

**TESIS DOCTORAL**

**ESTUDIO DOPPLER COLOR DEL  
FLUJO VENOSO UMBILICAL EN EL  
TERCER TRIMESTRE DE LA  
GESTACION NORMAL Y CON  
CRECIMIENTO INTRAUTERINO  
RETARDADO**

EVA MARIA SOTO SANCHEZ

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

Octubre, 2006

Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Ginecología y Obstetricia

**ESTUDIO DOPPLER COLOR DEL  
FLUJO VENOSO UMBILICAL EN EL  
TERCER TRIMESTRE DE LA  
GESTACION NORMAL Y CON  
CRECIMIENTO INTRAUTERINO  
RETARDADO**

Memoria para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Doctorando:

**EVA MARIA SOTO SANCHEZ**

Madrid, Octubre de 2006

D. Luis Tadeo Mercé Alberto, doctor en Medicina y Cirugía y D. José Manuel Bajo Arenas, catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Autónoma de Madrid.

CERTIFICAN que:

Dña. Eva María Soto Sánchez ha realizado el trabajo “ESTUDIO DOPPLER COLOR DEL FLUJO VENOSO UMBILICAL EN EL TERCER TRIMESTRE DE LA GESTACION NORMAL Y CON CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETARDADO” bajo su dirección, y que constituye la memoria para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Madrid, 5 de Octubre de 2006

Dr. L.T. Mercé Alberto

Dr. J.M. Bajo Arenas

*A mis padres, por toda una vida.*

*A mi esposo, por tanto amor y ciencia.*

*A María, “mi pequeña CIR”.*

## *AGRADECIMIENTOS:*

Al **Dr. D. Luis Tadeo Mercé Alberto**, director y verdadero artífice de esta tesis, por su infinita paciencia conmigo, su exigencia, rigor y absoluta dedicación y entrega a este proyecto. Siempre agradeceré sus consejos profesionales y nunca olvidaré los personales. A él debo el conocimiento de la metodología científica, el descubrimiento del Doppler y la certeza de la necesidad de investigar y transmitir los conocimientos.

Al **profesor Dr. D. José Manuel Bajo Arenas**, Catedrático de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Santa Cristina de Madrid, codirector de esta tesis, por la confianza depositada en mí desde residente. Por su incansable apoyo, tanto en esta tesis como en mi quehacer profesional diario, por su crítica puntual y su constante empeño en ver esta tesis realizada. Por transmitirme su pasión por la ecografía.

Al **Dr. D. Fernando Izquierdo González**, profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Santa Cristina de Madrid, por enseñarme el respeto y amor por la Obstetricia en mis años de formación como residente y por inculcarme la necesidad de conocer las nuevas tecnologías y la innovación.

Al **Hospital Universitario Santa Cristina**, por los medios puestos a mi alcance y a los compañeros del Servicio de Obstetricia y Ginecología, en especial a los componentes de la Unidad de Fisiopatología Materno-Fetal, por su colaboración.

A los profesores **Zarco, Grisolia, Puerta, Collado y Tamames**, porque todos ellos han dejado una huella imborrable en mi formación.

A todos **los profesionales del Hospital Santa Cristina**, y a todos y todas las residentes con los que he compartido guardias, quirófanos, amaneceres, lágrimas y un hermoso puñado de recuerdos...

A mis hermanos, **Soraya y Santiago**, testigos permanentes de mi carrera y mi trabajo, por su gran comprensión y apoyo, especialmente en esta tesis.

A **mi abuela**, por sus oraciones y por su confianza constante en mi profesión.

A **mi amigo Pepe**, que se hubiera sentido orgulloso de este trabajo.

A **mis íntimos amigos**, con los que he compartido de alguna manera esta tesis, alentándome, escuchándome, animándome y regalándome toda su amistad: Pilar, Elena, Alvaro, Gonzalo , Elena, Ana , Claudio y Carmen.

*“Pero la verdad en Medicina no está sólo detrás del experimento,  
sino también detrás de la simple y fecunda observación”*

**(G. Marañón: “La Medicina y Nuestro Tiempo”, 1963)**

*“...El feto está en la matriz circundado de líquido porque las cosas  
pesan menos en el agua que en el aire. Se conecta a la madre por la vena  
umbilical, que tiene la misma longitud que la criatura y allí crece y se  
desarrolla tal como lo hace la tierra que emerge de los mares que la  
circundan...”*

**(Leonardo Da Vinci: “Primeros Bosquejos Anatómicos”, 1480)**

**I. INTRODUCCION..... 15**

---

<b>1</b>	<b>BASES METODOLOGICAS DE LA EXPLORACIÓN DOPPLER .....</b>	<b>16</b>
1.1	Introducción e historia .....	16
1.2	Aplicación del efecto Doppler al estudio de la circulación sanguínea.....	16
1.3	Obtención y procesamiento de la frecuencia Doppler .....	17
1.4	Efectos biológicos de los ultrasonidos y normas de seguridad .....	19
1.5	Estudio de la onda de velocidad de flujo .....	21
1.5.1.	Estudio cualitativo .....	21
1.5.2.	Estudio cuantitativo o volumétrico o fluxométrico .....	21
1.5.3.	Estudio cuantitativo indirecto o velocimetría Doppler.....	23
<b>2.</b>	<b>FUNDAMENTOS Y TECNICAS DE ESTUDIO DEL FLUJO SANGUINEO .....</b>	<b>27</b>
2.1	Métodos de estudio del flujo sanguíneo .....	28
2.1.1	Métodos por difusión de sustancias .....	28
2.1.2	Métodos de conductancia tisular .....	29
2.1.2.1	Fluxometría electromagnética: .....	29
2.1.2.2	Termofluxometría:.....	29
2.1.2.3	Fluxometría ultrasónica: .....	30
2.1.3	Otros métodos de estudio .....	30
2.1.3.1	Canulación vascular directa:.....	30
2.1.3.2	Angiografía: .....	30
2.1.3.3	Otros:.....	30
2.2	Tipos de flujo sanguíneo.....	30
2.2.1	Flujo laminar:.....	31
2.2.1.1	Perfil de flujo “en tapón”: .....	31
2.2.1.2	Perfil de flujo parabólico:.....	31
2.2.1.3	Perfil de flujo semiparabólico o “embotado”: .....	31
2.2.2	Flujo turbulento:.....	31

2.3 Regulación del flujo placentario .....	35
2.3.1 Flujo de la circulación útero-placentaria .....	35
2.3.1.1 Factores nerviosos .....	35
2.3.1.2 Factores químicos.....	35
2.3.1.3 Factores mecánicos.....	36
2.3.2 Flujo de la circulación feto-placentaria .....	37
2.3.2.1 Factores nerviosos .....	37
2.3.2.2 Factores químicos.....	37
2.3.2.3 Factores mecánicos.....	37
2.4 Doppler en la gestación normal .....	39
2.4.1 Circulación útero-placentaria .....	39
2.4.2 Circulación feto-placentaria .....	40
2.4.3 Circulación fetal.....	41
2.5 Velocimetría Doppler en el estudio del flujo sanguíneo venoso.....	42
<b>3 CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETARDADO (CIR).....</b>	<b>51</b>
3.1 Concepto y definiciones .....	51
3.2 Prevalencia del CIR.....	52
3.3 Etiología del CIR.....	52
3.4 Fisiopatología de la alteración placentaria en el CIR .....	55
3.5 Diagnóstico del CIR .....	57
3.5.1 Estimación de la edad gestacional.....	57
3.5.2 Diagnóstico ecográfico del CIR .....	58
3.6 CIR e hipoxemia fetal.....	59
3.6.1 Adaptación fetal a la hipoxemia: redistribución del flujo sanguíneo .....	60
3.6.2 Métodos de vigilancia prenatal .....	60
3.7 Aportación del Doppler a la valoración del CIR.....	63

**II. HIPOTESIS DE TRABAJO ..... 68**

**1 Planteamiento .....69**

**2 Objetivos.....70**

**III. MATERIAL Y METODO ..... 71**

**1. Material .....72**

1.1. PACIENTES: GRUPOS DE ESTUDIO..... 72

1.1.1. GRUPO NORMAL:..... 72

1.1.2. GRUPO CIR: ..... 75

1.2. CÁLCULO DE LA EDAD GESTACIONAL Y CONFECCIÓN DE CURVAS DE REFERENCIA ..... 76

1.2.1. Curvas de referencia biométricas ..... 80

1.2.2. Curvas de referencia velocimétricas ..... 80

1.2.3. Curvas de referencia biométricas y diagnóstico de retraso de crecimiento intrauterino ..... 93

1.3. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA ..... 96

1.3.1. Pacientes ..... 96

1.3.1.1Tamaño de la muestra ..... 96

1.3.1.2 Características de las pacientes ..... 96

1.3.1.3. Características de las gestaciones ..... 97

**2. Método.....100**

2.1. ECOGRAFÍA DOPPLER..... 102

2.1.1. Ecógrafo Doppler..... 102

2.1.2. Transductor o sonda "triplex" ..... 103

2.1.3. Sistemas de medición..... 104

2.1.4. Lugar y tiempo de las exploraciones..... 104

2.1.5. Técnicas de exploración..... 105

2.1.5.1. Posición de la paciente ..... 105

2.1.5.2. Parámetros del "tiempo real" .....	105
2.1.5.3. Parámetros de la exploración Doppler .....	106
2.2. METODOLOGIA DE ESTUDIO DE LA VENA UMBILICAL.....	111
2.2.1. Parámetros biométricos de la vena umbilical.....	112
2.2.1.1. Diámetros de la vena umbilical:.....	112
2.2.1.2 Radios de la vena umbilical: .....	112
2.2.2. Parámetros velocimétricos de la vena umbilical .....	112
2.3. OTROS METODOS DE CONTROL DE BIENESTAR FETAL .....	116
2.3.1. Registro cardiotocográfico basal (RCTB):.....	116
2.3.2. Índice de líquido amniótico (ILA) .....	117
2.4. VALORACIÓN DEL RESULTADO PERINATAL .....	118
2.4.1. Parámetros “obstétricos” .....	118
2.4.2. Parámetros “fetales”: .....	119
2.5. EXPLORACIONES .....	122
2.5.1. Número de exploraciones.....	122
2.5.2. Exploraciones Doppler.....	122
2.6. REGISTRO DE DATOS .....	123
2.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	127
2.7.1. BASE DE DATOS.....	127
2.7.2. TEST ESTADÍSTICOS .....	127

**IV. RESULTADOS..... 130**

**1. REPRODUCIBILIDAD DE LOS PARAMETROS ECOGRAFICOS PARA LA OBTENCION DEL FLUJO SANGUINEO VENOSO UMBILICAL EN EL TERCER TRIMESTRE DE LA GESTACION NORMAL.....133**

1.1 Reproducibilidad del método ecográfico de medida del diámetro de la vena umbilical.. 134

1.1.1. Media y desviación estándar de los diámetros en el tercer trimestre (MEDIA ± DS)

..... 134

1.1.2. Coeficiente de variación (CV) ..... 134

1.1.3. Coeficiente de correlación intraclase e intervalo de confianza (CCI + IC)..... 134

1.1.4. Media de las diferencias (y desviación estándar) entre la primera y segunda

exploración (DIF. MED ± DS) ..... 134

1.2. Reproducibilidad del método ecográfico de medida de la velocidad de la vena umbilical

..... 137

1.2.1. Media y desviación estándar de la velocidad en el tercer trimestre (Media ± DS) .137

1.2.2. Coeficiente de variación de la velocidad de la vena umbilical (CV) ..... 137

1.2.3. Coeficiente de correlación intraclase e intervalo de confianza de la velocidad de la

vena umbilical (CCI + IC) ..... 138

1.2.4. Media de las diferencias entre la primera y la segunda exploración y desviación

estándar (DIF. MED ± DS)..... 138

**2. CURVAS DE REFERENCIA DEL FLUJO VENOSO UMBILICAL NORMAL EN EL TERCER TRIMESTRE ..... 141**

2.1. Diámetro de la vena umbilical (Diámetro transversal medio o DTM) ..... 142

2.2. Velocidad de la vena umbilical (Velocidad media o Vmed) ..... 142

2.3. Flujo venoso umbilical absoluto, en ml/min o FVU (ml/min)..... 142

2.4 Flujo venoso umbilical específico, en ml/min/Kg de peso fetal estimado o FVU

(ml/min/Kg)..... 142

**3. ESTUDIO COMPARATIVO DEL FLUJO VENOSO UMBILICAL ENTRE LA GESTACION NORMAL Y LA GESTACION CON CIR..... 148**

3.1. Diferencias de la biometría ecográfica ..... 148

3.1.1 DBP: ..... 149

3.1.2. CA:.....	149
3.1.3. LF:.....	149
3.1.4. PFE: .....	149
3.2. Diferencias en el Doppler de la arteria umbilical .....	153
3.3. DIFERENCIAS EN EL DOPPLER DE LA VENA UMBILICAL.....	155
3.3.1. Velocidad media de la vena umbilical (Vmed):.....	155
3.3.2. Diámetro transverso medio de la vena umbilical (DTM): .....	155
3.3.3. Radio transverso medio de la vena umbilical (RTM): .....	156
3.3.4. Flujo venoso umbilical en ml/min (FVU (ml/min)).....	156
3.3.5. Flujo venoso umbilical en ml/min/Kg (FVU (ml/mn/Kg)).....	156
<b>4. EVOLUCION DEL FLUJO VENOSO UMBILICAL EN EL TERCER TRIMESTRE DE LA GESTACION CON CIR.....</b>	<b>160</b>
4.1. Evolución del Doppler de la arteria umbilical en el tercer trimestre en el grupo CIR ....	160
4.2. Evolución del Doppler de la vena umbilical en el tercer trimestre en el grupo CIR.....	162
4.4.1. Velocidad media de la vena umbilical (Vmed):.....	162
4.4.2. Diámetro transverso medio de la vena umbilical (DTM): .....	162
4.4.3. Radio transverso medio de la vena umbilical (RTM): .....	162
4.4.4. Flujo venoso umbilical en ml/min (FVU (ml/min)).....	166
4.4.5. Flujo venoso umbilical en ml/min/Kg (FVU (ml/min/Kg)).....	166
<b>5. EVALUACION DE LA CAPACIDAD DEL FLUJO VENOSO UMBILICAL PARA PREDECIR EL RESULTADO PERINATAL EN LOS FETOS CON CIR .....</b>	<b>169</b>
5.1 Precisión del IRAU en la predicción del resultado perinatal en fetos con CIR .....	169
5.2. Precisión de la velocidad de la vena umbilical en la predicción del resultado perinatal en los fetos con CIR .....	173
5.3. Precisión del flujo venoso umbilical absoluto (ml/min) en la predicción del resultado perinatal en los fetos con CIR.....	175
5.4. Precisión del flujo venoso umbilical específico (ml/min/Kg) en la predicción del resultado perinatal en los fetos con CIR .....	177

**V. DISCUSION ..... 180**

- 1. Reproducibilidad del método ecográfico de medida del flujo venoso umbilical en el tercer trimestre de la gestación humana: ..... 181
- 2. Flujo venoso umbilical en la gestación normal: ..... 186
- 3. Flujo venoso umbilical en la gestación con CIR: ..... 192
- 4. Diferencias en el Doppler entre los grupos normal y CIR: ..... 196
- 5. Flujo venoso umbilical y resultado perinatal: ..... 201

**VI. CONCLUSIONES..... 205**

**VII. ICONOGRAFIA..... 208**

**VIII. BIBLIOGRAFIA..... 213**

# I. INTRODUCCION

# 1 BASES METODOLOGICAS DE LA EXPLORACIÓN DOPPLER

## 1.1 1.1 Introducción e historia

El investigador japonés SATOMURA (1) inició la aplicación clínica del efecto Doppler a los ultrasonidos hace más de treinta años, primero para la detección del movimiento cardíaco y posteriormente, para el estudio del movimiento sanguíneo dentro de los vasos.

El efecto Doppler fue descrito por Christian Johan DOPPLER (2), físico austríaco (1803-1853) que estudió la luz emitida por las estrellas dobles. Observó que las estrellas que se alejaban de la tierra tenían una luz roja, mientras que si se aproximaban cambiaban a un color azul. A partir de esta observación, y según los principios de la propagación de las ondas, promulgó su teoría. Asumiendo que el color de la luz está en función de su frecuencia, su cambio se producirá si varía la posición relativa entre la fuente de luz y el observador. A este cambio en la frecuencia de las ondas lumínicas de objetos en movimiento se denomina efecto Doppler.

Buys BALLOT (3) fue el primer investigador que demostró la validez del efecto Doppler para las ondas acústicas.

La variación entre la frecuencia emitida y la recibida, cuando el ultrasonido impacta sobre el objeto en movimiento, se denomina “frecuencia o desplazamiento Doppler” y está regida por la siguiente fórmula:

$$F_d = \frac{2f_0 \times v \times \cos \alpha}{C}$$

Donde  $f_0$  es la frecuencia de emisión del ultrasonido;  $v$ , la velocidad de la sangre;  $\alpha$ , el ángulo formado por el haz de ultrasonidos y la dirección de la sangre; y  $c$ , la velocidad de transmisión del ultrasonido en el cuerpo humano: 1540 m/s

## 1.2 1.2 Aplicación del efecto Doppler al estudio de la circulación sanguínea

Cuando un haz de ultrasonidos incide sobre un vaso sanguíneo, los hematíes reflejan los ultrasonidos proporcionalmente a su velocidad, de tal forma que,

conociendo la frecuencia Doppler y el ángulo de incidencia alfa y partiendo de la ecuación Doppler, podemos conocer la velocidad de la sangre:

$$V = \frac{F_d \times c}{2f_0 \times \cos\alpha}$$

### 1.3 1.3 Obtención y procesamiento de la frecuencia Doppler

La señal Doppler puede ser obtenida por medio de un sistema Doppler de onda continua o Doppler continuo, un sistema Doppler de onda pulsada o Doppler pulsado y mediante Doppler pulsado codificado en color.

El transductor del Doppler continuo contiene dos elementos piezoeléctricos uno emisor, que emite ultrasonidos de una manera continua, y otro receptor que recibe los ultrasonidos reflejados transformándolos en señal eléctrica. El Doppler continuo utiliza una baja energía acústica de salida y permite valorar un amplio rango de velocidades. El principal inconveniente del Doppler continuo es la imposibilidad de discriminar los distintos ecos generados a lo largo del haz ultrasonoro (4, 5, 6).

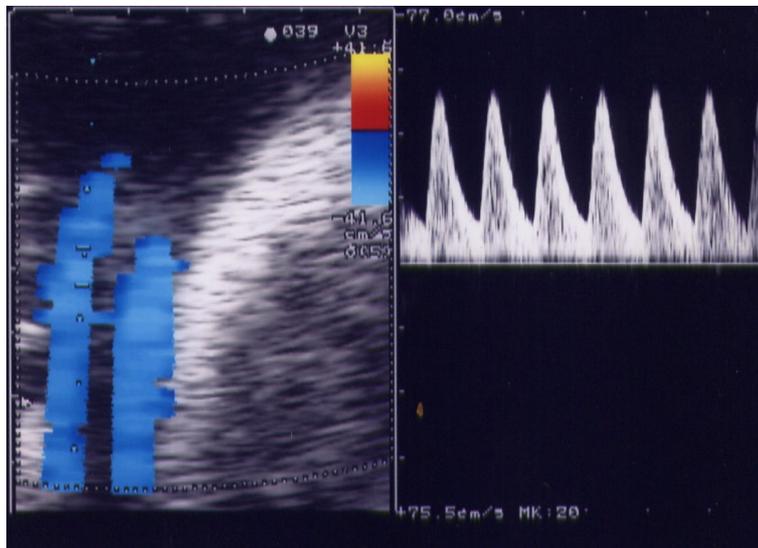
En el Doppler pulsado el transductor contiene un único elemento piezoeléctrico que emite ultrasonidos durante un corto periodo de tiempo y que, a su vez; actúa como receptor. Permite la discriminación profunda y al asociarse con la imagen en Modo "B" o tiempo real (sistema dúplex) posibilita la visión del vaso de donde procede la señal. Si se añade la codificación color, la identificación del vaso y sentido del flujo mejora notablemente (sistema triplex).

La señal captada por el transductor contiene abundante información que proviene de los cambios de frecuencia de millones de hematíes que viajan a diferentes velocidades, pero también, información procedente de estructuras vecinas. Para que esta información sea asequible y adecuadamente interpretada requiere la separación del cambio de frecuencia Doppler del total de los ecos recibidos y a este proceso se denomina "demodulación". La señal, así obtenida, requiere un procesamiento que implica un análisis adicional de la señal con respecto al tiempo y que se denomina "análisis espectral" (4, 7, 8).

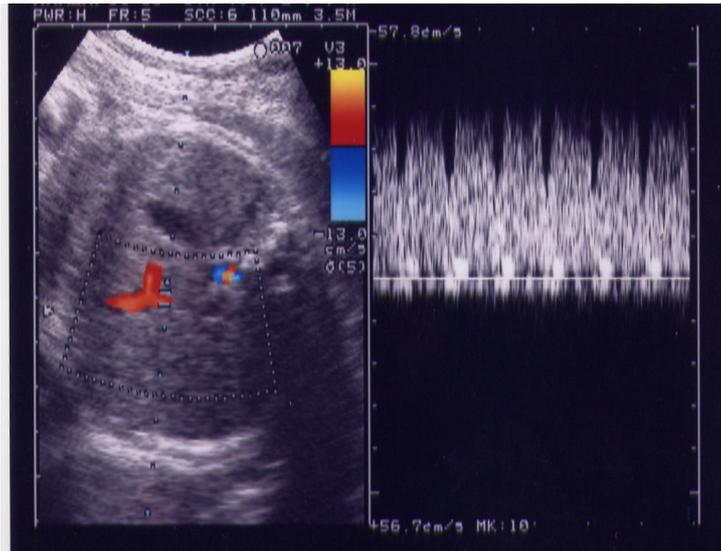
Las frecuencias Doppler procesadas se representan de forma acústica, audibles por el oído humano y de forma gráfica. En la representación gráfica en el eje de

ordenadas figura la variación de la frecuencia y en el eje de abscisas el tiempo. Esto conforma una onda bifásica, de un flujo pulsátil, en caso de que el vaso se trate de una arteria, y un flujo uniforme, sin cambios de frecuencia, en caso de vena, denominada "onda de velocidad de flujo" (OVF) (Figura 1.1).

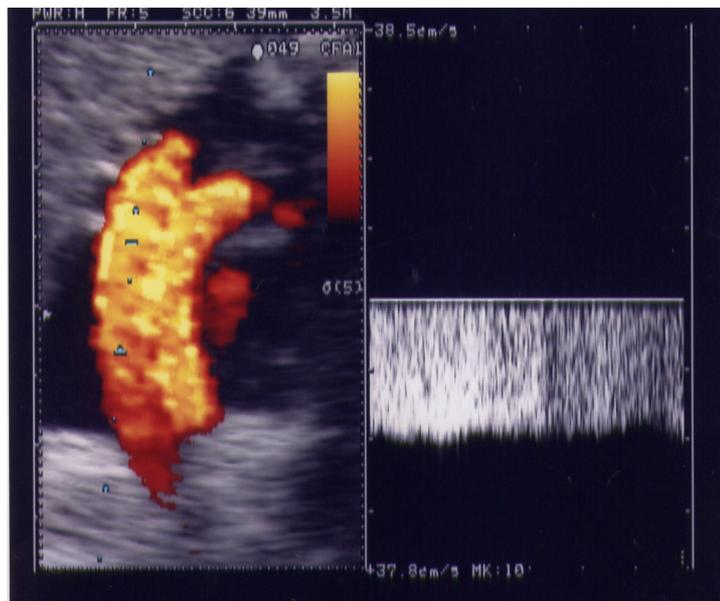
El Doppler codificado en color superpone dos patrones bidimensionales de flujo que proceden del cambio de frecuencia Doppler medio y se representan en imágenes anatómicas de tiempo real. El flujo que se dirige al transductor se codifica en color rojo y el que se aleja en color azul (4). Este modo Doppler permite conocer la dirección del flujo, acorta el tiempo de exploración, y facilita la obtención de un adecuado ángulo de insonación del vaso estudiado al obtener la señal en los puntos de máxima intensidad de color ( 8, 9, 10 ).



*Figura 1.1: onda de velocidad de flujo (OVF) de flujo arterial (arteria umbilical).*



*Figura 1.2: OVF del ductus venoso con los cuatro componentes (sistólico, telesistólico, diastólico y velocidad de la contracción auricular o telediastólico).*



*Figura 1.3: OVF de flujo venoso (vena umbilical).*

#### 1.4 1.4 Efectos biológicos de los ultrasonidos y normas de seguridad

Los ultrasonidos producen unos efectos biológicos en los organismos vivos que pueden llegar ser nocivos especialmente cuando se aplican en periodo de crecimiento como ocurre en la exploración fetal. Sin embargo, hasta la fecha ninguno de los efectos perjudiciales demostrados en animales, han sido confirmados en los humanos, aunque el hecho de no detectarse tampoco prueba su inocuidad.

Los efectos biológicos que pueden producir los ultrasonidos son esencialmente la hipertermia y la cavitación. Otros efectos menos estudiados son la producción de radicales libres con la alteración celular consiguiente y los movimientos de fluidos debidos a las corrientes acústicas (11).

La hipertermia tiene efectos teratógenos que se han demostrado en muchas especies de animales. Un aumento superior a  $1,5-2^{\circ}$  C por encima de la temperatura materna se ha asociado a diversos defectos (12). Sin embargo hay que tener en cuenta algunos puntos a la hora de fijar un límite térmico de seguridad (13, 14, 15):

- 1) Los huesos son muchos más sensibles que los tejidos blandos al aumento térmico y pueden transmitir el calor al tejido nervioso adyacente;
- 2) La fiebre materna debe considerarse un factor añadido de riesgo;
- 3) Durante el primer trimestre, la exploración vaginal o transvesical ofrecen escasa atenuación de la energía acústica;
- 4) Las sondas endocavitarias producen un importante aumento de calor en su superficie;
- 5) El aumento de temperatura y el tiempo de exploración se relacionan de forma directa para producir efectos biológicos (16).

La cavitación inercial es un efecto mecánico de los ultrasonidos que se produce cuando el medio contiene burbujas de gas. El colapso de las burbujas por los cambios de presión libera energía que puede producir la lisis celular. El feto no tiene gas en los pulmones ni en el intestino por lo que la cavitación no es posible que se produzca (17, 18).

La posibilidad de producir los efectos biológicos expuestos depende fundamentalmente de la cantidad de energía aplicada, las características de la emisión (frecuencia de la sonda, distancia al objetivo y tiempo de aplicación) y las características del tejido (impedancia acústica, coeficiente de absorción y presencia de gas).

Aunque se han usado diferentes parámetros acústicos para indicar el riesgo de efectos biológicos de los ultrasonidos, el índice térmico (Tí) y el índice mecánico (MI) son los más prácticos y aceptables. Estos índices también tienen en cuenta las

características de la emisión ultrasónica que controla el usuario como el tamaño de la ventana Doppler o su profundidad (9).

El índice térmico estima el aumento de temperatura en el tejido expuesto. Un Ti de 1 significa que la temperatura puede aumentar 1° C en el lugar de la exploración después de cierto tiempo. Este índice se calcula a partir de la intensidad media temporal máxima espacial (ISPTA). EL índice mecánico indica el riesgo de daño mecánico, es decir de cavitación. Depende fundamentalmente de la presión negativa máxima (13, 14, 15).

En la exploración Doppler las intensidades aumentan cuando se disminuye el tamaño de la ventana dado que concentra la intensidad ultrasonográfica. Los modos "dúplex" y "tríplex" suponen una mayor intensidad en el tejido expuesto que un único modo de forma individual. La ecografía tridimensional probablemente sea similar al modo B, mientras que la imagen "armónica" puede tener unos efectos mecánicos mucho mayores que la imagen bidimensional. Un índice térmico de 1,5 puede aplicarse con total seguridad de no producir efectos nocivos (13).

El riesgo de efectos perjudiciales es mayor durante el primer trimestre del embarazo, sobre todo cuando se usa Doppler color y pulsado. Por esto en esta época es altamente aconsejable utilizar el principio ALARA (As Low As Reasonably Achievable), es decir utilizar los niveles de exposición tan bajos como sea razonablemente posible para realizar el diagnóstico deseado (14).

## **1.5 1.5 Estudio de la onda de velocidad de flujo**

Podemos efectuar tres tipos de estudios a partir de la OVF.

### **1.5.1 1.5.1. Estudio cualitativo**

La morfología de la OVF nos dará información sobre el tipo de flujo (arterial o venoso), el sentido, la resistencia al flujo en el vaso estudiado, el vaso que estamos estudiando y en determinadas situaciones sus implicaciones fisiopatológicas (7, 8, 19).

### **1.5.2. Estudio cuantitativo o volumétrico o fluxométrico**

Podemos conocer el volumen de flujo sanguíneo (Q) que circula por un determinado vaso partiendo del estudio Doppler.

**Determinantes del flujo sanguíneo**

El flujo sanguíneo es el volumen de sangre que pasa por un punto preciso de la circulación durante un tiempo determinado, lo que equivale a decir:

$$Q = v \times A$$

Siendo Q el flujo sanguíneo en ml/s; v, la velocidad de la sangre en cm/s y A la superficie del vaso en cm<sup>2</sup>. La superficie del vaso se puede calcular por la fórmula del área de la circunferencia:

$$A = \pi \times r^2$$

Donde “r” es el radio del vaso en cm.

El flujo de líquido cuando es uniforme viene determinado esencialmente por dos factores: a) la diferencia entre la presión al principio y final del vaso que es la que tiende a impulsar la sangre a su través y suele denominarse gradiente de presión ( $\Delta P$ ), y b) la resistencia vascular (R) o dificultad que opone el vaso al paso de la sangre. Estas dos variables se relacionan de forma inversa según la siguiente fórmula:

$$Q = \frac{P_2 - P_1}{R}$$

Donde Q es flujo;  $P_2 - P_1$ , el gradiente de presión entre el final y el principio del vaso; y R, la resistencia (20-22).

Por tanto, a mayor resistencia, menor flujo. Este hecho es fundamental para comprender correctamente la valoración de la exploración Doppler mediante índices velocimétricos.

Para un determinado gradiente de presión, el flujo vascular vendrá determinado, exclusivamente, por su resistencia, según la siguiente fórmula obtenida a partir de la ley de Poiseuille (22):

$$R = \frac{8 l \eta}{\pi \times r^4}$$

En el que “R” es la resistencia; “l”, la longitud del vaso; “η”, la viscosidad de la sangre; y “r”, su radio.

De esta fórmula se deduce que la resistencia de un vaso es directamente proporcional a la viscosidad sanguínea y a la longitud del vaso, e inversamente proporcional a la cuarta potencia de su radio. Es decir un aumento de la viscosidad o de la longitud del vaso aumenta la resistencia, mientras un aumento de su diámetro la disminuirá. La viscosidad de la sangre depende, fundamentalmente, de su hematocrito, que, en condiciones fisiológicas, se mantiene dentro de límites muy estrechos. Por lo tanto, el radio es el factor crítico responsable de la resistencia (21). La parte del sistema circulatorio que contribuye en mayor medida a la resistencia vascular es el árbol arteriolar (23, 24).

Como se expuso anteriormente, conociendo la frecuencia Doppler (fd) y el ángulo de incidencia alfa, obtendremos la velocidad media (v) de la sangre en el vaso estudiado:

$$V = \frac{Fd \times c}{2f_0 \times \cos\alpha}$$

El estudio cuantitativo o volumétrico presenta importantes limitaciones que van desde un cálculo inexacto del diámetro vascular, debido fundamentalmente a las variaciones cíclicas del vaso y a la limitada precisión en medidas ecográficas, hasta imprecisión en el cálculo del ángulo de incidencia y de la velocidad media de flujos turbulentos (4, 7, 25, 26).

### **1.5.3. Estudio cuantitativo indirecto o velocimetría Doppler**

Dadas las imprecisiones de las valoraciones volumétricas surgió la necesidad de disponer de parámetros independientes del ángulo de insonación y de la sección del vaso.

De los estudios Doppler realizados en vasos periféricos se vió que podía obtenerse abundante información partiendo del análisis de la onda y de los componentes de la onda de velocidad de flujo (OVF) (27). Este tipo de estudio valora la resistencia vascular, como medida indirecta del volumen sanguíneo circulante, al ser ésta el principal factor que lo determina (28). Han sido propuestas, en la literatura, un gran número de valoraciones de la OVF, siendo las más utilizadas los "Índices Velocimétricos" o "Índices Doppler", que relacionan la velocidad o frecuencia máxima sistólica (S ó A) y la velocidad o frecuencia mínima diastólica (D ó B) mediante ecuaciones matemáticas.

Los índices que más se han utilizado en la clínica son los siguientes:

**a) Arteriales**

1) Índice de Resistencia o de POURCELOT

Propuesto por Pourcelot (29) en 1974. Se conoce como Índice de Resistencia y su relación matemática es la siguiente:

$$IR = \frac{S - D}{S}$$

2) Índice o Razón S/D

Es el cociente de la frecuencia o velocidad sistólica máxima (S) y la frecuencia telediastólica (D). Fue descrito por Fitzgerald y Drumm (30) y también por Stuard y cols. (31):

$$\text{Índice S/D} = \frac{S}{D}$$

3) Índice de Pulsatilidad:

Fue descrito por Gosling y King en 1975 (27) y posteriormente por Mc Callum (32) en 1978. Introduce un concepto nuevo, la velocidad media (M), que es calculado automáticamente por el software de cada aparato:

$$IP = \frac{S - D}{M}$$

#### 4) Índice de Conductancia

Introducido por Milliez y cols (33) estudia el cociente D/S y lo multiplica por 100:

$$IP = \frac{D}{S} \times 100$$

#### 5) Índice de conductancia diferencial

Introducido por Mercé y cols. (34):

$$ICd = 200 - \frac{S - D}{S} \times 100$$

### b) Venosos

Los vasos con flujo laminar continuo como la vena umbilical o la porta, se estudian empleando la velocidad máxima de flujo. Si se trata de vasos venosos con flujo pulsátil se emplean unos índices especiales, como en el caso de la vena cava inferior, el ductus venoso o la vena hepática (35):

#### 6) Índice de Precarga (pre-load index; PLI)

Ideado por De Vore (35):

$$PLI = \frac{S - a}{S}$$

Este índice equivale al IR de los vasos arteriales.

7) Pico de velocidad índice para la vena (PVIV, peak velocity index for the vein), propuesto por Hecher y Campbell (36):

$$PVIV = \frac{S - a}{D}$$

8) Índice de Pulsatilidad para la vena (PIV, pulsatility index for the vein), también utilizado por Hecher y Campbell (36):

$$PIV = \frac{S - a}{M}$$

Muchos son los índices velocimétricos propuestos para el estudio de la OVF, pero no existe ninguno que se adapte plenamente a las diversas situaciones circulatorias. En aquellos casos en los que la velocidad al final de la diástole está ausente, invertida o se encuentra por debajo del umbral del filtro de paso alto, la capacidad de cada índice en la graduación del disturbio circulatorio es diferente. Así mientras el índice S/D se hace infinito, el índice de resistencia y el índice de pulsatilidad mantienen su capacidad discriminatoria.

Por otro lado, el cómputo de la velocidad media que incorpora el índice de pulsatilidad está sometido a una serie de variables que lo hacen más propenso al error como el complejo cálculo de la velocidad media de los hematíes bajo la OVF, la eliminación de las frecuencias bajas cuando se utilizan elevados filtros de paso alto o cuando el volumen de muestra no se ajusta a toda la sección del vaso estudiado (37, 38).

Algunos investigadores han mostrado su preferencia por un índice determinado pero muy pocos han demostrado la superioridad diagnóstica de un índice frente a otro (38). Además, existen una serie de factores que provocan variabilidad en los índices, como la edad gestacional (39-44), la frecuencia cardíaca fetal (43, 45- 47), los movimientos fetales (48), la localización de las medidas (47, 49- 52) y el error intra e interobservador que se sitúa entre un 5 y un 14 (47,53).

## 2. FUNDAMENTOS Y TECNICAS DE ESTUDIO DEL FLUJO SANGUINEO

El objeto de la exploración Doppler es el estudio de la sangre en movimiento por el interior de los vasos sanguíneos.

El empleo de los índices velocimétricos en el estudio del flujo útero-ovárico y fetal se debe, fundamentalmente, a que no es factible su valoración cuantitativa directa. La imposibilidad de aplicar métodos cruentos e invasivos en estudios humanos es obvia. Además, los errores de la fluxometría Doppler hacían de este método una técnica poco recomendable. Sin embargo, cabe preguntarse si estos índices determinan de forma adecuada el flujo sanguíneo vascular.

Un principio básico de la hemodinamia consiste en que la resistencia vascular es el principal determinante del flujo sanguíneo (20, 22), especialmente en los lechos vasculares terminales (54, 55, 56). Es decir, el grado de resistencia vascular informa indirectamente del flujo a través de un vaso sanguíneo.

Por su parte, los índices velocimétricos estudian fundamentalmente, las relaciones entre frecuencia o velocidad diastólica y telediastólica. Esta relación es un fiel exponente de la resistencia vascular (29, 31, 32). Pero, además numerosos estudios confirman la validez de estos índices para determinar la resistencia vascular. Se ha comprobado la relación entre los valores de los índices y las lesiones histológicas placentarias que cursan con incremento de la resistencia al flujo (57, 60). Por otra parte, los estudios experimentales, in vivo (61-63) e in vitro (64, 65), demuestran la correlación de los resultados del estudio Doppler con los obtenidos por métodos directos. Finalmente, también existe concordancia entre los resultados del registro Doppler percutáneo y los obtenidos por la aplicación directa del transductor sobre el vaso estudiado.

Los datos disponibles actualmente parecen confirmar, sin ningún tipo de duda, que los índices velocimétricos son un método fiable para la evaluación del flujo sanguíneo. En el presente trabajo, se planteará la posibilidad de estudiar el flujo sanguíneo obviando dichos índices, a través del análisis directo de la onda espectral.

## 1.6 2.1 Métodos de estudio del flujo sanguíneo

La importancia del flujo sanguíneo en la fisiopatología del aparato genital, gestante o no, ha propiciado desde siempre la investigación de métodos que permitiesen su correcta valoración. Por su invasividad e inexactitud, la mayoría de ellos han resultado insatisfactorios, incluso en la experimentación animal. Por ello, su difusión clínica nunca ha sido relevante hasta la llegada de la velocimetría Doppler.

Los resultados que proporcionan son generalmente cuantitativos. Sin embargo, también han valorado el flujo sanguíneo de forma cualitativa. Las técnicas clásicas para el estudio del flujo sanguíneo del aparato genital valoran, habitualmente, la difusión de sustancias a través del órgano diana, o su capacidad de conducir diferentes energías. Sin embargo, también se han empleado otras de difícil clasificación (66, 67).

### 2.1.1 Métodos por difusión de sustancias

Estos métodos se basan, genéricamente, en el principio de difusión de Fick y utilizan diversas sustancias metabólicamente inertes (óxido nítrico, 4-aminoantipirina...).

El flujo de sangre, que atraviesa el órgano estudiado, se determina por el cociente entre la cantidad de sustancia test inyectada en sangre arterial y su concentración en la sangre venosa efluyente. Según las condiciones en las que se realiza el estudio, se diferencian varios tipos: difusión equilibrada o no, con o sin intercambio de la sustancia entre la sangre y los tejidos...

Este método se ha utilizado para la estimación de los flujos útero-placentario y feto-placentario, tanto en animales (68, 69), como en humanos (70, 71), esencialmente con fines experimentales.

Una variante de este método es la inyección de sustancias radioactivas ( $^{133}\text{Xe}$ ,  $^{24}\text{Na}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{113\text{m}}\text{In}$ ...), las cuales, con la ayuda de una gammacámara, permiten la valoración semicuantitativa del flujo mediante la curva de actividad / tiempo de la sustancia que atraviesa el órgano. Esta técnica alcanzó cierta difusión clínica para el diagnóstico de la patología gestacional (72), utilizándose también para el estudio del flujo ovárico en animales (73).

Merece especial atención la técnica de las microesferas marcadas con isótopos radioactivos ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{41}\text{Ce}$ ,  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{85}\text{Sr}$ ,  $^{46}\text{Sc}$ ...), que aprovecha las ventajas de la emisión

radioactiva y la difusión vascular. Por su tamaño, (15-50  $\mu$ ), las microesferas quedan atrapadas en la microcirculación del órgano que se estudia, de manera que el número de partículas detenidas por unidad de volumen es proporcional al flujo sanguíneo. Este es uno de los métodos más utilizados en la experimentación animal y al que se concede mayor fiabilidad (74), por lo que se ha aplicado para comprobar la exactitud de los otros métodos.

Las microesferas se han utilizado en la valoración del flujo útero-placentario (75,76) y feto-placentario (74). También se ha valorado con esta técnica la circulación ovárica (73, 77). Sin embargo, sólo es posible su utilización en animales por la necesidad de extirpar el órgano evaluado.

### **2.1.2 Métodos de conductancia tisular**

Los métodos de conductancia tisular se basan en la capacidad de los tejidos de conducir a su través energía eléctrica, térmica o ultrasónica. Así, se diferencian la fluxometría electromagnética, térmica y ultrasónica.

#### 2.1.2.1 Fluxometría electromagnética:

La sangre se comporta como un conductor eléctrico. Al circular por un campo magnético, genera una diferencia de potencial que es proporcional a la intensidad del flujo.

Se ha utilizado, sobre todo, para cuantificar el flujo uterino y placentario en animales de experimentación (75, 78, 79). Su aplicación en humanos es muy difícil y en muy pocos estudios (80, 81) se ha investigado la circulación uterina y placentaria mediante este método.

#### 2.1.2.2 Termofluxometría:

Esta técnica valora el flujo sanguíneo mediante un dispositivo denominado Termistor. Este aparato registra las variaciones tisulares de temperatura, que son proporcionales al aporte sanguíneo. La termofluxometría sólo aporta una información cualitativa, por lo que son escasos los estudios experimentales realizados con este método. Se ha investigado el flujo ovárico y uterino en animales (82), y el flujo decidual en humanos (83).

### 2.1.2.3 Fluxometría ultrasónica:

La fluxometría ultrasónica se basa en la aplicación del efecto Doppler al estudio de la circulación sanguínea. El flujo sanguíneo se obtiene al multiplicar el área de sección del vaso por la velocidad de la sangre, obtenida mediante Doppler. Sin embargo, este método ha estado sujeto a errores (cálculo del área del vaso, ángulo de incidencia del ultrasonido, obtención de la velocidad media...) que han propiciado su sustitución por la velocimetría Doppler.

### 2.1.3 **Otros métodos de estudio**

Existen diversos métodos, de difícil clasificación, que también se han ensayado en la valoración de los flujos del aparato genital.

#### 2.1.3.1 Canulación vascular directa:

Es uno de los más precozmente utilizados. Mediante la recolección de todo el drenaje venoso, se ha calculado el flujo uterino y ovárico en animales (84, 85).

#### 2.1.3.2 Angiografía:

La angiografía se ha aplicado al análisis del flujo útero-placentario en animales y en humanos (85, 86).

#### 2.1.3.3 Otros:

- Pletismografía de oclusión venosa (87).
- Termodilución (88).
- Modificaciones en el consumo de oxígeno materno tras la muerte fetal (89).
- Aclaramiento o metabolización placentaria de algunas sustancias.

## 1.7 2.2 **Tipos de flujo sanguíneo**

El flujo sanguíneo no siempre es uniforme ni igual para todos los vasos. Ello condiciona varios tipos de flujo que podrán ser objetivados por la exploración Doppler (19, 90).

Existen básicamente dos tipos de flujo: laminar y turbulento.

### 1.7.1 2.2.1 Flujo laminar:

Cuando la sangre circula con intensidad constante, a través de un vaso largo y liso, fluye en líneas de corriente y en capas concéntricas. Todos los componentes de una capa están a la misma distancia de la pared del vaso y circulan a la misma velocidad. Según la velocidad relativa entre las distintas capas, existen tres perfiles de flujo:

#### 2.2.1.1 Perfil de flujo “en tapón”:

Todas las capas se desplazan, prácticamente, a la misma velocidad, como ocurre en la aorta. En los vasos que presentan este tipo de flujo, la banda espectral de frecuencias es muy estrecha y todos los puntos se agrupan en la periferia de la onda. Este hecho nos indica que las células sanguíneas se desplazan a idéntica velocidad, tanto en el centro, como en las paredes del vaso. (Fig. 2. 1).

#### 2.2.1.2 Perfil de flujo parabólico:

La velocidad de flujo es máxima en el centro del vaso, disminuyendo progresivamente hacia las paredes vasculares, por ejemplo el flujo de la arteria hepática. La banda de frecuencias tiende a ocupar toda la superficie de la onda (desde la línea basal a la curva de máximas frecuencias) en los registros Doppler de vasos con flujo parabólico. Es la manifestación de la pérdida de velocidad de las capas, de la columna hemática, en contacto con las paredes del vaso (Fig. 2.2).

#### 2.2.1.3 Perfil de flujo semiparabólico o “embotado”:

Corresponde a un patrón intermedio entre los dos anteriores, se encuentra por ejemplo en el tronco celíaco. Corresponde a una gradación de menor a mayor anchura de la banda de frecuencias (Fig. 2.3).

### 2.2.2 Flujo turbulento:

La sangre se desplaza tanto a lo largo del vaso, como transversalmente dentro del mismo, originando dicho flujo. Normalmente forma remolinos, lo que implica que la resistencia es mucho mayor que en el flujo laminar, dado que los remolinos aumentan enormemente la fricción dentro del vaso.

La tendencia de un flujo turbulento dentro de un vaso se mide por su número de Reynolds, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$Re = \frac{V \times r \times d}{V_i}$$

Donde Re es el número de Reynolds; V, la velocidad de la sangre; r, el radio del vaso; d, la densidad y  $V_i$ , la viscosidad.

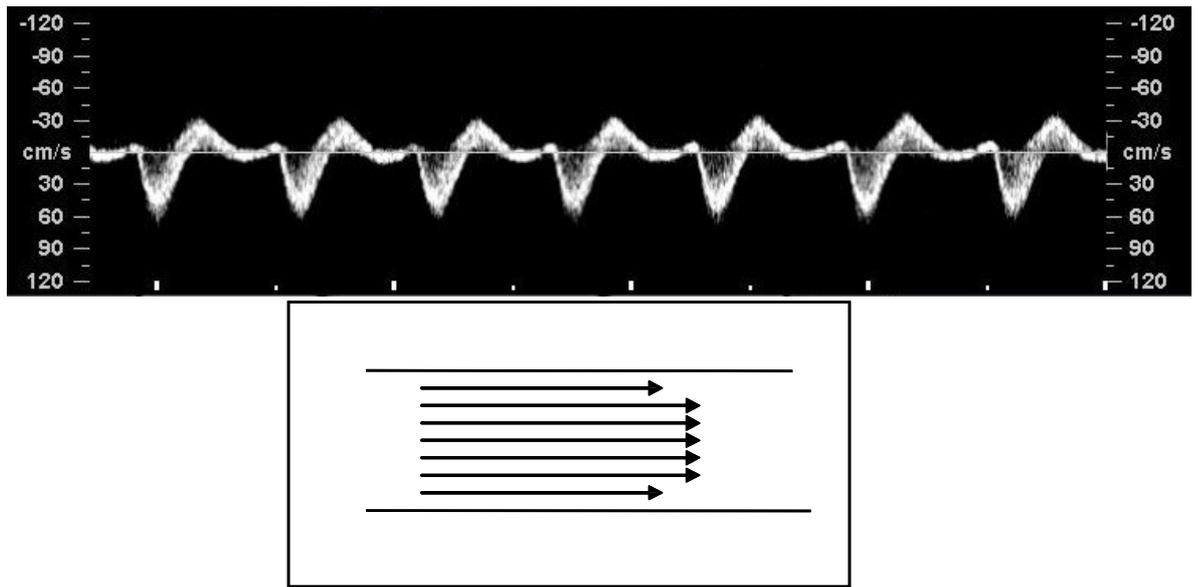
Por tanto, la turbulencia del flujo está en relación directa con la velocidad sanguínea, el radio del vaso y la densidad (ligeramente superior a 1), e inversa con la viscosidad sanguínea. También contribuyen al aumento o disminución de la turbulencia del flujo, la disposición espacial de los vasos y sus cambios (91).

En general el flujo turbulento, aparece cuando el número de Reynolds excede de 2000 para los grandes vasos, de 1000 para las arterias estrechas y de 200 para las ramas del árbol arterial (22).

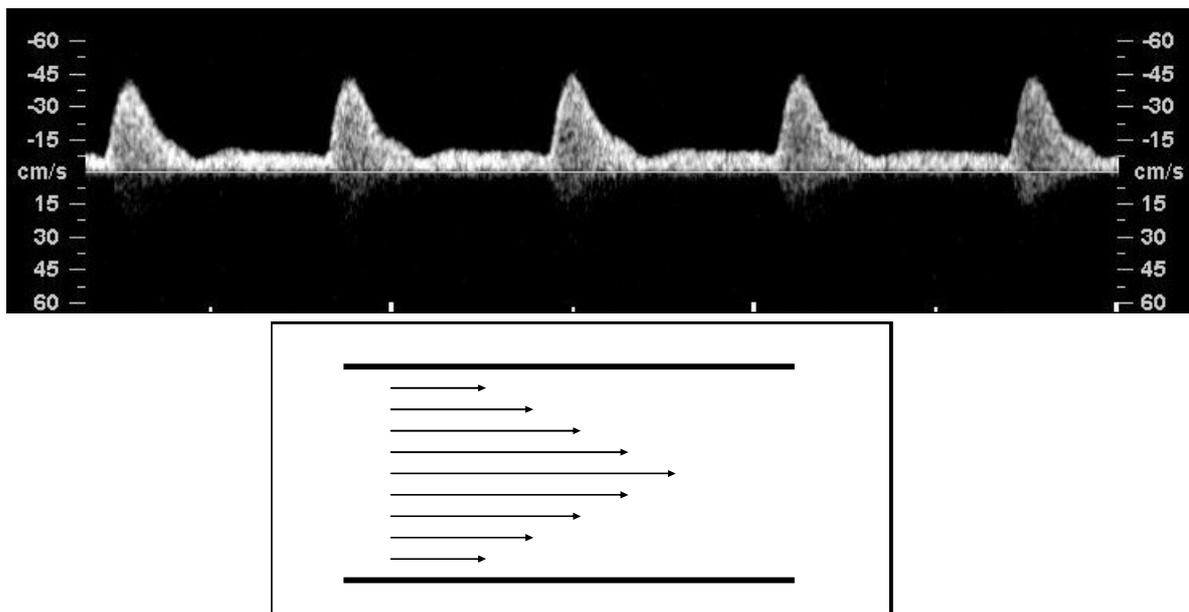
El flujo turbulento se manifiesta, en la OVF, mediante un ensanchamiento máximo y una gran dispersión de las frecuencias que configuran la banda espectral. Es posible una definición inadecuada de la onda y la aparición de flujos reversos. Este patrón indica la presencia de ramificaciones, cambios de dirección y estrecheces funcionales o patológicas de la luz vascular (Fig. 2.4)

El tipo de flujo y, por tanto su representación espectral están determinados, fundamentalmente por la distancia que separa el vaso del corazón (cuanto más se aleje la columna hemática de la bomba impelente, más parabólico será el flujo) y las características del vaso (especialmente las que aumentan funcional o patológicamente el número de Reynolds). En consecuencia, la circulación central (por ejemplo la aorta) presenta una distribución espectral “en tapón”, mientras que los vasos de la circulación visceral y terminal (por ejemplo la arteria renal), tienen una distribución parabólica.

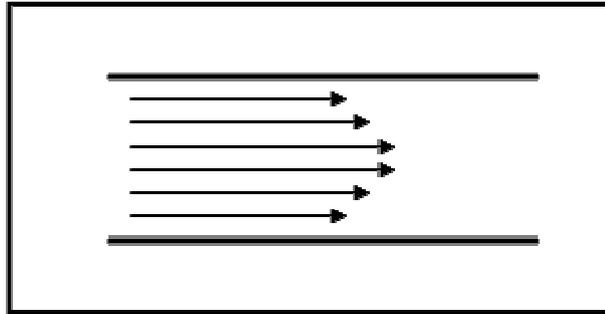
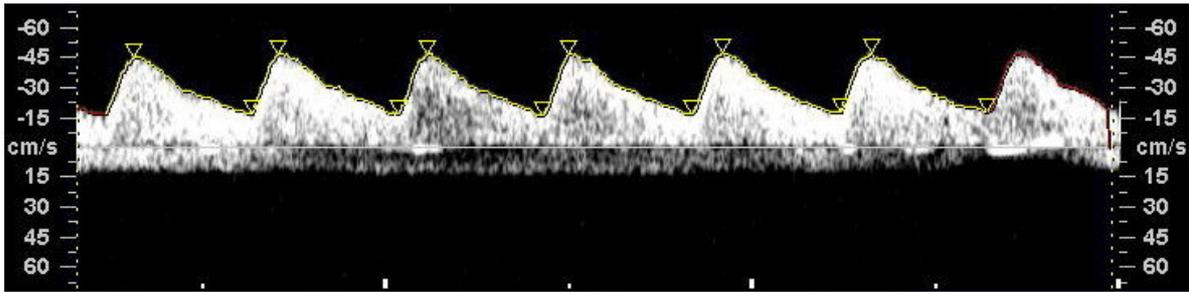
Además debe mencionarse, que la banda de distribución espectral, puede variar dentro del mismo ciclo cardíaco (92).



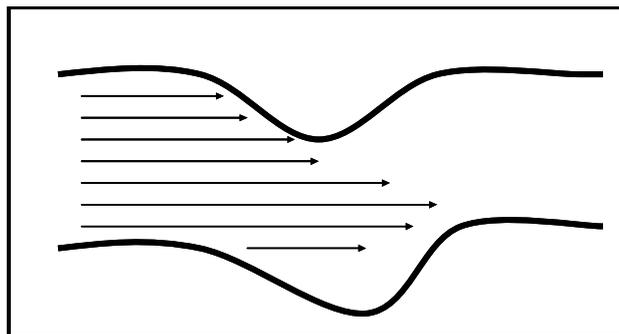
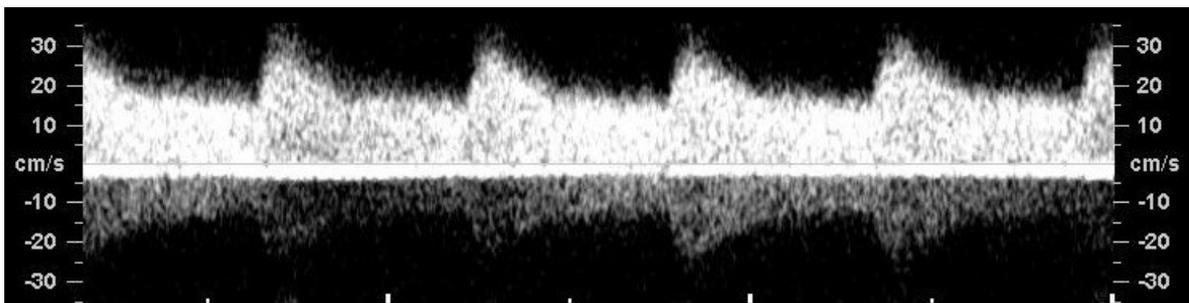
*Figura 2.1: Flujo laminar “en tapón” donde todas las frecuencias se agrupan en la periferia de la onda. (Arteria aorta)*



*Figura 2.2: Flujo laminar “parabólico”, donde las partículas sanguíneas pierden progresivamente la velocidad desde el centro a las paredes del vaso. (Arteria uterina)*



*Figura 2.3: Flujo laminar “embotado”: donde la banda de frecuencias es más ancha que en el flujo “en tapón” y menos que en el “parabólico”. (Arteria iliaca)*



*Figura 2.4.: Flujo turbulento, donde se produce una gran dispersión de frecuencias que rebasa los límites de la OVF.*

## **1.8 2.3 Regulación del flujo placentario**

La placenta se caracteriza, hemodinámicamente, por poseer una doble irrigación. Por una parte, la circulación materna proporciona el flujo útero-placentario, mientras que el feto, a través de la circulación umbilical, le suministra el flujo feto-placentario.

El flujo placentario se encuentra regulado por factores nerviosos, químicos y mecánicos. Sin embargo, son los fenómenos de crecimiento y de desarrollo vascular los que normalmente afectan, de forma ostensible, a la resistencia vascular y modifican el flujo placentario (67).

### **2.3.1 Flujo de la circulación útero-placentaria**

En la regulación del flujo útero-placentario, intervienen factores tanto maternos como fetales. La madre participa en la regulación del flujo fundamentalmente a través de efectos vasomotores mediados vía hormonal y nerviosa (93). Por el contrario, cambios severos del medio interno materno, como el aumento de temperatura, alcalosis, hipercapnia, o hipoxemia, no producen modificaciones importantes (67). El feto modifica el flujo útero-placentario a través de la invasión trofoblástica de las arterias útero-placentarias (94), lo que origina la pérdida de autorregulación de este territorio vascular. Por otra parte, el medio hormonal fetal también puede influir sobre el flujo útero-placentario.

#### 2.3.1.1 Factores nerviosos

Las arterias uterinas parametriales se encuentran inervadas por fibras adrenérgicas y colinérgicas, por lo que el sistema nervioso autónomo debe participar en la regulación del flujo útero-placentario. Sin embargo, no se han encontrado terminaciones nerviosas en los vasos intrauterinos y placentarios (95).

#### 2.3.1.2 Factores químicos

Numerosas sustancias vasoactivas, tanto maternas como fetales, intervienen en la regulación del flujo útero-placentario.

Los estrógenos tienen un efecto vasodilatador que provoca un aumento de flujo, esencial durante la gestación precoz (96). La administración de un precursor estrogénico

al feto aumenta la síntesis placentaria de estrógenos, produciéndose a continuación, un incremento del flujo útero-placentario (97).

La adrenalina y noradrenalina son potentes vasoconstrictores del lecho útero-placentario, aunque el tono  $\alpha$ -adrenérgico basal no es necesario para el mantenimiento de esta circulación y sólo interviene en circunstancias extremas. (98).

En la regulación del flujo útero-placentario, intervienen diferentes prostaglandinas. La PGE2 produce vasodilatación en las ovejas cuando se administra vía fetal (99). Por el contrario, la prostaciclina o PGI2 induce una respuesta vasoconstrictora de la arteria uterina. La PGF2 $\alpha$  y la PGE1 disminuyen moderadamente el flujo uterino (100). El tromboxano A2 es un potente vasoconstrictor en otros lechos vasculares y se ha implicado, junto con la prostaciclina, en la patogénesis de la preeclampsia. Las prostaglandinas actúan, también, modulando la respuesta a otros agentes vasoactivos (101).

La angiotensina tiene un efecto vasoconstrictor sobre la circulación útero-placentaria cuando se administra de forma exógena. También interviene, indirectamente, en el control del flujo útero-placentario, manteniendo una presión de perfusión adecuada (102).

Otras sustancias vasoactivas actúan de forma diferente en esta circulación. Las quininas reducen las resistencias vasculares útero-placentarias en un 20%. También tienen un efecto vasodilatador el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y la sustancia P (103, 104). Los glicosaminoglicanos, integrantes de la gelatina de Warthon, tienen un efecto vasodilatador local que se ha relacionado con un aumento del flujo en la gestación precoz.

