

Perinatal and neurodevelopmental outcome of late-onset growth restricted fetuses

Daniel Orós López

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

PhD THESIS
Programa de Doctorat en Medicina
Universitat de Barcelona

**Perinatal and neurodevelopmental outcome of
late-onset growth restricted fetuses**
***“Resultado perinatal y del neurodesarrollo en fetos con
retraso de crecimiento intrauterino de instauración
tardía”***

Doctorando: Daniel Orós López

Directores de Tesis:

Francesc Figueras Retuerta

Eduard Gratacós Solsona

Universitat de Barcelona

Divisió de Ciències de la Salut

Facultat de Medicina

Departament d'Obstetrícia i Ginecologia, Pediatria, Radiologia i Medicina
Física.

Programa de Doctorat de Medicina RD 1393/2007

Introducción

El retraso de crecimiento intrauterino es una de las patologías más graves del desarrollo fetal, asociándose con un incremento de la mortalidad intrauterina, mortalidad perinatal y prematuridad, siendo un conocido factor de riesgo para el desarrollo de déficits neurológicos durante la infancia y la adolescencia. Se considera “pequeños” a todos los fetos con un peso por debajo del percentil 10 para su edad gestacional y sexo. Pero no todos los fetos “pequeños” son verdaderos retrasos de crecimiento. La búsqueda de variables clínicas que nos ayuden a diferenciar los fetos “pequeños normales” de los “retrasos de crecimiento intrauterino” (RCIU) ha sido uno de los focos más activos de investigación en medicina fetal durante los últimos 20 años.

El aumento de las resistencias vasculares placentarias, expresado por la elevación del índice de pulsatilidad de la arteria umbilical (AU), es el criterio diagnóstico más aceptado. La introducción del Doppler de la AU ha demostrado mejorar el resultado perinatal y reducir la mortalidad perinatal. Actualmente se asume que los fetos con un peso por debajo del percentil 10 y un aumento de las resistencias vasculares placentarias son RCIU, siendo los fetos con una resistencia vascular placentaria normal, fetos pequeños normales, a los que denominamos “pequeños para edad gestacional” (PEG). Sin embargo recientes publicaciones han puesto en duda el valor de la arteria umbilical para definir cuando un feto pequeño tiene bajo riesgo, encontrando que los fetos PEG también presentan resultado perinatal subóptimo, así como una mayor incidencia de un amplio espectro de alteraciones sutiles del desarrollo cerebral que se pueden expresar como alteraciones del comportamiento, desordenes neuromusculares, problemas en el aprendizaje y alteraciones de la conducta. Si bien este déficit es leve en la mayoría de los casos, la alta prevalencia de los fetos PEG (6-7%)

Dado que la identificación de fetos PEG con formas más leves de RCIU no puede basarse solamente en el Doppler de la AU, el estudio de otros territorios

vasculares como las arterias uterinas materna (AuT), o de las arterias cerebral media (ACM) y cerebral anterior (ACA) podría mejorar la capacidad diagnóstica. Estudios en modelos animales han demostrado diversas alteraciones histopatológicas en el sistema nervioso central (SNC) atribuibles a alteraciones vasculares placentarias y fetales, tales como reducción en el número de neuronas y retraso en el crecimiento dendrítico y axonal a nivel de hipocampo y cerebelo. El daño crónico intrauterino se relaciona más con daño en el SNC que en el SN periférico (SNP), como se ha demostrado en ovejas comparando especímenes de nervio óptico con especímenes de nervio troclear. En humanos, se ha observado mayor susceptibilidad a la hipoxia crónica en el hipocampo, sistema límbico y lóbulo frontal, lo que condicionaría alteraciones en la memoria y en el posterior desarrollo neurológico del niño. Durante el proceso de adaptación fetal a la situación de hipoxia crónica propia de la restricción de crecimiento, se producen mecanismos de redistribución hemodinámica que conllevan un incremento de la vascularización cerebral, expresado por un descenso del índice de pulsatilidad (IP) de la arteria cerebral media. Hasta el 20% de los fetos PEG presentan una reducción del IP de la ACM, presentando resultados perinatales más pobres, así como con un mayor riesgo neuroconductual anormal al nacer y en dos años de edad.

