

**ESTUDIO DE LA RESPUESTA
HEMODINÁMICA FETOPLACENTARIA EN
EL CRECIMIENTO INTRAUTERINO
RESTRINGIDO. IMPLICACIONES CLÍNICAS
DEL DOPPLER
DEL ISTMO AÓRTICO**

María del Río Holgado

UNIVERSIDAD DE BARCELONA
DIVISIÓ DE CIENCIAS DE LA SALUD, FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA, PEDIATRÍA,
RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA
ÁREA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

**ESTUDIO DE LA RESPUESTA HEMODINÁMICA
FETOPLACENTARIA EN EL CRECIMIENTO
INTRAUTERINO RESTRINGIDO.
IMPLICACIONES CLÍNICAS DEL DOPPLER
DEL ISTMO AÓRTICO**

Memoria presentada por María del Río Holgado para aspirar al grado de Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Barcelona, bajo la dirección de los Doctores Bienvenido Puerto Navarro, Profesor asociado de la Universidad de Barcelona y Consultor Senior y José María Martínez Crespo, Consultor del Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia del Hospital Clínic i Provincial.

Barcelona, marzo de 2007

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Relevancia clínica del crecimiento intrauterino restringido	5
1.2 Identificación del crecimiento intrauterino restringido y de los diferentes factores etiológicos	8
1.3 Insuficiencia útero placentaria y respuesta hemodinámica fetal	11
1.3.1 Identificación de la insuficiencia placentaria	13
1.3.2 Adaptación hemodinámica fetal a la insuficiencia placentaria	18
1.4 Seguimiento y manejo clínico del feto con restricción del crecimiento	24
1.5 Istmo aórtico	31
2. HIPÓTESIS	39
3. OBJETIVOS	43
4. PACIENTES Y MÉTODOS	47
4.1 Población de estudio	49
4.1.1 Ambito y período del estudio	49
4.1.2 Selección de pacientes	49
4.1.2.1 Grupo control (Grupo A)	49
4.1.2.1.1 Criterios de inclusión	49
4.1.2.1.2 Criterios de no inclusión	50
4.1.2.1.4 Criterios de exclusión	50
4.1.2.2 Grupo de casos (Grupo B)	50
4.1.2.2.1 Criterios de inclusión	50
4.1.2.2.2 Criterios de no inclusión	51
4.1.2.2.3 Criterios de exclusión	51
4.2 Plan de trabajo	51
4.2.1 Marcadores ultrasonográficos Doppler	52
4.2.1.1 Doppler del istmo aórtico	52
4.2.1.2 Doppler de la arteria umbilical	58
4.2.1.3 Doppler de la arteria cerebral media	59

4.2.1.4	Doppler de la venas precordiales	60
4.2.2	Otros marcadores de control de bienestar fetal	62
4.2.2.1	Índice de líquido amniótico	62
4.2.2.2	Test no estresante	62
4.2.2.3	Perfil Biofísico	63
4.2.3	Seguimiento	64
4.3	Aspectos técnicos	65
4.3.1	Técnica ecográfica	65
4.3.2	Estudio Doppler	66
4.4	Diseño del estudio	68
4.4.1	Análisis de reproducibilidad	68
4.4.2	Curvas de normalidad	69
4.4.3	Análisis estadístico en los casos de crecimiento intrauterino restringido	69
4.5	Variables de estudio	70
4.5.1	Variables predictoras (X)	70
4.5.2	Variables resultado (Y)	71
4.6	Análisis de los resultados	72
4.6.1	Análisis de reproducibilidad	72
4.6.1.1	Estudio de la variabilidad entre dos cortes ecográficos del istmo aórtico	74
4.6.1.2	Estudio de la variabilidad interobservador	74
4.6.1.3	Estudio de la variabilidad intraobservador	74
4.6.2	Elaboración de la curvas de normalidad de los diferentes parámetros Doppler del istmo aórtico evaluados	75
4.6.3	Gestaciones con crecimiento intrauterino restringido	76
4.6.3.1	Comparación de las variables categóricas	76
4.6.3.2	Comparación de las variables cuantitativas	76
4.6.3.3	Correlación entre las variables predictoras	78
4.6.3.4	Valor clínico de las variables predictoras	78
4.7	Consideraciones éticas	79

5. RESULTADOS	81
5.1 Gestaciones de curso normal (Grupo A)	83
5.1.1 Gestantes incluidas en el estudio	83
5.1.1.1 Descripción de las características epidemiológicas	84
5.1.1.2 Descripción de los resultados perinatales	84
5.1.2 Parámetros Doppler de la arteria umbilical	87
5.1.3 Parámetros Doppler del istmo aórtico	88
5.1.3.1 Parámetros Doppler cuantitativos	88
5.1.3.1.1 Reproducibilidad entre los dos cortes ecográficos del istmo aórtico	88
5.1.3.1.2 Variabilidad intraobservador	91
5.1.3.1.3 Variabilidad interobservador	92
5.1.3.1.4 Curvas de normalidad	93
5.1.3.1.5 Correlación del índice de pulsatilidad del istmo aórtico con el índice de pulsatilidad de la arteria umbilical	99
5.1.3.2 Parámetros Doppler categóricos	99
5.2 Gestaciones con crecimiento intrauterino restringido	100
5.2.1 Grupo total de casos	100
5.2.1.1 Descripción de las características epidemiológicas	100
5.2.1.1.1 Estudio comparativo de las características epidemiológicas entre los casos y las gestaciones incluidas en el grupo control	101
5.2.1.2 Descripción de los resultados perinatales	102
5.2.1.2.1 Estudio comparativo de las características perinatales entre los casos y las gestaciones incluidas en el grupo control	104
5.2.1.2.2 Descripción de los casos en los que hubo una muerte perinatal	104
5.2.1.3 Descripción de los parámetros Doppler arterial y venoso fetal	106
5.2.1.4 Descripción de los parámetros Doppler del istmo aórtico	107
5.2.2 Estudio cualitativo de la onda de velocidad de flujo en el ístmo aórtico de los casos	111
5.2.2.1 Características epidemiológicas entre los fetos con flujo anterógrado o retrógrado en el istmo aórtico	111
5.2.2.2 Resultados perinatales entre los fetos con flujo anterógrado	

o retrógrado	112
5.2.2.3 Estudio de los parámetros Doppler arteriales y venosos entre grupos	113
5.2.2.4 Descripción de otros parámetros de control de bienestar fetal	114
5.2.2.5 Descripción de la evolución de los casos con flujo retrógrado en el istmo aórtico	115
5.2.3 Estudio de asociación entre las variables independientes	116
5.2.4 Estudio de asociación entre variables Doppler y resultado perinatal	118
5.2.4.1 Asociación de las variables predictoras cualitativas y los resultados perinatales	118
5.2.4.2 Asociación de las variables predictoras cuantitativas y los resultados perinatales	119
5.2.5 Efectividad diagnóstica de los parámetros Doppler como variables cualitativas o dicotomizadas. Análisis univariante	120
5.2.6 Efectividad diagnóstica de los parámetros Doppler como variables continuas o cuantitativas. Análisis univariante	123
5.2.7 Valor diagnóstico de las variables independientes continuas y dicotomizadas. Análisis multivariante	130
5.2.8 Análisis secuencial de las diferentes variables del istmo aórtico	135
6. DISCUSIÓN	137
<hr/>	
6.1 Aspectos metodológicos	141
6.2 Aplicación del Doppler del istmo aórtico en la evaluación hemodinámica de los fetos con CIR por insuficiencia placentaria	150
6.3 Correlación entre el flujo en el istmo aórtico y los parámetros Doppler arteriales y venosos en los fetos con restricción del crecimiento	155
7. CONCLUSIONES	163
<hr/>	
8. BIBLIOGRAFÍA	167
<hr/>	

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- ACM:** Arteria cerebral media
- AEDV:** Ausencia de flujo al final de la diástole
- AU:** Arteria umbilical
- CIR:** Crecimiento intrauterino restringido
- DA:** Ductus arterioso
- DE:** Desviación estándar
- DV:** Ductus venoso
- E:** Especificidad
- EG:** Edad gestacional
- FO:** Foramen ovale
- GC:** Gasto cardíaco
- IA:** Istmo aórtico fetal
- IP:** Índice de pulsatilidad
- IR:** Índice de resistencia
- ILA:** Índice de líquido amniótico
- LA:** Líquido amniótico
- LHR:** Likelihood ratio
- NS:** No significativa
- NST:** Non-stress test
- OR:** Odds ratio
- OVF:** Onda de velocidad de flujo
- PBF:** Perfil biofísico fetal
- PRF:** Frecuencia de repetición de pulsos
- REDV:** Flujo reverso al final de la diástole

S: Sensibilidad

SPTA: "Spatial peak temporal average"

3VT: Corte de los tres vasos y tráquea

UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatales

Va: Velocidad durante la contracción atrial

VD: Vasodilatación

Vd: Máxima velocidad al final de la diástole

Vmed: Media de las velocidades sistólica y diastólica máximas

VIT: Velocidad integrada en el tiempo

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

Vs: Máxima velocidad sistólica

VU: Vena umbilical

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCION. PLANTEAMIENTO GENERAL DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION DE LA TESIS.

El nacimiento de un hijo es una de las experiencias vitales más básicas e importantes para la mayoría de las parejas. Confirmada la gestación, ya desde el primer momento, se plantean una serie de expectativas e ilusiones basadas en la llegada de un descendiente sano, en las mejores condiciones para desarrollarse y dotado de la capacidad que le permita adaptarse a la sociedad. A partir de este momento se establecen nuevas prioridades que van a modificar la vida personal y la de la pareja. De ahí la trascendencia que tiene el nacimiento de un hijo con algún grado de discapacidad, así como la importancia de detectarla a tiempo, de ser evaluada y corregir en lo posible todas aquellas situaciones que en caso de presentarse durante el embarazo puedan suponer un mayor riesgo de resultado perinatal adverso.

El problema de la discapacidad de causa congénita y/o perinatal excede el ámbito personal o familiar para convertirse en un problema social de tal calibre que justifica que sea considerado como uno de los objetivos prioritarios de los programas de salud reproductiva. Los acuerdos políticos y sanitarios de las diferentes sociedades agrupadas bajo el auspicio de la Organización Mundial de la Salud declaran la atención a la salud materno infantil como un derecho de importancia paralela a la de los derechos humanos. Las cifras de mortalidad y morbilidad perinatal constituyen importantes indicadores de la calidad y la investigación de sus posibles causas son imprescindibles para detectar y corregir las posibles deficiencias de los programas de atención durante la gestación.

Los avances que se están presentando en las últimas décadas han impulsado nuevos conceptos sobre el control de la gestación y han permitido incorporar el acceso directo al feto y a la evaluación de su estado y de su capacidad de reacción sin la necesidad de estudiarlo de forma indirecta a partir del estado materno. Estas nuevas perspectivas que tienen el feto como paciente se materializan en la **medicina fetal**, una especialidad emergente que progresivamente avanzará junto a la medicina materna y sustituirán la tradicional obstetricia, clásicamente considerada como *“la parte de la ginecología que estudia la función genital de la mujer en su periodo de actividad gravídica”*.

Junto a las malformaciones congénitas, la anoxia y la prematuridad representan los problemas más importantes de la medicina fetal y son los principales responsables de la morbilidad perinatal.

En los últimos 30 años, gracias a los avances en la atención al embarazo y en Neonatología, se ha producido un importante descenso en la mortalidad perinatal. No obstante, en la morbilidad no se ha registrado el mismo efecto, probablemente porque actualmente sobreviven la mayoría de recién nacidos de muy bajo peso, los muy prematuros y los que se encuentran en situación comprometida antes del nacimiento.

Las cifras destacan la importancia del problema y la necesidad de incorporar nuevos protocolos clínicos que mejoren los resultados. La tasa de mortalidad perinatal en España en los últimos 5 años se mantiene entre el 6,3 y 7,6 por 1000, cifras muy inferiores al 15-21 por 1000 correspondientes al periodo de 1975-80. En cambio, la incidencia de parálisis cerebral se mantiene

constante, se estima que cada año nacen alrededor de 1500 niños afectados. A pesar de que tradicionalmente se consideró que la causa principal radicaba en los problemas que se presentaban durante el parto, los resultados de estudios iniciados hace más de 20 años, sugieren que únicamente el 10% de los casos tienen su origen en este periodo, y que en el 70–80% las complicaciones se originan durante el período antenatal y están relacionadas con la prematuridad y/o la restricción del crecimiento intrauterino.

1.1 RELEVANCIA CLÍNICA DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO RESTRINGIDO (CIR)

El crecimiento fetal es un proceso dinámico y complejo que comprende no sólo el crecimiento sino también el desarrollo de cada uno de los órganos y de sus funciones específicas. A pesar de que su estudio ha implicado gran parte de la investigación desarrollada en las dos últimas décadas, los datos biológicos que actualmente disponemos sobre su regulación y las interacciones que tienen lugar son muy limitados. Se estima que debe ser el resultado de unos 42 ciclos de división celular y de más de 4500 reacciones que desde la fertilización tienen lugar de una forma perfectamente programada en el tiempo y gracias al aporte del oxígeno y de las sustancias nutritivas que le llegan al feto a través de la placenta.

También son muy limitados los datos sobre los mecanismos que inducen sus alteraciones por defecto. Se acepta que es esencial que el intercambio de oxígeno y sustancias nutritivas a nivel placentario se mantenga en condiciones

óptimas durante toda la gestación y que es imposible que se pueda recuperar el tiempo perdido y que se produzcan las reacciones que no tuvieron lugar en su momento por efecto de la hipoxia/anoxia y por el déficit nutritivo. Por tanto, en función de la edad gestacional, la naturaleza, la duración y la intensidad de la causa que lo origina, la afectación es gradual, progresiva y multisistémica y sus consecuencias se pueden manifestar con diferente grado de severidad y en cualquier fase de la vida.

En el *periodo perinatal* de las gestaciones con CIR se registra una mayor incidencia de muerte anteparto, de pérdida de bienestar fetal intraparto y de complicaciones neonatales como el distrés respiratorio (Spinillo A 1997) o secuelas neurológicas graves a corto y largo plazo (Kok JH 1998). También en el *periodo neonatal* la mortalidad se ve incrementada, sobre todo en el subgrupo de fetos con edad gestacional inferior a 28 semanas (Hack M 1994). Finalmente, y despertando una mayor preocupación respecto a los resultados a largo plazo de los fetos con CIR y aparente buena evolución precoz, estudios epidemiológicos recientes han demostrado una asociación entre bajo peso al nacer y diversas patologías del *adulto*, entre ellas el síndrome "X" con alto riesgo de enfermedad cardiovascular como hipertensión, diabetes tipo 2, dislipemias, fallo renal y osteoporosis. (Barker DJP 1997; Eriksson JG 2001).

El concepto de CIR lo introdujo McBurney en 1947 cuando advirtió que había un grupo de recién nacidos que a pesar de ser mayor de 38 semanas de gestación pesaban menos de 2500 gramos, tenían mayor riesgo de mortalidad y se asociaban con mayor frecuencia a anomalías estructurales, así como a vasculopatía materna. Veinte años después, en 1963 Lubchenco y Gruenwald

volvieron a insistir en que había un grupo de recién nacidos que eran pequeños sin tener las características de inmadurez propias de los prematuros, y tenían la característica común de haber presentado mayores problemas durante el parto y una peor adaptación a la vida extrauterina.

A pesar de que ya hace seis décadas que se describió el CIR y a los importantes avances respecto al mismo, actualmente siguen sin resolverse varios puntos controvertidos. A la falta de uniformidad en la definición y en los criterios de inclusión utilizados por los diferentes grupos se suman las dificultades en el diagnóstico; en nuestro medio, únicamente un 25-30% de los recién nacidos con CIR son detectados durante la gestación. Asimismo, la falta de pruebas con elevado valor predictivo hace que los protocolos clínicos estén en continua revisión y todavía sea difícil establecer el manejo definitivo de estos fetos. Si además tenemos en cuenta la ausencia de medidas terapéuticas, actualmente, la única opción en interés del feto es considerar la finalización de la gestación.

En resumen, el CIR es la patología fetal que con mayor frecuencia se asocia con alta morbimortalidad perinatal tanto en gestaciones a término como pretérmino. Asimismo, es el proceso cuya identificación y manejo presenta más lagunas y aquel que muestra un mayor número de casos en los que la atención prenatal prestada puede ser considerada como subóptima (CESDI 8th Annual Report, 2001).

1.2 IDENTIFICACIÓN DEL CIR Y DE LOS DIFERENTES FACTORES ETIOLÓGICOS

En 1967 con los datos de 14.000 recién nacidos entre las 24 y 42 semanas de gestación se elaboraron las primeras tablas de normalidad de peso al nacer y se acordó considerar como pequeños aquellos cuyo peso al nacer fuera inferior al percentil 10 para la edad gestacional (Lubchenco LO 1963, Battaglia FC, 1967). Antes de la aparición de la ecografía era prácticamente imposible “medir” el crecimiento de un feto in útero y el diagnóstico era únicamente postnatal, por tanto, tardío para corregirlo o limitar sus consecuencias.

La ecografía permitió estimar el peso fetal y a partir de este dato la mayoría de grupos acordaron adoptar intraútero el mismo criterio que para los recién nacidos: considerar fetos con retraso del crecimiento a todos aquellos que tienen un peso fetal estimado inferior al percentil 10 correspondiente para la edad gestacional (James D 1990, Chiswick HL 1985). Desde el principio se reconocieron las limitaciones de esta definición y se invocaron múltiples razones para criticarla. Así, otros grupos, con objeto de reducir la tasa de falsos positivos han propuesto utilizar otros puntos de corte (percentil 3, 5 ó 2 desviaciones estandard) o incluir criterios fluxométricos basados en los índices de resistencia de diferentes territorios. La controversia continúa y se sigue buscando la definición que destaque la importancia de la hipoxia crónica partiendo del concepto de que la restricción del crecimiento es únicamente un potente indicador de la situación de incremento del riesgo fetal.

Actualmente, la detección de las alteraciones del crecimiento se basa en la ecografía seriada, realizada a las 11-13, 20-22 y 32-34 semanas de gestación en el I, II y III trimestre respectivamente. En la ecografía del primer trimestre se asigna la edad gestacional y en las siguientes se estima el peso y se comprueba el percentil que le corresponde.

El crecimiento fetal es el resultado de la interacción entre el potencial intrínseco del individuo y los factores ambientales. La regulación de esta interacción está sujeta a las influencias de los factores intrínsecos y extrínsecos que pueden presentarse a lo largo de toda la gestación. Ello explica que el CIR sea de origen muy heterogéneo, multifactorial y de severidad variable.

Se estima que alrededor del 80% de los fetos con un peso fetal estimado (PFE) inferior al percentil 10 para edad gestacional son *constitucionalmente pequeños* pero normales y no se identifica ninguna causa aparente del bajo peso. Son fetos pequeños para edad gestacional (PEG), no se asocian a un aumento de la morbilidad perinatal (Resnik R 2002) y pueden permanecer in útero hasta término sin necesidad de aplicar otros controles extraordinarios más que el control del crecimiento y el estudio Doppler cerebro-placentario.

El 20% restante agrupa los fetos con restricción del crecimiento que nos interesa seleccionar. En la mayoría de los casos se puede identificar el factor etiológico, en función del cual, se distinguen 2 grupos bien diferenciados:

- El primer grupo comprende el 5% de los casos e incluye a los fetos que presentan un bajo potencial de crecimiento de causa *genética* como anomalías cromosómicas o síndromes mendelianos (Robinson WP 1997) o por causas *extrínsecas o ambientales*, como infecciones (Knox GE 1978, Winick M 1971) o por el efecto directo de tóxicos o drogadicción (Haworth JC 1980) que con frecuencia se asocian con desnutrición, el escaso control prenatal y el bajo nivel socioeconómico. Muchos de ellos se presentan asociados a insuficiencia vascular placentaria.
- El segundo grupo, que comprende el 15% de los casos, incluye los fetos con *insuficiencia placentaria*. Este término incluye aquellas circunstancias en las que como consecuencia de un desarrollo vascular placentario deficitario, tanto en el compartimento materno como en el fetal se produce un aporte inadecuado de oxígeno y nutrientes (James D 1990, Gilles WB 1985, Creasy RK 1972). Los trastornos hipertensivos del embarazo, las nefropatías, la diabetes mellitus, y las enfermedades autoinmunes son causas maternas comunes de CIR de origen placentario (Cunningham FG 1990). Este subgrupo de CIR es el que presenta peores resultados perinatales y es sobre el que debemos intervenir para modificar su evolución natural y mejorar los resultados perinatales.

Se comprende que el diagnóstico etiológico es fundamental ya que del origen depende la aplicación del manejo más acertado y la posibilidad de mejorar los resultados perinatales.

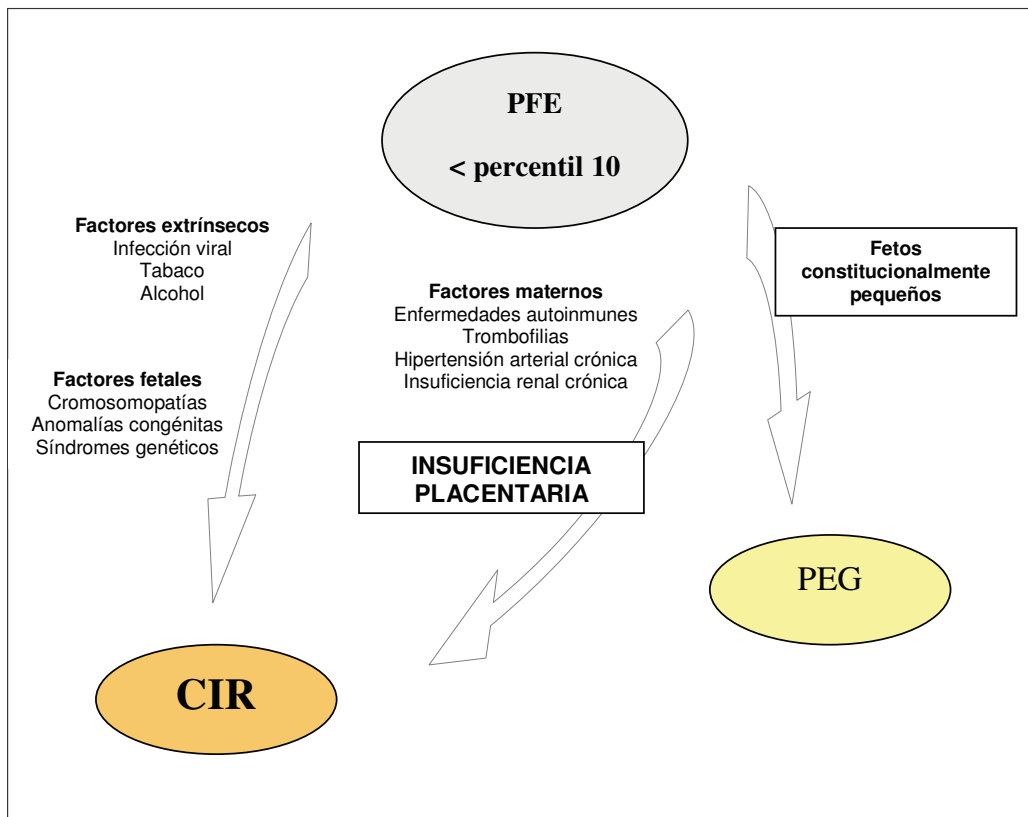


Figura 1. Algoritmo de las principales causas de bajo peso fetal

1.3 INSUFICIENCIA ÚTERO PLACENTARIA Y RESPUESTA HEMODINÁMICA FETAL

Antes de abordar la fisiopatología del CIR por insuficiencia placentaria y los mecanismos fetales de adaptación ante una situación de hipoxia crónica, describiremos brevemente las características de la circulación útero-placentaria.

La circulación útero-placentaria se caracteriza por su enorme capacidad de vasodilatación que le permite aumentar hasta 100-200 veces el

flujo uterino, por presentar una resistencia vascular mínima y por tener la capacidad de derivar hasta un 80-90% de su flujo a la placenta al final de la gestación. Durante el primer trimestre se produce la migración del citotrofoblasto y la angiogénesis o formación de conexiones vasculares entre la circulación materna y el espacio intervelloso. Sucesivamente, en la placenta se va produciendo la síntesis de los sistemas de transporte de nutrientes y la diferenciación de la función vascular que dará lugar a la interfase materno-fetal. En el segundo trimestre se produce la invasión del trofoblasto de las arterias espirales maternas. El crecimiento placentario se corresponde histológicamente con un aumento del número de pequeñas arterias musculares del “stem villi” terciario, lo que supone una expansión del árbol vascular y la disminución progresiva de la resistencia que ofrece al flujo sanguíneo (Giles WB 1985). Entre las 14 y 24 semanas la segunda oleada de invasión trofoblástica provoca la destrucción de la lámina elástica y de la fibra muscular lisa de las arterias espirales que transformará la placenta en un sistema vascular de baja resistencia (Kingdom JC 1999). En este momento tanto el compartimento fetal como el placentario son sistemas de baja resistencia. Durante esta fase tienen lugar el crecimiento exponencial y la diferenciación de los diferentes sistemas fetales. Finalmente, durante el tercer trimestre se produce el aumento más significativo de peso fetal y la acumulación de los depósitos de sustancias esenciales para los primeros días de vida.

1.3.1 IDENTIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA PLACENTARIA

Si bien se desconocen los mecanismos por los que las diferentes patologías alteran el desarrollo normal de la función placentaria, el estudio histológico de las placentas de los fetos con CIR mediante técnicas de inmunohistoquímica y microscopía electrónica, ha matizado conceptos y ha sugerido nuevos mecanismos fisiopatológicos que destacan la importancia del compromiso vascular. Entre otras alteraciones morfológicas se ha comprobado un aumento de la relación diámetro arterial/lumen y una disminución de lúmenes en relación a las de los fetos controles de crecimiento normal (Starzyk KA 1997), que sugieren la existencia de un estado de vasoconstricción crónica.

También los estudios fluxométricos confirman la participación de la alteración del árbol vascular placentario en la base fisiopatológica del problema. El estudio mediante Doppler multiespectral de la circulación placentaria ha demostrado que en los casos de CIR existe un aumento significativo de la impedancia vascular a nivel de las vellosidades coriales comparado con gestaciones de curso normal (Yagel S 1999).

Estos datos son la base para que esta situación desde el punto de vista hemodinámico se defina como “insuficiencia vascular-placentaria”, en lugar de “insuficiencia placentaria” término clásicamente utilizado para describir la reducción de flujo sanguíneo placentario. No hay acuerdo si esta lesión vascular se debe a un fallo primario de la angiogénesis y estos vasos no existieron nunca o desaparecieron posteriormente o si se trata de la oclusión vascular de origen no determinado, quizás funcional. Es atractivo implicar a agentes vasoactivos, al

aumento de la viscosidad sanguínea materna (Salafia CM 1997), a las prostaglandinas, o a la alteración entre el equilibrio tromboxano/prostaciclina (Stuart MJ 1981). Se piensa que el tromboxano juega un papel importante en la activación plaquetaria y que los fetos con Doppler alterado tienen un recuento plaquetario, independiente del recuento de plaquetas en la madre y de que exista o no hipertensión materna, significativamente más bajo que los fetos con Doppler normal. Más recientemente se ha invocado el papel que pueda desempeñar el óxido nítrico en mantener la dilatación en la circulación umbilico-placentaria (Neri Y 1995). La fisiopatología sigue siendo especulativa.

La edad gestacional es determinante de la severidad de la alteración de la función placentaria. En los estadios más iniciales, el fracaso de la angiogénesis puede interferir en la correcta adhesión placentaria y ocasionar la pérdida precoz de la gestación. En estadios más avanzados de la gestación, la transformación anómala de las arterias espirales y radiales en vasos de bajas resistencias se traduce en una disminución del territorio placentario y la consiguiente alteración en el intercambio de oxígeno y nutrientes entre el territorio materno y fetal.

El amplio espectro de las posibles consecuencias dependerá de múltiples factores entre los cuales la edad gestacional es uno de los más importantes. Los fetos capaces de poner en marcha los mecanismos de adaptación continuarán su desarrollo con cierta restricción del crecimiento y con otras manifestaciones, de variable intensidad en cada uno de los sistemas, derivadas del estado de malnutrición e hipoxia crónica. Cuando estos

mecanismos de adaptación son insuficientes tiene lugar el fracaso multiorgánico severo e irreversible que puede derivar progresivamente a la muerte fetal.

Mediante el Doppler se ha comprobado que el aumento de las resistencias a nivel de la microcirculación placentaria, por alteración orgánica o funcional, puede evidenciarse por modificaciones hemodinámicas tanto a nivel preplacentario (arterias uterinas) como placentario (arteria umbilical) y fetal.

A nivel de las arterias uterinas se reflejan los cambios vasculares que tienen lugar en los "stem villi" terciarios. El patrón de la onda de velocidad de flujo (OVF) durante las 12 primeras semanas de gestación no difiere de la observada en la segunda fase del ciclo: una ausencia de flujo al final de la diástole y la presencia de una caída brusca de velocidad (notch) a su inicio. A partir de la semana 12, debido a que la invasión trofoblástica de las arterias espirales disminuye la resistencia al flujo, se produce un aumento progresivo de las velocidades diastólicas y la desaparición del notch protodiastólico. A las 20 semanas sólo en un 20% de los casos persiste el notch, y únicamente en el 9% de los casos persistirá a partir de la semana 24.

En 1983, Campbell sugirió que la no modificación de la OVF podría estar relacionado con el desarrollo posterior de insuficiencia placentaria, concepto en el que se basan los programas que proponen el Doppler de las arterias uterinas como prueba de screening de CIR. Estudios recientes han demostrado que en la semana 23 la sensibilidad para predecir los casos severos de CIR, definidos como aquellos que debieron finalizarse antes de las 32 semanas, es del 74% (Papageorghiou AT 2001). Otros estudios realizados en gestantes entre las 11-14 semanas han obtenido una sensibilidad del 28% para

CIR severos (Martin AM 2001, Gómez O 2005), lo que sugiere que la fisiopatología inicial del CIR probablemente se encuentre ya en el primer trimestre.

En la actualidad se acepta que el aumento de impedancia a nivel de las arterias uterinas en el segundo trimestre es útil para identificar a un grupo de gestantes con mayor riesgo de preeclampsia, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta y CIR (Papageorghiou AT 2001).

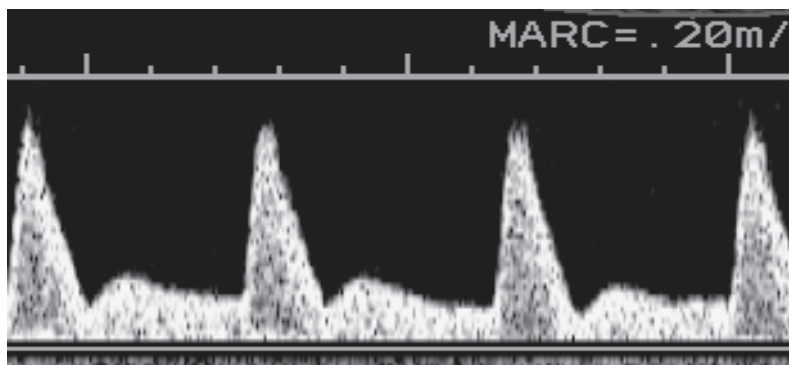


Figura 2. OVF de la arteria uterina en segundo trimestre en la que se evidencia un aumento de la impedancia y presencia de notch protodiastólico

Las manifestaciones hemodinámicas más precoces de la insuficiencia placentaria son la reducción del volumen de flujo a través de la vena umbilical (VU) (Rigano S 2001) y el aumento de la resistencia de flujo en la arteria umbilical (AU) (Giles WB 1985, Morrow RJ 1989). Estudios histológicos de placentas procedentes de gestaciones de fetos que presentaron CIR y alteración del Doppler de la AU han demostrado la presencia de cierta esclerosis vascular

con disminución del número y disposición anómala (elongados y desenrollados) de los capilares terminales en las arteriolas. Esta alteración de la estructura de la placenta originaría una dificultad en la extracción y transporte del oxígeno desde el espacio intervelloso a la VU y podría ser causa del CIR (Giles WB 1985).

Estudios en modelos animales (Trudinger BJ 1987) y físicos (Thompson RS 1990) han demostrado la importante capacidad de reserva de la placenta, ya que hasta que no se obliteran por lo menos el 60% de los “stem villi” terciarios no se produce un aumento de la resistencia a nivel de la AU. Gagnon et al, en 1996, en un modelo animal de embolización crónica, demostró la correlación entre la resistencia a nivel de la AU y la hipoxia. En los casos más severos de afectación placentaria el flujo durante la diástole se encontró ausente o incluso reverso en la AU. Sólo un 7% de las placentas de fetos con flujo ausente o reverso son normales, mientras que el resto presentan signos de vasoconstricción crónica severa (Arabin B 1988). Normalmente la ausencia de flujo diastólico en la AU persiste un tiempo y progresa de forma gradual hacia flujo revertido.