Finalmente, se ha comprobado que existe una relación inversa entre el flujo uterino y el contenido de O<sub>2</sub> arterial materno. Dado que, tras la muerte fetal, disminuye lentamente el flujo útero-placentario, se cree que esta respuesta podría estar mediada por un mensajero fetal.

### 2.3.1.3 Factores mecánicos

No existen evidencias de que los cambios en la presión arterial o venosa fetal afecten a las resistencias en el lecho útero-placentario (105).

## 2.3.2 Flujo de la circulación feto-placentaria

La circulación umbilical es relativamente insensible a los factores nerviosos o químicos, por lo que su regulación se establece fundamentalmente por fenómenos de crecimiento vascular y regulación mecánica (67).

### 2.3.2.1 Factores nerviosos

La inervación umbilical es muy escasa o inexistente. Ni el sistema adrenérgico ni el colinérgico influyen sobre el flujo umbilical basal, aunque pueden actuar de forma indirecta al modificar la tensión arterial y la frecuencia cardíaca fetales (106).

### 1.8.1.1 2.3.2.2. Factores químicos

En general, los agentes vasoactivos y la hipoxemia, afectan al flujo umbilical modificando la distribución del gasto cardíaco entre la circulación umbilical y la sistémica fetal, debido a que las resistencias vasculares de esta última son más susceptibles que las umbilicales. Así ocurre con las catecolaminas y la angiotensina (102, 107).

La serotonina tiene un marcado efecto vasoconstrictor sobre las venas placentarias. Sin embargo, la circulación umbilical es insensible a la vasopresina, aunque responde con vasoconstricción a los tromboxanos y leucotrienos. El VIP tiene un ligero efecto vasodilatador, al igual que la sustancia P.

Las prostaglandinas regulan esta circulación equilibrando los flujos placentarios materno y fetal. La PGE<sub>2</sub>, provoca una vasoconstricción muy intensa y claramente superior a otras sustancias vasoactivas. Por el contrario, la circulación umbilical, es insensible a la PGI<sub>2</sub>.

### 2.3.2.3 Factores mecánicos

Los cambios de presión venosa materna podrían influir sobre el flujo umbilical, debido a que la compresión de los capilares placentarios fetales modifica la resistencia vascular en el cordón umbilical. Esta circunstancia no se ha demostrado en la placenta ovina, pero es anatómicamente posible en la placenta humana (67).

FABER (67) postula un fenómeno de autorregulación del flujo feto-placentario. Una disminución de la presión arterial fetal provocaría el descenso de la presión capilar placentaria por la ley de Starling. Como respuesta a esta situación, se incrementa el paso

de agua desde el compartimento materno al fetal, y el volumen sanguíneo y la presión venosa aumentarían. Consecuentemente, el gasto cardíaco y la presión arterial fetales se recuperan. Es probable que este mecanismo se encuentre mediado por otros factores químicos (67).

En la tabla 1.1 figuran los principales mediadores del flujo placentario (108).

**TABLA 1.1: Principales mediadores del flujo placentario**

<b>MEDIADORES</b>	<b>FLUJO UTERINO</b>	<b>FLUJO UMBILICAL</b>
<u>HORMONAS</u>		
Estrógenos	↑	?
<u>PROSTAGLANDINAS</u>		
PGF <sub>2</sub> α	↓	?
PGE <sub>1</sub>	↓	?
PGE <sub>2</sub>	↑	↓
PGI <sub>2</sub>	↓	=
<u>TROMBOXANOS</u>	↓	↓
<u>OTROS MEDIADORES</u>		
Catecolaminas	↓	=
Angiotensina	↓	=
Quininas	↑	?

## 1.9 2.4 Doppler en la gestación normal

Son numerosos los vasos que han sido estudiados durante la gestación normal.

### 2.4.1 Circulación útero-placentaria

El flujo sanguíneo útero-placentario total se incrementa de una forma progresiva a lo largo de la gestación tanto en animales de experimentación como en la especie humana (109-114).

Existen toda una serie de modificaciones que aseguran el creciente aporte sanguíneo al espacio intervelloso. Entre ellas ocurren modificaciones hormonales que influyen en la elasticidad de las paredes arteriales (115), cambios en el volumen sanguíneo durante el embarazo, modificaciones en la tensión arterial pero, sin duda las

más importantes, son las ocasionadas por la invasión trofoblástica de la capa músculo-elástica en las arterias espirales.

Con la implantación, el citotrofoblasto no vellositario invasor penetra profundamente en el lecho decidual destruyendo y fagocitando las glándulas, el estroma y las paredes arteriales y venosas y, permitiendo la entrada de sangre en el espacio intervelloso. El citotrofoblasto prolifera siguiendo dos vías de invasión una intersticial y otra intraarterial, completándose el proceso en dos periodos a los que se ha llamado “oleadas”. La primera oleada invade el lecho decidual concluyendo hacia las 10-12 semanas, mientras que la segunda oleada invade las arterias espirales del miometrio adyacente y finaliza hacia las 18-20 semanas. La invasión intraarterial reemplaza a la capa íntima, la lámina elástica y sus elementos musculoelásticos por material hialino y fibrina (113, 114, 116). Estos cambios tienen como resultado la conversión de las arterias espirales en arterias útero-placentarias que son vasos tortuosos, distendidos, no reactivos a las sustancias preseras con una resistencia vascular muy disminuida, lo que origina la dilatación de toda la red vascular con aumento del flujo sanguíneo a su través (42,117).

CAMPBELL en 1983 (118) fue el primer investigador en aplicar la tecnología Doppler al estudio de la circulación útero-placentaria.

Los estudios Doppler realizados durante la gestación precoz (41, 117, 119) han demostrado que existe una progresiva disminución de las resistencias en el árbol vascular útero-placentario a lo largo del primer trimestre y durante las primeras 24 horas de gestación para disminuir levemente o estabilizarse posteriormente (53,120). Esta caída de las resistencias sufre los cambios más significativos coincidiendo con las oleadas de invasión trofoblástica (121).

Los vasos útero-placentarios próximos a la localización placentaria presentan una resistencia vascular significativamente menor que sus homónimos antiplacentarios. De igual forma, los tramos distales al tronco de la arteria uterina tienen menor resistencia vascular que los tramos proximales, tanto en embarazos normales como en patológicos (115, 122, 123).

#### **2.4.2 Circulación feto-placentaria**

De la experimentación animal y humana con técnicas invasivas se desprende que el flujo sanguíneo umbilical aumenta de una forma progresiva conforme lo hace la edad

gestacional (111,124). El aumento del flujo sanguíneo umbilical se atribuye a la disminución progresiva de las resistencias vasculares en relación con la formación de nuevos vasos vellositarios y el aumento de la sección vascular total (125). La angiogénesis se produce de forma paralela a la expansión del árbol vellositario provocada por el crecimiento de la unidad feto-placentaria (125).

Por el contrario, la disminución del número de arteriolas de las vellosidades terciarias favorece el aumento de la resistencia vascular en la arteria umbilical, incrementándose los índices de resistencia Doppler (126).

FITZGERALD y DRUMM en 1977 (30) fueron los pioneros en la investigación de la circulación umbilical humana combinando la ecografía convencional y un haz de ultrasonidos Doppler.

Después de un primer trimestre caracterizado por ausencia de flujo diastólico en la arteria umbilical, (127), numerosos investigadores han demostrado un aumento del flujo diastólico que, a su vez, produce una disminución progresiva de los índices de resistencia Doppler conforme avanza la edad gestacional.

### **2.4.3 Circulación fetal**

A partir de la introducción de la ecografía Doppler ha sido posible conocer las modificaciones hemodinámicas de la mayoría de los vasos fetales, tanto en situaciones fisiológicas como fisiopatológicas.

GILI y KOSSOFF (128) y EIK-NES (129) fueron los primeros investigadores que estudiaron la circulación fetal mediante Doppler pulsado. Estos autores exploraron la aorta, y comprobaron un aumento tanto en su flujo volumétrico como en su diámetro vascular a lo largo del embarazo.

El estudio de la circulación cerebral fetal fue propuesto por ARBEILLE (130) y WLADIMIROFF (131).

Los principales vasos cerebrales, tales como la arteria carótida común, la arteria carótida interna, la arteria cerebral anterior, la arteria cerebral media y la arteria cerebral posterior se han estudiado mediante ecografía Doppler durante la gestación. En todos ellos se ha comprobado un aumento del flujo diastólico en la OVF y una disminución de los índices de resistencia, conforme aumenta la edad gestacional (9, 132, 133, 134). También se ha demostrado que existen diferencias significativas en los índices Doppler

de los vasos cerebrales, siendo la arteria cerebral media el vaso con mayores índices de resistencia (9, 135). La arteria carótida común es la menos representativa del flujo sanguíneo cerebral, ya que incluye la irrigación del territorio de la arteria carótida externa; en cambio, la arteria cerebral media ofrece las ventajas de un reducido ángulo de insonación y de su distanciamiento del resto de los vasos del polígono de Willis, lo que impide interpretar incorrectamente la procedencia de la señal (132,135).

En la mayoría de los mamíferos en los que se ha medido el flujo venoso umbilical a lo largo de la gestación se ha comprobado que existe un incremento exponencial del volumen sanguíneo en la vena umbilical con el progreso de la gestación. Este estudio confirma el hallazgo de GERSON y cols. (136) de que este incremento exponencial en el flujo venoso umbilical también ocurre durante la gestación humana.

La morfología de la OVF del ductus venoso presenta un patrón pulsátil doble que consta de dos componentes anterógrados. En el origen del conducto venoso se produce un cambio súbito de la morfología de la onda de flujo sanguíneo, pasándose de flujo umbilical continuo a flujo pulsátil en el interior del conducto. El primer pico del perfil pulsátil refleja la sístole ventricular y la relajación auricular derecha. El segundo pico se asocia con la diástole ventricular precoz. El punto inferior final de las velocidades del flujo anterógrado coincide con la sístole auricular (137,138).

El flujo en el ductus venoso y en la vena hepática derecha aumenta su velocidad mientras que los índices de resistencia disminuyen conforme avanza la gestación (139).

La velocidad es alta en el ductus venoso y baja en la vena hepática derecha (139).

La OVF en la vena cava inferior, al igual que en el ductus venoso, es también de doble pulsatilidad, pero la contracción auricular puede causar, en condiciones normales, flujo sanguíneo ausente o inverso en la vena cava inferior. La proporción de flujo inverso disminuye conforme avanza la edad gestacional (139,140), lo cual puede explicarse por el incremento de la distensibilidad auricular derecha (141).

### **1.10 2.5 Velocimetría Doppler en el estudio del flujo sanguíneo venoso**

Los vasos umbilicales están constituidos por dos arterias y una vena. Mientras la vena umbilical es la encargada del transporte sanguíneo y de nutrientes desde la

placenta al feto, las arterias umbilicales bombean la sangre de retorno desde la aorta fetal al sistema circulatorio vellositario.

Los vasos umbilicales se encuentran incluidos en el cordón umbilical, que se forma a partir de la elongación del tallo corporal, quedando completamente constituido cuando éste es recubierto por el amnios.

El corazón fetal bombea la sangre a través de las arterias umbilicales. Aproximadamente, un 50% del gasto cardíaco fetal es derivado desde la aorta fetal a la placenta. En su recorrido, el flujo arterial umbilical debe superar la resistencia que ofrece el árbol vellositario vascular. El retorno sanguíneo, por medio de la vena umbilical, también se realiza en gran medida, gracias a la fuerza contráctil del corazón fetal. Sin embargo, para recorrer la totalidad de su trayecto, es preciso un mecanismo hemodinámico complementario. La disposición espiral de las arterias umbilicales provoca incrementos progresivos de la presión venosa. Estos, aunque pequeños, se suman a lo largo de las numerosas espirales arteriales y se multiplican por la existencia de las dos arterias. La existencia de este tipo especial de bomba explica, ampliamente, el retorno venoso umbilical a una presión baja.

La arteria umbilical fue el primer vaso donde se aplicó la exploración Doppler para la valoración incruenta del flujo feto-placentario. Su sencillez metodológica ha permitido un acercamiento a la fisiopatología fetal, superando los inconvenientes de acceso que los métodos invasivos implican en la gestación humana. Desde esta primera aplicación hasta la actualidad hemos asistido a la publicación de numerosos estudios que nos demuestran que la ecografía Doppler es un método óptimo para el estudio de la circulación arterial (umbilical, retroplacentaria y fetal).

Por otro lado, el Doppler se ha mostrado válido, igualmente, para el estudio de la circulación venosa y su implicación en la determinación de patologías (142, 143, 144), así como en la valoración del resultado perinatal en fetos con un crecimiento intrauterino comprometido (145,146).

FITZGERALD y DRUMM en 1977 (30) fueron los pioneros en la investigación de la circulación umbilical humana combinando la ecografía convencional y un haz de ultrasonidos Doppler.

El flujo umbilical, desde entonces, resultó objeto de estudio por muchos autores, utilizándose para ello multitud de técnicas, la mayoría experimentadas en animales de

investigación, dadas las imposibilidades técnicas de realización en gestaciones humanas. Por su invasividad e inexactitud, la mayoría de ellos han resultado insatisfactorios, incluso en la experimentación animal. Por ello, su difusión clínica nunca ha sido relevante hasta la llegada de la velocimetría Doppler.

Los resultados que proporcionan son generalmente cuantitativos. Sin embargo, también han valorado el flujo sanguíneo de forma cualitativa. Las técnicas clásicas para el estudio del flujo umbilical valoran, habitualmente, la difusión de sustancias, o su capacidad de conducir diferentes energías. Sin embargo, también se han empleado otras de difícil clasificación (66, 67). Los métodos que se desarrollaron desde la década de los 60 y 70 se resumen en: **SUPRIMIR LO Q SE REPITE Y METER AHÍ LOS ESTUDIOS DEL LIBRO**

### 1. Métodos por difusión de sustancias

Estos métodos se basan, genéricamente, en el principio de difusión de Fick y utilizan diversas sustancias metabólicamente inertes (óxido nitroso, 4-aminoantipirina...). Como ya se expuso, el flujo de sangre, que atraviesa el órgano estudiado, se determina por el cociente entre la cantidad de sustancia test inyectada en sangre arterial y su concentración en la sangre venosa efluyente. Según las condiciones en las que se realiza el estudio, se diferencian varios tipos: difusión equilibrada o no, con o sin intercambio de la sustancia entre la sangre y los tejidos...

Este método se ha utilizado para la estimación del flujo feto-placentario, tanto en animales (68, 69), como en humanos (70, 71), esencialmente con fines experimentales.

Una variante de este método es la inyección de sustancias radioactivas ( $^{133}\text{Xe}$ ,  $^{24}\text{Na}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{113\text{m}}\text{In}$ ...), las cuales, con la ayuda de una gammacámara, permiten la valoración semicuantitativa del flujo mediante la curva de actividad / tiempo de la sustancia que atraviesa el órgano. Esta técnica alcanzó cierta difusión clínica para el diagnóstico de la patología gestacional (72), utilizándose también para el estudio del flujo ovárico en animales (73).

Merece especial atención la técnica de las microesferas marcadas con isótopos radioactivos ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{41}\text{Ce}$ ,  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{85}\text{Sr}$ ,  $^{46}\text{Sc}$ ...), que aprovecha las ventajas de la emisión radioactiva y la difusión vascular. Por su tamaño, (15-50  $\mu\text{m}$ ), las microesferas quedan atrapadas en la microcirculación del órgano que se estudia, de manera que el número de partículas detenidas por unidad de volumen es proporcional al flujo

sanguíneo. Este es uno de los métodos más utilizado en la experimentación animal y al que se concede mayor fiabilidad (74), por lo que se ha aplicado para comprobar la exactitud de los otros métodos.

Las microesferas se han utilizado en la valoración del flujo útero-placentario (75,76) y feto-placentario (74). También se ha valorado con esta técnica la circulación ovárica (73, 77). Sin embargo, sólo es posible su utilización en animales por la necesidad de extirpar el órgano evaluado.

## **2. Métodos de conductancia tisular**

Los métodos de conductancia tisular se basan en la capacidad de los tejidos de conducir a su través energía eléctrica, térmica o ultrasónica. Así, se diferencian la fluxometría electromagnética, térmica y ultrasónica.

### 2.1 Fluxometría electromagnética:

La sangre se comporta como un conductor eléctrico. Al circular por un campo magnético, genera una diferencia de potencial que es proporcional a la intensidad del flujo. Se ha utilizado, sobre todo, para cuantificar el flujo uterino y placentario en animales de experimentación (75, 78, 79). Su aplicación en humanos es muy difícil y en muy pocos estudios (80, 81) se ha investigado la circulación uterina y placentaria mediante este método.

### 2.2. Termofluxometría:

Esta técnica valora el flujo sanguíneo mediante un dispositivo denominado Thermistor. Este aparato registra las variaciones titulares de temperatura, que son proporcionales al aporte sanguíneo. La termofluxometría sólo aporta una información cualitativa, por lo que son escasos los estudios experimentales realizados con este método. Se ha investigado el flujo ovárico y uterino en animales (82), y el flujo decidual en humanos (83).

### 2.3. Fluxometría ultrasónica:

La fluxometría ultrasónica se basa en la aplicación del efecto Doppler al estudio de la circulación sanguínea. El flujo sanguíneo se obtiene al multiplicar el área de sección del vaso por la velocidad de la sangre, obtenida mediante Doppler. Sin embargo, este método ha estado sujeto a tantos errores (cálculo del área del vaso, ángulo

de incidencia del ultrasonido, obtención de la velocidad media...) que ha propiciado su sustitución por la velocimetría Doppler.

### **3. Otros métodos de estudio**

Existen diversos métodos, de difícil clasificación, que también se han ensayado en la valoración de los flujos del aparato genital.

#### 3.1. Canulación vascular directa:

Es uno de los más precozmente utilizados. Mediante la recolección de todo el drenaje venoso, se ha calculado el flujo uterino y ovárico en animales (84, 85).

#### 3.2. Angiografía:

La angiografía se ha aplicado al análisis del flujo útero-placentario en animales y en humanos (85, 86).

#### 3.3. Otros:

- Pletismografía de oclusión venosa (87).
- Termodilución (88).
- Modificaciones en el consumo de oxígeno materno tras la muerte fetal (89).
- Aclaramiento o metabolización placentaria de algunas sustancias.

### **4. Estudio ecográfico Doppler color:**

Con los avances tecnológicos de los últimos años, contamos con equipos ecográficos dotados de sistemas Doppler color, pulsado y power-Doppler. Estos aparatos permiten plantearnos un estudio directo y no invasivo del flujo sanguíneo que llega de la madre al feto, es decir un estudio del flujo venoso umbilical.

Sólo tres autores han evaluado el flujo sanguíneo venoso umbilical mediante ecografía Doppler en gestaciones normales y gestaciones con crecimiento intrauterino retardado (CIR): RIGANO (147), FERRAZZI (148), y BASCHAT (149).

A pesar del escaso número de pacientes de los estudios, los tres concluyen, de manera estadísticamente significativa, que existe una disminución del flujo venoso umbilical en los fetos con crecimiento intrauterino retardado.

NICOLAIDES, en 1999 (285), realiza un estudio transversal en 129 gestantes normales en el segundo y tercer trimestre de la gestación para evaluar el flujo venoso y arterial umbilical. Obtiene dichos flujos a partir del área de los vasos y las velocidades de la sangre, según las ondas espectrales Doppler. Este autor encuentra una correlación inversa, aunque pobre, entre el índice de pulsatilidad de la arteria umbilical (IPAU) y el flujo umbilical total (media del flujo venoso y arterial), por lo que intuye que el estudio del flujo umbilical puede resultar adecuado para la predicción de determinadas enfermedades.

BASCHAT compara, en el año 2000 (149), la relación entre el resultado perinatal y los hallazgos patológicos en el Doppler arterial y venoso y concluye que los fetos con flujo venoso anormal presentan un resultado perinatal peor que los que sólo tienen un flujo arterial patológico. El estudio se realizó en 121 gestaciones con crecimiento retardado y la vena umbilical se evaluó en asa libre, en el tercio medio, aunque el estudio de este vaso se limitó a la presencia o no de oscilaciones en la OVF, que se conceptuaron como pulsatilidad patológica de la vena umbilical.

En el mismo año, FERRAZZI (148) llevó a cabo un estudio prospectivo en 37 gestantes con diagnóstico de crecimiento intrauterino retardado, para evaluar el flujo venoso umbilical, concluyendo que éste se encuentra significativamente disminuido, en la restricción del crecimiento fetal, cuando se expresa en función de parámetros fetales como el peso estimado o la circunferencia abdominal. La vena umbilical se evaluó también en asa libre de cordón y para el cálculo del flujo se obtuvo la sección del vaso, utilizando el diámetro en un corte longitudinal y la velocidad de la vena, usando el pico sistólico de velocidad de la OVF.

Los mismos parámetros fueron usados por éste autor en un estudio longitudinal llevado a cabo en el año 2001, en 21 gestaciones con restricción intrauterina del crecimiento y que concluyó igualmente con un flujo disminuido en el grupo con crecimiento retardado con respecto a los valores encontrados en el grupo normal.

RIGANO, FERRAZZI y BATTAGLIA, en el año 2001 (147), publican el estudio longitudinal con el que pretenden evaluar si la reducción del flujo, que se produce a expensas de una disminución en la velocidad media de la vena umbilical, acontece en estadíos finales o si ocurre desde el inicio del tercer trimestre de la gestación. En este artículo se concluye que la disminución del flujo venoso en el grupo

de restricción del crecimiento es un hecho que acontece de forma precoz, que se mantiene hasta el final de la gestación y que se produce a expensas de una reducción precoz de la velocidad media de la vena umbilical, mientras que no se observan variaciones en el diámetro de este vaso a lo largo del tercer trimestre.

En el mismo año 2001, DI NARO (286) estudió las características morfológicas y cuantitativas del cordón umbilical midiendo las áreas de los vasos, los flujos y la cantidad de gelatina de Warthon. Comparó dichos parámetros en fetos con cordones cortos y delgados y fetos con cordones normales. Este autor halla diferencias no sólo estructurales sino también hemodinámicas entre los dos tipos de cordones, lo que podría explicar la elevada incidencia de complicaciones intraparto y restricciones del crecimiento encontradas en fetos con cordones cortos y poco desarrollados.

TCHIRIKOV (287) en el año 2002 define un nuevo índice arteriovenoso: índice venoso-arterial umbilical (VAI) para la predicción del mal resultado perinatal. En un estudio transversal, analizando una serie de parámetros de resultado perinatal (test de Apgar, pH al nacimiento...) concluye que el VAI tiene mayor poder diagnóstico que el índice de pulsatilidad de la arteria umbilical (IPAU) o el índice de resistencia de la arteria uterina (IRAU) para predecir el mal resultado perinatal.

De nuevo DI NARO (288) en el año 2002 realiza un estudio del flujo venoso umbilical en 15 fetos con CIR y demuestra que dicho flujo se encuentra reducido en estos fetos, incluso en ausencia de Doppler arterial umbilical patológico.

BOITO y WLADIMIROFF (289) en el mismo año 2002 realizan el primer estudio para evaluar la reproducibilidad del método ecográfico de medida del flujo venoso umbilical en fetos normales y con CIR. El flujo venoso se obtuvo a partir del trazado del área del vaso y de la velocidad de la vena obtenida directamente del análisis espectral de la onda. Como único parámetro estadístico de reproducibilidad se evaluó el coeficiente de variación. Se concluyó que el flujo venoso obtenido a partir del área del vaso y la velocidad de la vena es un método reproducible; a pesar de haber utilizado un único parámetro de estudio y haber contado para el mismo con un número reducido de casos. Dicho flujo se encontró disminuido en 21 de los 33 casos de CIR estudiados.

RAIO (290) en el año 2003 realiza un estudio de los cambios morfométricos de los componentes del cordón umbilical en los fetos con CIR con y sin Doppler arterial

patológico. Evaluó las áreas del cordón umbilical, arteria umbilical, vena umbilical y de la gelatina de Warthon y obtuvo un descenso del calibre de la vena umbilical proporcional al empeoramiento de los parámetros del Doppler de la arteria umbilical.

Recientemente, BASCHAT (291), en el año 2004 ha realizado un estudio para evaluar el mejor parámetro del Doppler venoso capaz de predecir el estado del equilibrio ácido-base al nacimiento en los fetos con CIR. Ha calculado múltiples índices venosos (de la vena cava inferior, del ductus venoso, de la vena umbilical, etc... y ha obtenido el máximo grado de predicción con la combinación de todos los índices de los tres vasos: vena cava, ductus venoso y vena umbilical, que según este autor debieran ser utilizados conjuntamente en la práctica clínica, aunque en la realidad, el uso de uno u otro puede venir determinado por la experiencia o la preferencia del examinador.

En este mismo año, BELLOTTI y FERRAZZI (292) han evaluado también de forma simultánea el Doppler venoso en los fetos con CIR en tres territorios: vena umbilical, vena hepática fetal y ductus venoso, con el fin de estudiar la relación entre el flujo venoso en estos territorios y la dilatación del istmo ductal. Se ha encontrado un flujo venoso a través del ductus en los fetos con CIR, que se asocia con una dilatación del diámetro del istmo ductal. Estos cambios permitirían mantener un flujo relativamente constante al cerebro y corazón a expensas de la perfusión hepática.

También en el 2004, PENNATI (293) ha estudiado la variabilidad y disposición espacial de la vena umbilical y cómo dichos cambios pueden afectar al cálculo del flujo venoso umbilical. Este autor ha demostrado que la velocidad de la vena umbilical no presenta un patrón perfectamente parabólico en todo su trayecto y esto podría afectar al cálculo del flujo venoso umbilical. Por ello, sería preferible utilizar las medidas procedentes de un asa libre de cordón (y no las de la inserción placentaria o las del tramo intrahepático) donde el patrón de velocidad de la vena umbilical se ajusta de forma más real a uno parabólico.

SKULSTAD y RASMUSSEN (294), en el año 2004, han estudiado las pulsaciones que con frecuencia se objetivan en la vena umbilical en fetos normales en tres sitios diferentes: en el cordón libre, en el anillo umbilical en la pared fetal y pasado este anillo, intraabdominalmente. El mayor número de pulsaciones se registró en el anillo umbilical en la pared, seguido por las intraabdominales (de la misma intensidad que las del anillo umbilical). El menor número se registró en el cordón libre, donde el

diámetro del vaso es mayor, lo que demuestra, que la resistencia local o complianza es un factor muy importante que determina la existencia de pulsaciones en la vena umbilical.

La eco-Doppler-color parece, por tanto, un método válido para la evaluación indirecta del flujo venoso umbilical, a partir del diámetro del vaso y la velocidad media de la vena umbilical. Sin embargo, la escasa bibliografía existente plantea la necesidad de llevar a cabo más estudios, con mayor número de casos.

Igualmente, es preciso establecer un método válido de medida del flujo venoso umbilical, así como unas curvas de normalidad que sirvan como referencia para estudios comparativos. Esta necesidad se hace aún más manifiesta cuando se tiene en cuenta la enorme variabilidad que existe en la determinación del diámetro y velocidad de la vena umbilical (posibilidad de evaluar múltiples diámetros y múltiples velocidades). A ello se añade el hecho de estimar el flujo en función de parámetros biométricos fetales que confieren una variabilidad inherente al método.

### **3 CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETARDADO (CIR)**

#### **1.11 3.1 Concepto y definiciones**

El crecimiento intrauterino retardado (CIR) es una causa importante de mortalidad perinatal y de morbilidad a corto y largo plazo (150). Pero antes de seguir, es preciso diferenciar el significado de tres términos que son considerados frecuentemente sinónimos:

A) **BAJO PESO:** Se refiere exclusivamente a que el neonato pesa menos de 2500 gr independientemente de la edad gestacional (Comité de expertos de la OMS, 1961).

B) **NEONATO PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG):** Corresponde a niños cuyo peso al nacer está por debajo del percentil 10 (ó 5) del que en las curvas de adecuación peso-edad gestacional le corresponde. Este término es meramente estadístico y podría ocurrir que ese niño sea genéticamente más pequeño sin haber tenido retraso en el crecimiento fetal intrauterino (151).

C) En el presente trabajo, a efectos de la investigación que se va a realizar, se utilizará el término **CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETARDADO O RESTRINGIDO (CIR):** Para definir el término CIR utilizaremos el concepto aprobado por el National Instituto of Child Health and Human Development de Estados Unidos (152): "el retraso de crecimiento debe definirse como la situación que provoca un peso al nacimiento por debajo del percentil 10 para la edad gestacional".

D) **RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL (RCF):** Según la definición de SOOTHILL (153), se considera RCF el feto pequeño para su edad gestacional, cromosómica y estructuralmente normal que presenta un Doppler patológico en la arteria umbilical. Este es el término más utilizado en la actualidad, y el que parece más correcto conceptualmente hablando. En el presente trabajo, se ha utilizado el término clásico de crecimiento intrauterino retardado (CIR), que no incluye la valoración del Doppler arterial, que se evaluará de forma independiente a la selección de cada caso.

E) Según ACIEN (154), la **INSUFICIENCIA PLACENTARIA** es un concepto clínico-obstétrico que se usa para explicar, entre otras situaciones, el retraso en el crecimiento fetal. La insuficiencia placentaria es un fracaso de las funciones de la placenta lo cual provoca una dificultad en el intercambio materno-fetal y, por tanto,

asfixia y malnutrición fetal. Da lugar así desde un retardo en el crecimiento y a una muerte fetal intrauterina según la gravedad de la insuficiencia placentaria.

### **1.12 3.2 Prevalencia del CIR**

La mayoría de las estadísticas contabilizan el número de recién nacidos con CIR con respecto al número total de nacimientos en el mismo periodo de tiempo y, a esto, se le conoce como prevalencia. La prevalencia variará según el límite establecido para su definición. Así, para un límite situado en el 10° percentil, al menos teóricamente, su prevalencia sería del 10.

Pero la mitad de niños con peso al nacimiento entre el 5° y el 10° percentil son niños sanos aunque pequeños para la edad gestacional y muchas placentas en estudios histológicos de CIR son, de hecho, normales (155).

De los datos publicados en la literatura se desprende que la prevalencia de retraso de crecimiento intrauterino en la población general oscila del 1,7 al 10 (156-159).

En el Hospital Universitario Santa Cristina de Madrid durante los 12 meses que duró la recogida de datos del presente trabajo (Septiembre 2002- Agosto 2003), la prevalencia de recién nacidos que pesaron al nacer por debajo del límite de confianza de nuestra curva de referencia, fue del 3,55%

### **1.13 3.3 Etiología del CIR**

Existen toda una serie de factores generales que condicionan el crecimiento. Entre ellos tenemos: la raza y el sexo (160), factores geográficos (161,162), nivel socioeconómico (163,164), paridad (165), talla y edad materna (165, 166). En general las causas pueden dividirse en fetales, placentarias y maternas.

Las primeras son trastornos genéticos y anomalías congénitas.

Las segundas comprenden las placentas de implantación o formación anormales.

Las terceras incluyen infección, desnutrición, mala perfusión vascular de la placenta, uso de drogas, diversos trastornos médicos y ciertas variables demográficas. Puede observarse una superposición significativa entre estos factores.

A) Factores fetales: Son recién nacidos cuya pequeñez está determinada genéticamente, ya sea de forma no patológica (recién nacidos constitucionalmente pequeños), o determinada por anomalías cromosómicas y/o estructurales: trisomías, deleciones autosómicas y cromosomas anulares. Diversas formas de enanismo, Síndrome de Potter, malformaciones cardíacas y cualquier grupo de malformaciones mayores, suelen coexistir con imposibilidad de un crecimiento fetal normal. El embarazo múltiple también puede producir un retraso de crecimiento intrauterino, pero es particularmente grave en los síndromes relacionados con la circulación fetal compartida o tercera circulación.

B) Factores placentarios: Los factores estructurales macroscópicos placentarios que se relacionan con CIR incluyen arteria umbilical única, inserción velamentosa del cordón, forma bilobulada y hemangiomas (167).

- También se observa CIR más a menudo en embarazos complicados con placenta previa (168).
- El desprendimiento prematuro de placenta también coexiste con CIR, pero no se sabe si éste es un factor causal independiente o producto de alguno de los otros factores señalados (169).
- Cualquier desajuste entre las demandas nutricionales y de oxigenación fetales, y el riego placentario puede causar alteración del crecimiento.
- La influencia de algunos trastornos maternos sobre la perfusión uterina, como la preeclampsia: cuanto más precoz sea el inicio de la preeclampsia, tanto mayor será la incidencia y la gravedad del CIR (170).

C) Factores maternos:

*1-UTERINOS:* Riego útero-placentario insuficiente que puede ser producto de un lugar de implantación no adecuado (placenta previa). La implantación placentaria sobre un fibroma o sobre un tabique uterino (171).

*2-NUTRICION:* El feto humano se comporta como un parásito. Una deprivación calórica extrema (menos de 1500 calorías), provoca una disminución en el peso de los recién nacidos de casi el 10% en mujeres sometidas a estas condiciones de malnutrición durante el tercer trimestre del embarazo (172). Otros autores han observado que el peso

materno pregestacional y su aumento durante el embarazo, se relaciona con el peso perinatal (173).

*3-INFECCION MATERNA:* Se sabe que numerosas enfermedades infecciosas (virus, protozoos y, probablemente, algunas bacterias) afectan el crecimiento fetal (174-177).

Suelen encontrarse anomalías congénitas en muchas de estas infecciones. Se ha calculado que las enfermedades infecciosas contribuyen con no más del 5-10% de los casos de CIR (178).

*4-TRASTORNOS MEDICOS:* Los trastornos médicos maternos comúnmente relacionados con CIR son los que afectan el riego útero-placentario y los concomitantes con hipoxemia materna y, por tanto fetal:

- 1) Hipertensión, tanto crónica como inducida por la gestación;
- 2) Diabetes, en mujeres con diabetes pregestacional la incidencia de CIR es mucho mayor y este riesgo aumenta conforme lo hace la gravedad y duración de la enfermedad debido al trastorno en la microcirculación que produce la diabetes al igual que la preeclampsia (179);
- 3) Nefropatía;
- 4) Enfermedades del colágeno;
- 5) Lupus eritematoso-sistémico;
- 6) Hipoxemia materna como cardiopatía cianótica y anemia crónica grave y
- 7) Enfermedad pulmonar crónica como el asma grave.

*5-DROGAS:* El tabaquismo es la causa única más frecuente de CIR y una de las que se pueden prevenir (180). Un estudio de 1992 (181) señaló que en las mujeres que fumaban más de 20 cigarrillos al día, el riesgo de tener un hijo con un peso al nacer menor del percentil 5 era tres veces mayor en comparación con las no fumadoras. Se cree que la causa del retraso del crecimiento es producto de una combinación de exposición al monóxido de carbono (que disminuye la capacidad de transporte de oxígeno de la hemoglobina fetal) y a la nicotina (que produce liberación de catecolaminas maternas). Si esta se repite, induce accesos reiterados de disminución del riego placentario.

Con respecto al alcohol, cocaína y opiáceos, se tiene gran dificultad para separar los efectos de estas drogas y los del mal estado socioeconómico de las gestantes que las consumen, así como de enfermedades concomitantes, falta de atención prenatal y privación nutricional. No obstante se cree que alcohol, cocaína y opiáceos, aumentan la incidencia de CIR (179).

En general, se puede decir que salvo las causas fetales intrínsecas constitucionales, el resto de etiologías tienen en común una mayor o menor alteración del intercambio feto-placentario y, frecuentemente, alteraciones patológicas de la placenta que provocarán insuficiencia placentaria, que es lo que distingue al feto con restricción del crecimiento, del pequeño para la edad gestacional fetal, según la definición de Soothill (153, 182).

Para un mejor control clínico de las gestaciones con CIR, es necesario mejorar nuestra comprensión de los mecanismos reguladores del crecimiento fetal.

### **1.14 3.4 Fisiopatología de la alteración placentaria en el CIR**

Últimamente se están investigando diversos mediadores bioquímicos que aparecen en procesos patológicos relacionados con alteraciones placentarias. Algunos de estos mediadores son:

- 1º) **Los niveles altos de homocisteína** aparecen en procesos que provocan daño vascular. Este aminoácido, ha demostrado previamente estar asociado con vasculopatía, desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta y preeclampsia, pero no con CIR (183).
- 2º) **Mediadores de respuesta inflamatoria**: la expresión de la adhesión molecular de los neutrófilos alterada y el incremento en suero de los niveles de L-selectin soluble son similares en las mujeres con preeclampsia y en las que sólo tienen CIR. Esto parece avalar la hipótesis de que existen procesos fisiopatológicos similares subyacentes en ambos tipos de complicaciones (184).
- 3º) **Intercambio celular feto-materno**: Los cambios vasculares en la placenta pueden influir en el intercambio celular entre los compartimentos fetal y materno. En un estudio realizado en CIR sin preeclampsia (185), los autores encuentran que el número de expresión de hemoglobina fetal nucleada es

más alto en la sangre de mujeres con fetos CIR que en el control. Esto podría deberse a un número aumentado de células nucleadas en la circulación fetal o a cambios estructurales en la placenta, que permitirían el paso de más células fetales a la circulación materna.

- 4°) **Hormonas, factores de crecimiento, agentes vasoactivos**: los niveles de la IGF materna ligada a la proteína 1 (IGFBP-1) en gestaciones con CIR, están incrementados en comparación con gestaciones PEG y con gestaciones normales. Además, en los CIR, la IGFBP-1 materna se correlaciona significativamente con el índice de pulsatilidad de la arteria umbilical (186).

La concentración de agentes vasoactivos en sangre fetal y en células endoteliales de los vasos umbilicales en CIR y preeclampsia es de gran interés como liberadora de sustancias vasodilatadoras, previsiblemente como compensación para la perfusión de la placenta dañada. DI LORIO (187) ha examinado los niveles del péptido vasoactivo adrenomedulina en sangre de vena umbilical e informa que estos son más altos en gestaciones con CIR que en los controles. Este autor encuentra una correlación significativa entre adrenomedulina e índice de pulsatilidad, estimada por ecografía-Doppler en la arteria umbilical y arteria cerebral media y concluye que la adrenomedulina posiblemente participe en la respuesta hemodinámica de los fetos con hipoxemia para facilitar la vasodilatación cerebral.

En gestaciones con CIR la acumulación de GMP-C parece menor que en fetos normales, mientras la producción de la prostaglandina  $Fl\alpha$  no se altera. Esto sugiere que las células del endotelio de la vena umbilical no responden a la hipoxemia y por eso los vasos fetoplacentarios están estrechados (188).

La IGF-1 placentaria y el factor de crecimiento placentario mRNA, están muy aumentados en gestaciones con CIR (189).

En pacientes con CIR, con y sin preeclampsia concomitante, los niveles de thioredoxin RNAm y glutaredoxin RNAm placentarios son significativamente más bajos que en los controles normales. El grado de disminución parece estar relacionado con la severidad de la enfermedad (190). En fetos con CIR, la expresión de receptores tiroideos T3 y T4 en la corteza cerebral y cerebelo y los niveles de T3 y T4 libres en plasma, son significativamente menores que en los fetos con crecimiento normal de la misma edad gestacional (191).

### **1.15 3.5 Diagnóstico del CIR**

La importancia del diagnóstico del CIR reside en la alta mortalidad y morbilidad perinatal que éste estado conlleva.

#### **3.5.1 Estimación de la edad gestacional**

El correcto diagnóstico del CIR, más que en cualquier otra patología fetal, depende fundamentalmente de la precisión en el cálculo de la edad gestacional.

La certeza de la edad gestacional solo puede obtenerse tras diseños clínicos muy estrictos con coito único o a partir de las actuales técnicas de reproducción asistida: concepción dirigida, inseminación artificial o transferencia de gametos o embriones. En estas circunstancias, el margen de variabilidad es pequeño, aunque exista. Sin embargo, en la clínica diaria habitual, la edad gestacional debe establecerse a partir del tiempo de amenorrea que refiere la paciente.

La edad de amenorrea (EA) está sujeta desde pequeños a grandes errores en el cálculo de la edad gestacional que fundamentalmente dependen de olvidos en la fecha de la última regla a los que se añaden confusiones con la primera "falta", trastornos en el ciclo menstrual que comportan, en ciclos largos, una sobrevaloración de la edad gestacional y, en ciclos cortos, una infravaloración, y finalmente, la imposibilidad de garantizar una concepción en el día 14 del ciclo a pesar de la regularidad y normalidad del ciclo menstrual. Estas circunstancias explican que el rango de la edad gestacional determinado por la fecha de la última regla alcance hasta 26 días, cuando a partir de ésta se pretende predecir la fecha de parto en un estudio que incluyó 77.300 embarazos (192).

La estimación de la edad gestacional a partir de parámetros biométricos ecográficos se basa en la relación existente entre la edad y el tamaño fetal. Sus principios básicos son: su precisión es inversamente proporcional a la edad gestacional; el error técnico de la medida es relativamente constante; el parámetro más adecuado depende de la edad gestacional; y, finalmente, la precisión aumenta en la gestación tardía cuando más variables se valoran y si se realizan medidas seriadas (193, 194).

Durante el primer trimestre del embarazo, la medida longitudinal del embrión o longitud cráneo-caudal es factible a partir de las seis semanas de amenorrea mediante exploración transabdominal e incluso, unos días antes si se aplica un transductor

endovaginal (195). La longitud cráneo-caudal se obtiene con facilidad entre la 6ª y la 12ª semana de amenorrea y dado que el intervalo de confianza en la predicción de la edad o su error es solo de  $\pm 3$  días (196, 197), es el parámetro biométrico ecográfico más preciso en determinar la edad gestacional, siendo superior a la edad de amenorrea (198).

Durante el segundo trimestre, la constitución y crecimiento fetales permiten valorar la biometría de distintos segmentos corporales como predictores de la edad gestacional. Fundamentalmente se utilizan el diámetro biparietal (DBP), el perímetro cefálico o circunferencia craneal (CC), la longitud del fémur (LF), y el perímetro o circunferencia abdominal (CA) (193). La variabilidad o el intervalo de confianza de estos parámetros es muy similar antes de las 18 semanas y oscila entre 8,3 y 11,6 días, sin embargo, aumenta progresivamente a medida que avanza la gestación consiguiéndose su disminución con la valoración conjunta de los cuatro parámetros (198, 199).

### **3.5.2 Diagnóstico ecográfico del CIR**

Se basa en la medida directa de los distintos segmentos corporales fetales, su relación entre ellos y la valoración del medio ambiente, volumen del líquido amniótico y grado de madurez placentaria.

El diámetro biparietal (DBP) ha sido el primer parámetro ecográfico y el más ampliamente utilizado tanto en el cálculo de la edad gestacional como en la valoración del crecimiento fetal. Campbell (200) en 1974 fue quien empleó, por primera vez, las mediciones seriadas del DBP en el diagnóstico de los fetos pequeños para la edad gestacional.

La sensibilidad del DBP, como parámetro único, en el diagnóstico del CIR presenta variaciones tan amplias como de un 25 - 100, aunque, para la mayoría de los investigadores sería de un 60. El principal inconveniente de este parámetro es que no detecta, las variaciones en la forma de la cabeza (braquicefalia, dolicocefalia) lo que hacen de él un parámetro inexacto en la valoración del tamaño cefálico (201).

La circunferencia abdominal fetal (CA) ha sido, y es, utilizada en la identificación del CIR. Campbell y Wilkin (202) propusieron la medida de la CA en un plano de corte perpendicular al eje longitudinal a la altura del hígado fetal.

La CA es el segmento corporal fetal aislado que mejor predice el CIR, (203) siendo claramente superior al DBP, a la circunferencia cefálica (CC) y a la longitud del fémur (LF). Existen varias razones que pueden explicar esta mayor efectividad diagnóstica. Por un lado, la CA es un reflejo del tamaño del hígado y éste guarda estrecha relación con el grado de desnutrición fetal. Además, este parámetro se afecta tanto en el CIR de comienzo temprano como en el de comienzo tardío.

El peso fetal estimado mediante ecografía demuestra también una buena efectividad en el diagnóstico del CIR con una sensibilidad próxima al 80, sobre todo, cuando las ecuaciones incorporan medidas de la cabeza, cuerpo y extremidades (203). Como el peso del neonato está determinado fundamentalmente por el peso de la cabeza y del abdomen es lógico pensar que la incorporación de ambos mejorará la precisión diagnóstica en el CIR.

Como parámetros independientes de la edad gestacional se ha propuesto el porcentaje de crecimiento bisemanal de la CA con una sensibilidad del 85 (204) y la relación LF/CA con menor eficacia diagnóstica.

En general y para todos los parámetros biométricos utilizados en la valoración del crecimiento fetal mediante ecografía, puede decirse, que las mediciones seriadas y la proximidad al parto mejoran su eficacia diagnóstica en el CIR (205, 206, 207).

Existen otros parámetros como son el oligohidramnios y el envejecimiento placentario precoz (208- 211) que también se asocian al CIR. Estos parámetros han demostrado una baja sensibilidad diagnóstica, aunque su valoración es sumamente importante para vigilar el estado de bienestar fetal (212).

### **1.16 3.6 CIR e hipoxemia fetal**

La introducción de la ecografía en tiempo real ha permitido la observación de los cambios en el crecimiento fetal durante la gestación, haciendo posible la detección prenatal de fetos con riesgo de retraso del crecimiento intrauterino (CIR) (202). Pero la biometría fetal no diagnostica la etiología y, sobre todo, no distingue entre fetos constitucionalmente pequeños aunque normales (PEG), y los fetos que presentan una patología que provoque insuficiencia placentaria. La importancia de la detección de éstos fetos viene determinada por la evidencia de que las gestaciones en las que el feto presenta una restricción del crecimiento fetal se acompaña en mayor o menor medida de

una disminución de la concentración sanguínea de oxígeno que es lo que realmente confiere el "alto riesgo" a estas gestaciones (213).

### **3.6.1 Adaptación fetal a la hipoxemia: redistribución del flujo sanguíneo**

Desde el punto de vista cardiocirculatorio, los mecanismos básicos de adaptación del feto a la hipoxia son dos:

- 1- Incremento de la perfusión hística fetal mediante un aumento de la presión arterial (214, 215) y cambios en la frecuencia cardiaca (taquicardia; si la hipoxemia es moderada, bradicardia si es grave) (214, 216).
- 2- Redistribución circulatoria fetal, de forma que cuando el organismo sufre una disminución de oxígeno, la sangre mejor oxigenada se dirige hacia los órganos más vitales (cerebro, corazón y suprarrenales), mientras se limita, mediante vasoconstricción, la llegada de la sangre a los órganos que se consideran menos indispensables (aparato digestivo, pulmones, piel, esqueleto, etc.) (217). A este mecanismo, Dawes y colaboradores lo denominaron "centralización del flujo", "preservación cerebral" o "Brain sparing effect" (215).

### **3.6.2 Métodos de vigilancia prenatal**

En general, la vigilancia prenatal de las gestaciones de "alto riesgo" con objeto de despistar una posible hipoxia fetal incluye valoración del crecimiento fetal, del volumen de líquido amniótico, movimientos fetales y perfil biofísico, cardiotocograma y últimamente, exploración Doppler de arteria umbilical y vasos fetales.

1- Volumen de líquido amniótico. La presencia o ausencia de un volumen normal de líquido amniótico parece ser un parámetro bastante inestable de estimación de la acidemia fetal antes de las 32 semanas de gestación (218) y una disminución general del volumen de líquido junto con la disminución de los movimientos respiratorios está considerado como una señal tardía de deterioro fetal (219). Nicolaidis y colaboradores (220) describieron una disminución significativa en la producción de orina en fetos con retraso de crecimiento. Estos autores también señalaron una correlación significativa entre hipoxemia fetal y producción de orina. No obstante, la hipoxemia no es el único mecanismo encargado de la aparición del oligoamnios en fetos con retraso de crecimiento, también puede ser producto de una alteración crónica de la

función placentaria que cause disminución del volumen de líquido amniótico (221, 222).

2- Cardiotocograma fetal. En la práctica corriente, el análisis de la frecuencia cardíaca fetal determina el momento del parto en la mayoría de los casos de gestaciones con retraso del crecimiento intrauterino (223). Existen numerosos trabajos que confirman el valor del cardiotocograma en caso de sospecha de CIR, para evaluar la condición fetal (224- 227). La sensibilidad de que informan estos autores oscila entre el 69 y el 80, la especificidad es baja (menor del 60) y el valor predictivo positivo es alto (90 – 96). La presencia de desaceleraciones tardías en el registro se acompaña de valores significativamente más bajos de  $PO_2$  en arteria umbilical que en un grupo control con un patrón normal de la frecuencia cardíaca fetal (FCF) (228, 229), pero desde el punto de vista cronológico, la hipoxemia se acompaña primero de desaceleraciones tardías y después de una reducción de la variabilidad de la FCF (230-232).

3- Perfil biofísico (PBF). Es otro método de control de bienestar fetal que trata de puntuar cinco parámetros biofísicos fetales, cuatro de ellos mediante ecografía en tiempo real y el quinto por cardiotocografía externa. Los parámetros estudiados mediante ecografía son: 1) Movimientos corporales fetales. JARVIS y Mc DONALD (233) encontraron que era poco probable la muerte hasta que el número disminuyera a menos de 10 movimientos en 12 horas, en tanto que menos de 21 movimientos en el mismo tiempo se relacionaba fuertemente con fetos pequeños para su edad gestacional.

Considerando la calidad de los movimientos fetales, varios investigadores han notado una reducción en la velocidad y amplitud de éstos, que son más lentos y monótonos en fetos con CIR y oligoamnios (234, 235), por otra parte, estudios en animales han demostrado que la desnutrición intrauterina grave puede causar disminución y defectos del crecimiento neurocelular (236). 2) El "tono fetal" en realidad representa la calidad del movimiento. En fetos normales puede observarse un retorno rápido a la flexión de la extremidad extendida, que puede no suceder en fetos afectados. 3) Los movimientos respiratorios fetales es otra de las variables utilizadas. Los estudios realizados con CIR revelaron que los movimientos respiratorios fetales disminuían de manera significativa en fetos acidóticos (237). 4) Se ha demostrado que en fetos con CIR y redistribución del gasto cardíaco existe una disminución de la producción de orina y, por tanto, del volumen de líquido amniótico (222). El quinto parámetro a

estudiar en el perfil biofísico es el cardiotocograma fetal al que ya nos hemos referido anteriormente.

MANNING y colaboradores (238) estudiaron la relación entre perfil biofísico y pH prenatal de la vena umbilical en fetos con CIR y encontraron una fuerte correlación entre ambas. Una calificación de "O" siempre se relacionó con un pH < 7,20, en tanto que una calificación de 10 siempre lo hizo con un pH mayor. En casos intermedios, (puntuación de "6"), el valor predictivo positivo fue del 10 si se definía un pH de 7,25 como límite inferior de lo normal.

SOOTHILL y colaboradores (239) encontraron que el PBF no predecía la morbilidad fetal intraparto de su grupo de estudio.

Se ha cuestionado la importancia de realizar todo el PBF o solo parte de él, así como la importancia de calificar de manera equivalente a todas las variables. MANNING y colaboradores (240) y VINTZILEOS y colaboradores (241) que estudiaron grupos heterogéneos de embarazadas, han demostrado que la calificación equivalente de las 5 variables del PBF podría ser errónea. De hecho, no todos los PBF anormales son equivalentes y hubo diferentes grados de acidemia, hipoxemia e hipercapnia en los que se observaron trastornos de las actividades biofísicas individuales.

4- Ecografía Doppler. Aunque de reciente introducción, el Doppler tiene un valor clínico innegable en la vigilancia prenatal de las gestaciones de "alto riesgo", contribuyendo de forma significativa a la disminución de la mortalidad perinatal (242).

Por otra parte, los estudios Doppler han podido constatar lo que se conocía desde la investigación animal, que existe una estrecha relación entre el flujo sanguíneo y la concentración sanguínea de oxígeno fetal, de tal forma que en las situaciones de hipoxia se produce una redistribución arterial del flujo sanguíneo, produciéndose un aumento de éste en la circulación cerebral, cardiaca, adrenal y esplénica, y disminuyendo en el resto del cuerpo (243). Más recientes estudios han demostrado la importancia añadida de la redistribución venosa, fundamentalmente en el ductus venoso y en la vena umbilical (223, 244).

La exploración Doppler de la circulación fetal humana ha proporcionado un método no invasivo para la investigación de los mecanismos de respuesta hemodinámica que intervienen durante la insuficiencia placentaria.

### 1.17 3.7 Aportación del Doppler a la valoración del CIR

La biometría fetal mediante ecografía bidimensional ha demostrado su eficacia para diagnosticar el retraso del crecimiento fetal, si entendemos como tal el peso estimado por debajo de los límites de confianza de la curva que utilizemos. Con este criterio, la biometría ecográfica es más eficaz que el Doppler de la arteria umbilical en el diagnóstico del CIR (243). Pero la biometría fetal no diagnostica la etiología y, sobre todo, no distingue entre fetos constitucionalmente pequeños sin insuficiencia placentaria (PEG), y los fetos con insuficiencia placentaria.

Como el tamaño es meramente un signo físico, se necesita otro tipo de evaluación para diagnosticar la causa del retraso del crecimiento (153).

Un porcentaje de fetos PEG es pequeño a consecuencia de la estructura cromosómica o a una anomalía infecciosa, por tanto, es vital efectuar un estudio detallado de la etiología como primer paso para el diagnóstico del proceso (245). No solo pueden descubrirse la mayoría de las anomalías estructurales en un detallado estudio ecográfico sino también, en más del 90% de fetos PEG anormales con cromosomopatías, se pueden identificar marcadores ecográficos de las mismas (246).

Estos fetos, a menudo, tienen normal o aumentado el volumen de líquido amniótico y registros Doppler normales. La sospecha de una causa intrínseca fetal del retraso de crecimiento, debe llevar normalmente a la oferta de una cordocentesis para cariotipo y/o comprobación de la infección. Cuando se confirme una causa intrínseca fetal o extrínseca; infecciosa, se designarán estos casos como PEG- anormal (153).

Para la evaluación de la función placentaria y el bienestar fetal que identifique fetos que sean pequeños debido a la disfunción placentaria y que, por consiguiente, requieren una intervención precoz por el compromiso fetal, se han usado diversas técnicas: monitorización de la frecuencia cardiaca, perfil biofísico....Las anomalías en la frecuencia cardiaca y en el perfil biofísico se encuentran en una fase muy avanzada, por lo que se requiere un parto urgente para prevenir la muerte fetal intraútero. Una cordocentesis, lleva aparejado un riesgo relacionado con la técnica de aproximadamente un 1% (247). El oligoamnios está también asociado a disfunción placentaria e hipoxia fetal, pero la disfunción placentaria aguda severa puede ocurrir sin oligoamnios (222). Con el reconocimiento mediante el Doppler de la relación de flujos de sangre anormales en la arteria umbilical e hipoxia fetal y acidosis (248), se tiene un método no invasivo

para evaluar la función placentaria, la cual es mejor que todas las técnicas precedentes (224, 249). Ahora se está de acuerdo en que la medida de los índices de resistencia de la OVF de la arteria umbilical es importante para descubrir las gestaciones con restricción del crecimiento fetal (250). La asociación ocasional entre anormalidad cromosómica y flujo telediastólico ausente enfatiza la importancia de la búsqueda inicial de anormalidad fetal.

Para SOOTHILL, la nueva clasificación del retraso de crecimiento fetal basada en el estudio de la OVF Doppler de la arteria umbilical sería (153):

- 1) Fetos pequeños para su edad gestacional con OVF e índices de resistencia de la arteria umbilical anormales pero con anatomía fetal normal ("Restricción del crecimiento fetal" o auténticos RCF).
- 2) Fetos pequeños para su edad gestacional con OVF e índices de resistencia normales (o anormales ocasionalmente), con anatomía fetal anormal y/o cordocentesis patológica ("Pequeños para su edad gestacional-anormales o PEG-anormales).
- 3) Fetos pequeños para su edad gestacional con OVF e índices de resistencia normales, con anatomía fetal normal y/o cordocentesis no patológica ("Pequeños para su edad gestacional" o auténticos PEG).

El incremento de los índices de resistencia de la arteria umbilical hasta llegar a rebasar los límites de confianza de las curvas utilizadas debe alertar hacia un posible deterioro de la condición fetal. Esta sospecha será más fundada cuando los valores diastólicos sean mínimos o inexistentes y especialmente si se establece un flujo invertido.

Una primera aproximación al problema de la graduación en el deterioro de la oxigenación fetal que nos puede revelar la velocimetría Doppler sería:

Primero, en la arteria umbilical, el valor de las velocidades en el componente diastólico de la OVF se sitúa por debajo de los valores normales, lo cual origina una alteración de los índices de resistencia. Este patrón es el que se observa frecuentemente en los retrasos de crecimiento sin hipoxia manifiesta (251, 252).

Más adelante habría una falta de flujo telediastólico. El valor de la telediástole es cero.

Si sigue aumentando la hipoxia fetal, aparece un flujo diastólico invertido en la arteria umbilical, (253, 254): en este caso existe casi siempre una hipoxia gravísima. El feto corre un riesgo grave de muerte intraútero. Los registros con ausencia de flujo diastólico o presencia de un flujo invertido se asocian consistentemente con una evolución anormal de la gestación y malos resultados perinatales (251, 252, 255). Al comparar retrasos de crecimiento de igual o semejante gravedad, pero con o sin estos hallazgos en el registro Doppler, se observa que las muertes fetales se concentran en los que tienen una OVF de la arteria umbilical patológica (251, 252, 256); hay, además, una alta incidencia de daño neurológico permanente (257).

El índice cerebro-placentario (ICP) fue informado por Arbeille y cols. (258). El índice cerebro-placentario se define como el índice de resistencia de la cerebral media dividido por el índice de resistencia de la arteria umbilical. El ICP muestra una íntima correlación con la P02 fetal en gestaciones de ovejas durante el clampaje del cordón umbilical o la compresión de la aorta (259). Por tanto, la identificación con el Doppler (mediante el índice cerebro-placentario) del efecto "brain-sparing" predice los resultados perinatales en fetos con CIR, sobre todo, en fetos por debajo de las 34 semanas (260).

Los estudios de HECHER y RIZZO han demostrado la importancia de las alteraciones de las OVF venosas, las cuales reflejan con precisión una disminución del rendimiento o contractilidad del ventrículo derecho en condiciones de asociación a una postcarga alta (140, 223, 244). Como los cambios en las OVF venosas fetales se describen después del establecimiento de la redistribución arterial, la evaluación del retorno venoso puede ser una exploración importante y predecidora del empeoramiento de las condiciones fetales en los fetos pretérmino hemodinámicamente comprometidos (140, 244). Un reciente estudio transversal de gestaciones de alto riesgo realizado por Hecher (244) apuntaba hacia cambios significativos en las OVF venosas debido al incremento de la postcarga, esto demuestra su utilidad en la predicción del compromiso fetal para indicar la finalización de la gestación. (261).

La pulsación de la vena umbilical y el flujo invertido en el ductus venoso se han informado como signos inminentes de fallo ventricular y muerte perinatal (262-265).

Por tanto, existe una secuencia de deterioro de la oxigenación y nutrición fetal que se correlaciona con cambios en la velocimetría Doppler. Estos cambios han sido

estudiados principalmente por cuatro autores: MARI (134), HECHER (244), RIZZO (140) y FERRAZZI (266).