Estudios recientes sugieren que la arteria cerebral anterior (ACA) podría ser un mejor predictor para los resultados neurológicos adversos que la ACM. La arteria cerebral anterior irriga las áreas corticales y subcorticales del lóbulo frontal y se ha descrito que una proporción de fetos PEG con Doppler de la ACM normal presentaban signos de vasodilatación en estudios Doppler de la ACA. Estudios sobre la evolución temporal de las arterias cerebrales en fetos RCIU con alteración de la AU, sugieren que la ACA presenta cambios vasodilatadores antes de la MCA. Además, estudios de perfusión tisular en los fetos con RCIU sugieren que el aumento de la perfusión frontal supone la respuesta cerebral más precoz ante situaciones de hipoxia crónica. El ratio cerebro-placentario (RCP) ($IP-ACM / IP-AU$) ha demostrado en tanto en modelos animales, como en investigación clínica en humanos ser más un marcador de riesgo perinatal por hipoxia crónica más sensible que sus componentes individuales por separado. Por otra parte, el hallazgo de un

estudio Doppler anormal de las arterias uterinas materna (AuT) en gestaciones con sospecha de restricción del crecimiento fetal, se correlaciona fuertemente con resultados adversos maternos y/o perinatales. Es estudio Doppler de la AuT parece ser comparable con la AU como predictor de resultados en fetos con RCIU.

Los estudios incluidos en este proyecto son parte de una línea de investigación sobre la circulación cerebral de los fetos con retraso de crecimiento, y su capacidad de predicción de daños neurológicos.

En el RCIU de inicio precoz, la secuencia de cambios en los índices de Doppler se ha descrito previamente. Sin embargo, estas tendencias longitudinales no se han investigado antes en fetos con RCIU de instauración tardía. Esta información es esencial para determinar si existe una base sólida para utilizar estos parámetros en el control del feto con RCIU de inicio tardío.

El primer proyecto tiene por objeto determinar las tendencias longitudinales y tipo de cambio de los índices de pulsatilidad Doppler de la arteria cerebral uterina, umbilical y cerebral media en fetos PEG inicio tardío desde el diagnóstico hasta el parto.

Muchos estudios han encontrado asociaciones entre los fetos con RCIU precoz y el desarrollo del neurocomportamiento, sensorial y disfunciones cognitivas. Resultados a largo plazo de los bebés prematuros con RCIU ha revelado un perfil específico de las dificultades neurocognitivas con pobre funcionamiento ejecutivo, falta de flexibilidad y de creatividad, así como problemas del lenguaje. Algunos estudios han relacionado estas dificultades en la infancia con trastornos de conducta ya presentes en el período neonatal, un momento en que las influencias ambientales son todavía mínimos. Algunos estudios también han informado a largo plazo de las desventajas cognitivas los niños con RCIU de instauración tardía, pero no hay información sobre el desarrollo neuroconductual de los bebés nacidos a término con RCIU sin insuficiencia placentaria. El objetivo del segundo proyecto fue evaluar el desarrollo neuroconductual neonatal de fetos RCIU nacidos a término sin insuficiencia

placentaria.

Algunos estudios en fetos RCIU han demostrado una redistribución regional de suministro de sangre en el cerebro, que contribuye a la jerarquía regional en el deterioro del cerebro, haciendo que ciertas áreas más susceptibles que otras a la hipoxia. El lóbulo frontal del cerebro, se abastece principalmente por la ACA, es una de estas estructuras muy sensibles en los niños crónicamente hipóxicos. El estudio de ésta arteria podría ser superior a los parámetros estándar que se utiliza para detectar la redistribución del cerebro, la ACM, para la detección de los fetos en una fase temprana de la hipoxia cerebral. El tercer proyecto fue dirigido para analizar si la investigación Doppler de la ACA es superior a la investigación Doppler de la arteria cerebral media en la predicción de resultados perinatales adversos en fetos PEG sin insuficiencia placentaria.

Hipótesis de trabajo

Hipótesis conceptual

- Un porcentaje de fetos con retraso de crecimiento de aparición tardía, con función placentaria normal, han estado expuestos a hipoxia leve en el útero.

Hipótesis secundarias

- El seguimiento longitudinal de fetos con retraso de crecimiento de aparición tardía demuestra que los índices de pulsatilidad Doppler de la arteria cerebral anterior (ACA), la arteria cerebral media (ACM) y la relación cerebro-placentaria (CPR) presentan modificaciones antes y de forma más frecuentes que la arteria umbilical (AU) materna y de las arterias uterinas (AUT).
- Los fetos con retraso de crecimiento de aparición tardía con función placentaria normal, tienen peores resultados perinatales, así como un desarrollo neuroconductuales neonatal subóptimo.
- Los fetos con retraso de crecimiento de aparición tardía con signos de redistribución hemodinámica cerebral presentan disrupciones neurológicas que afectan a la neuroconducta neonatal.

Objetivos

Objetivo principal

- Estudiar la evolución temporal de los parámetros Doppler en fetos con retraso de crecimiento de aparición tardía para evaluar su asociación con resultados perinatales adversos y neuroconductuales.

Objetivos específicos

- Describir al final del embarazo la tendencia de los índices de pulsatilidad longitudinal de Doppler de la arteria cerebral media, umbilical y materna arterias uterinas a finales de los fetos con retraso de crecimiento de aparición tardía
- Evaluar el desarrollo neuroconductual y los resultados perinatales de los fetos con un peso fetal estimado inferior al p10 y Doppler de la arteria umbilical normal.
- Evaluar el desarrollo neuroconductual y el resultado perinatal de los fetos con retraso de crecimiento de aparición tardía con signos de redistribución de intrauterina cerebral definido por el estudio Doppler de las arterias cerebrales anterior y media.