En la actualidad disponemos de evidencias clínicas de que si la lesión se extiende a una parte importante de la placenta, el aporte insuficiente de oxígeno y sustancias nutritivas tiene efectos en el feto. El estudio Doppler de la AU nos permitirá identificar los fetos con CIR por insuficiencia placentaria reduciendo el riesgo de muerte perinatal en un 38% sin un aumento de la tasa de intervenciones médicas innecesarias (Alfirevic A 1995, Divon MY 1996).

En resumen, la arteria uterina nos permite predecir el riesgo de que un feto comprometa de forma importante su crecimiento y la AU nos permitirá identificar los fetos con CIR de origen placentario. Sin embargo, salvo en algunos casos con edad gestacional avanzada, en general no es útil como parámetro único para realizar el seguimiento longitudinal de estos fetos. Ni tampoco nos informa de cómo el feto se está adaptando a la situación de hipoxia crónica.

1.3.2 ADAPTACIÓN HEMODINÁMICA FETAL A LA INSUFICIENCIA PLACENTARIA

Hemos comentado el carácter progresivo de la disfunción crónica placentaria y que la base fisiopatológica se centra en el compromiso vascular. Reiteramos aquí la importancia de este concepto que significa que no sólo no se dispone de medidas terapéuticas que puedan mejorar la situación si no que en la mayoría de los casos la cantidad de vasos obstruidos va aumentando progresivamente. Insistimos porque esta es la razón de la segunda característica del proceso: la afectación del estado fetal es gradual y su severidad es proporcional al porcentaje de territorio placentario comprometido.

El interés de la investigación se ha centrado en el análisis de los mecanismos que el feto pone en marcha para adaptarse. Estudios iniciales destacaron la importancia del corazón como el órgano que lidera la respuesta fetal y se planteó la hipótesis de la redistribución hemodinámica. Posteriormente la incorporación del Doppler color ha facilitado el acceso a todos los territorios

vasculares y ha permitido el seguimiento longitudinal de fetos cuyo peso estimado era inferior al percentil 10. Los resultados de estos estudios han confirmado dicha hipótesis y han demostrado que en la mayoría de los casos también la respuesta hemodinámica es progresiva y gradual.

Se puede confirmar que el Doppler fetal, a partir del estudio arterial, venoso y de la función cardíaca, es útil para conocer cómo el feto se está adaptando a la situación de insuficiencia placentaria. Desde un punto de vista descriptivo, se diferencian 2 fases (Figura 3):

Fase inicial compensada. El primer recurso para mantener la correcta oxigenación de los órganos esenciales (corazón y cerebro) es la redistribución del gasto cardíaco (GC). Consiste en la vasodilatación de los órganos preservados a expensas de la vasoconstricción de los territorios secundarios, en los que se produce un aumento de las resistencias vasculares. En la fase inicial, los cambios del Doppler expresan la hipoxemia: a nivel de la AU se evidencia una disminución o ausencia del flujo diastólico y a nivel de la *arteria cerebral media (ACM)* un incremento del flujo diastólico con disminución del índice de pulsatilidad (IP). Ello conlleva en la mayoría de los casos a una alteración del índice cerebro placentario (ICP o cociente IP ACM/IP AU).

Varios grupos han estudiado el proceso de centralización mediante el estudio Doppler de los diferentes territorios. A partir de los mismos, se ha demostrado el aumento de flujo hacia el cerebro (fenómeno conocido como *brain sparing*) (Wladimiroff JW 1987), hacia el corazón (fenómeno conocido como

heart sparing) (Gembruch U 1996, Baschat AA 1997, 2003) y hacia las glándulas adrenales (Mari G 1996) y el bazo (Abuhamad AZ 1995). Y una disminución del flujo a nivel de la aorta descendente (Stale H 1991), la arteria femoral (Mari G 1991), braquial (Sepulveda W 1995) y renal (Stigter RH 2001).

El ICP ha demostrado ser uno de los parámetros con mayor capacidad predictiva de resultado perinatal desfavorable (Baschat AA 2003). Por otra parte, el estudio Doppler de otros territorios vasculares como son las arterias renales, adrenales y abdominales, a pesar de que es útil para confirmar la redistribución hemodinámica, no ha demostrado un significado clínico claro (Mari G 1995, Rizzo G 1995, Tekay A 2000). Se ha sugerido que la hipercapnia puede ser la responsable de la regulación hemodinámica a nivel del corazón, aorta y carótida, y que la hipoxemia puede ejercer un efecto local que favorecería la vasodilatación cerebral (Akalin-Sel T 1994).

Los cambios apreciados a nivel de *corazón lo confirman como* el centro de la adaptación. Se ha constatado que en tanto que el ventrículo derecho, que es el que envía la sangre a los territorios periféricos y placenta, disminuye su GC (Rizzo G 1991), el izquierdo, que irriga cerebro y corazón, mantiene constante o incluso aumenta su GC por el efecto de que los territorios que irriga disminuyen sus resistencias (Al-Ghazali W 1989). Se ha apreciado que en algunos fetos con CIR e hipoxia se puede producir una vasodilatación coronaria, probablemente secundaria al aumento de la demanda de oxígeno por parte del miocardio (Gembruch U 1996, Baschat AA 1997). Sin embargo, la visualización de las arterias coronarias en esta fase es infrecuente. En su serie estos autores comprobaron que la visualización de las arterias coronarias

mediante Doppler color en los fetos con CIR es un signo de mal pronóstico asociado con una tasa de mortalidad del 50%, por tanto un signo de descompensación tardía.

La duración de esta fase es muy variable, se desconoce cuánto tiempo puede mantenerse cada feto tratando de compensar la situación de aporte insuficiente antes de alcanzar la fase de descompensación ya que el límite de la capacidad de adaptación, la reactividad y las respuestas del sistema nervioso central y cardiovascular dependen de múltiples y diferentes factores maternos, placentarios y fetales, entre los que la edad gestacional es uno de los más importantes.

El estudio del equilibrio ácido-base mediante cordocentesis indica que esta fase no se acompaña de acidemia (Rizzo G 1996), sin embargo, y a pesar de que los datos preliminares sobre la evolución de los niños que presentaron CIR y vasodilatación cerebral indican que no se asocia a secuelas neurológicas importantes (Chan FY 1996), actualmente se considera un tema en revisión. Con todo, hay cierto consenso en considerar que la fase de redistribución puede ser considerada como un mecanismo protector del feto a la hipoxemia y que en tanto persista no hay indicación de finalizar la gestación.

Fase de descompensación. Si la situación de hipoxia persiste, a partir del punto en que se establece a nivel tisular, ésta deriva en acidosis y tiene lugar el consecuente fracaso en los mecanismos de compensación. El corazón claudica, disminuye el GC y se hace insuficiente para controlar la situación.

La reducción del GC en ambos ventrículos se traduce en la alteración de los índices de función cardíaca (Rizzo G 1994) que muestra el estudio Doppler. En el ventrículo izquierdo la caída del volumen de eyección, explicaría el incremento de la resistencia a nivel de la circulación cerebral que había sido observado previa a la muerte fetal por varios estudios longitudinales (Weiner Z 1994). A nivel del ventrículo derecho la disminución del GC, secundaria en parte al aumento de postcarga, condicionaría un aumento de presión a nivel de cavidades derechas. Esta situación se manifiesta en la progresiva alteración de los flujos del territorio venoso precordial evidentes por el aumento del porcentaje de flujo revertido a nivel de la vena cava (Rizzo G 1992), la disminución del componente de contracción atrial e incluso la reversión del flujo a nivel del ductus venoso (DV) (Kiserud 1994) y finalmente por la presencia de un flujo pulsátil a nivel de la VU (Nakai Y 1992, Rizzo G 1992, 1996). Se ha comprobado que en la mayoría de los casos, la caída del GC y la aparición de un patrón decelerativo en el test no estresante (NST) coinciden en el tiempo (Arduini 1993).

El análisis del equilibrio ácido-base de sangre fetal obtenida por cordocentesis (Hecher K 1995) demuestra la correlación entre acidosis y la presencia de una OVF patológica de las venas precordiales. Los estudios longitudinales han comprobado que junto a la pérdida de la vasodilatación cerebral son los signos más tardíos y ominosos, que preceden a la muerte fetal inminente (Rizzo G 1995, 1996, Ferrazzi 2000).

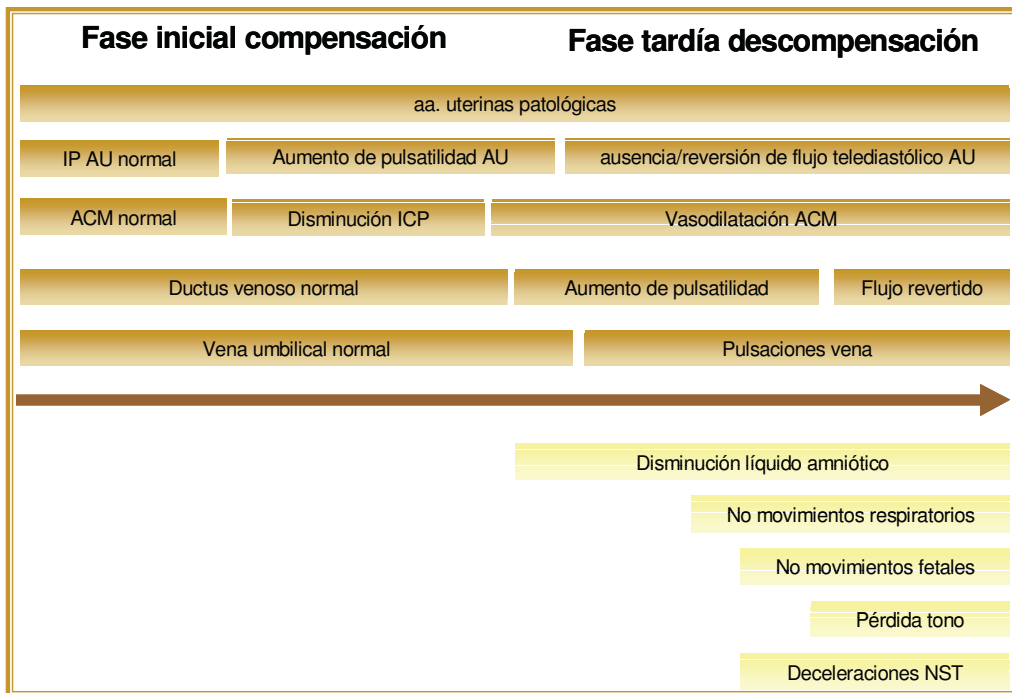


Figura 3. Esquema de los cambios fetales en la insuficiencia placentaria. Alteración a nivel del estudio del Doppler materno (arterias uterinas) y fetal (arterial y venoso) y del perfil biofísico (PBF).

En resumen, en la fase de redistribución no hay acidemia y no hay indicación de extracción fetal. La fase de descompensación se caracteriza por acidosis, insuficiencia cardíaca y acidosis tisular que a nivel cerebral comportan alto riesgo de lesión definitiva. Cualquier cambio en el Doppler de los flujos venosos indica la finalización de la gestación en un plazo muy breve. Sin embargo, creemos que con frecuencia la extracción resulta demasiado tardía, ya que la mortalidad perinatal y las complicaciones en los fetos que sobreviven son demasiado elevadas.

Insistimos en este punto para destacar la importancia de disponer de un parámetro que nos advierta del momento preciso en que se ha agotado la capacidad de compensación sin haberse iniciado todavía el fallo cardiaco. En este sentido hemos desarrollado los objetivos de la presente tesis doctoral.

1.4 SEGUIMIENTO Y MANEJO CLÍNICO DEL FETO CON RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO

Se considera que la sospecha ecográfica de que un feto es pequeño para la edad gestacional, independiente de las semanas de gestación, no es un diagnóstico en sí mismo sino únicamente un signo que establece la indicación de iniciar los estudios necesarios para llegar a establecer la etiología e instaurar el protocolo de actuación más adecuado en cada caso. A continuación es preceptivo realizar la más completa evaluación fetomaterna, clínica y analítica y especialmente las pruebas dirigidas a la evaluación de la función placentaria y la respuesta fetal mediante el estudio Doppler de los distintos territorios materno, placentario y fetal.

En la figura 4 se muestra el algoritmo diagnóstico en el que se integran los diferentes métodos diagnósticos disponibles. Incluye la ecografía para evaluación de la cantidad de líquido amniótico, biometrías y el estudio detallado de la anatomía fetal. Los datos ecográficos orientan sobre la conveniencia de realizar pruebas complementarias como el cariotipo fetal, estudio serológico materno y fetal o resonancia magnética, entre otras. El Doppler junto con la

valoración de las biometrías fetales es el arma diagnóstica más eficaz para identificar aquellos fetos de bajo peso por insuficiencia placentaria con riesgo de resultado perinatal desfavorable (Ott WJ, 2000; Strigni FA, 1997; Hecher K, 1995; Severi FM, 2002).

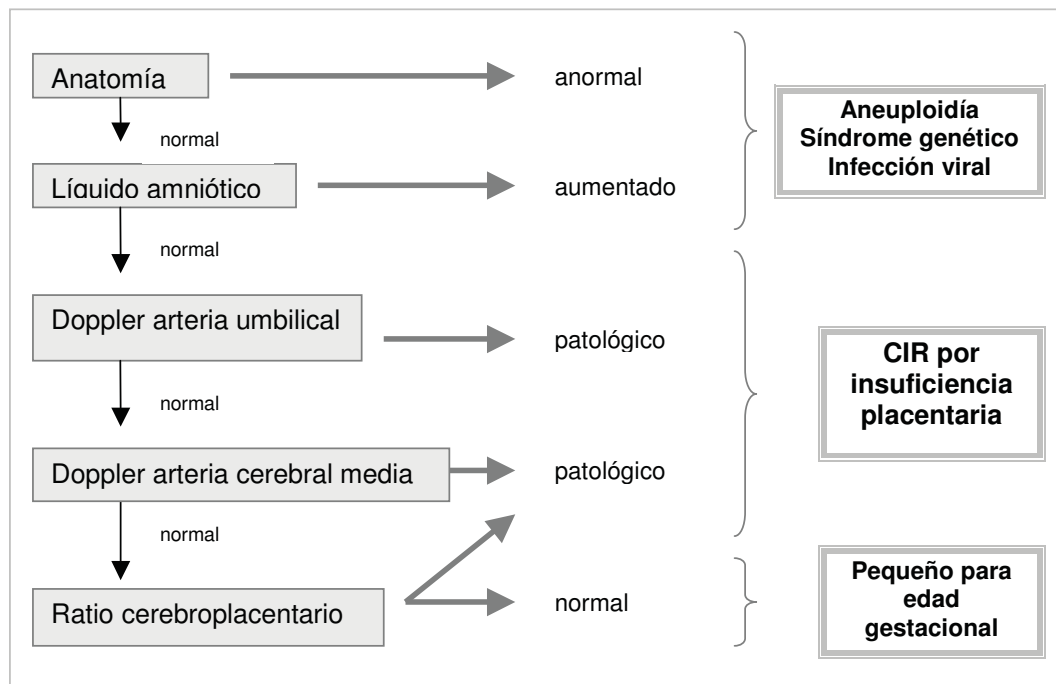


Figura 4. Algoritmo diagnóstico de los fetos con bajo peso tras la evaluación de la anatomía fetal, el líquido amniótico, y el estudio Doppler de la arteria umbilical y arteria cerebral media.

Tras identificar el feto con peso inferior al percentil 10 para la edad gestacional y determinar que la causa más probable es la insuficiencia placentaria, nos encontramos con el dilema de decidir el momento de finalizar la gestación. El objetivo es interrumpir la gestación antes de que los efectos del deterioro hemodinámico sean irreversibles. Se comprende que la dificultad se plantea antes de la semana 32 al tener que escoger entre los riesgos que

suponen mantener el feto in útero pero en un ambiente hostil o los riesgos asociados con la prematuridad.

Aunque no se dispone de la prueba ideal, varias de ellas informan sobre el estado fetal y tienen una buena capacidad predictiva de los resultados perinatales. Su correcta utilización e interpretación permite optimizar el manejo y mejorar el pronóstico de los fetos con CIR. Para comprender la alteración de cada uno de los test antenatales debemos tener en cuenta el carácter progresivo del deterioro y la respuesta fetal en cada una de las fases.

En la mayor parte de los casos en los fetos con CIR por insuficiencia placentaria los cambios de la OVF de la AU preceden a la alteración del resto de los territorios vasculares (Harrington K 1999). Actualmente se acepta que la utilización del Doppler de la AU en los casos de CIR reduce la mortalidad perinatal, la disminución de los días de ingreso hospitalario materno y la tasa de cesáreas electivas así como de inducciones (Alfirevic Z 1995). No obstante, no se ha demostrado una buena correlación entre la OVF de la AU (a excepción de patrones muy patológicos como la presencia de flujo telediastólico reverso) y el estado ácido-base valorado por cordocentesis (Rizzo G 1995, Hecher K 1995).

La relación con la morbimortalidad perinatal es más confusa y difícil de interpretar ya que se ha comprobado que ésta está aumentada en los fetos con CIR y alteración en los flujos venosos con independencia de la alteración de la OVF de la AU (Baschat AA 2003, Bilardo CM 2004), razón por la que, a pesar de que la presencia de flujo ausente o reverso durante la telediástole de la AU se asocia con un OR de muerte perinatal del 4 y 10 respectivamente, la OVF de la AU no se considera indicador de finalización (Karsdorp VH 1994). Así mismo, el

hecho que el flujo telediastólico ausente o reverso se presente una media de 1.5 días antes de la alteración Doppler venosa y del NST (Hecher K 2001, Baschat AA 2001), refuerza la decisión de mantener una conducta expectante ante esta alteración de la OVF de la AU siempre que los flujos venosos sean normales y la edad gestacional muy prematura.

A la inicial alteración de la OVF de la AU, le siguen el fenómeno de centralización fácilmente identificable por el Doppler de la ACM o el cálculo del ICP. En esta fase de compensación hemodinámica tanto los flujos venosos como los parámetros del PBF suelen ser normales. Se considera que la presencia de vasodilatación cerebral o “brain sparing effect” es el signo Doppler con mayor valor predictivo de CIR por insuficiencia placentaria (Sherer D 1997). Se ha demostrado que existe asociación entre la vasodilatación cerebral y la hipoxia, pero no se ha podido demostrar que se asocie a acidosis (Rizzo G 1995, Hecher K 1995). Estudios longitudinales en fetos con CIR han demostrado que la vasodilatación cerebral precede, en unas 2 semanas, a la aparición de desaceleraciones en el NST (Arduini D 1992) y a la alteración de los parámetros venosos (Baschat AA 2001). La evolución que sigue en el feto en proceso de deterioro es motivo de controversia, así en tanto que algunos estudios han observado que aumenta el IP en estadios finales (Arduini D 1992), otros no han observado cambios (Baschat AA 2001) y otros incluso han constatado una vasodilatación progresiva (Hecher K 2001).

Actualmente se considera que la presencia de vasodilatación cerebral no es indicación de finalización, salvo a partir de las 37 semanas. De nuevo nos encontramos con un parámetro Doppler que si bien es muy eficaz para identificar

el inicio de centralización, no es útil para el seguimiento longitudinal de los fetos con CIR.

Si la situación hemodinámica se deteriora, de forma progresiva se instaure la fase de descompensación, marcada por la alteración de los flujos venosos precordiales, de los parámetros de función cardíaca y muy probablemente aunque de forma bastante más tardía del PBF. Estudios longitudinales han observado que en gran número de casos la alteración de los flujos venosos precede en pocos días a la aparición de desaceleraciones en el NST (Rizzo G 1994, Hecher K 1997). Estudios recientes (Hecher K 2001) han observado cómo la disminución de la variabilidad a corto plazo y las alteraciones del DV se inician en el mismo momento y empeoran progresivamente (Hecher K 2001, Baschat AA 2001). Las alteraciones de los flujos venosos han demostrado correlacionarse clínicamente con muerte perinatal, acidosis y Apgar <7 a los 5 minutos (Ozcan T 1998). Aún no existen series de seguimiento neurológico a largo-medio plazo.

A pesar de que ésta es la secuencia que se presenta en la mayoría de casos, diferentes estudios longitudinales han matizado los resultados. En este sentido, el grupo de Ferrazzi constató que más del 50% de los casos de CIR que se finalizaron por alteraciones de la frecuencia cardíaca no habían presentado alteración del Doppler venoso y el grupo de Baschat comprobó que la secuencia descrita se cumple en la mayoría de los casos pero sólo con una antelación de 24 horas sobre la alteración del NST (Baschat AA 2001, Ferrazzi 2002).

En consecuencia, tanto la ausencia o reversión del flujo telediastólico en el DV como la presencia de deceleraciones en el NST son cambios tardíos y por tanto indicación de finalización de la gestación de forma casi inmediata.

En cuanto al perfil biofísico, éste se basa en el estudio combinado de la cinética fetal (tono muscular, movimientos fetales y movimientos respiratorios), la cantidad de líquido amniótico medido mediante ecografía, y el análisis del registro de la frecuencia cardíaca o NST. El perfil biofísico es una prueba complementaria ampliamente extendida y utilizada por la mayoría de grupos para el control del bienestar fetal, sin embargo, no ha demostrado ser un método útil para el seguimiento de los fetos con CIR utilizado de forma aislada.

El registro cardiotocográfico presenta limitaciones prácticas importantes y no hay unanimidad sobre cuáles son los parámetros con capacidad predictiva de los resultados perinatales. Si bien la disminución de variabilidad a corto plazo (VCP) es el parámetro con mayor sensibilidad, también es el menos reproducible (18%) (Gagnon R 1993). Así, los parámetros que mejor se relacionan con importantes secuelas neurológicas y aumento de la mortalidad son la presencia de desaceleraciones tardías y la variabilidad a largo plazo, con el inconveniente de que no se presentan hasta etapas finales de la descompensación (Hecher K 2001).

Ninguno de los estudios randomizados realizados en poblaciones de alto riesgo han demostrado un beneficio significativo sobre los resultados del test de apgar, pH umbilical, ingreso neonatal ni sobre la presencia de signos neurológicos. Cuando se ha intentado disminuir la objetividad en la interpretación

del NST mediante la utilización del NST computerizado, se demostró que la disminución de la VCP es el parámetro que mejor identifica a los fetos con acidosis e hipoxia severa, pero lo hace en fetos con un deterioro hemodinámico y en fases tardías. Estudios longitudinales en fetos con CIR (Hecher K 2001) han observado que la disminución de la VCP ocurre sólo unos días antes de la descompensación fetal, sugiriendo que refleja los cambios más agudos que ocurren al final del proceso de deterioro. En 1996, Gagnon R observó en un modelo animal de embolización crónica placentaria, que con una reducción del 50% del flujo umbilical, la VCP no se alteraba de manera significativa (Gagnon R 1996).

Dado que el PBF valora varias variables, su resultado global suele deteriorarse relativamente tarde, alrededor de 4 días después de la descompensación venosa (Baschat AA 2001, 2003). Parece lógico pensar que la información de los diferentes parámetros biofísicos que reflejan la respuesta del sistema nervioso central a la hipoxia, son complementarios a la información del Doppler fetal. En este sentido se debe tener en cuenta que la fase de descompensación es un fallo multiorgánico que afecta cerebro, corazón, pulmones, riñones, sistema hemostático, inmunitario y endocrino. Por tanto, solamente la combinación de las diferentes pruebas puede proporcionar una aproximación al conocimiento del grado de deterioro, por lo que se ha propuesto el uso integrado de ambos test antenatales para mejorar la predicción del estado fetal y los resultados perinatales. Si el seguimiento de los fetos en situación comprometida se hiciera únicamente mediante el Doppler, aún integrando todos los territorios, se corre el riesgo de que en el 50 % de los casos no se detecte

precozmente la fase de descompensación. Por el contrario si el control se limitara únicamente al perfil biofísico, se perdería el seguimiento de la progresividad del proceso de adaptación hemodinámica a la hipoxia.

En resumen, actualmente se puede identificar los fetos con CIR, y se dispone de pruebas diagnósticas que permiten hacer una orientación sobre la etiología más probable. Se conocen parcialmente los mecanismos de adaptación que el feto pone en marcha ante una situación de hipoxia mantenida. Así mismo se dispone de varios tests para monitorizar la evolución de las diferentes fases de adaptación y descompensación, pero seguimos sin disponer de un test suficientemente sensible para detectar aquellos fetos que se descompensan de forma precoz, antes de que el daño sea irreversible, pero al mismo tiempo que nos permita apurar al máximo el tiempo de permanencia intraútero.

En este contexto se ha sugerido incorporar el estudio de un segmento vascular de la circulación arterial fetal con gran potencial para el control de los fetos con CIR: el istmo aórtico.

1.4 ISTMO AÓRTICO

El istmo aórtico (IA) es el segmento del arco aórtico localizado entre la salida de la arteria subclavia izquierda y la desembocadura del ductus arterioso (DA) en la aorta descendente. Su situación anatómica le confiere un papel

hemodinámico estratégico dado que conecta dos sistemas circulatorios fetales dispuestos en paralelo: ventrículo derecho y ventrículo izquierdo.

Para comprender la importancia de la privilegiada situación anatómica del IA revisaremos las características principales de la circulación fetal. Es un doble sistema que trabaja en paralelo y con volúmenes de eyección independientes, cuyas cavidades derechas irrigan la mitad inferior del cuerpo con sangre con baja proporción de oxígeno, y las cavidades izquierdas irrigan la mitad superior con sangre con mayor proporción de oxígeno. Con una predominancia del GC del corazón derecho sobre el izquierdo a razón de 1.3 (De Smedt MCH 1987). En condiciones fisiológicas, el flujo sanguíneo que llega al feto procedente de la placenta sigue el siguiente recorrido: a través de la VU entra la sangre con mayor porcentaje de oxígeno fetal, al llegar a nivel del sistema portal, un 20-30% pasa directamente a la aurícula derecha por el DV y sin mezclarse con la sangre pobremente oxigenada procedente de la vena cava inferior (VCI), que llegará al ventrículo derecho a través de la válvula tricúspide, pasa directamente a través del foramen ovale (FO) y desemboca en aurícula izquierda (Kiserud T 2000). Un 70% del GC izquierdo irriga cabeza, corazón y brazos a través de los troncos supraórticos, sistema de altas resistencias, y el resto pasa directamente a la aorta descendente (Pollanck RN 1995). Por otro lado, un 80-85% del GC derecho pasa a través del DA al circuito de bajas presiones (placenta y mitad inferior del cuerpo fetal) a través de la aorta descendente (Fouron JC 1995). La mayor parte de la sangre que pasa por la aorta descendente es sangre poco oxigenada procedente del ventrículo derecho que a su vez se enriquece con un bajo porcentaje (30%) de sangre con mayor

proporción de oxígeno proveniente del ventrículo izquierdo. De este volumen total, el 50% perfunde la mitad inferior del cuerpo fetal y el otro 50% pasa a perfundir la placenta a través de las arterias umbilicales (Pollanck RN 1995)(Figura 5).

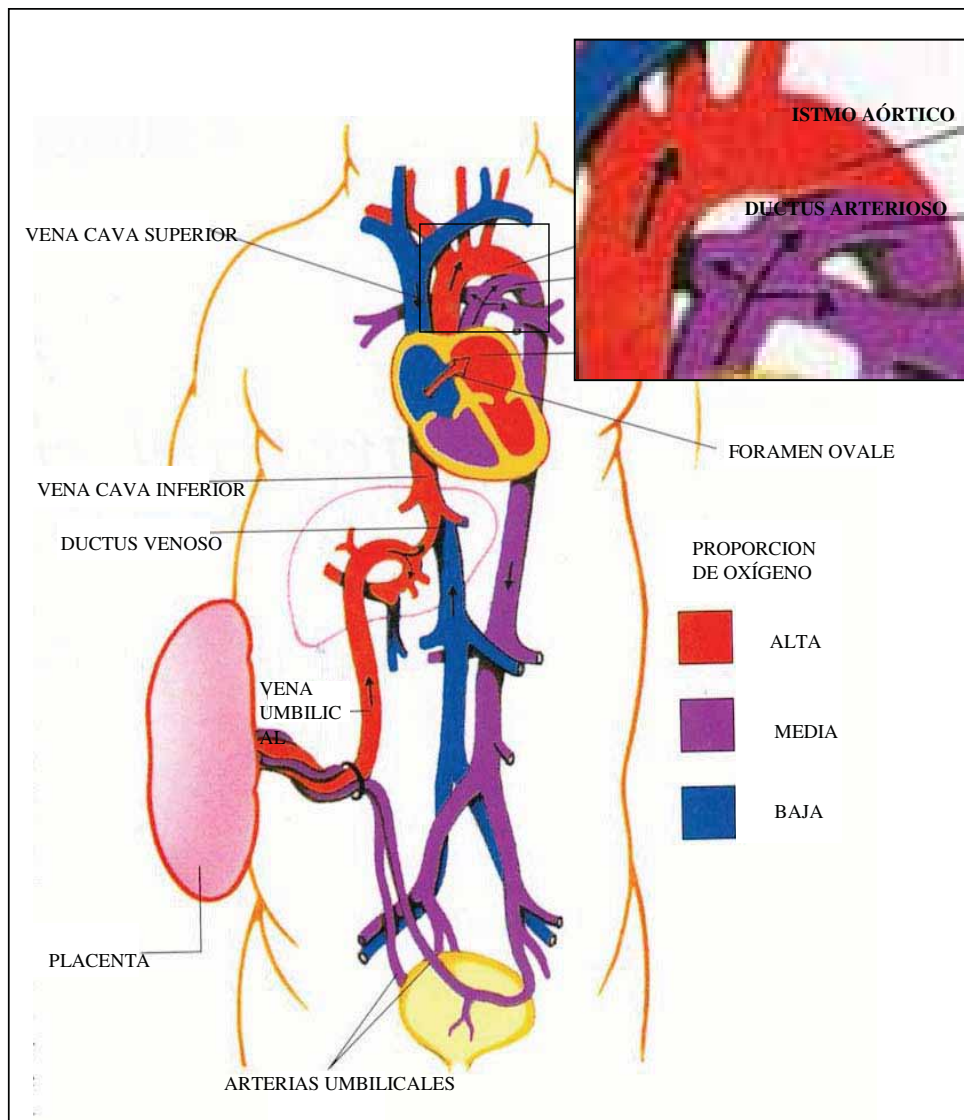


Figura 5. Esquema de la circulación fetal y ampliación de la porción aórtica correspondiente al istmo aórtico y ductus arterioso.

Como consecuencia de la situación privilegiada del IA, cualquier cambio hemodinámico que afecte a cualquiera de los territorios irrigados por el ventrículo derecho o ventrículo izquierdo puede alterar el flujo a través del IA. Es el caso de la insuficiencia placentaria, donde se produce un aumento de las resistencias periféricas, tal como refleja el aumento del índice de pulsatilidad de la AU, que condiciona un aumento de la postcarga derecha. Por otro lado, se produce una disminución de las resistencias a nivel cerebral que conlleva una disminución de la postcarga del ventrículo izquierdo. Estos cambios hemodinámicos explicarían la presencia de flujo retrógrado en el IA observado en algunos casos de CIR y el paso de flujo procedente del DA hacia los troncos supraaórticos a través del IA (Figura 6).

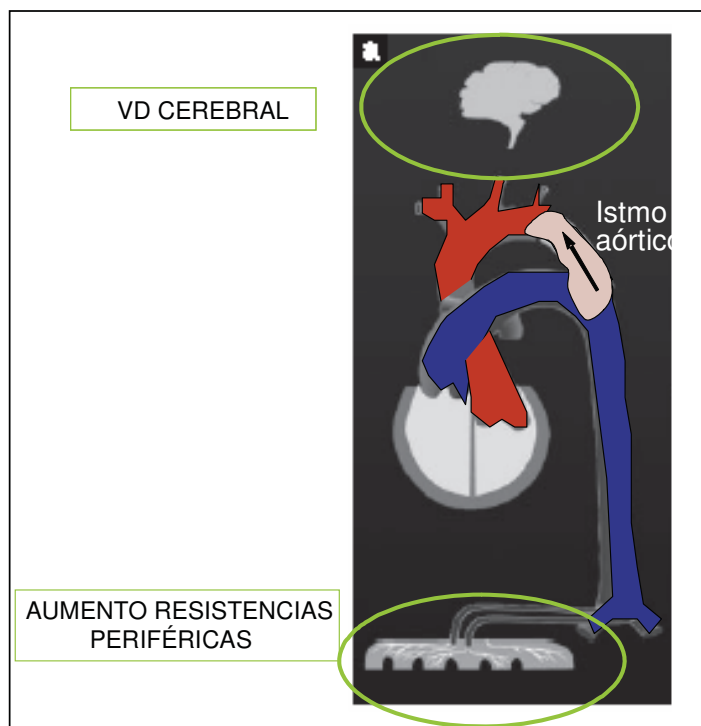


Figura 6. Situación anatómica del istmo aórtico y posibles efectos hemodinámicos en la insuficiencia placentaria

El interés por el estudio del flujo a través del IA en casos de insuficiencia placentaria se despertó tras los primeros estudios experimentales que se llevaron a cabo en ovejas y en los que se evidenció que al igual que con la AU, un aumento escalonado de las resistencias placentarias producía cambios en la OVF del IA, en algunos casos antes incluso que se produjeran cambios significativos en la OVF de la AU (Bonin P 1993).

