràs?    Sí     No
- Durant els 6 mesos abans de l'embaràs

	Cap	DIU	Anticonceptius orals	Pegat anticonceptiu	Anell vaginal	Preservatiu
Quin mètode d'anticonceptiu ha fet servir?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Cicles sense prendre anticonceptius abans de l'embaràs? \_\_\_\_\_  
 (Número de regles des de que va deixar de prendre anticonceptius fins que va quedar embarassada)

Nom:

Data:

### DADES SOCIODEMOGRÀFIQUES

- Quina és la seva feina en l'actualitat i quin nivell d'estudis ha completat

	Mare	Pare
Feina actual	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nivell d'estudis	Primaris sense finalitzar <input type="checkbox"/>	Primaris sense finalitzar <input type="checkbox"/>
	Primaris (ESO, EGB, ...) <input type="checkbox"/>	Primaris (ESO, EGB, ...) <input type="checkbox"/>
	Secundaris (BUP, Batxillerat, FP, ...) <input type="checkbox"/>	Secundaris (BUP, Batxillerat, FP, ...) <input type="checkbox"/>
	Superiors (Universitaris) <input type="checkbox"/>	Superiors (Universitaris) <input type="checkbox"/>
	No aplicable (Família monoparental) <input type="checkbox"/>	

- Nombre de persones que formen la unitat familiar (sense tenir present els pares) \_\_\_\_\_
- Ingressos nets anuals totals a la llar

**Exemple**, si la dona té un sou de 20000 €, l'home un de 18000€ i hi ha un avi que viu amb la família i rep una pensió de 6000 €

< 9000 €	>9000 € - 19000 €	>19000 € - 25000 €	>25000 € - 35000 €	> 35000 €
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

≤ 9000 €	>9000 € - 19000 €	>19000 € - 25000 €	>25000 € - 35000 €	> 35000 €
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anoti qualsevol dubte relacionat amb aquesta enquesta:



### Annex 3. Enquesta sobre hàbits i estil de vida..

NOM:

DATA:

#### ENQUESTA 2 SOBRE HÀBITS I ESTIL DE VIDA

ANOTI LES RESPOSTES EN LES ESPAIS CORRESPONENTS A CADA PREGUNTA.  
 Aquestes dades serviran a la Universitat Rovira i Virgili per fer un estudi comparatiu entre diferents poblacions. En els resultats mai apareixerà el seu nom.

#### ÚS DE SUPLEMENTS DE VITAMINES / MINERALS

Per diferents motius, els suplementes de vitamines i minerals recomanats no es prenen sempre: per oblit, per sentiment de que no són necessaris, perquè em trobo bé, perquè donen molèsties, etc. Si us plau, contesti sincerament aquestes preguntes per ajudar-nos a valorar la realitat del seguiment dels suplementes.

- Ha pres per iniciativa pròpia o receptat per un metge algun tipus de suplement vitamínic / mineral?

Mai n'he pres  Si n'he pres

En el cas que sí, indiqui el nom del preparat i les vegades que ho ha pres habitualment marcant el quadrat. Ompli en cada mes de l'embaràs que ho ha pres.

Exemple, una dona que ha pres la majoria dels dies ferro durant els mesos 6, 7, 8 i 9:

Nom del preparat	Quantes vegades a la setmana?	Mesos de l'embaràs			
		6	7	8	9
FERRO	<input type="checkbox"/> Cada dia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input checked="" type="checkbox"/> La majoria dels dies (4-6 vegades)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Quin?: FERPLEX	<input type="checkbox"/> Alguns dies (1-3 vegades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom del preparat	Quantes vegades a la setmana?	Mesos de l'embaràs			
		6	7	8	9
FERRO	<input type="checkbox"/> Cada dia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> La majoria dels dies (4-6 vegades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quin?: _____	<input type="checkbox"/> Alguns dies (1-3 vegades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ÀCID FÒLIC	<input type="checkbox"/> Cada dia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> La majoria dels dies (4-6 vegades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quin?: _____	<input type="checkbox"/> Alguns dies (1-3 vegades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MULTI-VITAMINES	<input type="checkbox"/> Cada dia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> La majoria dels dies (4-6 vegades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quin?: _____	<input type="checkbox"/> Alguns dies (1-3 vegades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Si ha deixat de prendre el ferro, per quin motiu o motius ha estat?