Metodología

1. Diseño del estudio

Entre noviembre de 2007 y agosto de 2009, un estudio longitudinal prospectivo de cohortes se realizó en la Unidad de Crecimiento Fetal del Materno-Fetal del Departamento de Medicina del Hospital Clínic de Barcelona.

2. Población

La población de estudio se dividió en dos cohortes.

a) Cohorte caso

a.1) Criterios de inclusión:

- Todo los fetos de gestaciones únicas con sospecha de RCIU en la ecografía de rutina durante el tercer trimestre (30-36 semanas), con un peso fetal estimado <10 percentil.
- Examen Doppler normal al diagnóstico con índice de pulsatilidad (IP) una medio de las arterias uterinas <percentil 95, índice de pulsatilidad de la arteria umbilical <percentil 95, índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media >percentil 5 y razón cerebroplacentaria > percentil 5.

a.2) Criterios de exclusión:

- Defectos congénitos, anomalías cromosómicas y las infecciones, bajo peso al nacer > percentil 10.

B) Cohorte control

b.1) Criterios de inclusión:

- Peso adecuada para la edad gestacional se define como recién nacidos con peso al nacer entre el 10 y el percentil 90.

Los controles fueron seleccionados de nuestra población en general, con peso estimado fetal adecuado durante la gesación, emparejados con los casos de forma individual para la edad gestacional en la inclusión (\pm 1 semana), corregida por la ecografía del primer trimestre.

b.2) Criterios de exclusión:

- Defectos congénitos, anomalías cromosómicas y las infecciones.

3. Tamaño de la muestra

Basándonos en resultados de estudios previos, el número de sujetos que es necesario incluir en el estudio para poder detectar diferencias iguales o mayores de 0,4 puntos en el resultado del Test de Brazelton, así como diferencias iguales o mayores a un 15% en la aparición de redistribución cerebral, asumiendo un error alfa del 5% y un error beta del 20% es de 102 niños por rama. Asumiendo una tasa de aceptación del 90% necesitamos incluir en la muestra inicial un total de 116 pacientes en cada rama.

4. Variables de estudio

* Variables de control:

δ1 Edad materna al parto; Continua (años)

δ2 Consumo tabáquico durante la gestación; Continua (cigarrillos/día)

δ3 Peso materno al inicio de la gestación; Continua (Kg)

δ4 Talla materna; Continua (cm)

δ5 Origen étnico materno; Categórica (Europa, África, Sudamérica, Magreb, Asia, Otros)

δ6 Paridad (número de partos > 22 semanas); Discreta

δ7 Antecedentes de preeclampsia (Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 2000. **183**(1): p. S1-S22.); Binaria(Sí/No)

δ8 Antecedentes de hipertensión gestacional (Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 2000. **183**(1): p. S1-S22.); Binaria(Sí/No)

δ9 Antecedentes de crecimiento intrauterino restringido (peso neonatal inferior al percentil 10 (Figueras F, et al. Customized birthweight standards for a Spanish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007); Binaria(Sí/No)

δ10 Edad gestacional a la inclusión en el estudio; Continua (semanas)

δ11 Tensión arterial diastólica a la inclusión; Continua (mmHg)

δ12 Tensión arterial sistólica a la inclusión

δ13 Índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas a la inclusión y durante los controles (Gómez O, et al. *Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11 -41 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:128-132.); Continua (normalizado para edad gestacional)

δ14 Índice de pulsatilidad de la arteria umbilical a la inclusión y durante los controles (Arduini D, et al. *Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. J Perinat Med* 1990; 18(3): 165-72); Continua (normalizado para edad gestacional)

δ15 Índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media a la inclusión y durante los controles (Arduini D, et al. *Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. J Perinat Med* 1990; 18(3): 165-72); Continua (normalizado para edad gestacional)

δ16 Índice de pulsatilidad de la arteria cerebral anterior a la inclusión y durante los controles (Benavides-Serralde J, et al *Normal reference values for the anterior cerebral artery throughout pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30(4): p. 523); Continua (normalizado para edad gestacional)

δ17 Ratio cerebro-placentario a la inclusión y durante los controles (Baschat, A.A. et al, *The cerebroplacental Doppler ratio revisited. Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003. 21(2): p. 124-7.); Continua (normalizado para edad gestacional)

5. Variables resultado

- Principal

y1 Test de Brazelton (Neonatal Behaviour Assessment Scale) (*Costas Moragas C, et al. Psychometric evaluation of the Brazelton Scale in a sample of Spanish newborns. Psicothema 2007; 19(1): 140-9.48*) Continua (normalizado)