En resumen,

La predicción del bienestar fetal es uno de los principales retos de la medicina fetal. El CIR es la causa más frecuente de pérdida crónica de bienestar fetal y sus implicaciones clínicas son importantes.

A pesar de los progresos en el estudio de los mecanismos de adaptación hemodinámica fetal, no se dispone de un criterio que permita identificar los fetos que se encuentran al límite de la descompensación hemodinámica. Se ha comprobado que cuando en un feto diagnosticado de CIR detectamos en el NST una alteración de la frecuencia cardíaca es ya demasiado tarde. Los resultados perinatales en esta fase de descompensación son desfavorables, con una elevada mortalidad y morbilidad neurológica a largo plazo.

Estudios recientes están demostrando que siendo la fase de descompensación un fallo multiorgánico que afecta cerebro, corazón, pulmones, riñones, sistema inmunitario, hemostático y endocrino, esta secuencia no es la norma en todos los casos y justifica la dificultad en establecer un protocolo de actuación clínica. En estos casos, el estudio Doppler de la AU nos informa del grado de afectación placentaria, pero no del estado fetal. Por otro lado, la presencia de vasodilatación cerebral refleja una adaptación fisiológica del feto a una situación de hipoxia, pero no identifica a los fetos comprometidos. Finalmente la alteración de los flujos venosos y las alteraciones del NST representan un estado avanzado de deterioro fetal en el que la morbimortalidad ya está aumentada.

La correcta actuación obstétrica va a venir determinada por la contraposición del riesgo de dejar al feto en un ambiente intrauterino hostil frente al riesgo que comporta la prematuridad. Es por ello que tiene gran interés disponer de marcadores que nos permitan identificar al feto en situación comprometida y poder ser utilizados para decidir el momento de la extracción fetal con mejores resultados perinatales.

Estudios preliminares han sugerido que las alteraciones del flujo en el IA podría ser un marcador precoz y sensible del inicio del proceso de deterioro fetal que lo puede llevar a la muerte o a la secuela neurológica. Sin embargo, únicamente dos grupos han presentado resultados de forma prospectiva, con series relativamente cortas y conclusiones dispersas. En nuestro medio no disponemos de ninguna experiencia publicada, probablemente uno de los motivos pudiera ser la dificultad técnica que comporta la exploración correcta del IA. Por tanto, creemos que su estudio puede suponer un avance importante en el manejo clínico de los fetos con restricción del crecimiento por insuficiencia placentaria, lo que justifica el interés de esta Tesis doctoral cuya hipótesis y objetivos se exponen a continuación.

HIPÓTESIS

En el CIR por insuficiencia vascular placentaria el corazón fetal lidera el proceso de adaptación y redistribuye el gasto cardiaco para preservar la perfusión de los órganos principales. Por su localización anatómica, el IA es el punto de conexión entre los dos sistemas circulatorios fetales que dispuestos en paralelo vehiculizan la sangre procedente del ventrículo derecho y del ventrículo izquierdo. Por tanto, el flujo sanguíneo a través del istmo aórtico es el resultante de los flujos procedentes de cada uno de los ventrículos y de las resistencias en los dos territorios irrigados por ambos ventrículos.

En base a estos datos, nuestra hipótesis de trabajo es que el flujo sanguíneo en el istmo aórtico de los fetos con CIR se altera. Por tanto el análisis seriado de la onda de velocidad de flujo del istmo aórtico en estos fetos permite la monitorización de la adaptación y redistribución hemodinámica desde las fases más precoces. Por otro lado, su alteración es gradual en relación a la severidad de la insuficiencia placentaria y de la disfunción miocárdica. Integrado con el resto de pruebas de control prenatal puede ser útil en la toma de decisiones y mejorar tanto el resultado perinatal como el pronóstico a largo plazo de estos fetos.

OBJETIVOS

3.1 Evaluar la aplicabilidad del estudio de la onda de velocidad de flujo del istmo aórtico.

3.2 Estudiar la evolución de la onda de velocidad de flujo del istmo aórtico en la gestación normal entre las 19 y 37 semanas.

3.3 Definir los cambios que tienen lugar en la onda de velocidad de flujo del istmo aórtico en los fetos con CIR por insuficiencia placentaria.

3.4 Analizar la asociación entre las alteraciones del Doppler en el istmo aórtico y los cambios en la circulación fetal arterial (arteria umbilical, arteria cerebral media) y venosa (ductus venoso, vena umbilical).

3.5 Evaluar la capacidad predictiva individual de los diferentes parámetros Doppler del istmo aórtico para la identificación de los fetos con mayor riesgo de resultado perinatal adverso.

3.6 Evaluar la capacidad predictiva de la combinación de los diferentes parámetros Doppler, arterial y venoso, para la identificación de los fetos con mayor riesgo de resultado perinatal adverso. Diseñar el modelo óptimo para su aplicación en la práctica clínica.

PACIENTES Y MÉTODOS

4.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

4.1.1 ÁMBITO Y PERIODO DEL ESTUDIO

El estudio se ha realizado en la Sección de Ecografía Obstétrica del Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia del Hospital Clínic de Barcelona entre julio del 2003 y julio del 2005. El grupo control está formado por gestantes no seleccionadas que han acudido a nuestro centro para el control ecográfico de la gestación. El grupo de casos está formado por gestantes procedentes de las consultas externas o que han sido referidas desde otros centros para control y parto en el Hospital Clínic por sospecha de CIR.

4.1.2 SELECCIÓN DE PACIENTES

4.1.2.1 Grupo control (Grupo A)

4.1.2.1.1 Criterios de inclusión

- Gestación única con control ecográfico en nuestro centro.
- Edad gestacional conocida, confirmada por ecografía a partir de la longitud cráneo-caudal a las semanas 11-12 (Robinson HP BJOG 1975;82:702) y del diámetro biparietal a partir de las 13-14 semanas de gestación (Hadlock FP 1992 o Mul T 1996)

- Peso fetal estimado > percentil 10 para la edad gestacional, según las referencias españolas (Santamaría R 1998).
- Índice de líquido amniótico en cantidad normal (Índice de Phelan entre 5 y 25).
- Doppler de la AU normal: IP < percentil 95 para su edad gestacional (Arduini DJ 1990).
- Variables del IA fetal evaluables.

4.1.2.1.2 Criterios de no inclusión

- Presencia de cromosopatía o anomalía congénita fetal diagnosticada intraútero.

4.1.2.1.3 Criterios de exclusión

- Seguimiento perinatal incompleto.
- Resultado de muerte perinatal de causa desconocida.
- Diagnóstico postnatal de cromosopatía o anomalía congénita fetal.

4.1.2.2 Grupo de casos (Grupo B)

4.1.2.2.1 Criterios de inclusión

- Gestación única controlada en nuestro centro.

- Edad gestacional conocida, confirmada por ecografía a partir de la longitud cráneo-caudal a las semanas 11-12 (Robinson HP 1975) y del diámetro biparietal a partir de las 13-14 semanas de gestación (Hadlock FP 1992).
- Sospecha ecográfica de CIR (PFE percentil 10 para la edad gestacional, según las referencias españolas (Santamaría R 1998)).

4.1.2.2.2 Criterios de no inclusión

- Presencia de cromosomopatía o anomalía congénita fetal diagnosticada intraútero.

4.1.2.2.3 Criterios de exclusión

- Diagnóstico postnatal de cromosomopatía o anomalía congénita fetal.
- Seguimiento perinatal incompleto.

4.2 PLAN DE TRABAJO

Teniendo en cuenta la edad gestacional determinada por la ecografía de primer trimestre se obtiene el peso fetal a partir del diámetro biparietal, el perímetro cefálico, el perímetro abdominal y la longitud del fémur (Hadlock FP 1991). Ello nos permite distinguir dos grupos; el grupo control incluye los fetos con PFE superior al percentil 10 y el grupo de casos que comprende los fetos

con PFE inferior al percentil 10. A continuación se realiza la valoración de la cantidad de líquido amniótico y tanto en los controles como en los casos, se completa el estudio anatómico incluida ecocardiografía con el fin de descartar la presencia de malformaciones. En ambos grupos, controles y casos, se ha realizado el estudio Doppler de la AU. En el grupo de casos el estudio se ha completado con la evaluación Doppler de la ACM y de las venas precordiales: DV y VU. Una vez confirmados los criterios de inclusión, y previo consentimiento informado oral, se ha procedido a realizar el estudio Doppler del IA.

4.2.1 MARCADORES ULTRASONOGRÁFICOS DOPPLER

Todas las exploraciones hemodinámicas se han realizado en ausencia de movimientos fetales. Mediante el Doppler pulsado se ha obtenido un mínimo de 3 OVF consecutivas e uniformes. En todos los casos se ha corregido el ángulo de insonación, siendo éste siempre inferior a 30°.

4.2.1.1 Doppler del istmo aórtico

El estudio Doppler del IA fetal se ha realizado por vía transabdominal. Tras la primera fase de la presente tesis doctoral en la que se confirmó la validez del corte transversal, la insonación del IA se ha realizado de forma indistinta en cualquiera de los 2 planos del arco aórtico, longitudinal o transversal.

- Plano longitudinal del arco aórtico: El corte sagital del arco aórtico para el estudio Doppler del IA fue propuesto por el grupo de Fouron (Fouron JC 1991). Tras localizar el arco aórtico en el plano sagital (Figura 7) y aplicar el Doppler color (Figura 8), se identifica el IA como el segmento vascular del arco localizado entre la salida de la arteria subclavia izquierda y la unión del DA. Para la obtención de la OVF se coloca el cursor del Doppler pulsado a 2-3 mm en dirección distal de la salida de la arteria subclavia izquierda (Figura 9).
- Plano transversal del arco aórtico: Corresponde al corte de los tres vasos y tráquea (3VT) descrito por Yagel en el 2001 (Yagel S 2001). Para identificar el IA en el corte de los 3VT se debe realizar el corte transversal a nivel del mediastino superior, paralelo al plano tetracameral, e identificar la confluencia anatómica del IA y el DA en forma de V, junto a la vena cava superior y la tráquea (Figura 10). La aplicación del Doppler color confirma que la dirección del flujo es anterógrada y confluyente en las dos arterias (Figura 11), lo que facilita la colocación del cursor del Doppler pulsado a nivel del IA (Figura 12) para la obtención de la OVF del IA.

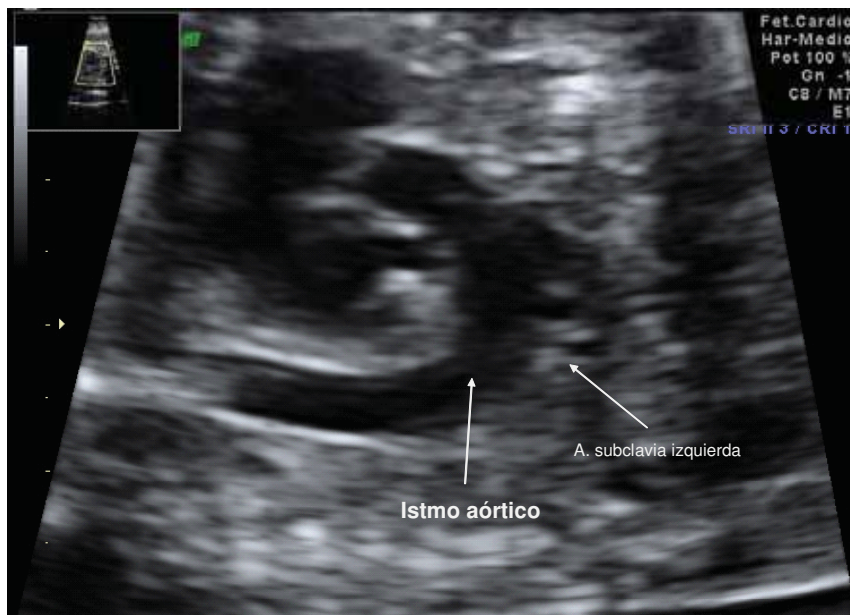


Figura 7. Corte sagital del arco aórtico. Identificación del istmo aórtico tras la salida de la arteria subclavia izquierda.



Figura 8. Identificación del istmo aórtico en el corte sagital mediante Doppler color.

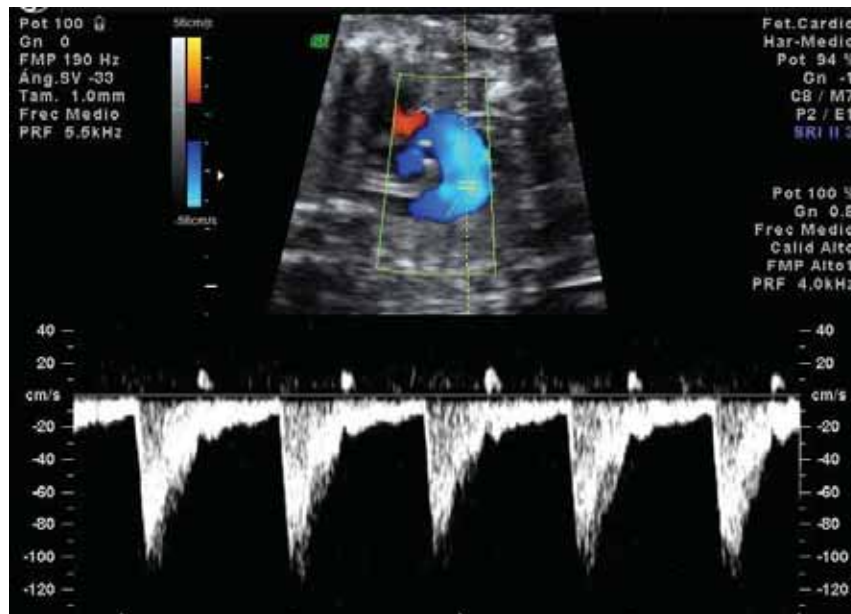


Figura 9. Óptima situación del volumen muestra del Doppler pulsado en el istmo aórtico en el corte sagital paralelo al haz de ultrasonidos. Obtención de más de 3 OVF de características similares.



Figura 10. Corte de los 3 vasos y tráquea. Localización del corte transverso del arco aórtico. Identificación del istmo aórtico entre el ductus arterioso y vena cava superior.



Figura 11. Identificación del corte de los 3 vasos y tráquea mediante Doppler color.

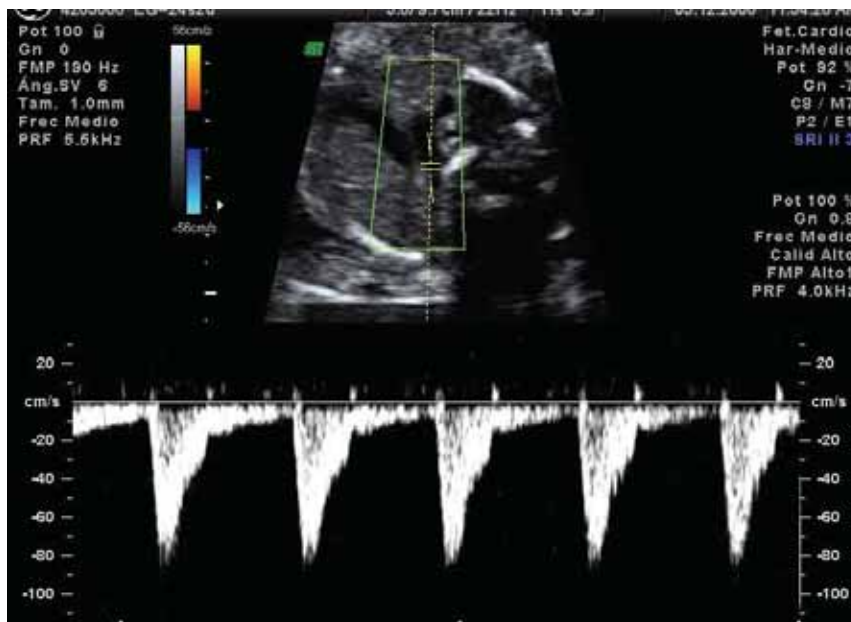


Figura 12. Colocación del volumen muestra del Doppler pulsado en el tramo del istmo aórtico a nivel distal, inmediatamente antes de la convergencia con el ductus arterioso. Activación del Doppler pulsado y obtención de más de 3 OVf de características similares.

Con independencia del plano, a partir de la OVF se obtienen los índices de pulsatilidad (IP) y resistencia (IR), y las velocidades siguientes: máxima velocidad sistólica (Vs), máxima velocidad diastólica al final de la diástole (Vd) y la media de las velocidades máximas (Vmed) (Figura 13) mediante la aplicación del programa informático incorporado en el ecógrafo. Asimismo, se valora de forma cualitativa la dirección del flujo diastólico: considerándose flujo anterógrado cuando lo es durante la mayor parte de la diástole sin presencia de flujo retrógrado en ningún momento del ciclo (Figura 14) y flujo retrógrado cuando es reverso durante parte o toda la diástole (Figura 15).

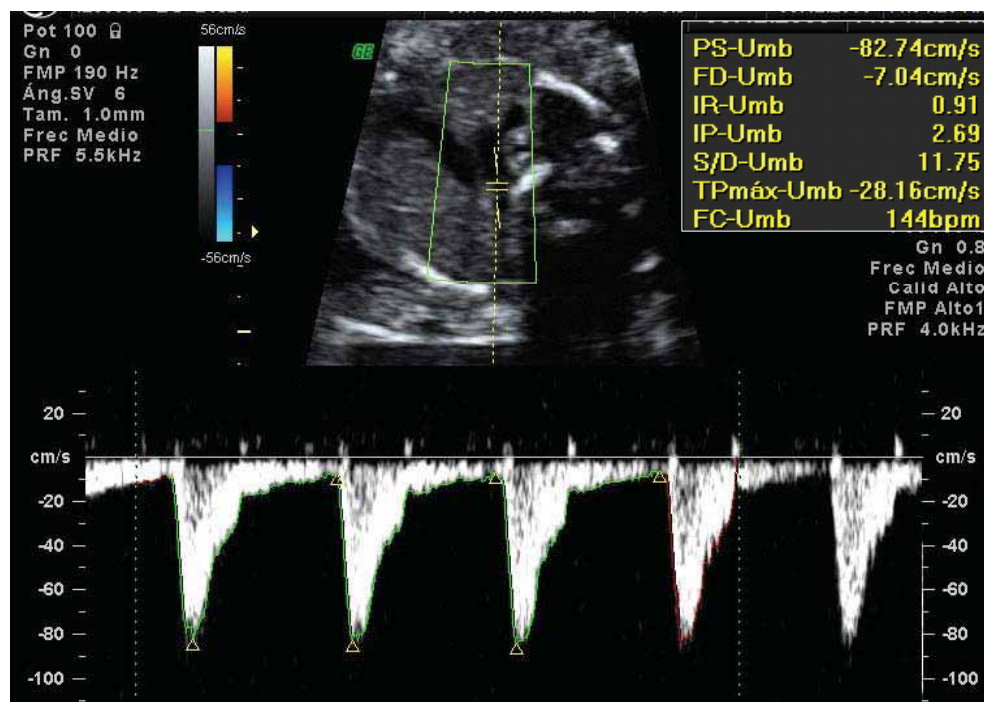


Figura 13. A partir de un mínimo de 3 OVF consecutivas de características similares, se realiza el cálculo del IP, IR y de las velocidades absolutas (Vs, Vmed y Vs) mediante la aplicación del programa informático incorporado en el ecógrafo.

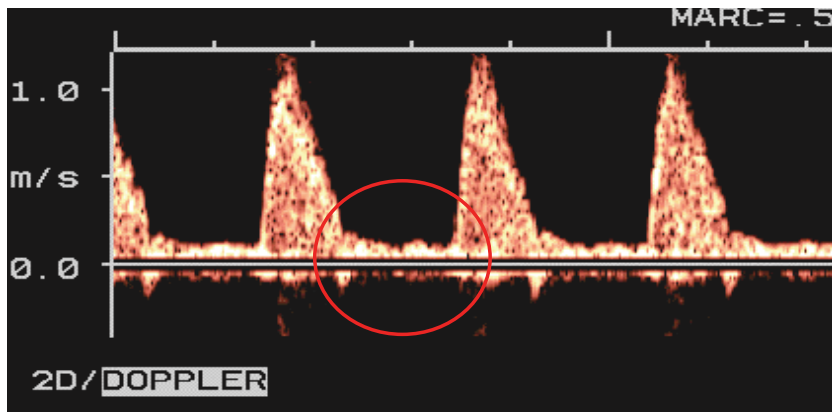


Figura 14. OVF del istmo aórtico con flujo anterógrado durante la diástole.

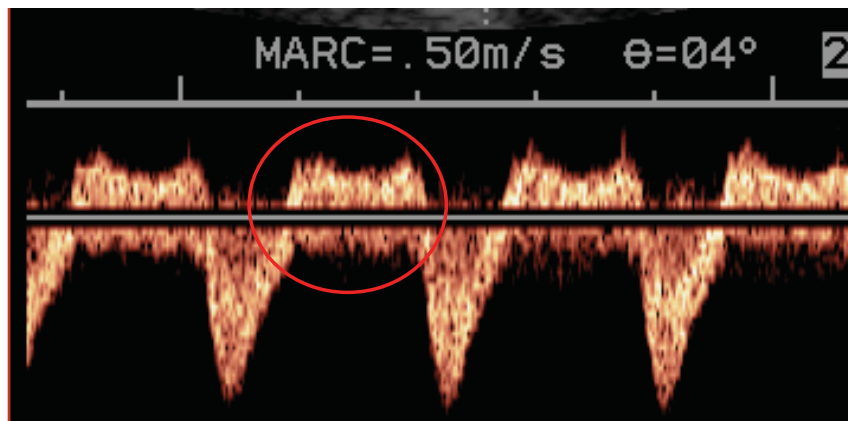


Figura 15. OVF del istmo aórtico con flujo retrógrado durante la diástole.

4.2.1.2 Doppler de la arteria umbilical

Se ha realizado a nivel de una asa libre de cordón. Tras la obtención de la OVF mediante Doppler pulsado se ha calculado el IP mediante la aplicación del programa informático incorporado en el ecógrafo. Se han considerado patológicos los valores superiores al percentil 95 para la edad gestacional

(Arduini DJ 1990). La ausencia o reversión del flujo telediastólico (AREDV AU) se ha valorado de forma cualitativa (Figura 16).

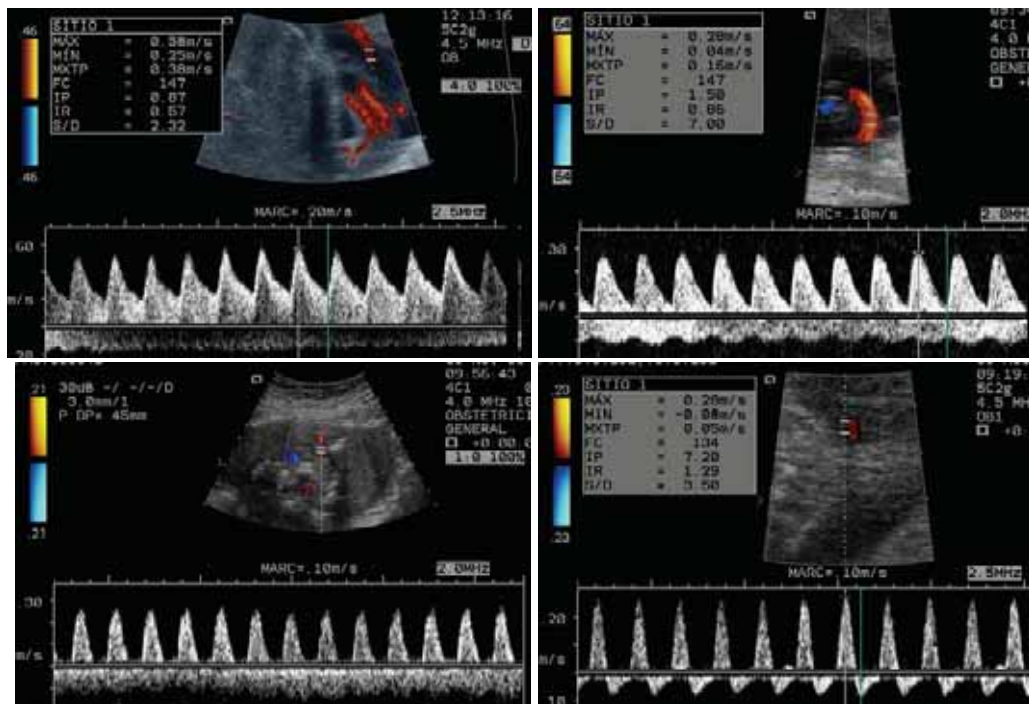


Figura 16. Doppler de la arteria umbilical (a) normal, (b) pulsatilidad > percentil 95, (c) ausencia de flujo diastólico y (d) flujo retrógrado durante la diástole.

4.2.1.3 Doppler de la arteria cerebral media

Tras identificar el polígono de Willis mediante Doppler color se coloca el cursor del Doppler pulsado a nivel proximal de la ACM y se obtienen 3 OVF consecutivas similares. El IP se obtiene mediante la aplicación del programa informático incorporado en el ecógrafo, se considera vasodilatación cerebral si el IP es inferior al percentil 5 para la edad gestacional (Arduini D 1990) (Figura 17).

El ICP se calcula por el cociente $IP\ ACM/IP\ AU$. Se han considerado patológicos los valores inferiores al percentil 5 para la edad gestacional (Baschat AA 2003).

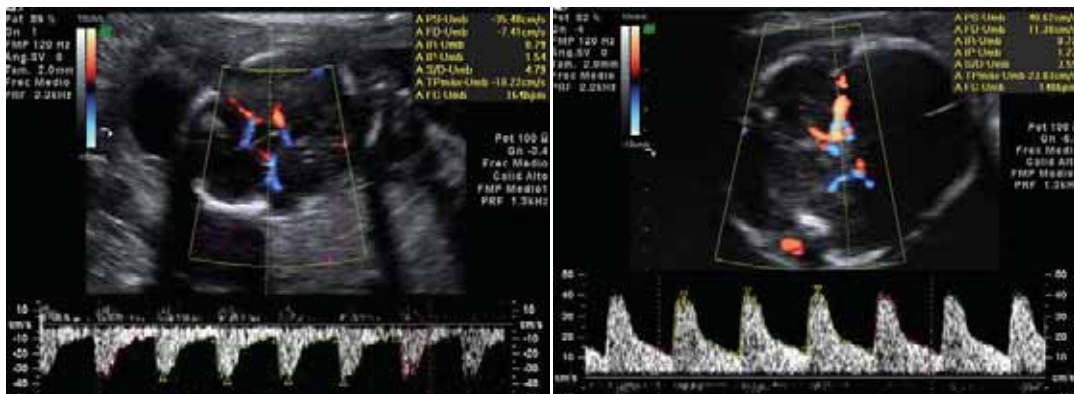


Figura 17. Doppler de la ACM. (a) normal y (b) con presencia de vasodilatación

4.2.1.4 Doppler de las venas precordiales

Ductus venoso

El DV se ha identificado mediante Doppler color, con preferencia en el plano sagital medio del abdomen fetal en su punto de origen en la VU (Figura 18). En los casos que no ha sido posible la óptima insonación en este plano se utiliza el plano transverso-oblicuo, identificando el DV al nivel de su salida del proceso portal. El cursor del Doppler pulsado se coloca en el punto de máximo brillo del color, correspondiente al punto de mayor velocidad. Se han calculado el IP para venas (IPV), la V_s , V_d y la velocidad durante la contracción atrial (V_a).

Asimismo, se ha anotado el flujo durante la contracción atrial de forma cualitativa como presente, ausente o retrógrado (Figura 18)

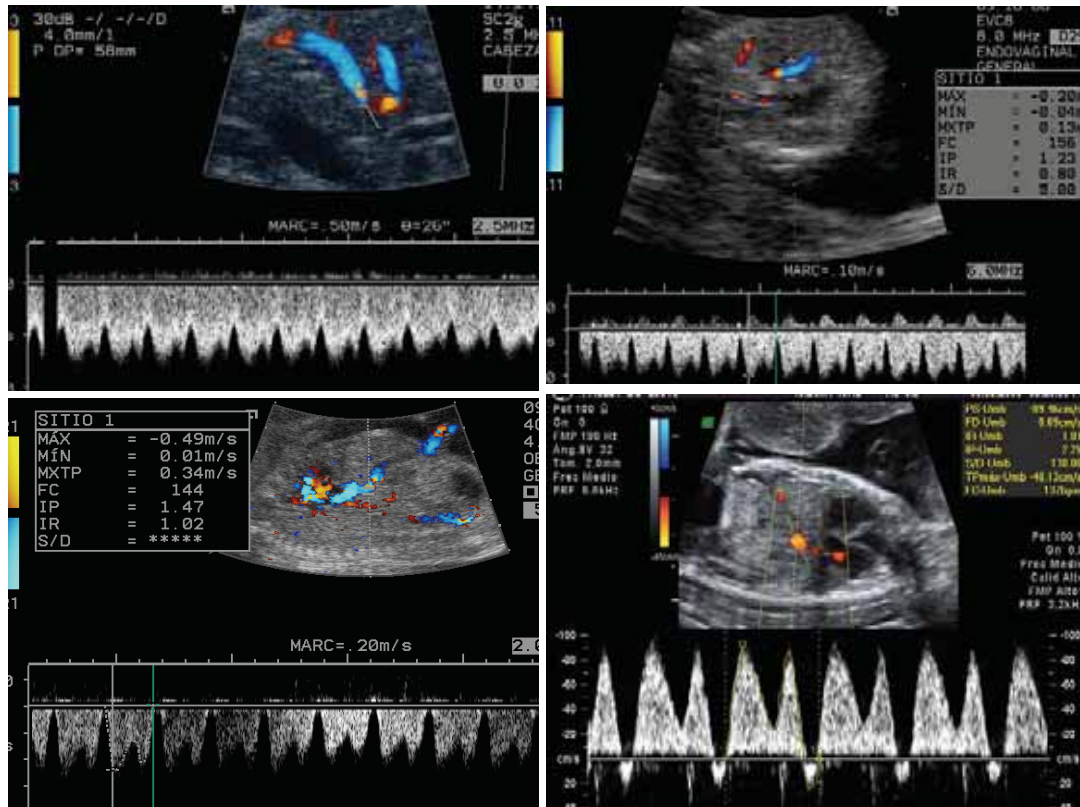


Figura 18. Doppler del DV. OVF (a) normal, (b) IP > percentil 95, (c) flujo ausente a final de la contracción atrial y (d) flujo retrógrado al final de la contracción atrial.

Vena umbilical

La VU se ha localizado mediante Doppler color indistintamente en asa libre de cordón o en su trayecto intraabdominal en el plano sagital medio. Se ha valorado de forma cualitativa la presencia o ausencia de pulsaciones (Figura 19).

Se han considerado pulsaciones si éstas han sido persistentes durante toda la exploración.

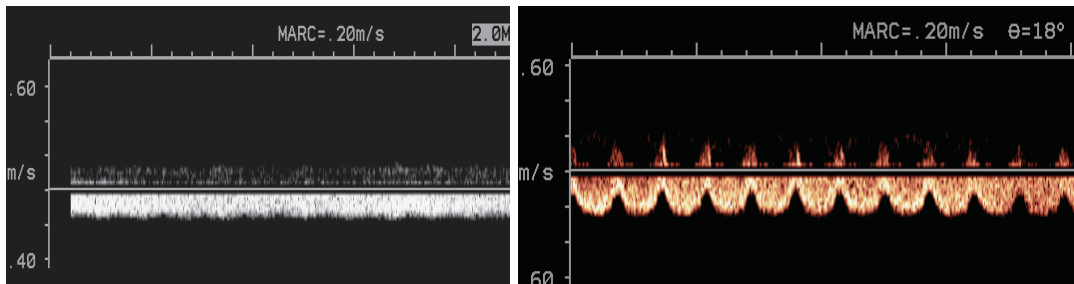


Figura 20. Doppler de la vena umbilical OVF (a) normal y (b) con presencia de pulsaciones.

4.2.2 OTROS MARCADORES DE CONTROL DE BIENESTAR FETAL

4.2.2.1 Índice de líquido amniótico

Se ha utilizado el método descrito por Phelan (Phelan JP 1985). Corresponde al total de la suma en centímetros de las máximas columnas verticales obtenidas en cada cuadrante con el transductor colocado en sentido longitudinal y peependicular. Valores entre 5 y 25 se consideran normales, menor a 5 es oligoamnios y mayor a 25 es considerado polihidramnios.

4.2.2.2 Test no estresante

Se ha realizado previa ingesta y con la gestante en decúbito lateral izquierdo. La duración mínima del registro ha sido de 30 minutos, prolongando hasta 45 en los casos en que no se ha observado reactividad fetal. La

interpretación y el manejo obstétrico se han realizado siguiendo las recomendaciones de la SEGO. Se han utilizado equipos “Corometrics Medical Systems (Wallingford, Conn.)”

4.2.2.3 Perfil Biofísico

Se ha adoptado el sistema de puntuación propuesto por Manning en 1987 que valora 5 parámetros como se describe en la tabla 1.