- Oblit  Li causava molèsties  
 No el considerava molt important per la salut  Altres (especificar) \_\_\_\_\_

#### **ESMORZAR (durant l'embaràs)**

	Sí	No
Té el costum d'esmorzar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Esmorza cereals inflats habitualment (p.ex. tipus Kelloggs / Nestlé etc) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pren cafè amb cafeïna ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pren cafè descafeïnat ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

NOM:

DATA:

### TABAC

- És fumadora passiva (exposada al fum de tabac habitualment (a casa o a la feina) ?  
 Sí  No
- És fumadora activa ?  
 Sí  No

Només per fumadores en els últims 5 anys

	0 cigs/dia	1-5 cigs/dia	6-10 cigs/dia	> 10 cigs/dia
Actualment fumo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fumava durant els 12 mesos abans de l'embaràs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	0 a 3 mesos	3 a 6 mesos	Més de 6 mesos
Deixat durant l'embaràs durant els mesos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### ALCOHOL

	Mai / ocasionalment	< 3 copes / setmana	Cada dia com aperitiu i/o amb els àpats	> 7 copes / setmana
Actualment bec alcohol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En els 12 mesos abans de l'embaràs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	0 a 3 mesos	3 a 6 mesos	Més de 6 mesos
Deixat durant l'embaràs durant els mesos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Ha pres algun altre tipus de substància tòxica (p.ex. marihuana, cocaïna, heroïna, etc...) en els últims 5 anys?  
 Sí  No

En el cas de que sí hagi pres alguna substància tòxica, especifiqui quines:

	Ocasionalment	Regularment
Actualment prenc substàncies tòxiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En els 12 mesos abans de l'embaràs prenia subst. tòxiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	0 a 3 mesos	3 a 6 mesos	Més de 6 mesos
Deixat durant l'embaràs durant els mesos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

NOM:

DATA:

### ACTIVITAT FÍSICA (durant l'embaràs)

- Quina activitat física fa en el treball, estudi o feina de casa?

- El meu treball és bàsicament d'estar asseguda i caminar poc (estudiant, docent, conductora de vehicles, dependent, administrativa) .....

- Al meu treball camino força però no faig cap esforç vigorós (mestressa de casa, fàbrica, venedora, carter...) .....

- El meu treball és bàsicament de molta activitat física (esportista.) .....

- Quina activitat feu en el temps de lleure?

*Si varia amb l'estació, escollir el grup més representatiu (només 1 grup).*

- Lectura, televisió i activitats que no requereixin activitat física important.....

- Caminar, anar amb bicicleta, jardineria (no s'inclou el transport d'anar i tornar del treball).....

- Córrer, esquiar, gimnàstica, jocs de pilota o esports vigorosos regularment.....

- Entrenament esportiu regular per competició .....

- Quants cops per setmana realitza les activitats referides en la pregunta anterior? \_\_\_\_\_

- Durant els últims 12 mesos

	Mai	Esporàdicament	Habitualment
Ha tingut el costum de prendre el Sol?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

NOM:

DATA:

**DADES SOCIODEMOGRÀFIQUES**  
**(NOMÉS SI NO HA CONTESTAT L'ENQUESTA 1)**

- Quina és la seva feina en l'actualitat i quin nivell d'estudis ha completat

	Mare	Pare
Feina actual	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Nivell d'estudis	Primaris sense finalitzar <input type="checkbox"/>	Primaris sense finalitzar <input type="checkbox"/>
	Primaris (ESO, EGB, ...) <input type="checkbox"/>	Primaris (ESO, EGB, ...) <input type="checkbox"/>
	Secundaris (BUP, Batxillerat, FP, ...) <input type="checkbox"/>	Secundaris (BUP, Batxillerat, FP, ...) <input type="checkbox"/>
	Superiors (Universitaris) <input type="checkbox"/>	Superiors (Universitaris) <input type="checkbox"/>
		No aplicable (Família monoparental) <input type="checkbox"/>