- 1º) En los retrasos de crecimiento intrauterino, el índice de pulsatilidad de la arteria umbilical es anormal porque aumenta la resistencia vascular en la placenta (267, 268). Como consecuencia, se pone en marcha un proceso de hipoxia crónica y el feto redistribuye el flujo de sangre con un incremento de la cantidad de flujo cerebral. Este efecto "brain sparing" se refleja en un bajo índice de pulsatilidad en la arteria cerebral media (134, 269).
- 2º) Las OVF venosas se hacen anormales después del "brain sparing effect" y se correlaciona mejor con la acidosis que las OVF de las arterias periféricas (140, 270).
- 3º) La ausencia de flujo diastólico o la inversión del mismo en el ductus venoso es un hallazgo menos frecuente que las OVF anormales en las arterias y la pulsación de la vena umbilical y está asociado con un alto riesgo de muerte perinatal. (271), esto se debe a que la resistencia en el ductus venoso traduce las presiones en las cavidades derechas cardiacas y, por tanto, también el estado de la postcarga cardiaca (244). El CIR severo se asocia con altos índices de resistencia en el ductus venoso y, por tanto, con una baja velocidad en la onda de contracción auricular del mismo y un incremento del IP de la arteria umbilical, pulsación en la vena umbilical y reducción del flujo venoso umbilical. (272).

En los fetos CIR con insuficiencia placentaria, las OVF patológicas en la arteria umbilical y vasos fetales periféricos y cerebrales (brain-sparing effect) puede preceder en varias semanas o incluso meses las deceleraciones tardías de la FCF. Estos hallazgos confirman las observaciones previas limitadas a la arteria umbilical en la que un índice de pulsatilidad significativamente alto se puede encontrar por lo menos 9 días antes, pero habitualmente esto sucede varias semanas antes de aparecer los patrones anormales de la FCF (273)

Recientemente, se ha validado en el modelo ovino la medición del flujo sanguíneo de la vena umbilical mediante Doppler, observándose una elevada concordancia con las técnicas de difusión estandarizadas.

La OVF de la vena umbilical se obtiene esencialmente para analizar sus características morfológicas y calcular la velocidad sanguínea. A partir de la velocidad venosa umbilical media y de la superficie del vaso podremos obtener el flujo sanguíneo feto-placentario (148,149).

La señal umbilical se caracteriza por un trazado continuo y constante, sobre el que pueden aparecer episódicamente oscilaciones amplias debidas a los movimientos respiratorios fetales.

Como han puesto de manifiesto varios autores, las pulsaciones de la vena umbilical, cuando coinciden con la señal arterial, tienen un carácter fisiológico durante el primer trimestre de la gestación, desapareciendo progresivamente al final de éste.

A pesar de las numerosas publicaciones que existen en torno a la aplicación clínica del Doppler en el diagnóstico de los fetos con crecimiento comprometido, la mayoría de ellas hacen referencia al estudio de la circulación arterial fetal.

Recientemente, han aparecido estudios que ponen de manifiesto los fenómenos de redistribución vascular que acontecen en los fetos con crecimiento intrauterino retardado. Muchos de ellos muestran la importancia del estudio del flujo venoso fetal dando un papel protagonista al estudio del flujo en el ductus venoso.

En el presente estudio el objetivo prioritario es el análisis del flujo sanguíneo venoso umbilical con el fin de obtener una aproximación a la fisiopatología del CIR.

## II. HIPOTESIS DE TRABAJO

## 1 Planteamiento

A la luz de los conocimientos técnicos actuales, el Doppler color y Doppler pulsado parecen métodos adecuados para evaluar de forma indirecta el flujo feto-placentario y fetal durante la gestación humana.

La vena umbilical es el único vaso que conduce la sangre entre la placenta y el feto, por ello, su estudio nos permitiría conocer el flujo sanguíneo total que llega al feto desde la placenta.

Los estudios anteriores al Doppler han demostrado la relación entre el flujo sanguíneo venoso y los problemas de crecimiento fetal.

El Doppler arterial ha sido ampliamente validado como un indicador del compromiso fetal en distintas situaciones patológicas. Sólo unos pocos autores han estudiado el Doppler venoso umbilical en relación con situaciones de compromiso fetal, como el crecimiento intrauterino retardado.

Los estudios más recientes sobre la circulación venosa fetal indican que los cambios en estos vasos se producen en fases avanzadas del deterioro fetal; por tanto, el estudio del flujo venoso umbilical puede aportar criterios nuevos para la predicción diagnóstica del resultado perinatal, así como la valoración de la gestación normal y de aquella que curse con restricción del crecimiento intrauterino.

## 2 Objetivos

1. Estudiar la reproducibilidad del método de medida con eco-Doppler del flujo sanguíneo de la vena umbilical en el tercer trimestre de la gestación humana.
2. Evaluar la evolución del flujo venoso umbilical normal y establecer las curvas de referencia del flujo venoso umbilical normal durante el tercer trimestre de la gestación.
3. Comparar y establecer las diferencias del flujo venoso umbilical, así como de la biometría ecográfica y Doppler arterial entre los fetos con crecimiento normal y los fetos con restricción del crecimiento intraútero
4. Estudiar la evolución del flujo sanguíneo venoso umbilical en el tercer trimestre de la gestación con crecimiento intrauterino retardado.
5. Evaluar la capacidad del flujo venoso umbilical para predecir el resultado perinatal en los fetos con sospecha ecográfica de retraso del crecimiento intrauterino.

# III. MATERIAL Y METODO

## **2 1. Material**

### **2.1 1.1. PACIENTES: GRUPOS DE ESTUDIO**

De acuerdo con los objetivos fijados para el presente trabajo, se planteó inicialmente la necesidad de disponer de dos grupos de pacientes: un grupo de pacientes con evolución gestacional y resultado perinatal normal o “GRUPO NORMAL” y un grupo de pacientes con diagnóstico ecográfico de crecimiento intrauterino retardado o “GRUPO CIR”.

#### **2.1.1 1.1.1. GRUPO NORMAL:**

Está constituido por un grupo de gestantes "normales", sin antecedentes obstétricos ni ginecológicos de riesgo, cuya gestación actual, asistencia al parto y al recién nacido sería controlada en nuestro hospital (H.U. Santa Cristina).

Las pacientes fueron seleccionadas desde las consultas externas correspondientes al área sanitaria 2 de la Comunidad Autónoma de Madrid.

Aceptaron el estudio 99 pacientes. A cada una de las pacientes se les realizó un mínimo de 4 exploraciones eco-Doppler seriadas que incluía estudio biométrico y estudio Doppler en momentos distintos del embarazo entre las semanas gestacionales 27 y 40. Se realizaron, por tanto, 506 exploraciones válidas en las 99 pacientes del grupo "normal".

Los criterios de selección de las gestantes y de los recién nacidos de este grupo, se recogen en la tabla 2.

Dado que uno de los objetivos del trabajo es establecer los valores de normalidad del flujo venoso umbilical, además del requisito de la ausencia de antecedentes médicos o quirúrgicos generales y/u obstétrico-ginecológicos de riesgo en las pacientes, se han establecido como criterios de normalidad de la gestación:

- 1) Gestación única.
- 2) Ausencia de patología gestacional intercurrente: amenaza de aborto, hemorragias del segundo y tercer trimestre, hipertensión arterial inducida por la gestación, diabetes, infecciones maternas, u otra patología médica y/o quirúrgica asociada, amenaza de parto pretérmino y cualquier otra

circunstancia que crease dudas acerca de la evolución normal de la gestación.

- 3) Desarrollo biométrico, morfológico y funcional fetal normales en el estudio ecográfico, y ausencia de cromosopatías.
- 4) Bienestar fetal ante e intraparto comprobado por la reactividad fetal en la monitorización cardiotocográfica con ausencia de signos biofísicos de riesgo de pérdida de bienestar fetal (RPBF).
- 5) Parto a término.
- 6) Recién nacido normal con peso adecuado para la edad gestacional según los valores de referencia utilizados por el Servicio de Neonatología del H. Santa Cristina.
- 7) Estado vital del recién nacido normal en la exploración neonatológica con test de Apgar igual o superior a 7 en el primer minuto de vida extrauterina, ausencia de maniobras de reanimación y ausencia de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

(En la tabla 3 se resumen los criterios de gestación normal).

**TABLA 2. Características de las pacientes del grupo control o normal**

Nº DE GESTANTES	99, pertenecientes al área sanitaria 2
CRITERIOS DE SELECCIÓN	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 1ª exploración ecográfica antes de las 12 semanas y 2ª entre las 18-20-</li> <li>✓ No antecedentes patológicos obstétrico-ginecológicos-</li> <li>✓ No patología médica y/o quirúrgica asociada a la gestación actual</li> </ul>
EVOLUCIÓN GESTACIONAL	Normal en todos los casos
MEDICACION	Acido fólico en el primer trimestre en todos los casos y complejos vitamínicos y hierro según necesidades

**TABLA 3. Criterios de normalidad gestacional.**

- + Gestación única.
- + Ausencia de patología gestacional intercurrente
- + Desarrollo morfológico, biométrico y funcional normal
- + Registro cardiotocográfico basal reactivo y sin signos de pérdida de bienestar fetal
- + Parto a término
- + Peso adecuado para la edad gestacional
- + Test de APGAR > 7 al primer minuto
- + Ausencia de maniobras de reanimación neonatal
- + No ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal

**2.1.2****2.1.3 1.1.2. GRUPO CIR:**

El grupo CIR está formado por 86 gestantes, todas pertenecientes al área sanitaria 2. Las pacientes se seleccionaron por la sospecha ecográfica antenatal de retraso de crecimiento intrauterino (circunferencia abdominal por debajo de 2DS sobre la curva de referencia). No se incluyeron los casos de CIR con alteraciones cromosómicas y/o polimalformados.

La confirmación al nacimiento de la sospecha ecográfica se realizó en 71 gestaciones y se obtuvo por presentar un peso al nacimiento por debajo del percentil 10 (< p10) de las curvas usadas en el Servicio de Neonatología, curva de Lubchenco (162). Quince gestaciones con sospecha ecográfica de CIR, no obtuvieron confirmación al nacimiento. Hemos denominado grupo “SOSPECHA CIR”, al grupo formado por las 15 gestantes con diagnóstico ecográfico de CIR (circunferencia abdominal < 2DS sobre la curva de referencia) y que no se confirmó al nacimiento: peso fetal al nacimiento por encima del percentil 10 sobre la curva de Lubchenco.

Los criterios de selección se resumen en la tabla 4:

**TABLA 4. Características de las pacientes del grupo CIR, gestaciones y resultado perinatal**

Nº DE GESTANTES	86, todas pertenecientes al área sanitaria 2
CRITERIOS DE SELECCIÓN	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Sospecha ecográfica de CIR en cualquier momento de la gestación.</li> <li>✓ Confirmación al nacimiento (71 de 86)</li> <li>✓ -No anomalías cromosómicas y/o estructurales.</li> </ul>
EVOLUCION GESTACIONAL	CIR en 71 casos
MEDICACION	Acido fólico en el primer trimestre en todos los casos; complejos vitamínicos y hierro según necesidades y diversos fármacos según patología obstétrica acompañante.

En resumen, entre los dos grupos: Normal y CIR (incluyendo el grupo “sospecha CIR”), desde Septiembre de 2002 hasta Agosto de 2003 fueron estudiadas 185 gestantes. Todas las pacientes dieron su consentimiento verbal informado al estudio

## **2.2 1.2. CÁLCULO DE LA EDAD GESTACIONAL Y CONFECCIÓN DE CURVAS DE REFERENCIA**

Para el cálculo de la edad gestacional durante el primer trimestre se ha procedido de la siguiente forma: si la edad de amenorrea referida por la paciente difería en más de 5 días (intervalo de confianza marcado por la curva Hadlock para la longitud cráneo-caudal), (273,274) sobre la edad ecográfica, se fijaba como edad gestacional la ecográfica; si la edad de amenorrea permanecía dentro del intervalo de confianza se consideraba como edad gestacional la edad de amenorrea.

En 6 gestaciones del grupo normal, y 5 del grupo CIR en las que no se tenía una exploración ecográfica en el primer trimestre, el cálculo de la edad gestacional se realizó, en todos los casos, en la exploración ecográfica de la semana 20, utilizando para ello la media aritmética obtenida para las edades calculadas con el DBP, CC, CA, y LF.

Si la edad de amenorrea entra dentro del intervalo de confianza máximo de nueve días para la edad ecográfica media, la edad gestacional asignada es la de

amenorrea. Si la edad ecográfica media es superior o inferior en nueve días a la edad de amenorrea, la edad gestacional considerada es la ecográfica. La valoración de estos cuatro parámetros no solo asigna una edad gestacional ecográfica dada sino también un PESO FETAL ESTIMADO según la fórmula de Hadlock de 1985 (273), en cada exploración.

En nuestro estudio, del total de 185 gestantes, la edad gestacional se determinó en 174 casos (94,05%), por la medida de la longitud cráneo-caudal (CRL) antes de las 12 semanas de amenorrea según las tablas de Hadlock de 1992 (274). En los 11 casos restantes (5,94%), la edad gestacional se calculó por la media aritmética de las edades predictivas individuales para el diámetro biparietal (DBP), perímetro cefálico (CC), longitud del fémur (LF) y circunferencia abdominal (CA) fetales según las tablas Hadlock de 1985 (273).

Con los parámetros biométricos obtenidos del grupo "normal" se han establecido curvas de referencia con las que evaluar posteriormente el crecimiento fetal del grupo con retraso del crecimiento. En un primer momento, se realizaron la curvas de referencia utilizando todas las exploraciones del grupo normal (N=99; 506 exploraciones). Posteriormente, para aumentar la potencia estadística, se optó por realizar las curvas de referencia usando una exploración por paciente (99 exploraciones) y homogeneizando por semana gestacional.

Las características técnicas del equipamiento utilizado para la realización de las medidas, así como la manera de realizarlas, se exponen en la tabla 5.

TABLA 5. Ecógrafo y técnica de medida

ECOGRAFO	General Electric LOGIQ™ 500
TRANSDUCTORES	Sonda "Triples": 3,3 MHz
VIA DE EXPLORACION	Abdominal
TECNICA DE MEDIDA	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. diámetro biparietal (DBP): Plano simétrico con respecto al eco medio que incluye cavum del septum pellucidum, tálamo y tercer ventrículo.</li> <li>2. circunferencia cefálica (CC): Plano similar al DBP. Medición directa.</li> <li>3. circunferencia abdominal (CA): Plano transversal a la bifurcación de la vena porta y el estómago fetal. Medición directa.</li> <li>4. longitud del fémur (LF): Plano que contenga la dimensión más larga sin incluir las epífisis.</li> <li>5. peso fetal estimado (PFE); Se calcula a partir de la fórmula de HADLOCK (273)</li> </ol>
DETERMINACION DE LA EDAD GESTACIONAL	<p>Por la longitud cráneo-caudal (LCC) antes de las 12 semanas de gestación.</p> <p>Tablas de HADLOCK para la predicción de la semana gestacional</p>

	<b>en la 20 semana</b>
<b>INTERVALO DE TIEMPO INCLUIDO</b>	<b>Entre 189 y 280 días (27 a 42 semanas)</b>
<b>TIPO DE ESTUDIO</b>	<b>Prospectivo</b>

Las fotos que se presentan en este estudio han sido realizadas con otros ecógrafos de mayor calidad iconográfica, con el objetivo de mostrar visualmente la técnica. En la tabla 6 figuran las ecuaciones de regresión de los diferentes parámetros biométricos para la edad gestacional y sus valores semanales con el intervalo de confianza del 95 %.

**TABLA 6. Ecuaciones de los diferentes parámetros de la biometría fetal según la edad gestacional (entre la 27 y 40 semanas) utilizando un modelo cuadrático ( $y=a+bx+cx^2$ ) o lineal ( $y=a+bx$ )**

Parámetro (a)	N	a	B	C	R	P
DBP	99	70,153206	1,071226	0,001745	0,92	<0,001
CC	99	23,069542	0,372779	0,000609	0,89	<0,001
CA	99	1,172855	0,044165	-----	0,93	<0,001
LF	99	3,316126	0,009969	-----	0,93	<0,001
PFE(b)	<b>99</b>	<b>3925,321706</b>	<b>223,967269</b>	-----	<b>0,94</b>	<b>&lt;0,001</b>

(a) Los diámetros en mm, los perímetros en cm, el peso en gr y la edad gestacional en días.

(b) Sólo entre las semanas 27 y 40 y calculado según la fórmula de Hadlock

### **2.2.1 1.2.1. Curvas de referencia biométricas**

Para confeccionar las curvas de referencia biométricas normales se ha seleccionado una exploración por paciente de cada una de las 99 integrantes del grupo normal, tratando de homogeneizar los grupos por semana gestacional. Las curvas del DBP, CC, CA, LF y peso fetal estimado (PFE) se resumen en las figuras 3.1 a 3.5.

### **2.2.2 1.2.2. Curvas de referencia velocimétricas**

Se ha preferido utilizar las curvas de referencia velocimétricas confeccionadas por Alfonso Carrasco Morillas en su tesis doctoral (“Estudio Doppler color de la hemodinamia fetal para la predicción del resultado perinatal en la gestación con retraso del crecimiento intrauterino”; Dir. Mercé). El motivo de utilizarlas es el siguiente: en el presente estudio, establecido el objetivo primordial de análisis de los parámetros Doppler de la vena umbilical, el estudio de la arteria cerebral media y del ductus venoso se reservó sólo a aquellos fetos con características de especial compromiso; por ello, el número de exploraciones de la arteria cerebral media y del ductus venoso fue muy escaso en el grupo normal y las exploraciones en el grupo CIR se han llevado a cabo con fines clínicos únicamente, por no ser el objetivo primordial de estudio de este trabajo. La arteria umbilical, sin embargo, sí se ha medido de rutina en todas las gestaciones y por ello se han podido obtener las curvas a partir de esas medidas. Las curvas de la arteria umbilical (AU), arteria cerebral media (ACM) y ductus venoso (DV) se resumen en las figuras 3.6 a 3.11 y en la tabla 7 las ecuaciones de regresión a partir de las que se han construido dichas curvas.

Los índices de resistencia Doppler disminuyen linealmente en el tercer trimestre. Esta disminución, y por tanto aumento del flujo, se atribuye el continuo crecimiento placentario a lo largo de la gestación que origina la formación de nuevos vasos en las vellosidades terminales placentarias e incrementa la sección vascular total del árbol vellositario, lo que permite el aumento del flujo sanguíneo umbilical conforme lo hace la edad gestacional.

La morfología de la onda de velocidad de flujo (OVF) de la arteria umbilical se caracteriza por un componente diastólico persistente a lo largo del ciclo que aumenta con la edad gestacional, lo que indica que la circulación umbilical es un circuito de baja resistencia al flujo.

La OVF de la arteria cerebral media presentó en el estudio de Carrasco en ocasiones, velocidades diastólicas iguales a cero, pero la velocidad diastólica fue aumentando a medida que avanzaba la gestación. Los índices Doppler que valoran la resistencia al flujo en la arteria cerebral media experimentaron un ligero ascenso hasta la semana 32 de gestación para disminuir progresiva y significativamente conforme se incrementa la edad gestacional. La arteria cerebral media muestra un descenso significativo del IR en las últimas siete u ocho semanas de gestación como resultado del aumento de velocidad del flujo telediastólico.

**TABLA 7: Ecuaciones de regresión de los índices velocimétricos de las arterias umbilical y cerebral media y del ductus venoso durante la gestación normal**

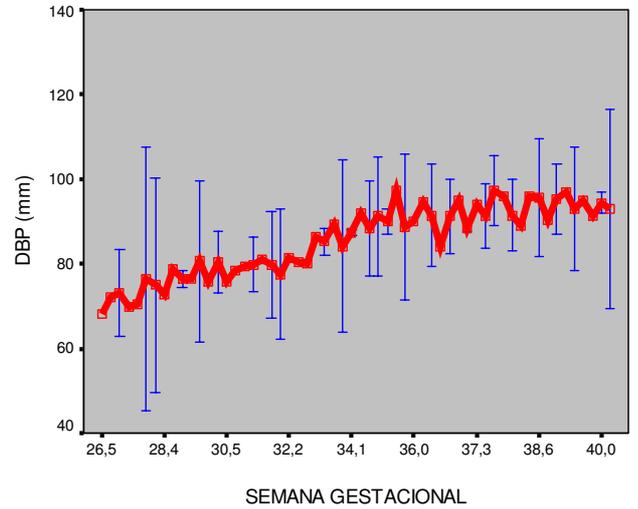
Parámetro	N	a	B	c	R	P
IPAU	99	4,515668	0,022131	-----	0,49	<0,001
IRAU	99	0,893067	0,003465	-----	0,54	<0,001
IPACM	634	18,18707	0,143128	0,0080	0,54	<0,001
IRACM	634	0,665527	0,03721	0,0130	0,60	<0,001
IPDV	480	0,930114	0,007054	-----	0,16	<0,001
IRDV	480	0,693385	0,004712	-----	0,18	<0,001

**Figura 3.1: Diámetro biparietal en el tercer trimestre de la gestación normal:**  
**a) tabla del DBP; b) Media y SD; c) nube y recta; d) intervalo de confianza del 95%**

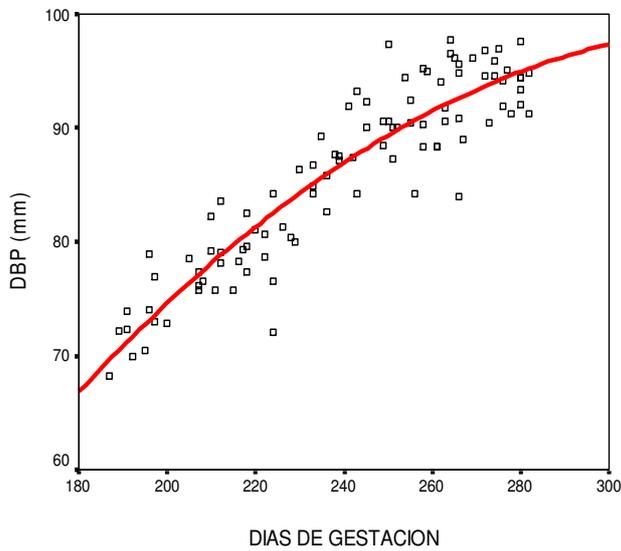
a)

DBP					
SG	MEDIA	N	DS	L.MINIMO	L.MAXIMO
27sem	71,1667	6	2,0334	68,20	73,90
28sem	75,1800	5	2,7151	72,80	79,00
29sem	76,8800	5	1,1345	75,80	78,60
30sem	79,0000	8	2,7744	75,70	83,60
31sem	79,8857	7	1,7073	77,30	82,50
32sem	80,1143	7	4,7716	72,00	86,40
33sem	86,2286	7	2,7041	82,60	90,10
34sem	88,4429	7	3,0729	84,20	93,20
35sem	90,9571	7	3,2634	87,30	97,40
36sem	90,6750	8	3,5107	84,20	95,20
37sem	93,1778	9	3,5404	88,30	97,80
38sem	92,7375	8	4,4375	84,00	96,80
39sem	93,7875	8	2,3625	90,40	97,00
40sem	94,0143	7	2,0812	91,20	97,60
Total	85,9899	99	7,9445	68,20	97,80

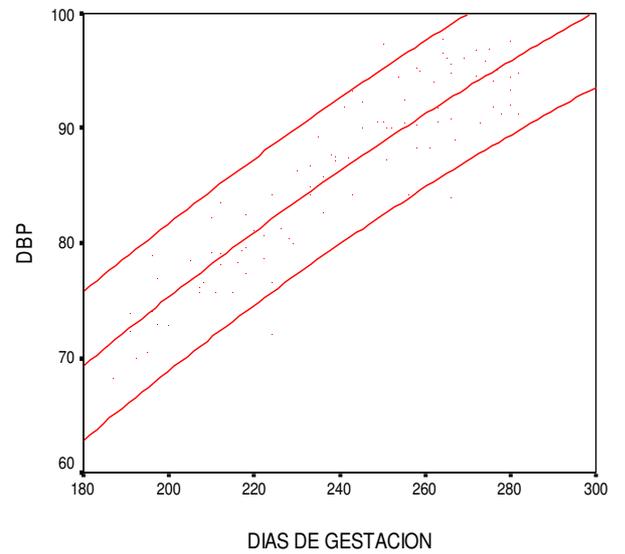
b)



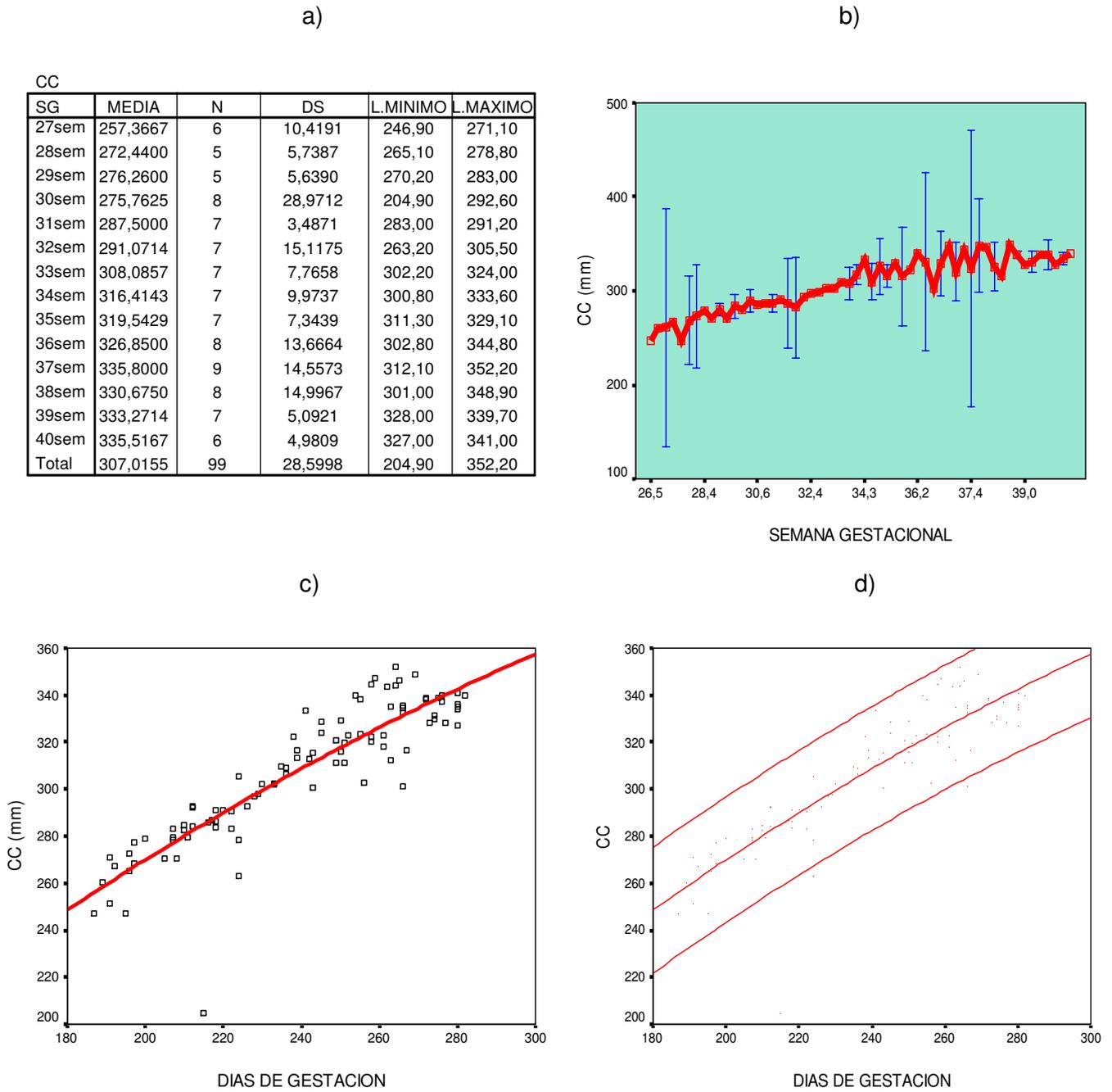
c)



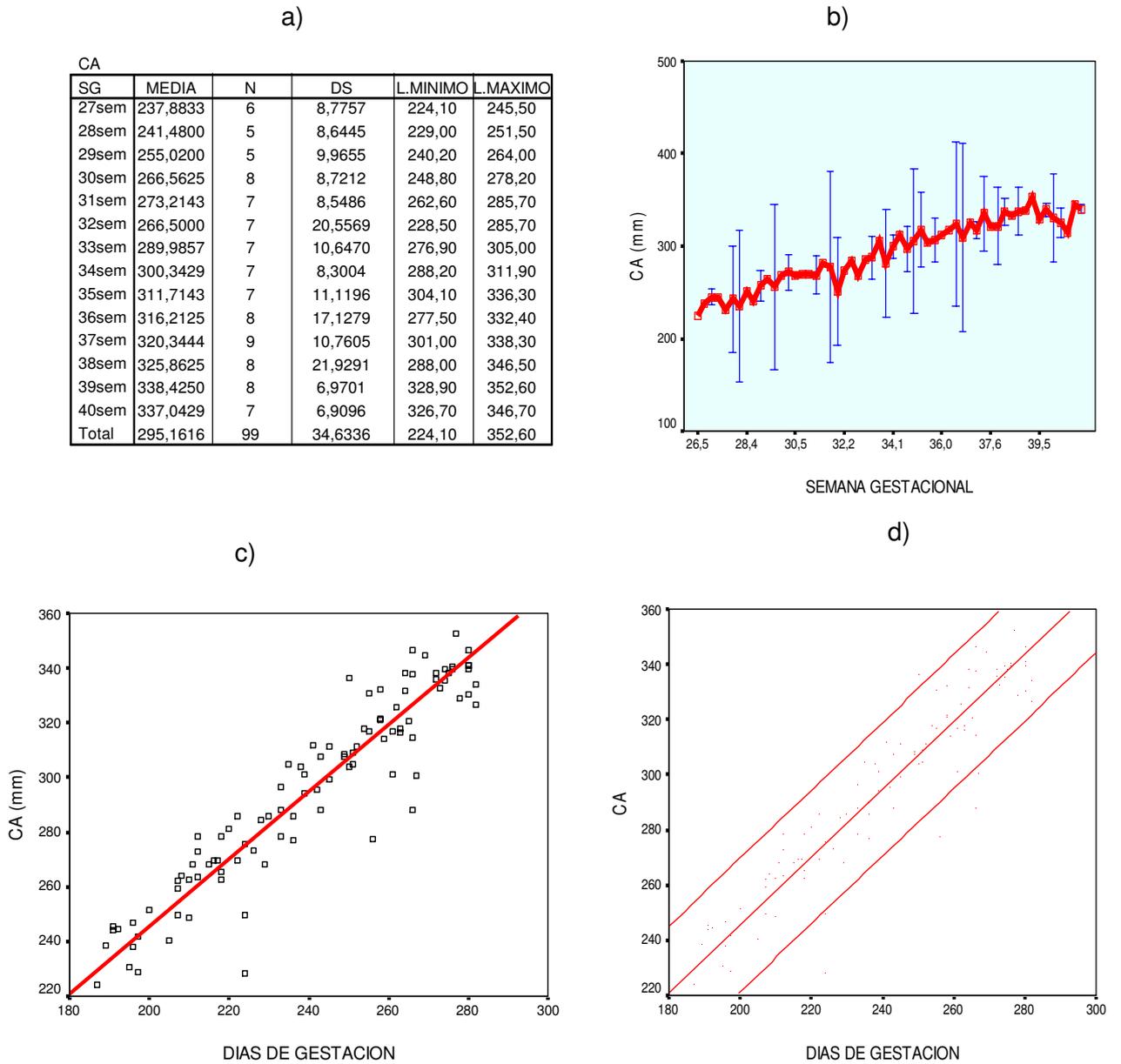
d)



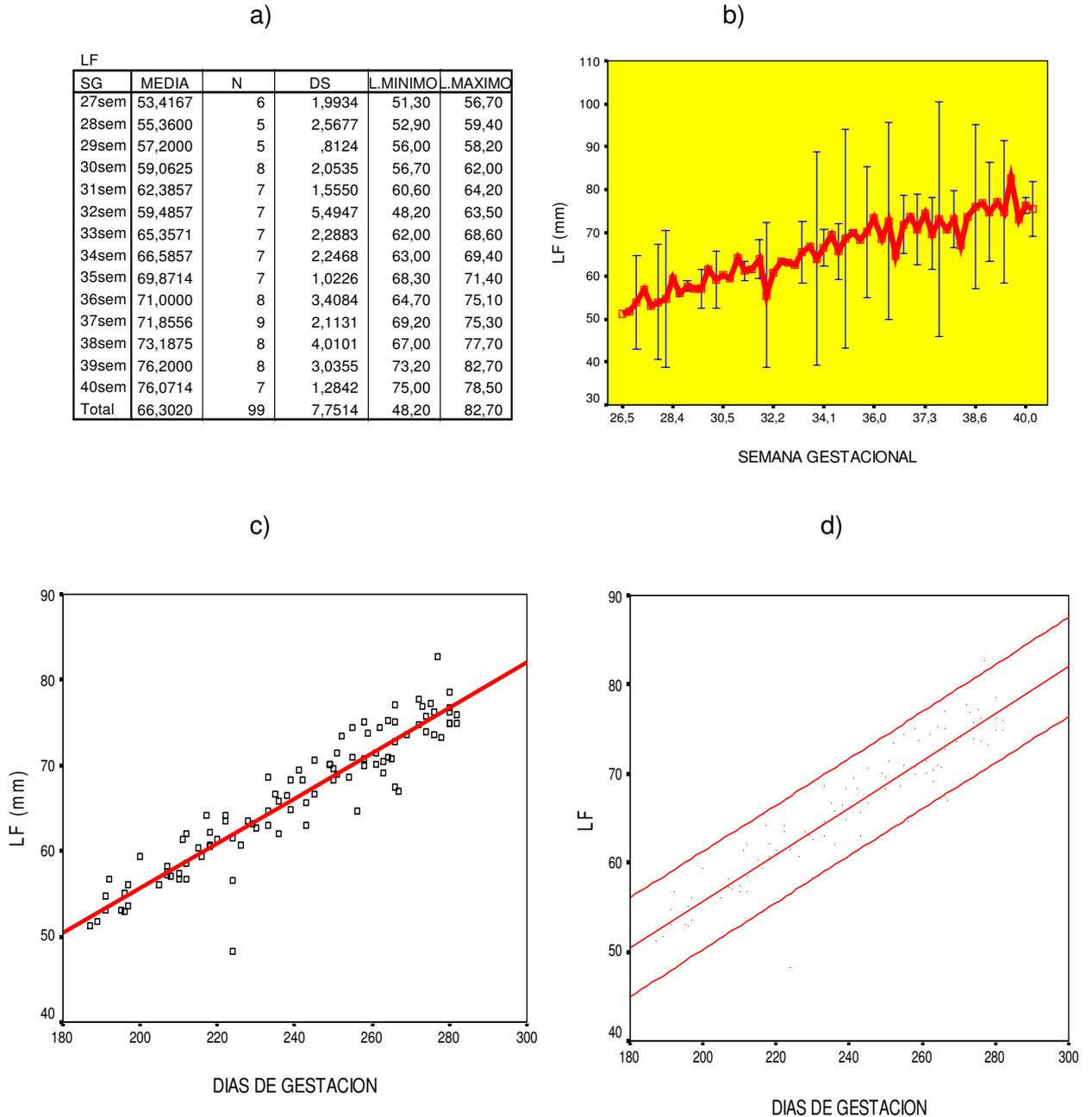
**Figura 3.2: Circunferencia cefálica en el tercer trimestre de la gestación normal: a) tabla de la CC; b) media y SD; c) nube y recta; d) intervalo de confianza del 95%.**



**Figura 3.3: Circunferencia abdominal en el tercer trimestre de la gestación normal: a) tabla de la CA; b) media y SD; c) nube y recta; d) intervalo de confianza del 95%.**



**Figura 3.4: Longitud del fémur en el tercer trimestre de la gestación normal:**  
**a) tabla de la LF; b) media y SD; c) nube y recta; d) intervalo de confianza del 95%.**

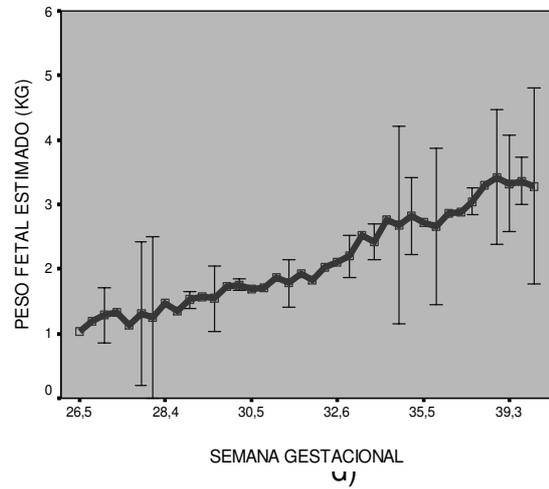


**Figura 3.5: Peso fetal estimado en el tercer trimestre de la gestación normal:**  
 a) tabla del PFE; b) media y SD; c) nube y recta; d) intervalo de confianza del 95%.

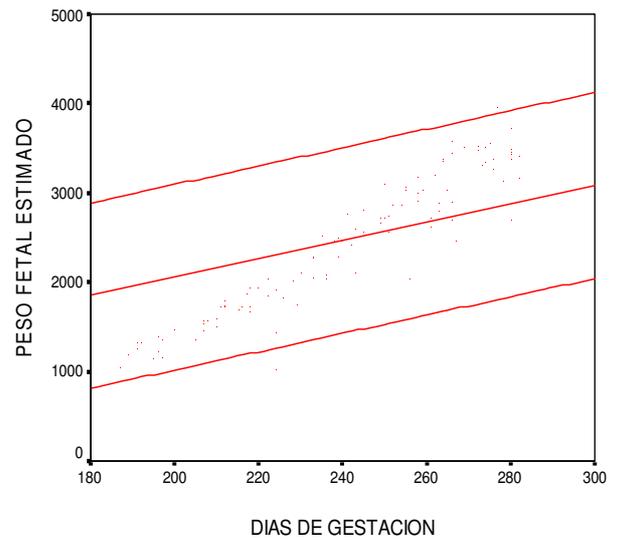
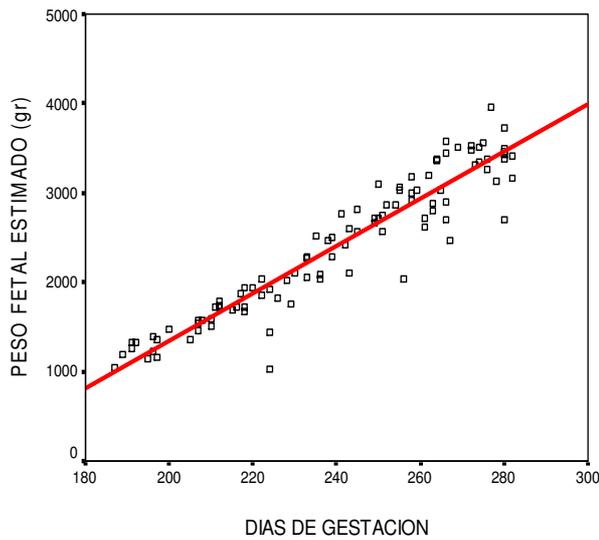
a)

PESTKG					
SG	MEDIA	N	DS	L.MINIMO	L.MAXIMO
27sem	1,21067	6	,11274	1,038	1,325
28sem	1,32240	5	,13093	1,158	1,480
29sem	1,50060	5	9,12E-02	1,357	1,572
30sem	1,68488	8	9,36E-02	1,505	1,794
31sem	1,86100	7	,12826	1,669	2,039
32sem	1,72700	7	,37375	1,034	2,100
33sem	2,25986	7	,21890	2,030	2,566
34sem	2,44800	7	,21085	2,105	2,761
35sem	2,76086	7	,16948	2,564	3,104
36sem	2,86900	8	,35341	2,036	3,185
37sem	2,99967	9	,27117	2,623	3,381
38sem	3,20175	8	,43888	2,472	3,568
39sem	3,43287	8	,25189	3,131	3,959
40sem	3,34538	8	,30206	2,700	3,719
Total	2,42044	99	,78021	1,034	3,959

b)



c)

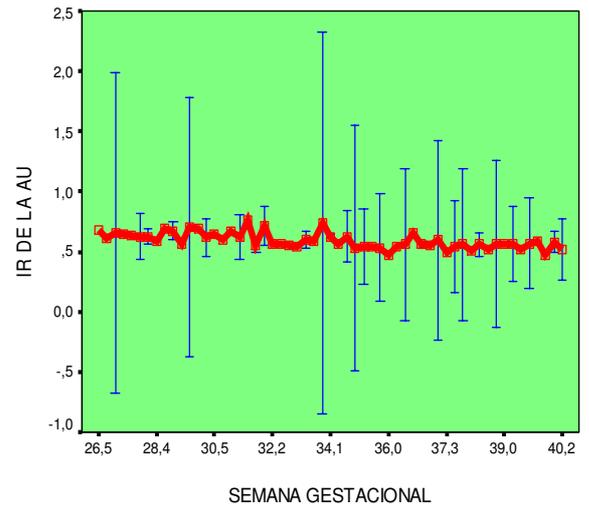


**Figura 3.6: Índice de Resistencia de la arteria umbilical (IRAU) en el tercer trimestre de la gestación normal: a) tabla del IR; b) media y SD; c) nube y recta; d) intervalo de confianza del 95%.**

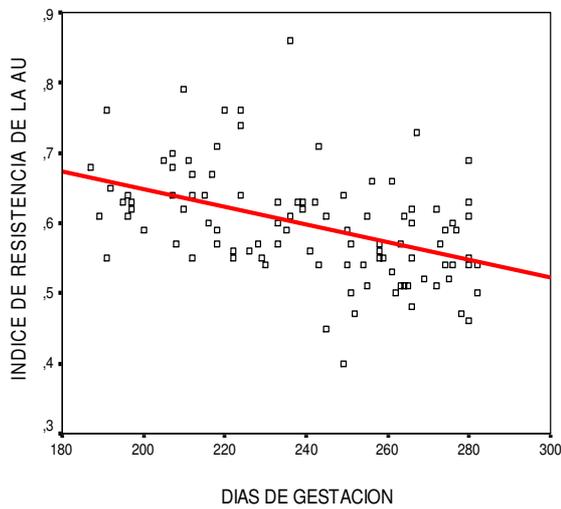
a)

AUIR					
SG	MEDIA	N	DS	L.MINIMO	L.MAXIMO
27sem	,6467	6	7,062E-02	,55	,76
28sem	,6180	5	1,924E-02	,59	,64
29sem	,6560	5	5,320E-02	,57	,70
30sem	,6500	8	7,091E-02	,55	,79
31sem	,6300	7	8,307E-02	,55	,76
32sem	,6229	7	9,286E-02	,54	,76
33sem	,6157	7	,1227	,45	,86
34sem	,6171	7	5,529E-02	,54	,71
35sem	,5500	7	8,042E-02	,40	,64
36sem	,5588	8	5,817E-02	,47	,66
37sem	,5500	9	5,454E-02	,50	,66
38sem	,5788	8	8,061E-02	,48	,73
39sem	,5525	8	4,400E-02	,47	,60
40sem	,5650	8	7,426E-02	,46	,69
Total	,5969	99	7,830E-02	,40	,86

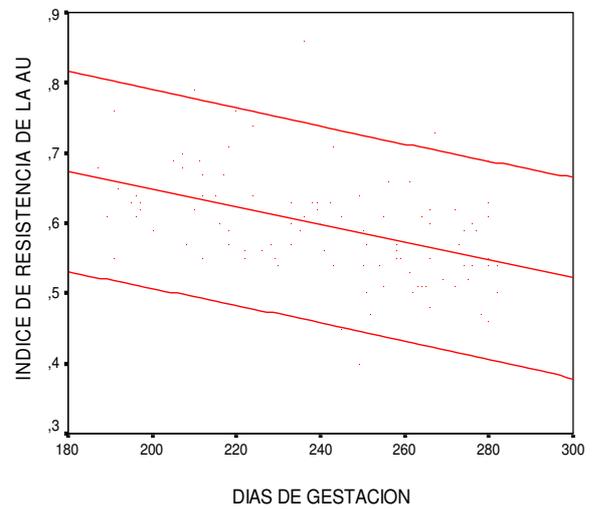
b)



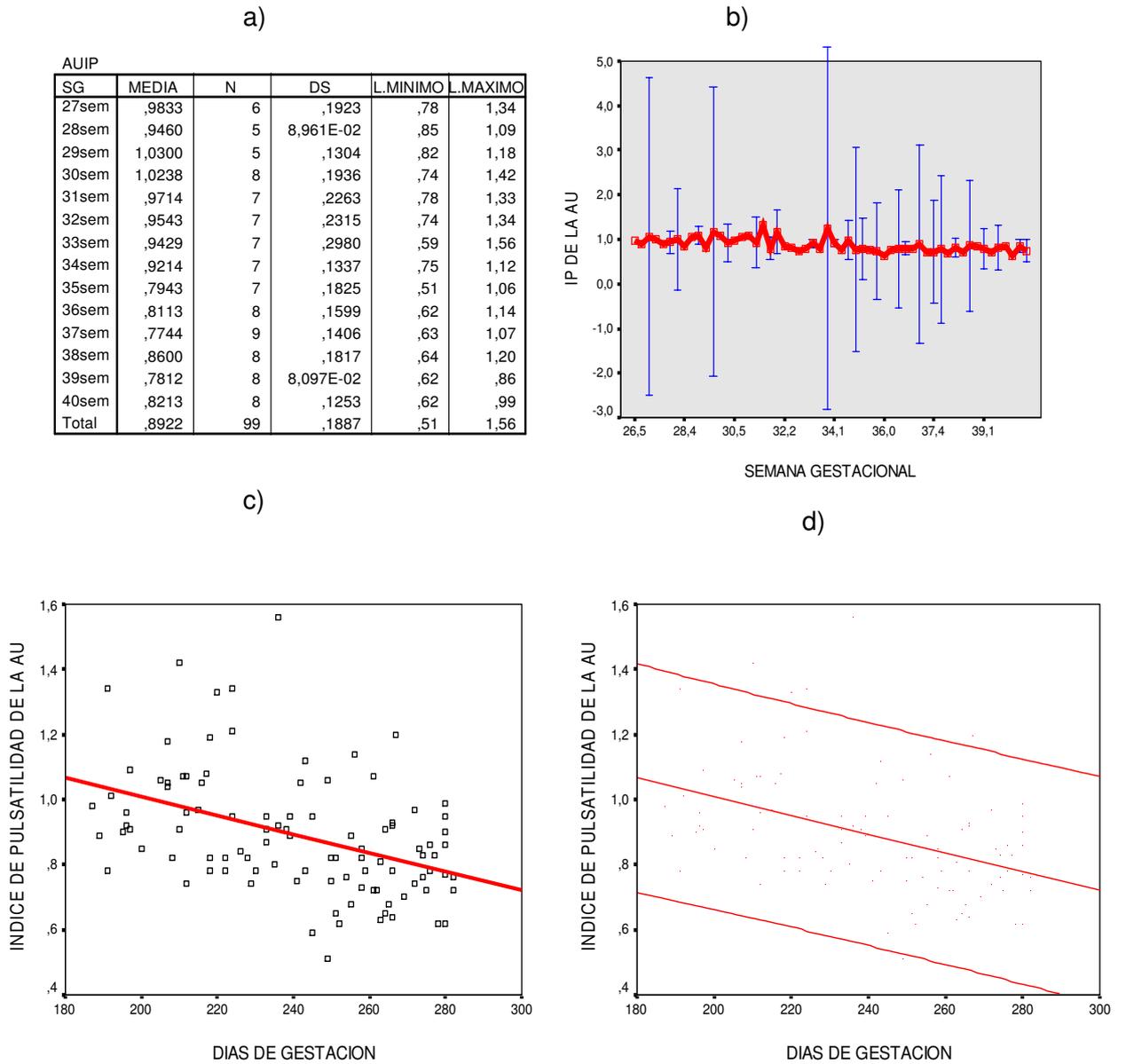
c)



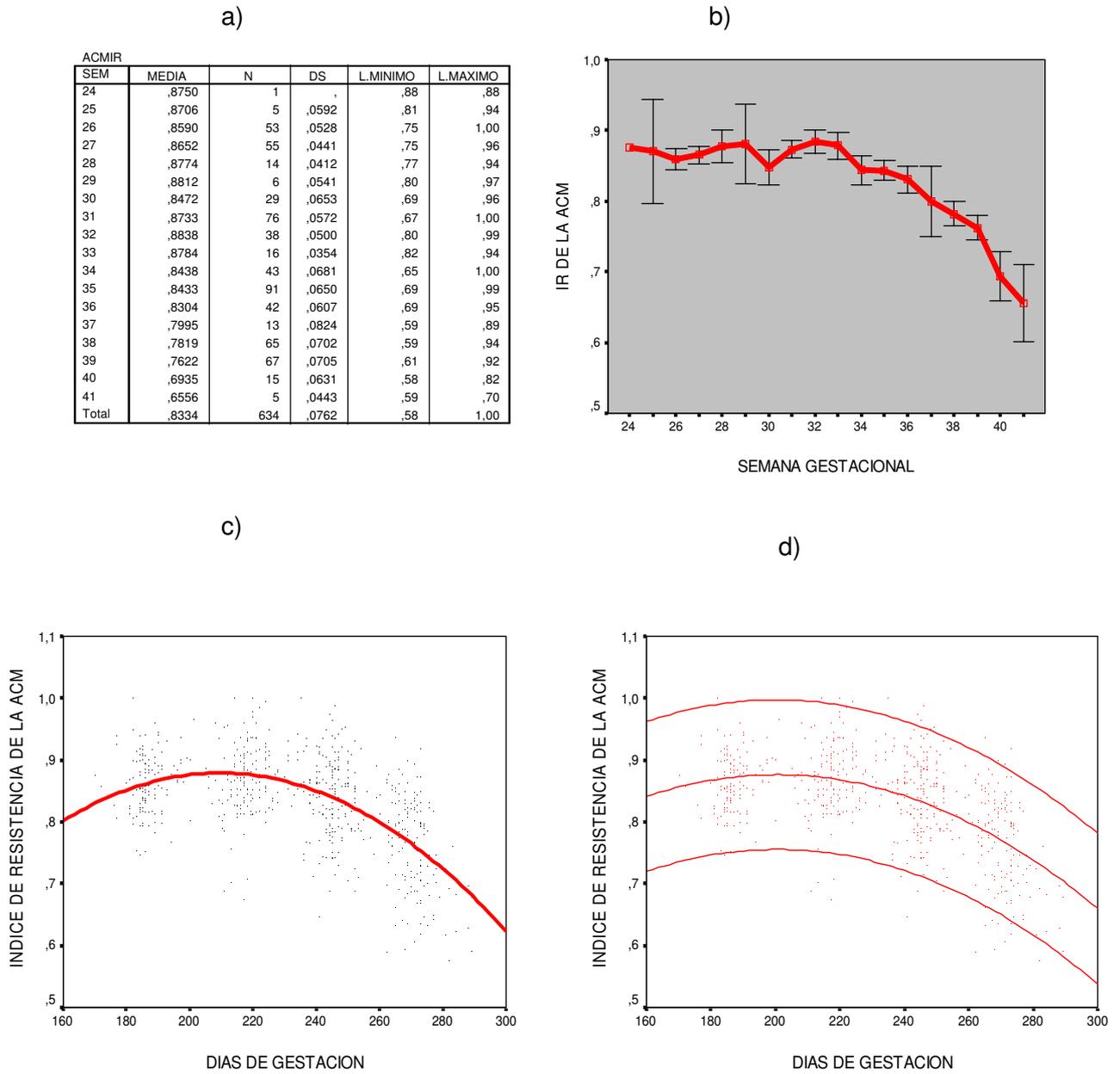
d)



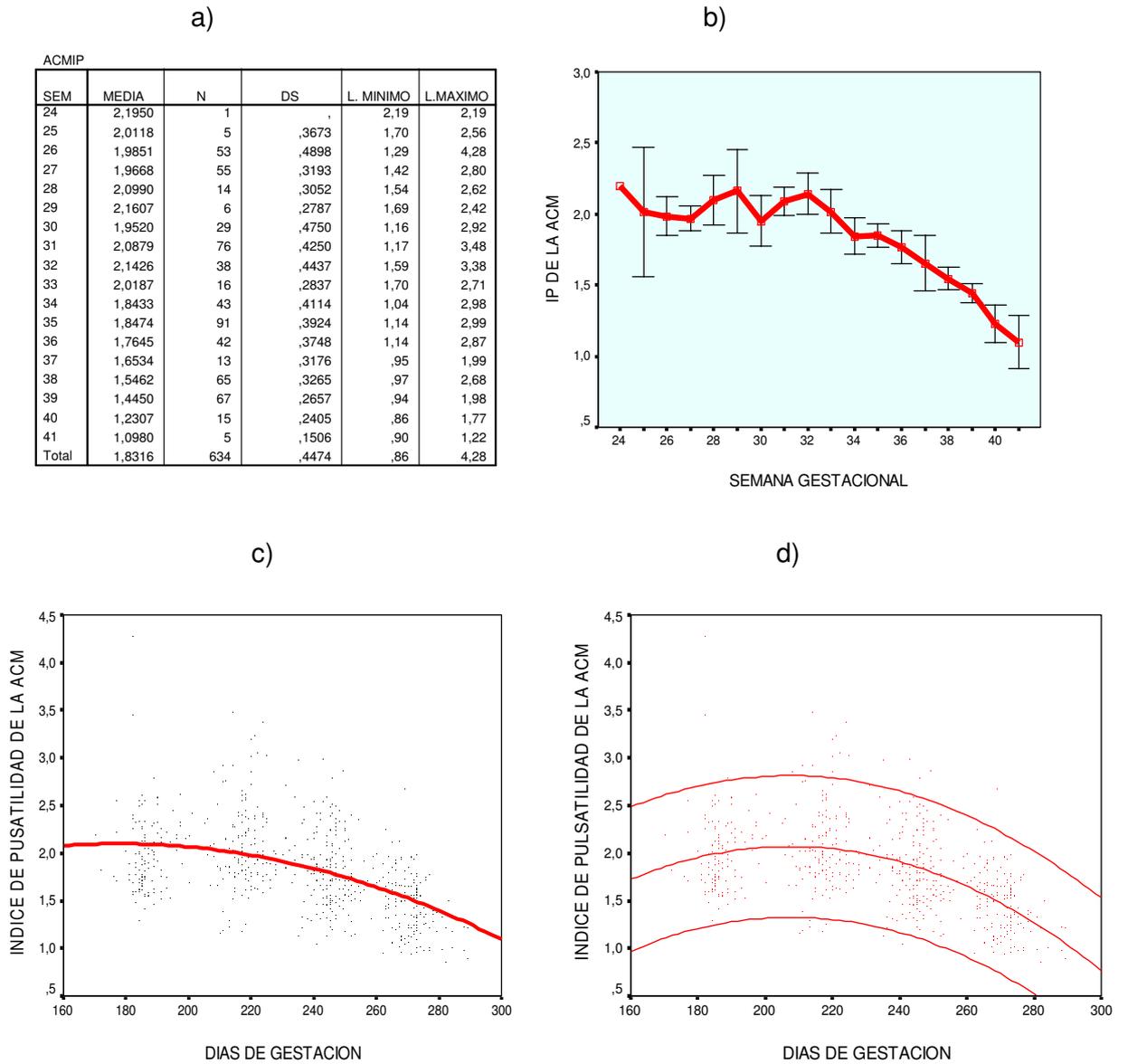
**Figura 3.7: Índice de pulsatilidad de la arteria umbilical (IPAU) en el tercer trimestre de la gestación normal: a) tabla del IP; b) media y SD; c) nube y recta; d) intervalo de confianza del 95%.**



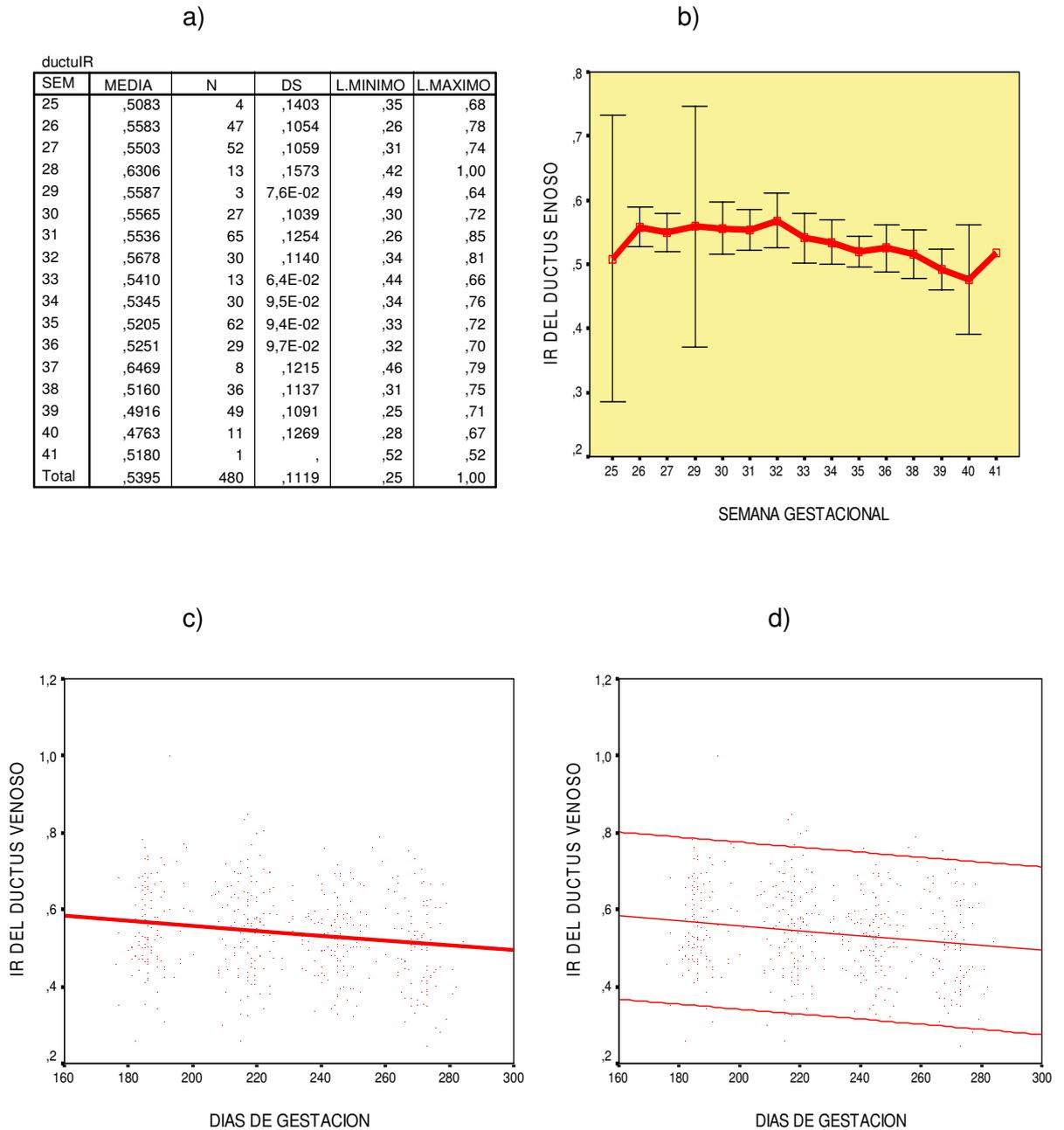
**Figura 3.8: Índice de Resistencia de la arteria cerebral media (IRACM): a) tabla del IR de la ACM; b) media y SD; c) nube y recta; d) intervalo de confianza del 95%.**



**Figura 3. 9: Índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media (IPACM): a) tabla del IP de la ACM; b) media y SD; c) nube y recta; d) intervalo de confianza del 95%.**