Variable biofísica	Normal (valor=2)	Anormal (valor=0)
Movimientos respiratorios fetales	≥ 1 episodio de 30 segundos de duración	MRF ausentes o episodio < 30´
Movimiento corporal grosero	≥ 3 episodios de movimientos corporales/de los miembros	< 3 episodios de movimientos corporales/de los miembros
Tono fetal	≥ 1 episodio de extensión/flexión de tronco o extremidades o apertura mano	Extensión sin flexión completa o ausencia de movimientos
Frecuencia cardíaca fetal	≥ 2 episodios de aceleración de la FCF de > 15 latidos/minuto y de, al menos, 15 segundos de duración	< 2 episodios de aceleración de la FCF de > 15 latidos/minuto y de, al menos, 15 segundos de duración
Líquido amniótico	ILA 4	ILA < 4

Tabla 1 Descripción de las variables que forman el perfil biofísico

4.2.3 SEGUIMIENTO

El manejo obstétrico y el seguimiento ecográfico de las pacientes se ha realizado según los protocolos asistenciales vigentes en nuestro Instituto, sin tener en cuenta los resultados del estudio Doppler del IA.

En la exploración ecográfica y fluxométrica han participado todos los médicos especialistas de la Sección de Ecografía. Todos están acreditados con el nivel III o IV de la Sección de Ecografía de la SEGO. En una primera fase, se establecieron los aspectos metodológicos y previamente se han realizado los correspondientes estudios de reproducibilidad, para validar la utilidad clínica del estudio Doppler del IA.

El seguimiento de los resultados perinatales del grupo control se ha realizado a través de la historia clínica en los partos atendidos en nuestro centro, y mediante encuesta telefónica en los partos atendidos fuera de él. Se ha valorado la edad gestacional en el momento del parto, el peso del recién nacido, el pH arterial al nacimiento y el tipo de parto. Se han excluido los casos que no se pudo completar el seguimiento perinatal o presentaron algún otro criterio de exclusión.

En la totalidad del grupo de casos se ha podido realizar un seguimiento perinatal y neonatal a través de la historia clínica ya que todos los partos fueron

asistidos en nuestro centro. Se ha confirmado la presencia de CIR (peso neonatal inferior al percentil 10) en el 100% de los casos.

4.3 ASPECTOS TÉCNICOS

4.3.1 TÉCNICA ECOGRÁFICA

Se ha utilizado un equipo Aspen (Siemens-Acuson Inc, Mountain View, Ca, USA) dotado de sonda abdominal convexa multifrecuencia de 2,3 y 4 MHz. La sonda incorpora en el mismo transductor ultrasonidos en tiempo real, sistema Doppler pulsado, con ángulo de insonación y profundidad variables, y la codificación de Doppler color. Todas las exploraciones se han registrado mediante videoimpresora en papel térmico, VIDEO GRAPHIC PRINTER UP-850 (Sony), siendo archivadas para su posterior evaluación.

La edad gestacional se ha calculado a partir de la estimación ecográfica de parámetros biométricos establecidos en la ecografía del primer trimestre. En las semanas 11 y 12 la determinación de la edad gestacional se ha establecido en base al valor longitud cráneo-caudal, mientras que en las semanas 13 y 14 se ha utilizado el diámetro biparietal. Se han utilizado las tablas de Robinson, en la valoración de la longitud cráneo-caudal (Robinson HP 1975) y las de Hadlok o Mul, en la valoración del diámetro biparietal (Hadlok FP 1992)

Como es conocido, existe un potencial error derivado del ajuste de la edad gestacional a semanas exactas, al englobarse fetos con seis días de diferencia en un mismo intervalo gestacional. Para evitar el efecto de esta limitación se han utilizado valores exactos, obtenidos de la transformación del formato semanas y días, utilizado habitualmente en la práctica clínica, al formato días completos de gestación.

4.3.2 ESTUDIO DOPPLER

Los estudios fluxométricos se han realizado utilizando la modalidad de Doppler pulsado con ecografía a tiempo real y función color, según las normas de manejo habituales. El estudio hemodinámico se ha realizado tras la valoración biométrica fetal y después de un detallado estudio morfológico a fin de descartar malformaciones. La exploración ecográfica en modo B permite localizar la zona a explorar. La posterior aplicación del Doppler color facilita la identificación de los vasos tanto arteriales como venosos y la correcta colocación de la ventana del Doppler pulsado con un ángulo de insonación correcto. La metodología de medición en los diferentes territorios vasculares ya ha sido detallada en el apartado 4.2.

Para las distintas mediciones se han seleccionado el máximo número posible de ciclos consecutivos y uniformes, en ningún caso inferior a 3. El análisis espectral de la OVF de los diferentes segmentos vasculares nos ha permitido determinar los valores de las velocidades: V_s , V_d y V_{med} , y los índices

de impedancia, el IP y el IR. En cuanto al análisis cualitativo de la OVF del IA se ha realizado mediante la valoración subjetiva de la presencia de flujo anterógrado o retrógrado durante la diástole.

Peculiaridades del manejo técnico

- La escala de velocidades se ha ajustado en relación a la velocidad conocida en los diferentes territorios. Entre 20-30 cms/s para el estudio de los vasos venosos y arteriales, y > 50 cms/s para las variables del IA debido a las altas velocidades que adquieren los flujos en este territorio.
- Se ha empleado la escala de color habitual, en la que el color rojo codifica el flujo que se dirige hacia el transductor y el azul el que se aleja del mismo. Los tonos más brillantes representan altas velocidades. La ganancia de color ha sido ajustada de modo que se rellene completamente la luz del vaso, sin que se detecte señal color en los tejidos circundantes. El tamaño del volumen muestra del Doppler pulsado se ha ajustado al diámetro y a la profundidad del flujo, y adaptado la frecuencia de repetición de pulsos (PRF) del color a la velocidad de la sangre del territorio explorado.
- El filtro de paso de pared se ha fijado a 50 Hz, límite inferior permitido por el equipo, a fin de poder detectar velocidades de flujo muy reducidas, permitiéndonos valorar la ausencia de flujo al inicio y final de la diástole, con mayor seguridad, tanto en el territorio arterial como en el venoso.
- La energía por superficie o SPTA (spatial peak temporal average) utilizada, siempre inferior a 100mW/cm^2 , es automáticamente controlada

por el propio ecógrafo, y se ajusta a las recomendaciones de la Food and Drug Administration de los Estados Unidos, para que la exploración sea considerada inocua.

4.4 DISEÑO DEL ESTUDIO

El proyecto, planteado a partir de un diseño transversal, se ha desarrollado en los tres estudios siguientes:

- Análisis de reproducibilidad.
- Elaboración de las curvas de normalidad de los parámetros Doppler cuantitativos del IA.
- Estudio de los casos CIR.

4.4.1 ANÁLISIS DE REPRODUCIBILIDAD

Se ha analizado la reproducibilidad y los coeficientes de variabilidad intra e interobservador.

- El estudio de la reproducibilidad del Doppler del IA en los dos cortes ecográficos, sagital y transversal, se ha realizado en 40 gestantes de curso normal en las que se estudiaron los distintos parámetros Doppler del IA en los dos cortes ecográficos por un mismo observador.

- La variabilidad interobservador en el análisis cuantitativo de la OVF del IA se han evaluado en 31 gestantes de curso normal por dos observadores diferentes.
- El estudio de la variabilidad intraobservador en el análisis cuantitativo de la OVF del IA se han evaluado en 31 gestantes de curso normal por un mismo observador al inicio y al final de la exploración ecográfica.

4.4.2 CURVAS DE NORMALIDAD

Las curvas de normalidad de los parámetros Doppler del IA se han elaborado a partir de una población de 458 gestantes sin criterios de exclusión (entre 15 y 30 gestantes para cada semana entre las 19 y las 37 semanas de gestación). Cada gestante ha contribuido en una sola determinación, es decir, igual número de casos que de exploraciones realizadas, siguiendo las recomendaciones metodológicas adoptadas por la International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) para la elaboración de este tipo de curvas (Royston P 1998).

4.4.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO EN LOS CASOS DE CIR

En el grupo de fetos con diagnóstico ecográfico de CIR y cuyo diagnóstico ha sido confirmado después del nacimiento se han realizado los siguientes análisis.

- Análisis descriptivo de las variables predictoras y resultado
- Análisis de la correlación entre las diferentes variables predictoras.
- Análisis de la asociación entre variables predictoras y resultado.
- Análisis de la capacidad predictiva de las variables estudiadas para cada una de las variables resultado, de forma univariante y multivariante.

4.5 VARIABLES DE ESTUDIO

4.5.1 VARIABLES PREDICTORAS (X)

x1.- Edad gestacional al parto: expresada en semanas completas

x2 - Vs del IA

x3 - Vd del IA

x4 - Vmed del IA

x5 - IR del IA

x6 - IP del IA

x7 - Ausencia o reversión de flujo diastólico en el IA

x8 - IP de la AU

x9 - ARED AU

x10 - Presencia de vasodilatación en la ACM

x11 - ICP

x12 - IP del DV

x13 - Ausencia o reversión durante la contracción atrial en el DV (ARED DV)

x14 - Presencia de pulsaciones en la VU

4.5.2 VARIABLES RESULTADO (Y)

y1 - Edad gestacional al parto

y2 - Peso neonatal

y3 - pH AU < 7.10

Variable **resultado perinatal adverso**: se ha considerado en caso de haber constatado una de las variables resultado descritas a continuación:

y4 - Muerte perinatal (entre la semana 22 de gestación y 28 días postparto; se subdivide en muerte intraútero, desde 22 semanas de gestación y hasta el inicio del parto, y muerte neonatal, desde el momento del parto y hasta el primer mes de vida)

y5 - pH AU < 7.10

y6 - Apgar a los 5 minutos < 7

y7 - Ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) > 14 días

y8 - Morbilidad neonatal significativa (clasificación según criterios establecidos por la ACOG 1995):

y8.1 - Hemorragia intraventricular (HIV) severa grado III/IV

y8.2 - Convulsiones

y8.3 - Retinopatía del prematuro (ROP) severa grado III/IV

y8.4 - Enterocolitis necrotizante (ECN)

y8.5 - Displasia bronco pulmonar (DBP)

y8.6 - Síndrome de distrés respiratorio severo (SDR) (requiriendo intubación o presiones de oxígeno positivas)

y8.7 - Sepsis

4.6 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Todos los datos han sido recogidos de forma codificada e introducidos en un programa de base de datos, para ser posteriormente analizados y procesados estadísticamente mediante el paquete estadístico SSPS para Windows. Se ha considerado significativo un valor de $p < 0.05$, lo que equivale a una probabilidad igual o inferior al 5% de que los resultados observados en las condiciones dadas ocurran por azar.

A continuación se describen de forma individualizada los tests estadísticos que se han utilizado en los diferentes apartados del estudio:

4.6.1. ANÁLISIS DE REPRODUCIBILIDAD

Para los diferentes análisis del grado de reproducibilidad del análisis cuantitativo de los parámetros Doppler del IA se han utilizado los siguientes tests:

- El coeficiente de correlación interclase de acuerdo absoluto (ICC) y su intervalo de confianza (IC) del 95% valora la variabilidad causada

directamente por los observadores o por la técnica utilizada para la observación. Un ICC de 0 informa que la reproducibilidad es igual a la que se obtendría debido al azar, y un ICC de 1 indica que la reproducibilidad entre observadores u observaciones es perfecta. Se consideró un ICC > 0.75 como una reproducibilidad muy buena, y un ICC entre 0.4-0.75 como aceptable y clínicamente aplicable. Un ICC < 0.45 se consideró no aplicable en la clínica (Fleiss JL 1981).

- El test de Bland-Altman o límites de acuerdo calcula el intervalo en que comprende el 95% de las diferencias entre 2 observaciones. Se calcula mediante la fórmula siguiente: diferencia de las medias $\pm t \cdot n \cdot SD$; t $n-1$ representa el valor de la distribución t student para los grados de libertad de la muestra ($n-1$) y SD el error aleatorio de las diferencias (Bland JM 1986, Bland JM 2003)
- La regresión de Passing–Bablok analiza la hipótesis nula de la existencia de diferencias sistemáticas ($\alpha = 0$) y proporcionales ($\beta = 0$) entre dos métodos de medición. El cálculo de los parámetros de la regresión se realiza de manera no paramétrica (Passing H 1983).

El cálculo del tamaño de la muestra para cada uno de los análisis de reproducibilidad se hizo para un ICC considerando un valor $\alpha = 0.05$ y $\beta = 0.2$ (Walter SD 1998)

4.6.1.1 Estudio de la variabilidad entre dos cortes ecográficos del IA

En una muestra de 40 gestantes de curso normal, escogidos de forma aleatoria, un mismo observador estudió las diferentes variables Doppler del IA en cada uno de los cortes ecográficos del arco aórtico. La reproducibilidad se ha valorado para cada variable mediante los tests de reproducibilidad descritos anteriormente. Se ha asumido que los casos son una muestra al azar de la población de casos (modelo de efectos mixtos).

4.6.1.2 Estudio de la variabilidad interobservador

En 31 gestantes de curso normal se ha realizado la determinación de las variables Doppler del IA por 2 observadores. Para cada variable se ha valorado la reproducibilidad mediante los tests de reproducibilidad descritos anteriormente. Se ha asumido que tanto los casos como los observadores son una muestra al azar de su población (modelo de efectos al azar).

4.6.1.3 Estudio de la variabilidad intraobservador

En 31 gestantes del grupo control un observador ha realizado la determinación de las variables Doppler del IA al inicio y al final de la exploración ecográfica. La reproducibilidad se ha valorado para cada variable, mediante los

tests de reproducibilidad descritos anteriormente. Se ha asumido que los casos son una muestra al azar de la población de casos (modelo de efectos mixtos).

4.6.2 ELABORACIÓN DE LAS CURVAS DE NORMALIDAD DE LOS DIFERENTES PARÁMETROS DOPPLER DEL IA EVALUADOS

Las curvas de normalidad se han realizado sobre la totalidad de los casos control de curso normal (grupo A). Se excluyeron aquellos casos de muerte fetal en los que no se pudo descartar la presencia de malformaciones congénitas, los casos de malformación congénita diagnosticada postnatalmente y aquellos casos en los que no se pudo realizar un seguimiento postnatal.

Para la elaboración de las curvas de normalidad se ha seguido el método estadístico descrito por Royston & Wright para este tipo de curvas. Para cada variable se realizó un análisis de regresión lineal, cuadrada y cúbica para la asociación con la edad gestacional en semanas. Para cada variable se comprobó el modelo que mejorara al lineal significativamente (una correlación independiente con $p < 0.05$ y una mejora del coeficiente de correlación). Se modeló la desviación estándar (DE) en función de la edad gestacional: los residuales de la regresión de la media de cada variable expresados en valores absolutos fueron a su vez sometidos a una regresión para estimar la DE para cada edad gestacional. Para cada observación se ha calculado el "score" de desviación estándar (SDE): $SDE = (\text{valor observado} - \text{media}) / \text{desviación estándar}$.

y, mediante el test de Kolmogorov Smirnov y el de Shapiro-Wilks, se ha comprobado la normalidad de su distribución. Para calcular la mediana, el 5º y el 95º percentil para cada edad gestacional se han utilizado las ecuaciones de las curvas de regresión: percentiles = media estimada + DE*1.645.

Finalmente se realizaron a partir de los datos las gráficas correspondientes. El grado de significación estadística de la correlación con la edad gestacional se ha estudiado mediante correlación lineal de Pearson.

Se han realizado gráficas que representan la media y los percentiles 5 y 95 de todas las variables ultrasonográficas-Doppler en relación a la edad gestacional.

4.6.3 GESTACIONES CON CIR

4.6.3.1 Comparación de las variables categóricas

Para grupos independientes se han analizado tablas 2x2, y se ha utilizado el test de Chi², y la prueba exacta de Fisher, cuando alguna de las frecuencias esperadas fue inferior a 5.

4.6.3.2 Comparación de las variables cuantitativas

Variables independientes (no correlacionadas con la edad gestacional)

Para comparar las medias de las variables numéricas entre los grupos de estudio se ha realizado una t-student para datos independientes cuando se comparaban dos categorías con una distribución normal entre dos grupos, y el test U-Mann-Whitney cuando el supuesto de normalidad no se comprobaba. Se ha utilizado el test one-way Análisis de la Varianza (ANOVA) para comparaciones entre 3 o más grupos. Las comparaciones “post-hoc” se han realizado mediante el método de Bonferroni cuando se cumplía el criterio de normalidad y el test de Kruskal-Wallis cuando éste no se cumplía. ç

En cada variable numérica se ha comprobado la distribución normal mediante test de Kolmogorov-Smirnov o Saphiro-Wilkins.

Variables numéricas dependientes de la edad gestacional

Se ha realizado un análisis cualitativo y continuo. Para el cualitativo hemos dicotomizado las variables en función de si se encuentran entre los percentiles 5 y 95, y hemos analizado las diferencias mediante Chi^2 o test exacto de Fisher. Para el análisis continuo hemos realizado una transformación-z de los valores, es decir, para cada semana de edad gestacional se ha expresado la diferencia de cada valor con la media en unidades de la DE. Se ha comprobado la distribución normal en cada grupo y se ha realizado una t-student para datos independientes

para comparar 2 grupos y un one-way ANOVA para comparar 3 o más grupos. Las comparaciones “post-hoc” se han realizado mediante el método de Bonferroni.

Se han realizado gráficas que representan la media y los percentiles 5 y 95 de las variables predictivas del IA en función de la edad gestacional, marcando los casos de CIR.

4.6.3.3 Correlación entre las variables predictoras

El análisis de la correlación entre las variables predictivas se ha realizado mediante los tests de correlación parcial de Pearson o Spearman en función de la distribución y controlando por edad gestacional.

4.6.3.4 Valor clínico de las variables predictoras

Análisis univariante

Valoramos la efectividad de un test para variables dicotómicas en términos de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), likelihood ratio positivo (LHR+) y odds ratio (OR)

Para el análisis de las variables cuantitativas se han elaborado curvas ROC para el modelo predictor y la elección del punto de corte de probabilidad

teórica óptima, en términos de S y E, se ha obtenido mediante el método Macro ROC descrito por Zweig y Campbell (Zweig MH 1993). Para la elaboración de curvas ROC se ha utilizado el programa informático Med Calc. Para el análisis y comparación de curvas ROC se ha utilizado la metodología descrita por McNeil y Hanley (McNeil BJ 1984).

Análisis multivariante

Para el análisis multivariante se ha realizado una regresión logística con criterios de convergencia del proceso iterativo en $B=0.001$. La regresión logística ha permitido analizar, de manera independiente del resto de variables, la asociación entre cada una de las variables predictivas y el resultado perinatal adverso.

4.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente proyecto de investigación se ha ajustado a los principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos establecidos por la World Medical Association en la declaración de Helsinki (WMA, Helsinki 1964).

1. En todos los casos, los sujetos de estudio han sido informados del trabajo de investigación que se estaba llevando a cabo y han aceptado participar en el mismo (consentimiento informado oral).

2. Todas las exploraciones ecográficas se han realizado en el curso de pruebas ya indicadas en el control habitual de la gestación, por lo que no han supuesto una sobrecarga de exploraciones para las pacientes.
3. La limitación de la potencia acústica a los valores utilizados asegura la inocuidad de la exploración Doppler durante la gestación tal como se explica en el apartado 4.2.
4. Se ha asegurado la confidencialidad de los datos obtenidos.

El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Clínic en el año 2003, previo a la aceptación como Premio de Fin de Residencia.

RESULTADOS

5.1 GESTACIONES DE CURSO NORMAL (GRUPO A)

5.1.1 GESTANTES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

Las pacientes controles fueron seleccionadas de manera aleatoria entre las gestantes que consultaron en la sección de ecografías para la exploración de rutina, entre julio de 2003 y diciembre de 2004, y cumplían criterios de inclusión. Inicialmente 474 gestantes fueron estudiadas, pero un total de 16 pacientes (3.3%) se excluyeron del análisis global, por lo que finalmente se incluyeron un total de 458 gestantes, entre 15 y 30 casos para cada semana de gestación entre las 19 y 37. Los motivos de exclusión fueron los siguientes:

- Seguimiento incompleto por imposibilidad de obtener el resultado perinatal: 12 casos (2.5%)
- Muerte perinatal de causa desconocida: 2 casos (0.4%)
- Diagnóstico postnatal de una malformación congénita no detectada durante la exploración (una coartación de aorta y una agenesia parcial de cuerpo calloso): 2 casos (0.4%).

5.1.1.1 Descripción de las características epidemiológicas

En la tabla 2 se muestran las características epidemiológicas de la población control.

Edad materna	
Media (DE)	30.6 (5.3)
Mínimo-máximo	16-49
Paridad	
Nuliparidad	56%
Multiparidad	44%
Raza	
Caucásica	84.7%
No caucásica	15.3%
Consumo de tabaco	
> 5 c/día	14%
< 5 c/día o no fumadora	86%

Tabla 2. Características epidemiológicas de la población control.

5.1.1.2. Descripción de los resultados perinatales

En las tablas 3 y 4 y la figura 20 se muestran los resultados perinatales globales de las 458 gestantes incluidas en el grupo control o de curso normal.

EG al parto (semanas)	
Media (DE)	39 (1.87)
Mínimo-máximo	25-42
Peso neonatal (gramos)	
Media (DE)	3186 (548)
Mínimo-máximo	750-4550
pH arteria umbilical	
Media (DE)	7.24 (0.06)
Mínimo-máximo	6.92-7.40

Tabla 3. Características perinatales de la población control

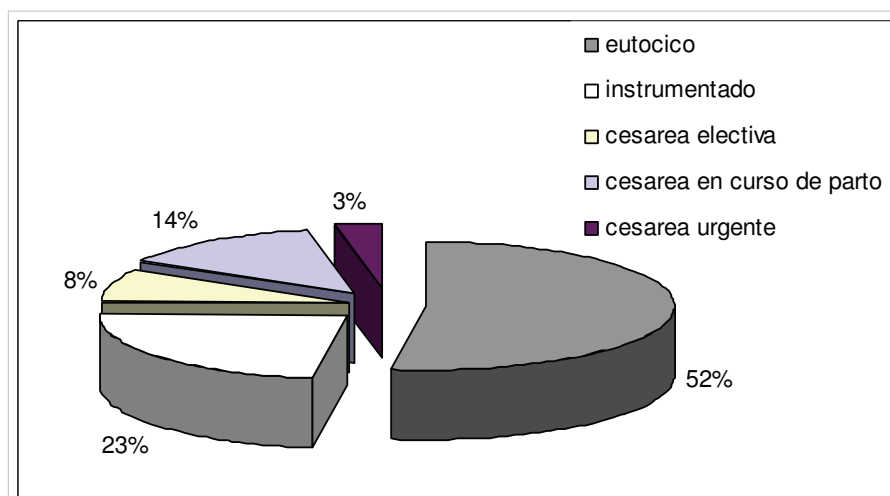


Figura 20 Tipo de parto.

Las indicaciones de las cesáreas electivas fueron las siguientes: síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (HIV), presentación de nalgas, placenta previa

oclusiva, cesárea iterativa, sospecha de macrosomía y patología materna como miopía degenerativa, fractura de fémur y EHE grave. Las causas de cesárea en curso de parto fueron el parto estacionado y la profilaxis de pérdida de bienestar fetal.

Complicación	%
Peso neonatal < p10	8.5
EHE	5.3
Diabetes pre y gestacional	5.3
Prematuridad < 37 sg	6.1
Acidosis (pH< 7.10)	2.9
Otras	4.5

Tabla 4. Descripción de las complicaciones perinatales del grupo control

El 4.5% de las complicaciones clasificadas como otras incluyen casos de causa infecciosa (HIV, lues y malaria), de alteración aislada de líquido amniótico (polihidramnios u oligoamnios), de placenta previa oclusiva total y de malformaciones congénitas aisladas como la agenesia renal unilateral, hidronefrosis leve unilateral, magacisterna magna aislada, y pies equinovaros.

Las características epidemiológicas, perinatales y tasa de complicaciones en el grupo control se corresponde con la de la población general.

5.1.2 PARÁMETROS DOPPLER DE LA ARTERIA UMBILICAL

En la figura 21 se muestra el IP AU de las 458 gestantes incluidas en el grupo control. Los valores obtenidos en esta población se superponen a las tablas de normalidad que utilizamos. Como se puede apreciar el IP AU se correlaciona de manera significativa con la EG ($r=0.58$, $p < 0.05$).

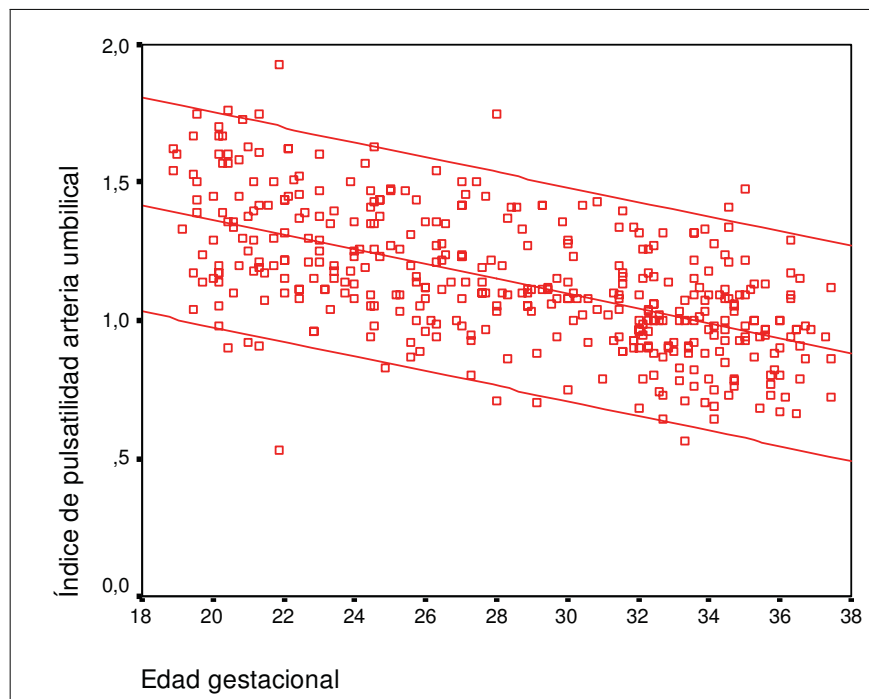


Figura 21. Índice de pulsatilidad de la arteria umbilical

5.1.3 PARÁMETROS DOPPLER DEL ISTMO AÓRTICO

5.1.3.1 PARÁMETROS DOPPLER CUANTITATIVOS

5.1.3.1.1 Reproducibilidad entre los dos cortes ecográficos del IA

Sobre una muestra de 40 controles se realizó el análisis de reproducibilidad de los parámetros Doppler del IA en los dos cortes ecográficos descritos. Se han comparado las medias y el rango de cada uno de los parámetros calculados en ambos cortes (tabla 5). Asimismo, se ha utilizado el ICC. En la tabla 6 se muestran los ICC para cada una de las variables Doppler del IA estudiadas en cada uno de los dos cortes.

	Corte sagital		Corte transverso "V"		P
	Media (DE)	Rango	Media (DE)	Rango	
IP	2.52 (0.33)	1.88-3.20	2.55 (0.30)	1.95-3.09	0.24
IR	0.90 (0.03)	0.84-0.97	0.91 (0.02)	0.85-0.95	0.14
Vs (cm/s)	1.05 (0.25)	0.58-1.75	1.03 (0.22)	0.60-1.54	0.61
Vd (cm/s)	0.09 (0.03)	0.02-0.15	0.09 (0.02)	0.04-0.14	0.16
Vmed (cm/s)	0.37 (0.10)	0.18-0.76	0.36 (0.06)	0.24-0.52	0.42

Tabla 5. Media y rango para cada variable estudiada en los dos cortes ecográficos del istmo aórtico.

	ICC medio	95% IC
IP	0.78	0.63-0.88
IR	0.63	0.38-0.79
Vs	0.63	0.39-0.78
Vd	0.60	0.35-0.76
Vmed	0.55	0.25-0.75

Tabla 6. Coeficientes de correlación interclase (ICC) para cada variable estudiada en los dos cortes ecográficos del istmo aórtico.

El estudio de reproducibilidad del parámetro Doppler del IP del IA se ha completado con el plott de Bland-Altman y el test de regresión de Passing Bablock:

- El método de Bland-Altman muestra que la media de las diferencias entre las mediciones de ambos cortes es de -0,04 (95% de límite de acuerdo entre 0,37 y -0,45), lo que sugiere una ausencia de sesgo entre las observaciones. La figura 22 muestra el “plot” de Bland-Altman.
- El test de regresión de Passing-Bablok evalúa las diferencias entre las mediciones del IP en ambos cortes y no encuentra diferencias significativas ($p > 0.10$). La figura 23 muestra la gráfica de regresión de Passing-Bablok.

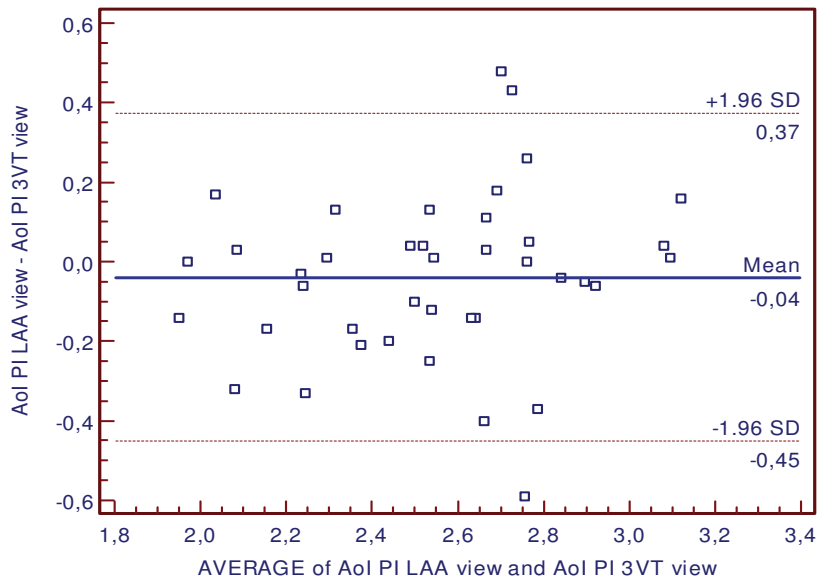


Figura 22. Representación del Plot de Bland Altman.

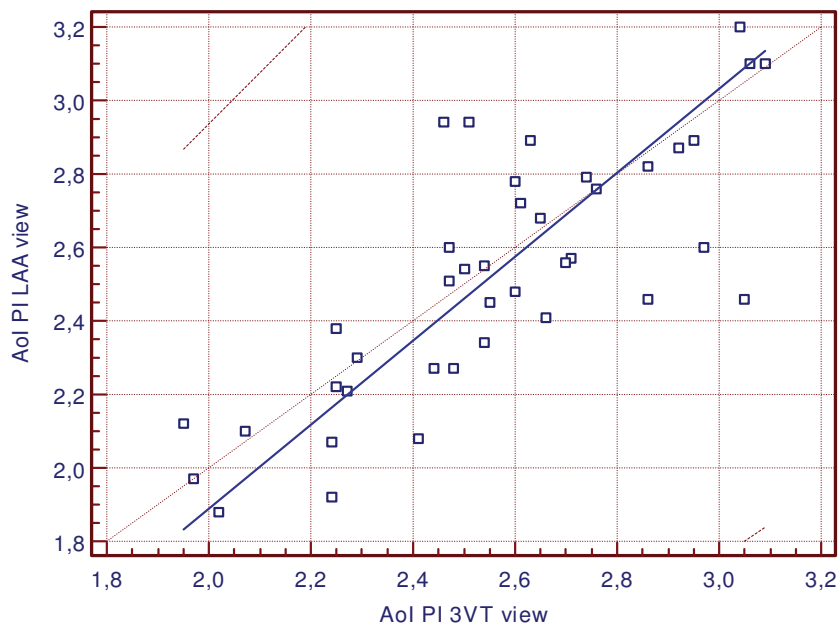


Figura 23. Gráfica del test de regresión de Passing Bablock.

La interpretación de los resultados obtenidos con los tres tests confirman que el análisis cuantitativo de la OVF muestra una concordancia entre ambos cortes ecográficos más que aceptable, por lo que podemos asegurar que el estudio Doppler del IA es reproducible, y por tanto clínicamente aplicable, de forma indistinta en el corte sagital o en el corte transversal del IA.

5.1.3.1.2 Variabilidad intraobservador

Sobre una muestra de 31 controles se realizó la evaluación de los parámetros Doppler del IA al inicio y al final de la exploración por un mismo observador. La tabla 7 muestra los ICC entre las dos observaciones para cada una de las variables Doppler de IA.

	ICC medio	95% IC
IP	0.76	0.43-0.82
IR	0.64	0.40-0.80
Vs	0.88	0.76-0.94
Vd	0.41	0.19-0.68
Vmed	0.84	0.67-0.92

Tabla 7. Coeficientes de correlación interclase (ICC) para cada variable estudiada al inicio y al final de la exploración por un mismo observador del IA.

5.1.3.1.3 Variabilidad interobservador

En 31 casos del grupo control se ha realizado la determinación de las variables Doppler del IA entre dos observadores diferentes. La tabla 8 muestra los ICC entre las dos observaciones para cada una de las variables Doppler del IA.