- Nombre de persones que formen la unitat familiar (sense tenir present els pares) \_\_\_\_\_
- Ingressos nets anuals totals a la llar

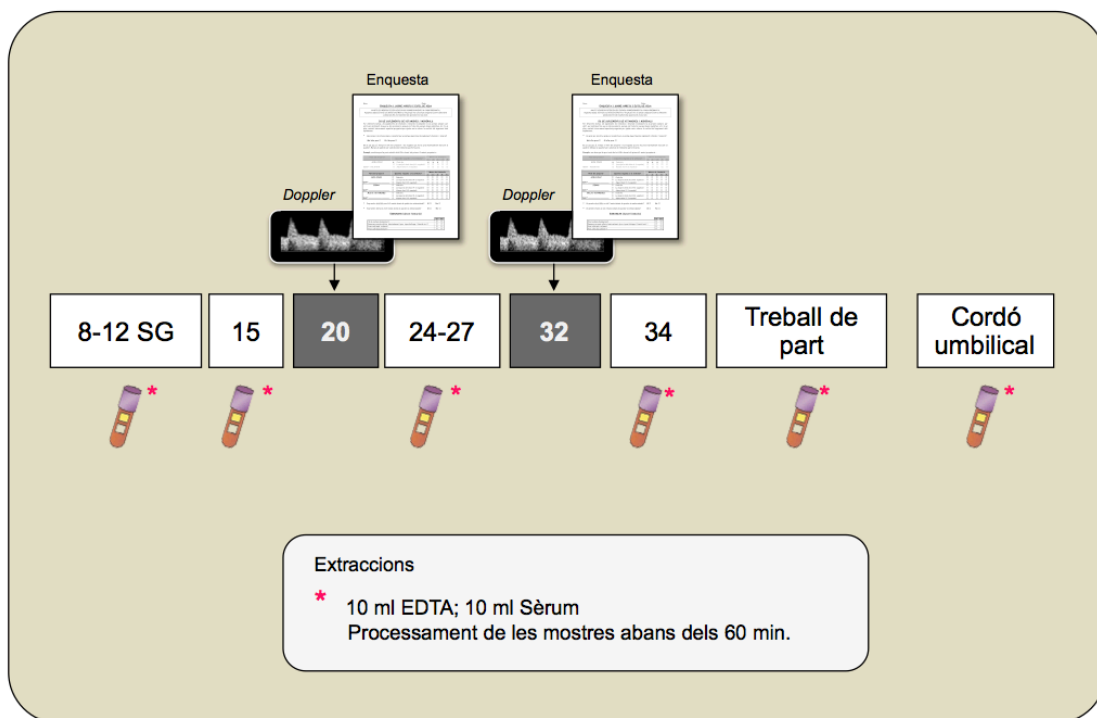
**Exemple**, si la dona té un sou de 20000 €, l'home un de 18000€ i hi ha un avi que viu amb la família i rep una pensió de 6000 €

< 9000 €	9000 € - 19000 €	19000 € - 25000 €	25000 € - 35000 €	> 35000 €
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

< 9000 €	>9000 € - 19000 €	>19000 € - 25000 €	>25000 € - 35000 €	> 35000 €
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anoti qualsevol dubte relacionat amb aquesta enquesta:

#### Annex 4: Programació de les determinacions sanguínies, enquestes i estudi Doppler de les participants



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

CONTRIBUCIÓ DE L'ESTAT NUTRICIONAL MATERN I DE LA FUNCIO PLACENTÀRIA SOBRE EL DESENVOLUPAMENT DEL RETARD

DE CREIXEMENT INTRAUTERÍ

Pere Caballé Busquets

Dipòsit Legal: T.79-2014