**Figura 3.10: Índice de resistencia del ductus venoso en el tercer trimestre de la gestación normal (IRDV): a) tabla del IR del DV; b) media y SD; c) nube y recta; d) intervalo de confianza del 95%.**

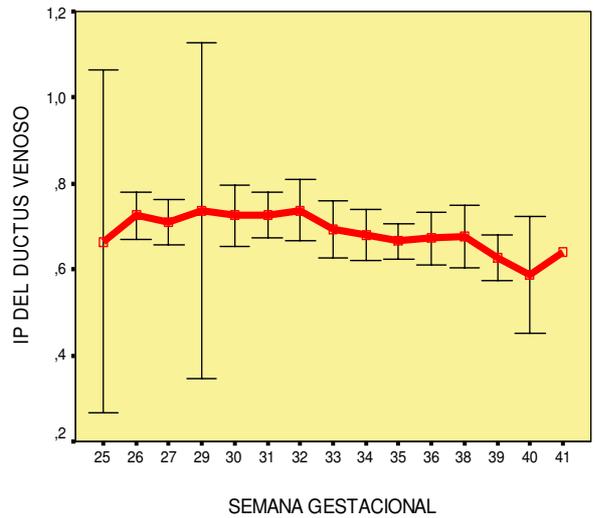


**Figura 3.11: Índice de pulsatilidad del ductus venoso en el tercer trimestre de la gestación normal (IPDV): a) tabla del IP del DV; b) media y SD; c) nube y recta; d) intervalo de confianza del 95%.**

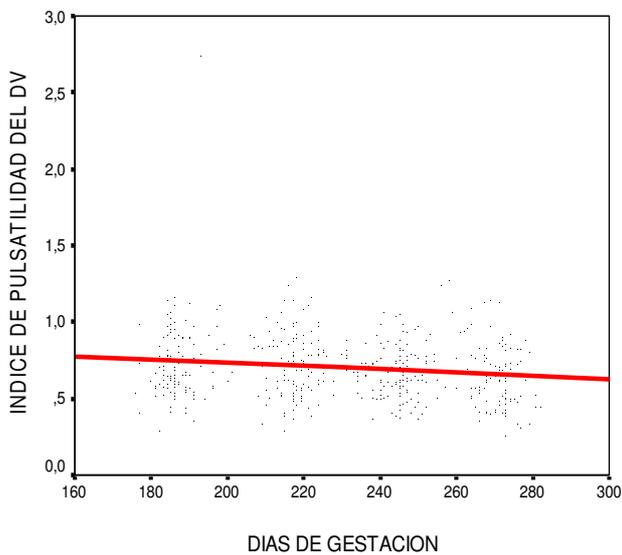
a)

ductuIP					
SEM	MEDIA	N	DS	L.MINIMO	L.MAXIMO
25	,6650	4	,2500	,41	,98
26	,7251	47	,1836	,29	1,15
27	,7112	52	,1914	,35	1,17
28	,9486	13	,5723	,49	2,74
29	,7370	3	,1574	,62	,92
30	,7250	27	,1776	,34	1,03
31	,7261	65	,2180	,29	1,29
32	,7372	30	,1911	,38	1,16
33	,6932	13	,1077	,53	,88
34	,6806	30	,1600	,37	1,07
35	,6656	62	,1614	,38	1,06
36	,6719	29	,1605	,37	,97
37	,9188	8	,2721	,57	1,27
38	,6770	36	,2116	,36	1,14
39	,6284	49	,1834	,26	1,13
40	,5876	11	,2012	,31	,89
41	,6420	1	,	,64	,64
Total	,7020	480	,2126	,26	2,74

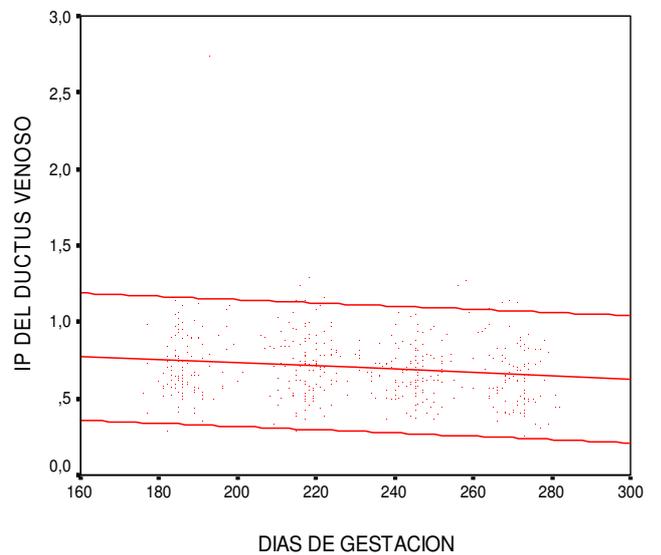
b)



c)



d)



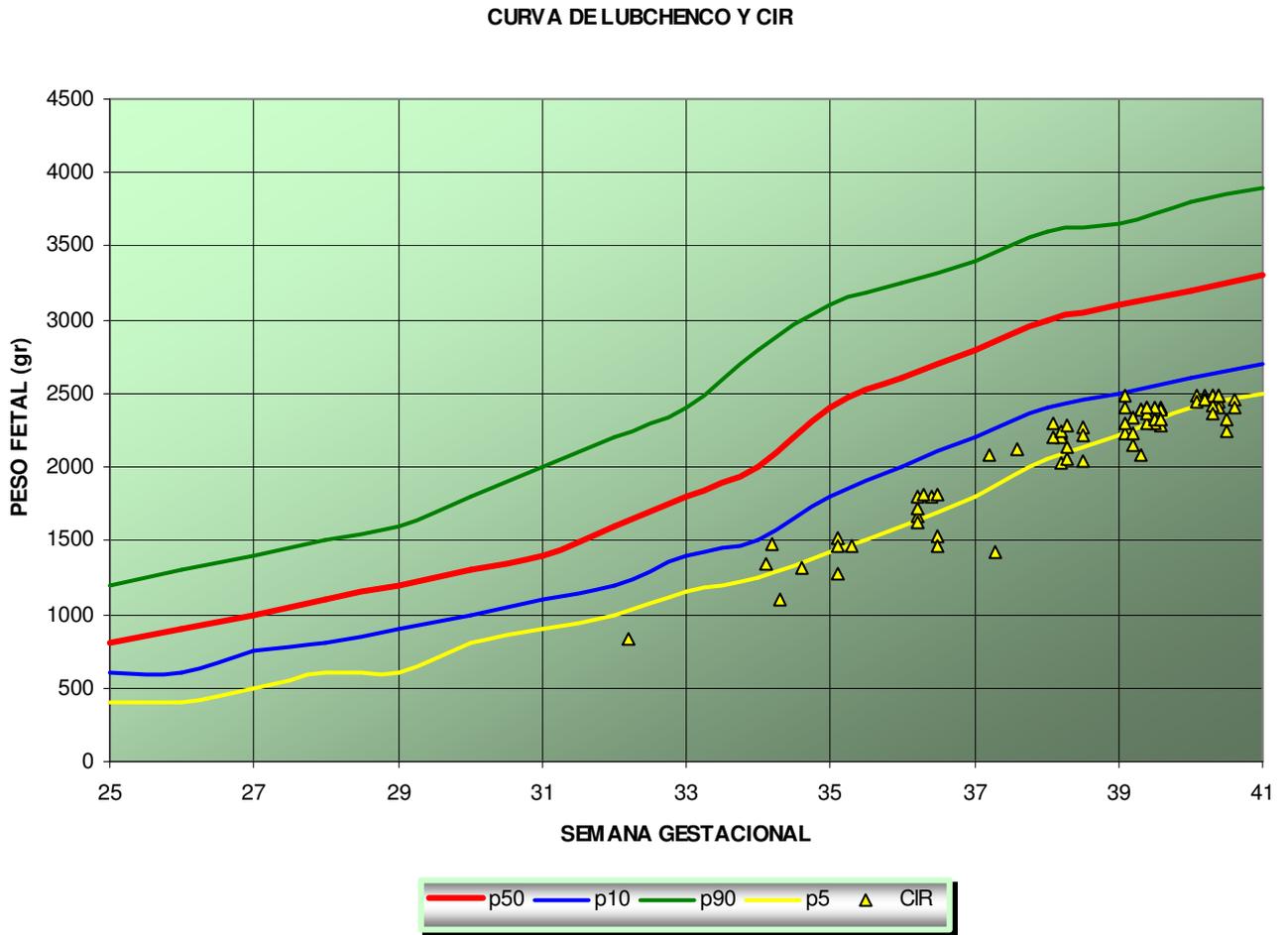
### **2.2.3 1.2.3. Curvas de referencia biométricas y diagnóstico de retraso de crecimiento intrauterino**

La confirmación diagnóstica del retraso de crecimiento intrauterino se realizó en todos los casos al nacimiento, al comprobarse que los recién nacidos (71 de 86) tenían un peso por debajo del percentil 10 (152) de la curva de Lubchenco, que es la curva de referencia que utiliza el Servicio de Pediatría de nuestro hospital (Figura 3.12). Además se ha incluido una condición: que los fetos sean anatómicamente y cromosómicamente normales para que el grupo de estudio sea más homogéneo (140,244, 275, 272). Sin embargo, la evaluación pretende ser predictiva y por lo tanto la sospecha diagnóstica se había realizado en todos los casos por la valoración ecográfica antenatal de la biometría fetal. Así en 71 casos (82,55%) se había diagnosticado la alteración del crecimiento fetal por presentar un perímetro abdominal por debajo del límite del 95% de confianza de la curva de referencia (Figura 3.3). La CA fue el primer parámetro biométrico más sensible a la hora de diagnosticar el CIR: sólo en 15 gestaciones el diagnóstico ecográfico de sospecha fue de CIR y éste no se confirmó al nacimiento (grupo sospecha CIR). La tasa de falsos positivos, por tanto, para la CA ha resultado del 17,4%.

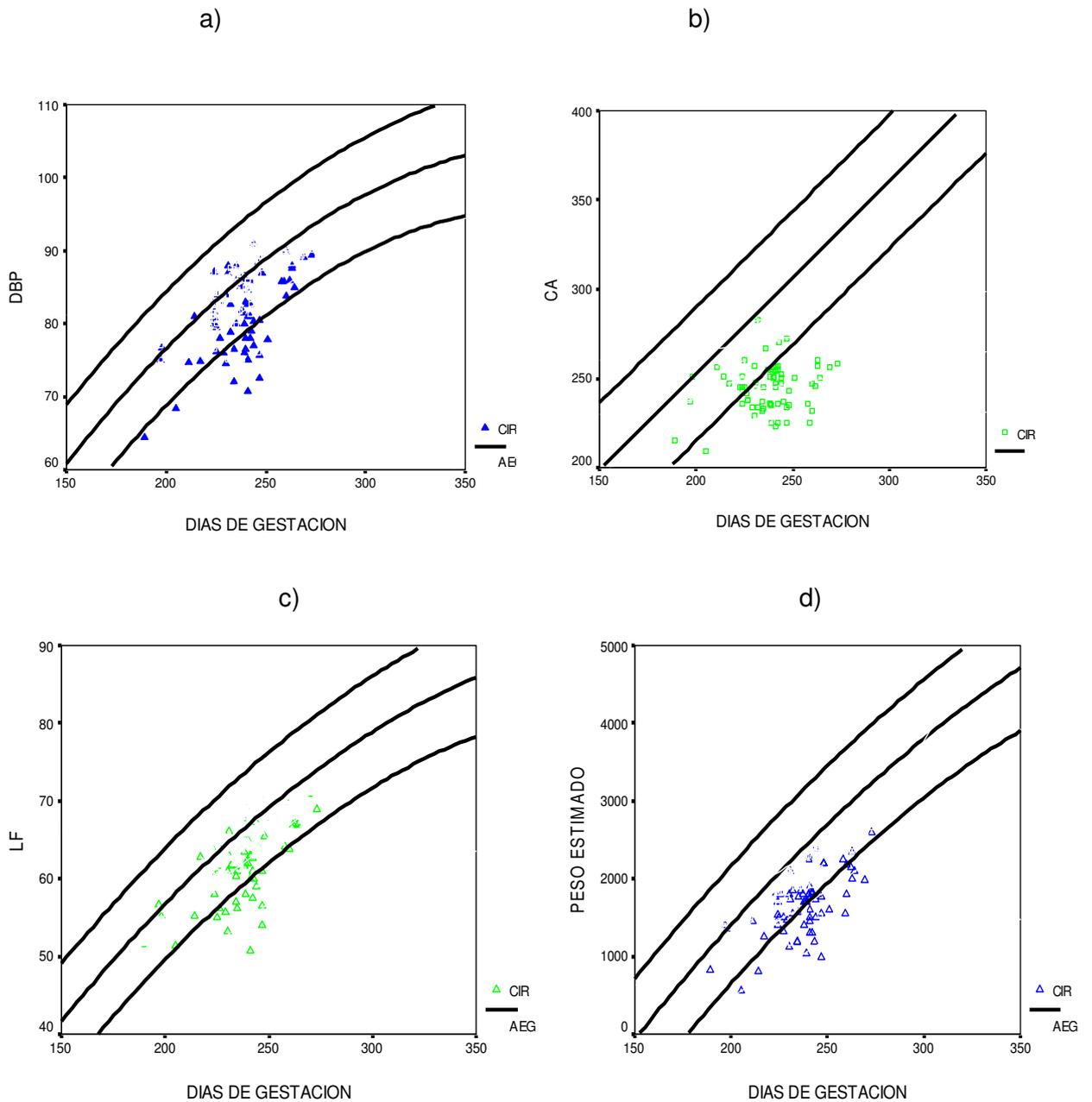
La sensibilidad diagnóstica antenatal de las otras variables biométricas estudiadas fue para el DBP  $\leq -2$  SD, el 57,7%, (41/71); para LF  $\leq -2$  SD, el 56,3%, (40/71) y para PFE  $\leq -2$  SD, el 94,3%, (67/71).

Los valores del grupo CIR sobre las curvas de referencia se resumen en la figura 3.13.

*Figura 3.12.: Peso al nacimiento de 71 casos de sospecha ecográfica de CIR (CA<2DS) sobre la curva de normalidad de peso al nacer (Curva de Lubchenco para ambos sexos, 1966).*



**Figura 3.13: Distribución de los valores de la biometría del grupo CIR sobre las curvas de referencia:** a) Distribución de los valores de la CA del grupo con CIR sobre la curva de referencia; b) Distribución de los valores del DBP del grupo con CIR sobre la curva de referencia; c) Distribución de los valores de la LF del grupo con CIR sobre la curva de referencia; d) Distribución del peso fetal estimado del grupo CIR sobre la curva de referencia.



## 2.3 1.3. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Las pacientes fueron seleccionadas al azar según los criterios antes expuestos.

Las características clínicas de las pacientes y sus gestaciones se exponen a continuación y se resumen en la tabla 8.

### 2.3.1 1.3.1. Pacientes

#### 2.3.1.1 1.3.1.1 Tamaño de la muestra

El número total de gestaciones que incluyó el estudio fue de 185 distribuidos en dos grupos distintos:

##### a) Grupo normal

Constituido por 99 gestaciones que reunieron los criterios de "normalidad" para servir de base en el estudio de la evolución fisiológica de los parámetros biométricos y velocimétricos necesarios para determinar el flujo venoso umbilical.

##### b) Grupo CIR (Crecimiento Intrauterino Retardado)

Constituido por 86 gestaciones con sospecha diagnóstica antenatal de CIR por criterios biométricos ecográficos, sin anomalías cromosómicas o estructurales. De ellos, 71 obtuvieron confirmación del diagnóstico al nacimiento, verdaderos "CIR" (Fig. 3.12).

15 gestaciones con sospecha ecográfica de CIR, sin anomalías cromosómicas o estructurales no tuvieron confirmación del diagnóstico al nacimiento ("SOSPECHA DE CIR"). Este grupo se eliminó posteriormente del estudio comparativo del grupo CIR con el normal y se incluyó en las tasas de falsos positivos para el diagnóstico de CIR.

#### 2.3.1.2 1.3.1.2 Características de las pacientes

Las características clínicas de los dos grupos de estudio se resumen en la figura 3.22. El grupo "sospecha CIR" se incluye dentro del grupo CIR, a efectos del análisis de las características clínicas, aunque por su resultado perinatal, las gestaciones fueron consideradas finalmente normales.

##### Edad

La edad media de las pacientes que constituyeron el grupo control fue de  $34,01 \pm 3,86$  años. El rango de edades estuvo entre los 24 y los 46 años. La edad media

de las pacientes diagnosticadas de CIR fue de  $30,17 \pm 5,74$  años. El rango de edades osciló entre 17 y 39 años. No existieron diferencias significativas cuando se compararon las medias de ambos grupos.

#### 2.3.1.3 1.3.1.3. Características de las gestaciones

##### Curso gestacional

El curso gestacional del grupo control fue normal en todos los casos, tanto desde el punto de vista clínico como en el resultado de los exámenes complementarios: analítica, ecografías, Doppler, monitorización cardiotocográfica basal,... y todas aquellas variables que se incluyeron como criterios de normalidad.

##### Resultado gestacional

###### **a) Término**

La media de tiempo de duración del embarazo en el grupo control fue de  $38,9 \pm 1,1$  semanas y osciló entre 37 y 40 semanas. En el grupo CIR, el tiempo medio del embarazo fue de  $38 \pm 1,9$  y el rango se situó entre 32 y 40 semanas. La diferencia de medias entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa.

###### **b) Recién nacido**

El PESO MEDIO de los recién nacidos del grupo control fue de  $3303 \pm 533$  gr, con un rango entre 2550 y 4450 grs. El peso medio en el grupo CIR fue de  $2107 \pm 402$  grs. El rango estuvo entre 830 y 2490 gr de peso al nacer. La diferencia de medias entre ambos grupos fue estadísticamente significativa.

El TEST DE APGAR al minuto y a los 5 minutos (APGAR 1 y APAR 5) estuvo siempre por encima de 7 en el grupo control con una media de APGAR 1 de  $8,57 \pm 0,89$ , (rango: 7- 10); y una media de APGAR 5 de  $9,62 \pm 0,65$ , (rango: 7- 10).

En el grupo CIR la media de APGAR 1 fue de  $6,70 \pm 1,73$ , (rango: 1- 9); y una media de APGAR 5 de  $8,94 \pm 1,05$ , (rango: 6- 10).

El SEXO hallado con más frecuencia en el grupo control fue el sexo varón, 57,6% (57/99), mientras que fue el sexo mujer el encontrado más frecuentemente en el grupo CIR, 59,1% (42/71).

El TIPO DE REANIMACION usado con más frecuencia en el grupo control fue el tipo I (46,5%; 46/99), seguidos por: tipo II 42,4% (42/99); tipo III 5,1% (5/99); tipo IV 5% (5/99) y tipo 0 (no reanimación) 1% (1/99).

En el grupo CIR el tipo de reanimación más empleado fue el tipo II con 36,6% (26/71), seguidos por: tipo I 25,4% (18/71); tipo III 15,5% (11/71); tipo IV 14,1% (10/71) y tipo 0 8,5% (6/71). Las diferencias halladas entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas.

**c) Parto**

El INICIO DEL PARTO fue ESPONTANEO con más frecuencia en el grupo control (76,8%), seguido por parto INDUCIDO (23,2%)

En el grupo CIR el inicio más frecuente fue el INDUCIDO (68,4%), seguido por el parto espontáneo (31,6%). Las diferencias encontradas entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas.

LA TERMINACION DE PARTO realizada con más frecuencia en el grupo normal fue la espontánea no instrumentada (75%) y en segundo lugar la cesárea (25%).

En el grupo CIR, la vía de terminación del parto más frecuente fue la cesárea (47,9%; 34/71), seguida por el parto eutócico (40,8%; 29/71); el parto instrumentado con fórceps (9,9%; 7/71) y con espátulas (1,4%; 1/71). Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

En la tabla 8 se resumen los resultados aquí expuestos.

**TABLA 8: Características clínicas de las gestantes del grupo control o normal (N=99) comparado con gestantes del grupo con CIR (N=86)**

VARIABLE	CONTROL (N=99) ( X ± SD)	CIR (N=86) (X ± SD)	P *
<b>EDAD MATERNA</b>	<b>34,01 ± 3,86</b>	<b>30,17 ± 5,74</b>	<b>NS</b>
<b>EDAD GESTACIONAL EN EL PARTO</b>	<b>38,9 ± 1,1 semanas</b>	<b>38,1 ± 1,9 semanas</b>	<b>NS</b>
<b>INICIO DEL PARTO</b>	-espontáneo 76,8% -inducido 23,2%	- 31,6% - 68,4%	<b>&lt;0,001</b>
<b>TERMINACION DEL PARTO</b>	-EUTOCICO 75% -cesárea 25% -fórceps 0% -espátulas 0%	-CESAREA 47,9% -eutócico 40,8% -fórceps 9,9% -espátulas 1,4%	<b>&lt;0,001</b>
<b>PESO RN</b>	<b>3303 ± 533 gr</b>	<b>2107 ± 402</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>SEXO RN</b>	-♂ 57,6% -♀ 42,4%	-♂ 40,8% -♀ 59,1%	<b>&lt;0,001</b>
<b>APGAR 1</b>	<b>8,57 ± 0,89</b>	<b>6,70 ± 1,73</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>APGAR 5</b>	<b>9,62 ± 0,65</b>	<b>8,94 ± 1,05</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>REANIMACION</b>	-0: 1% -I: 46,5% -II: 42,4% -III: 5,1% -IV: 5%	-0: 8,5% -I: 25,4% -II: 36,6% -III: 19,5% -IV: 14,1%	<b>&lt;0,001</b>

\* ANOVA

### **3 2. Método**

El método de estudio fundamental se ha basado en la ecografía en tiempo real unida al Doppler color y pulsado.

Mediante la ecografía de tiempo real se han realizado estudios morfológicos, biométricos y cinéticos fetales. Los anejos fetales fueron también objeto de nuestro estudio valorándose el volumen de líquido amniótico y el grado de madurez placentaria.

Con el Doppler color y pulsado se han registrado las ondas de velocidad de flujo (OVF) de: arteria umbilical, arteria cerebral media, ductus venoso y vena umbilical en asa libre de cordón, así como todos los posibles diámetros de la vena umbilical a partir de los que obtendremos el radio más óptimo para el cálculo del flujo venoso umbilical.

El registro cardiotocográfico basal (RCTB) ante e intraparto fue el método empleado en la vigilancia y control de bienestar fetal, junto con la determinación del pH intraparto cuando existía un RCTB patológico

El resultado perinatal se ha valorado mediante: la existencia de signos cardiotocográficos de "riesgo de pérdida de bienestar fetal" (RPBF) ante o intraparto, prematuridad, test de APGAR menor de 7 a los 5 minutos del nacimiento, la necesidad de maniobras de reanimación del recién nacido y el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal. Estos parámetros quedan resumidos más adelante en las tablas 11 y 12.

El esquema metodológico del trabajo de campo se resume en la tabla 9

TABLA 9. Esquema del trabajo de campo

	<b>G. CONTROL</b> <b>(N=99)</b>	<b>G.CIR</b> <b>(N=86)</b>
<b>ECO INICIAL</b>	93 casos	66 casos
<b>ECO DE LA 20 SEMANA</b>	SI, en todos los casos	SI, en todos los casos
<b>EXPLORACION ECO-DOPPLER</b>	De 4 a 8 exploraciones entre la 27 y la 40 semanas <b>(506 exploraciones)</b>	De 1 a 13 exploraciones entre la 27 y la 40 semanas <b>(285 exploraciones)</b>
<b>INDICE DE LIQUIDO AMNIOTICO (ILA)</b>	Medido en todos	Medido en todos
<b>TIEMPO USADO EN CADA EXPLORACION</b>	± 15 minutos	± 15 minutos
<b>RCTB</b>	De 1 a 3 durante el tercer trimestre	De 1 a 5 durante el tercer trimestre
<b>VALORACION DEL RESULTADO PERINATAL</b>	Bueno en todos los casos	CIR en 71 casos

### **3.1 2.1. ECOGRAFÍA DOPPLER**

#### **3.1.1 2.1.1. Ecógrafo Doppler**

Se ha utilizado en el estudio un equipo de la marca GENERAL ELECTRIC modelo LOGIQ™ 500 (GE Medical systems, 1998) provisto de un Doppler pulsado con sistema "Triplex" (Codificación color).

##### a) Características del modo B o "tiempo real"

Entre las características que ofrece el equipo para la obtención de imágenes en modo B o "tiempo real", hay que destacar las siguientes:

- 10 Escalas de grises
- Profundidad de campo de exploración entre 4 y 24 cm.
- Potencia de salida acústica regulable
- Control total o por niveles de ganancia
- Pre y postprocesado de la imagen
- Focalización de la imagen en 8 niveles según la profundidad
- Magnificación de la imagen en función de la profundidad de campo mediante "zoom"
- Monitor de 12 pulgadas

##### b) Características del modo Doppler

Para la obtención de las ondas de velocidad de flujo (OVF) el equipo consta de:

- Doppler pulsado y codificación color del flujo
- Análisis espectral de información Doppler en tiempo real por microprocesador
- Medición del volumen de muestra con una amplitud ajustable entre 1 y 16 mm.
- Doppler doble mediante opción de doble ventana.
- Calibrador angular y ajuste de la ganancia Doppler.
- Inversión de la polaridad.

- Filtro de pared para distintas frecuencias que se visualiza como velocidad (cm/s) desde 1 hasta 50 cm/s según la sonda y la escala de velocidad.

- Desplazamiento de la línea cero.

- Distintas formas de representación de la información Doppler, entre las que cabe destacar:

- Valor máximo de velocidad
- Valor medio de velocidad
- Valor mínimo de velocidad
- Señal audio
- Índice de pulsatilidad
- Índice de resistencia
- Índice S/D
- Frecuencia cardiaca

- Selección del modo de visualización: Modo "B+M+D"+codificación color, modo "M".

El aparato reúne los requisitos recomendados por la CEE en cuanto a la emisión de ultrasonidos, tanto en el modo "B" o "tiempo real" como en el modo Doppler.

### **3.1.2 2.1.2. Transductor o sonda "triplex"**

a) características para el modo B o "tiempo real"

- Frecuencia de la imagen: 3.3 MHz.

- Frecuencia Doppler: 2.5 MHz.

- Imágenes en modo B/M.

- Formato de pantalla single o dual

- Ajuste de la profundidad del campo de visión, con valores de campo entre 2 y 24 cm.

b) Características para el modo Doppler

- Frecuencia de emisión de ultrasonidos de 4 MHz.

- Visualización "Triplex".
- El Doppler pulsado funciona en dos modos diferentes: DP convencional y DP de alta frecuencia de repetición de pulsos (HPRF).
- Escala de velocidad de flujo de 6 a 176 cm/s.
- Adición de color: La aplicación de codificación color Doppler es un método para realizar imágenes del flujo sanguíneo mediante visualización de los datos de flujo (velocidad y dirección) en una imagen de modo B.

### **3.1.3 2.1.3. Sistemas de medición**

#### **A) Modo B o "tiempo real"**

Las mediciones se efectúan sobre la pantalla mediante una función multicalibrador, que posibilita la obtención simultánea de 8 mediciones. Las medidas se obtienen en milímetros (mm), con aproximaciones a las décimas en longitudes inferiores a los 10 mm. En el presente estudio se han realizado mediciones de distancias lineales y perímetros.

#### **B) Modo Doppler**

La función multicalibrador permite trazar el perfil de la curva del espectro Doppler en la pantalla. Las frecuencias se expresan en KHz y las velocidades en m/s y en cm/s.

El aparato dispone de un sistema informático que permite la obtención automática de la frecuencia o velocidad media (M) del espectro Doppler. El sistema informático faculta también el cálculo automático del índice de pulsatilidad, el de resistencia y el índice S/D.

### **3.1.4 2.1.4. Lugar y tiempo de las exploraciones**

Las exploraciones se llevaron a cabo en la unidad de "Fisiopatología Materno-fetal" del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Santa Cristina de Madrid.

El estudio se inició en el mes de Septiembre de 2002 y concluyó en el mes de Agosto de 2003.

Antes iniciar el estudio, se relizaron un total de 100 exploraciones a distintas pacientes con la finalidad de adquirir adiestramiento (curva de aprendizaje), lo que permitió reducir el tiempo medio de exploración situándolo entre 10 y 15 minutos.

### **3.1.5 2.1.5. Técnicas de exploración**

#### **3.1.5.1 2.1.5.1. Posición de la paciente**

La gestante permaneció en decúbito supino con una elevación de la cabeza de 45° sobre la horizontal.

#### **3.1.5.2 2.1.5.2. Parámetros del "tiempo real"**

##### **a) Morfología Fetal**

En cada exploración se analizaron las características morfológicas del feto siguiendo la siguiente sistemática:

- Cabeza y cara.
- Columna vertebral.
- Tórax fetal: pared torácica, pulmones, corazón y diafragma.
- Abdomen: pared abdominal e inserción del cordón umbilical, hígado, riñones, intestino y vejiga urinaria.
- Extremidades fetales, manos y pies.
- Cordón umbilical: número de vasos y ESTUDIO DE LA VENA.

##### **b) Parámetros biométricos fetales**

Los parámetros fetales que fueron objeto de medidas biométricas fueron: la cabeza, el abdomen y el fémur.

En la cabeza se obtuvieron el diámetro biparietal (DBP) y el perímetro cefálico (CC). El DBP se obtuvo de tabla externa del parietal más próximo a tabla interna del parietal más alejado del transductor y en un plano de corte donde se visualiza, de delante a atrás, la hoz del cerebro, el cavum del septum pellucidum, septum pelucidum rodeado de los núcleos talámicos, tubérculos cuadrigéminos y la hoz del cerebro. La CC se obtiene en este mismo plano con las señales medidoras rodeando la calota.

El plano de corte para la medida de la circunferencia abdominal (CA) es perpendicular a la columna vertebral a la altura donde la porción intrahepática de la

vena umbilical origina el seno portal y su bifurcación y se ve también el estómago (198). Para su cálculo, las señales medidoras rodean el perímetro de este plano.

La longitud del fémur (LF) ha sido medida a lo largo de la diáfisis femoral sin incluir el punto femoral distal ni los núcleos de osificación epifisarios.

El cálculo del peso fetal ha sido obtenido a partir de la fórmula de Hadlock de 1985 (273).

c) Parámetros funcionales

Entre los parámetros funcionales que se han valorado figuran la existencia o no de movimientos cardiacos, movimientos de las extremidades y movimientos respiratorios, así como la cantidad de líquido amniótico según el índice de líquido amniótico (ILA) propuesto por Phelan (276).

d) Otros parámetros

Se registró la estática fetal clasificándola en longitudinal, transversa u oblicua según la relación existente entre el eje longitudinal fetal y materno.

La localización placentaria y su relación con el orificio cervical interno (OCI) y el grado de madurez placentario según la clasificación de Grannum (210).

3.1.5.3 2.1.5.3. Parámetros de la exploración Doppler

A) Características técnicas aplicadas para la exploración Doppler

De las opciones técnicas expuestas para la obtención de las OVF se aplicaron de forma constante las siguientes:

- Frecuencia de ultrasonido: 4 MHz.
- Frecuencia de repetición de pulsos: 5 KHz.
- Volumen de muestra: 5 mm
- Filtro de pared: 20 cm/s.

B) Medidas de seguridad

Para mejorar el conocimiento de la salida acústica por parte del operador, el sistema del LOGIQ 500 incorpora una visualización de salida que indica directamente el potencial de efectos biológicos mecánicos y térmicos a medida que se ajustan los controles en la exploración. Cuatro son los índices de efectos biológicos que controla el

equipo. Los índices están basados en modelos matemáticos y cada uno de ellos está normalizado de manera que el potencial de efecto biológico se vuelve más significativo a medida que el índice alcanza un valor de 1,0 ó mayor.

1) Un índice mecánico (IM) indica el potencial de un posible inicio de cavitación transitoria en el tejido.

2) Índice térmico de tejido blando (TIS) se utiliza como un indicador del potencial de generación de calor dentro de tejidos blandos. Es el indicador térmico más utilizado.

3) El índice térmico óseo (TIB) se utiliza como un indicador del potencial de generación de calor en el foco del haz al enfocar en un hueso o cerca de un hueso que es adyacente a un tejido muy sensible. Este índice cumple la función de indicador térmico para exámenes fetales del segundo y tercer trimestre o exámenes cefálicos neonatales transfontanelares.

4) El índice térmico del hueso craneal (TIC) se utiliza como un indicador del potencial de generación de calor en el campo cercano cuando el haz atraviesa un hueso en la superficie como es el caso de aplicaciones craneales para adultos o pediátricas.

Los niveles máximos de salida acústica que ofrece la sonda utilizada en las exploraciones se muestran en la tabla 10.

**TABLA 10: Índices mecánico y térmico que se pueden obtener con la sonda de nuestro equipo**

MODO	MI	TIS/TIB Scan	TIS Sin scan	TIB Sin scan	TIC
Modo B	0,3	<0,1	-	-	<0,1
Modo M	0,2	-	<0,1	<0,1	<0,1
Modo B/M	0,3	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
Doppler de onda pulsada	0,2	-	0,5	2,0	1,0
B/Doppler de onda pulsada	0,3	0,5	0,5	2,0	4,8
B/Doppler de codificación color	0,5	1,0	-	-	1,4
B/Doppler de codificación color/Doppler de onda pulsada	0,5	1,0	1,0	2,0	2,4
Modo M/Modo M color	0,5	-	1,0	1,0	1,4
Codificación color con Doppler M	0,5	1,0	1,0	1,0	2,8

En nuestro servicio, se procura en cada exploración mantener la exposición a la radiación al nivel mínimo necesario durante el menor tiempo posible para obtener la información diagnóstica, siguiendo el principio “ALARA” (As Low As Reasonably Achievable); si por necesidad de la exploración se emplea una frecuencia de ultrasonidos elevada y la salida acústica indica valores mayores de "1", el ecografista trata de reducir el tiempo de exposición y congelar la imagen lo más pronto posible.

### C) Obtención de las señales Doppler

La OVF procedente de la arteria umbilical se intentó obtener, en primer lugar, en el tercio proximal de la inserción placentaria y si aquí no era posible, se obtuvo de asa libre, lo más cercana a la inserción placentaria, procurando que la dirección del flujo y el volumen de muestra tuvieran siempre un ángulo menor de 30°. Se actuó así dado que están descritas variaciones en la resistencia vascular a lo largo del cordón umbilical (44-47, 52).

La OVF de la arteria cerebral media se obtuvo localizando el plano de corte en el que habitualmente se mide el diámetro biparietal (DBP), y desplazando el transductor hacia la base del cráneo y situándolo en plano paralelo al anterior, se identifican las fosas craneales anteriores, medias y posteriores. La arteria cerebral media se visualiza como una estructura pulsátil paralela al ala mayor del esfenoides, situada entre la fosa cerebral anterior y la media. La OVF se obtuvo de la arteria más próxima al transductor en su tercio medio (135). En este estudio la circulación fetal ha sido estudiada con eco Doppler pulsado con sistema triplex de codificación color que nos ha permitido la visualización del vaso y el registro de la OVF simultáneamente. El mapa color dibuja la topografía vascular fetal, lo que permite mejorar el ángulo de insonación del vaso estudiado y el registro, mediante Doppler pulsado, del punto de máxima intensidad de color acortando el tiempo de exploración.

El registro de la OVF en el ductus venoso se obtuvo en su origen inmediatamente después de la bifurcación de la vena umbilical intrahepática (139).

El estudio Doppler de los vasos fetales se realizó en ausencia de movimientos fetales, con el menor ángulo de insonación posible y cuando la frecuencia cardíaca fetal fue normal, ya que todas estas eventualidades imprimen modificaciones a la forma de la OVF (45- 53).

### D) Procesamiento de las señales Doppler

#### **Análisis de la señal**

De cada vaso estudiado se registraron una media de 6 ondas consecutivas. Se calculó la onda promedio de, como mínimo, 3 ondas consecutivas que resulta de la

suma de las diversas velocidades y de dividir las por el número de ondas consideradas. A mayor número de ondas medidas, menor es el error intraobservador (47).

Las mediciones se realizaron directamente en el monitor, sobre la curva espectral (OVF). Así se obtuvieron diversas velocidades en los vasos arteriales y venosos:

- S: Velocidad en el pico sistólico.
- D: Velocidad al final de la diástole.
- M: Velocidad media de todo el ciclo.

En el Ductus Venoso, además del pico sistólico (S) y la velocidad media (M), se obtuvieron:

- E: Velocidad telesistólica
- D: Velocidad protodiastólica
- a: Velocidad telediastólica o de la contracción auricular.

#### **Cuantificación de la señal: índices velocimétricos**

En el estudio semicuantitativo de las ondas registradas se utilizaron los siguientes índices velocimétricos (27-30):

- Índice de Pourcelot o de resistencia:  $IR = S-D/S$
- Índice de pulsatilidad:  $IP = S-D/M$
- Índice de resistencia del ductus venoso:  $IR = S-a/S$
- Índice de pulsatilidad venosa:  $IP = S-a/M$

### 3.2 2.2. METODOLOGIA DE ESTUDIO DE LA VENA UMBILICAL

La velocidad del flujo de un fluido en un tubo redondo depende de la viscosidad del fluido, de la diferencia de presión y de las dimensiones del tubo. El físico francés J. L. Poiseuille (1799-1869), interesado en la física de la circulación sanguínea (y por quien el “poise” recibe ese nombre), determinó de qué manera afectan estas variables a la velocidad del flujo de un fluido incompresible que sufre un flujo laminar en un tubo cilíndrico (277). Su resultado, conocido como la ECUACION DE POISEUILLE, es el siguiente:

$$Q = \frac{\pi R^4 (P_1 - P_2)}{8\eta L}$$

donde R es el radio interior del tubo, L su longitud,  $P_1 - P_2$  la diferencia de presión entre los extremos,  $\eta$  es la viscosidad, y Q el gasto volumétrico de fluido ( el volumen de fluido que fluye por un punto dado en la unidad de tiempo).

Para un flujo laminar estable de un fluido en un tubo cerrado (no necesariamente uniforme), la ECUACION DE CONTINUIDAD afirma que el gasto de masa, que es el producto de la densidad del fluido, la velocidad del flujo y el área de la sección transversal del tubo es la misma en todos los puntos del tubo:

$$\rho A v = \text{constante}$$

De la ecuación de Poiseuille y la ecuación de continuidad, se deduce la fórmula que nos permite obtener el flujo sanguíneo venoso a partir de la velocidad media de la sangre y el área de sección del vaso:

$$F = A V$$

$$F = \pi R^2 V$$

Donde  $A$  es la sección de la vena umbilical,  $R$  es el radio de la vena, y  $V$  es la velocidad media de la sangre en la vena umbilical.

Por tanto, para calcular el flujo sanguíneo venoso umbilical, necesitamos medir el radio de la vena umbilical y la velocidad media del vaso. Para obtener dichas medidas hemos seleccionado un asa libre de cordón umbilical y ampliado la imagen a máximo aumento con el fin de evitar el mayor número posible de errores.

### **3.2.1 2.2.1. Parámetros biométricos de la vena umbilical**

#### **3.2.1.1 2.2.1.1. Diámetros de la vena umbilical:**

Seleccionada el asa libre de cordón, se ha realizado en los tres grupos de pacientes la medida de todos los posibles diámetros de la vena umbilical, a partir de los que se obtendrán los distintos radios del vaso.

Con la imagen a gran aumento, se colocan los calípers en los extremos comprendidos entre la luz del vaso tanto en corte transversal como en corte longitudinal. Esto permite la obtención de 2 diámetros en el corte transversal (diámetros transversos) y 1 diámetro en el corte longitudinal (diámetro longitudinal). (Figura 3.14).

La medición de alguno de los diámetros presenta una gran variabilidad en sus resultados, tal es el caso del diámetro obtenido en corte longitudinal, por lo que se hace imprescindible validar el método ecográfico de medida del diámetro de la vena umbilical para saber cuál es el más apropiado para utilizarlo en el cálculo del flujo venoso.

#### **3.2.1.2 2.2.1.2 Radios de la vena umbilical:**

Se obtuvieron los radios de la vena a partir de todos los diámetros medidos (Fig. 3.14), teniendo en cuenta que el radio es la mitad del diámetro.

### **3.2.2 2.2.2. Parámetros velocimétricos de la vena umbilical**

La aparición de un flujo pulsátil en la vena umbilical es extremadamente infrecuente y ocurre en fases muy avanzadas del deterioro tras la exposición continuada a la hipoxia. Este es un signo (junto con el flujo invertido en el ductus) que se ha interpretado como de inminente fallo ventricular y muerte perinatal (262-265). Cuando aparece este patrón de flujo venoso, se puede obtener directamente en el monitor, sobre

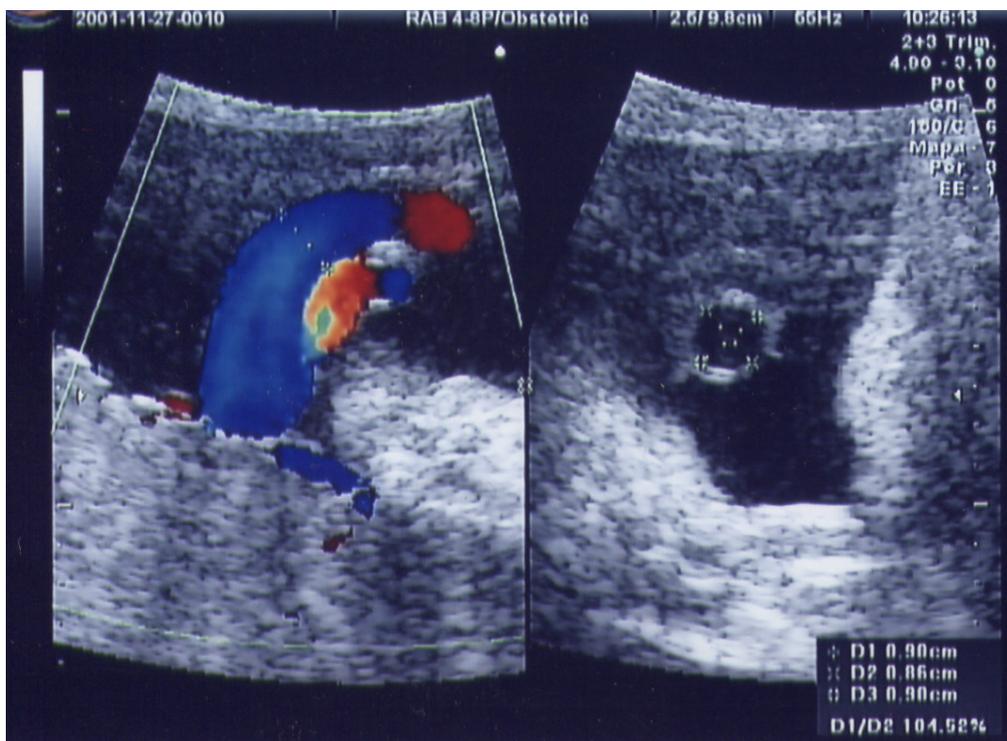
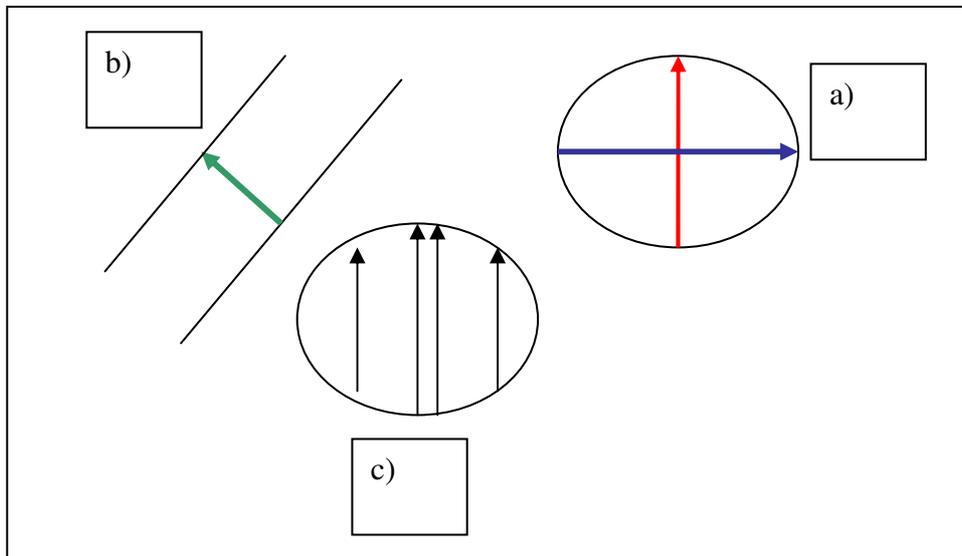
la curva espectral (OVF) la medida de las velocidades sistólica (S), diastólica (D) y media (M).

En el presente estudio, no se ha observado el patrón de flujo pulsátil de la vena en ninguna de las exploraciones realizadas. En la mayoría de las ocasiones, la velocidad de la vena umbilical presenta un patrón no pulsátil, con un flujo venoso uniforme. En este caso, se realiza la medida sobre la curva espectral de velocidades que ya no pueden catalogarse exactamente como sistólica, diastólica y media. Hablamos, entonces de una velocidad MAXIMA (VMax), MINIMA (VMin) y MEDIA (VMed). (Figura 3.15).

Para obtener la OVF de la vena, se pretende en todo momento mantener un ángulo de insonación  $< 30^\circ$ , es decir, prácticamente paralelo al eje longitudinal del vaso y con el volumen muestra abarcando toda la luz del vaso. De esta forma se evita la subestimación del valor final de la velocidad (Figura 3.15).

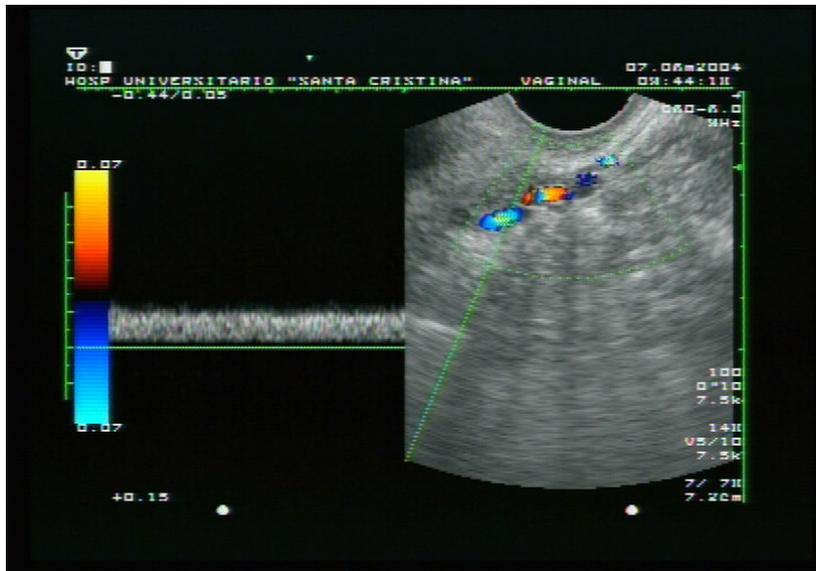
Los diámetros y radios de la vena umbilical se expresan en milímetros (mm), y las velocidades en centímetros por segundo (cm/s).

**Figura 3.14:** a) Medición de dos diámetros de la vena umbilical en corte transverso (en rojo diámetro transverso 1 o DT1 y en azul diámetro transverso 2 o DT2; b) diámetro en corte longitudinal (DL). Se manifiesta la enorme variabilidad que se puede obtener en las medidas de los diámetros en corte longitudinal (c).

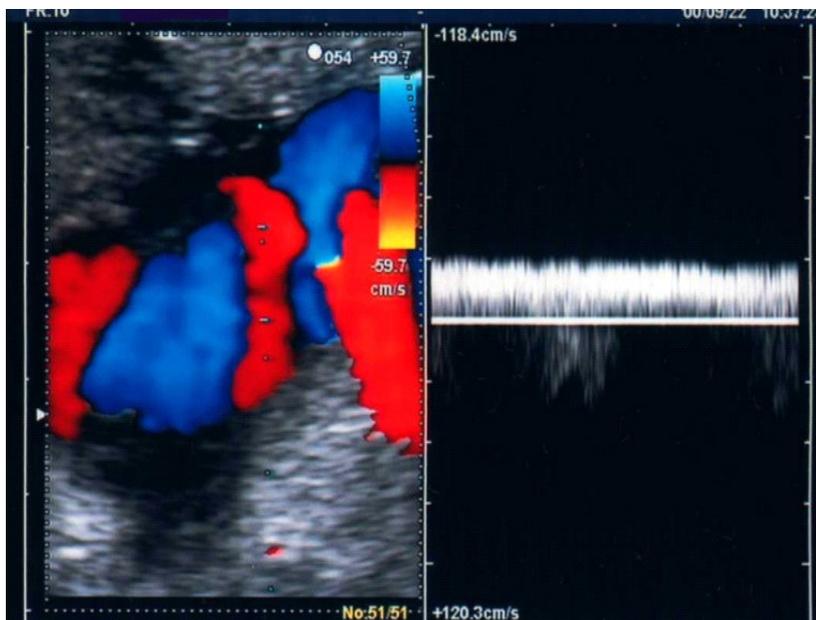


*Figura 3.15: OVF de la vena umbilical donde obtenemos la velocidad máxima, media y mínima (a), y ángulo de insolación <math>< 30^\circ</math> (b).*

a)



b)



### **3.3 2.3. OTROS METODOS DE CONTROL DE BIENESTAR FETAL**

En los fetos con problemas de crecimiento, así como en otras patologías, existen otras pruebas diagnósticas que se utilizan de rutina y que sirven para controlar el bienestar fetal. En nuestro estudio, se llevaron a cabo en todas las gestaciones, como exámenes complementarios, que en el caso de los fetos con CIR, determinaron en ocasiones la finalización del embarazo.

#### **3.3.1 2.3.1. Registro cardiotocográfico basal (RCTB):**

En la exploración fue utilizado un equipo HEWLETT PACKARD 8041-A provisto de un transductor de ultrasonidos para la obtención de la frecuencia cardíaca fetal externo y de un electrodo para el registro interno. Las contracciones uterinas y los movimientos fetales fueron registrados mediante un tocodinamómetro aplicado a la pared abdominal. Los movimientos fetales fueron también confirmados por la madre.

##### a) Técnica de exploración:

La cardiotocografía se realizó estando la gestante acostada y preferiblemente en decúbito lateral izquierdo o posición de semi-Fowler.

La duración de la exploración se prolongó hasta que se alcanzaron los criterios de reactividad, más adelante expuestos, con un tiempo medio de exploración de 30 minutos.

##### b) Indicación de la exploración

En el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Santa Cristina de Madrid, se emplea la cardiotocografía, como método de vigilancia fetal, de una forma sistemática tanto en las gestaciones normales como en aquellas catalogadas de "alto riesgo" obstétrico. En las exploraciones normales se realiza una única exploración en la semana 40 de gestación y por supuesto la monitorización intraparto.

En las gestaciones de "alto riesgo" se comienza los controles cardiotocográficos entre las 28-32 semanas de gestación.

En las gestaciones del grupo CIR se inició la vigilancia cardiotocográfica en el momento en que se realizó el diagnóstico de "sospecha" continuando periódicamente hasta la terminación de la gestación y posteriormente intraparto.

c) Valores de la cardiotocografía

a) Test no estresante o NST

Se siguieron los criterios de reactividad de Schifrin (278) que consideran un NST reactivo cuando, al menos, hay dos aceleraciones con una amplitud mínima de 15 latidos/minuto y una duración mínima de 15 segundos asociadas a movimientos fetales o contracciones en un periodo de 10 minutos o en los primeros 40 minutos del test. El NST se consideró no reactivo cuando al final de los 40 minutos no se evidenciaron aceleraciones según los criterios descritos anteriormente.

Se define DIP II como la desaceleración de la frecuencia cardiaca fetal que comienza tardíamente respecto de la contracción uterina y que recupera la línea de base después de que la contracción haya terminado; su desfase es de +15 a +64 segundos (279).

b) RCTB o registro intraparto

Los trazados cardiotocográficos que se consideraron indicativos de sufrimiento fetal biofísico fueron: las desaceleraciones tardías o DIPs II, bradicardia prolongada, desaceleraciones variables intensas y continuadas, disminución de la variabilidad por debajo de 5 ppm o desaparición de la misma, trazado sinusoidal y taquicardia importante con disminución de la variabilidad (280,281).

### **3.3.2 2.3.2. Índice de líquido amniótico (ILA)**

La cantidad o índice de líquido amniótico (ILA) se midió en cada exploración mediante la técnica de los 4 cuadrantes de Phelan (276). El abdomen materno se divide en cuatro cuadrantes y se calcula, con el transductor perpendicular a la columna vertebral materna, el espesor máximo de líquido amniótico (diámetro vertical) en cada cuadrante y la suma, en centímetros de los cuatro valores constituye el ILA. Una puntuación entre 5 y 20 se consideró normal, un ILA menor de 5; oligoamnios y según Phelan, se asocia significativamente con una mayor incidencia de meconio, sufrimiento fetal en el parto y Apgar bajo a los 5 minutos.

### 3.4 2.4. VALORACIÓN DEL RESULTADO PERINATAL

Se ha valorado el resultado perinatal en los 71 casos con sospecha ecográfica de CIR confirmada al nacimiento, (Tabla 8). Se han definido unos parámetros de resultado perinatal “obstétricos”, que informan del tipo de parto y su finalización y “fetales”, que hacen referencia a la situación fetal al nacimiento. Valorando todos los parámetros, se dividió el grupo CIR en dos subgrupos: CIR con resultado perinatal normal (RPN) y CIR con resultado perinatal adverso (RPA), éstos últimos con uno o varios de los siguientes parámetros alterados:

#### 3.4.1 2.4.1. Parámetros “obstétricos”

1. CIR con resultado perinatal normal (RPN): Hubo 36 casos de fetos con peso al nacimiento inferior al 10° percentil, pero que no tuvieron ninguna complicación perinatal, excepto la de ser pequeños.

2. Finalización urgente del parto (FUP) mediante cesárea por sospecha de riesgo de pérdida del bienestar fetal (RPBF). El RPBF se definió por NST repetidamente no reactiva, prueba de Pose positiva o cardiotocograma intraparto con deceleraciones tardías o Dips II, bradicardia prolongada, deceleraciones variables profundas y repetidas, disminución o desaparición de la variabilidad, trazado sinusoidal y taquicardia con disminución de la variabilidad. Hubo 26 casos en los que se dieron una o varias de estas circunstancias y, por tanto, se realizó cesárea urgente para finalizar el parto por sospecha de pérdida del bienestar fetal (278, 279, 280).

3. Parto pretérmino (PP), provocado por inducción del parto que, a su vez haya sido motivado por una o varias de las siguientes causas: cardiotocograma patológico, perfil biofísico fetal patológico o bien complicaciones obstétricas añadidas que traigan consigo la necesidad de terminar la gestación (preeclampsia, síndrome de Hellp, complicaciones de diabetes gestacional...). En este grupo encontramos un total de 41 casos. No se incluyeron en este grupo los partos pretérmino motivados por un trabajo prematuro de parto o por rotura prematura de membranas que no tuvieron complicaciones perinatales y/o finalización urgente del embarazo.

### 3.4.2 2.4.2. Parámetros “fetales”:

1. Test de Apgar menor de 7 a los 5 minutos del nacimiento (APGAR 5 < 7): Se registraron 11 casos de los que 10 ingresaron en la UCI neonatal con signos de depresión cardiorrespiratoria grave (275).

2. Reanimación neonatal mayor del tipo II (REA>2): hubo 21 fetos con CIR que necesitaron al nacimiento un tipo de reanimación mayor de 2.

3. pH en sangre arterial de cordón umbilical al nacimiento menor de 7,20 (pH < 7,20): Se registraron 24 casos de los que la mayoría no requirieron ingreso en UCI neonatal tras maniobras de reanimación pertinentes. 25 casos registraron un pH prepatológico (7,25 > pH > 7,20).

4. Ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) por acidosis metabólica o mixta u otras complicaciones neonatales graves (hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, leucomalacia periventricular o sepsis): Hubo 23 casos de ingreso motivado por una o varias de las causas anteriores (260, 275) dentro de las 24 horas siguientes al parto y 18 casos de ingreso en UCI a partir de las 24 horas siguientes al parto (en total 42 fetos requirieron ingreso).

Los fetos CIR que tuvieron un resultado perinatal adverso sufrieron una o varias de las complicaciones numeradas del 1 al 5 en los parámetros fetales y 2 y 3 en los obstétricos. En la tabla 11 se muestra la interacción de los parámetros de resultado perinatal.

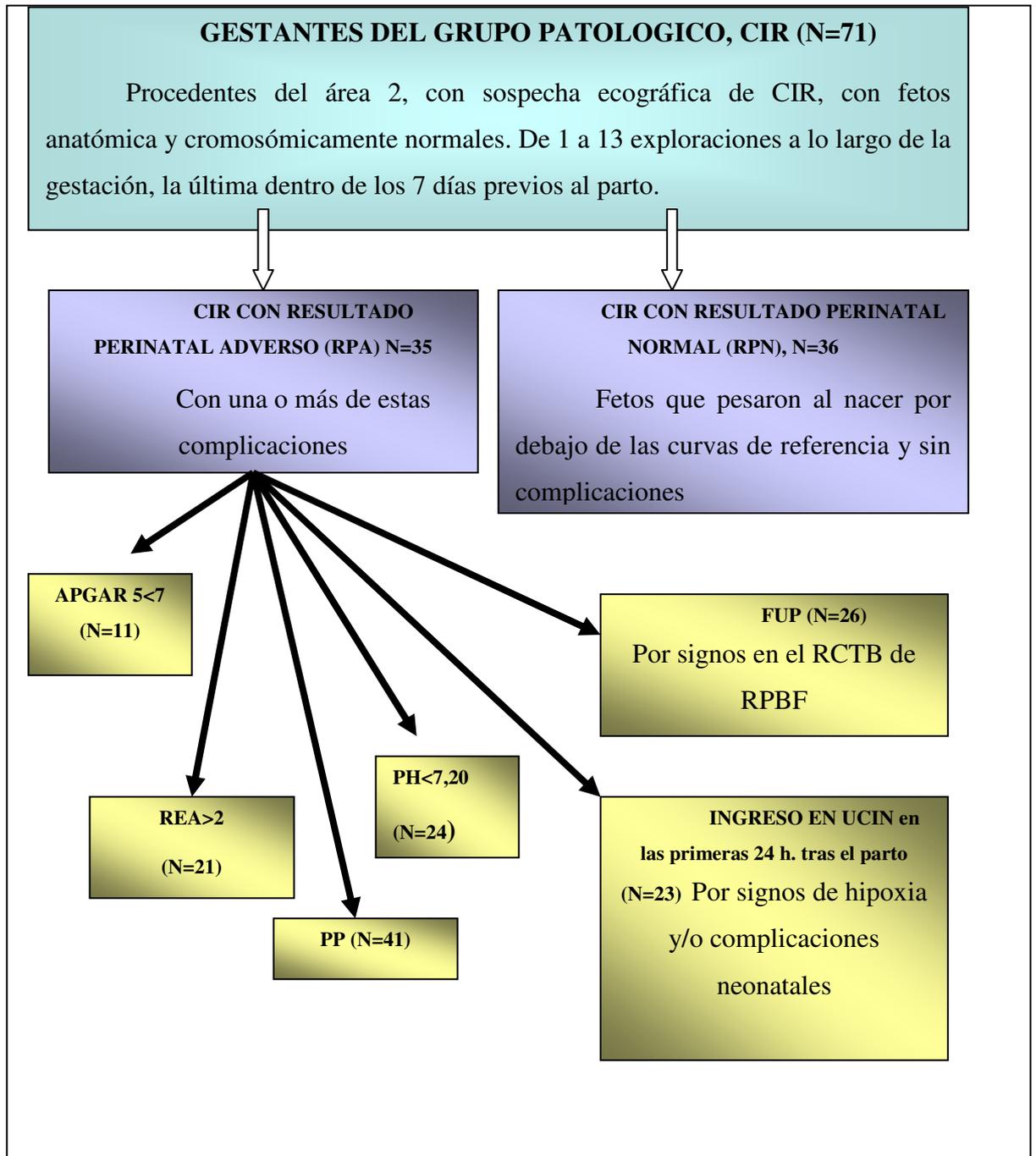
En el estudio que se llevará a cabo del flujo venoso umbilical como predictor del mal resultado perinatal en fetos con CIR, se han evaluado únicamente los factores “fetales”.