- Secundarias

y2 Preeclampsia: Tensión arterial diastólica (TAD) \geq 90mmHg y/o sistólica (TAS) \geq 140 en 2 determinaciones separadas $>4h$ +proteinuria >300 mg/24h; Binaria (Sí/No)

y3 Preeclampsia grave: criterios de preeclampsia + TAD \geq 110 mmHg, proteinuria > 5 g./24 h, oliguria (<400 ml/24h), clínica neurológica (cerebrales o visuales), edema agudo de pulmón (criterio radiológico y gasométrico), dolor epigástrico persistente, alteración de la función hepática (AST o ALT > 70 UI), signos analíticos de hemólisis (LDH >700 U/L) y/o trombocitopenia (<100.000 /ml); Binaria (Sí/No)

y4 Edad gestacional al parto; Continua (semanas)

y5 Necesidad de tocurgia durante el parto por riesgo de pérdida de bienestar fetal; Binaria (Sí/No).

y6 Cesarea urgente por pérdida de bienestar fetal; Binaria (Sí/No)

y7 Peso neonatal; Continua (g)

y7 Acidosis neonatal (pH arterial <7.10 +EB >12 mEq/L); Binaria (Sí/No)

y8 Mortalidad perinatal (>22 semanas de gestación - < 28 días posparto); Binaria (Sí/No)

y9 Días estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; Continua (días)

y10 Morbilidad neonatal significativa (convulsiones, hemorragia intraventricular $>$ grado III, leucomalacia periventricular, encefalopatía hipóxico-isquémica, electroencefalograma anormal, enterocolitis necrotizante, fallo renal

agudo (creatinina sérica >1.5 mg/dL) o fallo cardíaco (requiriendo agentes inotrópicos); Binària (Sí/No)

5. Protocolo de actuación

1. Los pacientes fueron reclutados en la ecografía de rutina durante el tercer trimestre (30-36 semanas).
2. En aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión, una hoja de información del estudio fue dada a todos los que accedieron a participar.
3. En una primera visita antes de 7 días tras la inclusión, se recogieron las variables previamente definidas.
4. Desde el diagnóstico hasta el parto, se programó un examen ecográfico cada dos semanas.

Las arterias uterinas se examinaron de forma transabdominal. La sonda se colocó en el cuadrante inferior del abdomen, en ángulo hacia dentro, usando el Doppler color para identificar la arteria uterina en el cruce de manifiesto con la arteria ilíaca externa. Las medidas fueron tomadas aproximadamente a 1 cm distal al punto de cruce. El índice de pulsatilidad de las arterias a la izquierda y la derecha se midieron, y el índice promedio fue calculado.

El flujo Doppler de la arteria umbilical fue grabado de una porción libre del cordón umbilical.

El Doppler de la arteria cerebral media se registró en una vista transversal del cerebro del feto, con la puerta de Doppler colocado en el recipiente 1 cm distal del círculo de Willis.

Para el primer segmento de la ACA, la puerta de Doppler fue colocado inmediatamente después del origen de la ACA de la arteria carótida interna.

La relación de cerebroplacentar se calculó como $MCA PI / UA PI$.

Todos los casos tenían un examen Doppler en los 7 días previos al parto.

Los valores de PI MCA y PI ACA así como el CPR por debajo del percentil 5 se consideran indicativos de la redistribución del flujo sanguíneo cerebral y fueron reportados como anormales. Los valores superiores al 95 percentil fue considerado como anormal, tanto para el PI UA como para el IP medio de la arterias uterinas.

5. Inducción del trabajo de parto fue realizada por maduración cervical con prostaglandinas para los casos en que (i) a las 37 semanas de gestación existía un peso fetal estimado por debajo del percentil 3, o (ii) a las 40 semanas de gestación cuando el peso fetal estimado era inferior al percentil 10; (iii) a las 37 semanas con Doppler de la arteria umbilical anormal.

6. Después del parto las variables de resultados se obtuvieron de la historia clínica.

7. La Escala de Evaluación de Comportamiento Neonatal (NBAS) fue realizado de forma prospectiva en todos los casos y los controles a las 40 semanas (± 1) de edad corregida por uno de los tres observadores acreditados por el Instituto Brazelton (Harvard Medical School, Boston, EE.UU.). Los observadores estaban ciegos respecto al grupo de estudio y el estado del Doppler. El examen consistía en 4 áreas del comportamiento evaluado en una escala de 1 a 9, donde 9 es el mejor rendimiento, a excepción de algunos puntos de la escala curvilínea que, según el manual, fueron recalificó como lineal en un 5, 6, u 8 puntos escala. (91) con el recién nacido entre dos comidas, en una habitación pequeña y tranquila, semi-oscura a una temperatura de entre 22 a 27 ° C y en presencia de al menos uno de los padres, las áreas analizadas fueron: SNA, habituación ,motor ,social interactivo, organización del Estado. Los elementos de comportamiento se convirtieron en percentiles de acuerdo a las referencias para nuestra población,y cada zona se consideraba anormal en una puntuación por debajo del percentil 5.