	ICC medio	95% IC
IP	0.49	0.29-0.76
IR	0.42	0.11-0.66
Vs	0.91	0.82-0.96
Vd	0.47	0.12-0.75
Vmed	0.89	0.77-0.94

Tabla 8. Coeficientes de correlación interclase (ICC) para cada variable estudiada del istmo aórtico por dos observadores.

La interpretación de los resultados de ambos estudios confirman que la reproducibilidad de nuestra técnica tanto a nivel intraobservador como interobservador es excelente y aceptable, respectivamente, por lo que es plausible su aplicación en la práctica clínica.

5.1.3.1.4 *Curvas de normalidad*

Para la realización de las curvas de normalidad de los IR e IP, y la variable Vd se ha seguido un modelo lineal. Se descartaron los modelos cúbico y cuadrático, ya que no mejoraron la predicción de forma significativa. Sin embargo, para las variables Vs y Vmed se ha utilizado un modelo cúbico dado que mejoraba tanto al modelo lineal como al cuadrático. En la tabla 9 se muestran los coeficientes de regresión de los diferentes parámetros Doppler del IA para cada edad gestacional, y en las tablas 10 y 11 los percentiles 5, 50 y 95 de cada uno de los parámetros Doppler del IA para cada edad gestacional.

	Media	DE
IP	$2,2562 + (0,0154 \times EG)$	$0,014199 + (0,011635 \times EG)$
IR	$0,8984 + (0,0007 \times EG)$	0,02
Vs	$-47,80 + (6,79 \times EG) + (-2,E-03 \times EG^3)$	5,93
Vd	$7,73 + (0,03 \times EG)$	5,79
Vmed	$-16,23 + (2,40 \times EG) + (-7,E-04 \times EG^3)$	2,68

Tabla 9. Valores de las ecuaciones de regresión de los diferentes parámetros Doppler del IA para cada edad gestacional. Velocidades expresadas en cm/s.

EG	Vd			Vs			Vmed		
	p5	p50	p95	p5	p50	p95	p5	p50	p95
19	-1,2	8,3	17,8	58	67	77	20	25	29
20	-1,2	8,3	17,9	62	72	82	22	26	31
21	-1,2	8,4	17,9	67	76	86	23	28	32
22	-1,1	8,4	17,9	71	80	90	25	29	34
23	-1,1	8,4	17,9	74	84	94	26	30	35
24	-1,1	8,5	18,0	78	88	97	27	32	36
25	-1,0	8,5	18,0	81	91	100	28	33	37
26	-1,0	8,5	18,0	84	94	103	29	34	38
27	-1,0	8,5	18,1	86	96	106	30	35	39
28	-1,0	8,6	18,1	89	98	108	31	36	40
29	-0,9	8,6	18,1	91	100	110	32	36	41
30	-0,9	8,6	18,2	92	102	112	32	37	41
31	-0,9	8,7	18,2	93	103	113	33	37	42
32	-0,8	8,7	18,2	94	104	114	33	38	42
33	-0,8	8,7	18,2	95	104	114	33	38	42
34	-0,8	8,8	18,3	95	104	114	33	38	42
35	-0,7	8,8	18,3	94	104	114	33	38	42
36	-0,7	8,8	18,3	94	103	113	33	38	42
37	-0,7	8,8	18,4	92	102	112	33	37	42

Tabla 10. Percentiles 5, 50 y 95 para las velocidades absolutas del istmo aórtico entre las 19 y 37 semanas de gestación. Velocidades expresadas en cm/s.

EG	IR			IP		
	p5	p50	p95	p5	p50	p95
19	0,88	0,91	0,94	2,16	2,55	2,94
20	0,88	0,91	0,94	2,16	2,56	2,97
21	0,88	0,91	0,94	2,15	2,58	3,00
22	0,88	0,91	0,95	2,15	2,60	3,04
23	0,88	0,91	0,95	2,15	2,61	3,07
24	0,88	0,92	0,95	2,14	2,63	3,11
25	0,88	0,92	0,95	2,14	2,64	3,14
26	0,88	0,92	0,95	2,14	2,66	3,18
27	0,89	0,92	0,95	2,13	2,67	3,21
28	0,89	0,92	0,95	2,13	2,69	3,25
29	0,89	0,92	0,95	2,12	2,70	3,28
30	0,89	0,92	0,95	2,12	2,72	3,32
31	0,89	0,92	0,95	2,12	2,73	3,35
32	0,89	0,92	0,95	2,11	2,75	3,38
33	0,89	0,92	0,95	2,11	2,76	3,42
34	0,89	0,92	0,95	2,11	2,78	3,45
35	0,89	0,92	0,95	2,10	2,80	3,49
36	0,89	0,92	0,96	2,10	2,81	3,52
37	0,89	0,92	0,96	2,09	2,83	3,56

Tabla 11. Percentiles 5, 50 y 95 para los índices de resistencia y pulsatilidad del istmo aórtico entre las 19 y 37 semanas de gestación.

Como se muestra en las figuras 24-28 la elaboración de las curvas de normalidad de los parámetros Doppler del IA ha permitido comprobar el aumento progresivo y significativo de las velocidades absolutas y de los índices de impedancia del IA a medida que avanza la gestación.

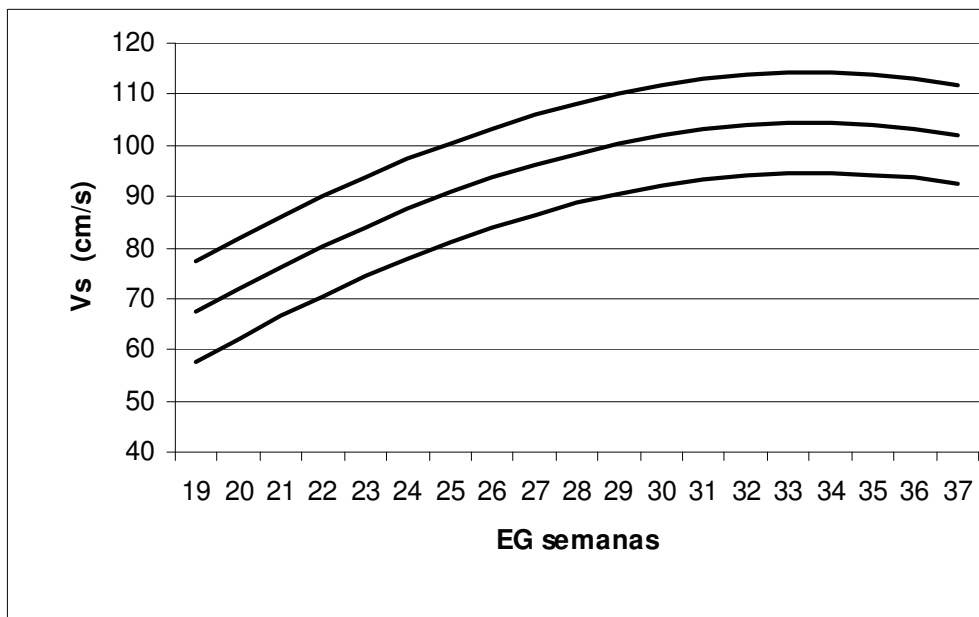


Figura 24. Velocidad máxima sistólica del istmo aórtico (Vs): regresión de la media, percentil 5 y 95 entre las 19 y 37 semanas de gestación.

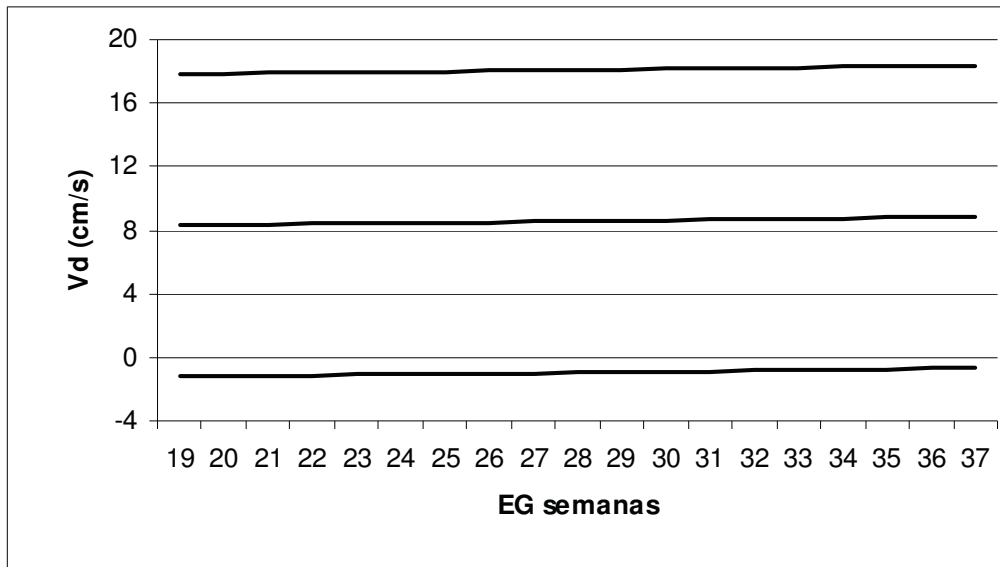


Figura 25. Máxima velocidad diastólica al final de la diástole en istmo aórtico (Vd): regresión de la media, percentil 5 y 95 entre las 19 y 37 semanas de gestación.

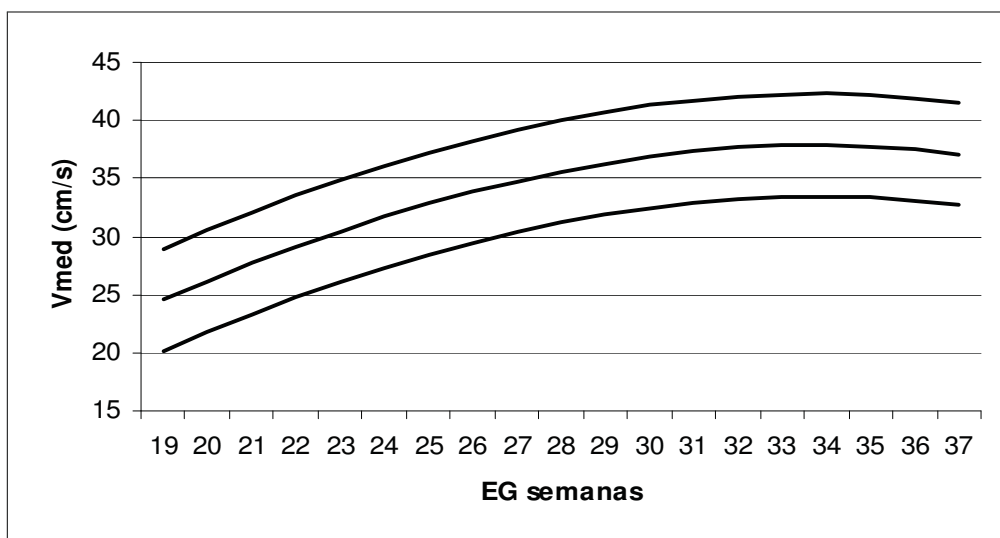


Figura 26. Media de las velocidades máximas del istmo aórtico (Vmed): regresión de la media, percentil 5 y 95 entre las 19 y 37 semanas de gestación.

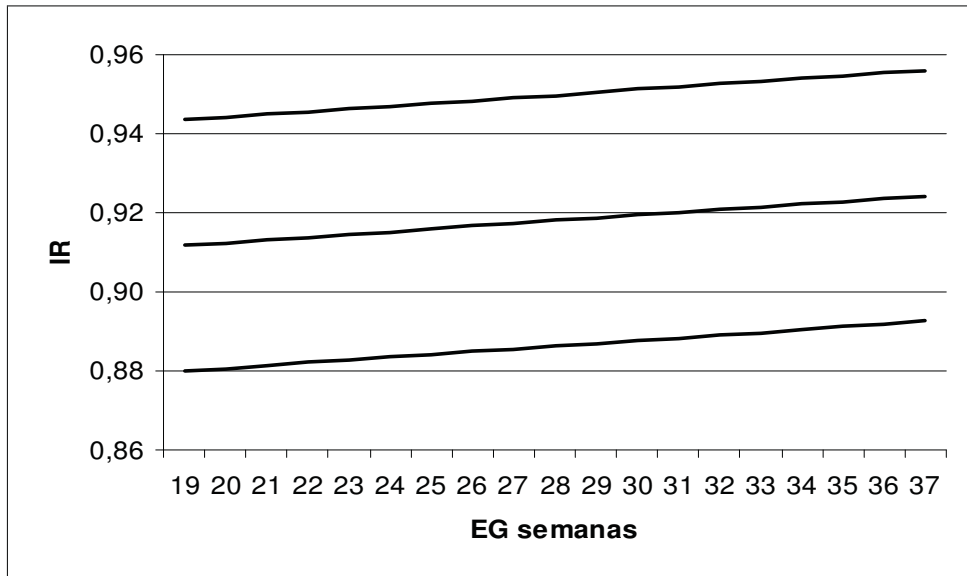


Figura 27. Índice de resistencia del istmo aórtico (IR): regresión de la media, percentil 5 y 95 entre las 19 y 37 semanas de gestación.

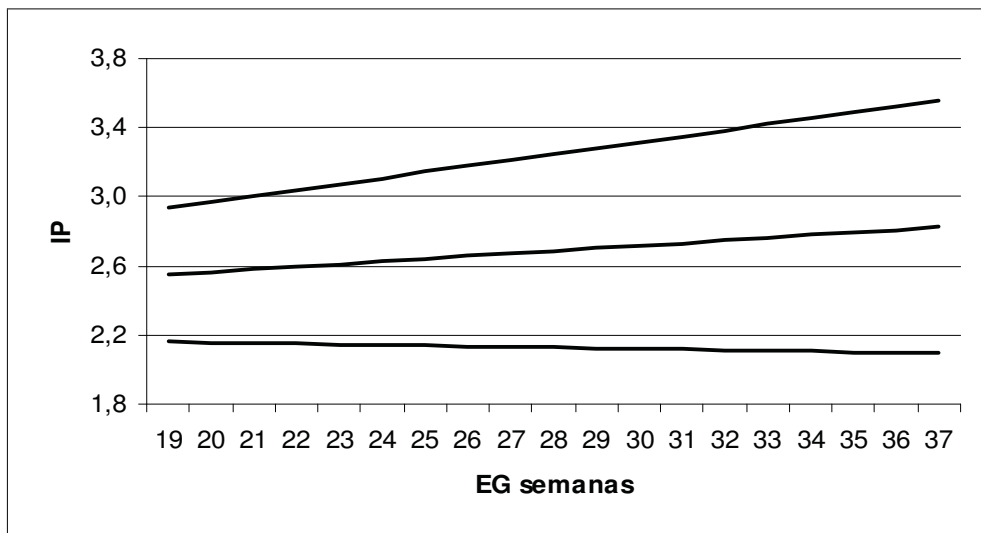


Figura 28. Índice de pulsatilidad del istmo aórtico (IP): regresión de la media, percentil 5 y 95 entre las 19 y 37 semanas de gestación.

5.1.3.1.5 Correlación del índice de pulsatilidad del istmo aórtico con el índice de pulsatilidad de la arteria umbilical

En la tabla 12 se muestra que el IP e IR del IA demostraron ser independientes del IP de la AU, mientras que las velocidades absolutas se correlacionaron negativamente.

IPAU	IP	IR	Vs	Vd	Vmed
R	-0.05	0.01	-0.38	-0.22	-0.36
P	0.26	0.82	< 0.001	< 0.001	< 0.001

Tabla 12. Coeficiente de correlación de Pearson (r) y significación estadística (p) para la correlación entre el IP de la AU y los parámetros Doppler del IA

En resumen, a medida que avanza la gestación se constata un aumento progresivo y significativo de las velocidades absolutas y de los índices de impedancia del IA. En cuanto a la relación con el IP AU, los índices de impedancia del IA son independientes mientras las velocidades absolutas se correlacionan de forma inversa.

5.1.3.2 PARÁMETROS DOPPLER CATEGÓRICOS

La morfología de la OVF del IA en todos los fetos normales demuestra la presencia constante de flujo anterógrado durante toda la diástole.

5.2 GESTACIONES CON CRECIMIENTO INTRAUTERINO RESTRINGIDO

Se han incluido 51 gestaciones con diagnóstico de CIR ecográfico (biometrías por debajo del percentil 10 para edad gestacional y signos Doppler de insuficiencia placentaria), y confirmado mediante peso neonatal inferior al percentil 10 para la edad gestacional (Santamaría R 1998). Todas las gestantes fueron remitidas a la Sección de Ecografías de nuestro centro entre julio de 2003 y julio de 2005. A partir del diagnóstico, en todos los casos, el control gestacional y el parto se realizaron en nuestro centro.

5.2.1 GRUPO TOTAL DE CASOS

5.2.1.1 Descripción de las características epidemiológicas

Las características epidemiológicas del grupo global de los 51 casos estudiados se muestra en la tabla 13.

Característica epidemiológica	
Edad materna (mediana)[máximo-mínimo]	31.0 [22-40]
EG al ingreso (media)(DE)	30.2 (4.1)
Primiparidad (%)	40/51 (78)
Tabaco > 5 cig/día (%)	9/51 (17.6)
Raza caucásica (%)	43/51 (84)
Preeclampsia (%)	22/51 (43.1)

Tabla 13. Características epidemiológicas del grupo total de casos de CIR (n=51).

5.2.1.1.1 Estudio comparativo de las características epidemiológicas entre los casos y las gestaciones incluidas en el grupo control

En la tabla 14 se muestran las características epidemiológicas del grupo control comparadas con las del grupo de casos con CIR.

	Casos CIR (n=51)	Controles (n= 458)	p
Edad materna (mediana)	31.0	30.6	0.81
Primiparidad (%)	78	56	0.002
Tabaco >5 cig/d (%)	17.6	14	0.48
Raza caucásica (%)	84	84	0.96
EHE (%)	43.1	5.3	< 0.001

Tabla 14. Características epidemiológicas del grupo total de casos comparadas con el grupo control.

La única diferencia entre el grupo control y el grupo de casos fue la mayor prevalencia de pacientes primíparas, así como una mayor incidencia de estados hipertensivos del embarazo (EHE) en el grupo de casos.

5.2.1.2 Descripción de los resultados perinatales

Los resultados perinatales generales del grupo total de casos se detallan en la tabla 15.

Resultado perinatal	
Edad gestacional parto (sem)	31.1 [24-37.3]
Peso neonatal (g)	1117 [270-2080]
Apgar < 7 a los 5 min*	2/45 (4.4)
pH AU*	7.23 [7.07-7.31]
Estancia en UCIN (días)*	6.6 (8.8)
Resultado perinatal adverso†	19/51 (37.2%)
pH AU < 7.10*	1/45 (2.2%)
Estancia UCIN > 14 d	5/45 (11.1%)
Muerte intraútero	6/51 (11.7%)
Mortalidad perinatal	9/51 (17.6%)
Morbimortalidad neonatal*	13/45 (28.8%)
Mortalidad neonatal	3/45 (6.6%)
HIV/HPV	1/45 (2.2%)
DBP	1/45 (2.2%)
SDR	7/45 (15.5%)
ECN	1/45 (2.2%)
Sepsis	5/45 (11.1%)

Tabla 15. Resultados perinatales del grupo total de casos (n=51). * Cálculo en relación a los 45 nacidos vivos; † Incidencia de resultado perinatal adverso y descripción no exclusiva de los eventos observados. [rango]

Destaca la alta tasa de resultado perinatal adverso (37.2%), especialmente a expensas de una alta tasa de mortalidad perinatal (17%).

5.2.1.2.1 Estudio comparativo de las características perinatales entre los casos y las gestaciones incluidas en el grupo control

En la tabla 16 se muestran las diferencias entre las características perinatales de ambos grupos.

Característica perinatal	Casos CIR (n=51)	Controles (n= 458)	<i>p</i>
Edad gestacional parto (sem)	31.1	39	< 0.001
Peso neonatal (g)	1117	3186	< 0.001
pH arteria umbilical	7.23	7.25	0.87
Parto por cesárea (%)	76	25	< 0.001

Tabla 16. Características perinatales del grupo total de casos comparadas con el grupo control.

El grupo de casos muestra mayor prematuridad, menor peso neonatal y una tasa significativamente mayor que el grupo control. Sin embargo el pH de arteria umbilical de ambos grupos no difiere significativamente.

5.2.1.2.2 Descripción de los casos en los que hubo una muerte perinatal

En la tabla 17 se resumen los casos de muerte perinatal.

Caso	EG dx	EG parto	Peso RN	AU	ACM	DV	IA	Exitus
1	22 ⁰	24 ⁰	270	>p95	VD	>p95	ANT	Intraútero
2	21 ¹	25 ⁰	275	REDV	VD	REDV	REDV	Intraútero
3	24 ²	25 ³	380	REDV	N †	REDV	REDV	Intraútero
4	24 ⁰	25 ⁴	300	REDV	VD	REDV	REDV	Intraútero
5	25 ²	25 ⁴	390	REDV	VD	REDV	REDV	Intraútero
6	25 ⁵	25 ⁶	500	REDV	VD	REDV	REDV	Intraútero
7	27 ¹	27 ¹	610	REDV	VD	REDV	REDV	Postparto inmediato
8	27 ²	27 ⁴	560	AEDV	N	N	ANT	Neonatal (12 días)
9	27 ⁶	27 ⁶	845	REDV	VD	AEDV	REDV	Neonatal (1 mes)

Tabla 17. Resumen de los nueve casos de muerte perinatal. ANT, flujo anterógrado; N, onda de velocidad de flujo normal; VD, vasodilatación; † pérdida de la VD y normalización del índice de pulsatilidad.

De los nueve casos de muerte perinatal seis (Caso 1-6) fueron muertes intraútero y los otros tres (Caso 7-9) muertes postnatales. Todas las muertes intraútero ocurrieron por debajo de las 26 semanas. Antes de las 26 semanas, de acuerdo con los padres y el servicio de neonatología, se adopta una conducta expectante independientemente del estudio Doppler. Sin embargo, a partir de las 26 semanas se adopta por protocolo una actitud activa en base a los hallazgos de las pruebas de bienestar fetal. Respecto a las tres muertes postnatales, todas ellas tuvieron lugar en RN de 27 semanas de gestación. El caso 7 no superó la reanimación en la misma sala de partos, el caso 8 murió a los 12 días de vida a

consecuencia de una sepsis neonatal sin otras complicaciones previas al cuadro séptico. Y el caso 9 fue un RN que al mes de vida debutó con un cuadro de ECN que se complicó, y requirió 2 intervenciones quirúrgicas, tras las cuales falleció.

5.2.1.3 Descripción de los parámetros Doppler arterial y venoso fetal

En la tabla 18 se muestran los resultados del Doppler fetal.

Parámetro Doppler	
IP AU	2.59 (5.27)
AREDV AU	25/51 (49%)
IP ACM	1.30 (-2.22)
VD ACM	38/51 (74.5%)
ICP	0.63 (-2.80)
ICP < p 5	51/51 (100%)
IP DV	1.18 (4.38)
AREDV DV	8/51 (15.7%)
VU pulsátil	10/51 (20.4%)

Tabla 18. Parámetros Doppler del grupo total de casos (n=51). Los resultados se han expuesto como medias de los valores absolutos de los índices y de los valores normalizados (Z) por edad gestacional, y como números absolutos y porcentaje del grupo (entre paréntesis).

La alteración del Doppler arterial y venoso del grupo de casos define a una población de fetos con CIR por insuficiencia placentaria severa. Con presencia de VD cerebral en tres cuartos de los fetos y la mitad con AREDV en la AU.

5.2.1.4 Descripción de los parámetros Doppler del IA

En la tabla 19 y en las figuras 29-33 se presentan los resultados del Doppler del IA de los fetos con CIR y la distribución de los valores inferiores o superiores a los percentiles 5 y 95. En todos los casos se completó el estudio en las 48 horas antes del parto o del diagnóstico de muerte fetal intraútero.

Parámetros cuantitativos	media (Z score)	Parámetros cualitativos	n (%)
IP IA	3.57 (3.28)	IP IA > percentil 95	21/51 (41.2)
IR IA	1.00 (3.82)	IR IA > percentil 95	26/51 (50.9)
Vs IA	79.74 (-3.51)	Vs IA < percentil 5	40/51 (78)
Vd IA	0.17 (-1.46)	Vd IA < percentil 5	10/51 (19)
Vmed	22.39 (-5.31)	Vmed < percentil 5	48/51 (94)

Tabla 19. Parámetros Doppler del istmo aórtico fetal del grupo total de casos con CIR (n=51) expresados como la media y valores Z, y porcentajes de los valores inferiores o superiores a los percentiles 5 y 95.

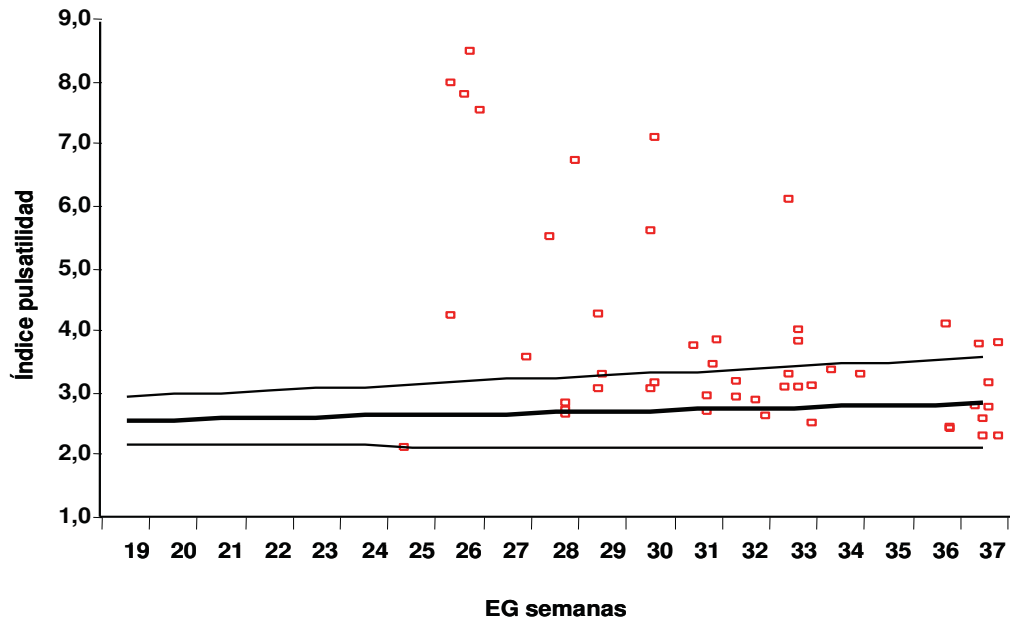


Figura 29. Índice de pulsatilidade del istmo aórtico: media, percentil 5, percentil 95 y los 51 casos (rojo) de CIR entre las 19 y 37 semanas.

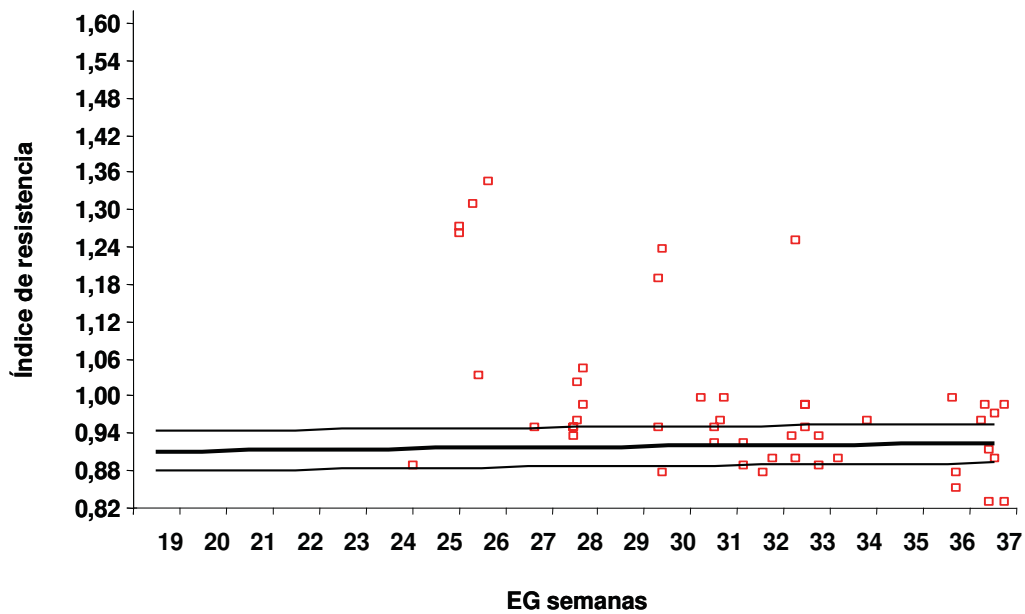


Figura 30. IR del istmo aórtico: media, percentil 5, percentil 95 y los 51 casos (rojo) de CIR entre las 19 y 37 semanas.

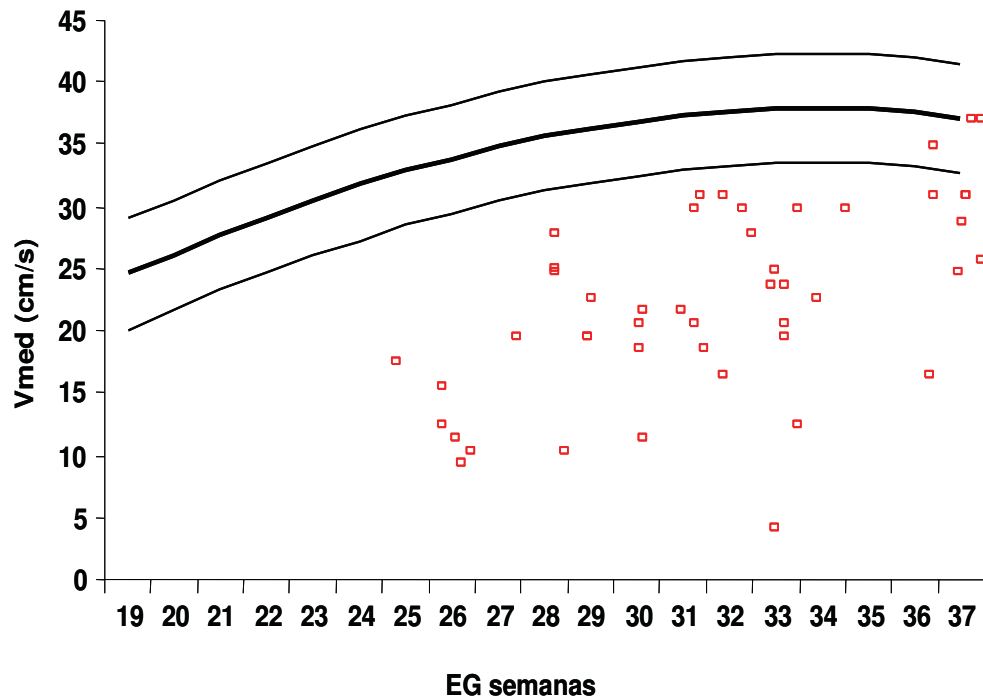


Figura 31. Vs del istmo aórtico: media, percentil 5, percentil 95 y los 51 casos (rojo) de CIR entre las 19 y 37 semanas.

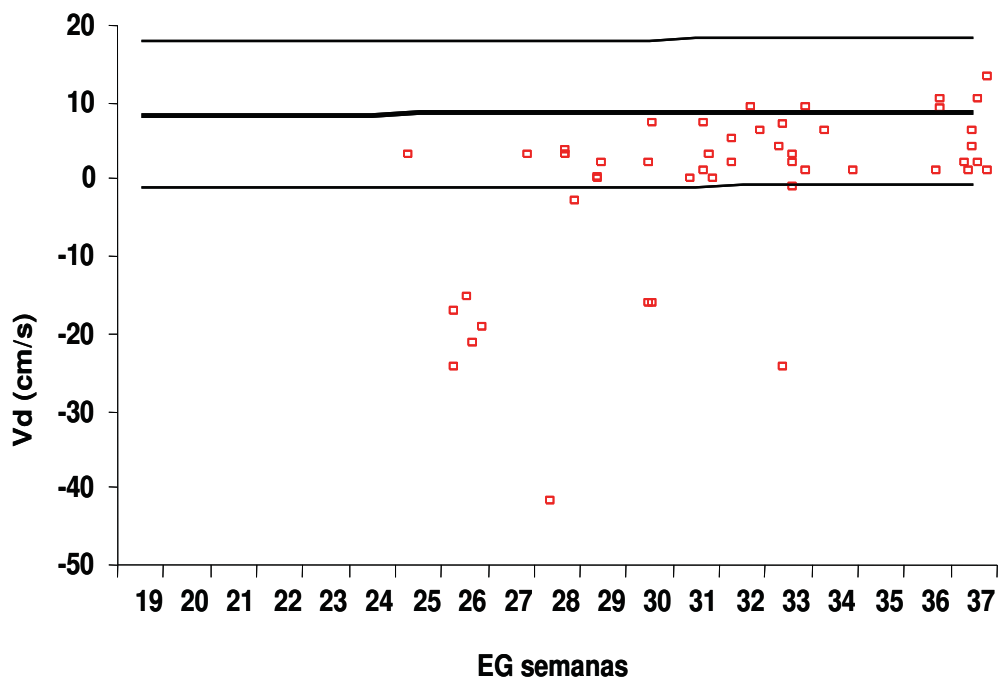


Figura 32. Vd del istmo aórtico: media, percentil 5, percentil 95 y los 51 casos (rojo) de CIR entre las 19 y 37 semanas.