**TABLA 11: Interacción de los parámetros de resultado perinatal**

	<b>RPN</b>	<b>FUP</b>	<b>PP</b>	<b>A5&lt;7</b>	<b>REA&gt;2</b>	<b>PH&lt;7,20</b>	<b>UCI</b>
<b>RPN</b>	<b>36</b>	0	0	0	0	0	0
<b>FUP</b>	0	<b>26</b>	10	8	10	9	11
<b>PP</b>	0	10	<b>41</b>	11	10	8	11
<b>A5&lt;7</b>	0	8	11	<b>11</b>	9	6	10
<b>REA&gt;2</b>	0	10	10	9	<b>21</b>	15	15
<b>PH&lt;7,20</b>	0	9	8	6	15	<b>24</b>	15
<b>UCI</b>	0	11	11	10	15	15	<b>42</b>

Por tanto, de los 26 casos que tuvieron una finalización urgente del embarazo (FUP) 10 tuvieron, además, un parto pretérmino (PP), 11 ingresaron en UCIN, 8 tuvieron un Apgar al quinto minuto menor de 7 (A5<7) y 9 un pH en sangre arterial de cordón al nacimiento < 7,20 (pH<7,20). De los 41 casos de CIR que tuvieron un resultado de PP con las características antes mencionadas, 10 tuvieron, además una FUP, 11 ingresaron en UCIN, 12 tuvieron A5<7 y 8 un pH <7,20. De los 42 que ingresaron en UCIN, 11 tuvieron FUP, 11 PP, 10 A5<7 y 15 pH <7,20. De los 11 casos de A5<7, 8 fueron FUP, los 11 PP, 10 UCIN y 6 tuvieron un pH<7,20. De los 24 casos de pH <7,20, 9 fueron FUP, 8 PP, 15 ingresaron en UCIN y 6 tuvieron A5<7.

**TABLA 12: Parámetros de resultado perinatal en fetos con CIR**



## **3.5 2.5. EXPLORACIONES**

### **3.5.1 2.5.1. Número de exploraciones**

En el grupo control o normal se realizaron de 4 a 8 exploraciones por paciente ( $5,35 \pm 1,5$ ), totalizando 506 exploraciones en 99 pacientes. Cada exploración incluyó la valoración ecográfica y el estudio Doppler de los vasos descritos. Cada paciente tuvo un estudio cardiotocográfico ante e intraparto.

En el grupo CIR CONFIRMADO (71 pacientes) se realizaron exploraciones eco-doppler en 285 ocasiones ( $5,38 \pm 2,74$  exploración por paciente) con un mínimo de 1 y un máximo de 13 exploraciones por paciente en distintos momentos de la gestación y se ha podido realizar un estudio en los 71 casos, utilizando la exploración más cercana al parto.

### **3.5.2 2.5.2. Exploraciones Doppler**

Al inicio del estudio y para obtener la suficiente pericia en la recogida de datos velocimétricos, se desecharon las primeras exploraciones Doppler (aproximadamente 100 exploraciones), no así las biométricas que desde un principio fueron incorporadas al estudio.

#### A). Arteria umbilical:

La arteria umbilical se obtuvo en el 100% de casos estudiados, en 506 ocasiones en el grupo control y 164 en el grupo CIR.

#### B). Arteria cerebral media:

La arteria cerebral media se obtuvo en 112 ocasiones de 164, en el grupo CIR; en el 28,6% de los casos no fue posible. Las principales dificultades fueron las posiciones occípito anteriores y la cabeza muy encajada.

#### C). Ductus venoso:

Se obtuvieron 70 exploraciones válidas de 164 posibles (42,68 %), en el grupo CIR. Las dificultades fueron, además de los movimientos fetales, la contaminación de la onda de flujo ductal por otros flujos cercanos y más potentes como la vena cava inferior, la vena hepática derecha, la vena hepática izquierda, la vena umbilical intrahepática, la presión del flujo de la aurícula derecha y el hecho objetivable en la ecografía en modo B

de que el ductus, a veces y sobre todo en el tercer trimestre, se encuentra cerrado, o por lo menos, sin flujo apreciable, de manera fisiológica. Todo esto hace que el ductus venoso requiera de cierto entrenamiento y paciencia para obtener una OVF aceptable.

**D). Vena umbilical en asa libre de cordón:**

Al ser este parámetro el objeto de nuestro estudio, la medición se realizó en el 100% de casos (506) del grupo normal y 100% de casos del grupo CIR en los que se realizó estudio Doppler (157).

### **3.6 2.6. REGISTRO DE DATOS**

Los datos correspondientes a cada gestante estudiada se recogieron en una ficha diseñada a tal efecto (Figura 3.16).

a) Datos de filiación:

- Nombre y dos apellidos de la gestante
- Número de caso
- Número de historia clínica
- Fecha

b) Características individuales:

- Edad
- Fertilidad: nº de gestaciones previas, nº de abortos previos, nº de partos.
- Fecha de la última regla (FUR).

c) Patología gestacional intercurrente

d) Datos ecográficos de "tiempo real"

- Estática fetal
- Biometría fetal: Diámetro bipahetal (DBP), Perímetro cefálico (PC), longitud del fémur (LF), Perímetro abdominal (PA).
- Morfología fetal según la sistemática antes descrita.
- Cantidad de líquido amniótico cuantificado según el índice de los cuatro cuadrantes descrito por Phelan, y definiendo 3 categorías de cantidad de líquido

amniótico (276): Oligoamnios:  $< \text{ó} = 5$  cm de índice de líquido amniótico (ILA); Líquido amniótico normal:  $\text{ILA} > 5 - 20$  cm; Polihidramnios:  $\text{ILA} > 20$  cm.

- Localización y grado de madurez placentaria (210).
- Estudio de los DIAMETROS de la vena umbilical:
  - ✓ Diámetro de la vena umbilical (vu) en corte longitudinal (DL)
  - ✓ Diámetro de la vu en corte transverso (DT1)
  - ✓ Diámetro de la vu en corte transverso (DT2)
  - ✓ Diámetro transverso medio (media de los diámetros transversos) (DTM)
  - ✓ Radio de la vu en corte longitudinal (RL)
  - ✓ Radio de la vu en corte transverso (RT1)
  - ✓ Radio de la vu en corte transverso (RT2)
  - ✓ Radio transverso medio de la vu (RTM)

e) Estudio Doppler e índices velocimétricos.

En este apartado se recoge el estudio Doppler de la arteria umbilical, la arteria cerebral media, el ductus venoso, y la vena umbilical así como los distintos parámetros velocimétricos utilizados.

f) Parámetros velocimétricos:

- S: Frecuencia sistólica o velocidad sistólica..
- D: Frecuencia diastólica o velocidad diastólica.
- M: Frecuencia media o velocidad media.
- Vmax: Velocidad máxima de la vena umbilical.
- Vmed: Velocidad media de la vena umbilical.
- Vmin: Velocidad mínima de la vena umbilical.
- MitVmax: Velocidad media de la vu como mitad de la velocidad máxima
- E: Velocidad protosistólica del ductus venoso
- a: Velocidad de la contracción auricular del ductus venoso.
- IR: Índice de resistencia (para arteria y ductus)

- IP: Índice de pulsatilidad (para arteria y ductus)
- g) Datos y pruebas de bienestar fetal ante, intraparto y postparto:
  - Reactividad de la monitorización no estresante (NST).
  - Test estresante por contracción (POSE).
  - Comienzo del parto y edad gestacional real al parto.
  - Cardiotocograma antes del parto
  - Cardiotocograma intraparto
  - Tipo de parto e indicación
  - Peso y sexo del recién nacido
  - Test de APGAR al minuto y a los cinco minutos
  - Maniobras de reanimación del recién nacido
  - Ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales
  - Patología neonatal
  - pH en sangre arterial de cordón

**Figura 3.16: Ficha de recogida de datos**

**DATOS CLINICOS:**

-Nº de Historia:  
 -Nombre:  
 -Apellidos  
 -Edad (fecha de nacimiento)  
 -Antecedentes Personales:  
 -Antecedentes Familiares:  
 -Antecedentes Gineco-obstétricos:  
     M:      G:      A:      P:      TM:   /  
     FUR:        FPP:  
 -Enfermedad intercurrente con la gestación:

**DATOS ECOGRAFICOS:**

-Semana gestacional:

BIOMETRICOS	DOPPLER	VENA UMBILICAL
DBP	AU:   IR	DL
CC	IP	DT1
CA	ACM: IR	DT2
LF	IP	DTM
PFE	DV:   IR	Vmax
ILA	IP	Vmed
<b>TIPO PLACENTARIO</b>		Vmin

**DATOS DEL PARTO Y RN:**

INICIO	TIPO	SG	SEXO	PESO	APGAR	REA	PH	UCIN
espontáneo	<b>Eutócico</b>		<b>V</b>		<b>Min 1</b>	<b>0</b>		<b>SI</b>
inducido	<b>Cesárea</b>		<b>m</b>		<b>Min 5</b>	<b>I</b>		<b>NO</b>
	<b>Instrument</b>				<b>Min 9</b>	<b>II</b>		
						<b>III</b>		
						<b>IV</b>		

### **3.7 2.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

La investigación se ha llevado a cabo, es un estudio en un grupo de gestantes con CIR, cuyo diagnóstico se realizó durante el embarazo y se confirma al nacimiento y se sigue a estos fetos haciéndoles mediciones biométricas (DBP, PC, PA, LF y PFE) y del Doppler de la vena umbilical (así como de la arteria umbilical, cerebral media y ductus venoso). Como parte central del estudio, obtendremos el mejor modo de calcular el flujo sanguíneo venoso, a partir del estudio biométrico y velocimétrico de la vena umbilical.

Se han analizado las modificaciones del Doppler de la vena umbilical a lo largo del tercer trimestre de la gestación hasta el parto de cada gestante. En el momento del parto se ha clasificado a los recién nacidos por el resultado perinatal normal o adverso según unos criterios que se han establecido previamente (tabla 12) y también según el percentil obtenido en el peso al nacimiento.

Se evaluará el Doppler de la vena umbilical en el grupo CIR utilizando la exploración más cercana al parto en todos los casos y por otro lado utilizando todas las exploraciones realizadas a cada gestante con más de 4 exploraciones a lo largo del embarazo para valorar su evolución.

Se ha dispuesto también de un grupo de gestantes “normales”, con las que construir las curvas de referencia tanto biométricas como velocimétricas con sus límites de confianza en las dos desviaciones estándar de la media para cada variable estudiada.

#### **3.7.1 2.7.1. BASE DE DATOS**

Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó la aplicación “SPSS 11.0 for Windows” (SPSS Inc. 2000).

#### **3.7.2 2.7.2. TEST ESTADÍSTICOS**

Para el estudio de la predicción del resultado perinatal en el grupo con retraso de crecimiento intrauterino, se ha utilizado la última exploración antes del parto de cada una de las gestaciones con CIR.

Se utilizó como método estadístico el cálculo de la media aritmética y desviación estándar (DS) para la comparación de medias y la comparación de proporciones de los índices y variables evaluados.

La comparación múltiple entre los valores de las variables cuantitativas se efectuó por análisis de la Varianza (ANOVA).

La comparación múltiple entre los valores de las variables cualitativas se efectuó mediante análisis de “chi-cuadrado”

La comparación de medias de una muestra para dos variables dependientes en el tiempo se efectuó por "t de Student para muestras pareadas".

Para el estudio de la evolución del Doppler se utilizaron todas las exploraciones realizadas en cada una de las gestaciones

La relación entre las distintas variables y la tendencia de las mismas se estudió mediante regresión polinómica, obteniendo la ecuación de regresión y su recta o curva representativa. La relación lineal o, en su caso, cuadrática se constató por el coeficiente de correlación.

Todos los valores que aparecen por escrito en el estudio se expresan por su media y desviación estándar.

La significación se consideró estadísticamente aceptable cuando el valor de p fue menor 0,05.

Los parámetros estadísticos que se han tenido en cuenta para estudiar la reproducibilidad del método de medida del diámetro y la velocidad de la vena umbilical son:

- Diferencia media entre la primera y la segunda exploración y la desviación estándar (DIF. MED. + DS)
- Coeficiente de variación intraobservador (CV)
- Coeficiente de correlación intraclase (CCI)
- Intervalo de confianza para el CCI (IC CCI)

Las gráficas se han elaborado mediante la base de tratamiento gráfico "MS Excel", "MS Word", "MS Power Point" y el mismo programa estadístico "SPSS 11.0."

## IV. RESULTADOS

La descripción de los resultados se realizará de forma consecutiva, según los objetivos propuestos:

- Así, se expondrá en primer lugar el estudio de la reproducibilidad del método ecográfico de medida del flujo sanguíneo venoso umbilical en el tercer trimestre de la gestación humana. Se describirán los distintos parámetros estadísticos utilizados para estimar el diámetro (y radio) y la velocidad de la vena umbilical adecuados para utilizarlos en el cómputo del flujo sanguíneo de la vena umbilical. Para realizar dicho estudio, se han estudiado 60 gestantes del grupo normal, seleccionadas al azar, a las que se han realizado un total de 120 exploraciones (2 exploraciones consecutivas a cada paciente).

- Una vez estudiada la reproducibilidad del método ecográfico de medida del flujo sanguíneo, se podrá llevar a cabo la consecución del segundo objetivo: construir las curvas de referencia del flujo venoso umbilical normal en el tercer trimestre de la gestación. Se expondrán las tablas y curvas del diámetro y radio de la vena umbilical (expresado en mm), las tablas y curvas de la velocidad media de la vena umbilical (expresado en cm/s) y por último, las tablas y curvas del flujo sanguíneo, expresado en ml/min y ml/min/Kg de peso fetal estimado.

- El tercer objetivo propuesto es el estudio de las diferencias en el Doppler de la vena umbilical entre el grupo normal y el grupo CIR. Para la consecución de este tercer objetivo, se ha realizado un estudio en el que se evalúa la última exploración eco-Doppler antes del parto de todas las gestaciones.

- En cuarto lugar, se expondrán los resultados obtenidos al estudiar longitudinalmente a 20 gestaciones con diagnóstico confirmado de CIR, con un mínimo de 4 exploraciones por paciente, a lo largo del tercer trimestre. Este estudio permite describir la evolución del Doppler en el grupo CIR a lo largo del tercer trimestre, incluyendo parámetros Doppler arteriales, así como el parámetro objeto de estudio: la evolución del Doppler de la vena umbilical en el tercer trimestre.

- Para evaluar, como quinto y último objetivo, la capacidad predictiva del flujo sanguíneo venoso umbilical en el resultado perinatal de fetos con CIR, se ha utilizado la última exploración antes del parto. Se estudiará la precisión del IR de la arteria umbilical y del flujo venoso umbilical en la predicción del mal resultado perinatal,

según los ya descritos, parámetros de resultado perinatal fetales (expuestos en el material y método, tabla 12).

#### **4 1. REPRODUCIBILIDAD DE LOS PARAMETROS ECOGRAFICOS PARA LA OBTENCION DEL FLUJO SANGUINEO VENOSO UMBILICAL EN EL TERCER TRIMESTRE DE LA GESTACION NORMAL**

Para estudiar la reproducibilidad del método ecográfico de media del flujo sanguíneo de la vena umbilical se han seleccionado al azar 60 gestantes en el tercer trimestre de la gestación normal, de 27 a 40 semanas (tabla 3). Se han realizado 2 exploraciones consecutivas a cada paciente (120 exploraciones), con un intervalo entre ellas de 5 minutos y una duración total de la exploración entre 5 y 10 minutos.

Como se expuso con anterioridad, se puede obtener el flujo venoso umbilical directamente a través de la medida de la sección y la velocidad media de la vena en un asa libre de cordón:

$$\Phi = \pi \times r^2 \times v$$

Donde  $\Phi$  es el flujo sanguíneo expresado en ml/min o ml/min/Kg; r es el radio de la vena umbilical y v es la velocidad media de la vena umbilical.

Revisada la literatura, se han encontrado distintas vías para obtener el flujo venoso a partir de parámetros de medida ecográficos. Estas vías vienen determinadas por la utilización de un diámetro u otro, y una velocidad u otra, de entre todos los diámetros y velocidades que son susceptibles de medida en la vena umbilical. (147-149 y 285 a 294)-

La variabilidad de las medidas ecográficas hace necesaria la determinación del diámetro y velocidad más adecuados para calcular el flujo sanguíneo.

Los parámetros estadísticos que se han tenido en cuenta para estudiar la reproducibilidad del método de medida del diámetro y la velocidad de la vena umbilical ya se expusieron con anterioridad en el material y método (test estadísticos) y son:

- Diferencia media entre la primera y la segunda exploración y la desviación estándar (DIF. MED. + DS)
- Coeficiente de variación intraobservador (CV)
- Coeficiente de correlación intraclase (CCI)
- Intervalo de confianza para el CCI (IC CCI)

## **4.1 1.1 Reproducibilidad del método ecográfico de medida del diámetro de la vena umbilical**

Para estudiar la reproducibilidad del método de medida del diámetro de la vena umbilical se han realizado las medidas de todos los posibles diámetros de la vena umbilical con eco-Doppler (Fig. 3.14), es decir, 3 diámetros:

- dos diámetros en corte transverso (DT1 y DT2)
- un diámetro en corte longitudinal (DL)

A partir de estos diámetros se puede obtener un cuarto:

- diámetro transverso medio o media de los dos diámetros transversos (DTM)

Las diferencias encontradas entre los distintos diámetros se resumen en la tabla 12.

### **4.1.1 1.1.1. Media y desviación estándar de los diámetros en el tercer trimestre (MEDIA $\pm$ DS)**

La media en mm del DTM en el tercer trimestre de la gestación normal es  $8,3 \pm 1$ . Los valores de los demás diámetros fueron:  $8,3 \pm 1,1$  para el DT1;  $8,2 \pm 1$  para el DT2 y  $7,6 \pm 1$  para el DL.

### **4.1.2 1.1.2. Coeficiente de variación (CV)**

El CV del DL fue de 11,8, inferior al del resto de diámetros. Los valores del CV en el resto de diámetros medidos fueron: 13,2 el DT1; 12,1 el DT2 y 12 el DTM.

### **4.1.3 1.1.3. Coeficiente de correlación intraclase e intervalo de confianza (CCI + IC)**

El DTM ha sido el diámetro con un CCI más cercano a 1: 0,83 (0,71-0,90). La diferencia con los otros diámetros fue mayor de 0,20: 0,66 (0,48-0,78) para el DT1; 0,65 (0,47-0,48) para el DT2 y 0,54 (0,32-0,70) para el DL.

### **4.1.4 1.1.4. Media de las diferencias (y desviación estándar) entre la primera y segunda exploración (DIF. MED $\pm$ DS)**

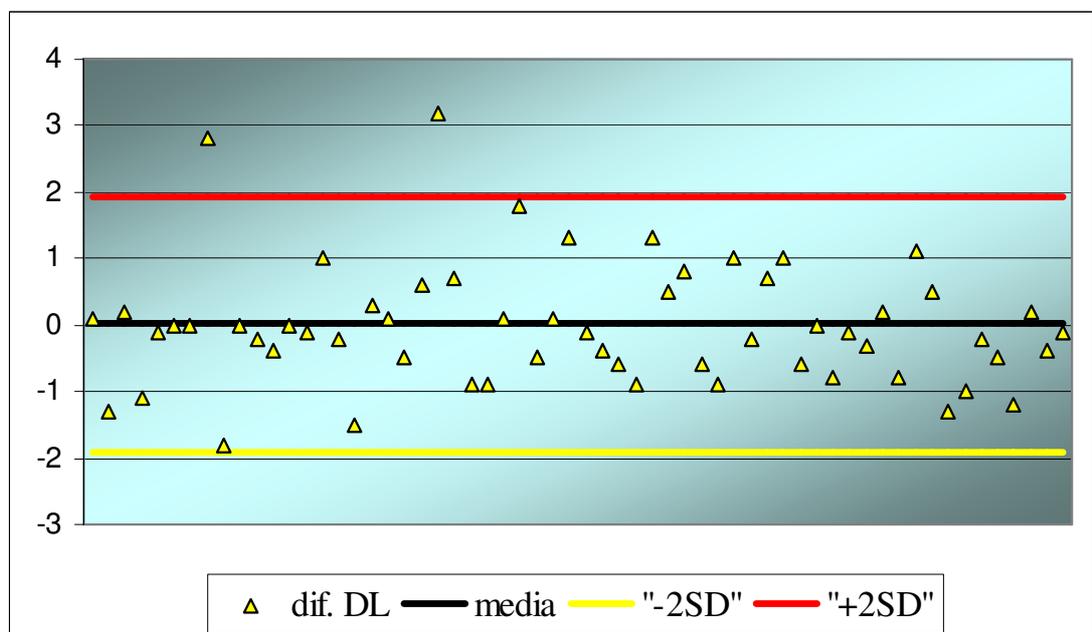
La menor diferencia media entre la 1ª y 2ª exploración se obtuvo en el DTM ( $0,02 \pm 0,76$ ), prácticamente cercana a 0. La DIF. MED para el resto de diámetros fue de  $0,12 \pm 0,95$  para el DT1;  $0,2 \pm 0,89$  para el DT2 y  $0,08 \pm 0,97$  para el DL.

La representación gráfica de la media de las diferencias para los 4 diámetros se resume en las figuras 4.1, 4.2 y 4.3.

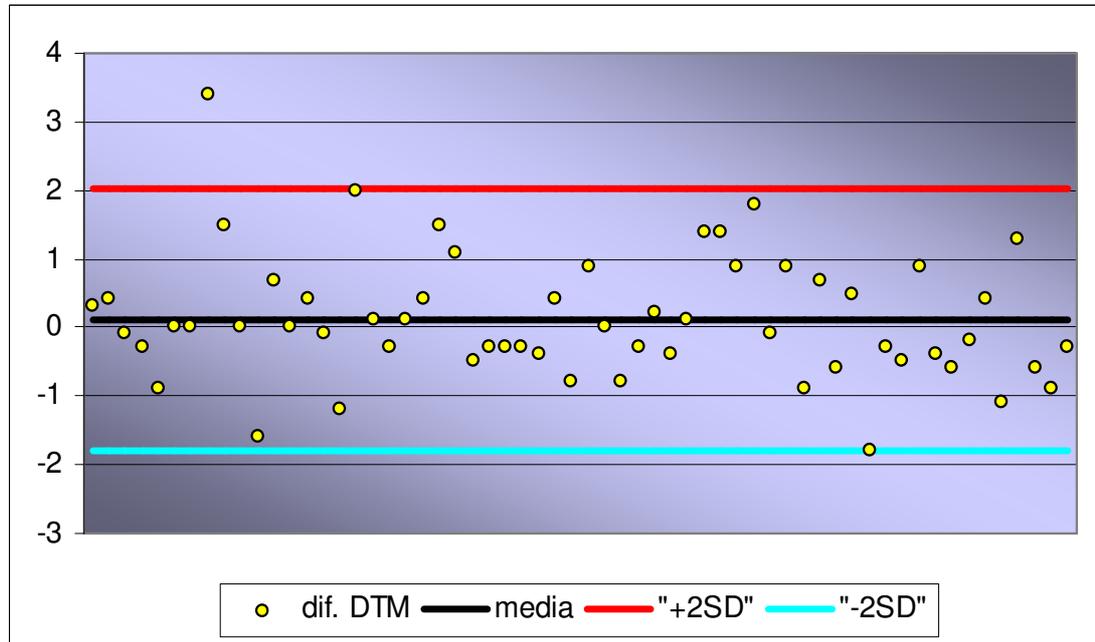
**TABLA 13: Reproducibilidad del método ecográfico de medida del diámetro de la vena umbilical**

DIAMETROS	MEDIA	DS	DIF.MED	DS	CV	CCI (IC)
DT1	8,3	1,1	0,12	0,95	13,2	0,12 (0,48-0,78)
DT2	8,2	1	0,2	0,89	12,1	0,65 (0,47-0,48)
DL	7,6	1	0,08	0,97	11,8	0,54 (0,32-0,70)
DTM	8,3	1	0,02	0,76	12	0,83 (0,71-0,90)

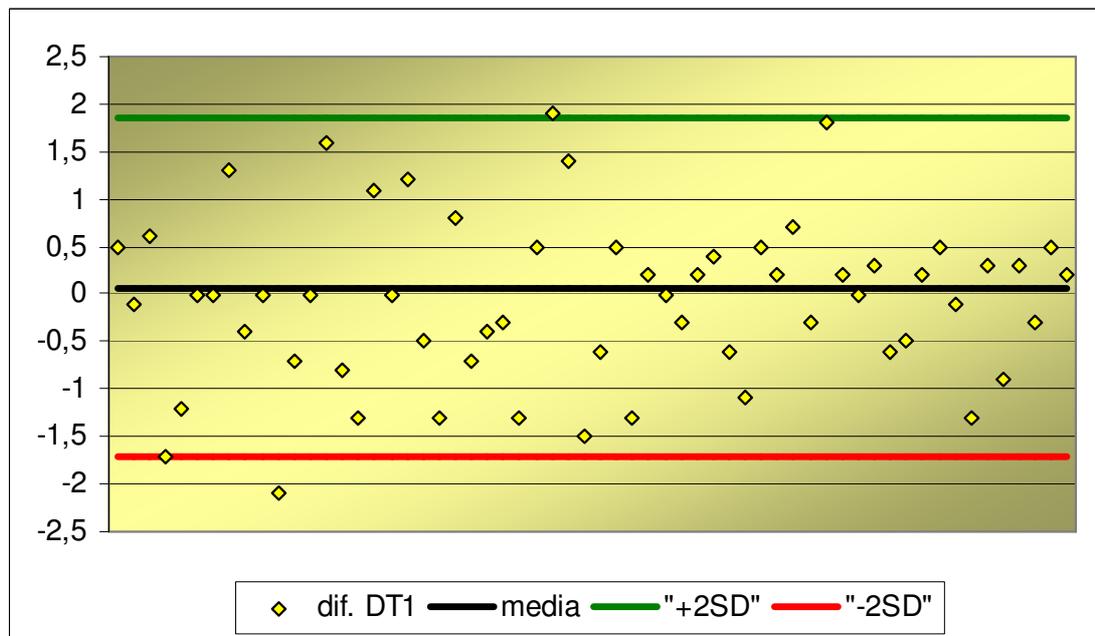
**Figura 4.1.: Media de las diferencias entre la primera y la segunda exploración en la medida del diámetro longitudinal (DL)**



*Figura 4.2.: Media de las diferencias entre la primera y la segunda exploración en la medida del diámetro transversal medio (DTM)*



*Figura 4.3.: Media de las diferencias entre la primera y la segunda exploración en la medida de un único diámetro transversal (DT1)*



## **4.2 1.2. Reproducibilidad del método ecográfico de medida de la velocidad de la vena umbilical**

Para estudiar la reproducibilidad del método ecográfico de medida de la velocidad de la vena umbilical se han medido todas las posibles velocidades directamente del análisis de la onda espectral:

- velocidad media de la vena umbilical (Vmed)
- velocidad máxima de la vena umbilical o sistólica (Vmax)
- velocidad mínima de la vena umbilical o diastólica (Vmin)

A partir de ellas es posible calcular una cuarta velocidad que ha sido utilizada por algún autor:

- velocidad media de la vena umbilical como mitad de la sistólica (Vmax/2)

La reproducibilidad de la técnica de medida de la velocidad de la vena umbilical se resume en la tabla 14.

### **4.2.1 1.2.1. Media y desviación estándar de la velocidad en el tercer trimestre (Media $\pm$ DS)**

La velocidad media (Vmed) obtenida directamente del análisis espectral de la onda presenta un valor medio expresado en mm en el tercer trimestre de  $16 \pm 2,8$ . Para las otras velocidades los valores medios fueron:  $18,5 \pm 3$  para la Vmax;  $14,1 \pm 2,6$  para la Vmin y  $9,1 \pm 1,9$  para la velocidad media obtenida como Vmax/2 usada por otros autores.

### **4.2.2 1.2.2. Coeficiente de variación de la velocidad de la vena umbilical (CV)**

El CV de la Vmax fue de 16,2; los valores encontrados del CV en las otras velocidades fueron similares: 17,5 para la Vmed; 18,4 para la Vmin y 20,8 para la Vmax/2 (mitad de la sistólica).

#### 4.2.3 1.2.3. Coeficiente de correlación intraclase e intervalo de confianza de la velocidad de la vena umbilical (CCI + IC)

El valor del CCI para la Vmed fue de 0,72 (0,55-0,81). Los valores encontrados en las otras velocidades fueron: 0,70 (0,53-0,81) para la Vmax; 0,66 (0,48-0,78) para la Vmin y 0,69 (0,53-0,81) para la Vmax/2.

#### 4.2.4 1.2.4. Media de las diferencias entre la primera y la segunda exploración y desviación estándar (DIF. MED ± DS).

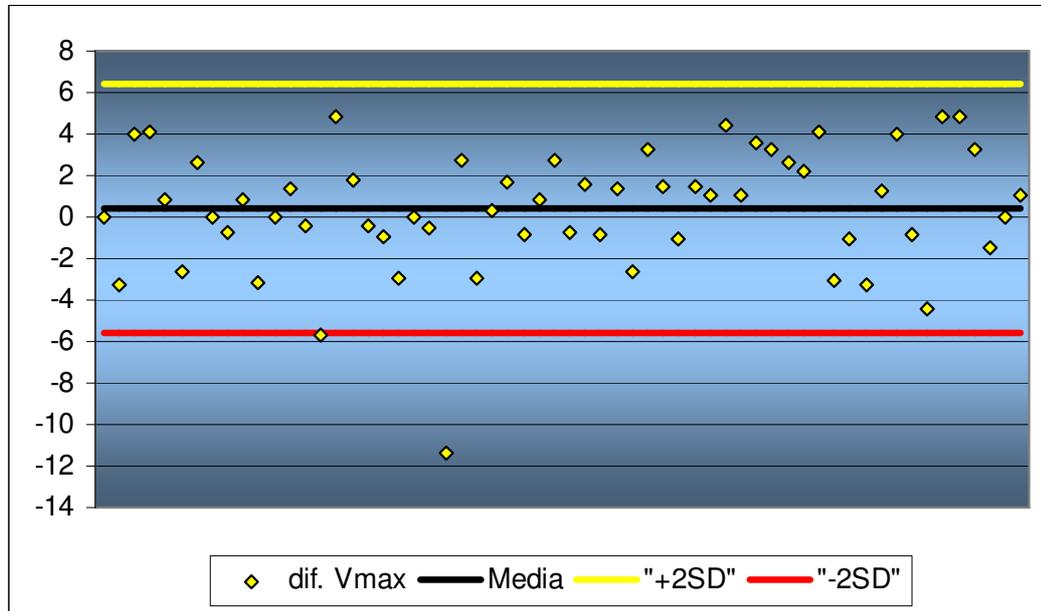
La diferencia media en la Vmed es  $0,01 \pm 2,4$ . Los valores encontrados en las demás velocidades son:  $0,42 \pm 2,9$  para la Vmax;  $0,09 \pm 2,4$  para la Vmin y  $0,21 \pm 1,4$  para la Vmax/2.

La representación gráfica de la media de las diferencias para las 4 velocidades se resume en las figuras 4.4, 4.5 y 4.6.

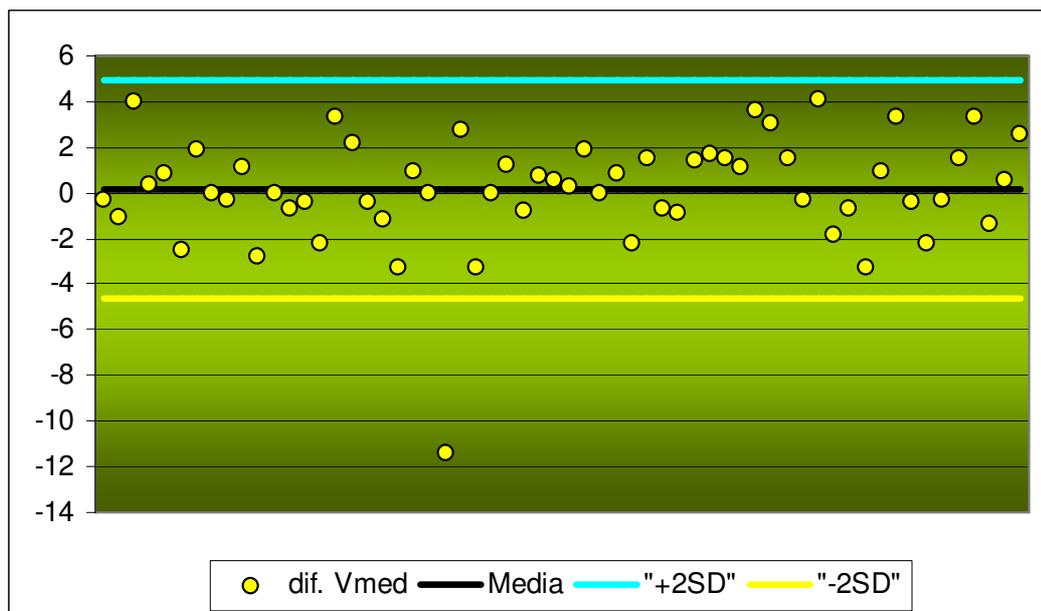
**TABLA 14: Reproducibilidad del método ecográfico de medida de la velocidad de la vena umbilical.**

VELOCIDAD	MEDIA	DS	DIF.MED	DS	CV	CCI (IC)
Vmax	18,5	3	0,42	2,9	16,2	0,70 (0,53-0,81)
Vmed	16	2,8	0,01	2,4	17,5	0,72 (0,55-0,81)
Vmin	14,1	2,6	0,09	2,4	18,4	0,66 (0,48-0,78)
Vmax/2	9,1	1,9	0,21	1,4	20,8	0,69 (0,53-0,81)

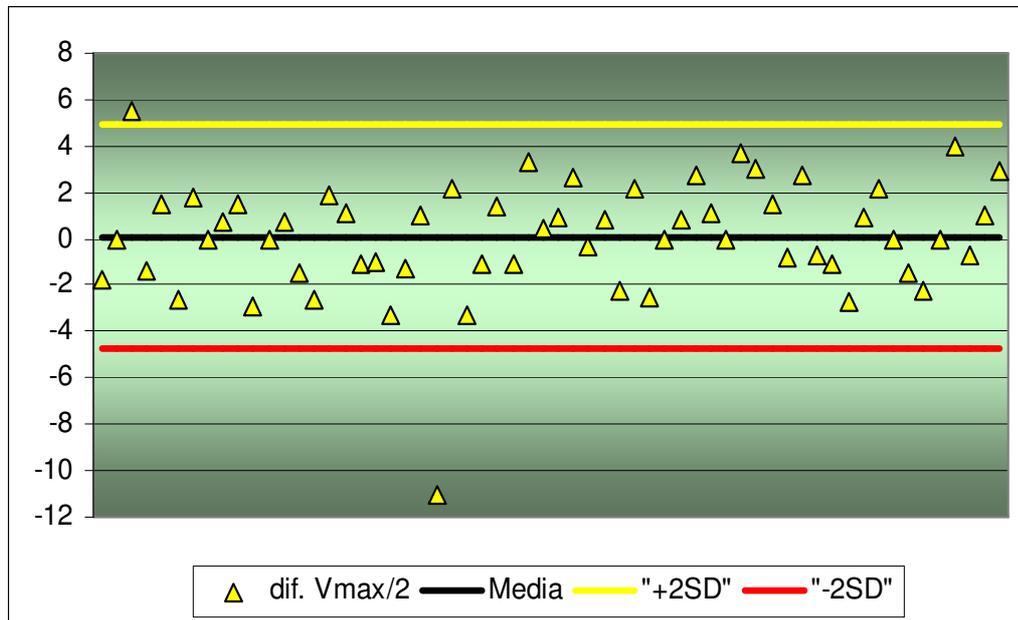
*Figura 4.4.: Media de las diferencias entre la primera y segunda exploración en la medida de la velocidad máxima (Vmax)*



*Figura 4.5.: Media de la diferencias entre la primera y segunda exploración en la medida de la velocidad media (Vmed)*



*Figura 4.6.: Media de las diferencias entre la primera y la segunda exploración en la medida de la  $V_{max}/2$  (mitad de la  $V_{max}$ )*



## 5 2. CURVAS DE REFERENCIA DEL FLUJO VENOSO UMBILICAL NORMAL EN EL TERCER TRIMESTRE

Analizados los parámetros estadísticos en las dos variables (diámetro y velocidad de la vena umbilical), el diámetro transversal medio (DTM) y la velocidad media obtenida directamente del análisis espectral de la onda de velocidad resultan ser el diámetro y velocidad más reproducibles. De este modo, el flujo sanguíneo venoso umbilical puede calcularse a partir de la fórmula:

$$F = \pi R_{TM}^2 V_{med}$$

Donde F es el Flujo venoso umbilical expresado en ml/min o ml/min/Kg;  $R_{TM}$  es el radio transversal medio obtenido a partir del DTM, expresado en mm y  $V_{med}$  la velocidad media de la vena umbilical, expresada en cm/s.

La conversión de las unidades para la expresión en ml/min se realiza multiplicando el valor obtenido por 60.

El flujo venoso umbilical y las respectivas curvas se desarrollarán a partir de esta fórmula.

La circulación fetoplacentaria se estudió en la vena umbilical, en un asa libre de cordón, asegurando un ángulo lo más agudo posible respecto del haz ultrasónico, para que la señal Doppler recogida en el volumen de muestra fuera lo más nítida posible. La señal Doppler de la vena umbilical se obtuvo en el 100% de las gestantes estudiadas.

La OVF de la vena umbilical se observa como un flujo anterógrado monofásico sin pulsaciones. Durante los movimientos respiratorios fetales se producen pulsaciones leves y la onda adopta una forma sinusoidal no sincrónica con la acción del corazón fetal. Es preciso distinguir estas pulsaciones de las halladas por algunos autores en fetos comprometidos, que son ondas regulares, cíclicas y sincrónicas con el flujo sanguíneo y que se corresponden con índices de resistencia elevados en la arteria umbilical (282,283). En los fetos normales, durante las últimas semanas del tercer trimestre, pueden detectarse ligeras pulsaciones de la vena umbilical en sincronía con la actividad del corazón (283).

Para estimar la evolución del flujo venoso umbilical a lo largo del tercer trimestre (27 a 40 semanas) se han construido las curvas y tablas de referencia del diámetro y velocidad de la vena umbilical (DTM y  $V_{med}$ ) normales utilizando para ello

una única exploración por paciente y homogeneizando el número de pacientes por semana gestacional.

### **5.1 2.1. Diámetro de la vena umbilical (Diámetro transverso medio o DTM)**

Se ha observado un progresivo aumento del DTM (expresado en mm) a lo largo de las semanas del tercer trimestre con valores medios que van de  $7,25 \pm 1,3$  en la semana 27 a  $8,38 \pm 1,3$  en la 40. El valor medio del DTM en el tercer trimestre fue de  $8,23 \pm 1$  mm. Los valores y la evolución del DTM se resumen en la figura 4.7.

### **5.2 2.2. Velocidad de la vena umbilical (Velocidad media o Vmed)**

La Vmed de la de la vena umbilical (expresada en cm/s) experimenta también un progresivo aumento a lo largo del tercer trimestre. Los valores ascienden desde el valor medio de  $14,95 \pm 1,7$  de la semana 27 a  $16,33 \pm 2,41$  en la semana 40.

El valor medio de la Vmed en el tercer trimestre fue de  $16,15 \pm 3,4$  cm/s. Los valores y la evolución de la Vmed se resumen en la figura 4.8.

### **5.3 2.3. Flujo venoso umbilical absoluto, en ml/min o FVU (ml/min)**

El FVU (ml/min) se calcula a partir del DTM y la Vmed. Este aumenta conforme progresa el tercer trimestre, porque existe un aumento en estas semanas tanto en el DTM como en la Vmed. Los valores medios del FVU (ml/min) van de  $381,03 \pm 154,14$  en la semana 27 a  $539,01 \pm 141,7$  en la semana 40. El valor medio del FVU (ml/min) en el tercer trimestre fue de  $524,98 \pm 180,81$ . Los valores medios y la evolución del FVU (ml/min) se resumen en la figura 4.9.

### **5.4 2.4 Flujo venoso umbilical específico, en ml/min/Kg de peso fetal estimado o FVU (ml/min/Kg)**

El peso fetal estimado (PFE) se ha calculado a partir de la fórmula de Hadlock del año 1985 (273), con la medida previa del DBP, CA y LF.

El FVU específico por unidad de peso fetal (ml/min/Kg) experimenta un progresivo descenso a lo largo del tercer trimestre de la gestación en relación inversamente proporcional a como lo hace el peso fetal estimado. Los valores medios del FVU (ml/min/Kg) van de  $314,40 \pm 116,32$  en la semana 27 a  $160,38 \pm 35,71$  en la semana 40. El valor medio del FVU (ml/min/Kg) en el tercer trimestre fue de  $227,62 \pm$

71,61. Los valores medios y la evolución del FVU (ml/min/Kg) se resumen en la figura 4.10.

En la siguiente tabla (tabla 15) se exponen las ecuaciones de regresión obtenidas en el tercer trimestre de la gestación normal para los parámetros de la vena umbilical analizados:

**TABLA 15: Ecuaciones de regresión de la velocidad media (Vmed), diámetro transverso medio (DTM), radio (RTM) y flujo sanguíneo de la vena umbilical (FVU) en el tercer trimestre de la gestación normal**

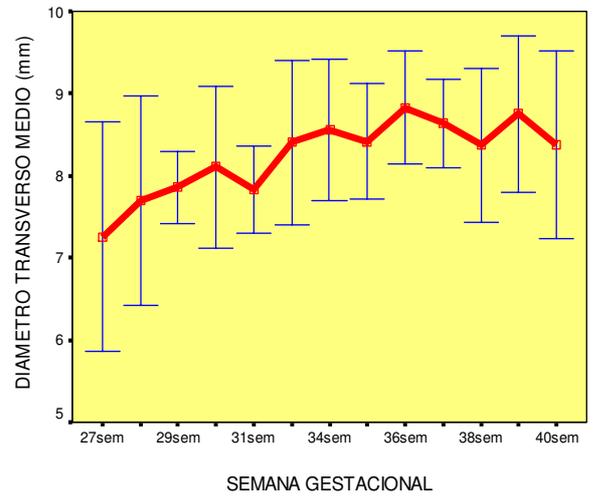
Parámetro	N	a	b	c	R	p
<b>Vmed</b>	99	96,710959	10,488124	0,225438	0,50	<0,001
<b>DTM</b>	99	7,4605064	0,9274236	0,067037	0,45	<0,001
<b>RTM</b>	99	1,8651266	0,2318559	0,046040	0,45	<0,001
<b>FVU (ml/min)</b>	99	16,385879	10,974276	2,522252	0,55	<0,001
<b>FVU (ml/min/kg)</b>	99	-1,093195	4,388371	0,424836	0,55	<0,001

**Figura 4.7.: Diámetro Transverso Medio de la vena umbilical (DTM): a) tabla del DTM; b) Media y SD; c) Nube y recta; d) Intervalo de confianza del 95%.**

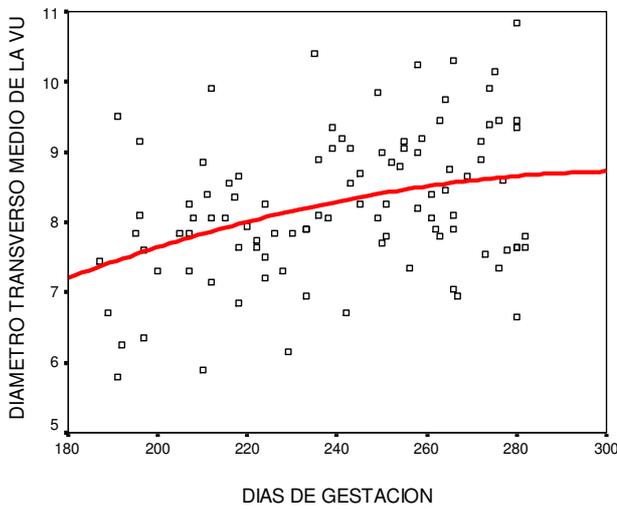
a)

Media					
SG	MEDIA	N	DS	L.MINIMO	L.MAXIMO
27sem	7,2583	6	1,3317	5,80	9,50
28sem	7,7000	5	1,0314	6,35	9,15
29sem	7,8600	5	,3543	7,30	8,25
30sem	8,1063	8	1,1858	5,90	9,90
31sem	7,8357	7	,5757	6,85	8,65
32sem	7,4429	7	,6754	6,15	8,25
33sem	8,4071	7	1,0826	6,95	10,40
34sem	8,5643	7	,9339	6,70	9,35
35sem	8,4143	7	,7614	7,70	9,85
36sem	8,8312	8	,8268	7,35	10,25
37sem	8,6389	9	,6990	7,80	9,75
38sem	8,3750	8	1,1177	6,95	10,30
39sem	8,7500	8	1,1301	7,35	10,15
40sem	8,3813	8	1,3688	6,65	10,85
Total	8,2330	99	1,0293	5,80	10,85

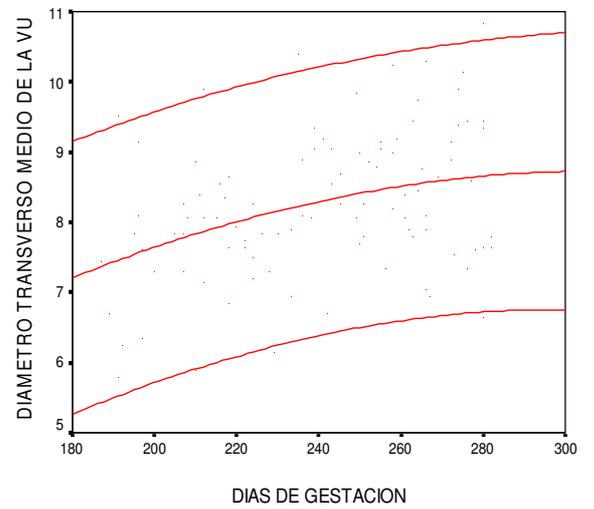
b)



c)



d)

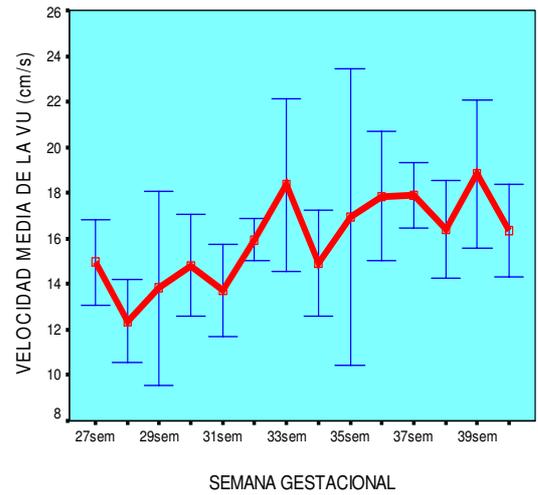


**Figura 4.8.: Velocidad media de la vena umbilical (Vmed): a) tabla de la Vmed; b) Media y SD; c) Nube y recta; d) intervalo de confianza del 95%.**

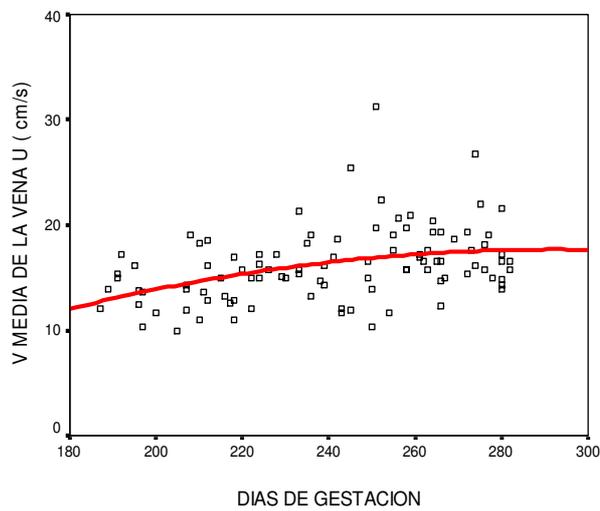
a)

VUVMED					
SG	MEDIA	N	DS	L.MINIMO	L.MAXIMO
27sem	14,950	6	1,778	12,1	17,2
28sem	12,380	5	1,441	10,3	13,8
29sem	13,820	5	3,434	9,9	19,1
30sem	14,813	8	2,676	11,0	18,5
31sem	13,729	7	2,181	11,0	16,9
32sem	15,943	7	,983	15,0	17,2
33sem	18,357	7	4,097	13,2	25,4
34sem	14,929	7	2,528	11,7	18,7
35sem	16,943	7	7,003	10,3	31,2
36sem	17,838	8	3,388	11,7	22,4
37sem	17,911	9	1,851	15,8	20,9
38sem	16,425	8	2,562	12,3	19,4
39sem	18,825	8	3,907	15,0	26,8
40sem	16,338	8	2,418	13,9	21,6
Total	16,151	99	3,497	9,9	31,2

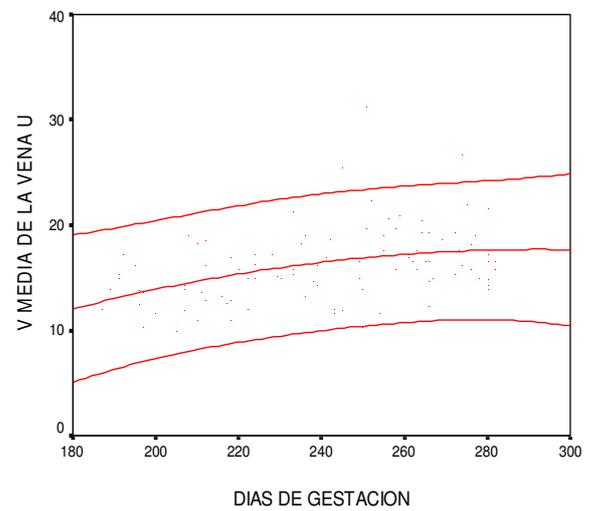
b)



c)



d)

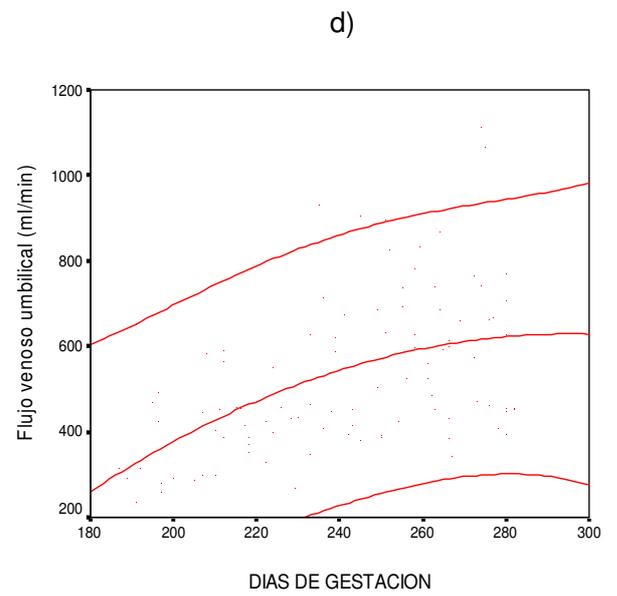
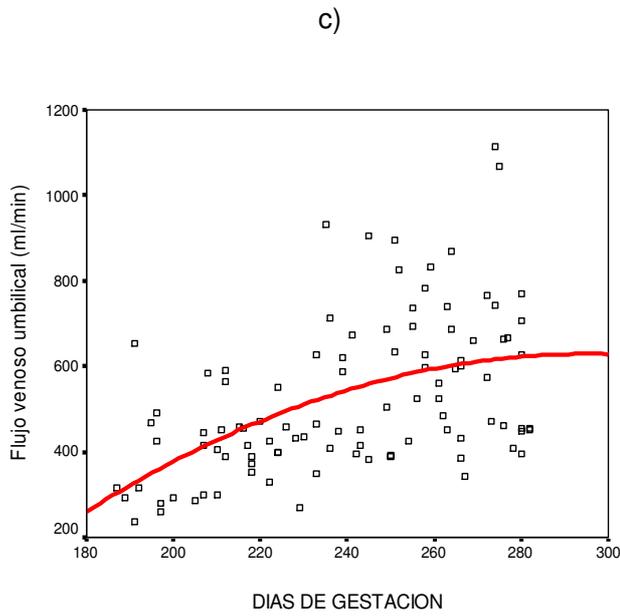
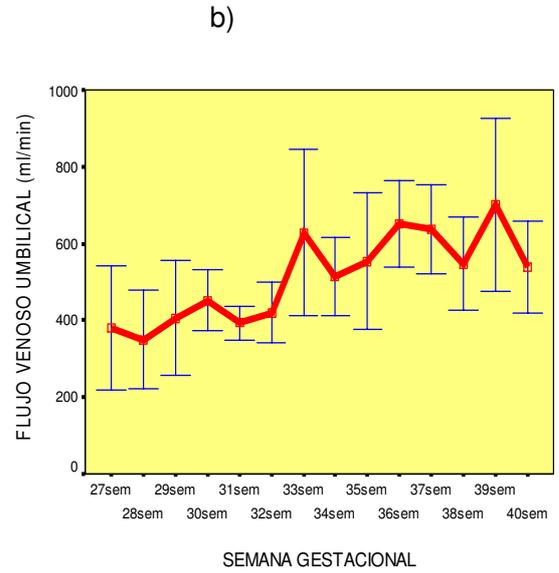


**Figura 4.9.: Flujo venoso umbilical (ml/min), FVU (ml/min): a) tabla del FVU (ml/min); b) Media y SD; c) Nube y recta; d) intervalo de confianza del 95%.**

a)

F2

SG	MEDIA	N	DS	L.MINIMO	L.MAXIMO
27sem	381,0389	6	154,1405	237,67	654,62
28sem	350,3068	5	103,3493	258,29	492,92
29sem	405,9278	5	121,0010	287,34	582,97
30sem	451,6668	8	93,6452	300,04	590,88
31sem	393,3144	7	47,0650	330,77	470,34
32sem	420,2059	7	84,5783	269,00	551,39
33sem	628,4544	7	234,1722	350,36	932,26
34sem	513,6610	7	111,2972	395,38	673,73
35sem	554,3535	7	193,7248	381,48	894,06
36sem	651,9952	8	134,5508	426,75	826,33
37sem	638,6189	9	150,9234	452,76	868,62
38sem	546,5383	8	146,1532	341,26	765,01
39sem	699,9633	8	268,5942	408,07	1115,35
40sem	539,0129	8	141,7010	394,17	770,72
Total	524,9831	99	180,8112	237,67	1115,35

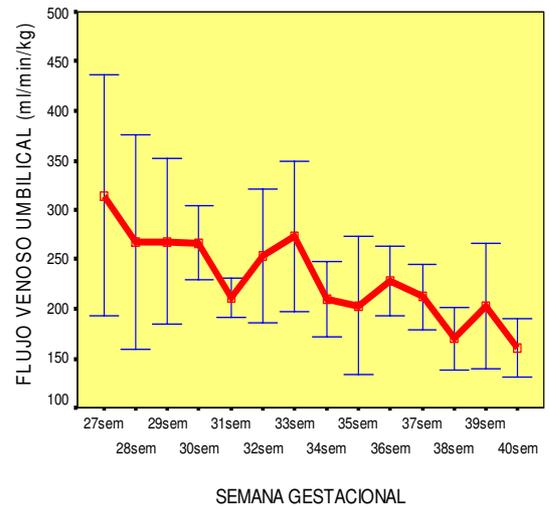


**Figura 4.10.: Flujo venoso umbilical (FVU) en ml/min/Kg: a) tabla del FVU (ml/min/kg); b) Media y SD; c) Nube y recta; d) intervalo de confianza del 95%.**

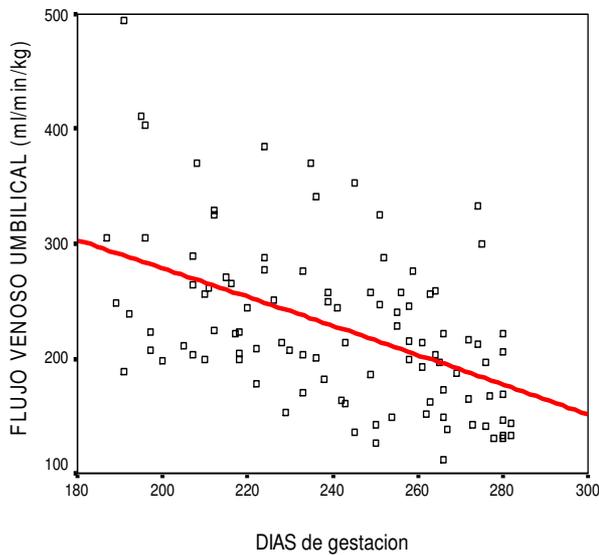
a)

FLUJO2					
SG	MEDIA	N	DS	L.MINIMO	L.MAXIMO
27sem	314,4055	6	116,3233	189,23	494,80
28sem	267,3799	5	87,0612	198,42	403,37
29sem	268,0742	5	67,6945	203,88	370,85
30sem	266,5272	8	44,5628	199,36	329,37
31sem	211,3936	7	20,8847	178,12	243,83
32sem	253,5254	7	73,7833	153,01	384,34
33sem	273,3920	7	82,5045	170,74	369,65
34sem	210,0291	7	41,6134	160,36	257,24
35sem	202,9203	7	75,3320	126,60	324,64
36sem	228,1687	8	41,8318	148,64	288,63
37sem	212,4388	9	43,3155	151,90	275,53
38sem	170,3209	8	37,9079	112,22	222,04
39sem	203,0631	8	75,9756	130,33	333,74
40sem	160,3889	8	35,7180	129,95	222,49
Total	227,6223	99	71,6176	112,22	494,80

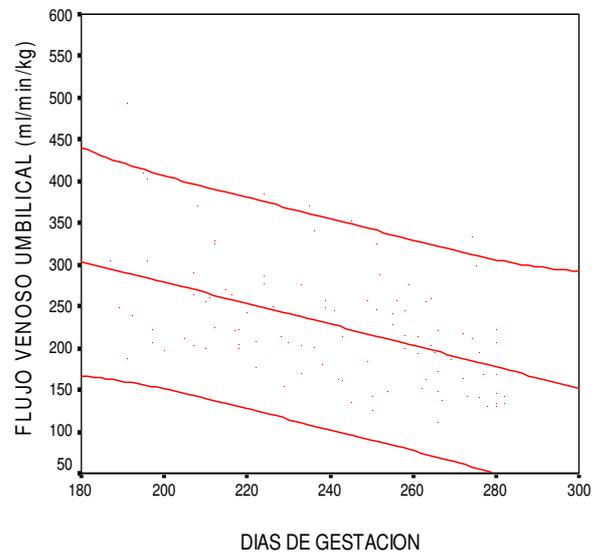
b)



c)



d)



## **6 3. ESTUDIO COMPARATIVO DEL FLUJO VENOSO UMBILICAL ENTRE LA GESTACION NORMAL Y LA GESTACION CON CIR**

Se han comparado dos grupos de pacientes: grupo NORMAL (formado por 99 gestantes) y grupo CIR (71 gestaciones con confirmación al nacimiento del diagnóstico ecográfico de sospecha de CIR). En un principio, se valoró la posibilidad de incluir en el estudio comparativo un tercer grupo de pacientes: grupo “SOSPECHA DE CIR” formado por gestantes con sospecha ecográfica de CIR que no obtuvieron confirmación al nacimiento. Dado que no se observaron diferencias significativas con respecto al grupo normal, se consideró este grupo como “falsos positivos” y no se incluyó en el estudio comparativo del Doppler venoso.