8. Los controles fueron reclutados y emparejados por edad gestacional al parto y sexo, de los bebés nacidos en el hospital durante el periodo de estudio. El equipo de psicología fue cegado para el grupo de estudio.

Aspectos éticos

El protocolo de investigación propuesto ha sido aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica del Hospital Clínic. El consentimiento informado se ha redactado de acuerdo a lo estipulado en el RD 561/1993. En los anexos se aporta una copia del documento de aprobación del CEIC, así como el consentimiento informado.

Proyectos específicos

Proyecto 1: Evaluación longitudinal de la evolución hemodinámica de los fetos con RCIU de instauración tardía.

a) Hipótesis: En el RCIU de aparición tardía la redistribución hemodinámica cerebral aparece antes y con más frecuencia que las modificaciones hemodinámicas de la arteria umbilical (UA) y las arterias uterinas (AUT).

b) Objetivo: Describir al final del embarazo la tendencia longitudinal de los índices de pulsatilidad Doppler de las arterias cerebral media, umbilical y arterias uterinas en el RCIU de aparición tardía sin alteraciones hemodinámicas en el momento del diagnóstico.

c) Diseño del estudio: estudio de cohortes prospectivo longitudinal.

d) Población de estudio: se siguió a una cohorte prospectiva con diagnóstico de RCIU en la ecografía de rutina durante el tercer trimestre (30-36 semanas) y con peso al nacer confirmado <10 percentil. Sólo los casos con Doppler normal al diagnóstico fueron incluidos. Los criterios de exclusión fueron las malformaciones congénitas (incluyendo cromosomopatías y las infecciones) y el diagnóstico de preeclampsia.

e) El análisis estadístico: Todos los parámetros Doppler se transformaron en valores z de acuerdo a las referencias normativas. Los cambios longitudinales se analizaron por análisis de Kaplan-Meier, en la que el punto final se definió como un valor Doppler anormal (cerebral media índice de pulsatilidad de la arteria y la relación de cerebroplacentar <percentil 5; umbilical y de las arterias uterinas índice de pulsatilidad> percentil 95). La prueba de McNemar se usó para comparar proporciones grupo de pares. De Estadística y análisis de supervivencia se realizó con el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS 15.0, SPSS Inc., Chicago, IL) de software estadístico.

Cambios longitudinales de valores de z en las últimas 10 semanas antes del parto fueron modeladas por medio de análisis de niveles múltiples, su instalación en los polinomios de segundo grado: $\alpha + \beta t + \gamma t^2$, donde α , β y γ son los parámetros que caracterizan el feto individuo y la t días antes del parto. Los errores estándar de estos parámetros se utilizaron para calcular los intervalos de confianza (IC). El software MLwiN 2,1 (Centro de Modelización multinivel de la Universidad de Bristol, Reino Unido) fue utilizado para la estimación de los parámetros. Las mediciones repetidas en diferentes puntos temporales (edad gestacional) en el feto mismo compuesto de nivel 1 y los fetos en diferentes compuesto de nivel 2. Las líneas de regresión individual para cada variable se calcula para cada feto y de estas las líneas de regresión para todo el grupo se derivan.

Proyecto 2: Evaluación de los resultados perinatales y del desarrollo neuroconductual neonatal de los fetos con RCIU de instauración tardía con Doppler normal de la UA .

a) Hipótesis: los fetos con RCIU de instauración tardía con Doppler de la arteria umbilical normal, tienen peores resultados perinatales, así como un desarrollo neuroconductual neonatal subóptimo.

b) Objetivo: Evaluar los resultados neuroconductuales y perinatales de los fetos con un peso fetal estimado inferior al normal de p10 y Doppler de la arteria umbilical normal.

c) Diseño del estudio: estudio de cohorte prospectivos.

d) Población de estudio: Los pacientes fueron divididos en dos grupos: Una cohorte fue creado con todos los fetos diagnosticados de SGA; gestaciones únicas, nacidas a término con peso al nacer confirmados de <percentil 10. Los criterios de exclusión incluyeron las malformaciones

congénitas (incluyendo cromosomopatías y las infecciones) y los valores de la arteria umbilical, índice de pulsatilidad de percentil > 95.