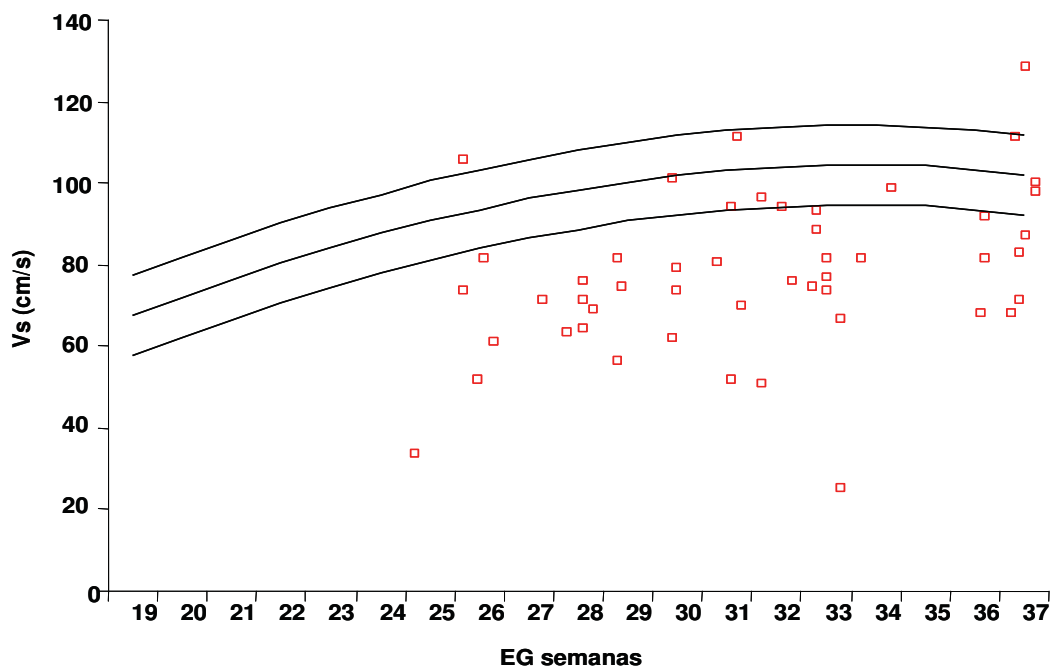


Figura 33. Vmed del istmo aórtico: media, percentil 5, percentil 95 y los 51 casos (rojo) de CIR entre las 19 y 37 semanas.

Independientemente de la severidad de la insuficiencia placentaria, la mayoría de casos presentó una Vs y Vmed del IA inferior al percentil 5, mientras que sólo un 40% mostraba un IP IA superior al percentil 95. Los diez casos en los que se constató una Vd inferior al percentil 5 correspondían a los casos con flujo diastólico retrógrado.

5.2.2 ESTUDIO CUALITATIVO DE LA OVF EN EL ISTMO AÓRTICO DE LOS CASOS

El total de los casos con CIR fueron divididos en dos grupos: grupo 1 con flujo anterógrado (n=41) y grupo 2 con flujo retrógrado (n=10) durante la diástole en el IA. Posteriormente analizamos qué tipo de resultados Doppler en los territorios arterial y venoso fetal presentaban, así como los resultados perinatales que obtuvieron cada uno de los grupos.

5.2.2.1 Características epidemiológicas entre los fetos con flujo anterógrado o retrógrado en el IA

En la tabla 20 se presentan las características epidemiológicas de los 51 casos clasificados en los dos grupos descritos.

	IA anterógrado (n=41)	IA retrógrado (n=10)	<i>p</i>
Edad materna [rango]	32 [22-40]	28 [22-37]	0.05
EG al ingreso (SD)	31.1(3.5)	25.8 (3.1)	0.004
Primiparidad (%)	80	70	0.594
Tabaco >5 cig/d (%)	20	10	0.556
Raza caucásica (%)	87	80	0.520
Preeclampsia (%)	48	20	0.115

Tabla 20. Características clínicas de los dos grupos estudiados.

5.2.2.2 Resultados perinatales entre los fetos con flujo anterógrado o retrógrado en el istmo aórtico

En la tabla 21 se muestran los resultados perinatales y el análisis comparativo entre en los dos grupos de estudio.

	IA anterógrado (n=41)	IA retrógrado (n=10)	<i>p</i>
Edad gestacional parto (sem)	32.2 [24-37]	27.2 [25-32.1]	<0.001
Peso neonatal (g)	1256 [270-2080]	561[275-1050]	<0.001
Apgar < 7 a los 5 min*	1/40 (2.5)	1/5 (20)	0.21
pH AU *	7.23 [7.10-7.31]	7.16 [7.07-7.30]	0.09
Estancia en UCIN (días)*	5.1 [0-29]	20.2 [8-35]	0.04
Resultado perinatal adverso†	10/41 (24.3)	9/10 (90)	<0.001
pH AU < 7.10*	0	1/5 (20)	0.13
Estancia UCIN > 14 d	3/40 (7.5)	2/5 (40)	0.03
Muerte intraútero	1/41(2.4)	5/10 (50)	<0.001
Mortalidad perinatal	2/41 (4.8)	7/10 (70)	<0.001
Morbimortalidad neonatal*	9/40 (22.5)	4/5 (80)	0.02
Mortalidad neotnatal	1/40 (5)	2/5 (40)	0.02
HIV/HPV	1/40 (2.5)	0	1
DBP	1/40 (2.5)	0	1
SDR	6/40 (15)	1/5 (20)	0.58
ENC	0	1/5 (20)	0.13
Sepsis	4/40 (10)	1/5 (20)	0.46

Tabla 20. Estudio comparativo de los resultados perinatales del grupo de fetos con flujo anterógrado y con flujo retrógrado en IA. * Cálculo de los nacidos vivos (grupo 1 n=40; grupo 2 n=5). † Incidencia de resultado perinatal adverso y descripción no exclusiva de los eventos observados. [rango]

5.2.2.3 Estudio de los parámetros Doppler arteriales y venosos entre grupos

En la tabla 22 se presenta el análisis de los parámetros Doppler y los resultados del estudio comparativo entre grupos.

	IA anterógrado (n=41)	IA retrógrado (n=10)	<i>p</i>
IP AU	2.03 (3.53)	4.84 (12.40)	<0,001
AREDV AU	16/41 (39%)	9/10 (90%)	<0,001
IP ACM	1.29 (-2.23)	1.36 (-2.19)	0.912
VD ACM	30/41 (73.2%)	9/10 (90%)	0.248
ICP	0.7 (0.20)	0.35 (0.23)	<0.001
IP DV	0.7 (1.16)	3.32 (17.58)	<0.001
AREDV DV	0/41 (0%)	8/10 (80%)	<0,001
VU pulsátil	2/41(4.8%)	8/10(80%)	<0.001

Tabla 22. Parámetros Doppler del grupo de fetos con flujo anterógrado y flujo retrógrado en el IA. Los resultados se han expuesto como medias y los valores Z (entre paréntesis) o como números absolutos y porcentaje del grupo (entre paréntesis).

5.2.2.4 Descripción de otros parámetros de control de bienestar fetal

Se han considerado parámetros como el líquido amniótico, el NST y el PBF modificado. Se constató una mayor tasa de oligoamnios en el grupo de flujo retrógrado comparado con el grupo de flujo anterógrado (50 vs 17%, $p > 0.001$, respectivamente). En cuanto al NST, el grupo de flujo retrógrado presentó mayor proporción de patrones patológicos que en el grupo anterógrado (75% vs 12.5%, $p < 0.001$). El PBF modificado sin incluir el NST y cantidad de líquido amniótico se realizó en 39 casos y únicamente un caso fue definido como patológico con una puntuación de 2/6.

Los fetos con flujo retrógrado en el IA comparados con los que presentan flujo anterógrado presentan un CIR de debut más precoz y más severo tal como reflejan los peores patrones Doppler arterial y venoso, mayor prematuridad y el menor peso al nacer. Asimismo, es el grupo con peores resultados perinatales, entre los que destaca la alta tasa de mortalidad perinatal.

5.2.2.5 Descripción de la evolución de los casos con flujo retrógrado en el listmo aórtico

En la tabla 23 se detallan las características perinatales, el Doppler arterial y venoso y la evolución de los diez casos con IA retrógrado.

Caso	EG dx	EG parto	Peso RN	AU	ACM	ICP	DV	IA	Evolución
1	21 ¹	25 ⁰	275	REDV	VD	<p5	REDV	REDV	Muerte intraútero
2	24 ²	25 ³	380	REDV	N †	<p5	REDV	REDV	Muerte intraútero
3	24 ⁰	25 ⁴	300	REDV	VD	<p5	REDV	REDV	Muerte intraútero
4	25 ²	25 ⁴	390	REDV	VD	<p5	REDV	REDV	Muerte intraútero
5	25 ⁵	25 ⁶	500	REDV	VD	<p5	REDV	REDV	Muerte intraútero
6	27 ¹	27 ¹	610	REDV	VD	<p5	REDV	REDV	Muerte postparto inmediato
7	27 ⁶	27 ⁶	845	REDV	VD	<p5	AEDV	REDV	Muerte neonatal (ENC)
8	23 ¹	29 ²	495	REDV	VD	<P5	>p95	REDV	A los 9 m buena
9	28 ³	29 ³	770	AEDV	VD	<P5	>P95	REDV	A los 20 m alt leve atención
10	32 ⁰	32 ¹	1050	>p95	VD	<p5	AEDV	REDV	Al mes buena

Tabla 23. Descripción de los casos con flujo retrógrado en el IA (REDV);VD, vasodilatación;† pérdida de la VD y normalización del índice de pulsatilidad.

5.2.3 ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES

En la tabla 24 se presentan las correlaciones parciales entre las diferentes variables Doppler arterial, venoso y del IA incluidas en el estudio.

El análisis traduce una clara asociación entre los índices de impedancia (IP e IR) del IA y los de la AU, DV y VU. El único parámetro que no se correlaciona con el IA es la ACM. En cuanto al IA, se observa una correlación entre ellos excepto para la Vs, que se muestra independiente de todos los demás parámetros (a excepción de la Vmed)

		IA Reverso	IA IP	IA IR	IA Vs	IA Vd	IA Vmed	AU IP	ACM IP	ICP	DV IP	VU Pulsátil
IA reverso	r	1,000	,909,000	,819,000	-,028,847	-,880,000	-,726,000	,734,000	,091,526	-,516,000	,637,000	,751,000
	p											
IA IP	r	,909,000	1,000	,828,000	,043,767	-,889,000	-,7266,000	,612,000	,090,531	-,419,002	,442,001	,632,000
	p											
IA IR	r	,819,000	,828,000	1,000	-,079,583	-,939,000	-,769,000	,664,000	,103,473	-,435,001	,523,000	,638,000
	p											
IA Vs	r	-,028,847	,043,767	-,079,583	1,000	,100,484	,483,000	-,154,282	-,094,512	,220,120	-,083,562	-,130,364
	p											
IA Vd	r	-,880,000	-,889,000	-,939,000	,100,484	1,000	,836,000	-,679,000	-,155,278	,442,001	-,551,000	-,667,000
	p											
IA Vmed	r	-,726,000	-,766,000	-,769,000	,483,000	,836,000	1,000	-,564,000	-,155,283	,443,001	-,422,002	-,594,000
	p											
AU IP	r	,734,000	,612,000	,664,000	-,154,282	-,679,000	-,564,000	1,000	,148,300	-,802,000	,715,000	,618,000
	p											
ACM IP	r	,091,526	,090,531	,103,473	-,094,512	-,155,278	-,155,283	,148,300	1,000	,256,070	,167,240	-,049,733
	p											
ICP	r	-,516,000	-,419,002	-,435,001	,220,120	,442,001	,443,001	-,802,000	,256,070	1,000	-,490,000	-,495,000
	p											
DV IP	r	,637,000	,442,001	,523,000	-,083,562	-,551,000	-,422,002	,715,000	,167,240	-,490,000	1,000	,500,000
	p											
VU pulsátil	r	,751,000	,632,000	,638,000	-,130,364	-,667,000	-,594,000	,618,000	-,049,733	-,495,000	,500,000	1,000
	p											

Tabla 24. Correlaciones parciales (controlando por EG) entre las diferentes variable predictoras.

5.2.4 ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLES DOPPLER Y RESULTADO PERINATAL

Hemos comprobado que existe una distribución significativamente diferente de las variables Doppler evaluadas en relación al resultado perinatal.

5.2.4.1 Asociación de las variables predictoras cualitativas y los resultados perinatales

En la tabla 25 se presenta la distribución de las variables cualitativas en función del resultado perinatal normal o adverso.

Variable Doppler	Resultado normal	Resultado adverso	<i>p</i>
IA retrógrado	1/10 (10)	9/10 (90)	0.000
ARED AU	11/25 (44)	14/25 (56)	0.39
IP ACM < p5	23/39 (59)	16/39 (41)	0.49
IP DV > p95	11/24 (45.8)	13/24 (54.2)	0.56
ARED DV	1/8 (12.5)	7/8 (87.5)	0.003
VU pulsátil	3/10 (30)	7/10 (70)	0.028

Tabla 25. Distribución de las variables Doppler cualitativas en función de aparición de la variable resultado.

Únicamente la interpretación cualitativa del IA, DV y VU, se asociaron de forma significativa a resultado adverso. Es de destacar que la presencia de un IP DV > p95 o ARED AU, así como la VD cerebral, no significan incremento de riesgo de resultado perinatal adverso.

5.2.4.2 Asociación de las variables predictoras cuantitativas y los resultados perinatales

En la tabla 26 y 27 se muestra la media (X) de los valores Z y DE de las variables cuantitativas independientes en relación a resultado perinatal normal o adverso.

Variable	Resultado perinatal	X (valor Z)	SD	p
IP IA	Normal	0.94	2.76	<0.001
	Adverso	7.20	7.29	
IR IA	Normal	1.19	3.17	<0.001
	Adverso	8.23	9.30	
Vs IA	Normal	-3.72	2.86	0.484
	Adverso	-3.16	2.55	
Vd IA	Normal	-0.77	1.05	<0.001
	Adverso	-2.64	2.24	
Vmed IA	Normal	-4.61	2.58	0.02
	Adverso	-6.45	2.73	

Tabla 26. Media y desviación estándar de las variables cuantitativas del IA en función de la variable resultado.

Variable	Resultado perinatal	X (valor Z)	SD	p
IP AU	Normal	3.37	1.96	<0.001
	Adverso	8.47	6.49	
IP ACM	Normal	-2.24	1.03	0.854
	Adverso	-2.18	1.17	
IP DV	Normal	1.17	2.05	0.003
	Adverso	9.80	15.67	

Tabla 27. Media y desviación estándar de las variables cuantitativas de la AU, ACM y DV en función de la variable resultado.

5.2.5 EFECTIVIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS PARÁMETROS DOPPLER COMO VARIABLES CUALITATIVAS O DICOTOMIZADAS. Análisis univariante.

En la tabla 28 se muestra la efectividad que han mostrado en nuestro estudio la evaluación cualitativa o categórica de los distintos parámetros Doppler del IA (PI> p95, IR> p95 y velocidades absolutas < p5). Hemos realizado el análisis de forma univariante para las dos variables resultado más significativas clínicamente: resultado perinatal adverso global y mortalidad perinatal. La capacidad diagnóstica de cada parámetro la hemos evaluado en términos de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y los coeficientes de probabilidad (LH+ y LH-), para así poder ser comparadas entre ellas.

	S	E	VPP	VPN	LH+	LH-
Resultado perinatal adverso						
PI IA > p95	73.6	78.1	66.6	83.3	3.3	0.3
RI IA > p95	84.2	62.5	57.1	86.9	2.2	0.2
Vs < p5	73.6	18.7	35	54.5	0.9	1.4
Vd < p5	47.4	96.9	90	75.6	15.2	0.5
Vmed < p5	100	9.3	39.5	100	1.1	0.1
Mortalidad perinatal						
PI IA > p95	77.7	66.6	33.3	93.3	2.3	0.3
RI IA > p95	77.7	50	25	91.3	1.5	0.4
Vs < p5	77.7	21.4	17.5	81.8	0.9	1.0
Vd < p5	77.7	92.8	70	95.1	10.7	0.2
Vmed < p5	100	7.1	18.7	100	1	0.1

Tabla 28. Efectividad de las diferentes variables independientes del istmo aórtico en términos de S, E, VPP, VPN y LHR. Los resultados se han expuesto en porcentaje y el 95% IC entre paréntesis.

El parámetro más efectivo es la Vd < p5, que refleja la presencia de flujo revertido durante la diástole en el IA. El segundo mejor parámetro es el IP > p95. El resto de parámetros muestran un LHR+ inferior a 2, lo que claramente limita su aplicabilidad clínica para predecir un mal resultado o muerte perinatal.

En la tabla 29 se muestra la efectividad de los distintos parámetros Doppler arterial y venoso.

	S	E	VPP	VPN	LHR+	LHR-
Resultado perinatal adverso						
IA retrógrado	47.4	96.9	90	75.6	15.2	0.5
AREDV AU	73.6	65.6	56	80.7	2.1	0.4
VD ACM	84.2	28.1	41	75	1.2	0.5
AREDV DV	36.8	96.8	87.5	72	11.5	0.6
Pulsaciones VU	36.8	84.3	70	69.2	2.3	0.7
EG < 28 sem	68.4	93.7	86.6	83.3	10.8	0.3
Mortalidad perinatal						
IA retrógrado	77.7	92.8	70	95.1	10.8	0.2
AREDV AU	88.8	59.5	32	96.1	2.2	0.2
VD ACM	88.8	26.1	20.5	91.6	1.2	0.4
AREDV DV	77.7	97.6	87.5	95.3	32.3	0.2
Pulsaciones VU	66.6	90.4	60	92.6	6.9	0.3
EG < 28 sem	100	85.7	60	100	7.0	0.2

Tabla 29. Efectividad de las diferentes variables Doppler sistémicas y del istmo aórtico en términos de S, E, VPP, VPN y LHR.

La detección de flujo retrógrado en el IA fue el parámetro más potente para predecir un mal resultado perinatal, con una LHR+ superior a la del DV. Sin embargo, el DV revertido fue superior para predecir muerte perinatal, lo que sugiere que la reversión del flujo diastólico en el DV indica un estado hemodinámico límite, en especial en cuanto a función cardíaca, mientras que en

el IA sería un paso previo. Destacamos que ambas variables Doppler son superiores a la edad gestacional interpretada de forma categórica como EG < 28 semanas en la predicción tanto de malos resultados como de mortalidad perinatal

5.2.6 EFECTIVIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS PARÁMETROS DOPPLER COMO VARIABLES CONTINUAS O CUANTITATIVAS.

Análisis univariante.

Para valorar la eficacia de los parámetros Doppler del IA analizados como variables continuas se han construido curvas ROC, que representan la S de cada método frente a la tasa de falsos positivos (100-E), para cada una de las variables independientes (IP IA, IR IA, velocidades absolutas del IA, IP AU, IP ACM e IP DV) en función de presentar un resultado perinatal adverso global o mortalidad perinatal. Presentar un 0.5 de área bajo la curva significa que la asociación entre las dos variables es muy baja y podría ser debida simplemente al azar. A mayor valor mayor correlación, siendo 1 la asociación perfecta.

En las figuras 34-36 se representan las curvas ROC obtenidas con cada uno de los diferentes parámetros Doppler. Posteriormente, en las figuras 37 y 38 se representan combinaciones de varias curvas ROC para poderlas comparar gráficamente.

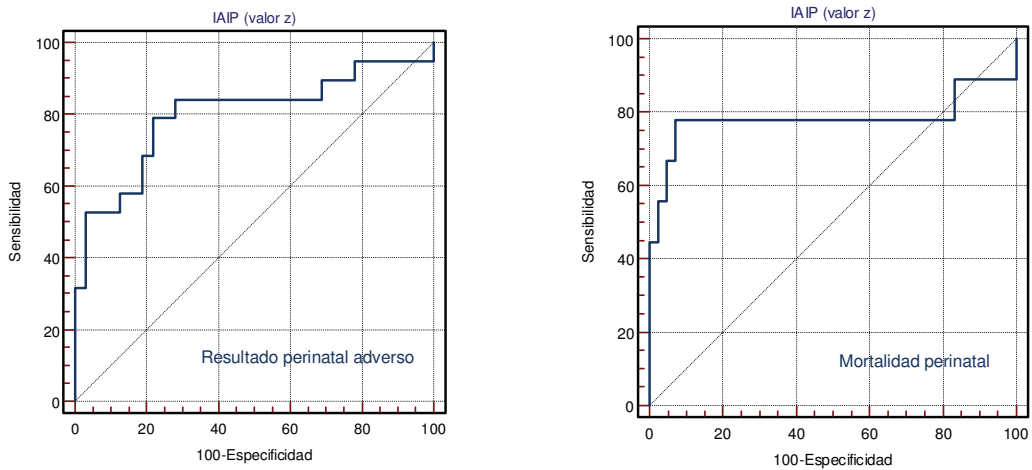


Figura 34. Curva ROC para la variable IP del IA y resultado perinatal adverso y mortalidad perinatal. (Área bajo la curva: para resultado perinatal adverso = 0.79, 95% IC=0.66-0.89, para mortalidad perinatal = 0.78, 95% IC = 0.64-0.88)

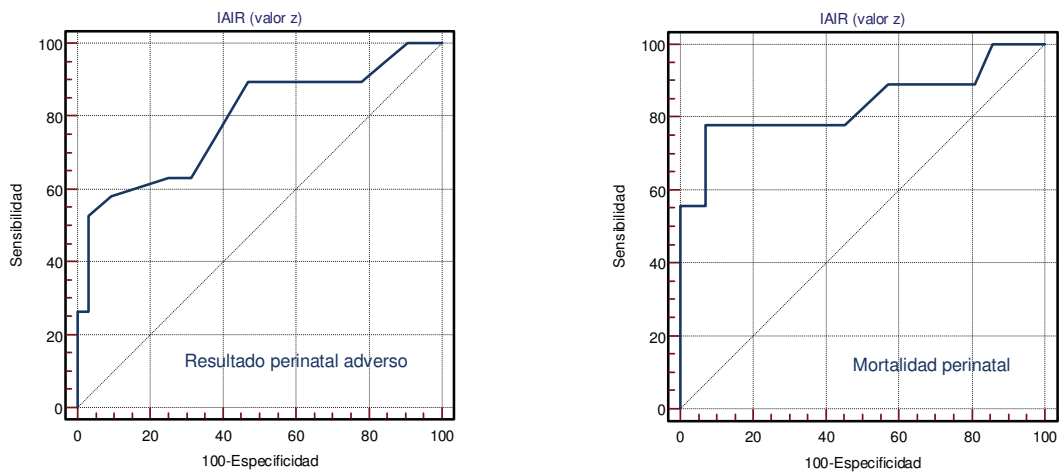


Figura 35. Curva ROC para la variable IR del IA y resultado perinatal adverso y mortalidad perinatal. (Área bajo la curva: para resultado perinatal adverso = 0.78, 95% IC=0.65-0.89, para mortalidad perinatal = 0.83, 95% IC = 0.70-0.92)

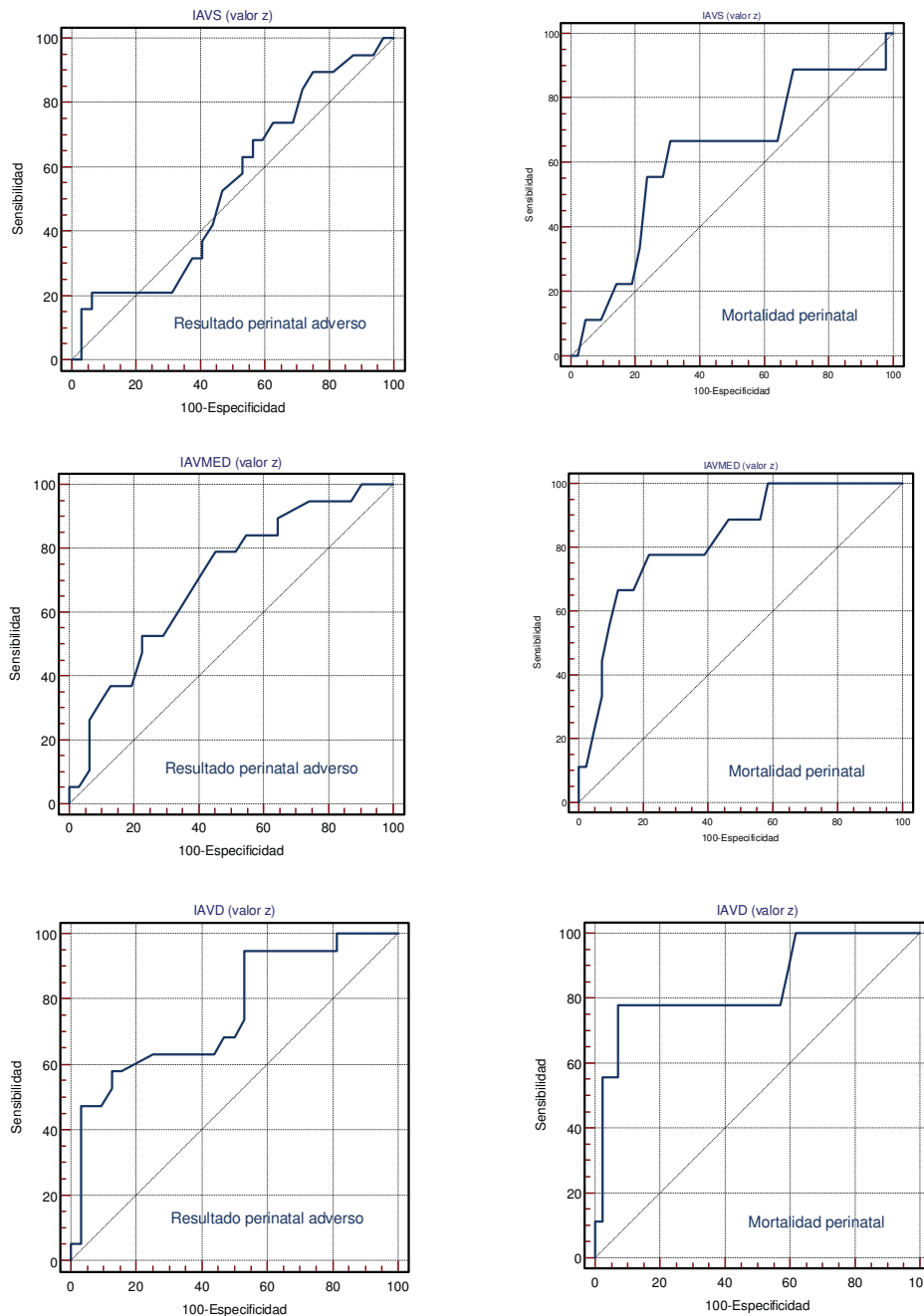


Figura 36. Curva ROC para las variable Vs, Vd y Vmed del IA y resultado perinatal adverso y mortalidad perinatal. (Área bajo la curva: Vs IA para resultado perinatal adverso= 0.54, 95% IC=0.39-0.68, Vs IA para mortalidad perinatal=0.62, 95% IC=0.47-0.75 ; Vmed IA para resultado perinatal adverso=0.70, 95% IC=0.55-0.82, Vmed IA para mortalidad perinatal=0.82, 95% IC =0.69-0.91; Vd IA para resultado perinatal adverso=0.75, 95% IC=0.61-0.86, Vd IA para mortalidad perinatal=0.84, 95% IC=0.71-0.92)

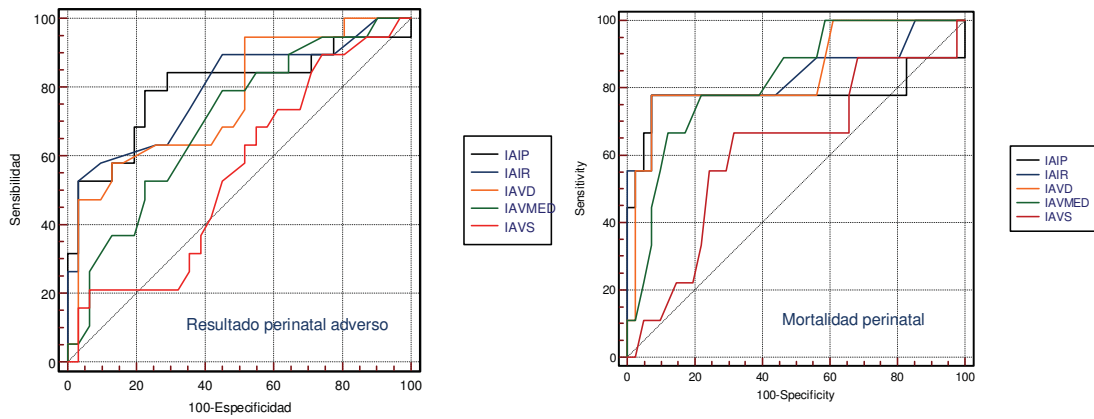


Figura 37. Comparación gráfica entre las diferentes curvas ROC de las variables del IA para resultado perinatal adverso y mortalidad perinatal

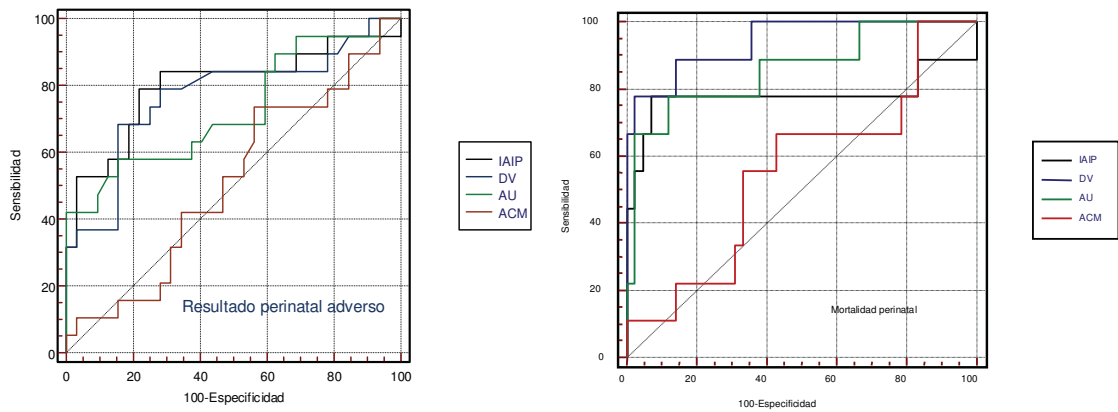


Figura 38. Comparación gráfica entre las diferentes curvas ROC de las variables del IP IA, IP AU, IP ACM, IP DV para resultado perinatal adverso y mortalidad perinatal

Todas las curvas ROC presentan áreas \geq de 0.7 para ambas variables de resultado perinatal adverso o mortalidad perinatal, excepto la Vs IA y el IP ACM. Estos datos son concordantes con los resultados obtenidos en los análisis previos, lo que confirma que estas dos variables no parecen útiles para la predicción de mal resultado perinatal. El IP es el parámetro del IA con mayor área bajo la curva, siendo claramente mejor que el IP AU e incluso algo mejor que el IP DV.

El análisis de cada una de las curvas ROC elaboradas para cada una de las variables independientes del estudio Doppler nos muestra que la mayoría de parámetros estudiados son susceptibles de ser aplicados en la clínica. Por tanto, es posible calcular a partir de las mismas los puntos de corte óptimos para predecir el riesgo de resultado perinatal adverso y mortalidad perinatal. La elección del punto de corte de máxima probabilidad teórica en términos de S y E (Tablas 29 y 30) se ha obtenido mediante el método de cálculo de la LHR+, asumiendo de entrada que un falso positivo es lo mismo que un falso negativo.