Se trata en total de 170 gestaciones en las que se ha evaluado la última exploración Doppler antes del parto (una exploración por paciente, 170 exploraciones). El tiempo medio entre esta última exploración y el parto fue de  $1,95 \pm 2$  días con un rango comprendido entre 6 horas y 5 días. La edad gestacional media de la última exploración antes del parto para los dos grupos fue:  $37,1$  semanas  $\pm 1,2$  en el grupo normal y  $35,2 \pm 3,9$  en el grupo CIR. No se han encontrado diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a esta variable, lo que permite llevar a cabo el estudio comparativo del Doppler, cuyos valores experimentan variaciones según la edad gestacional.

Definidas previamente las diferencias clínicas existentes entre los dos grupos de estudio (figura 3.13 y tabla 8), hemos clasificado los resultados comparativos obtenidos en tres apartados:

- Diferencias de la biometría ecográfica.
- Diferencias en el Doppler de la arteria umbilical.
- DIFERENCIAS EN EL DOPPLER DE LA VENA UMBILICAL.

### **6.1 3.1. Diferencias de la biometría ecográfica**

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en las variables biométricas: CA, y peso fetal estimado (PFE). Las diferencias no han sido significativas en el DBP y LF. Los resultados se recogen en la tabla 16 y figura 4.11.

**6.1.1 3.1.1 DBP:**

Las diferencias encontradas entre los dos grupos no han sido estadísticamente significativas ( $p>0,05$ ). El valor medio en el grupo normal ha sido  $85,9 \pm 7,9$  mm, con un rango entre 68,2 y 97,8. En el grupo CIR, el valor medio para el DBP ha sido  $84,7 \pm 5,5$  mm, con un límite mínimo de 69,4 y un máximo de 93,7.

**6.1.2 3.1.2. CA:**

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ( $p<0,05$ ). El valor medio de la CA en el grupo normal fue de  $295,1 \pm 34,6$  mm; el rango en este grupo fue de 224,1 a 352,6. En el grupo CIR, el valor medio fue de  $284,2 \pm 16,1$  y el rango osciló entre 202 y 367.

**6.1.3 3.1.3. LF:**

No hay diferencias significativas entre el grupo normal y CIR. El valor medio del grupo normal fue  $66,3 \pm 7,7$  y el rango: 48,2 a 82,7. En el grupo CIR, el valor medio fue de  $66,1 \pm 5,1$  y el rango osciló entre 50,8 y 75.

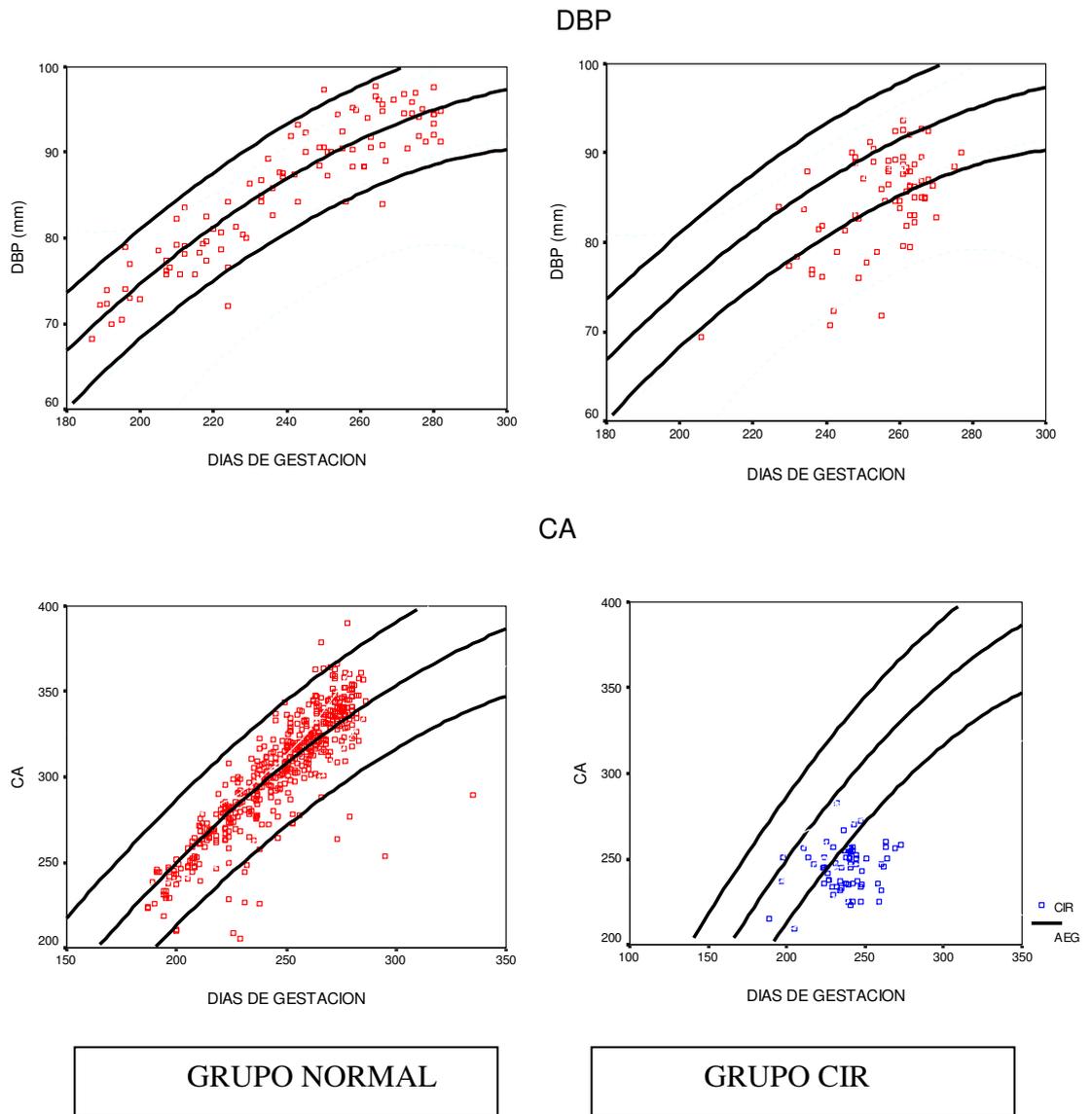
**6.1.4 3.1.4. PFE:**

Las diferencias encontradas han sido estadísticamente significativas entre el grupo CIR y el grupo normal. El valor medio del PFE en el grupo normal fue de  $2420,4 \pm 780,2$  gr y el rango: 1034 a 3959. En el grupo CIR el valor medio fue de  $1998,8 \pm 393,01$  y el rango osciló entre 871 y 2600.

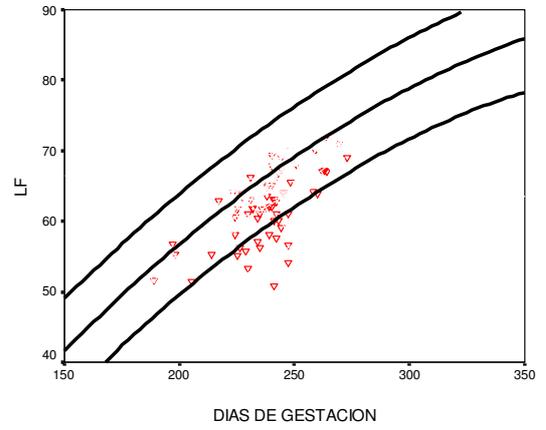
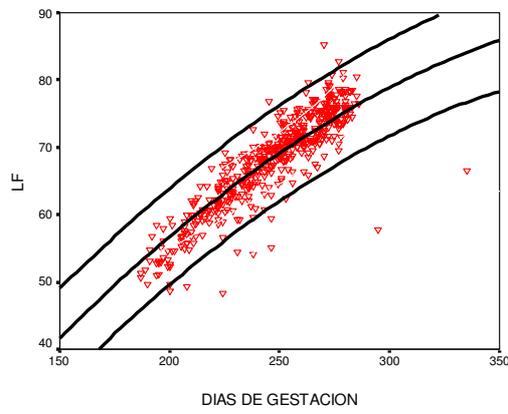
**TABLA 15: Diferencias de la biometría ecoráfica entre los grupos normal y CIR**

<b>VARIABLE</b>	<b>NORMAL(N=99) MEDIA ± DS</b>	<b>CIR (N=71) MEDIA ± DS</b>	<b>P</b>
<b>DBP</b>	85,9±7,9	84,7 ± 5,5	NS
<b>CA</b>	295,1 ± 34,6	284,2 ± 16,1	<0,05
<b>LF</b>	66,3 ± 7,7	66,1 ± 5,1	NS
<b>PFE</b>	2420,4 ± 780,2	1998,8 ± 393	<0,05

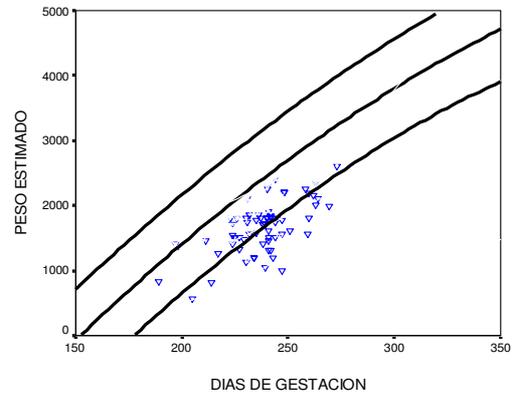
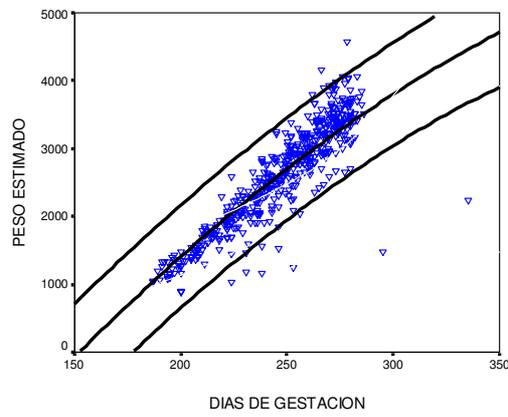
**Figura 4.11: Valores del DBP, CA, LF y PFE en los grupos normal y grupo CIR sobre las curvas de referencia**



LF



PFE



GRUPO NORMAL

GRUPO CIR

## 6.2 3.2. Diferencias en el Doppler de la arteria umbilical

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes en el IR e IP de la arteria umbilical. La exploración de la arteria umbilical (IR AU e IP AU) se ha llevado a cabo en el 100% de los dos grupos. Sin embargo, el estudio comparativo en la arteria cerebral media y en el ductus venoso no se ha llevado a cabo, debido al escaso número de exploraciones realizadas en el grupo normal de estas variables como ya se explicó con anterioridad.

No se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la edad gestacional entre ambos grupos. Los resultados de este estudio comparativo se resumen en la tabla 17 y en la figura 4.12.

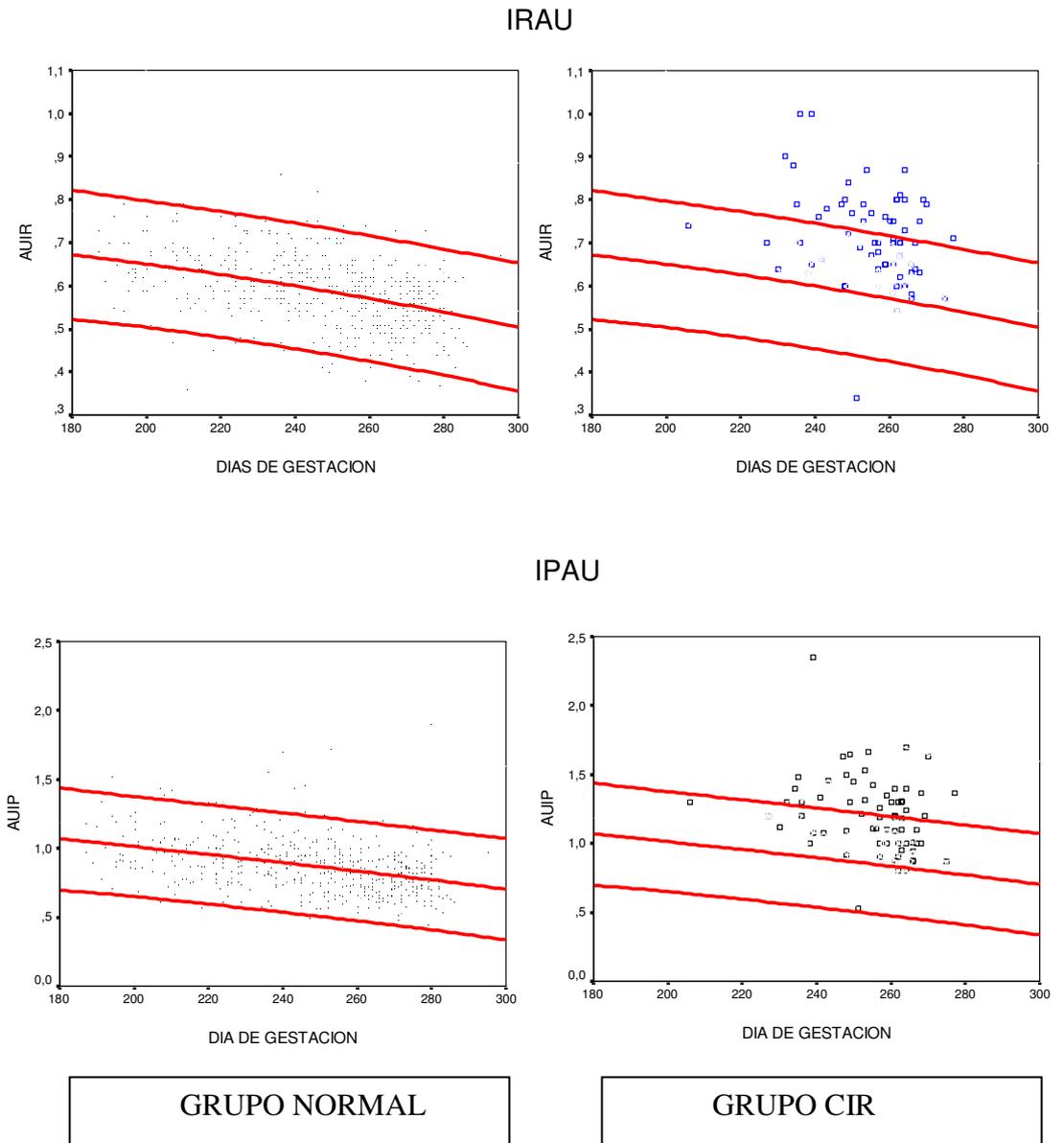
Las diferencias en el IR de la arteria umbilical (IRAU) han sido estadísticamente significativas entre el grupo normal y CIR. El valor medio del IRAU en el grupo normal fue de  $0,59 \pm 0,07$ ; el rango fue de 0,40 a 0,86. En el grupo CIR, el valor medio fue de  $0,70 \pm 0,10$  y los límites inferior y superior: 0,34 y 1 respectivamente.

Las diferencias en el IP de la arteria umbilical (IPAU) han sido estadísticamente significativas entre el grupo normal y CIR. El valor medio del IPAU en el grupo normal fue  $0,89 \pm 0,18$ ; el rango fue de 0,51 a 1,56. En el grupo CIR, el valor medio fue de  $1,20 \pm 0,27$  y los límites inferior y superior: 0,53 y 2,35 respectivamente.

**TABLA 17: Diferencias en el Doppler de la arteria umbilical entre los grupos normal y grupo CIR**

VARIABLE	NORMAL(N=99) MEDIA $\pm$ DS	CIR (N=71) MEDIA $\pm$ DS	P
IRAU	$0,59 \pm 0,07$	$0,70 \pm 0,10$	<0,01
IPAU	$0,89 \pm 0,18$	$1,20 \pm 0,27$	<0,01

**Figura 4.12: Valores del IRAU e IPAU de los grupos normal y CIR sobre las curvas de referencia.**



### **6.3 3.3. DIFERENCIAS EN EL DOPPLER DE LA VENA UMBILICAL**

Se ha evaluado la última exploración del Doppler venoso antes del parto en los dos grupos de pacientes. La edad gestacional media de la última exploración antes del parto para los dos grupos fue: 37,1 semanas  $\pm$  1,2 en el grupo normal y 35,2  $\pm$  3,9 en el grupo CIR. No se han encontrado diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a esta variable.

En este apartado se incluye el análisis comparativo del flujo venoso umbilical (FVU) expresado en ml/min o flujo venoso absoluto y el flujo “específico” por unidad de peso fetal, expresado en ml/min/Kg. También se han evaluado las variables a partir de las que se obtienen dichos flujos: la velocidad media de la vena umbilical (Vmed), el diámetro transversal medio (DTM) y el radio transversal medio (RTM).

El estudio de estas variables se ha realizado en el 100% de las gestantes de los dos grupos. Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre los dos grupos en todas las variables estudiadas exceptuando el DTM y RTM. Los resultados se resumen en la tabla 18 y figuras 4.13 y 4.14.

#### **6.3.1 3.3.1. Velocidad media de la vena umbilical (Vmed):**

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la Vmed del grupo CIR y el grupo normal

El valor medio de la Vmed en el grupo normal fue 16,15  $\pm$  3,4 cm/s. El rango osciló entre 9,9 y 31,2. En el grupo CIR, el valor medio fue de 9,17  $\pm$  3,1 y los límites inferior y superior: 3 y 17,1

#### **6.3.2 3.3.2. Diámetro transversal medio de la vena umbilical (DTM):**

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes.

El menor valor medio se obtuvo en el grupo normal: 8,23  $\pm$  1,09 mm. El rango en este grupo fue de 5,8 a 10,8. En el grupo CIR el valor medio fue de 9,21  $\pm$  1,2 y los límites inferior y superior: 6,5 y 12,4 respectivamente

**6.3.3 3.3.3. Radio transverso medio de la vena umbilical (RTM):**

Como en el DTM, las diferencias encontradas entre los dos grupos para esta variable no han sido estadísticamente significativas. El valor medio en el grupo normal fue  $4,11 \pm 0,5$  mm. El rango osciló entre 2,9 y 5,4. En el grupo CIR, el valor medio del RTM fue de  $4,60 \pm 0,6$  y los límites inferior y superior: 3,2 y 6,2 respectivamente

**6.3.4 3.3.4. Flujo venoso umbilical en ml/min (FVU (ml/min)):**

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos CIR y normal.

El valor medio del FVU (ml/min) en el grupo normal fue de  $524,08 \pm 180,8$  ml/min. El rango varió entre 237,6 y 1115,3. En el grupo CIR, el valor medio fue de  $378,18 \pm 192,07$  y los límites inferior y superior: 108,8 y 1081,4 respectivamente

**6.3.5 3.3.5. Flujo venoso umbilical en ml/min/Kg (FVU (ml/mn/Kg)):**

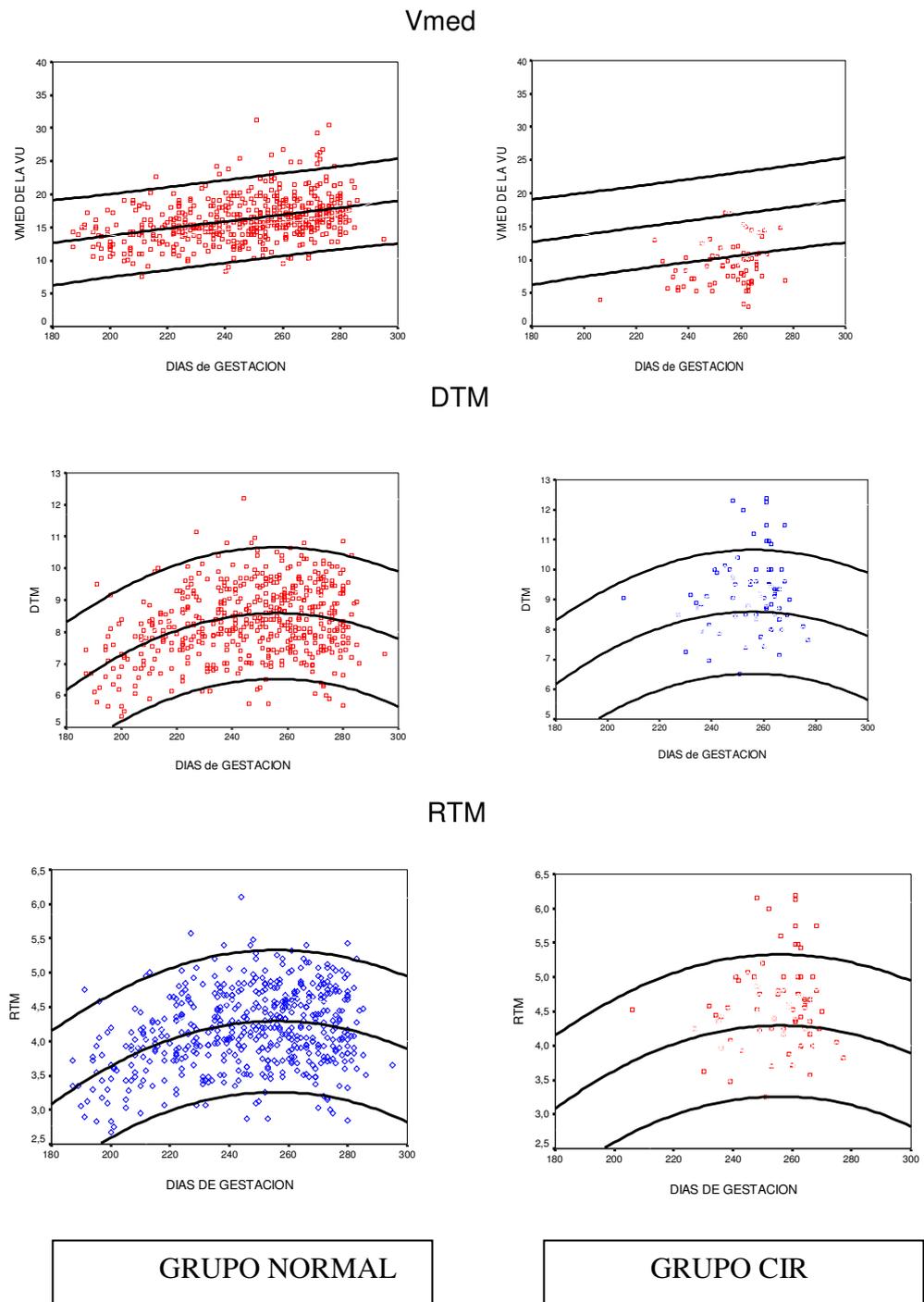
Como en la variable anterior, se han observado diferencias significativas entre los grupos CIR y normal.

El valor medio del FVU (ml/min/Kg) en el grupo normal fue de  $227,62 \pm 71,6$ . El rango varió entre 112,2 y 494,8. En el grupo CIR, el valor medio obtenido ha sido  $191,68 \pm 91,8$  y los límites inferior y superior: 49,4 y 491,5 respectivamente.

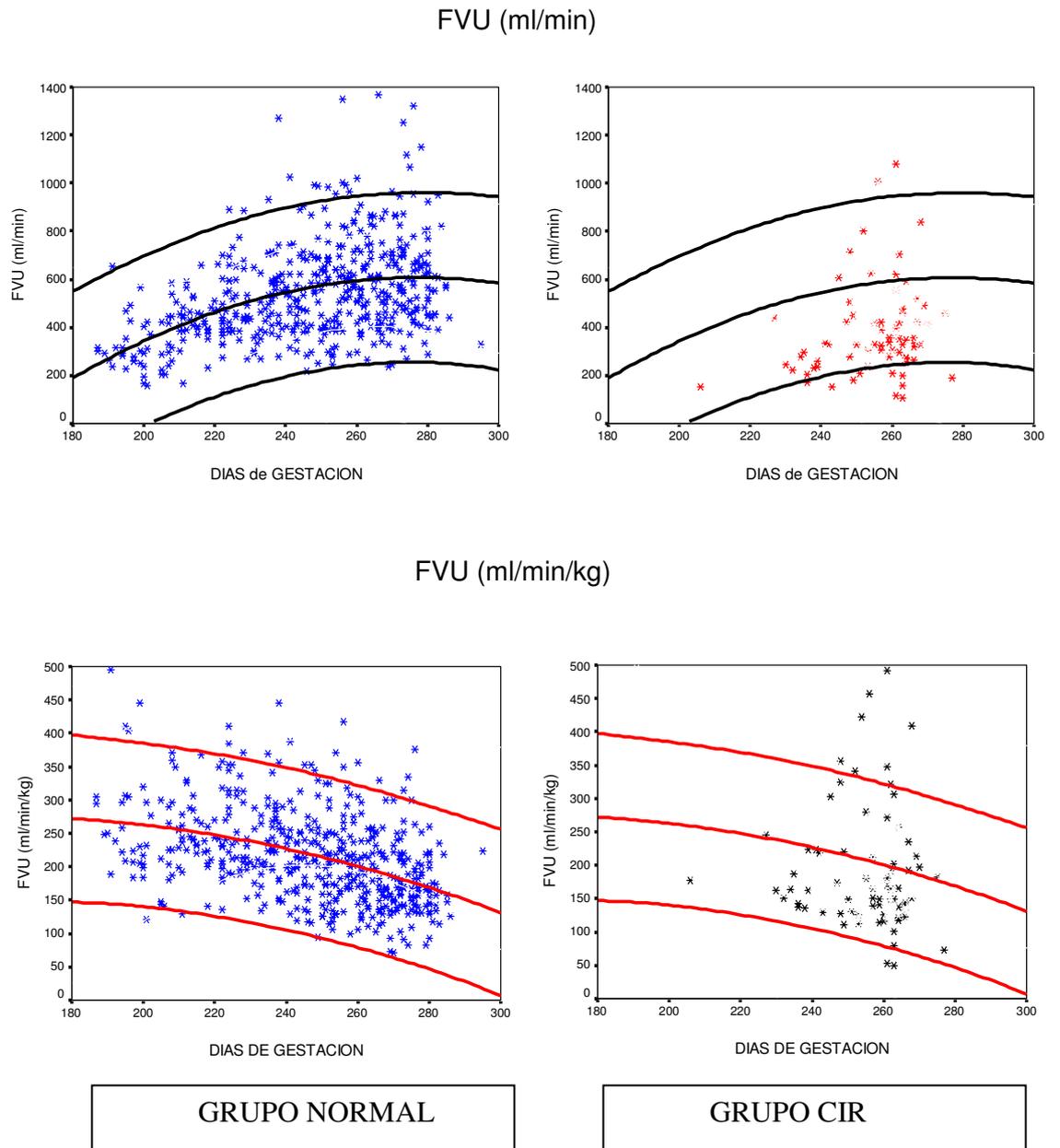
**TABLA 18: Diferencias en el Doppler de la vena umbilical entre los grupos normal y grupo CIR.**

<b>VARIABLE</b>	<b>NORMAL(N=99) MEDIA ± DS</b>	<b>CIR (N=71) MEDIA ± DS</b>	<b>p</b>
<b>Vmedia</b>	16,15 ± 3,4	9,17 ± 3,1	<b>&lt;0,01</b>
<b>DTM</b>	8,23 ± 1,09	9,21 ± 1,2	<b>NS</b>
<b>RTM</b>	4,11 ± 2,9	4,60 ± 3,2	<b>NS</b>
<b>FVU (ml/min)</b>	524,08 ± 180,8	378,18 ± 192,07	<b>&lt;0,01</b>
<b>FVU (ml/min/kg)</b>	227,62 ± 71,6	191,68 ± 91,8	<b>&lt;0,01</b>

**Figura 4. 13: Valores de la Velocidad media (Vmed), diámetro transverso medio (DTM) y radio transverso medio (RTM) de la vena umbilical en los grupos norma, y CIR sobre las curvas de referencia.**



**Figura 4.14: Valores del Flujo venoso umbilical (FVU) en ml/min y ml/min/Kg en los grupos normal y grupo CIR sobre las curvas de referencia.**



## **7 4. EVOLUCION DEL FLUJO VENOSO UMBILICAL EN EL TERCER TRIMESTRE DE LA GESTACION CON CIR**

Se han estudiado longitudinalmente 20 gestantes con diagnóstico ecográfico de CIR confirmado al nacimiento, todas con un mínimo de 4 exploraciones cada una; (rango de 4 a 13 y media de  $5,3 \pm 2,7$ ) y se ha comparado con la evolución del flujo venoso umbilical en el grupo normal (N=99). Así mismo, se ha analizado la evolución de la biometría en los dos grupos, así como el Doppler de la arteria umbilical, a lo largo del tercer trimestre de la gestación.

Para evaluar la evolución de los valores del Doppler de la arteria y vena umbilical en el tercer trimestre, se ha estudiado la evolución individual, en los casos de CIR, de los valores del índice de resistencia de la arteria umbilical (IRAU); así como los valores del diámetro, radio y velocidad de la vena umbilical y flujos venosos umbilicales (absoluto y específico).

Se ha utilizado además, una medida de centralización: media y desviación estándar (DS) para analizar la evolución de los valores del Doppler, por semana gestacional, en los grupos normal y CIR (figuras 4.15 a 4.20).

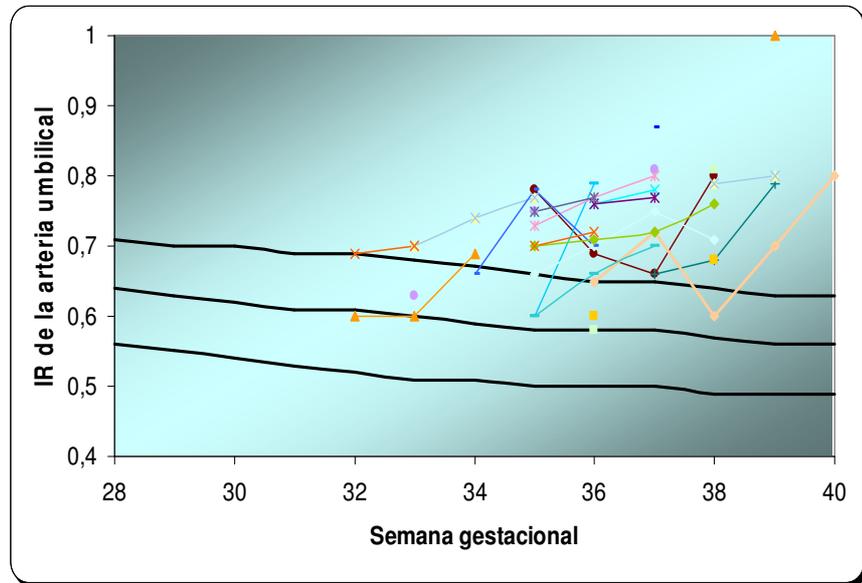
### **7.1 4.1. Evolución del Doppler de la arteria umbilical en el tercer trimestre en el grupo CIR**

Como variable velocimétrica se ha empleado el IRAU, ya que como ha sido puesto de manifiesto por muchos autores (272, 275), se trata del índice que presenta un coeficiente de variabilidad menor y un mejor coeficiente de correlación con respecto a la edad gestacional.

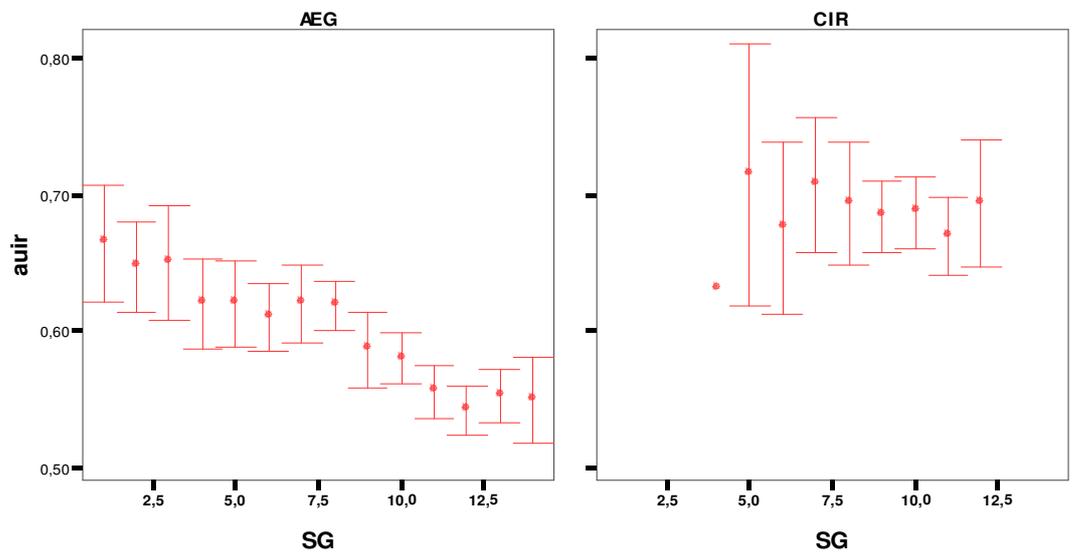
Se han llevado a cabo 164 exploraciones de la arteria umbilical. El valor medio del IRAU en el tercer trimestre fue de  $0,68 \pm 0,07$  (0,50-0,88), con valores que oscilaron entre  $0,71 \pm 0,06$  en la semana 31 a  $0,69 \pm 0,07$  en la semana 38 (figura 4.15). El IRAU presentó una evolución similar a la del grupo normal pero con valores siempre superiores desde el comienzo del tercer trimestre.

**Figura 4.15: Evolución del Doppler de la arteria umbilical en tercer trimestre en los grupos normal y CIR;** a) Descripción individual del IRAU y casos de CIR; b) Media y DS del IRAU en el tercer trimestre en los dos grupos.

a)



b)



## **7.2 4.2. Evolución del Doppler de la vena umbilical en el tercer trimestre en el grupo CIR**

Se ha evaluado la evolución del flujo venoso umbilical (FVU) expresado en ml/min y en ml/min/Kg, así como los parámetros a partir de los que se obtiene dicho flujo: la velocidad media de la vena umbilical (Vmed), el diámetro transverso medio (DTM) y radio transverso medio (RTM). Los resultados se resumen en la figura 4.16

Del mismo modo que para el IRAU, se ha evaluado de forma individual la evolución de los 20 casos de CIR, y también se han comparado las medias y DS de los dos grupos para el tercer trimestre.

### **7.2.1 4.4.1. Velocidad media de la vena umbilical (Vmed):**

Se han llevado a cabo 108 exploraciones de la Vmed de la vena umbilical en el grupo CIR. El valor medio de la Vmed fue de  $9,69 \pm 3,3$  (3,2-19,4) y los límites oscilaron entre  $5,9 \pm 1,1$  en la semana 31 a  $11,1 \pm 3,8$  en la semana 38 (figura 4.16).

La curva de la Vmed presenta un patrón hiperbólico, ascendente hasta la semana 32 y descendente desde la semana 38. Los valores estuvieron siempre por debajo de los encontrados en el grupo normal, cuya curva presentó un patrón ascendente a lo largo del tercer trimestre.

### **7.2.2 4.4.2. Diámetro transverso medio de la vena umbilical (DTM):**

Se han realizado 108 exploraciones del DTM de la vena umbilical en el grupo CIR. El valor medio del DTM fue de  $9,40 \pm 1,58$  (5,85-14) y los límites se encontraron entre  $9,3 \pm 2,07$  en la semana 31 a  $9,4 \pm 1,3$  en la semana 38 (figura 4.17).

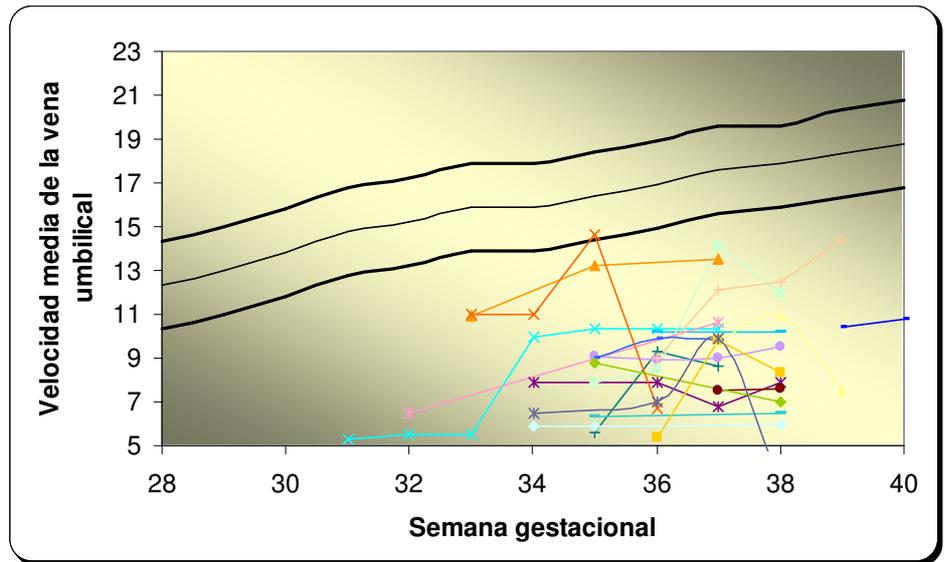
Los valores del DTM en el grupo CIR se encontraron por encima de los observados en el grupo normal y se mantuvieron prácticamente constantes mientras que experimentaron un progresivo ascenso en el tercer trimestre los de éste segundo grupo.

### **7.2.3 4.4.3. Radio transverso medio de la vena umbilical (RTM):**

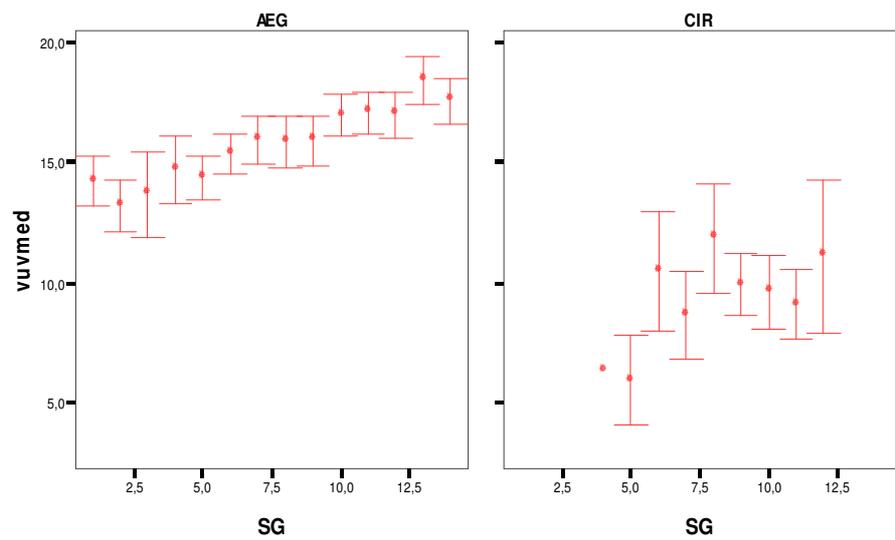
Se han realizado 108 exploraciones del RTM en el grupo CIR. El valor medio del RTM fue de  $4,70 \pm 0,79$  (2,93-7) y los límites se observaron entre  $4,6 \pm 1,03$  en la semana 31 a  $4,7 \pm 0,6$  en la semana 38 (figura 4.18). Como en la variable anterior, los valores del RTM se encontraron por encima de los observados en el grupo normal.

**Figura 4.16: Evolución de la velocidad de la vena umbilical en tercer trimestre en los grupos normal y CIR; a) Descripción individual de la velocidad de la vu y casos de CIR; b) Media y DS de la velocidad de la vu en el tercer trimestre en los dos grupos.**

a)

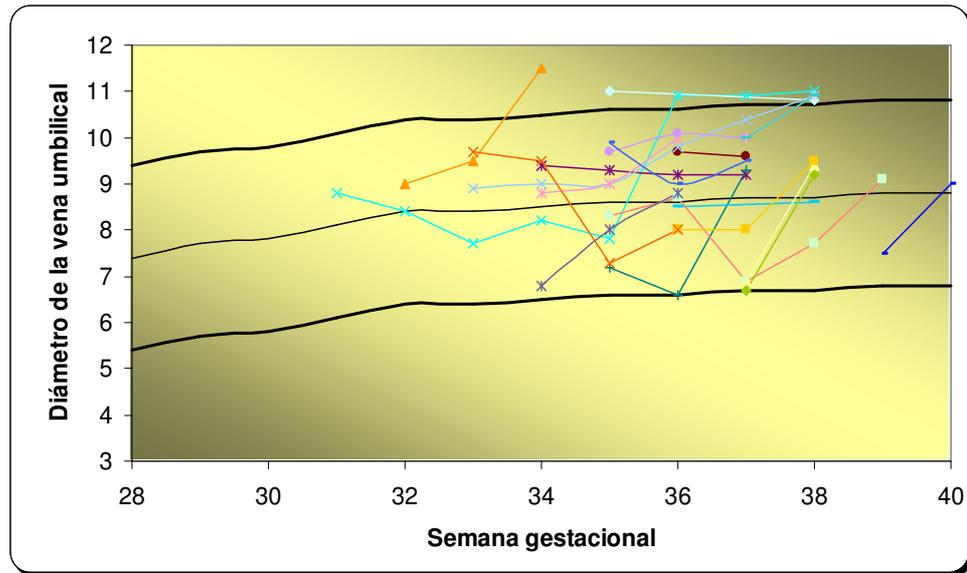


b)

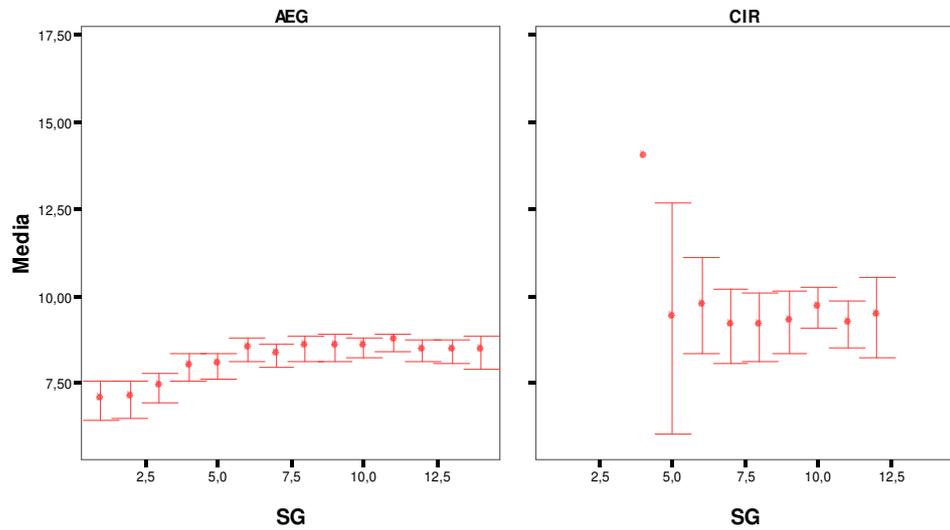


**Figura 4.17: Evolución del diámetro de la vena umbilical en tercer trimestre en los grupos normal y CIR; a) Descripción individual de los valores del diámetro de la vu y casos de CIR; b) Media y DS del diámetro de la vu en el tercer trimestre en los dos grupos.**

a)



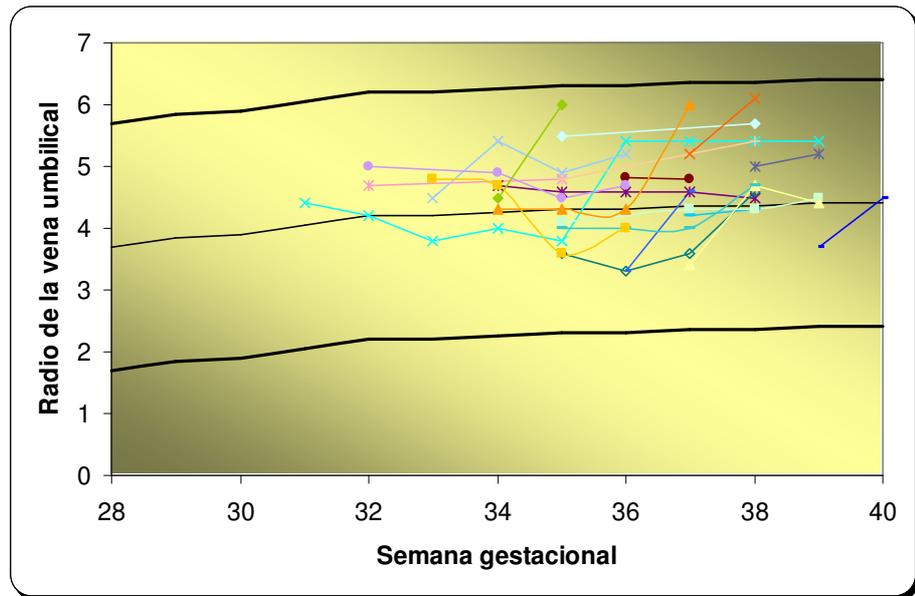
b)



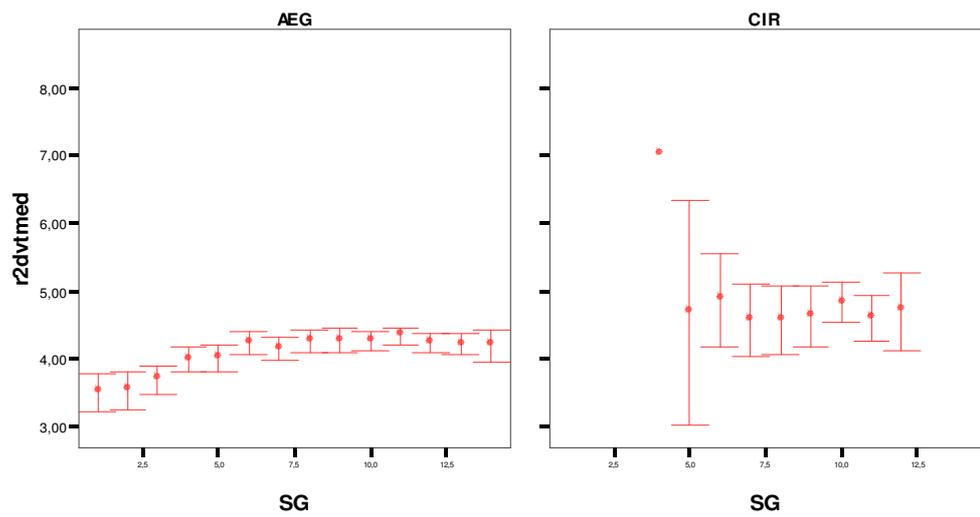
**Figura 4.18: Evolución del radio de la vena umbilical en tercer trimestre en los grupos normal y CIR; a) Descripción individual de los valores del radio de la vu y casos de CIR; b) Media y DS del radio de la vu en el tercer trimestre en los dos grupos.**

7.2.4

a)



b)



**7.2.5 4.4.4. Flujo venoso umbilical en ml/min (FVU (ml/min)):**

Se han realizado 108 exploraciones del FVU (ml/min) en el grupo CIR.

El valor medio fue de  $423,15 \pm 232,5$  (114,48-1223,57) y los valores oscilaron entre  $271,9 \pm 191,1$  en la semana 31 a  $484,3 \pm 307,1$  en la semana 38 (figura 4.19).

Los valores en el grupo CIR se mantuvieron prácticamente constantes a lo largo del tercer trimestre y por debajo de los valores observados en el grupo normal cuya curva presentó un patrón ascendente.

**7.2.6 4.4.5. Flujo venoso umbilical en ml/min/Kg (FVU (ml/min/Kg)):**

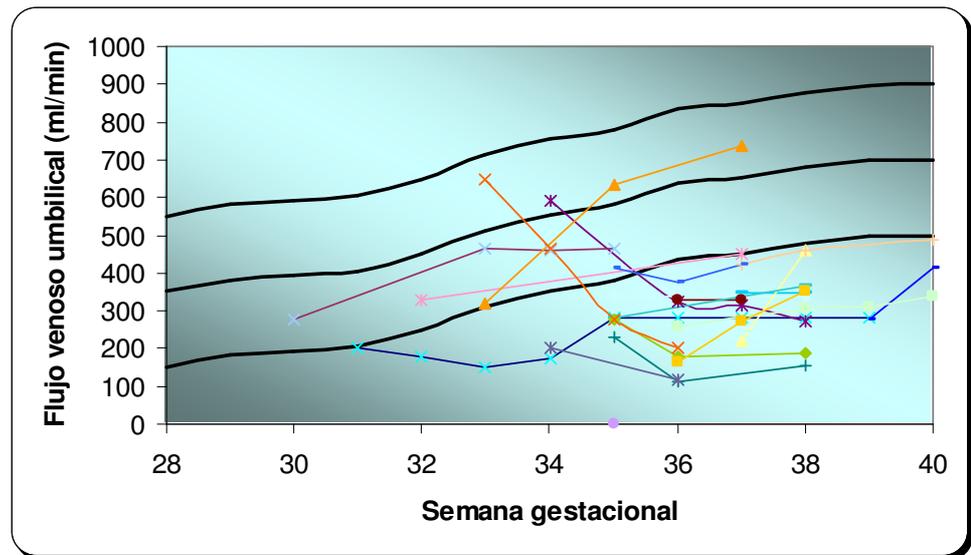
Se han realizado 108 exploraciones del FVU (ml/min/kg) en el grupo CIR.

El valor medio fue de  $224,31 \pm 130,9$  (52,99-842,77) y los valores han oscilado entre  $191,8 \pm 106,8$  en la semana 31 a  $219 \pm 124$  en la semana 38 (figura 4.20).

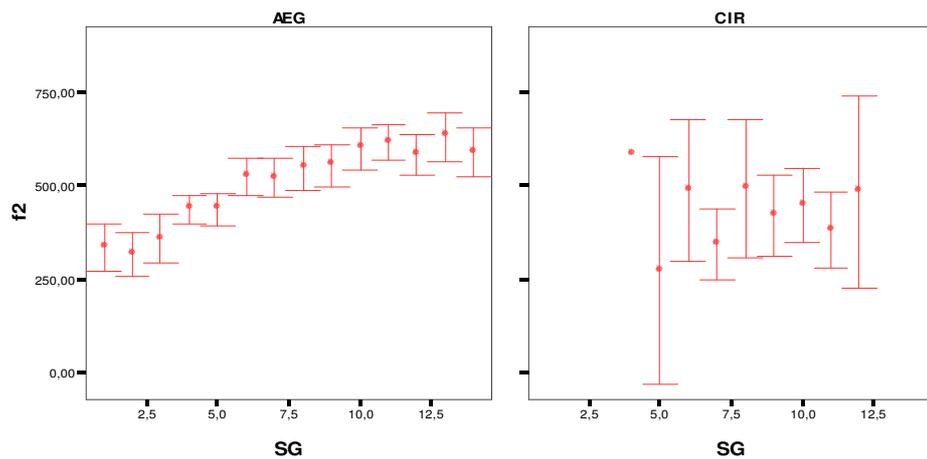
Los valores presentan en la curva un patrón descendente (como ocurre con el grupo normal), siendo superiores a los observados en el grupo normal de forma precoz y, partir de este momento, los valores descienden por debajo de los encontrados en el grupo normal.

**Figura 4.19 Evolución del flujo venoso umbilical (ml/min) en el tercer trimestre en los grupos normal y CIR; a) Descripción individual de los valores del FVU (ml/min) de la vu y casos de CIR; b) Media y DS del FVU (ml/min) de la vu en el tercer trimestre en los dos grupos.**

a)

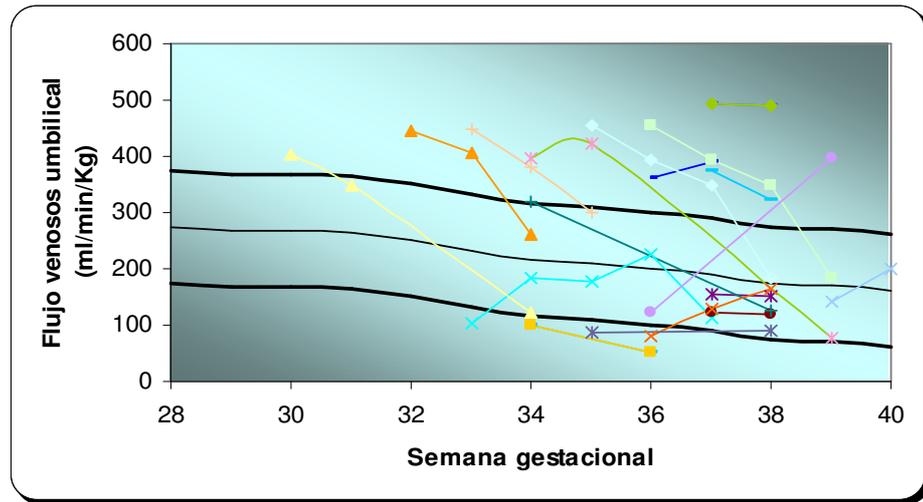


b)

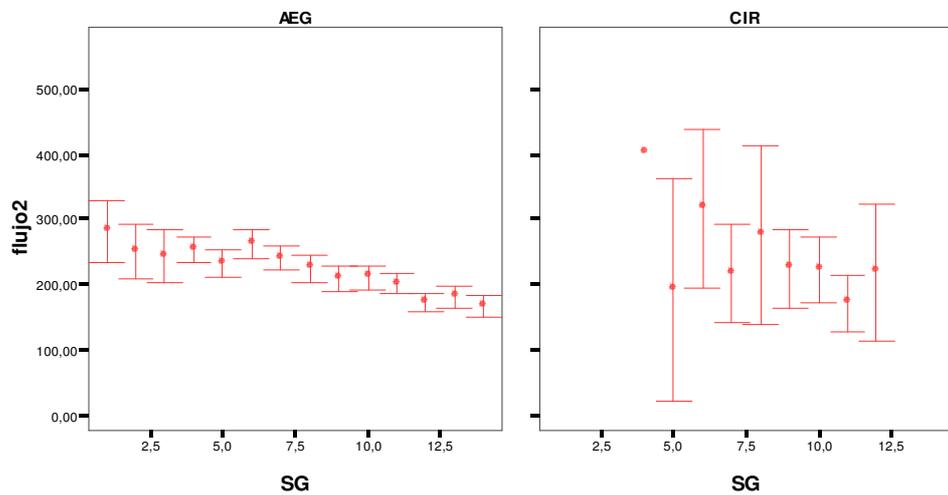


**Figura 4.20: Evolución del flujo venoso umbilical (ml/min/Kg) en el tercer trimestre en los grupos normal y CIR; a) Descripción individual de los valores del FVU (ml/min/Kg) de la vu y casos de CIR; b) Media y DS del FVU (ml/min/Kg) de la vu en el tercer trimestre en los dos grupos.**

a)



b)



## **8 5. EVALUACION DE LA CAPACIDAD DEL FLUJO VENOSO UMBILICAL PARA PREDECIR EL RESULTADO PERINATAL EN LOS FETOS CON CIR**

Se ha realizado un estudio de la última exploración antes del parto en las 71 gestaciones del grupo CIR. Como ya se precisó en el material y método, todas las gestaciones del grupo CIR tuvieron la confirmación de ese diagnóstico de sospecha al nacimiento por presentar un peso al nacimiento por debajo del percentil 10 ( $< p_{10}$ ), (figura 3.12).

De todos los parámetros de resultado perinatal susceptibles de estudio, se han definido los llamados “fetales”, que hacen referencia al recién nacido y a la situación de compromiso postnatal y estos han sido los que se han considerado en el presente estudio:

- percentil de peso fetal al nacimiento menor de 5 ( $p < 5$ )
- Apgar al quinto minuto menor de 7 (APGAR5 $<7$ )
- Maniobras de reanimación neonatal tipo 2 o mayor del tipo 2 (REA  $\geq 2$ )
- Ph en sangre de cordón menor de 7,20 (pH  $< 7,20$ )
- Ingreso en UCI neonatal (UCI SI)

Se ha evaluado la capacidad predictiva del IRAU, velocidad de la vena umbilical y flujos venosos umbilicales (ml/min y ml/min/Kg) para cada uno de estos parámetros citados de resultado perinatal.

### **8.1 5.1 Precisión del IRAU en la predicción del resultado perinatal en fetos con CIR**

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los parámetros ecográficos biométricos (CA, LF y PFE) en la última exploración ecográfica, dentro del grupo CIR. En el DBP no se observaron diferencias significativas. De este modo, quedan definidos dos subgrupos dentro del grupo CIR, en función del percentil de peso fetal al nacimiento, situándose todos por debajo del percentil 10. El primer grupo, con 55 casos, formado por los fetos con CIR cuyo percentil al nacimiento se situó entre el percentil 10 y el 5 ( $p_{10}$ - $p_5$ ) y el segundo grupo, con 17 casos, formado por los fetos con CIR cuyo percentil al nacimiento fue menor del 5 ( $< p_5$ ); (tabla 19).

**TABLA 19: Diferencias en la biometría en los dos grupos de CIR observados según el percentil de peso al nacimiento (p10-p5 y <p5)**

<b>VARIABLE</b>	p10-p5(N=55) MEDIA ± DS	<p5 (N=17) MEDIA ± DS	<b>P</b>
<b>DBP</b>	85,09 ± 4,8	83,4 ± 7,3	NS
<b>CA</b>	287,9 ± 23,1	272 ± 27,2	<0,05
<b>LF</b>	66,7 ± 4,8	63,9 ± 5,5	<0,05
<b>PFE</b>	2042,9 ± 337,3	1856,2 ± 522,6	<0,05

\*(ANOVA)

En este apartado de los resultados, se ha analizado el valor del Doppler de la arteria umbilical (IRAU) en la predicción del percentil de peso fetal al nacimiento en el grupo CIR, es decir, se ha pretendido establecer si existe alguna relación entre el Doppler arterial umbilical y la obtención al nacimiento de un mayor o menor percentil de peso fetal.

El valor medio del IRAU fue de  $0,70 \pm 0,10$  en el grupo p10-p5 y de  $0,73 \pm 0,11$  en el grupo <p5. Las diferencias no resultaron estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Del mismo modo, se ha evaluado la capacidad predictiva del IRAU para el resto de parámetros de resultado perinatal. En la tabla 20 se recogen las tablas de 4x4 del IRAU, a partir de las que obtenemos los porcentajes de precisión de esta variable, para cada uno de los parámetros de resultado perinatal.

En la tabla 21 se recogen los valores de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y precisión (P) del IRAU para cada parámetro de resultado perinatal.

La precisión del IRAU fue de 87,3% para el percentil de peso fetal al nacimiento menor de 5 (<p5), con una sensibilidad del 94,1% y un VPP del 64%.