Los sujetos control se definieron como recién nacidos a término de gestaciones únicas, con peso adecuado para la edad gestacional (AGA) (> percentil 10) y se tomaron de nuestra población neonatal general durante el mismo período, que fueron comparados con los sujetos caso de acuerdo a la fecha del parto (\pm 7 días).

e) El análisis estadístico: prueba t de Student para muestras independientes y prueba de χ^2 de Pearson se utilizó para comparar los datos cuantitativos y cualitativos, respectivamente. Los análisis multivariados se realizaron mediante el análisis multivariado de covarianza en el que se ha ejecutado un modelo para cada serie de habilidades (atención, habituación, de motor, la organización del Estado, la regulación estatal y el sistema nervioso autónomo), con el grupo de estudio incluyó como un factor y el las siguientes variables como covariables (1) fumar durante el embarazo (no fumar, 1-9 cigarrillos al día, o 10 cigarrillos por día), (2) IMC materno en reserva, (3) nivel socioeconómico bajo (ocupaciones de rutina, a largo desempleo de larga duración, o que nunca trabajaron); (4) comienzo del parto (espontáneo frente a la inducción); (5) el tipo de parto (parto vaginal o cesárea); (6) número de dosis de medicación anestésica epidural (bupivacaína, 1.2-1.8 mg) durante el parto (ninguno, 1-3 dosis, o 4 dosis), (7) años de edad gestacional al parto; (8) años de edad después del parto (en días) en la evaluación, y (9) género. Para cada modelo, los supuestos para el análisis multivariado de covarianza se verificaron y el significado múltiple de el valor de F fue evaluado con el valor de P de Wilks. Además, el valor X^2 fue proporcionada, lo que podría interpretarse como la proporción de la variación total de las variables dependientes explicada por cada factor y de covarianza. Para descartar un sesgo de expectativa, la asociación entre el peso al nacer y las puntuaciones de NBAS se evaluó a través de correlación de Pearson, dentro de cada grupo de estudio. El paquete de software SPSS 15.0 (SPSS, Chicago, IL) fue utilizado para los análisis estadísticos.

Proyecto 3: Evaluación de las arterias cerebrales anterior y media para la predicción de los resultados perinatales y de la neuroconducta neonatal a fetos con RCIU de instauración tardía y Doppler normal de la UA.

a) Hipótesis: los fetos con RCIU de aparición tardía con signos de redistribución hemodinámica cerebral presentan alteraciones neurológicas que afectan al neuroconducta neonatal como consecuencia de un daño secundario debido a la hipoxia crónica durante el desarrollo fetal.

b) Objetivo: Evaluar los resultados neuroconductuales y perinatales de los fetos con RCIU de aparición tardía con signos de redistribución hemodinámica cerebral definido por el Doppler las arterias cerebrales anterior y media.

c) Diseño del estudio: estudio prospectivo de cohortes.

d) Población de estudio: Una cohorte prospectivo fue creado de todos los fetos con sospecha SGA (peso fetal estimado por debajo del 10 percentil en la ecografía de rutina durante el tercer trimestre). Los casos fueron clasificados de acuerdo a la vasodilatación de sus arterias cerebrales en el último examen antes del parto:

Grupo 1. SGA con vasodilatación de la MCA: se define como fetos PEG con PI MCA por debajo del percentil 5.

Grupo 2. SGA con vasodilatación de la ACA: se define como fetos PEG con PI ACA por debajo del percentil 5.

Grupo 3. Los controles adecuados para la edad gestacional: se define como recién nacidos con peso normal al nacer (entre el 10 y el percentil 90). Los controles fueron seleccionados de nuestra población en general, emparejados con los casos de forma individual para la edad gestacional en la inclusión (± 1 semana), corregida por el ultrasonido del primer trimestre.

e) análisis estadístico: t de Student y Pearson Chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher se utilizaron para comparar los datos cuantitativos y cualitativos, respectivamente. Curvas ROC de rendimiento diagnóstico se utilizaron para evaluar los resultados perinatales adversos de ambas arterias. Siguiendo la metodología estándar, los resultados neuroconductuales se ajustaron para fumar durante el embarazo (no fumar, 1-9 cigarrillos / día, 10 + cigarrillos / día), la inducción del parto, tipo de parto (cesárea versus parto vaginal), la edad gestacional al nacer, de género y los días después del parto en la evaluación de la regresión lineal o logística múltiple. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS 15.0 (Chicago, IL, EE.UU.) y MedCalc 8.0 (Broekstraat, Bélgica).

Resultados

Proyecto 1: Evaluación longitudinal de la evolución hemodinámica de los fetos con RCIU de instauración tardía.

Población de estudio

Durante el período de estudio un total de 616 exploraciones fueron realizadas en 171 fetos de SGA. El número medio de exámenes Doppler fue de 3 (rango 2-9). En 124 (62,5%) más de dos exámenes fueron realizados.

Características clínicas de la población

El promedio de edad gestacional en la inclusión y el parto fueron 34,1 (DS 1,6, rango 30,0-35,6) y 38,7 (DS 1,7, rango 37-41.6) semanas, respectivamente. El intervalo medio entre el último examen y el parto fue de 3 (rango 0-6) días.