	Valor Z	Sensibilidad (IC)	Especificidad (IC)	LHR+	LHR-	Área bajo la curva
RESULTADO PERINATAL ADVERSO						
IPIA	0.83	84.2 (60.4-96.4)	65.6 (46.8-81.4)	2.45	0.24	0.79 (0.66-0.89)
	1.25	78.9 (54.4-93.8)	78.1 (60-90.7)	3.61	0.27	
	1.65	68.4 (43.5-87.3)	78.1 (60-90.7)	3.13	0.40	
	1.96	63.2 (38.4-83.6)	81.2 (63.6-92.7)	3.37	0.45	
IRIA	1.03	89.5 (66.8-98.4)	53.1 (34.8-70.9)	1.91	0.20	0.78 (0.65-0.89)
	1.55	73.7 (48.8- 90.8)	62.5 (43.7- 78.9)	1.96	0.42	
	2.07	63.2 (38.4- 83.6)	68.7 (50.0- 83.9)	2.02	0.54	
	3.62	52.6 (28.9- 75.5)	96.9 (83.7- 99.5)	16.84	0.49	
VsIA	-0.67	21.1 (6.2-45.6)	93.7 (79.2-99.1)	3.37	0.84	0.54 (0.39-0.68)
	-1.68	21.1 (6.2-45.6)	78.1 (60.0-90.7)	0.96	1.01	
	-2.70	31.6 (12.7-56.5)	62.5 (43.7-78.9)	0.84	1.09	
	-3.70	52.6 (28.9-75.5)	53.1 (34.8-70.9)	1.12	0.89	
VdIA	-1.15	63.2 (38.4-83.6)	68.7 (50.0-83.9)	2.02	0.54	0.75 (0.61-0.86)
	-1.27	57.9 (33.5-79.7)	87.5 (71.0-96.4)	4.63	0.48	
	-1.50	47.4 (24.5-71.1)	93.7 (79.2- 99.1)	7.58	0.56	
	-1.83	47.4 (24.5-71.1)	96.9 (83.7- 99.5)	15.16	0.54	
VmedIA	-2.98	94.7 (73.9-99.1)	25.8 (11.9-44.6)	1.28	0.20	0.70 (0.55-0.82)
	-4.10	84.2 (60.4-96.4)	45.2 (27.3-64.0)	1.54	0.35	
	-4.84	78.9 (54.4- 93.8)	54.8 (36.0-72.7)	1.75	0.38	
	-5.59	63.2 (38.4-83.6)	64.5 (45.4-80.8)	1.78	0.57	

Tabla 29. Selección de 4 puntos de corte para cada uno de los parámetros del IA. En rojo se señalan los puntos de corte que muestran más eficiencia diagnóstica. Valores Z de referencia y su equivalencia a percentiles (p): 1.46-p90; 1.65-p95; 1.96-p97; -1.46-p10; -1.65-p5; -1.96-p2.5.

	Valor Z	Sensibilidad (IC)	Especificidad (IC)	LHR+	LHR-	Área bajo la curva
MORTALIDAD PERINATAL						
IPIA	1.25	77.8 (40.1-96.5)	64.3 (48.0-78.4)	2.18	0.35	0.78 (0.64-0.88)
	1.65	77.8 (40.1-96.5)	69.0 (52.9-82.4)	2.51	0.32	
	1.96	77.8 (40.1-96.5)	73.8 (58.0-86.1)	2.97	0.30	
	4.29	77.8 (40.1- 96.5)	92.9 (80.5-98.4)	10.89	0.24	
IRIA	1.55	77.8 (40.1-96.5)	54.8 (38.7-70.1)	1.72	0.41	0.83(0.70-0.92)
	2.07	77.8 (40.1-96.5)	64.3 (48.0-78.4)	2.18	0.35	
	4.66	77.8 (40.1-96.5)	92.9 (80.5-98.4)	10.89	0.24	
	11.91	55.6 (21.4-86.0)	95.2 (83.8-99.3)	11.67	0.47	
VsIA	-1.85	88.9 (51.7-98.2)	26.2 (13.9-42.0)	1.20	0.42	0.62(0.47-0.75)
	-2.02	88.9 (51.7-98.2)	31.0 (17.6-47.1)	1.29	0.36	
	-4.55	66.7 (30.1-92.1)	69.0 (52.9-82.4)	2.15	0.48	
	-5.05	55.6 (21.4-86.0)	76.2 (60.5-87.9)	2.33	0.5	
VdIA	-0.79	88.9 (51.7-98.2)	40.5 (25.6-56.7)	1.49	0.27	0.84(0.71-0.92)
	-1.27	77.8 (40.1-96.5)	81.0 (65.9-91.4)	4.08	0.27	
	-1.83	77.8 (40.1-96.5)	92.9 (80.5-98.4)	10.89	0.24	
	-4.23	55.6 (21.4-86.0)	97.6 (87.4-99.6)	23.33	0.46	
VmedIA	-4.10	100 (66.2-100)	41.5 (26.3-57.9)	1.71	0.00	0.82(0.69-0.91)
	-5.22	88.9 (51.7-98.2)	53.7 (37.4-69.3)	1.92	0.21	
	-6.34	77.8 (40.1-96.5)	78.0 (62.4-89.4)	3.54	0.28	
	-7.83	55.6 (21.4-86.0)	90.2 (76.9-97.2)	5.69	0.49	

Tabla 30. Selección de 4 puntos de corte para cada uno de los parámetros del IA. En rojo se señalan los puntos de corte que muestran más eficiencia diagnóstica. Valores Z de referencia y su equivalencia a percentiles (p): 1.46-p90; 1.65-p95; 1.96-p97; -1.46-p10; -1.65-p5; -1.96-p2.5.

5.2.7 VALOR DIAGNÓSTICO DE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES CONTINUAS Y DICOTOMIZADAS. Análisis multivariante

Se ha realizado una regresión logística para las variables predictoras continuas, IP IA, IP AU e IP DV, y cualitativas, ARED AU, ARED DV e IA retrógrado, valorando el conjunto de variables con y sin la edad gestacional. Se han analizado los diferentes modelos para las variables resultado perinatal adverso y resultado mortalidad perinatal. La metodología utilizada se ha explicado en el apartado 4.6.3.4.

En las tablas 31-36 se muestran las variables que quedan significativamente incluidas en el modelo de regresión en sombreado, así como el Odds ratio (OR) para la ocurrencia del **resultado perinatal adverso**.

	B	Sig.	OR	IC 95% OR
EG	-0.777	0.001	0.460	0.286-0.741
IP IA	0.038	0.058	1.039	0.999-1.080
IP AU	-0.054	0.482	0.947	0.815-1.101
IP DV	0.005	0.777	1.005	0.972-1.039

Tabla 31. Análisis conjunto de las variables cuantitativas EG, IP IA, IP AU e IP DV. Conjuntamente, el modelo explica un 68.3% de la incertidumbre de la ocurrencia de resultado adverso (r^2 Nagelkerke)

	B	Sig.	OR	IC 95% OR
IP IA	0.027	0.030	1.028	1.003-1.053
IP AU	0.013	0.787	1.013	0.920-1.117
IP DV	0.026	0.050	1.027	1.000-1.054

Tabla 32. Análisis conjunto de las variables cuantitativas IP IA, IP AU e IP DV sin EG. Conjuntamente, el modelo explica un 30% de la incertidumbre de la ocurrencia de resultado adverso (r^2 Nagelkerke)

	B	Sig.	OR	IC 95% OR
EG	-0.632	0.003	0.532	0.351-0.806
IA retrógrado	1.298	0.417	3.661	0.160-83.996
AREDV AU	-0.279	0.785	0.757	0.102-5.620
IP DV >p95	0.826	0.515	2.283	0.191-27.350

Tabla 33. Análisis conjunto de las variables cualitativas, AREDV AU, y la EG. Conjuntamente, el modelo explica un 68% de la incertidumbre de la ocurrencia de resultado adverso (r^2 Nagelkerke)

	B	Sig.	OR	IC 95% OR
IA retrógrado	2.392	0.057	10.931	0.935-127.838
AREDV AU	0.877	0.238	2.403	0.559-10.324
IP DV > p95	0.809	0.324	2.246	0.450-11.199

Tabla 34. Análisis conjunto de las variables cualitativas IA retrógrado, AREDV AU e IP DV > p95, sin EG. Conjuntamente, el modelo explica un 41% de la incertidumbre de la ocurrencia de resultado adverso (r^2 Nagelkerke)

	B	Sig.	OR	IC 95% OR
EG	-0.630	0.003	0.533	0.352-0.806
IA retrógrado	1.582	0.416	4.863	0.107-220.044
AREDV AU	-0.091	0.924	0.913	0.140-5.959
AREDV DV	0.248	1.083	1.281	0.153-10.706

Tabla 35. Análisis conjunto de las variables cualitativas, IA retrógrado, AREDV AU, AREDV DV, y EG. Conjuntamente, el modelo explica un 67% de la incertidumbre de la ocurrencia de resultado adverso (r^2 Nagelkerke)

	B	Sig.	OR	IC 95% OR
IA retrógrado	2.022	0.196	7.555	0.351-162.439
AREDV AU	0.921	0.212	2.512	0.591-10.679
AREDV DV	0.621	0.778	1.862	0.406-8.545

Tabla 36. Análisis conjunto de las variables cualitativas, IA retrógrado, AREDV AU, AREDV DV, sin EG. Conjuntamente, el modelo explica un 40% de la incertidumbre de la ocurrencia de resultado adverso (r^2 Nagelkerke)

En las tablas 37-40 se muestran las variables que quedan significativamente incluidas en el modelo de regresión en sombreado, así como el Odds ratio (OR) para la ocurrencia del **resultado mortalidad perinatal**.

	B	Sig.	OR	IC 95% OR
EG	-1.989	0.335	0.137	0.002-7.821
IP IA	0.230	0.397	1.259	0.739-2.143
IP AU	-0.116	0.801	0.891	0.363-2.188
IP DV	0.249	0.696	1.283	0.368-4.475

Tabla 37. Análisis conjunto de las variables cuantitativas, IP IA, IP AU e IP DV y EG. Conjuntamente, el modelo explica un 87% de la incertidumbre de la ocurrencia de resultado adverso (r^2 Nagelkerke)

	B	Sig.	OR	IC 95% OR
IP IA	0.029	0.809	1.029	0.815-1.300
IP AU	0.046	0.787	1.047	0.749-1.465
IP DV	0.514	0.056	1.671	0.987-2.830

Tabla 38. Análisis conjunto de las variables cuantitativas, IP IA, IP AU e IP DV, sin la EG. Conjuntamente, el modelo explica un 70% de la incertidumbre de la ocurrencia de resultado adverso (r^2 Nagelkerke)

	B	Sig.	OR	IC 95% OR
IA retrógrado	2.828	0.027	16.906	1.374-208.06
AREDV AU	1.244	0.343	3.470	0.265-45.42
IP DV > p95	0.893	0.553	2.442	0.128-46.43

Tabla 39. Análisis conjunto de las variables cualitativas, IA retrógrado, AREDV AU e IP DV > p95, sin la EG. Conjuntamente, el modelo explica un 55% de la incertidumbre de la ocurrencia de resultado adverso (r^2 Nagelkerke)

	B	Sig.	OR	IC 95% OR
IA retrógrado	0.438	0.792	1.550	0.059-40.462
AREDV AU	1.305	0.348	3.689	0.241-56.374
AREDV DV	2.417	0.059	11.207	0.912-137.748

Tabla 40. Análisis conjunto de las variables cualitativas, IA retrógrado, AREDV AU y AREDV DV, sin la EG. Conjuntamente, el modelo explica un 55% de la incertidumbre de la ocurrencia de resultado adverso (r^2 Nagelkerke)

El análisis de regresión que incluye las variables cualitativas y la edad gestacional no se puede ejecutar debido a fenómenos de correlación entre las variables.

Del análisis multivariante se interpreta que el parámetro más potente como predictor de resultado perinatal adverso es la edad gestacional. Sin embargo, los modelos predictivos conjuntos que incluyen las variables Doppler cuantitativas y cualitativas sin considerar la edad gestacional, que siempre es retrospectiva, explican la ocurrencia de resultado perinatal adverso en un 30 y 41%, respectivamente. El estudio Doppler del IA tanto cuantitativo como cualitativo muestra una asociación importante con resultado perinatal adverso. Es más, el modelo que incluye el IP de la AU, IA y DV es el único modelo que combinado mejora al modelo individual.

En cuanto a la predicción de mortalidad el modelo que mayor capacidad predictiva aporta es el que incluye la edad gestacional y los índices de pulsatilidad de la AU, IA y DV, con una r^2 del 87%, es decir sólo un 13% de los casos de muerte perinatal no se explicarían por la prematuridad o la alteración Doppler de estos parámetros.

5.2.8 ANÁLISIS SECUENCIAL DE LAS DIFERENTES VARIABLES DEL ISTMO AÓRTICO

En 23 de los casos pudimos realizar al menos dos exploraciones separadas en el tiempo en una media de 7.4 días [1-24]. El estudio secuencial de estos 23 casos ha permitido evaluar la evolución de los diferentes parámetros Doppler del IA entre la primera exploración, en el momento del diagnóstico, y la última exploración realizada antes del parto.

La tabla 41 muestra la media y desviación estándar (DE) de los valores Z de las diferentes variables Doppler del IA para los dos intervalos estudiados (1 y 2).

Variable		Media	Media diferencias	SD	p
IP IA	1	1.49	-2.04	4.71	0.047
	2	3.54			
IR IA	1	1.97	-3.60	5.35	0.014
	2	5.57			
Vs IA	1	-3.84	2.15E-02	5.15	0.984
	2	-3.86			
Vd IA	1	-0.85	0.70	1.40	0.025
	2	-1.56			
Vmed IA	1	-4.03	1.72	3.17	0.01
	2	-5.76			

Tabla 41. Comparación de la media (X) y desviación estándar (DE) de los valores Z de los parámetros Doppler del istmo aórtico en 23 de los casos incluidos en el estudio.

Todos los parámetros del IA presentaron un deterioro significativo en el tiempo (incremento de IP e IR, disminución de Vmed y Vd), a excepción de las Vs que se mantuvieron constantes hasta el final.

DISCUSIÓN

INTRODUCCIÓN

La predicción del bienestar fetal de los fetos con CIR por insuficiencia placentaria continúa siendo uno de los principales retos de la medicina fetal. La restricción del crecimiento es una patología que asocia una alta morbimortalidad perinatal y cuya identificación y manejo presentan importantes lagunas. A pesar de que la incorporación del Doppler ha supuesto una clara mejoría en los resultados perinatales, todavía no disponemos de un test suficientemente sensible para identificar a los fetos en fases precoces antes de que el daño sea irreversible, y que al mismo tiempo nos permita prolongar al máximo el tiempo de permanencia intraútero.

Se dispone de evidencia suficiente que demuestra que, en estos casos, el estudio Doppler de la AU nos informa del grado de afectación placentaria, pero no del estado fetal. Por otro lado, estudios longitudinales demuestran que la presencia de VD cerebral refleja la adaptación fisiológica del feto ante una situación de hipoxia, pero no identifica a los fetos más comprometidos. Además, tanto la alteración de los flujos venosos como las alteraciones del NST representan el estado más avanzado de deterioro fetal en el que la morbimortalidad ya está aumentada. Si bien es cierto que con el Doppler del DV hemos mejorado en la detección de acidosis y en la predicción de muerte fetal en las 24 horas siguientes de detectarse una reversión del flujo durante la contracción atrial, se debe reconocer que éste es un hallazgo tardío en la

secuencia de deterioro hemodinámico y que las probabilidades de obtener un niño vivo y sano son bajas. Es por ello que seguimos buscando marcadores que nos permitan identificar al feto en situación comprometida y los podamos utilizar para decidir el momento de la extracción fetal con los mejores resultados perinatales. Nos planteamos la presente tesis con el objeto de demostrar que el estudio del IA en sí mismo, especialmente en combinación con otros parámetros Doppler de estudio de bienestar fetal, podría advertirnos de que el feto ha llegado a este punto intermedio que nos ayude en la toma de decisiones.

6.1. ASPECTOS METODOLÓGICOS

En la fase previa al análisis de la utilidad del Doppler del IA en el manejo del CIR por insuficiencia placentaria nos planteamos abordar diferentes aspectos metodológicos sin resolver y que facilitaran y simplificaran su aplicación. Aspectos relativos al corte ecográfico óptimo para localizar fácilmente el IA y realizar la insonación, los criterios de evaluación de la OVF, la elaboración de las curvas de normalidad que pudieran ser utilizadas para estudiar la evolución a lo largo de la gestación no complicada por insuficiencia placentaria y la diferenciación de la OVF patológica. En todos estos puntos, pensamos que la presente tesis doctoral representa una aportación significativa.

La identificación del IA no es fácil. En todos los estudios publicados la insonación del IA se ha realizado según la propuesta del grupo de Fouron (Ruskamp J 2003), en el corte sagital del arco aórtico, colocando el cursor del Doppler en un punto situado a pocos milímetros de la salida de la arteria subclavia izquierda. Nuestra experiencia en la incorporación del corte de la "V" descrito por Yagel (Yagel S 2001) en la ecografía básica del corazón y del trayecto de los grandes vasos nos indujo a pensar que el IA era más fácil de identificar en el plano axial que en el sagital, y que la colocación del cursor en el lugar exacto podría ser mucho menos problemática que en el corte sagital del arco aórtico.

Para comprobar la aplicabilidad clínica estudiamos la relación entre los valores de los diferentes parámetros Doppler en las OVF obtenidas en los dos cortes ecográficos. El análisis de los índices de resistencia y de pulsatilidad y de los valores de las velocidades media, sistólica y diastólica en ambos cortes demostró que todas estas variables eran reproducibles, y que para todos los parámetros se obtuvieron valores del ICC superiores a 0.55. Estos resultados fueron publicados en la revista *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (UOG) (del Río M, 2005).

Estos datos demuestran que el estudio Doppler del IA puede realizarse indistintamente en ambos cortes, sagital o transverso, y que por tanto, en la práctica clínica puede utilizarse el que resulte más sencillo en cada momento en función de la posición fetal y la edad gestacional.

Se considera que el corte sagital del arco aórtico fetal es un plano ecocardiográfico complejo y difícil de obtener, por lo que es de suponer que la disponibilidad de un corte ecográfico alternativo más sencillo que muchos ecografistas fetales están habituados a realizar, como es el corte de la "V", facilita la obtención del IA y a su vez acorta el tiempo de exploración. El corte transverso puede ser especialmente útil durante el tercer trimestre de la gestación en el que la obtención de un corte sagital adecuado del arco aórtico puede resultar prácticamente imposible, especialmente si el dorso es anterior y la sombra acústica de la columna es más marcada por el mayor grado de

osificación. La disminución de los movimientos fetales al final de la gestación también puede dificultar la obtención de un plano sagital adecuado.

Es importante tener en cuenta que desde el punto de vista anatómico ambos cortes ecográficos del arco aórtico evalúan la misma porción del IA, siempre y cuando la ventana del Doppler pulsado se coloque a nivel distal de la porción de la aorta donde aorta (o IA) y DA convergen dando lugar al vértice de la "V". Otra ventaja al corte transverso sobre el sagital es que en el corte de la "V" se visualizan IA y DA al mismo tiempo, de manera que se puede controlar en todo momento sobre qué vaso queda colocado el cursor. Sin embargo, esto no ocurre en el corte sagital ya que ambos arcos, el aórtico y el de DA, no se identifican en el mismo plano, y se puede desplazar el cursor de forma inadvertida, por ejemplo tras un movimiento fetal, y obtener una OVF que aunque sea muy similar a la del IA correspondería en realidad a la del DA.

El segundo aspecto que nos planteamos fue la elección de los criterios de evaluación de la OVF del IA tanto desde el punto de vista cualitativo como cuantitativo.

Los diferentes grupos han propuesto distintos parámetros para analizar la OVF del IA. Se considera que lo óptimo sería poder realizar la medida real del flujo sanguíneo que pasa a través del IA, pero, al igual que en muchos otros territorios vasculares, su reducido diámetro dificulta la obtención de un valor exacto y reproducible por lo que debemos recurrir a otros parámetros de análisis

de la OVF que a pesar de hacerlo de forma indirecta nos informan del flujo sanguíneo a través del vaso.

Se reconoce que el IP es el parámetro Doppler cuantitativo que da información más completa de la OVF de un vaso sanguíneo por incorporar la velocidad media del ciclo, ser independientemente del ángulo de insonación, y reflejar la resistencia periférica a lo largo de todo el ciclo (Gosling RG 1975). Por estas razones pensamos que el IP del IA debería ser el parámetro más útil para detectar cambios hemodinámicos del IA fetal a lo largo de la gestación, ya que su cuantificación reflejaría de forma igualmente sensible tanto la alteración extrema del flujo sanguíneo, como la ausencia o la reversión durante la diástole. Por otra parte, el IP ha demostrado ser el parámetro Doppler que muestra la mayor reproducibilidad intra e interobservador, y es fácil de obtener, dado que su cálculo lo realizan la mayoría de los “softwares” incluidos en los ecógrafos, a diferencia de lo que ocurre con los parámetros propuestos por otros grupos como el IFI (Ruskamp J 2003), en el que los cálculos deben realizarse “off-line”, lo que supone una dificultad para su aplicación inmediata.

El IFI es un parámetro semicuantitativo que refleja la cantidad y la dirección del flujo de sangre a través del IA. Se obtiene dividiendo la suma de las integrales de las velocidades de sístole y diástole entre la integral de velocidad de la sístole ($IFI = iS + iD/iS$). En función de sus valores se diferencian cinco tipos: valores superiores a 1 (tipo I) reflejan flujo anterógrado durante todo el ciclo cardíaco; valores entre 0 y 1 (tipo II y III) se obtienen cuando parte del flujo diastólico es retrógrado pero predomina el flujo anterógrado durante todo el ciclo,

y los valores igual a 0 o negativos (tipo IV y V) reflejan flujo anterógrado pero disminuido durante la sístole y predominantemente retrógrado durante la diástole. Sin embargo, nosotros, al igual que otros grupos (Makikallio K 2002, 2003, Kaukola T 2005), consideramos más práctico que el IFI, e igualmente sensible, la clasificación cualitativa del tipo de OVF en dos tipos en función de que el flujo sea anterógrado o retrógrado durante la diástole. Si comparamos nuestros resultados con los del grupo de Fouron, la nominación de flujo retrógrado equivaldría a IFIs grados III, IV y V, que a su vez son los que se relacionarían con resultados perinatales adversos. La presencia de flujo anterógrado correspondería a un IFI grado I.

Una aportación importante de esta tesis ha sido la elaboración de las curvas de normalidad de los diferentes parámetros del IA necesario para establecer los valores de referencia para facilitar su utilización en el control hemodinámico de los fetos comprometidos por CIR (del Río M 2006).

En efecto, hasta ahora se dispone únicamente de dos estudios sobre los rangos de normalidad de alguno de los parámetros Doppler del IA, realizadas por el grupo de Fouron. Con el primero, proponen un índice de impedancia propio denominado "balance index" que no fue utilizado con posterioridad ni por este grupo ni por otros (Fouron JC 1994). En otro estudio, más reciente, presentan los valores del IFI (ya descrito) entre las semanas 18 y 39 semanas realizadas en un grupo de 111 gestantes (Ruskamp J 2003).

Para la elaboración de nuestras curvas se han tenido en cuenta los criterios recomendados por la ISUOG para este tipo de estudios. En relación a las características de la muestra, se han realizado en una población normal, o más exactamente, en una población de bajo riesgo de CIR. El tamaño de la muestra, muy superior al de los otros estudios realizados justifica la fiabilidad del resultado obtenido.

Para la *selección de pacientes* hemos utilizado el método descrito por Royston y Wright (Royston P 1998) y únicamente hemos excluido las 12 gestantes en las que no se pudo descartar la presencia de malformaciones congénitas o no se pudo completar el seguimiento perinatal. Como en la mayoría de estudios el resultado final de la gestación ha sido evaluado retrospectivamente, y dado que no hay acuerdo sobre si las gestaciones clasificadas como patológicas deben ser excluidas o no de la elaboración de los intervalos de referencia si en el momento en que fueron incluidas cumplían con los criterios de normalidad, hemos optado por incluir a los 39 casos que fueron clasificados posteriormente como bajos pesos pero que habían presentado el 6.º estudio Doppler normal, por considerar que de esta forma la muestra es lo más representativa posible de una población no seleccionada *a priori* (Altman DG 1994).

Por el análisis visual de la OVF del IA podemos apreciar que corresponde al de las grandes arterias que están cerca del corazón: se trata de un patrón de onda de alta pulsatilidad con velocidades sistólicas elevadas y velocidades

diastólicas bajas (Allan LD 1987). Un dato muy importante ha sido constatar que **todos** los controles presentaron flujo anterógrado durante todo la diástole. Otros grupos (Fouron J 1994), aunque coinciden con esta observación, difieren con nosotros en que encuentran un pico de flujo retrógrado al final de la sístole que describen como fisiológico, y que nosotros sólo hemos apreciado de forma muy ocasional. De hecho, la detección de flujo anterógrado simultáneo con la presencia de flujo retrógrado en el mismo vaso es una situación hemodinámica difícil, si no imposible, de explicar en condiciones normales. Por esta razón pensamos que la presencia de este pico de flujo retrógrado en la fase final de la diástole es artefactual, y que muy probablemente es producido por la contaminación del flujo reverso que en condiciones normales las ramas principales de la arteria pulmonar tienen al final de la sístole, y por lo tanto debería omitirse al realizar las distintas mediciones Doppler de la OVF. Asimismo, hemos observado que este pico de flujo retrógrado del IA aparece con mayor frecuencia en las OVF obtenidas en el corte sagital que en el transversal, lo que nos permite especular que probablemente el corte sagital es menos preciso que el corte de los tres vasos, en el que continuamente distinguimos el cursor y las dos ramas arteriales (IA y DA) confluentes.

En cuanto a la evolución de los parámetros Doppler a lo largo de la gestación nuestros resultados coinciden esencialmente con los de los otros grupos (Fouron JC 1994, Ruskamp J 2003). Como era previsible por la evolución de la función cardíaca, hemos comprobado que en la segunda mitad de la gestación se produce un aumento progresivo y significativo de la impedancia

evidente por el aumento significativo del IP. Este aumento progresivo es atribuible, al menos en parte, al descenso fisiológico de las resistencias a nivel de la ACM al final de la gestación (Mari G 1992), lo que dará lugar a un descenso en la cantidad de flujo diastólico en el IA con el objeto de mantener la irrigación de los territorios cerebral y cardíaco. Como hemos comentado, el IP es el parámetro Doppler cuantitativo que da una información más completa de la OVF del IA, especialmente comparado con el IR, del que consideramos de aplicación clínica muy limitada debido a aspectos matemáticos y técnicos. El hecho de que el IR del IA presente un rango tan estrecho y que se mantenga prácticamente constante a lo largo de toda la gestación, explica que sea más dependiente de la exactitud técnica del estudio Doppler y que la información que nos de sea, por tanto, menos aplicable clínicamente.

Es importante destacar que en fetos normales no hemos comprobado que exista ninguna correlación entre el IP del IA y el IP de la AU. Este hallazgo sugiere que la reducción fisiológica de las resistencias periféricas que tienen lugar durante la gestación normal, evidente por una disminución progresiva del IP AU, no parece tener efecto directo sobre el IP del IA.

Nuestro estudio ha demostrado que a lo largo de la gestación se produce un aumento progresivo de las velocidades absolutas en el IA más marcado para las Vs y Vmed, y más discreto para las Vd. Esta correlación positiva con la edad gestacional es, probablemente, la consecuencia del aumento fisiológico del GC y del flujo sanguíneo total que pasa por el IA (Allan LD 1987), a la vez que por el

descenso del IP de la AU que tiene lugar a medida que avanza la gestación, tal como refleja la correlación negativa que hemos encontrado entre las velocidades absolutas y el IP de la AU en los fetos normales. Desde el punto de vista metodológico, a pesar de que en general la utilización clínica de las velocidades en el Doppler fetal está muy cuestionado, por la dependencia del ángulo de insonación que compromete la reproducibilidad en muchos territorios vasculares, el hecho de poder realizar el estudio del IA indistintamente en dos cortes ecográficos diferentes del arco, nos permitió obtener siempre un ángulo de insonación menor a 30°, obteniendo por tanto una reproducibilidad clínicamente aceptable, tanto a nivel intra como interobservador.

El último aspecto que nos planteamos fue la definición de los criterios para la interpretación del Doppler del IA. Ante la falta de datos disponibles y tras la ponderación de las diferentes opciones consideramos que de forma similar a la que se utiliza para otros vasos más emblemáticos del Doppler fetal como la AU o el DV, proponemos que la evaluación de la OVF del IA debe basarse en la combinación de criterios cuantitativos y cualitativos. Así definimos como valores patológicos los del IP por encima del percentil 95 para la edad gestacional, a la vez que consideramos significativa la presencia de flujo anterógrado/retrógrado durante la diástole. En todos los casos la presencia de flujo revertido es un signo que nos advierte de alto riesgo de asociación con resultados perinatales adversos.

6.2 APLICACIÓN DEL DOPPLER DEL IA EN LA EVALUACIÓN HEMODINÁMICA DE LOS FETOS CON CIR POR INSUFICIENCIA PLACENTARIA

Previo al análisis de los resultados de los casos debemos comentar que la población de casos con CIR incluidos en nuestro estudio representa un grupo de CIR por insuficiencia placentaria severa tal como muestra la edad media gestacional al parto (31 semanas), el bajo peso medio al nacer (1117 g), la alta tasa de complicaciones perinatales (37%), entre las que destaca la elevada tasa de la perinatal del 17%, y la severidad de la alteración hemodinámica, evidente por la alteración de los parámetros Doppler arterial y venoso. Como era de esperar y al igual que los estudios de otros grupos, destacamos la elevada cifra de EHE (43%) asociada a CIR, lo que apoya las tesis de que hay procesos comunes en la etiología de ambas patologías (Resnik R 2002).

Uno de los objetivos del estudio ha sido analizar la capacidad predictiva de que ocurra un resultado perinatal adverso del Doppler del IA. Nuestros resultados nos permiten concluir que en los casos de CIR la detección de flujo retrógrado en el IA es un potente predictor de resultado perinatal adverso. Estos datos coinciden con la mayoría de los estudios clínicos publicados que sugieren que el flujo retrógrado en el IA de fetos con CIR es un marcador Doppler que aparece en la fase de descompensación hemodinámica (Eronen M 1993, Fouron JC 2001, 2005, Makikallio 2002). El hecho de que el 90% de los casos con flujo

retrógrado presentaran algún tipo de complicación grave, incluida el 60% de muerte perinatal, nos permite afirmar que el hallazgo de flujo retrógrado en el IA en un feto con CIR por insuficiencia placentaria comporta un riesgo de obtener un resultado perinatal adverso significativamente mayor que si el flujo es anterógrado.

Si analizamos la edad gestacional de los fetos que presentaron flujo retrógrado, observamos que en todos los casos la edad gestacional al parto fue inferior a 28 semanas, por lo que se podría deducir que el tipo de flujo en el IA no es tan importante como la edad gestacional. De hecho, el estudio multivariante sugiere que la edad gestacional inferior a 28 semanas es el parámetro más potente y que se asocia de forma independiente y significativa con resultado perinatal adverso. Estos datos no deben sorprendernos ya que confirman el hecho ya conocido de la importancia que tiene la edad gestacional al parto, sin embargo la edad gestacional es una variable por otro lado que no podemos modificar y que no se asocia a muerte o morbilidad intraútero. Con los resultados derivados del análisis multivariante podemos concluir que el estudio Doppler del IA tiene capacidad predictiva para resultado perinatal de forma independiente y significativa.

En nuestra población de fetos con CIR la presencia de flujo retrógrado identifica a un subgrupo de fetos con insuficiencia placentaria de debut más precoz y más severa. Como muestra el análisis del Doppler arterial y venoso, los patrones más patológicos como son la presencia de flujo revertido en la AU y DV,

se observan en los fetos con flujo retrógrado en el IA comparados con los que mantienen el flujo anterógrado. El hecho de que la presencia de flujo retrógrado englobe a un subgrupo de fetos con insuficiencia placentaria con una alteración hemodinámica más avanzada, podría explicar la mayor tasa de complicaciones perinatales de estos fetos.

Nuestros resultados presentan ciertas similitudes con los datos publicados, sin embargo no pueden compararse con la mayoría de ellos ya que el diseño de los estudios no es homogéneo. El estudio de diseño más parecido al nuestro y cuyos resultados son equiparables a los nuestros es el del grupo de Eronen. Ellos estudiaron 65 casos de CIR y encuentran en el subgrupo de cinco fetos con flujo retrógrado en el IA una tasa de muerte perinatal del 60% frente al 6% del grupo con flujo anterógrado. Del resto de estudios clínicos publicados destaca la marcada correlación que existe entre flujo retrógrado y desarrollo neurológico subóptimo observado por Fouron (Fouron JC 2001, 2005). Otro estudio llevado a cabo por el grupo de Makikallio, que incluye 29 casos de CIR diagnosticados entre las semanas 24 y 37, de los cuales 11 presentan flujo retrógrado en el IA, muestra una relación comparable a nuestros hallazgos entre la alteración de los flujos venosos y cardíacos y la presencia de flujo retrógrado en el IA, significativamente mayor en este subgrupo. Sin embargo no muestra diferencias significativas en la edad gestacional al parto ni peso al nacer entre los dos grupos con flujo anterógrado o retrógrado en el IA (Makikallio K 2002, 2003).