La precisión del IRAU fue de 69% para el Apgar al quinto minuto menor de 7 (APGAR 5<7), con una sensibilidad del 63,6% y un VPP del 28%.

Para el parámetro de resultado perinatal reanimación neonatal mayor del tipo 2 (REA>2) la precisión del IRAU fue del 35,2%, con una sensibilidad del 50% y un VPP del 40%.

La precisión del IRAU fue del 59,1% para el pH en sangre de cordón al nacimiento menor de 7,20 (pH< 7,20), con una sensibilidad del 58,3% y un VPP del 70,2%.

Por último, la precisión del IRAU fue de 45% para el ingreso en UCI neonatal, con una sensibilidad del 33,3% y un VPP del 56%.

**Tabla 20: IRAU en la predicción del resultado perinatal en fetos con CIR**

IRAU	p10-p5 (N=60)	<p5 (N=11)	IRAU	Apgar5≥7 (N=60)	Apgar5<7 (N=11)	IRAU	REA≥2 (N=20)	REA<2 (N=51)
IRAU normal (N=46)	42	4	IRAU normal (N=46)	42	4	IRAU normal (N=46)	10	36
IRAU patológ. (N=25)	18	7	IRAU patológ. (N=25)	18	7	IRAU patológ. (N=25)	10	15

IRAU	ph≥20 (N=47)	ph<20 (N=24)
IRAU normal (N=46)	32	14
IRAU patológ. (N=25)	15	10

IRAU	ph≥20 (N=47)	ph<20 (N=24)
IRAU normal (N=46)	32	14
IRAU patológ. (N=25)	15	10

**TABLA 21: Precisión del IRAU en la predicción del resultado perinatal en fetos con CIR**

parámetros	S	E	VPP	VPN	PRECISION	p*
<b>P&lt;5</b>	16/17 (94,1%)	45/54 (83,3%)	16/25 (64%)	45/46 (97,8%)	62/71 (87,3%)	<0,05
<b>APGAR5&lt;7</b>	7/11 (63,6%)	42/60 (70%)	7/25 (28%)	42/46 (91,4%)	49/71 (69%)	<0,05
<b>REA&gt;2</b>	10/20 (50%)	36/51 (70,5%)	10/25 (40%)	36/46 (78,26%)	25/71 (35,2%)	<0,05
<b>pH&lt;7,20</b>	14/24 (58,3%)	33/48 (68,7%)	10/25 (40%)	33/47 (70,2%)	42/71 (59,1%)	<0,05
<b>UCI</b>	14/42 (33,3%)	18/29 (62%)	14/25 (56%)	18/46 (39,1%)	32/71 (45%)	<0,05

\*(Chi<sup>2</sup>)

## **8.2 5.2. Precisión de la velocidad de la vena umbilical en la predicción del resultado perinatal en los fetos con CIR**

De igual modo que con el IRAU, se ha estudiado la capacidad predictiva del resultado perinatal en los fetos con CIR de cada uno de los parámetros del Doppler venoso umbilical. De este modo, se ha evaluado en primer lugar, la capacidad de la velocidad media de la vena umbilical (Vmed) para la predicción del resultado perinatal.

Se han definido dos grupos de CIR en función del resultado de la Vmed en la última exploración ecográfica antes del parto: Vmed normal o situada por encima de las dos desviaciones estándar ( $Vmed \geq 2DS$ ) y vmed patológica o con valores por debajo de las dos DS de la curva de referencia ( $Vmed < 2DS$ ).

El valor medio de la Vmed en el grupo p10-p5 fue de  $9,3 \pm 3,2$  y de  $8,5 \pm 3$  en el grupo  $<p5$ . Las diferencias resultaron estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

La precisión de la Vmed fue del 42,2% para el percentil de peso fetal al nacimiento menor de 5 ( $<p5$ ), con una sensibilidad del 70,5% y un VPP del 25%

La precisión de la Vmed fue de 33,8% para el Apgar al quinto minuto menor de 7 (APGAR  $5 < 7$ ), con una sensibilidad del 54,5% y un VPP del 12,5%.

Para el parámetro de resultado perinatal reanimación neonatal mayor del tipo 2 (REA $>2$ ) la precisión de la Vmed fue del 54,9%, con una sensibilidad del 66% y un VPP del 31,2%.

La precisión de la Vmed fue del 38% para el pH en sangre de cordón al nacimiento menor de 7,20 (pH $< 7,20$ ), con una sensibilidad del 58,3% y un VPP del 29,1%.

Por último, la precisión de la Vmed fue de 80,2% para el ingreso en UCI neonatal, con una sensibilidad del 90,4% y un VPP del 79,1%.

Los resultados se recogen en las tablas 22 y 23.

**Tabla 22: Velocidad de la vena umbilical en la predicción del resultado perinatal en fetos con CIR**

Vmed	p10-p5 (N=54)	<p5 (N=17)	Vmed	Apgar5≥7 (N=60)	Apgar5<7 (N=11)	Vmed	REA≥2 (N=21)	REA<2 (N=50)
Vmed>2DS (N=23)	18	5	Vmed>2DS (N=23)	18	5	Vmed>2DS (N=23)	6	17
Vmed≤2DS (N=48)	36	12	Vmed≤2DS (N=48)	42	6	Vmed≤2DS (N=48)	15	33

Vmed	ph≥20 (N=47)	ph<20 (N=24)	Vmed	UCI NO (N=29)	UCI SI (N=42)
Vmed>2DS (N=23)	13	10	Vmed>2DS (N=23)	19	4
Vmed≤2DS (N=48)	34	14	Vmed≤2DS (N=48)	10	38

**TABLA 23: Precisión de la velocidad de la vena umbilical en la predicción del resultado perinatal en fetos con CIR**

parámetros	S	E	VPP	VPN	PRECISION	p*
<b>P&lt;5</b>	12/17 (70,5%)	18/54 (33,3%)	12/48 (25%)	18/23 (78,2%)	30/71 (42,2%)	<0,05
<b>APGAR5&lt;7</b>	6/11 (54,5%)	18/60 (30%)	6/48 (12,5%)	18/23 (78,2%)	24/71 (33,8%)	<0,05
<b>REA&gt;2</b>	33/50 (66%)	17/50 (34%)	15/48 (31,2%)	17/23 (73,9%)	39/71 (54,9%)	<0,05
<b>pH&lt;7,20</b>	14/24 (58,3%)	13/47 (27,7%)	14/48 (29,1%)	13/23 (56,5%)	27/71 (38%)	<0,05
<b>UCI</b>	38/42 (90,4%)	19/29 (65,5%)	38/48 (79,1%)	19/23 (82,6%)	57/71 (80,2%)	<0,05

\*(Chi<sup>2</sup>)

### **8.3 5.3. Precisión del flujo venoso umbilical absoluto (ml/min) en la predicción del resultado perinatal en los fetos con CIR**

Se ha evaluado la capacidad del flujo venoso umbilical absoluto (ml/min) para predecir el resultado perinatal en los fetos con CIR.

Se han definido dos grupos de CIR en función del resultado del FVU (ml/min) en la última exploración ecográfica antes del parto: FVU normal o situado por encima de las dos desviaciones estándar (FVU absoluto  $\geq 2DS$ ) y FVU patológico o con valores por debajo de las dos DS de la curva de referencia (FVU absoluto  $< 2DS$ ).

El valor medio del FVU (ml/min) en el grupo p10-p5 fue de  $389,6 \pm 203,4$  y fue de  $341,3 \pm 148,7$  en el grupo  $<p5$ . Las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

La precisión del FVU (ml/min) fue de 46,4% para el percentil de peso fetal al nacimiento menor de 5 ( $<p5$ ), con una sensibilidad del 52,9% y un VPP del 23%.

La precisión del FVU (ml/min) fue de 47,2% para el Apgar al quinto minuto menor de 7 (APGAR 5 $<7$ ), con una sensibilidad del 54,5% y un VPP del 15,3%.

Para el parámetro de resultado perinatal reanimación neonatal mayor del tipo 2 (REA $>2$ ) la precisión del FVU (ml/min) fue del 47,8%, con una sensibilidad del 61,9% y un VPP del 33,3%.

La precisión del FVU (ml/min) fue del 45% para el pH en sangre de cordón al nacimiento menor de 7,20 (pH $< 7,20$ ), con una sensibilidad del 50% y un VPP del 30,7%.

Por último, la precisión del FVU (ml/min) fue de 88,7% para el ingreso en UCI neonatal, con una sensibilidad del 90,4% y un VPP del 97,4%.

Los resultados se recogen en las tablas 24 y 25.

**Tabla.24: Flujo venoso umbilical (ml/min) en la predicción del resultado perinatal en fetos con CIR**

FVU (ml/min)	p10-p5 (N=54)	<p5 (N=17)	FVU (ml/min)	Apgar5≥7 (N=60)	Apgar5<7 (N=11)	FVU (ml/min)	REA≥2 (N=21)	REA<2 (N=50)
FVU>2DS (N=32)	24	8	FVU>2DS (N=32)	27	5	FVU>2DS (N=32)	8	24
FVU≤2DS (N=39)	30	9	FVU≤2DS (N=39)	33	6	FVU≤2DS (N=39)	13	26

FVU (ml/min)	ph≥20 (N=47)	ph<20 (N=24)	FVU (ml/min)	UCI NO (N=29)	UCI SI (N=42)
FVU>2DS (N=32)	20	12	FVU>2DS (N=32)	28	4
FVU≤2DS (N=39)	27	12	FVU≤2DS (N=39)	1	38

**TABLA 25: Precisión del flujo venoso umbilical (ml/min) en la predicción del resultado perinatal en fetos con CIR**

parámetros	S	E	VPP	VPN	PRECISION	p*
<b>P&lt;5</b>	9/17 (52,9%)	24/54 (44,4%)	9/39 (23%)	24/32 (75%)	33/71 (46,4%)	<0,05
<b>APGAR5&lt;7</b>	6/11 (54,5%)	27/60 (45%)	6/39 (15,3%)	27/32 (84,3%)	33/71 (47,2%)	<0,05
<b>REA&gt;2</b>	13/21 (61,9%)	24/50 (48%)	13/39 (33,3%)	24/32 (75%)	34/71 (47,8%)	<0,05
<b>pH&lt;7,20</b>	12/24 (50%)	20/47 (42,5%)	12/39 (30,7%)	20/32 (62,5%)	32/71 (45%)	<0,05
<b>UCI</b>	38/42 (90,4%)	28/29 (96,5%)	38/39 (97,4%)	28/32 (87,5%)	63/71 (88,7%)	<0,05

\*(Chi<sup>2</sup>)

#### **8.4 5.4. Precisión del flujo venoso umbilical específico (ml/min/Kg) en la predicción del resultado perinatal en los fetos con CIR**

Se ha evaluado la capacidad del flujo venoso umbilical específico (ml/min/kg) para predecir el resultado perinatal en los fetos con CIR.

Se han definido dos grupos de CIR en función del resultado del FVU (ml/min/kg) en la última exploración ecográfica antes del parto: FVU normal o situado por encima de la dos desviaciones estándar (FVU específico  $\geq 2DS$ ) y FVU patológico o con valores por debajo de las dos DS de la curva de referencia (FVU específico  $< 2DS$ ).

El valor encontrado para el FVU (ml/min/Kg) en el grupo p10-p5 fue de  $193,6 \pm 100,06$  y de  $185,3 \pm 59,8$  para el grupo  $<p5$ . Las diferencias fueron estadísticamente significativas.

Se han encontrado también diferencias estadísticamente significativas en los valores medios del FVU en los grupos de CIR en función de la reanimación (REA $>2$  y REA $<2$ ):  $173,07 \pm 62,8$  y  $197,4 \pm 98,8$  respectivamente. El valor del FVU resultó por tanto, significativamente disminuido en los fetos con un tipo de reanimación mayor.

La precisión del FVU (ml/min/Kg) fue de 39,4% para el percentil de peso fetal al nacimiento menor de 5 ( $<p5$ ), con una sensibilidad del 70,6% y un VPP del 24%.

La precisión del FVU (ml/min/Kg) fue de 42,2% para el Apgar al quinto minuto menor de 7 (APGAR 5 $<7$ ), con una sensibilidad del 90,9% y un VPP del 20%.

Para el parámetro de resultado perinatal reanimación neonatal mayor del tipo 2 (REA $>2$ ) la precisión del FVU (ml/min/Kg) fue del 52,1%, con una sensibilidad del 80,9% y un VPP del 34%.

La precisión del FVU (ml/min/Kg) fue del 46,4% para el pH en sangre de cordón al nacimiento menor de 7,20 (pH $< 7,20$ ), con una sensibilidad del 75% y un VPP del 84%.

Por último, la precisión del FVU (ml/min/Kg) fue de 87,3% para el ingreso en UCI neonatal, con una sensibilidad del 100% y un VPP del 84%.

Los resultados se recogen en las tablas 26 y 27.

**Tablan26: Flujo venoso umbilical (ml/min/kg) en la predicción del resultado perinatal en fetos con CIR**

FVU (ml/min/Kg)	p10-p5 (N=54)	<p5 (N=17)	FVU (ml/min/Kg)	Apgar5≥7 (N=60)	Apgar5<7 (N=11)	FVU (ml/min/Kg)	REA≥2 (N=21)	REA<2 (N=50)
FVU>2DS (N=21)	16	5	FVU>2DS (N=21)	20	1	FVU>2DS (N=21)	4	17
FVU≤2DS (N=50)	38	12	FVU≤2DS (N=50)	40	10	FVU≤2DS (N=50)	17	33

FVU (ml/min/Kg)	ph≥20 (N=47)	ph<20 (N=24)	FVU (ml/min/Kg)	UCI NO (N=29)	UCI SI (N=42)
FVU>2DS (N=21)	15	6	FVU>2DS (N=21)	21	0
FVU≤2DS (N=50)	32	18	FVU≤2DS (N=50)	8	42

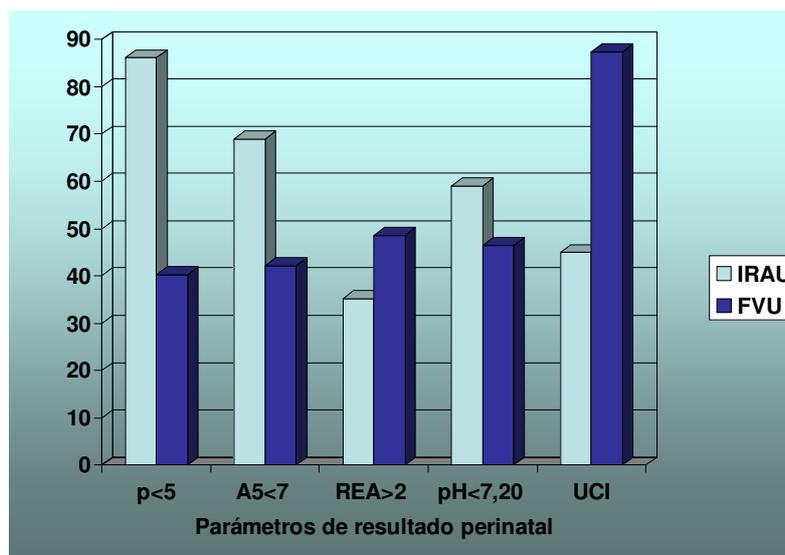
**TABLA 27: Precisión del flujo venoso umbilical (ml/min/kg) en la predicción del resultado perinatal en fetos con CIR**

parámetros	S	E	VPP	VPN	PRECISION	p*
<b>P&lt;5</b>	12/17 (70,6%)	16/54 (29,6%)	12/50 (24%)	16/21 (76,1%)	28/71 (39,4%)	<0,05
<b>APGAR5&lt;7</b>	10/11 (90,9%)	20/60 (33,3%)	10/50 (20%)	20/21 (95,2%)	30/71 (42,2%)	<0,05
<b>REA&gt;2</b>	17/21 (80,9%)	17/50 (34%)	17/50 (34%)	17/21 (80,9%)	37/71 (52,1%)	<0,05
<b>pH&lt;7,20</b>	18/24 (75%)	15/42 (31,9%)	18/50 (36%)	15/21 (71,4%)	33/71 (46,4%)	<0,05
<b>UCI</b>	42/42 (100%)	21/29 (72,4%)	42/50 (84%)	21/21 (100%)	62/71 (87,3%)	<0,05

\*(Chi<sup>2</sup>)

En la figura 4.21 se muestra una comparativa entre la precisión del IRAU y del FVU (ml/min/Kg) para cada uno de los parámetros de resultado perinatal, y en la tabla 28 se recogen, a modo de resumen, los valores de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y precisión del IRAU y FVU (ml/min/Kg) para todos los parámetros de resultado perinatal.

**Figura 4.21: Precisión del IRAU y del FVU (ml/min/Kg)**



**Tabla 28: S, E, VPP, VPN y precisión del IRAU y del FVU (ml/min/Kg) para los parámetros de resultado perinatal**

PARAMETROS	S		E		VPP		VPN		PRECISION	
	IRAU	FVU	IRAU	FVU	IRAU	FVU	IRAU	FVU	IRAU	FVU
P<5	94,1	70,6	83,3	29,6	64	24	97,8	76,1	86,1	40,2
A5<7	63,6	90,9	70	33,3	28	20	91,4	95,2	69	42,2
REA>2	50	66	70,5	35,8	40	34	78,2	81,8	35,2	48,6
PH<7,20	58,3	75	68,7	31,9	40	36	70,2	71,4	59,1	46,4
UCI	33,3	100	62	72,4	56	84	39,1	100	45	87,3

# V. DISCUSION

### **8.4.1 1. Reproducibilidad del método ecográfico de medida del flujo venoso umbilical en el tercer trimestre de la gestación humana:**

El interés por el estudio de la hemodinámica umbilical está justificado porque un flujo sanguíneo adecuado en los vasos umbilicales es esencial para asegurar la nutrición y oxigenación del feto.

El estudio de la vena umbilical es especialmente importante porque es el vaso que conecta al feto con la placenta.

En el estudio de la vena umbilical pueden definirse tres territorios anatómicos distintos que determinan un comportamiento fisiológico diferente del flujo sanguíneo. Estos territorios son la porción de vena que se engloba en la inserción placentaria del cordón umbilical (293), la porción de vena que se aloja en las asas libres de cordón y la porción de vena umbilical intrahepática. Esta última, junto con el sistema porta de las venas hepáticas, el conducto venoso y la vena cava inferior, representan el componente del retorno venoso al corazón, el cual debe ser funcionalmente correcto porque de él depende el suministro de oxígeno y nutrientes al feto.

La OVF de la vena umbilical se observa como un flujo anterógrado monofásico sin pulsaciones. Durante los movimientos respiratorios fetales se producen pulsaciones leves y la onda adopta una forma sinusoidal no sincrónica con la acción del corazón fetal, que es preciso distinguirlas de las pulsaciones de fetos comprometidos, que son ondas regulares, cíclicas y sincrónicas con el flujo sanguíneo y que se corresponden con índices de resistencia elevados en la arteria umbilical (282, 283). En los fetos normales, durante las últimas semanas del tercer trimestre, pueden detectarse ligeras pulsaciones de la vena umbilical en sincronía con la actividad del corazón (283, 294).

Debido a la importancia fisiológica de este vaso, el flujo venoso umbilical ha sido ampliamente investigado en modelos animales con técnicas invasivas que no pueden ser reproducidas en fetos humanos (96-100), como ya se expuso en la introducción, y que se resumen en métodos por difusión de sustancias, métodos de conductancia tisular (fluxometría electromagnética, termofluxometría, fluxometría ultrasónica), y otros métodos de estudio como la canulación vascular directa, la angiografía, la pletismografía de oclusión venosa, la termodilución o el aclaramiento placentario de algunas sustancias. Estos métodos obtienen por lo general resultados

cualitativos y debido a su invasividad e inexactitud, la mayoría de ellos han resultado insatisfactorios, incluso en la experimentación animal.

La importancia del presente trabajo radica en el hecho de que la llegada de la velocimetría Doppler y de los nuevos equipos ecográficos permite retomar el estudio del flujo venoso umbilical con resultados cuantitativos directos y de forma totalmente inocua para la madre y el feto. Así mismo, se pone de manifiesto la posibilidad de estudiar el flujo sanguíneo de un modo original, directamente a través del análisis de la onda espectral, obviando los índices velocimétricos. Dichos índices suponen un método válido para el estudio del flujo sanguíneo porque evalúan la relación entre la velocidad diastólica y telediastólica, fiel exponente de la resistencia vascular. La resistencia vascular es el principal determinante del flujo sanguíneo, especialmente en los lechos vasculares terminales. Sin embargo, el estudio del flujo a través de los índices velocimétricos presenta múltiples errores, ya que el grado de resistencia vascular informa indirectamente sólo del flujo a través de un vaso sanguíneo y los resultados son cualitativos y no cuantitativos.

Como consecuencia de la enorme variabilidad de los caracteres morfológicos del cordón (286,290), y de la disposición espacial de la vena umbilical, la selección de un ángulo de insonación lo más paralelo posible al eje longitudinal de la vena durante la obtención de la señal Doppler se hace absolutamente necesaria, con el fin de obviar otras señales Doppler cercanas (como las arterias umbilicales) y evitar la variabilidad.

En el presente estudio la medición del flujo sanguíneo se ha llevado a cabo en la porción de asa libre de cordón. La elección de este territorio se debe a que en este tramo el patrón de la velocidad es casi completamente parabólico, lo que nos proporciona una medida más exacta con menos artefactos en el cálculo del flujo, que en la inserción placentaria o en el tramo intrahepático donde el patrón de la velocidad se aleja del parabólico (293).

Con los avances tecnológicos de los últimos años, contamos con equipos ecográficos dotados de sistemas Doppler color, pulsado y power-Doppler. Estos aparatos permiten plantearnos un estudio directo y no invasivo del flujo sanguíneo que llega de la madre al feto, es decir, un estudio del flujo venoso umbilical.

Como se expuso con anterioridad en la introducción, la variabilidad que puede observarse en el cálculo del flujo venoso umbilical, no radica sólo en la elección del

tramo venoso para el estudio sino que viene determinada por otros factores igual o más importantes, como son la selección de la velocidad y el diámetro más adecuados para el cálculo de dicho flujo.

Más adelante, en la tabla 29, se expondrán de forma resumida las principales diferencias y similitudes encontradas entre los estudios llevados a cabo en gestantes normales y con CIR de la vena umbilical en el tercer trimestre de la gestación.

Debido a la escasa bibliografía existente al respecto y a que en los trabajos publicados se han usado técnicas de medida diferentes, hemos realizado un estudio de reproducibilidad de los parámetros ecográficos para la obtención del flujo venoso umbilical.

Tres autores han evaluado el flujo sanguíneo venoso umbilical mediante ecografía Doppler en gestaciones normales y gestaciones con crecimiento intrauterino retardado (CIR): Rigano (147), Ferrazzi (148), y Baschat (149).

A pesar del escaso número de pacientes de los estudios, los tres concluyen, de manera estadísticamente significativa, que existe una disminución del flujo venoso umbilical en los fetos con crecimiento intrauterino retardado.

Boito y Wladimiroff (289) en el año 2002 realizaron el primer estudio para evaluar la reproducibilidad del método ecográfico de medida del flujo venoso umbilical en fetos normales y con CIR. El flujo venoso se obtuvo a partir del trazado del área del vaso y de la velocidad de la vena obtenida directamente del análisis espectral de la onda. Como único parámetro estadístico de reproducibilidad se evaluó el coeficiente de variación. Se concluyó que el flujo venoso obtenido a partir del área del vaso y la velocidad de la vena es un método reproducible; a pesar de haber contado para el estudio con un número reducido de casos. Dicho flujo se encontró disminuido en 21 de los 33 casos de CIR estudiados.

Además, las variables seleccionadas para determinar el flujo venoso umbilical fueron únicamente el área del vaso y la velocidad de la vena obtenida directamente del análisis espectral de la onda, sin realizar un estudio comparativo con otras variables y sin especificar el diámetro seleccionado para calcular el área de la vena. En dicho estudio se obtuvo un coeficiente de variación del 12% para el diámetro de la vena umbilical obtenido en un corte longitudinal.

Nuestro estudio de reproducibilidad se ha llevado a cabo en 60 gestantes en el tercer trimestre de gestación normal seleccionadas al azar. Los parámetros estadísticos que se han tenido en cuenta para estudiar la reproducibilidad del método de medida del diámetro y la velocidad de la vena umbilical son:

- Diferencia media entre la primera y la segunda exploración y la desviación estándar (DIF. MED. + DS)
- Coeficiente de variación intraobservador (CV)
- Coeficiente de correlación intraclase (CCI)
- Intervalo de confianza para el CCI (IC CCI)

Como ya se ha expuesto, el coeficiente de variación ha sido el único parámetro estudiado por otros autores (289). El coeficiente de variación es el cociente entre la desviación típica y la media expresado en porcentaje. Es una medida de dispersión y se utiliza para conocer la variabilidad relativa de diferentes distribuciones. Implica reproducibilidad y precisión en la medida de cualquier variable que estudiemos. A menor coeficiente de variación, mayor precisión en la medida. Se considera que un buen coeficiente de variación debe estar por debajo del 10%. En nuestro trabajo, se calculó el CV de todos los diámetros y velocidades posibles de medir al estudiar la vena umbilical.

En nuestro estudio (tabla 13 y figuras 4.1 a 4.3), el CV para el diámetro longitudinal resultó ser 11,8%, un poco menor pero similar al 12% de Boito y Wladimiroff (289). De todos los coeficientes de variación para los distintos diámetros, el diámetro longitudinal obtuvo el CV más bajo, pero el resto fueron similares, en torno al 12%.

Con valores del CV próximos al 10% en las variables estudiadas, se hace necesaria la introducción de un parámetro que defina más exactamente el diámetro y la velocidad a seleccionar en el cálculo del flujo, y éste es el coeficiente de correlación intraclase con su intervalo de confianza. En investigación clínica es frecuente la evaluación de la fiabilidad a través de la comparación del acuerdo o desacuerdo producido en diferentes mediciones. Cuando la variable implicada es cuantitativa continua, suele utilizarse el coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ), aunque su uso con esta finalidad es incorrecto, ya que mide la intensidad de la asociación lineal entre las

mediciones pero no proporciona información sobre el acuerdo observado al ignorar las diferencias sistemáticas ocurridas.

Una aproximación más adecuada es el coeficiente de correlación intraclase (CCI), que permite evaluar la concordancia general entre dos o más métodos de medida u observaciones diferentes, basándose en un modelo de análisis de la varianza (ANOVA) con medidas repetidas. El CCI se define como la proporción de la variabilidad total que es debida a la variabilidad de los pacientes.

Valores por debajo de 0.4 indican baja fiabilidad, entre 0.4 y 0.75 una fiabilidad regular a buena, y por encima de 0.75 una fiabilidad excelente. El CCI se expresa en términos absolutos, por lo que debe tenerse en cuenta la significación clínica de las diferencias observadas. Los autores recomiendan el uso del CCI para cuantificar la fiabilidad de las mediciones clínicas, ya sea repitiendo la medición con el mismo instrumento en las mismas condiciones o bien determinando la concordancia de las valoraciones de diferentes instrumentos u observadores en las mismas condiciones.

Aunque el CV más bajo en nuestro estudio fue para el diámetro de la vena umbilical obtenido en corte longitudinal (11,8%), el diámetro más adecuado para utilizar en el cálculo del flujo venoso umbilical ha sido el diámetro obtenido como media de los dos diámetros medidos en un corte transversal (diámetro transversal medio, DTM) o en su defecto, un único diámetro transversal. Esto se debe a que el DTM presenta un CCI excelente (0,83), mientras que para el resto de diámetros el CCI resultó más bajo (0,12; 0,65 y 0,54 para los dos diámetros transversales y uno longitudinal respectivamente).

Según nuestros resultados, el diámetro longitudinal sería el menos adecuado para usar en el cálculo del flujo por presentar la mayor variabilidad.

Por lo que respecta al estudio de reproducibilidad de la velocidad, al igual que con los diámetros de la vena umbilical, se han evaluado todas las posibles velocidades con las que podría calcularse el flujo venoso. Aunque el CV más bajo se obtuvo con la velocidad máxima ( $V_{max}$ ) con un 16,2%, el mejor CCI fue para la velocidad media ( $V_{med}$ ) con 0,72, mientras que el resto de velocidades oscilaron entre el 0,66 y el 0,70. Por este motivo se ha considerado a la velocidad media ( $V_{med}$ ) como la más adecuada para utilizar en el cálculo del flujo venoso umbilical.

Además, en nuestro estudio de reproducibilidad se han tenido en cuenta otros parámetros de estudio como la menor diferencia media entre la primera y segunda exploración, donde también el diámetro transversal medio y la velocidad media obtuvieron los mejores resultados, 0,02 para el DTM y 0,01 para la Vmed. Un resultado excelente se obtendría con una diferencia media de cero entre la primera y segunda exploración y los resultados obtenidos en el resto de diámetros y velocidades fueron de 0,12; 0,2 y 0,08 para los demás diámetros y 0,42; 0,09 y 0,21 para las demás velocidades (tablas 13 y 14).

#### **8.4.2 2. Flujo venoso umbilical en la gestación normal:**

Una vez evaluada la reproducibilidad del método ecográfico de medida del flujo venoso umbilical, y concluido que es fácilmente reproducible, hemos construido las curvas de referencia de normalidad para el tercer trimestre de la gestación humana (tabla 15 y figuras 4.7 a 4.10).

En la mayoría de los mamíferos en los que se ha medido el flujo venoso umbilical a lo largo de la gestación, se ha detectado un incremento exponencial del volumen de flujo con el progreso de la gestación. Gerson y cols. (136), mediante ecografía Doppler, demuestran que este incremento exponencial en el volumen venoso umbilical también ocurre durante la gestación humana.

El incremento progresivo durante la gestación del flujo venoso umbilical se debe por un lado a un aumento en el calibre del vaso, y por otro, a un incremento, también progresivo en la velocidad del flujo sanguíneo (136).

En nuestro trabajo se ha constatado un aumento progresivo del diámetro transversal medio de la vena umbilical (parámetro que hemos elegido para el cálculo del flujo venoso) a lo largo de todo el tercer trimestre de la gestación.

La velocidad media, obtenida directamente del análisis de la onda espectral, (parámetro seleccionado para el cálculo del flujo venoso) aumenta también conforme progresan las semanas del tercer trimestre y conforme lo hace el calibre del vaso.

El flujo venoso umbilical absoluto o flujo expresado en ml/min obtenido a partir de estas variables, también aumenta de forma progresiva y significativa en el tercer

trimestre de la gestación, de manera proporcional a como lo hacen el diámetro y la velocidad media de la vena umbilical.

Para el cálculo del flujo venoso umbilical específico por unidad de peso fetal (FVU expresado en ml/min/Kg), se ha precisado del cálculo previo de las curvas de referencia biométricas (figuras 3.1 a 3.5.).

La construcción de estas curvas de normalidad es necesaria porque el peso fetal estimado por semana gestacional, se calcula a partir de la fórmula de Hadlock de 1985 (273), para la que es necesario disponer del DBP, CA y LF. Los valores obtenidos de estas curvas son superponibles a los publicados por otros autores: Arduini (9), Mercé (133) y Cavero (243).

Por lo que respecta al flujo venoso umbilical específico o expresado en ml/min/kg, estudiadas todas las curvas velocimétricas, se observa un descenso progresivo y significativo del mismo a lo largo del tercer trimestre, que es inversamente proporcional al aumento del peso fetal estimado.

La disminución del flujo venoso umbilical por unidad de peso fetal viene determinada directamente por el incremento en los valores del peso fetal estimado, ya que el resto de parámetros de los que depende (diámetro y velocidad media de la vena umbilical) aumentan conforme avanzan las semanas del tercer trimestre.

Para un estudio comparativo posterior del grupo normal con el grupo CIR, se han confeccionado también las curvas de referencia de la arteria umbilical (tanto índice de resistencia como índice de pulsatilidad). Las curvas de referencia de la arteria cerebral media y del ductus venoso (índices de resistencia y pulsatilidad) han sido tomadas de la tesis doctoral de Alfonso Carrasco Morillas (“Estudio Doppler color de la hemodinamia fetal para la predicción del resultado perinatal en la gestación con retraso del crecimiento intrauterino”; Dir.: L.T: Mercé). Se ha preferido tomar estas curvas como las de referencia de la arteria cerebral media y ductus venoso, porque la elaboración de las mismas se escapaba de los objetivos principales de esta tesis.

También los valores de las curvas velocimétricas han resultado superponibles a los comunicados por otros autores (132, 133 y 134). Los índices Doppler que valoran la resistencia al flujo en la arteria cerebral media disminuyen progresiva y significativamente conforme se incrementa la edad gestacional siendo esta relación mejor definida por una ecuación cuadrática. Esta evolución de los índices de resistencia

durante la gestación ha sido también descrita por otros autores (132, 134). La arteria cerebral media muestra un descenso significativo del IR en las últimas 7-8 semanas de gestación como resultado del aumento de velocidad del flujo telediastólico. Mientras Soothill y cols. (239) lo atribuyen a un cierto grado de preservación fisiológica cerebral resultante de la disminución gradual de la pO<sub>2</sub> fetal, otros autores consideran que se debe básicamente al proceso de maduración y proliferación arteriolar que coincide con este período (134). Según estos estudios, en el cerebro humano ocurren dos períodos de máxima multiplicación celular cerebral, uno entre las 15 y 20 semanas y otro en el tercer trimestre y los dos primeros años de vida postnatal. Estos períodos de gran proliferación celular se acompañarían de un aumento del flujo sanguíneo cerebral y una disminución de las resistencias vasculares. Todos los autores consideran que la arteria cerebral media es el vaso de elección para la evaluación de la circulación cerebral fetal. En situaciones patológicas de hipoxia, se acentúan los cambios fisiológicos produciéndose una auténtica vasodilatación cerebral, con la consiguiente disminución de los índices de resistencia Doppler, en un intento por preservar al cerebro del déficit de oxígeno (132). La morfología de la OVF del ductus venoso presenta un patrón pulsátil doble que consta de dos componentes anterógrados. Los índices de resistencia del ductus venoso disminuyen conforme aumenta la edad gestacional en los fetos sin patología (139,140). Las velocidades de los distintos componentes de la OVF tienden a aumentar con la edad gestacional.

Los resultados obtenidos con nuestras curvas de referencia de todos los parámetros del Doppler venoso son superponibles a los publicados por otros autores cuyos estudios se llevaron a cabo en animales de experimentación y con técnicas invasivas en su mayoría. (98-100)

Nicolaidis y cols. realizan en 1999 (285) un estudio transversal en 129 gestantes normales en el segundo y tercer trimestre de la gestación para evaluar el flujo venoso y arterial umbilical con eco Doppler. Obtiene dichos flujos a partir del área de los vasos y las velocidades de la sangre, según las ondas espectrales Doppler. Este autor encuentra una correlación inversa pero pobre entre el índice de pulsatilidad de la arteria umbilical (IPAU) y el flujo umbilical total (media del flujo venoso y arterial), por lo que intuye que el estudio del flujo umbilical puede resultar adecuado para la predicción de determinadas enfermedades.

Para estimar la evolución del flujo venoso umbilical a lo largo del tercer trimestre (27 a 40 semanas) en nuestro estudio se han construido las curvas y tablas de referencia del diámetro transversal medio y velocidad media de la vena umbilical (DTM y Vmed) normales utilizando para ello una única exploración por paciente y homogeneizando el número de pacientes por semana gestacional.

El FVU (ml/min) se calcula a partir del DTM y la Vmed. Este aumenta conforme progresa el tercer trimestre, porque existe un aumento en estas semanas tanto en el DTM como en la Vmed. Los valores medios del FVU (ml/min) van de  $381,03 \pm 154,14$  en la semana 27 a  $539,01 \pm 141,7$  en la semana 40. El valor medio del FVU (ml/min) en el tercer trimestre fue de  $524,98 \pm 180,81$  (figura 4.9).

Como ya se ha comentado, el peso fetal estimado (PFE) se ha calculado a partir de la fórmula de Hadlock del año 1985 (273), con la medida previa del DBP, CA y LF.

El FVU específico por unidad de peso fetal (ml/min/Kg) experimenta un progresivo descenso a lo largo del tercer trimestre de la gestación en relación inversamente proporcional a como lo hace el peso fetal estimado. Los valores medios del FVU (ml/min/Kg) van de  $314,40 \pm 116,32$  en la semana 27 a  $160,38 \pm 35,71$  en la semana 40. El valor medio del FVU (ml/min/Kg) en el tercer trimestre fue de  $227,62 \pm 71,61$  (figura 4.10).

Ferrazzi (147) en su estudio con 21 fetos con restricción del crecimiento, entre las semanas 26 y 36 de gestación obtiene un valor medio para el grupo normal del FVU (ml/min/Kg) de  $121,42 \pm 34,05$ . El valor medio en el tercer trimestre para el diámetro de la vena umbilical fue de  $6,42 \pm 0,80$  mm y el valor medio de la velocidad de la vena umbilical de  $0,90 \pm 0,16$  cm/s. En nuestro estudio, realizado en 71 fetos con restricción del crecimiento se ha observado un progresivo aumento del DTM (expresado en mm) a lo largo de las semanas del tercer trimestre con valores medios en el grupo normal que van de  $7,25 \pm 1,3$  en la semana 27 a  $8,38 \pm 1,3$  en la 40. El valor medio del DTM en el tercer trimestre fue de  $8,23 \pm 1$  mm (figura 4.7). La Vmed de la de la vena umbilical (expresada en cm/s) experimenta también un progresivo aumento a lo largo del tercer trimestre. Los valores ascienden desde el valor medio de  $14,95 \pm 1,7$  de la semana 27 a  $16,33 \pm 2,41$  en la semana 40. El valor medio de la Vmed en el tercer trimestre fue de  $16,15 \pm 3,4$  cm/s (figura 4.8). El valor medio del FVU (ml/min/Kg) en el tercer trimestre fue de  $227,62 \pm 71,61$  (figura 4.10).

Aunque en términos generales los resultados de nuestro trabajo son superponibles a los del estudio de Ferrazzi, las diferencias se deben a los parámetros usados en el cálculo del flujo venoso. Ferrazzi utiliza el diámetro de la vena obtenido en un corte longitudinal del vaso, y obtiene la velocidad media a partir de la fórmula:  $V_{med} = \text{pico sistólico de velocidad} \times 0,5$ . En nuestro estudio, y basándonos en el estudio previo de reproducibilidad del método de medida, se ha calculado el FVU a partir del diámetro transversal medio (media de los dos diámetros que se visualizan en un corte transversal del vaso) y de la velocidad media que se obtiene directamente del análisis de la onda espectral.

En la tabla 29, se recoge, a modo de resumen, una comparativa entre los principales estudios del flujo venoso umbilical con eco-Doppler en el tercer trimestre en gestaciones normales y con CIR, y se ponen de manifiesto las principales diferencias observadas entre los estudios.

**TABLA 29: Tabla comparativa entre los estudios llevados a cabo en la vena umbilical con eco-Doppler en gestaciones normales y con CIR**

<b>AUTORES</b>	<b>BASCHAT</b>	<b>FERRAZZI (E. TRANSVERSAL)</b>	<b>FERRAZZI (E. LONGITUDINAL)</b>	<b>ESTE ESTUDIO</b>
<b>OBJETIVO DE ESTUDIO</b>	PULSATILIDAD VU	FLUJO VU	FLUJO VU	FLUJO VU
<b>LOCALIZACION VU</b>	ASA LIBRE	ASA LIBRE	ASA LIBRE	ASA LIBRE
<b>Nº CASOS CIR</b>	121	37	21	71
<b>DIAMETRO SELECCIONADO</b>	NO	LONGITUDINAL	LONGITUDINAL	DIAMETRO TRANSVERSO MEDIO
<b>VELOCIDAD SELECCIONADA</b>	NO	PICO SISTOLICO	PICO SISTOLICO	VELOCIDAD MEDIA
<b>FVU/PARAMETROS FETALES</b>	NO	FVU/CA Y FVU/KG PESO	FVU/CA Y FVU/KG PESO	FVU/KG PESO
<b>ESTUDIO REPRODUCIBILIDAD</b>	NO	NO	NO	SI
<b>DIFERENCIAS EN FVU</b>	PULSATILIDAD PEOR RESULTADO	FVU DISMINUIDO EN CIR	FVU DISMINUIDO EN CIR	FVU DISMINUIDO EN CIR
<b>EVOLUCION FVU</b>	NO	NO	DISMINUIDO TODO TERCER TRIMESTRE	AUMENTO AL PRINCIPIO Y DISMINUIDO DESPUES
<b>PREDICCIÓN DE RESULTADO PERINATAL</b>	PULSATILIDAD PEOR RESULTADO	FVU DISMINUIDO, CIR MAS GRAVE	FVU DISMINUIDO, CIR MAS GRAVE	FVU DISMINUIDO, PEOR RESULTADO
<b>EVOLUCION VELOCIDAD</b>	NO	DISMINUIDA	DISMINUIDA DESDE PRINCIPIO	DISMINUIDA DESDE PRINCIPIO
<b>EVOLUCION DIAMETRO</b>	NO	NO CAMBIOS	NO CAMBIOS	AUMENTO LEVE AL PRINCIPIO, LUEGO DISMINUIDO

### 8.4.3 3. Flujo venoso umbilical en la gestación con CIR:

La importancia del diagnóstico o de la sospecha diagnóstica intraútero del retraso de crecimiento fetal reside en que estos fetos constituyen una población de riesgo, no por el retraso de crecimiento en sí, sino por la posible hipoxemia que pueda ser la causa de dicho retraso y que condicionaría el resultado perinatal y la morbilidad a edades superiores (153, 205, 239).

Soothill (239) demuestra que la medida de la circunferencia abdominal es significativamente más sensible en la detección de los fetos con retraso del crecimiento intrauterino que el Doppler de la arteria umbilical. En cambio, el Doppler de la arteria umbilical predice más eficazmente que la circunferencia abdominal el compromiso fetal antenatal (239). En el presente trabajo, de forma coincidente, se han puesto de manifiesto las diferencias existentes entre ambos grupos de pacientes (grupo CIR y normal) que nos permiten el diagnóstico de la restricción del crecimiento (tabla 16) y su posterior confirmación al nacimiento (figura 3.12)

Alrededor del 50% de los fetos cuyo peso al nacer es inferior al décimo percentil son niños sanos aunque pequeños para la edad gestacional (lo que denominamos PEG), pero el otro 50% sufre un mayor o menor grado de hipoxemia intraútero; son estos casos los que realmente conviene diagnosticar (153, 205, 239).

Uno de los objetivos más importantes de la obstetricia actual es el conocimiento de la condición o del estado de bienestar fetal intraútero. Con esta finalidad se han desarrollado en las últimas décadas distintos métodos de control de bienestar fetal intraútero como son la cardiotocografía, la ecografía, el perfil biofísico fetal y, más recientemente, el estudio del flujo sanguíneo mediante ecografía Doppler. Aunque tradicionalmente es la arteria umbilical el vaso de elección para el estudio mediante ecografía Doppler del estado de bienestar fetal, se deben valorar en la medida de lo posible, otros como la arteria cerebral media o el ductus venoso.

En el año 2000, Ferrazzi y cols. (148) publican un estudio prospectivo en 37 gestantes con diagnóstico de crecimiento intrauterino retardado, para evaluar el flujo venoso umbilical, concluyendo que éste se encuentra significativamente disminuido, en la restricción del crecimiento fetal, cuando se expresa en función de parámetros fetales como el peso estimado o la circunferencia abdominal. La vena umbilical se evaluó también en asa libre de cordón y para el cálculo del flujo se obtuvo la sección del vaso,

utilizando el diámetro en un corte longitudinal y la velocidad de la vena, usando el pico sistólico de velocidad de la OVF.

Los mismos parámetros fueron usados por éste autor en un estudio longitudinal llevado a cabo en el año 2001, en 21 gestaciones con restricción intrauterina del crecimiento y que concluyó igualmente con un flujo disminuido en el grupo con crecimiento retardado con respecto a los valores encontrados en el grupo normal.

Battaglia y cols. en el año 2001 (147) publican el estudio longitudinal con el que pretenden evaluar si la reducción del flujo, que se produce a expensas de una disminución en la velocidad media de la vena umbilical, acontece en estadíos finales o si ocurre desde el inicio del tercer trimestre de la gestación. En este artículo se concluye que la disminución del flujo venoso en el grupo de restricción del crecimiento es un hecho que acontece de forma precoz, que se mantiene hasta el final de la gestación y que se produce a expensas de una reducción precoz de la velocidad media de la vena umbilical, mientras que no se observan variaciones en el diámetro de este vaso a lo largo del tercer trimestre.

En el presente trabajo, se ha pretendido demostrar la utilidad del estudio de la vena umbilical, para la obtención del flujo venoso umbilical, como una medida complementaria más en el conocimiento del bienestar fetal intraútero mediante Doppler color, más allá de la observación y profundización en la fisiopatología de la restricción del crecimiento.

En el estudio realizado sobre la evolución del flujo venoso umbilical en tercer trimestre de la gestación, hemos constatado la existencia de valores de FVU (tanto en ml/min como en ml/min/Kg) superiores a los normales en la primera exploración Doppler llevada a cabo en el grupo CIR, siendo la edad gestacional de  $32,2 \pm 1,1$  semanas. Este estudio se ha realizado evaluando longitudinalmente 20 gestantes con diagnóstico ecográfico de CIR confirmado al nacimiento, todas con un mínimo de 4 exploraciones cada una y se ha comparado con la evolución del flujo venoso umbilical en el grupo normal.

Para evaluar la evolución de los valores del Doppler de la arteria y vena umbilical en el tercer trimestre, se ha estudiado la evolución individual, en los casos de CIR, de los valores del índice de resistencia de la arteria umbilical (IRAU); así como los

valores del diámetro, radio y velocidad de la vena umbilical y flujos venosos umbilicales (absoluto y específico) (figuras 4.15 a 4.20).

Como variable velocimétrica se ha empleado el IRAU, ya que como ha sido puesto de manifiesto por muchos autores (272, 275), se trata del índice que presenta un coeficiente de variabilidad menor y un mejor coeficiente de correlación con respecto a la edad gestacional. Es por ello que resulta el índice más usado en la práctica clínica y que mayor información proporciona acerca del bienestar fetal. Se han llevado a cabo 164 exploraciones de la arteria umbilical. El valor medio del IRAU en el tercer trimestre fue de  $0,68 \pm 0,07$  (0,50-0,88), con valores que oscilaron entre  $0,71 \pm 0,06$  en la semana 31 a  $0,69 \pm 0,07$  en la semana 38 (figura 4.15). El IRAU en el grupo CIR presentó una evolución similar a la del grupo normal pero con valores siempre superiores desde el comienzo del tercer trimestre. En la mayoría de los casos, (65/71) el IRAU fue normal en la primera exploración Doppler, al diagnosticarse el CIR, y los valores del IRAU se elevaron conforme pasaban las semanas de gestación (figura 4.15)

Se ha evaluado la evolución del flujo venoso umbilical (FVU) expresado en ml/min y en ml/min/Kg, así como los parámetros a partir de los que se obtiene dicho flujo: la velocidad media de la vena umbilical (Vmed), el diámetro transversal medio (DTM) y radio transversal medio (RTM). Del mismo modo que para el IRAU, se ha evaluado de forma individual la evolución de los 20 casos de CIR, y también se han comparado las medias y DS de los dos grupos para el tercer trimestre.

Se han llevado a cabo 108 exploraciones de la Vmed, DTM, RTM, FVU (ml/min) y FVU (ml/min/Kg) en el grupo CIR (figuras 4.16 a 4.20). El valor medio de la Vmed fue de  $9,69 \pm 3,3$  cm/s (3,2-19,4) y los límites oscilaron entre  $5,9 \pm 1,1$  cm/s en la semana 31 a  $11,1 \pm 3,8$  cm/s en la semana 38 (figura 4.16). La curva de la Vmed presenta un patrón hiperbólico, ascendente hasta la semana 32 y descendente desde la semana 38. Los valores estuvieron siempre por debajo de los encontrados en el grupo normal, cuya curva presentó un patrón ascendente a lo largo del tercer trimestre (fig. 4.16).

El valor medio del DTM fue de  $9,40 \pm 1,58$  mm (5,85-14) y los límites se encontraron entre  $9,3 \pm 2,07$  mm en la semana 31 a  $9,4 \pm 1,3$  en la semana 38 (figura 4.17). Los valores del DTM en el grupo CIR se encontraron por encima de los

observados en el grupo normal y se mantuvieron prácticamente constantes mientras que experimentaron un progresivo ascenso en el tercer trimestre los de éste segundo grupo.

El valor medio del RTM fue de  $4,70 \pm 0,79$  mm (2,93-7) y los límites se observaron entre  $4,6 \pm 1,03$  mm en la semana 31 a  $4,7 \pm 0,6$  mm en la semana 38 (figura 4.18). Como en la variable anterior, los valores del RTM se encontraron por encima de los observados en el grupo normal.

El valor medio del FVU (ml/min) fue de  $423,15 \pm 232,5$  ml/min (114,48-1223,57) y los valores oscilaron entre  $271,9 \pm 191,1$  ml/min en la semana 31 a  $484,3 \pm 307,1$  ml/min en la semana 38 (figura 4.19). Los valores en el grupo CIR se mantuvieron prácticamente constantes a lo largo del tercer trimestre y por debajo de los valores observados en el grupo normal cuya curva presentó un patrón ascendente.

El valor medio del FVU (ml/min/Kg) fue de  $224,31 \pm 130,9$  ml/min/Kg (52,99-842,77) y los valores han oscilado entre  $191,8 \pm 106,8$  ml/min/Kg en la semana 31 a  $219 \pm 124$  ml/min/Kg en la semana 38 (figura 4.20). Los valores presentan en la curva un patrón descendente (como ocurre con el grupo normal), siendo superiores a los observados en el grupo normal de forma precoz y, a partir de este momento, los valores descienden por debajo de los encontrados en el grupo normal.

Estos resultados demuestran que el aumento precoz del FVU (ml/min/kg) detectado en el grupo CIR se produce a expensas de un aumento precoz del radio y diámetro de la vena umbilical, cuyos valores posteriormente se normalizan. De esta forma, no se detectan diferencias significativas entre los grupos normal y CIR en el estudio comparativo de la última exploración antes del parto en el diámetro de la vena umbilical, porque en esta fase final, como se explicará más adelante, lo que se observa es una disminución del flujo venoso en el grupo CIR, que en este caso viene determinada por una disminución de la velocidad de la vena umbilical.

El hallazgo de un aumento muy precoz del flujo venoso (edad gestacional media de  $32,2 \pm 1,1$  semanas) en los fetos con CIR (13 de los 20 estudiados longitudinalmente) que se ha demostrado desde hace tiempo en estudios de experimentación animal (75-80), podría considerarse como un dato complementario diagnóstico más en la restricción del crecimiento intrauterino. La constatación de un aumento tan precoz del FVU en los fetos afectados de CIR tiene una difícil explicación aún hoy en día, debido a los intrincados mecanismos de la regulación del flujo fetoplacentario (tabla 1). Pero parece

razonable plantearse, a la vista de estos resultados, la existencia de algún mediador o sustancia vasoactiva que provocaría una vasodilatación venosa suficiente para incrementar el flujo venoso umbilical, en respuesta a una alteración de tipo vasoconstrictora a nivel placentaria. Esta vasodilatación venosa se produciría en las primeras fases, quizás como mecanismo compensador de la alteración placentaria y posteriormente, de persistir la alteración vasoconstrictora placentaria, el flujo venoso se reduciría por disminución de la velocidad de la vena umbilical, manteniéndose el diámetro de la misma constante.

#### **8.4.4 4. Diferencias en el Doppler entre los grupos normal y CIR:**

En el estudio comparativo del Doppler de la vena umbilical entre los grupos normal y CIR solamente en dos variables no hallamos diferencias significativas, el diámetro de la vena y el radio que se obtiene a partir del mismo. El estudio se ha llevado a cabo evaluando la última exploración Doppler antes del parto (una exploración por paciente, 170 exploraciones). El tiempo medio entre esta última exploración y el parto fue de  $1,95 \pm 2$  días con un rango comprendido entre 6 horas y 5 días. La edad gestacional media de la última exploración antes del parto fue de 37,1 semanas  $\pm 1,2$  en el grupo normal y 35,2  $\pm 3,9$  en el grupo CIR. No se han encontrado diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a esta variable, lo que permite llevar a cabo el estudio comparativo del Doppler, cuyos valores experimentan variaciones según la edad gestacional.

El diámetro por tanto en los fetos con CIR, se comporta como en el grupo normal y asciende de manera progresiva conforme avanza el tercer trimestre.

La velocidad de la vena umbilical se encontró significativamente disminuida en los fetos del grupo CIR, respecto al grupo normal o control. La pendiente de la curva tiende a disminuir, mientras que la tendencia de la velocidad es a aumentar conforme avanza el tercer trimestre.

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes en el IR e IP de la arteria umbilical. La exploración de la arteria umbilical (IR AU e IP AU) se ha llevado a cabo en el 100% de los dos grupos. Sin embargo, el estudio comparativo en la arteria cerebral media y en el ductus venoso, no se ha llevado a cabo por considerar que el número de exploraciones realizadas en el grupo normal de

estas variables, no es adecuado para poder obtener conclusiones estadísticamente significativas, tal y como se explicó con anterioridad. No se han encontrado diferencias significativas en la edad gestacional entre ambos grupos (tabla 17 figura 4.12).

Las diferencias en el IR de la arteria umbilical (IRAU) han sido estadísticamente significativas entre el grupo normal y CIR. El valor medio del IRAU en el grupo normal fue de  $0,59 \pm 0,07$ . En el grupo CIR, el valor medio fue de  $0,70 \pm 0,10$ . Sin embargo, cuando se estudió la evolución individual de los casos de CIR, se encontraron IRAU normales en 65 casos de CIR, del total de 71, en el momento de realizar la primera exploración Doppler. De ellos, el 100% presentaron con el paso de las semanas un Doppler arterial umbilical patológico con aumento del IRAU.

Lo mismo ocurre con el IPAU, dónde las diferencias en el IP de la arteria umbilical (IPAU) han sido estadísticamente significativas entre el grupo normal y CIR. El valor medio del IPAU en el grupo normal fue  $0,89 \pm 0,18$ ; en el grupo CIR, el valor medio fue de  $1,20 \pm 0,27$ .

El estudio de estas variables del Doppler venoso umbilical se ha realizado en el 100% de las gestantes de los dos grupos, y como ya se ha mencionado encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre los dos grupos en todas las variables estudiadas exceptuando el DTM y RTM (tabla 18 y figuras 4.13 y 4.14).

También encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la Vmed del grupo CIR y el grupo normal. El valor medio de la Vmed en el grupo normal fue  $16,15 \pm 3,4$  cm/s. En el grupo CIR, el valor medio fue de  $9,17 \pm 3,1$ . Este valor medio disminuido en el tercer trimestre de la velocidad media, en el grupo CIR, es lo que determina que el valor medio del FVU esté también disminuido en el tercer trimestre en este grupo. El valor medio del FVU (ml/min) en el grupo normal fue de  $524,08 \pm 180,8$  ml/min. En el grupo CIR, el valor medio fue de  $378,18 \pm 192,07$ .

El valor medio del FVU (ml/min/Kg) en el grupo normal fue de  $227,62 \pm 71,6$ . En el grupo CIR, el valor medio obtenido ha sido  $191,68 \pm 91,8$  (tabla 18).

Estos resultados son superponibles a los ya descrito antaño en animales de experimentación por técnicas invasivas y también a los publicados recientemente por algunos autores utilizando el Doppler color (Nicolaidis, Ferrazzi y Baschat) que encuentran un FVU significativamente disminuido en el grupo CIR, a expensas de una disminución de la velocidad de la vena umbilical. Esto es así, aún cuando estos autores

han utilizado otro diámetro (diámetro longitudinal de la VU) diferente al de nuestro trabajo (diámetro transverso medio), y también diferentes velocidades.

Bellotti y Ferrazzi (292) han estudiado de forma simultánea el Doppler venoso en los fetos con CIR en tres territorios; vena umbilical, vena fetal hepática y ductus venoso; con el fin de evaluar el flujo venoso en estos territorios y la relación entre ellos. Han encontrado un flujo venoso aumentado a través del istmo ductal, cambio que permite mantener un flujo venoso relativamente constante al cerebro y corazón a expensas de la perfusión hepática.

Di Naro (288) también ha encontrado un FVU reducido en un estudio de 15 fetos con CIR, incluso en ausencia de Doppler arterial patológico.

En nuestro estudio, no se registró ningún caso de pulsatilidad patológica en la vena umbilical (con peligro de fallo ventricular o insuficiencia cardíaca derecha, por aumento de la precarga). Tampoco se ha registrado ningún caso de muerte fetal.

Tanto el flujo venoso umbilical absoluto, como el específico, por unidad de peso fetal, se han encontrado disminuidos de forma estadísticamente significativa en el grupo CIR, con respecto al grupo normal o control.

Como es lógico suponer, la disminución del flujo viene determinada por el decremento en los valores de la velocidad media de la vena umbilical, puesto que los valores del diámetro se mantienen dentro de los límites de normalidad y muestran un patrón ascendente.

La disminución del flujo venoso umbilical se produce a expensas del descenso en los valores de la velocidad media. Este descenso traduce una alteración fisiopatológica a nivel placentario en los casos de CIR, que se pone de manifiesto de forma precoz, aún con valores del Doppler de la arteria umbilical normales y que se mantiene en el tiempo hasta llegar a las mayores diferencias que se encuentran en las fases tardías del deterioro fetal donde ya, el fenómeno de redistribución vascular es patente y existe también alteración del Doppler arterial cerebral y del Doppler del ductus venoso. A pesar de esta disminución del valor medio del flujo venoso constatada precozmente en el grupo CIR, insistimos en la observación de un aumento del flujo venoso umbilical aún más precoz, coincidiendo con el momento del diagnóstico del CIR, que daría paso después a la disminución del flujo venoso que hemos constatado en nuestro estudio y que ha sido expuesta por otros autores.

Rigano, Ferrazzi y Battaglia, en el año 2001 (147), publican el estudio longitudinal con el que pretenden evaluar si la reducción del flujo, que se produce a expensas de una disminución en la velocidad media de la vena umbilical, acontece en estadíos finales o si ocurre desde el inicio del tercer trimestre de la gestación. En este artículo se concluye que la disminución del flujo venoso en el grupo de restricción del crecimiento es un hecho que acontece de forma precoz, que se mantiene hasta el final de la gestación y que se produce a expensas de una reducción precoz de la velocidad media de la vena umbilical, mientras que no se observan variaciones en el diámetro de este vaso a lo largo del tercer trimestre.

Dos autores, Hecher y Rizzo (140, 244), comparando registros de velocimetría Doppler en vasos arteriales y venosos y registros de pO<sub>2</sub> y acidosis metabólica obtenidos mediante funiculocentesis, han llegado a la conclusión de que existe un progresivo deterioro de las condiciones de nutrición y oxigenación en fetos con CIR (entendidos como tales, fetos pequeños para la edad gestacional en los que el Doppler de la arteria umbilical es patológico e indica, por tanto, una insuficiencia placentaria).

Las modificaciones hemodinámicas que sugieren este deterioro incluyen:

1º) alteraciones en la impedancia del flujo en los vasos arteriales periféricos, resultando una redistribución del suministro de sangre en los órganos vitales (el denominado efecto “brain sparing”).

2º) A continuación un progresivo deterioro de la función cardiaca que lleva a la reducción del pico de velocidad en las OVF, disminución del rendimiento cardiaco y patrones de flujo venoso anormales.