Resultados

Las proporciones de IP arterias uterinas anormales y de IP de arteria umbilical anormal no fueron significativamente diferentes entre las 37 semanas y antes del parto; (2,3% vs 4,1%, $p = 0,36$) y (2,3% vs 2,9%, $p = 0,65$) respectivamente. Por el contrario, las proporciones anormales del IP arteria cerebral media (4,1% frente al 13,5%, $p = 0,02$) y el CPR anormales (7% frente al 22,8%, $p = 0,01$) fueron significativamente diferentes entre estos dos exámenes. Antes del parto, la proporción anormal del IP de la arteria umbilical fue significativamente inferior a la proporción del IP anormal de la arteria cerebral media (2,9% frente al 13,5%, $p < 0,01$) y CPR anormales (2,9% frente al 22,8%, $p < 0,001$). Además, la proporción del IP anormal de la arteria cerebral media y CPR difirieron significativamente (13,5% vs 22,8%, $p = 0,002$). 5.1.3.b)

La proporción restante (95% CI) de los casos con Doppler normal a las 40 semanas fueron las siguientes:

- arteria uterina: 98,6% (96-100)

- arteria umbilical: 94,5% (85,3-100)
- arteria cerebral media: 85% (76,2-93,8)
- CPR: 9,6% (35,1-64,1)

El IP de la arteria umbilical ($\beta = 0,01$, IC 95% 0.005-0.014) y el índice de pulsatilidad de la arteria uterina ($\beta = 0,002$, IC 95% 0.0009-0.032) mostró una leve tendencia de aumento casi insignificante, mientras que el índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media ($\beta = 0,044$, IC 95% 0.029-0.6) y CPR ($\beta = 0,124$, IC 95% 0.099-0.0225) experimentó una disminución clara y progresiva en los valores desde la inclusión hasta el parto.

Proyecto 2: Evaluación de los resultados perinatales y del desarrollo neuroconductual neonatal de los fetos con RCIU de instauración tardía con Doppler normal de la UA .

Población de estudio

Una población final de 202 niños (102 PEG y 100 AGA) fue estudiada. En total, fueron de 216 niños fueron incluidos inicialmente. La visita de evaluación neurocomportamentales fue programada a las 40 semanas de edad corregida. Los padres de 6 casos y 8 controles se negaron a participar.

Características clínicas de la población

Las madres en el grupo con RCIU tenían un peso inferior y con más frecuencia eran de un nivel socioeconómico bajo. No hubo casos de consumo de drogas distintas del tabaco o el alcohol.

Resultado perinatal

Los neonatos RCIU tenía un menor peso al nacer y una circunferencia de cabeza más pequeña. El parto en el grupo de los RCIU fue a la edad gestacional menor (RCIU: 38,5 semanas; AGA: 39,7 semanas). Los partos de los fetos RCIU fueron más frecuentemente inducidos. El parto operatorio por sufrimiento fetal fue dos veces más frecuente en el grupo de RCIU. Mientras

que ningún niño en el grupo AGA fue ingresado en la unidad neonatal, el 3% en el grupo de RCIU fueron ingresados en la UCIN.

Neuroconductua neonatal

La neuroconducta neonatal se evaluó en 7,8 en el grupo de AGA y en 10,5 días de vida en los grupos de RCIU.

La respuesta neuroconductual de todas las áreas estudiadas fue más pobre en el grupo de RCIU, con significación para las áreas de atención, habituación, motor, social interactivo y la regulación del estado.

Las diferencias se mantuvieron significativas después del ajuste para posibles factores de confusión (consumo de tabaco durante el embarazo, el IMC materno, el nivel socioeconómico bajo, el inicio del trabajo, tipo de parto, uso de medicación anestesia epidural, la edad gestacional al momento del parto, la edad posnatal en la evaluación y el género).

Dentro de cada grupo de estudio, no se observaron correlaciones entre el peso al nacer y cualquiera de los resultados neuroconductuales, excepto para la organización del Estado ($R = 0,24$, $P = 0,03$) en el grupo de los RCIU.

Proyecto 3: Evaluación de las arterias cerebrales anterior y media para la predicción de los resultados perinatales y de la neuroconducta neonatal a fetos con RCIU de instauración tardía y Doppler normal de la UA.

Población de estudio

Una población final de 199 neonatos (98 de RCIU y 101 AGA) fue analizada. Los criterios de inclusión se cumplieron en 118 fetos RCIU. Siete de ellos fueron excluidos debido al bajo peso al nacer por encima del percentil 10, ninguno de ellos había resultado perinatal adverso. Los restantes 111 casos fueron comparados con 111 neonatos con peso adecuado para gestacional. De éstos, los padres de 6 casos y 7 controles más tarde se negaron a

participar en la evaluación neuroconductual. Por último, en 7 casos y 3 controles de la evaluación no fue considerada satisfactoria por el examinador, debido a la ausencia de un estado de sueño durante la prueba.

Características clínicas de la población

Las madres en el grupo RCIU tenían un menor índice de masa corporal y mostró una tendencia no significativa a un nivel socioeconómico más bajo.