Nuestros resultados nos permiten especular que es probable que la OVF del IA anterógrada y retrógrada selecciona dos grandes grupos de fetos con insuficiencia placentaria con una predicción de resultado perinatal significativamente diferente. Sin embargo, nos planteamos la utilidad predictiva del IA como variable continua, esto es, el valor del IP IA como predictor de resultado perinatal adverso. El análisis univariante muestra que el IP IA puede ser una buena variable predictora de mal resultado perinatal, de forma independiente y significativa, tal como refleja el área bajo la curva ROC (0.77; 0.63-0.92). Estos datos sugieren que el IP del IA pueda incluso mejorar el valor predictivo de la clasificación cualitativa del IA en retrógrado y anterógrado. No obstante, para que el IP del IA fuera útil como marcador de mal resultado perinatal en la práctica clínica, se necesitaría definir diferentes puntos de corte ajustados para la edad gestacional, lo que significaría valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo diferentes en relación a la edad gestacional. Otra ventaja que aparentemente pudiera aportar el estudio cuantitativo frente al estudio cualitativo del IA es que el IP puede suponer la monitorización secuencial del deterioro progresivo de la función placentaria y función cardíaca. Actualmente, siguiendo la misma línea planteada previamente, si evaluamos la capacidad predictiva para resultado perinatal adverso del IP del IA de forma conjunta con el IP de la AU y DV, observamos que tanto el IP del IA como del DV aportan predicción independiente y significativa. Conjuntamente el modelo explica el 30% de la incertidumbre de la ocurrencia de un mal resultado perinatal, y hasta un 70% de la incertidumbre de la ocurrencia de muerte perinatal.

El análisis de la evolución de las velocidades absolutas del flujo a través del IA a lo largo de la gestación en los fetos que han presentado restricción del crecimiento por insuficiencia placentaria nos permite especular sobre los posibles mecanismos implicados en su reducción y (en caso de confirmarse en futuros estudios con mayor número de casos) abre nuevas expectativas sobre su significado y su utilidad en las fases más iniciales de la insuficiencia placentaria.

La primera observación que constatamos es que estos fetos presentan ya en la primera ecografía en la que se diagnostica el CIR unos valores de las V_{med} y V_s en el IA significativamente inferiores a los de los fetos con crecimiento normal, lo que muy probablemente es debido a una reducción de la cantidad de flujo sanguíneo a su través. Así es, tal como se ha demostrado que la insuficiencia placentaria se asocia a una reducción del flujo fetoplacentario (Rigano S 2001 ACOG, Boito S 2002), es probable que éste sea el origen de la reducción del volumen total circulante y por tanto de la cantidad de flujo a través del IA. Esta reducción del volumen circulante puede ser el resultado de dos factores: la alteración de la contractilidad miocárdica, especialmente de la función sistólica, y del aumento de las resistencias periféricas presente en la insuficiencia placentaria.

Una alteración de la función cardíaca tan importante como para modificar el gasto cardíaco biventricular puede descartarse por tratarse de una alteración que se presenta en las fases muy avanzadas de la descompensación hemodinámica (Rizzo G 1991). Por tanto lo más probable es que el factor

determinante del descenso inicial de las velocidades absolutas en el IA sea el aumento de las resistencias periféricas. Es importante destacar que si el cuadro de insuficiencia placentaria progresa este descenso no es de la misma magnitud en todas las fases del ciclo. Únicamente la Vd y Vmed disminuyen, en tanto que la Vs se mantiene estable debido, probablemente, a que la función cardíaca sistólica se mantiene normal hasta las fases finales del deterioro hemodinámico fetal.

Estos hallazgos sugieren que el descenso de las velocidades absolutas en el IA refleja un estadio inicial en el proceso de adaptación fetal en la insuficiencia placentaria. Actualmente desconocemos en qué momento se inicia la reducción de las velocidades del IA, pero es probable que tenga lugar en un estadio tan precoz, antes incluso de que se modifique el Doppler de la AU y ACM. Si esta hipótesis se confirmara, ya en este momento, en que el crecimiento fetal puede ser ya inferior al percentil 10, la reducción de las velocidades en el IA podría justificar la inclusión como fetos con restricción del crecimiento algunos fetos que actualmente son clasificados como PEG.

6.3 CORRELACIÓN ENTRE EL FLUJO EN EL IA Y LOS PARÁMETROS DOPPLER ARTERIALES Y VENOSOS EN LOS FETOS CON RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO.

Una parte importante del control y manejo de la insuficiencia placentaria se basa en el estudio hemodinámico fetoplacentario la OVF de la AU

refleja el grado de insuficiencia placentaria, y según éste distinguimos distintos patrones patológicos. Ya hemos comentado que en el grupo de fetos con flujo retrógrado en el IA presentan un patrón más patológico en la AU, con mayor número de casos con ausencia de flujo telediastólico en la AU. Estos resultados, acordes con los publicados recientemente por otros autores (Fouron JC 2004, 2005, Hidar S 2004) confirman que el grupo con flujo retrógrado en el IA representa un grupo de fetos con insuficiencia placentaria más severa y precoz. Por tanto, pensamos que se pueden descartar las hipótesis iniciales que postulaban que el flujo retrógrado pudiera ser un signo Doppler precoz de insuficiencia placentaria, previo incluso a la alteración de la OVF de la AU (Bonin P 1993, Sonesson SE 1997, Makikallio K 2002) Actualmente, se puede afirmar que la presencia de flujo retrógrado se asocia claramente con la fase avanzada de insuficiencia placentaria de grado moderado a severo.

Por la situación anatómica del IA, se considera que cualquier cambio hemodinámico que afecte tanto a los territorios irrigados por el ventrículo derecho a través del DA, como a los irrigados por el ventrículo izquierdo a través de los troncos supraaórticos se traducirá en cambios en la OVF del IA. Sin embargo, si bien se encuentran diferencias entre los grupos de flujo anterógrado y retrógrado en el IA al evaluar el fenómeno de centralización definido por la ratio cerebro placentario, estas diferencias no se evidencian ante la VD cerebral evaluada en la ACM. Este hallazgo refleja que el grado de redistribución cerebral, por lo menos el que traduce el IP de la ACM, alcanza su máxima capacidad en fases precoces cuando todavía el flujo es anterógrado, y ya no tiene posibilidad de

aumentar en el grupo de flujo retrógrado. Por lo tanto, se puede deducir que los cambios que tienen lugar en la ACM en los fetos con insuficiencia placentaria no tienen relación con la dirección del flujo a nivel del IA ni con la concentración de oxígeno que llega al cerebro. Estudios experimentales han demostrado que mientras que el volumen de flujo que llega a los territorios cerebrales se mantiene aun en presencia de flujo retrógrado en el IA (Fouron JC 1999) la oxigenación cerebral parece ser dependiente de la dirección del flujo en el IA. Esto probablemente significa que si bien la VD cerebral preservaría la cantidad de flujo sanguíneo que llega a territorios centrales no garantizaría su correcta oxigenación. Si aceptamos la hipótesis de que la reducción de las velocidades a través del IA detectado en los fetos con CIR es la consecuencia de la derivación preferencial de la sangre procedente del ventrículo izquierdo hacia el corazón y el cerebro, evidenciada mediante el Doppler por la VD cerebral, y que su respuesta hemodinámica se establece de forma progresiva en relación a la severidad de la insuficiencia placentaria hasta la aparición de flujo retrógrado, se puede concluir que la inversión de la dirección de la corriente de flujo a nivel del IA implica la llegada al cerebro de sangre poco oxigenada. Ello nos podría advertir del desarrollo de fenómenos hipóxico-isquémicos que podrían tener consecuencias negativas en la evolución neurológica postnatal. Desde el punto de vista teórico supondría disponer de un parámetro que nos permitiría predecir la intensidad del daño neurológico. Sin embargo, cuando analizamos el resultado neurológico a corto plazo, esto es, en los primeros 6 meses de vida, no encontramos diferencias significativas relacionadas con la presencia de flujo retrógrado en el IA.

En cuanto al análisis de los **flujos venosos**, es de destacar la correlación que existe entre la presencia de flujo ausente o retrógrado al final de la contracción atrial del DV y el flujo retrógrado en el IA. Ambos parámetros parecen correlacionarse bien con el deterioro progresivo de la función cardiaca en los fetos con CIR severo (Makikallio K 2003). Podemos simplificar resumiendo que los cambios de la OVF del DV reflejan disfunción cardiaca derecha y los que tienen lugar en el IA traducen el fallo cardíaco izquierdo. Sin embargo no es posible simplificar la complejidad de los fenómenos vasculares y metabólicos que deben tener lugar durante el proceso de adaptación fetal ante una situación crónica de hipoxia.

Los hallazgos del grupo de Makikallio y colaboradores podrían explicar en parte el deterioro secuencial de los diferentes territorios vasculares observado en los fetos con CIR (Makikallio K 2003). Describen un mecanismo para explicar la redistribución hemodinámica liderada por el corazón consistente en el aumento de la cantidad de flujo que pasa a través del foramen ovale hacia el ventrículo izquierdo. Lo que representa que mayor proporción de sangre altamente oxigenada llega a cavidades izquierdas y contribuye a aumentar el volumen de sangre que procedente del ventrículo izquierdo llegará al territorio coronario y cerebral. Sin embargo esta redistribución de flujos intracardíacos no se observa en los casos de CIR con flujo retrógrado en el IA, en los cuales no sólo no aumenta el flujo a través del foramen ovale, sino que se produce una restricción de su diámetro.

Estos datos que coinciden con los descritos por otros autores (Kiserud T 2004) explican que ante las mismas presiones de O₂ a nivel de la VU, la presencia de flujo anterógrado o retrógrado en el IA determinará un aporte distinto de O₂ a nivel cerebral y coronario con un volumen de sangre similar. Por otro lado, esta restricción del foramen ovale pudiera explicar un aumento en la precarga de cavidades derechas y consecuentemente un aumento de los índices de pulsatilidad del sistema venoso, tal como reflejan nuestros datos y los de otros grupos (Makikallio K 2003, Kiserud T 2004). De manera que un cambio a nivel intracardíaco puede estar modificando ambas funciones cardíacas, derecha e izquierda. Asimismo, la alteración de los flujos venosos ha sido relacionada con el aumento progresivo de las resistencias periféricas evidenciado por el aumento de los índices de impedancia entre los que se encuentra la AU, y con un deterioro de la función cardíaca (Makikallio K 2003, Hecher K 1995). De nuevo, el aumento del IP de la AU estaría condicionando por un lado una alteración de los flujos venosos y por otro la alteración de la OVF del IA, tal como hemos comentado previamente. Por otra parte el grupo de Makikallio ha constatado que los fetos con flujo retrógrado presentan un aumento de la presión a nivel de la aurícula izquierda, hecho que podría estar condicionando por un lado la restricción del flujo a través del foramen ovale, y por otro la reducción del retorno venoso a la aurícula izquierda procedente del territorio pulmonar a través de las venas pulmonares que a su vez pudiera estar condicionando un estado hipertensivo a nivel pulmonar. Asimismo, el aumento de la presión intraauricular podría estar condicionada, por lo menos en parte, por cambios sutiles de la función diastólica biventricular, demostrada por el alargamiento del índice de

función miocárdica o Tei, y por la inversión del ratio entre las ondas E/A de la OVF del flujo transmitral y transtricuspídea, datos que también hemos observado en nuestro grupo en un estudio previo (Figueras F 2003).

En cuanto a la relación de la alteración en el tiempo del IA y del DV, a pesar de que no disponemos de un estudio longitudinal diseñado para este tipo de análisis, podemos afirmar con nuestros datos que parte de los cambios hemodinámicos que tienen lugar en el IA tienen lugar antes de la alteración de la OVF del DV. Ello nos induce a pensar que la alteración severa del IA definida por el $IP > p95$ o por la presencia de flujo retrógado, son signos que preceden a la ausencia o reversión de flujo en el DV. Si esta secuencia se consigue demostrar en estudios posteriores su incorporación representaría un avance importante en la práctica clínica.

Dado que la alteración de los flujos venosos en un feto con CIR por insuficiencia placentaria advierten de la presencia de acidosis y de riesgo muy alto de resultado perinatal adverso (Hecher K 2001, Baschat AA 2004, Bilardo CM 2004, Shwarze A 2005), y que en la mitad de los casos cuando se alcanza esta situación la extracción fetal no previene la presentación de estas complicaciones, la disponibilidad de un parámetro no tan tardío que nos advirtiese de la proximidad del fallo cardíaco podría ser utilizado para determinar el momento de finalizar la gestación en mejores condiciones y modificar el resultado perinatal. Actualmente todavía desconocemos la implicación clínica que puede tener el seguimiento del deterioro secuencial de la OVF del IA.

RESUMEN

Tras la instauración de la insuficiencia placentaria, y en función del grado y tiempo de su duración, se altera el crecimiento fetal y el estudio Doppler que nos informa, por un lado, del grado de insuficiencia placentaria y, por otro, de los mecanismos de adaptación que el feto pone en marcha.

En una primera fase muy precoz en la insuficiencia placentaria ya presente pero en la que todavía no detectamos la restricción del crecimiento y los parámetros del Doppler arterial utilizados en la práctica clínica permanecen en el rango de la normalidad (índices de pulsatilidad de la arteria umbilical y arteria cerebral media normales aunque con tendencia al aumento y disminución, respectivamente), se podría ya estar iniciando un mecanismo de adaptación fetal que se identificaría por la disminución de las velocidades absolutas del istmo aórtico pero sin cambios significativos en los índices de impedancia del mismo.

En la fase de adaptación, cuando ya se detecta la restricción de crecimiento mediante la estimación del peso fetal, el estudio Doppler fetal mostrará un aumento del índice de pulsatilidad de la arteria umbilical, una disminución del índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media y la alteración del índice cerebro placentario. En esta fase los flujos venosos generalmente son normales. En el istmo aórtico, en la mayoría de los casos se detectará una clara disminución de las velocidades sistólica y media, y en un grupo importante de

fetos se detectara un aumento de los índices de impedancia, pero con flujo anterógrado durante la diástole.

En la fase de descompensación hemodinámica, la arteria umbilical presentará ausencia o reversión del flujo, la arteria cerebral media persistirá vasodilatada sin cambios, y los flujos venosos podrán mostrar un aumento del índice de impedancia. En esta fase en el istmo aórtico se produce una progresiva disminución de las velocidades diastólica y media, mientras la velocidad sistólica máxima se mantiene estable, y continuará aumentando el índice de pulsatilidad, pudiendo aparecer de forma progresiva flujo retrógrado durante la diástole.

Ya en las fases de mayor deterioro hemodinámico, como reflejo del fallo cardíaco se constatará la ausencia o reversión de flujo al final de la contracción atrial en el ductus venoso, la presencia de pulsaciones en la vena umbilical, y la detección de flujo retrógrado en el istmo aórtico suele ser la norma. En estos momentos el riesgo de muerte intrútero es extremadamente alto.

CONCLUSIONES

De los resultados de la presente Tesis se extraen las siguientes conclusiones:

7.1 El estudio de la onda de velocidad de flujo del istmo aórtico se puede realizar con total fiabilidad a nivel del arco aórtico transverso en el mediastino superior (corte ecográfico de los 3 vasos y tráquea). La reproducibilidad de la técnica, tanto a nivel intra- como interobservador, permite su aplicabilidad en la práctica clínica.

7.2 En el feto con crecimiento normal, el patrón de onda de velocidad de flujo del istmo aórtico muestra: velocidades sistólicas y medias altas, con diastólicas bajas. Los índices de resistencia y pulsatilidad son elevados. Durante la diástole el flujo sanguíneo es siempre anterógrado.

7.3 La mayoría de fetos afectos de CIR por insuficiencia placentaria crónica presentan una disminución de las velocidades absolutas en el momento del diagnóstico, la alteración de los índices de pulsatilidad es progresiva a medida que empeora el estado hemodinámico. La detección de flujo retrógrado en el istmo aórtico es una observación tardía.

7.4 La presencia de flujo retrógrado en el istmo aórtico se asocia con una onda de velocidad de flujo de la arteria umbilical y ductus venoso más patológicos.

7.5 El índice de pulsatilidad del istmo aórtico ha demostrado una aceptable capacidad predictiva de resultado perinatal adverso. La presencia de flujo retrógrado es el parámetro más efectivo.

7.6 La capacidad predictiva mejora de forma significativa mediante la combinación del estudio Doppler del istmo aórtico y del ductus venoso.

BIBLIOGRAFÍA

Abuhamad AZ, Mari G, Bogdan D, Evans AT. Doppler flow velocimetry of the splenic artery. Is it a marker of chronic hypoxia?. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:820-5

Akalin-Sel T, Nicolaides KH, Peacock J. Doppler dynamics and their complex interrelation with fetal oxygen pressure, carbon dioxide and pH in growth-retarded fetuses. *Obstet Gynecol* 1994;84:439- 44

Alfirevic Z, Neilson JP. Doppler ultrasonography in high risk pregnancies: systematic review with meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1379-87

Al-Ghazali W, Chita SK, Chapman MG, Allan LD. Evidence of redistribution of cardiac output in asymmetrical growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 1989;96:697-704

Allan LD, ChitaSK, Al-Ghazali W, Crawford D, Tynan M. Doppler echocardiographic evaluation of the normal fetal heart. *Br Heart J* 1987;57:528-33

Altman DG, Chitty L. Charts of fetal size: 1. Methodology. *Br J Obstet Gynecol* 1994;101:29-34

Arabin B, Siebert M, Jimenez J, Saling E. Obstetrical characteristics of a loss of end diastolic velocities in fetal aorta and/or umbilical artery using Doppler ultrasound. *Gynecol Obstet Invest* 1988;25:173-80

Arduini D, Rizzo G. Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med* 1990;18:165-72

Arduini D, Rizzo G. Prediction of fetal outcome in small for gestational age fetus: comparison of Doppler measurements obtained from different fetal vessels. *J Perinat Med* 1992;20:29-38

Arduini D, Rizzo G, Romanini C. The development of abnormal heart rate patterns after end-diastolic velocity in the umbilical artery: analysis of risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:43-50

Barker DJP. The fetal origins of coronary heart disease. *Acta Paediatr* 1997; Suppl 442:73-7

Baschat AA Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Diedrich K. Demonstration of fetal coronary blood flow by Doppler ultrasound in relation to arterial and venous flow velocity waveforms and perinatal outcome: the "heart sparing effect". *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:162-72

Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:571-7

Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:124-7

Baschat AA, Muench MV, Gembruch U. Coronary artery blood flow velocities in various fetal conditions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:426-9

Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:240-5

Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967;213:363-6

Bilardo CM, Wolf H, Stitger RH. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth-restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:119-25

Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;8476:307-10

Bland JM, Altman DG. Applying the right statistics: analyses of measurement studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:85-93

Boito S, Struijk PC, Ursem NT, Stijnen T, Wladimiroff JW. Umbilical venous volume flow in the normally developing and growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:344-9

Bonin P, Fouron JC, Teyssier G, Sonesson SE, Skoll A. Quantitative assessment of circulatory changes in the fetal aortic isthmus during progressive increase of resistance to umbilical blood flow. *Circulation* 1993; 88:216-22

CESDI 8th Annual Report: Maternal and Child Health Consortium. Confidential Enquiry of Stillbirth and Deaths in Infancy, 2001.

Chan FY, Pun TC, Lam P, Lam C, Lee C, Lam YH. Fetal cerebral Doppler studies as a predictor of perinatal outcome and subsequent neurologic handicap. *Obstet Gynecol* 1996;87:981-8

Chiswick ML. Intrauterine growth retardation. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 28:845-8

Creasy RK, Barret CT, de Sweet M. Experimental intrauterine growth retardation in the sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:566-73.

De Smedt MCH, Visser GHA, Meijboom EJ. Fetal cardiac output estimated by Doppler echocardiography during mid and late-gestation. *Am J Cardiol* 1987;60:338-42

Del Río M, Martínez JM, Figueras F, Bennasar M, Palacio M, Gómez O, Coll O, Puerto B, Cararach V. Doppler assessment of fetal aortic isthmus blood flow in two different sonographic planes during the second half of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:170-4

Del Río M, Martínez JM, Figueras F, López M, Palacio M, Gómez O, Coll O, Puerto B. Reference ranges for Doppler parameters of the fetal aortic isthmus during the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:71-6

Divon MY. Umbilical artery Doppler velocimetry: clinical utility in high-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:10-4

Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ* 2001;21:949-53

Eronen M, Kari A, Pesonen E, Kaaja R, Wallgren EI, Hallman M. Value of absent or retrograde end-diastolic flow in fetal aorta and umbilical artery as a predictor of perinatal outcome in pregnancy induces hypertension. *Acta Paediatr* 1993;82:919-24

Ferrazzi E, Rigano S, Bozzo M, Bellotti M, Giovannini N, Galan H, Battaglia FC. Umbilical vein blood flow in growth restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:432–8

Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, Battaglia FC, Galan HL. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:140-6

Figueras F, Puerto B, Martínez JM, Cararach V, Vanrell JA. Cardiac function monitoring of fetuses with growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;10:159-63

Fleiss JL. *Statistical methods rates and for proportions* (2nd edition). New York 1981: Wiley

Fouron JC, Teyssier G, Maroto E, Lessard M, Marquette G. Diastolic circulatory dynamics in the presence of elevated retrograde diastolic flow in the umbilical artery: A Doppler echographic study in lambs. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:195-203.

Fouron JC, Zarelli M, Drblik SP, Tawile C, Lessard M. Normal flow velocity profile through the fetal aortic isthmus. *Am J Cardiol* 1994;74:483-6

Fouron JC, Drblik SP. Fetal Cardiovascular Dynamics in Intrauterine Growth Retardation. In Doppler Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Ravel Press. 1995

Fouron JC, Skoll A, Sonesson SE, Pfizenmaier M, Jaeggi E, Lessard M. Relationship between flow through the fetal aortic isthmus and cerebral oxygenation during acute placental circulatory insufficiency in ovine fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1102-7

Fouron JC, Gosselin J, Amiel-Tison C, Infante-Rivard C, Fouron C, Skoll A, Veilleux A. Correlation between prenatal velocity waveforms in the aortic isthmus and neurodevelopmental outcome between the ages of 2 and 4 years. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:630-6

Fouron JC. The unrecognized physiological and clinical significance of the fetal aortic isthmus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:441-7

Fouron JC, Gosselin J, Raboisson MJ, Lamoureux J, Tison CA, Fouron C, Hudon L. The relationship between an aortic isthmus blood flow velocity index and the postnatal neurodevelopmental status of fetuses with placental circulatory insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:497-503

Gagnon R, Campbell MK, Hunse CA. Comparison Between Visual and Computer Analysis of Antepartum Fetal Heart Rate Tracings. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:842-7

Gagnon R, Johnston L, Murotsuki J. Fetal placental embolization in the late-gestation ovine fetus: Alterations in umbilical blood flow and fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:63-72

Gembruch U, Baschat AA. Demonstration of fetal coronary blood flow by color-coded and pulsed wave Doppler sonography: a possible indicator of severe compromised and impending demise in intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:10-5.

Gilles WB, Trudinger BJ, Baird PJ. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:31-8

Gosling RG, King DH. Ultrasonic angiology. In: Marcus AW, Adamson L. *Arteries and veins*. Edinburg: Churchill Livingstone 1975:61-98

Gómez O, Martínez JM, Figueras F, Del Río M, Borobio V, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell A. 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

Hack M, Taylor HG, Klein N, Eiben R, Schatschneider C, Mercuri-Minich N. School age outcomes in children with birthweight under 750 g. *N Engl J Med* 1994;331:753-9

Hadlock FP, Shah YP, Kanon DJ, Lindsey JV. Fetal crown-rump length: reevaluation of relation to menstrual age (5-18 weeks) with high-resolution real-time US. *Radiology* 1992;182:501-5

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 pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:182-8

Harrington K, Thompson MO, Carpenter RG, Nguyen M, Campbell S. Doppler fetal circulation in pregnancies complicated by pre-eclampsia or delivery of a small for gestational age baby:2. Longitudinal analysis. *Br J Obstet Gynecol* 1999;106:453-66

Haworth JC, Ellestad-Sayed JJ, King J, Dillind LA. Fetal growth retardation in cigarette-smoking mothers is not due to decreased maternal food intake. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:719-23

Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nicolaides K. Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:391-0

Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaides K. Congenital heart disease/Kawasaki Disease: Assesment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation: arterial, intracardiac, and venosus blood flow velocity studies. *Circulation* 1995;91:129-38

Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K. Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: Relationship with fetal blood gases. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:10-5

Hecher K, Hackeloer BJ. Cardiotocogram compared to Doppler investigation of the fetal circulation in the premature growth-retarded fetus: longitudinal observations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:152-61

Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer H, Kok J, Senat MV, Visser GHA. Monitoring fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:564-70

Hidar S, Zaafour R, Bouguizane S, Chaieb A, Jerbi M, Bibi M, Khairi H. Prognostic value of fetal aortic isthmus Doppler waveform in intrauterine growth

retardation: prospective longitudinal study. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004;33:745-52

James D. Diagnosis and management of fetal growth retardation. *Arch Dis Child* 1990; 65:390-4

Kaukola T, Rasanen MD, Herva R, Patel D, Hallman M. Suboptimal neurodevelopment in very preterm infants is related to fetal cardiovascular compromise in placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:414-20

Karsdorp VH, VanVugt JM, VanGeijn HP, Kostense PJ, Arduini D, Montenegro N, Todros T. Clínic significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. *Lancet* 1994;344:1664-8

Kingdom JC, Kaufmann P. Oxygen and placental vascular development. *Adv Exp Med Biol* 1999;474:259-75

Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR, Simensen B. Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in the seriously growth-retarded fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:109-14

Kiserud T, Chedid G, Rasmussen S. Foramen ovals changes in growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24:141-6

Knox GE. Influence of infection on fetal growth and development. *J Reprod Med* 1978;21:352-60

Kok JH, Lya den Ouden A, Verloove-Vanhorick SP, Brand R. Outcome of very preterm small for gestational age infants: the first nine years of life. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:152-68

Lubchenco LO, Horner FA, Reed LH, Hix IE Jr, Metcalf D, Cohig R, Elliot HC, Bourg M. Sequelae of premature birth. Evaluation of premature infants of low birth weights at ten years of age. *Am J Dis Child* 1963;106:101-15

Makikallio K, Jouppila P, Rasanen J. Retrograde net blood flow in the aortic isthmus in relation to human fetal arterial and venous circulations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:147-52

Makikallio K, Jouppila P, Rasanen J. Retrograde aortic isthmus net blood flow and human fetal cardiac function in placental insufficiency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:351-7

Manning FA, Morrison I, Lange IR, Harman CR. Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring: Experience in 12,620 referred high-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:343-50

Mari G. Arterial blood flow velocity waveforms of the pelvis and lower extremities in normal and growth-retarded fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:143-51

Mari G, Uerpaiojkit B, Copel JA. Abdominal venous system in the normal fetus. *Obstet Gynecol* 1995;86:729-33

Mari G, Uerpaiojkit B, Abuhamad AZ, Copel JA. Adrenal artery velocity waveforms in appropriate and small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:82-6

Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. 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

McNeil BJ, Hanley JA. Statistical approaches to the analysis of receiver operating characteristic (ROC) curves. *Med Decis Making* 1984; 4:137-50

Nakai Y, Miyazaki Y, Matsuoka Y. Pulsatile umbilical venous flow and its clinical significance. *Br J Obstet Gynecol* 1992;99:977-80

Neri Y, Di Renzo GC, Caserta G, Gallinelli A, Facchinetti F. Impact of L Arginine/Nitric Oxide System in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50:851-

8

Ott WJ. Intrauterine growth restriction and Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2000;19:661-5

Ozcan T, Sbracia M, d'Ancona RL, Copel JA, Mari G. Arterial and venous Doppler velocimetry in the severely growth-restricted fetus and associations with adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:39-44

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

Passing H, Bablock. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part I. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983;21:709-20.

Phelan JP, Platt LD, Yeh SY, Broussard P, Paul RH. The role of ultrasound assessment of amniotic fluid volume in the management of the postdate pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1985 Feb 1;151:304-8

Pollanck RN, Divon MY. Intrauterine Growth Retardation. In *Doppler Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* Ravel Press.

Rasanen J, Kirkinen P, Jouppila P. Right ventricular dysfunction in human fetal compromise. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:136-40

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

Rigano S. Early and persistent reduction in umbilical vein blood flow in the growth-restricted fetus; a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185: 834-8

Rizzo G, Arduini D. Fetal cardiac function in intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:876-82

Rizzo G, Arduini D, Caforio L, Romanini C. Effects of sampling sites on inferior vena cava flow velocity waveforms. *J matern Fetal Invest* 1992;2:153-6

Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Inferior vena cava flow velocity waveforms in appropriate and small for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1271-80

Rizzo G, Caponni A, Pietripolli A, Bufalino L, Arduini D, Romanini C. Fetal cardiac and extracardiac flows preceding intrauterine death. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:139-42

Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Romanini C. The value of fetal arterial, cardiac and venous flows in predicting pH and blood gases measured in umbilical blood at cordocentesis in growth retarded fetuses. *Br J Obstet Gyneacol* 1995;102:963-9

Rizzo G, Capponi A, Talone PE, Arduini D, Romanini C. Doppler indices from inferior vena cava and ductus venosus in predicting pH and oxygen tension in umbilical blood cordocentesis in growth retarded fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:401-10

Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynecol* 1975;82:849-57

Robinson WP, Barret JJ, Telenius A. Meiotic origin of trisomy in confirmed placental mosaicism is correlated with presence of uniparental disomy, high level of trisomy in trophoblast, and increased risk of intrauterine growth restriction. *Am J Hum Genet* 1997;60:917-27

Royston P, Altman DG. Design and analysis of longitudinal studies of fetal size. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:304-12

Royston P, Wright EM. How to construct normal ranges for fetal variables. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:30-8

Ruskamp J, Fouron JC, Gosselin J, Raboisson MJ, Infante-Rivard C, Proulx F. Reference values for an index of fetal aortic isthmus blood flow during the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:441-4

Salafia CM. Placental pathology of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:740-9

Santamaría R, Verdú J, Martín C, García G. Tablas españolas de pesos neonatales según edad gestacional: Editado por Menarini S.A. 1998

Severi FM, Bocchi C, Visentin A, Falco P, Cobellis L, Florio P, Sagonari S, Pilu G. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:225-8

Sepulveda W, Bower S, Micolaidis P, DeSwiet M, Fisk NM. Discordant Blood Flow Velocity Waveforms in Left and Right Brachial Arteries in Growth-Retarded Fetuses. *Obstet Gynecol* 1995;86:734-8

Sherer D. Prenatal Ultrasonographic Assessment of the Middle Cerebral Artery: Review. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52:444-55

Sonesson SE, Fouron JC. Doppler velocimetry of the aortic isthmus in human fetuses with abnormal velocity waveforms in the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:107-11

Spinillo A, Capuzzo E, Piazzzi G, Baltaro F, Stranati M, Ornetto A. Significance of low birthweight for gestational age among very preterm infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:668-73

Stale H, Marsal K, Gennser G, Benthin M, Dahl P, Lindstrom K. Aortic diameter pulse wave and blood flow velocity in the small for gestational age fetus. *Ultrasound Med Biol* 1991;17:471-8

Starzyk KA, Salafia CM, Pezzullo JC, Lage JM, Parkash V, Vercruysse L, Hanssens M, Pijnenborg R. Quantitative differences in arterial morphometry define the placental bed in pre eclampsia. *Hum Pathol* 1997;28:353-8

Stigter RH, Mulder EJ, Bruinse HW, Visser GH. Doppler studies on the fetal renal artery in the severely growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:141-5

Stuart MJ, Clark DA, Sunderji SG et al. Decreased prostacyclin production: A characteristic of chronic placental insufficiency syndromes. *Lancet* 1981;1:1126-8

Strigni FA, De Luca G, Lencioni G, Scida P, Giusti G, Genazzani AR. Middle cerebral artery velocimetry: different clinical relevance depending on umbilical velocimetry. *Obstet Gynecol* 1997;90:953-7

Tekay A, Jouppila P. Fetal adrenal artery velocimetry measurements in appropriate-for-gestational age intrauterine growth restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:419-24

Thompson RS, Trudinger BJ. Doppler waveform pulsatility index and resistance, pressure and flow in the umbilical placental circulation: an investigation using mathematical model. *Ultrasound Med Biol* 1990;16:449-58

Trudinger BJ, Stevens D, Connelly A. Umbilical artery flow velocity waveforms in high-risk pregnancy: the effects of embolization of the umbilical circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1443-9

Walter SD, Eliasziw M, Donner A. Sample size and optimal designs for reliability studies. *Stat Med* 1998; 17:101-10

Weiner Z, Farmakides G, Schulman H, Penny B. Central and peripheral hemodynamics changes in fetuses with absent end-diastolic velocity in the umbilical artery. Correlation with computerized fetal heart rate pattern. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:509-15

Winick M. Cellular changes during placental and fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1971;109-166

Wladimiroff JW, Van den Wijngaard JAGW, Degani S, Noordam MJ, Van Eyck J, Tonge HM. Cerebral and umbilical blood flow velocity waveforms in normal and growth retarded pregnancies: a comparative study. *Obstet Gynecol* 1987;69:705-9

Yagel S, Anteby EY, Shen O, Cohen SM, Friedman Z, Achiron R. Placental blood flow measured by simultaneous multigate spectral Doppler imaging in pregnancies complicated by placental vascular abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:262-6

Yagel S, Arbel R, Anteby E.Y, Raveh D, Achiron R. The three vessels and trachea view (3VT) in fetal cardiac scanning. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 20:340-5

Zweig MH, Campbell G. ROC plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clinical Chemistry* 1993;39:561-77