Resultados

Un total de 28 (29%) y 17 (17%) fetos RCIU presentaron Doppler de la arteria media y anterior con redistribución hemodinámica, respectivamente. Es de señalar que en 14 casos de MCA y ACA se mostraba simultáneamente redistribución. Considerando que los fetos con redistribución de la ACA tenían un menor peso al nacer que los que no ACA-redistribuidos, no se observaron diferencias entre MCA-ACA redistribuidos y los fetos sin redistribución. Tanto la vasodilatación de la MCA y de la ACA presentaron diferencias significativas en para el incremento de cesáreas, y sólo los casos de redistribución de la MCA se apreció un incremento significativo en el riesgo de sufrimiento fetal.

Aunque ambos parámetros mostraron importantes áreas bajo la curva (0.71 (IC 0.6-0.81) para el PI ACA y 0.72 (0.61-0.82) para MCA PI), la comparación por pares de ambas áreas no mostró diferencias significativas entre los dos parámetros ($p = 0,82$).

Resultado neuroconductuales

La evaluación neuroconductual se evaluó en 6,2 (DE 4,9) y 14,4 (SD 9,04) días de la vida en la AGA y RCIU, respectivamente. Se encontraron diferencias significativas entre AGA y RCIU para:

- organización motora
- organización social
- organización del Estado.

Estas diferencias siguieron siendo significativos después del ajuste para posibles factores de confusión para el motor y la organización del Estado. Entre los fetos RCIU, los casos con redistribución de MCA mostró un NBAS significativamente menor para el área motor (valor ajustado p 0,03) y las áreas de la organización del estado (valor ajustado p 0,025) que los RCIU sin redistribución. Una tendencia no significativa hacia una reducción de las puntuaciones se observó en el feto con redistribución de la ACA sólo en el área de organización del Estado.

Entre los fetos PEG, los casos con la redistribución de la MCA mostraron un riesgo mayor en la área motora (36% vs 20%, valor p ajustado 0,023) (OR ajustado: 3,94, IC 95% 1,21-12,8) y organización del estado (25% vs 17,5% ; p valor ajustado 0,025) (OR ajustado: 4; IC 95% 1.19-13.3) que los fetos RCIU sin redistribución.

La frecuencia de NBAS anormales fue significativamente diferente entre los casos con y sin la redistribución de la ACA sólo para el área de la organización del estado (30% vs 17,5%, valor p ajustado 0,021) (OR ajustado: 5; 95%: 1,28-20).

Discusión

Este proyecto de investigación proporciona evidencia sobre el concepto de que una parte de los fetos pequeños para la edad gestacional de inicio tardío, sin signos de insuficiencia placentaria, son verdaderas formas de restricción del crecimiento. Esto es apoyado por nuestros resultados, dado que la redistribución hemodinámica del cerebro ocurre en una parte sustancial de los RCIU de inicio tardío con Doppler de la arteria umbilical normal y por el hecho de que los fetos muestran retrasos en la maduración cerebral.

La Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) es predominantemente una enfermedad vascular secundaria a la insuficiencia placentaria. Los efectos pueden ser documentados con la ecografía Doppler de una serie de vasos: arterias uterinas maternas, arterias umbilical (AU) y arteria cerebral media (ACM). A medida que empeora el RCIU, las anomalías Doppler vasculares en estos territorios también se deterioran, lo que sugiere un patrón secuencial de progresión de la enfermedad. Esta secuencia supone la base para la vigilancia de Doppler en RCIU y la anticipación al deterioro del feto. Contrariamente que en los fetos con restricción del crecimiento de aparición temprana, los casos de inicio tardío, que son mucho más frecuentes, la mayoría de los eventos adversos atribuibles al retraso del crecimiento intrauterino se producen en los fetos con arteria umbilical normal. Así, una proporción sustancial RCIU de inicio tardío con Doppler de la arteria umbilical normal, que son considerados actualmente como un extremo del espectro de tamaño normal, puede haber una restricción del crecimiento real y se encuentran en de riesgo de resultados perinatales adversos.

La identificación de la restricción del crecimiento fetal depende de la adecuada evaluación de riesgos y la vigilancia. La no identificación de fetos pequeños para la edad gestacional (PEG) ha sido descrita como una causa importante de morbilidad perinatal, con un incremento de 4 veces el riesgo de resultados perinatales adversos. Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que el Doppler de la arteria umbilical no puede identificar con precisión las formas

leves de insuficiencia placentaria. Una parte importante de los llamados "normales" son en realidad pequeños fetos que crecen en un ambiente patológico, pero las consecuencias de esto sobre la maduración cerebral del feto no se había investigado antes. Nuestros resultados sugieren la existencia de grados sutiles de lesión neurológica en las primeras etapas de la adaptación hemodinámica fetal a la hipoxia.