Los índices Doppler de los vasos venosos fetales proporcionan una mejor información del grado de acidosis metabólica fetal que los índices de los vasos arteriales periféricos. Es decir, los índices del ductus venoso, de la vena cava inferior y el flujo venoso umbilical tienden a hacerse patológicos a medida que se agrava la hipoxemia y el grado de acidosis en la sangre que le llega al feto a través del cordón umbilical, o dicho de otra manera, un índice patológico del ductus venoso o de la vena cava inferior nos podría estar indicando que el mecanismo de compensación vascular fetal de la hipoxemia está fracasando.

En nuestro trabajo se han realizado exploraciones Doppler de la arteria umbilical y de la vena umbilical al 100% de los fetos normales y con CIR, encontrándose

diferencias estadísticamente significativas en todas las variables de estudio entre los dos grupos. Tanto el índice de resistencia de la arteria umbilical (IRAU), como el índice de pulsatilidad de la misma (IPAU) están aumentados en los fetos con CIR. Este hallazgo se corresponde con un acontecimiento precoz de la cascada de sucesos que acontecen en la insuficiencia placentaria severa, y que pone de manifiesto que se trata de verdaderos fetos con CIR. Ecográficamente, distinguimos entre la mayor o menor severidad del CIR según la velocidad del crecimiento fetal y ecografía Doppler de la arteria umbilical (282). En los fetos con CIR leve o moderado, el flujo sanguíneo umbilical se eleva durante el tercer trimestre y va acompañado por un incremento en la velocidad telediastólica de la OVF (282). En la disfunción venosa placentaria que se produce en el CIR más severo, el flujo de la arteria umbilical es anormalmente bajo, lo cual está indicado por la ausencia o inversión del flujo telediastólico. En esta circunstancia, se produce una reducción del intercambio gaseoso en los villi periféricos, que incrementan el riesgo de hipoxemia fetal crónica y acidosis.

Muchos fetos con CIR tienen sólo anormalidades moderadas en el flujo arterial umbilical, caracterizado por una baja pero positiva velocidad de flujo telediastólico. En estos, el resultado perinatal es mucho más favorable, ya que estas diferencias, pueden ser debidas a la calidad de la angiogénesis en los villi placentarios.

En nuestro estudio transversal, utilizando la última exploración antes del parto, el Doppler de la arteria umbilical patológico se asoció en una proporción significativa, con fetos cuyas variables clínicas al nacimiento predisponían para un resultado perinatal adverso, es decir, niños con menor peso, menor Apgar al quinto minuto, menor pH en sangre de cordón, que nacieron más prematuramente y que también requirieron más ingresos en UCI.

La redistribución es un mecanismo compensador del feto para evitar los efectos de la hipoxemia. En los fetos con CIR con insuficiencia placentaria que condiciona una situación de hipoxemia fetal, se estimula la redistribución de sangre arterial para mantener la normal oxigenación en el cerebro y en el miocardio. Cuando estos mecanismos compensatorios fallan, se produce fallo hipóxico cardíaco, que se traduce en un incremento en la impedancia de la circulación venosa (244). Es decir, mientras el feto redistribuye correctamente el flujo sanguíneo que le llega desde la placenta, no se encuentra en estado de hipoxemia, y evita los efectos de la sí existente hipoxemia de origen placentario, debida a insuficiencia placentaria.

#### **8.4.5 5. Flujo venoso umbilical y resultado perinatal:**

En nuestro trabajo, el diagnóstico de CIR se ha llevado a cabo según criterios ecográficos convencionales (202-212). Se ha considerado feto con sospecha ecográfica de CIR el que presenta una circunferencia abdominal por debajo de 2DS según la curva de normalidad para cada semana de gestación, o bien aquél con una circunferencia abdominal mantenida en dos o tres exploraciones consecutivas.

En los fetos en los que se sospechó, por criterios ecográficos convencionales, un retraso de crecimiento, se valoró el resultado perinatal teniendo en cuenta diferentes parámetros (tablas 11 y 12):

-signos cardiotocográficos de sospecha de pérdida del bienestar fetal con y sin contracciones uterinas. Fue el primer parámetro elegido por tratarse de una manifestación antenatal probada de una situación de hipoxemia y por ser el más utilizado en la práctica clínica (275).

-Parto pretermino por signos cardiotocográficos, ecográficos, y/o biofísicos que aconsejen la finalización del embarazo antes de la 37 semana de gestación (275).

-Test de Apgar: es una medida que nos permite poner en práctica medidas de reanimación. Se le reconoce un indudable valor pronóstico en el desarrollo de secuelas postnatales. Una puntuación del test de Apgar por debajo de 7 a los 5 minutos indica una depresión o asfixia de moderada a severa (178).

-Reanimación neonatal por hipoxemia con grados de I a IV (178).

-Ingreso en la UCI pediátrica por acidosis metabólica o mixta (178).

Cualquier recién nacido que cumpliera, al menos una de estas condiciones fue considerado como de resultado perinatal adverso, mientras que los que no tuvieron ninguna de estas complicaciones se consideraron como de resultado perinatal normal. Otros autores han utilizado los mismos parámetros para definir el resultado perinatal (260, 275).

De todos los parámetros de resultado perinatal susceptibles de estudio, se han definido los llamados “fetales”, que hacen referencia al recién nacido y a la situación de compromiso postnatal y estos han sido los que se han considerado en el presente estudio:

- percentil de peso fetal al nacimiento menor de 5 ( $p < 5$ )
- Apgar al quinto minuto menor de 7 (APGAR5 < 7)
- Maniobras de reanimación neonatal tipo 2 o mayor del tipo 2 (REA  $\geq 2$ )
- Ph en sangre de cordón menor de 7,20 (pH < 7,20)
- Ingreso en UCI neonatal (UCI SI)

El Doppler patológico de la arteria umbilical, se asoció de forma significativa con todos y cada uno de los criterios de resultado perinatal adverso, mientras que el Doppler normal se asoció, también de forma estadísticamente significativa con CIR que tuvieron un resultado perinatal normal, no ingresaron en UCI y no tuvieron complicaciones postnatales. Esto demuestra que el Doppler arterial umbilical no diagnostica el retraso de crecimiento, pero sí predice el resultado perinatal.

Baschat compara, en el año 2000 (149), la relación entre el resultado perinatal y los hallazgos patológicos en el Doppler arterial y venoso y concluye que los fetos con flujo venoso anormal presentan un resultado perinatal peor que los que sólo tienen un flujo arterial patológico. El estudio se realizó en 121 gestaciones con crecimiento retardado y la vena umbilical se evaluó en asa libre, en el tercio medio, aunque el estudio de este vaso se limitó a la presencia o no de oscilaciones en la OVF, que se conceptualizaron como pulsatilidad patológica de la vena umbilical.

Tchirkov (287) en el año 2002 define un nuevo índice arteriovenoso: índice venoso-arterial umbilical (VAI) para la predicción del mal resultado perinatal. En un estudio transversal, analizando una serie de parámetros de resultado perinatal (test de Apgar, ph al nacimiento...) concluye que el VAI tiene mayor poder diagnóstico que el índice de pulsatilidad de la arteria umbilical (IPAU) o el índice de resistencia de la arteria uterina (IRAU) para predecir el mal resultado perinatal.

Recientemente, Baschat (291), en el año 2004 ha realizado un estudio para evaluar el mejor parámetro del Doppler venoso capaz de predecir el estado del equilibrio ácido-base al nacimiento en los fetos con CIR. Ha calculado múltiples índices venosos (de la vena cava inferior, del ductus venoso, de la vena umbilical, etc... y ha obtenido el máximo grado de predicción con la combinación de todos los índices de los tres vasos: vena cava, ductus venoso y vena umbilical, que según este autor debieran ser

utilizados conjuntamente en la práctica clínica, aunque en la realidad, el uso de uno u otro puede venir determinado por la experiencia o la preferencia del examinador.

En nuestra tesis se ha realizado un estudio de la última exploración antes del parto en las 71 gestaciones del grupo CIR con un análisis comparativo entre el índice de resistencia de la arteria umbilical (IRAU) y el flujo venoso umbilical específico por unidad de peso fetal (FVU), para cada uno de los parámetros definidos en el estudio como parámetros de resultado perinatal. Se ha evaluado la capacidad predictiva del IRAU, velocidad de la vena umbilical y flujos venosos umbilicales (ml/min y ml/min/Kg) para cada uno de estos parámetros citados de resultado perinatal. Así, se ha analizado el valor del Doppler de la arteria umbilical (IRAU) en la predicción del percentil de peso fetal al nacimiento en el grupo CIR, es decir, se ha pretendido establecer si existe alguna relación entre el Doppler arterial umbilical y la obtención al nacimiento de un mayor o menor percentil de peso fetal. El valor medio del IRAU fue de  $0,70 \pm 0,10$  en el grupo p10-p5 y de  $0,73 \pm 0,11$  en el grupo <p5. Aunque las diferencias no resultaron estadísticamente significativas entre ambos grupos, la precisión del IRAU fue de 87,3% para el percentil de peso fetal al nacimiento menor de 5 (<p5), superior a la precisión obtenida por el flujo venoso umbilical de 39,4%. El valor encontrado para el FVU (ml/min/Kg) en el grupo p10-p5 fue de  $193,6 \pm 100,06$  y de  $185,3 \pm 59,8$  para el grupo <p5. Las diferencias fueron estadísticamente significativas.

También la precisión del IRAU fue superior que la del FVU para el Apgar al quinto minuto menor de 7 (APGAR 5<7), 69%, frente a 42,2%.

Para el parámetro de resultado perinatal reanimación neonatal mayor del tipo 2 (REA>2) la precisión del IRAU fue del 35,2%, y la precisión del FVU (ml/min/Kg) fue del 52,1%, con una sensibilidad del 80,9% y un VPP del 34%.

La precisión del IRAU fue del 59,1% para el pH en sangre de cordón al nacimiento menor de 7,20 (pH< 7,20), y la precisión del FVU (ml/min/Kg) fue del 46,4%.

Por último, la precisión del IRAU fue de 45% para el ingreso en UCI neonatal, mientras que, la precisión del FVU (ml/min/Kg) fue de 87,3% para el ingreso en UCI neonatal, con una sensibilidad del 100% y un VPP del 84% (tablas 26 y 27).

Por lo tanto, de todos los parámetros de resultado perinatal evaluados, el FVU sólo se mostró más preciso que el IRAU en el tipo de reanimación mayor de 2 y el ingreso en UCI neonatal.

La mayor precisión del IRAU se obtuvo en la predicción del peso al nacimiento fetal, con una sensibilidad del 94,1% para detectar los fetos con un percentil por debajo de 5.

En resumen, se ha constatado en el estudio del Doppler de la vena umbilical, que el flujo venoso normal se asocia de manera significativa con fetos que no tuvieron complicaciones neonatales graves, mientras que un FVU muy patológico se asoció a fetos con CIR con resultado perinatal adverso y que requirieron ingreso en UCI neonatal. El FVU puede predecir el resultado perinatal en los fetos con CIR con un elevado valor predictivo negativo (VPN).

Por otro lado, puede concluirse, tras el análisis de los resultados obtenidos, que el cálculo del FVU resulta una prueba muy sensible para diagnosticar mal resultado perinatal, entendiendo como tal la posibilidad de que un feto con CIR presente al nacimiento un percentil de peso inferior a 5, un test de Apgar al quinto minuto menor de 7, requiera un tipo de reanimación neonatal superior a II, presente un pH en sangre de cordón inferior a 7,20, o requiera ingreso en una UCI neonatal.

Tiene el inconveniente, por otro lado, de presentar por tanto, una alta tasa de falsos positivos. Por ello, si se requiere una prueba más específica para el diagnóstico del mal resultado perinatal, habría que recurrir al IRAU que de forma global predice más precisamente el mal resultado perinatal en los fetos con CIR que el flujo venoso umbilical. Así, si se pretende una prueba de diagnóstico precoz a través del Doppler, de la restricción del crecimiento fetal, sería preferible en ese caso el cálculo del flujo venoso umbilical cuyo descenso se encuentra íntimamente asociado a la restricción del crecimiento, como se ha puesto de manifiesto en el presente trabajo.

# VI. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos permiten extraer las siguientes conclusiones:

- 1) El estudio del flujo sanguíneo de la vena umbilical mediante Doppler color en el tercer trimestre de la gestación humana es un método con buena reproducibilidad. Los parámetros más reproducibles para valorar el flujo venoso umbilical son el diámetro transversal medio y la velocidad sanguínea media.
- 2) El diámetro transversal medio y la velocidad sanguínea media de la vena umbilical, medidos en asa libre de cordón umbilical, aumentan lineal y significativamente durante el tercer trimestre de la gestación normal. En consecuencia, el flujo venoso umbilical, obtenido a partir de estos parámetros, también aumenta lineal y significativamente desde la 27 semana ( $381,03 \pm 154,14$  ml/min) a la 40 semana ( $539,01 \pm 141,7$  ml/min) de la gestación normal.
- 3) El flujo venoso umbilical expresado en función del peso fetal estimado, según la fórmula de Hadlock, presenta un descenso lineal y significativo desde la 27 semana ( $314,40 \pm 116,32$  ml/min/Kg) a la 40 semana ( $160,38 \pm 35,71$  ml/min/Kg) de la gestación normal. El descenso se produce de manera inversamente proporcional al aumento del peso fetal estimado en estas semanas. El valor medio del flujo venoso umbilical en el tercer trimestre fue de  $227,62 \pm 71,61$  ml/min/Kg.
- 4) Los fetos con restricción del crecimiento intrauterino presentan un flujo venoso umbilical disminuido significativamente con respecto al grupo normal. Esta disminución se produce debido a una disminución de la velocidad sanguínea media de la vena umbilical. No se han encontrados diferencias significativas en los valores del diámetro del vaso entre ambos grupos.
- 5) Cuando se realiza el diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino, el flujo venoso umbilical relativo (ml/min/Kg de peso fetal) se encuentra aumentado con respecto a los valores normales en el 65% de los casos. Este aumento se produce con valores normales del diámetro de la vena umbilical y una disminución de la velocidad sanguínea media.

- 6) El flujo venoso umbilical se relaciona de forma significativa con el resultado perinatal de los fetos con crecimiento retardado. Dicho flujo se encuentra disminuido significativamente en los fetos con sospecha ecográfica de restricción del crecimiento intrauterino confirmada al nacimiento que presentaron un percentil de peso menor de 5, Apgar al quinto minuto menor de 7, un tipo de reanimación neonatal mayor de 2, un pH en sangre de cordón menor de 7,20 y que requirieron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal.
- 7) El flujo venoso umbilical predice el resultado perinatal con una sensibilidad aceptable. En general, es un parámetro de control de bienestar fetal menos específico que el índice de resistencia de la arteria umbilical, aunque muestra una mejor precisión que este índice en la predicción de un tipo de reanimación neonatal mayor de 2 y el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal. En cualquier caso, el flujo venoso umbilical posee un elevado valor predictivo negativo para un resultado perinatal adverso de los fetos con restricción del crecimiento intrauterino.

# VII. ICONOGRAFIA

**FIGURAS:**

- 1.1: OVF de flujo arterial
- 1.2: OVF de flujo del ductus venoso
- 1.3: OVF de flujo de la vena umbilical
- 2.1: Flujo laminar “en tapón”
- 2.2: Flujo laminar “parabólico”
- 2.3: Flujo laminar “embotado”
- 2.4: Flujo turbulento
- 3.1: Curva de referencia del DBP
- 3.2: Curva de referencia de la CC
- 3.3: Curva de referencia de la CA
- 3.4: Curva de referencia de la LF
- 3.5: Curva de referencia del PFE
- 3.6: Curva de referencia del IRAU
- 3.7: Curva de referencia del IPAU
- 3.8: Curva de referencia del IRACM
- 3.9: Curva de referencia del IPACM
- 3.10: Curva de referencia del IRDV
- 3.11: Curva de referencia del IPDV
- 3.12: Curva de Lubchenco y valores del peso al nacimiento del grupo CIR
- 3.13: Distribución de los valores de la biometría del grupo CIR sobre la curva de referencia
- 3.14: Medición de los diámetros de la vena umbilical realizando un corte transversal (a) y un corte longitudinal (b)
- 3.15: OVF de la vena umbilical
- 3.16: Ficha de recogida de datos

- 4.1: Media de las diferencias entre la 1ª y 2ª exploración en la medida del DL
- 4.2: Media de las diferencias entre la 1ª y 2ª exploración en la medida del DTM
- 4.3: Media de las diferencias entre la 1ª y 2ª exploración en la medida de un DT
- 4.4: Media de las diferencias entre la 1ª y 2ª exploración en la medida de la Vmax
- 4.5: Media de las diferencias entre la 1ª y 2ª exploración en la medida de la Vmed
- 4.6: Media de las diferencias entre la 1ª y 2ª exploración en la medida de la Vmax/2
- 4.7: DTM de la vena umbilical
- 4.8: Vmed de la vena umbilical
- 4.9: FVU (ml/min)
- 4.10: FVU (ml/min/Kg)
- 4.11: DBP, CA, LF, y PFE en los grupos normal y CIR
- 4.12: IR e IP de la arteria umbilical en el grupo CIR y grupo normal
- 4.13: Vmed, DTM y RTM de la vena umbilical en los grupos normal y CIR
- 4.14: FVU en ml/min y ml/min/Kg en los grupos normal y CIR
- 4.15: Evolución del Doppler de la AU en el tercer trimestre de la gestación en los grupos normal y CIR
- 4.16: Evolución de la Vmed de la vena umbilical en el tercer trimestre de la gestación en los grupos normal y CIR
- 4.17: Evolución del DTM de la vena umbilical en el tercer trimestre de la gestación en el grupo CIR y grupo normal
- 4.18: Evolución del RTM de la vena umbilical en el tercer trimestre de la gestación en el grupo CIR y grupo normal
- 4.19: Evolución del FVU (ml/min) de la vena umbilical en el tercer trimestre de la gestación en el grupo CIR y normal

-4.20: Evolución del FVU (ml/min/Kg) de la vena umbilical en el tercer trimestre de la gestación en el grupo CIR y normal

-4.21: Precisión del IRAU y del FVU (ml/min/Kg)

**TABLAS:**

1. Principales mediadores del flujo placentario
2. Características de las pacientes del grupo control o normal
3. Criterios de normalidad gestacional
4. Características de las pacientes del grupo CIR
5. Ecógrafo y técnica de medida
6. Ecuaciones de los diferentes parámetros de la biometría fetal según la edad gestacional utilizando un modelo cuadrático o lineal.
7. Ecuaciones de regresión de los índices velocimétricos de las arterias umbilical y cerebral media y del ductus venoso durante la gestación normal.
8. Características clínicas de las gestantes del grupo normal comparadas con grupo gestantes con CIR.
9. Esquema del trabajo de campo.
10. Índice mecánico y termico que se pueden obtener con la sonda de nuestro equipo.
11. Interacción de los parámetros de resultado perinatal.
12. Parámetros de resultado perinatal en fetos con CIR.
13. Reproducibilidad del método ecográfico de medida del diámetro de la vena umbilical.
14. Reproducibilidad del método ecográfico de medida de la velocidad de la vena umbilical.
15. Ecuaciones de regresión de la velocidad media, diámetro, radio y flujo sanguíneo de la vena umbilical en el tercer trimestre de gestación normal.
16. Diferencias de la biometría ecográfica entre los grupos normal y CIR.

17. Diferencias en el Doppler de la arteria umbilical entre los grupos normal y CIR.
18. Diferencias en el Doppler de la vena umbilical de los grupos normal y CIR.
19. Diferencias en la biometría en los dos grupos de CIR, clasificados según el percentil de peso al nacimiento.
20. IRAU en la predicción del resultado perinatal en fetos con CIR
21. Precisión del IRAU en la predicción del resultado perinatal en fetos con CIR.
22. Vmed de la VU en la predicción del resultado perinatal en fetos con CIR
23. Precisión de la velocidad de la vu en la predicción del resultado perinatal en fetos con CIR.
24. FVU (ml/min) en la la predicción del resultado perinatal en fetos con CIR
25. Precisión del flujo venoso umbilical (ml/min) en la predicción del resultado perinatal en fetos con CIR.
26. FVU (ml/min/Kg) en la la predicción del resultado perinatal en fetos con CIR.
27. Precisión del flujo venoso umbilical (ml/min/Kg) en la predicción del resultado perinatal en fetos con CIR.
28. S, E, VPP, VPN y precisión del IRAU y del FVU (ml/min/Kg) para los parámetros de resultado perinatal.
29. Tabla comparativa entre los estudios llevados a cabo en la vena umbilical con eco-Doppler en gestaciones normales y con CIR.

## VIII. BIBLIOGRAFIA

**BIBLIOGRAFIA:**

1. Satomura S. A Study on examining the heart with ultrasonics. I- Principles. II Instrument. JPN Circ J 1956; 20: 227-241.
2. Doppler JC: Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels. Abhandlungen d. Königl. Bömischen Gesellschaft der Wissenschaften V, Folge bd. 2, 1842.
3. Buys Ballot, C.H.D.: Akustische Versuche auf der Niederlandischen eisenbahn nebst gelegentlichen Bemerkungen zur Theorie des Hrn. Prof. Doppler. Poggendorf Annalen B 1843; 66: 321-51.
4. Maulik D. Principios básicos del ultrasonido con sistema Doppler en obstetricia. Clínicas Obstétricas y ginecológicas. Mexico: Interamericana 1989, 4: 623-637.
5. Riussen CJ, Van Vugt JMC, Hoogland HJ, Hoeks APG, De Haan J. technical aspects of fetal Doppler measurements. Gynecol Obstet Invest 1987; 24: 1-13.
6. De Vore GR, Brar HS, Platt LD. Doppler ultrasound in the fetus: a review of current applications. J Clin Ultrasound 1987; 15: 687- 703.
7. Carrera JM, Pérez-Ares C. Bases de la exploración de la hemodinamia perinatal. Doppler en Obstetricia. Barcelona Masson- Salvat 1992; 37-48.
8. Codesido J. Aspectos técnicos del Doppler en Obstetricia. Libro de actas de la XV Reunión Nacional de la sección de Ecografía de la SEGO. Marbella 1992; 63-84.

9. Arduini D, Rizzo G. normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: Across-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med* 1990; 18: 165-172.
10. Vyas S, Nicolaides KH, Campbell S. Renal artery flow- velocity in normal and hypoxemic fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 168- 172.
11. Mercé LT. *Ecografía Obstétrica y Ginecológica 2ª ed.* Interamericana- Mc Graw-Hill, 2003.
12. Edwards MJ. Hyperthermia as a teratogen: a review of experimental studies and their clinical significance. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 1986; 6: 563- 82.
13. Abramowicz JS, Kossoff G, Marsall K, Ter Haar G (Rapid response group). Safety statement 2000. Internatinal Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 594-6.
14. Duck FA. Is it safe to use diagnostic ultrasound during the first trimester?. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 385-8.
15. Miller MW, Brayman AA, Abramowicz JS. Obstetrics Ultrasonography: A biophysical consideration of patient safety. The “rules” have changed. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 241-54.
16. Miller MW, Ziskin MC. Biological consequences of hyperthermia. *Ultrasound Med Biol* 1989; 15: 707-22.
17. Flynn HG, Church CC. Transient pulsations of small gas bubbles in water. *J Acoust Soc Am* 1988; 84: 1863-76.

18. Clarke TR, Hill CR. Physical and chemical aspects of ultrasonic disruption of cells. *J Acoust Soc Am* 1970; 47: 649-53.
19. Nelson TR, Pretorius DH. The Doppler signal: where does it come and what does it mean?. *Am J Radiol* 1998; 151: 437-439.
20. Green HD, Rapela CE, Conrad MC. Resistance (conductance) and capacitance phenomena in terminal vascular beds. In: *Am Physiol Soc ed. Handbook of physiology. Circulation* Washington DC: Am Physiol Soc, 1963; Sect. W; Vol II, 935-60.
21. Kremkau FW. *Doppler ultrasound principles and instruments*, 2<sup>nd</sup> ed Philadelphia: WB Saunders, 1995.
22. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiología Médica*, 9<sup>o</sup> ed. Madrid: McGraw-Hill/ Interamericana, 1996.
23. Burns PN. Hemodynamics. In: Taylor KJW, Burns PN, Wells PNT, Eds. *Clinical applications of Doppler ultrasound*. New York: Raven Press Ltd, 1995; 35-53.
24. Burton AC. *Physiology and biophysics of the circulation*, second ed. Chicago: year book Medical publishers, 1972.
25. Eik-nes SH, Marsall K, Kristoffersen K. Methodology and basic problems related to blood flow studies in the human fetus. *Ultrasound Med Biol* 1984; 10: 329-337.
26. Gil RW. Measurement of blood flow by ultrasound accuracy and sources of error. *Ultrasound Med Biol* 1985; 11: 625-641.

27. Gosling RG, King DH. Ultrasound angiology. En: Marcus AW, Adamson L, Eds. Arteries and veins. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1975; 61-98.
28. Schulman H, Winter D, Farmakides G, Coury A, Schneider E, Penny B. Estudios ultrasonográficos Doppler de las arterias umbilical y uterinas durante el embarazo. En: Pitking RM, ed. Clínicas obstétricas y ginecológicas. México: Interamericana, 1989; 4: 729-735.
29. Pourcelot L. Applications cliniques the l'examen Doppler transcutané. En : Péronneau P, ed. Vélodimétrie ultrasonore Doppler. Paris : INSERM 1975 ; 34 : 213-240.
30. Fitzgerald DE, Drumm JE. Non invasive measurement of the fetal circulation using ultrasound. Br Med J 1977; 2: 1450-1451.
31. Stuart B, Drumm JE, Fitzgerald DE, Duigan NM. Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1980; 87: 780-785.
32. Mc Callum WD, Williams CS, Napel S, Daigle RE. Fetal blood velocity waveforms. Am J obstet Gynecol 1978; 132: 425-429.
33. Milliez J, Blanchard D, Diebold B, Vacher-Lavenu MC, Peronneau P, Sureau C. Etude par l'échographie Doppler de la circulation placentaire du foetus de mère normale et hypertendue. Presse Med 1983 ; 12 : 1649-1653.
34. Mercé LT, Garcés D, Baldonado C, Marcuello AC, De la Fuente F. Índice de conductancia diferencial: propuesta de un nuevo índice velocimétrico para el procesamiento de las señales Doppler. Libro de abstracts del XXI Congreso Español de Ginecología y Ostetricia. SEGO, Alicante 1991; 353.

35. De Vore GR, Horenstein J. Ductus venosus index ; a method for evaluating right ventricular preload in the second trimester fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3: 338-42.
36. Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nicolaides K. Reference ranges for fetal venous and intracardiac blood flow parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 34-48.
37. Thompson RS, Trudinger BJ, Cook CM. Doppler ultrasound waveforms indices: A /B ratio, pulsatility index and Pourcelot ratio. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 581-88.
38. Maulik D, Yarlagadda P, Younblood JP, Cistone P. Comparative efficacy of umbilical arterial Doppler indices for predicting adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1434-1440.
39. Cohen-Overbeek T, Pearce M, Campbell S. The antenatal assessment of uteroplacental and fetoplacental blood flow using Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1985; 2: 329-335.
40. Trudinger BJ, Gilles WB, Cook CM. Uteroplacental blood flow velocity-time waveforms in normal and complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 32: 39-45.
41. Schulman H, Feischer A, Farmakides G, Bracero L, Rochelson B, Grunfeld L. Development of uterine artery compliance in pregnancy as detected by Doppler ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1031-1036.

42. Carrera JM, Alegre M, Pérez-Ares C, Torrents N, Mortera C. evaluación de las resistencias vasculares útero-placentarias mediante el análisis espectral de la onda de velocidad de flujo. *Prog Obstet Ginecol* 1986; 29: 397-404.
43. Gudmundsson S, Marsäll K. Umbilical artery and uteroplacental blood flow velocity waveforms in normal pregnancy a cross-sectional study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; 67: 347-354.
44. Hanretty KP, Primrose MH, Neilson JP, Whittle MJ. Pregnancy screening by Doppler uteroplacental and umbilical artery waveforms. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 1163-1167.
45. Mires G, Dempster J, Patel NB, Crawford JW. The effect of fetal heart rate on umbilical artery flow velocity waveforms. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 665-669.
46. Kofinas AD, Speland M, Swain M, Penry M, Nelson LH. Correcting umbilical artery flow velocity waveforms for fetal heart rate is unnecessary. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 704-707.
47. Maulik D, Yarlagerda AP, Youngblood JP, Willoughby L. Components of variability of umbilical arterial Doppler velocimetry- A prospective analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1406-1412.
48. Marsäll K, Lindblad A, Lingman G, Eik-nes SH. Blood flow in the fetal descending aorta; intrinsic factors affecting fetal blood flow, i.e., fetal breathing movements and cardiac arrhythmia. *Ultras Med Biol* 1984; 10: 339-348.
49. Kay HH, Carrol BA, Bowie JD, Killam AP, Hertzberg BS. Nonuniformity of fetal umbilical systolic/ diastolic ratios as determined with duplex Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 1989; 8: 417-420.

50. Abramowicz JS, Warsoft SL, Arrigton J, Levy DL. Doppler analysis of the umbilical artery. The importance of choosing the placental end of the cord. *J ultrasound Med* 1989; 8: 219-221.
51. Mehalek KE, Rosenberg J, Berkowitz GS, Chitkara J, Berkowitz RL. Umbilical and uterine artery flow velocity waveforms. Effect of the sampling site on Doppler ratios. *J Ultrasound Med* 1989; 8: 171-176.
52. Forouzan I, Cohen AW, Arger P. Measurement of systolic-diastolic ratio in the umbilical artery by continuous-wave and pulsed wave Doppler ultrasound: comparison at different sites. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 209-212.
53. Pearce JM, Campbell S, Cohen-Overbeek T, Hackett G, Hernández J, Royston JP. Reference ranges and sources of variation for indices of pulsed Doppler flow velocity waveforms from uteroplacental and fetal circulation. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 248-256.
54. Mc Donald DA. *Blood flow in arteries*. London. Edward Arnold, 1974.
55. Taylor MG. An introduction to some recent developments in arterial hemodynamics. *Aust Ann Med* 1975; 15: 71-85.
56. O'Rourke MF. Vascular impedance in studies of arterial and cardiac function. *Physiol Rev* 1982; 62: 571-623.
57. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM, Bombardieri J, Collins L. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: clinical significance. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92: 23-30.

58. Giles WB, Trudinger BJ, Baird PJ. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlations. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92: 31-38.
59. Mc Cowan LM, Mullen BM, Ritchie K. Umbilical artery flow velocity waveforms and the placental vascular bed. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 900-902.
60. Bracero LA, Beneck D, Kirshenbaum N, Peiffer M, Stalter P, Shulman H. Doppler velocimetry and placental disease. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 388-393.
61. Trudinger BJ, Stevens D, Conelly A et al. Umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: the effects of embilization of the umbilical circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1443-8.
62. Nimrod C, Capp J, Larrow R, D'Alton M, Persaud D. Simultaneous use of Doppler ultrasound and electromagnetic flow probes in fetal flow assesment. *J Ultrasound Med* 1989; 8: 201-5.
63. Maulid D, Yarlagadda P, Nathanielsz PW, figueroa JP. Hemodynamic validation of Doppler assesment of fetoplacental circulation in a sheep model system. *J Ultrasound Med* 1989; 8: 177-81.
64. Mo L, Bascom P, Ritchie K, Mc Cowan LM. A transmission line modelling approach to the interpretation of uterine Doppler waveforms. *Ultrasound Med Biol* 1988; 14: 365-76.

65. Adamson SL, Morrow RJ, Bascom PA. Effect of placental resistance, arterial diameter, and blood pressure on the uterine arterial velocity waveform: a computer modelling approach. *Ultrasound med Biol* 1989; 15: 437-42.
66. Kramor K, Lochner W, Wetterer E. Methods of measuring blood flow. *Am. Physiol. Soc.*, ed. *Handbook of Physiology. Circulation*. Washinton, DC: Am Physiol Soc 1963; sect. W, vol II; 1277-324.
67. Faber JJ, Thornburg KL. Placental blood flows. In: Faber JJ, Thornburg KL eds. *Placental Physiology*. New York: Raven Press, 1983; 33-41.
68. Meschia G, Cotter JR, Makowski EL, Barron DH. Simultaneous measuremnt of uterine and umbilical blood flows and oxigen uptakes. *Q. J. Exp. Physiol*, 1966; 52: 1-18.
69. Huckabee WE, Metcalfe J, Pystowski H, Barron DH. Blood flow and oxygen consumption of the pregnant uterus. *Am J Physiol* 1961; 200: 274-8.
70. Metcalfe J, Romney SL, Ramsey LH, Reid D, Burwell CS. Estimation of uterine blood flow in normal human pregnancy at term. *J Clin Invest* 1955; 34: 1632-9.
71. Assali NS, Douglass RA, Baird WW, Nicholson DB, Suyemoto R. Meassurement of uterine blood flow and uterine meabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1953; 66: 248-52.
72. Lunell NO, Sarby B, Lewander R, Nylund L. Comparision of uteroplacental blood flow in normal and in intrauterine growth-retarded pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1979; 10: 106-18.

73. Brown BW, Hales JR, Mattner PE. Capillary blood flow in sheep ovaries measured by iodoantipyrine and microsphere techniques. *Experientia*; 1974; 30: 914-5.
74. Rudolph AM, Heymann MA. The circulation of the fetus in utero: methods of studying distribution of blood flow, cardiac output and organ blood flow. *Cir Res* 1967; 21: 163-84.
75. Rosenfeld C, Morriss FH, Makowski EL, Meschia G, Battaglia FC. Circulatory changes in the reproductive tissues of ewes during pregnancy. *Gynecol Invest* 1947; 5: 252-68.
76. Clapp JF, Mc Loughlin MK, Larrow R, Farnham J, Mann LL. The uterine hemodynamic response to repetitive unilateral vascular embolization in the pregnant ewe. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 309-18.
77. Brown BN, Diancourt MA. Blood flow in the ovaries and ovarian follicles of Romanov and prealpresdu-sud ewes. *J Reprod Fertil* 1989; 85: 317-42.
78. Ford SP, Christenson RK. Blood flow to uteri of sows during the estrous cycle and early pregnancy: local effect of the conceptus on the uterine blood supply. *Biol Reprod* 1979; 21: 617-24.
79. Armentrout T, Katz S, Thornburg KL, Faber J. Osmotic flow through the placental barrier of chronically prepared sheep. *Am J Physiol* 1977; 233: 466-474.
80. Klingenberg I. Measurement of uterine blood flow in nonpregnant women by electromagnetic flowmeter. *Acta obstet Gynecol Scand* 1973; 52: 371-21.

81. Assali NS, Rauramo L, Peltonen T. Measurement of uterine blood flow and uterine metabolism. VIII. Uterine and fetal flow and oxygen consumption in early human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1960; 79: 66-98.
82. Varga B, Folly G. Prostaglandins and ovarian blood flow in the dog. *J Reprod Fertil* 1977; 51: 315-9.
83. Akerlund M, Begtsson LP, Carter AM. A technique for monitoring endometrial or decidual blood flow with an intrauterine thermistor probe. *Acta obstet Gynecol Scand* 1975; 54: 469-77.
84. Barcroft J, Herkel W, Hill S. The rate of blood flow and gaseous metabolism of uterus during pregnancy *J Physiol* 1933; 77: 194-206.
85. Mattner PE, Thornburn GD. Ovarian blood flow in sheep during the estrous cycle. *J Reprod Fertil* 1969; 19: 547-9.
86. Borell V, Ferström I, Ohlson L, Wiquist N. Effect of uterine contractions on the human uteroplacental blood circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 89: 881-90.
87. Cooper DE, Greenfield ADH. A method for measuring the blood flow in the umbilical vessels. *J Physiol* 1949; 108: 167-76.
88. Mc Callum WD. Termodilution measurement of human umbilical blood flow at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 491-6.
89. Moll W, Künzel W, Rossy HG. Gas exchange on the pregnant uterus of anesthetized and unanesthetized guinea pigs. *Resp Physiol* 1970; 8: 303-10.

90. Taylor KJ, Burns P, Nodcock JP, Wells PNT. Blood flow in deeps abdominal and pelvic vessels: ultrasonic pulsed-Doppler analysis. *Radiology* 1985; 154: 487-93.
91. Reynolds SRM. Blood and lymph vascular systems of the ovary. En: Greep SR ed. *Female reproductive system; part 1*. Washigton: American Physiological Society 1973; 261-361.
92. Carrera JM, Mortera C, Alegre M, Torrents M. Efecto Doppler. En: Carrera ed. *Diagnóstico prenatal. Genética. Ecografía. Bioquímica. Medicina fetal*. Barcelona: Salvat, 1987; 285-305.
93. Rankin JHG, McLaughlin MK. The regulation of the placental blood flows. *J Dev Physiol* 1979; 1: 3-30.
94. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol* 1967; 93: 569-79.
95. Bell C. Autonomic nervous control of reproduction: circulatory and others factors. *Pharmacol. Rev*; 1972; 24: 682-7.
96. Rosenfeld CR, Morris FH, Battaglia FC, Makowski EL, Meschia G. Effect of estradiol 17-beta on blood flow to reproductive and non-reproductive tissues in pregnant ewes. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 124: 619-29.
97. Pupkin M, Schomberg DW, Nagey DA. Effect of exogenous dehydroepiandrosterone upon the fetoplacental biosynthesis of estrogens and its effects upon uterine flow in the term pregnant ewe. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 227-32.

98. Barton MD, Killam AP, Meschia G. Response of ovine uterine blood flow to epinephrine and norepinephrine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1974; 145: 996-1003.
99. Rankin JHG, Phernetton TM. Effect of prostaglandin E<sub>2</sub> on ovine maternal placental blood flow. *Am J Physiol* 1976; 231: 754-9.
100. Koresawa M. Effects of PGE<sub>1</sub> analogue and PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  on uterine contraction, uterine blood flow and fetal circulation in pregnant and non-pregnant rabbits. *Nippon Sanka Fujiuka Gakkai Zasshi* 1981; 33: 60-6.
101. Ryan MJ, Clark KE, Van Orden DE et al: role of prostaglandins in estrogen induced uterine hyperemia. *Prostaglandins* 1974; 5: 257-68.
102. Mclaughlin KM, Chez RA. The effect of SAR1, ALA8, AII on ovine uterine and umbilical blood flow. *Clin Exp Hypertens* 1980; 2: 851-63.
103. Albertini R, Seino M, Scicli AG, Carretero O. uteroplacental renin in regulation of blood pressure in the pregnant rabbit. *Am J Physiol* 1980; 239: 266-271.
104. Hansen V, Maigaard S, Allen J, forman A. Effects of vasoactive intestinal polypeptide and substance P on human intramyometrial arteries and stem villous arteries in term pregnancy. *Placenta* 1988; 9: 501-6.
105. Berman W, Goodlin RC, Heymann MA, Rudolph AM. Relationships between pressure and flow in the umbilical and uterine circulation of the sheep *Cir Res* 1976; 38: 262-6.

106. Edelstone DI, Merick RE, Caritis SN, Müller E. Umbilical venous blood flow and its distribution before and during autonomic blockade in fetal lambs. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 703-7.
107. Mott JC. Control of the foetal circulation. *J Exp Biol* 1982; 100: 129-46.
108. Mercé LT. Estudio del flujo útero-ovárico y placentario. En Mercé LT; *Ecografía Doppler en Obstetricia y ginecología*. Madrid: Interamericana- McGraw-Hill 1993; 185-200.
109. Rosenfeld CR, Morris FH Jr, Marowski EL, Meschia G, Battaglia FC. Circulatory changes in the reproductive tissues of ewes during pregnancy. *Gynecol Invest* 1974; 5: 252-268.
110. Huckabee WE, Metcalfe J, Prystowsky H, Barron DH. Blood flow and oxygen consumption of the pregnant uterus. *Am J Physiol* 1961; 200: 274-278.
111. Assali NS, Rauramo L, Peltonen T. measurement of uterine blood flow and uterine metabolism. Uterine and fetal blood flow and oxygen consumption in early human pregnancy. *Am J Obstet gynecol* 1960; 79: 86-98.
112. Jansson I. 133-Xenon clearance in the myometrium of pregnant and nonpregnant women. *Acta obstet Gynecol Scand* 1969; 48: 302-321.
113. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol* 1967; 93: 569-574.

114. De Wolf F, De Wolf-Peeters C, Brosens I, Robertson WB. The human placental bed: electronmicroscopic study of trophoblastic invasion of spiral arteries. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 58-70.
115. Bewley S, Campbell S, Cooper D. Uteroplacental Doppler flow velocity waveforms in the second trimester. A complex circulation. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 1040-1046.
116. Ramsey EM, Donner MW. Placental vasculature and circulation. Stuttgart: Georg Thieme Publishers, 1980.
117. Tnaler I, Manor D, Itskovitz J et al. Changes in uterine blood flow during human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 121-125.
118. Campbell S, Díaz-Recasens J, Griffin DR et al. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet* 1983; i; 675-677.
119. Deutinger JD, Rudelstorfer R, Bernarschek G. Vaginosonographic velocimetry of both main uterine arteries by visual vessel recognition and pulsed Doppler method during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1072-1076.
120. McCowan LM, Ritchie K, Mo Ly, Bascom PA, Sherret H. Uterine artery flow velocity waveforms in normal and growth retarded pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 95: 575-580.
121. Barco Marcellán MJ. Estudio Doppler de las resistencias vasculares uterocoriales durante la gestación precoz. Ed. Pamplona 1990: 83-87. Tesis doctoral.

122. Kofinas AD, Penry M, Greiss FC, Meis PJ, Nelson LH. The effect of placental location on uterine artery flow velocity waveforms. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1504-1508.
123. Jauniaux E, Jurkovic D, Campbell S, Kurjak A, Hustin J. Investigation of placental circulations by color Doppler ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 486-488.
124. Clapp JF, Szeto HH, Larrow R, Hewitt J, Mann LI. Umbilical blood flow response to embolization of the uterine circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 60-67.
125. Mercé LT. Velocimetría Doppler durante la gestación tardía. En Mercé LT, ed. *Ecografía Doppler en Obstetricia y Ginecología*. Madrid: interamericana McGrawHill, 1993; 185-200.
126. Giles WB, Trudinger BJ, Baird PJ. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92: 31-38.
127. Fisk MN, McLachlan N, Ellis C, Trammirandorn Y, Tonge HM, Rodeck CH. Absent end-diastolic flow in first trimester umbilical artery. *Lancet* 1988; 2: 1256-1257.
128. Gill RW, Kossoff G. Pulsed Doppler combined with B-mode imaging for blood flow measurement. *Contrib Gynecol Obstet* 1979; 6: 139-141.
129. Eik-nes SH, Brubakk AO, Ulstein MK. Measurement of human fetal blood flow. *Br Med J* 1980; 1: 283-284.

130. Arbeille PH, Tranquart F, Body G et al. Évolution de la circulation artérielle ombilicale et cérébrale du foetus au cours de la grossesse. Progrés en Néonatalogie, Karger Editions 1986 : 30-37.
131. Wladimiroff JW, Tonge HM, Stewart PA. Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. Br J Obstet Gynaecol 1986; 93: 471-475.
132. Kirkinen P, Müller R, Huch R, Huch A. Blood flow velocity waveforms in human fetal intracranial arteries. Obstet gynecol 1987; 70: 617-621.
133. Mercé LT, Garcés D. Velocimetría Doppler de las arterias fetales (I). Cerebral media. Clin Invest Gin Obstet 1992; 19: 202-206.
134. Mari G, Deter RL. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small for age fetuses. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 1262-1270.
135. Mari G, Moise KJ, Deter RL, Kirshon B, Carpenter RJ, Huhta JC. Doppler assessment of the pulsatility index in the cerebral circulation of the human fetus. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 698-703
136. Gerson A, Wallace D, Stiller R, Weiner S, Bolognese R. Doppler evaluation of umbilical venous and arterial blood flow in the second and the third trimesters of normal pregnancy. Obstet Gynecol 1987; 70: 622-626.
137. Hecker K. The fetal venous circulation. En: Harrington K, Campbell S (ed.): Colour Atlas of Doppler ultrasonography in obstetrics. London, Edward Arnold, 1995, 72-79.

138. Wladimiroff JW, Huisman TW. Venous return in the human fetus. En: Kurjak A, Chervenak F (ed.): Fetus as a patient. New York, Parthenon Publishing Group, 1994, 425-434.
139. Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nikolaides K. Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 381-390.
140. 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 at cordocentesis in growth-retarded fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 401-410.
141. Reed KL, Appleton CP, Anderson CF, Shenker L, Sahn DJ: Doppler studies of vena cava flows in human fetuses: insights into normal and abnormal cardiac physiology. *Circulation* 1990; 81: 498-505.
142. Gembruch U, Barchat AA, Caliebe A, Gortner L. Prenatal diagnosis of ductus venosus agenesis: a report of two cases and review of the literature; *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 185-189.
143. Svein Skulstad M, Svein Rasmussen M, Iversen O, Torvid Kiserud M. The development of high venous velocity at the fetal umbilical ring during gestational weeks 11-19; *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001; 108: 248-253.
144. Torvid Kiserud MD, Svein Rasmussen MD, Svein Skulstad MD. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 147-53.

145. Tchirkov M, Rybakowski C, Hüneke B, Schöder H. Blood flow through the ductus venosus in singleton and multifetal pregnancies and in fetuses with intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 943-9.
146. Rizzo G, Capponi A, Talone E, Arduini D, Romanini C. Doppler indices from inferior vena cava and ductus venosus in predicting ph and oxygen tension in umbilical blood at cordocentesis in growth-retarded fetuses; *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 401-410.
147. Rigano S, Bozzo M, Ferrazzi E, Bellotti M, Fredeick C, Battaglia FC, Henry L. Early and persisted education in umbilical vein blood flow in the growth-restricted fetus: a longitudinal study; *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 834-8.
148. 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: 432-438.
149. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 407-413.
150. Murphy DJ, Sellers S, McKenzie IZ, Yudkin PL, Jhonson AM. Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet* 1995; 346: 1449-54.
151. Chard T, Yoong A, Macintosh M. The myth of fetal growth retardation at term. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 1076-1081.

152. Read MS, Catz C, Grave G, McNellis D, Warshaw JB. Introduction: intrauterine growth retardation-identification of research needs and goals. *Semin Perinatol* 1984; 8: 2-4.
153. Soothill PW, Bobrow CS, Holmes R. Small for gestational age is not a diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 225-228.
154. Acién P. *Tratado de Obstetricia y Ginecología*. Ed. Molloy 1998; pag. 576.
155. Gabbe SG. Intrauterine growth retardation. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics: Normal and problems pregnancies*. Second ed. Edimburgh, United Kingdom: Churchill Livingstone; 1991: 923-44.
156. Whetham JCG, Muggah H, Davis S. Assessment of intrauterine growth retardation by diagnostic ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 577-580.
157. Ott WJ. Fetal femur length, neonatal crown-heel length, and screening for intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 460-464.
158. Miller JM, Gabert AH. Comparison of dynamic image and pulsed Doppler ultrasonography for the diagnosis of the small for gestational age fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 1820-1826.
159. De la Fuente P, Hernández JM. Crecimiento intrauterino retardado (1ª parte). En: Lederle ed. *Serie Monográfica Avances en Ginecología*, 1993.
160. Golde SH. Definition of fetal growth: normal and abnormal. In: Gross TL, Sokol RJ, eds. *Inrauterine growth retardation.a practical approach*. Chicago; Year Book Medical Publishers, 1989; 1-7.

161. Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live-born caucasian infants at sea level: standars obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *Pediatrics* 1969; 74: 901-910.
162. Lubchenco LO, Hansman CH, Dressler M Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weigth data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32: 793-800.
163. Simpson JW, Lawls RW, Mitchell AC. Responsability of the obstetrician to the fetus. II. Influence of prepregnancy weigth and pregnancy weigth gain on birthweigth. *Obstet Gynecol* 1975; 45: 481-487.
164. Lechtig A, Yarbrough C, Delgado H, Martorell R, Klein RE, Béhar M. effect of moderate maternal malnutrition on the placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123: 191-201.
165. Navarrete L, Sabatel R, García Martínez A, Comino R. epidemiología del crecimiento intrauterino retardado en embarazadas en Andalucía oriental. En: Carrera JM, ed. *Crecimiento fetal retardado. Clínica ginecológica*. Barcelona: Salvat; 1981: 49-59.
166. De la Fuente P, Hernández JM, Galindo A. crecimiento intrauterino retardado (2ª parte). En: Lederle ed. *Serie Monográfica Avances en Ginecología*, 1993.
167. Bjoro K, Jr. Vascular anomalies of the umbilical cord: I. Obstetrics implications. *Early hum dev* 1983; 8: 119-27.

168. Naeye RL, Placenta previa. Predisposing factors and effects on the fetus and surviving infants. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 521-5.
169. Raymond EG, Mills JL. Placental abruption. Maternal risk factors and associated fetal conditions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 633-9.
170. Campbell S, Pearce JM, Hackett G, et al. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high risk pregnancy. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 948.
171. Exacoustos C, Rosati P. Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complications in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 97-101.
172. Smith CA. The effect of maternal undernutrition upon the newborn weight in Holland (1944-1945). *J Pediatr* 1947; 30: 229.
173. Abrams BF, Laros RK. Prepregnancy weight, weight gain, and birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 503-9.
174. Klein JO, Remington JS. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infections diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: WB Saunders, 1995; 1: 1-19.
175. Brown ZA, Vontver LA, Benedetti J, et al. Effects on infants of a first episode of genital herpes during pregnancy. *N Engl J Med* 1987; 317: 1246-51.
176. The Jhon Hopkins Study of Cervicitis and Adverse Pregnancy Outcome. Association of *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma hominis* with intrauterine growth retardation and preterm delivery. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1247-57.

177. Germain M, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. Genital flora in pregnancy and its association with intrauterine growth retardation. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2162-8.
178. Creasy RK, Resnik R intrauterine growth restriction. In: Creasy RK and Resnik R. Eds. *Maternal fetal Medicine: Principles and practise*. Philadelphia: WB Saunders 1994; 588-574.
179. Manning FA. *Fetal Medicine: Principles and practise*. Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1995; 7: 307-393.
180. Roquer JM, Figueras J, Botet F, Jiménez R. Influence on fetal growth of exposure to tobacco smoke during pregnancy. *Acta Paediatr* 1995; 84: 118-21.
181. McDonald AD, Armstrong BG, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and prematurity. *Am J Public Health* 1992; 82:87.
182. Karel Marsál. Intrauterine growth restriction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 14: 127-135. 2002.
183. Hogg BB, Tamura T, Johnston KE. Second trimester plasma homocysteine levels and pregnancy induced hypertension preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 805-809.
184. Sabatier F, Bretelle F, D'Ercole C. Neutrophile activation in preeclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1558-1563.

185. Sinchen MJ, Barkai G, Luski A, et al. Fetal hemoglobine-expressing nucleated red blood cell frecuencies in pregnancies with intrauterine growth restriction. *Prenat Diag* 2001; 21: 31-35.
186. Holmes RP, Holly JMP, Soothill PW. Maternal insuline-like growth factor binding proteine 1, body mass index, and fetal growth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal ed.* 2000; 82: F113-F117.
187. Di Lorio R, Marinoni E, Letizia C. Adrenomedulin is increased in the fetoplacental circulation in intrauterine growth restriction with abnormal umbilical artery wavefors. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 650-654.
188. Parra MC, Lees C, Mann GE. Vasoactive mediator release by fetal endotelial cells in intrauterine growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 497-502.
189. Sheikh S, Satoskar P, Bhartiya D. Expression of insuline-like growth factor I and placental growth hormone m-RNA in placentae: a comparision between normal and intrauterine growth retardation pregnancies. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 287-292.
190. Salhin L, Ostluld E, Wang H. Decreased expression of thioredoxine and glutaredoxine in placentae from pegnancies with preclampsia and intrauterine growth restriction. *Placenta* 2000; 21: 603-609.
191. Kilby MD, Gittoes N, Mc Cabe C. Expression of thyroid receptor isoforms in the human fetal central nervous system and the effects of intrauterine growth restriction. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 469-477.

192. Eastman WJ, Hellman LM. Maternal physiology in pregnancy: duration of pregnancy. In: Williams Obstetrics. New York: Appleton-century- crofts. 1966: 218.
193. Hadlock FP, Deter LR, Harrist RB, et al. Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growths parameters. Radiology 1984; 152: 497-501.
194. Ott WJ. Accurate gestational dating. Obstet Gynecol 1985; 66: 311-315.
195. Bonilla-Musoles F, Pérez-Gil R, Barrón R, Pardo G, López-Viveros C, Serra V. endosonografía vaginal en el primer trimestre del embarazo normal y patológico. En: Bonilla Ausoles, Pérez-Gil. Ed. Monografía transvaginal en Obstetricia y Ginecología. Barcelona: Salvat 1988; 49-79.
196. Robinson HP, Fleming JEE. A critical evaluation of sonar crown-rump length measurements. Br J Obstet Gynaecol 1975; 82: 702-710.
197. Drumm JE, Clinch J, McKenzie G. The ultrasonic masurement of fetal crownrump length as a method of assessing gestational age. Br J Obstet Gynaecol 1976; 83: 417-421.
198. Kurtz AB, Needleman L. Evaluación ecográfica de la edad fetal. En: Callen ed. Ecografía en Obstetricia y Ginecología. Buenos Aires: Panamericana, 1991; 63-79.
199. Hadlock FP, Harrist RB, Shah YP, King DE, Park SK, Shalman RS. Estimating fetal age using multiple parameters: a prospective evaluation in a raially mixed population. Am J Obstet Gynecol 1987; 156: 955-957.

200. Campbell S. The assesment of the fetal growth by diagnostic ultrasound. Clin Perinatol 1974; 1: 507-525.
201. Hadlock FP. Estimation fetal age: effect head shap on DBP. Am J Roentgenol 1981; 131: 83-85.
202. Campbell S, Wilkin D. Ultrasonic measurement of fetal abdominal circumference in the estimation of fetal weight. Br J Obstet Gynaecol 1975; 82: 689-697.
203. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weigth with the use of head, body, and femur measurements. A prospective study. Am J Obstet Gynecol 1985; 151: 333-337.
204. Divon MY, Chamberlain PF, Sipos L, Manning FA, Platt LD. Identification of the small for gestational age fetus with the use of gestational age-independet indices of the fetal growth. Am J Obstet Gynecol 1984; 150: 245-249.
205. Warsof SL, Cooper DJ, Little D, Campbell S. Routine ultrasound screening for antenatal detection of intrauterine growth retardation. Obstet Gynecol 1986; 67: 33-39.
206. Brown HL, Miller JM, Gabert HA, Kissling G. Ultrasonic recognition of the small for gestational age fetus. Obstet Gynecol 1987; 69: 631-635.
207. Zimmer EZ. Diagnóstico ultrasonográfico del retardo de crecimiento intrauterino-macrosomía. En: Diván MY ed. Retardo del crecimiento-macrosomía. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. México: Interamericana McGraw-Hill, 1992; 173-185.

208. Philipson EH, Sokol RJ, Williams T. Oligohydramnios: clinical associations and predictive value for intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 271-276.
209. Manning FA, Hill LM, Platt LD. Quantitative amniotic fluid volume determination by ultrasound: antepartum detection of intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 254-258.
210. Grannum P, Hobbins JC. La placenta. En: Callen, ed. *Ultrasonografía en Obstetricia y Ginecología*. Buenos Aires: Panamericana, 1989; 149-152.
211. Casi GM, Gross TL, Sokol RJ. Fetal biparietal diameter and placental grade: predictors of intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 755-759.
212. Dommergues M, Dumez Y. Anomalies du volume du liquide amniotique et retard de croissance intra-utérin. En : Gillet JY, ed. *Échographie des malformations fetales*. Paris : Vigot, 1990 : 367-376.
213. Shoothill PW, Nicolaides KH, Campbell S. Prenatal asphyxia, hyperlacticaemia, hypoglycaemia, and erythroblastosis in growth retarded fetuses. *BMJ* 1987; 294: 1051-1053.
214. Dawes GS, Mott JC. The vascular tone of the foetal lung. *J Physiol* 1962; 164: 465-477.
215. Dawes GS, Mott JC. Changes in the O<sub>2</sub> distribution and correlation in fetal lambs with variations in umbilical blood flow. *J Physiol* 1964; 170: 524.

216. Dawes GS, Fox HE, Leduc BM, Liggins GC, Richards RT. Respiratory movements and rapid eye movements sheep in the fetal lamb. *J Physiol (Lond)* 1972; 220: 119-143.
217. Rudolph KM, Heymann MA. The circulation of the fetus in utero. Methods for studying distribution of blood flow cardiac output and organ blood flow. *Circ Res* 1967; 21: 163-167.
218. Ribbert LSM, Snijders RJM, Nicolaidis KH, Visser GHA. Relationship of fetal biophysical profile and blood gas values at cordocentesis in severely growth retarded fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1990 163; 569-71.
219. Ribbert LSM, Visser GHA, Mulder EJH, Zonneveld MF, Morssink LP. Changes with time in fetal heart rate variation, movement incidences and haemodynamics in intrauterine growth retarded fetuses: a longitudinal approach to the assessment of fetal well-being. *Early Hum Dev* 1993; 31: 195-208.
220. Nicolaidis KH, Peters MT, Vyas S, et al. Relation of rate of uterine production to oxygen tension in small for gestational age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 387-91.
221. Flack Nj, Fisk NM. Oligohydramnios and associated fetal complications. *Fetal maternal Medicine Review* 1993; 5: 147-66.
222. Vyas S, Nicolaidis KH, Peters MT, Campbell S. Renal artery flow velocity waveforms in normal and hypoxic fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 168-72.

223. Hecher K, Hackelöer BJ. Cardiotocogram compared to Doppler investigation of the fetal circulation in the premature growth retarded fetus: longitudinal observations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 9 (1997): 152-161.
224. Carrera JM. Intrauterine growth retardation. Ultrasonic and cardiotocographic assessments. En: Borruto F, Hansmann M, Wladimiroff JW (eds.). *Fetal Ultrasonography*. John Wiley and sons. Chichester, 1982.
225. Smith CV, Phelan JP. Antepartum fetal heart rate testing of the small for gestational age fetus. *Sem Perinatol* 1988; 12: 52-56.
226. Snijders RJM, Ribbert ISM, Visser GHA, Mulder EJH. Numeric analysis of heart rate variation in intrauterine growth retarded fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 166: 22-27.
227. Paxos R, Voulok K, Aladjem S, Lueck J, Anderson C. Association of spontaneous fetal heart decelerations during antepartum nonstress testing and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 574-577.
228. Bekedam DJ, Visser GHA, Mulder EJH, Polemann Weejas G. Heart rate variation and movement incidence in growth retarded fetuses: the significance of antenatal late heart rate deceleration. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 126-133.
229. Visser GHA, Sadovsky G, Nikolaidis KH. Antepartum heart rate patters in small for gestational age third trimester fetuses correlations with blood gas values obtained at cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 698-703.
230. Henson GL, Dawes GS, Redman CWG. Antenatal fetal heart variability in relation to fetal acid-base status at caesarean section. *Br J Obstet Gynecol* 1983; 90: 516-521.

231. Bekedam DJ, Visser GHA. Effects of hypoxemia events on breathing, body movements and heart rate variation. A study in growth retarded human fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 52-56.
232. Bekedam DJ, Mulder EJH, Snijers RJM, Visser GHA. The effects of a maternal hyperoxia on fetal breathing movements, body movements and heart rate variation in growth retarded fetuses. *Early Hum Dev* 1991; 27: 223-232.
233. Jarvis GJ, McDonald HN. Fetal movements in small for dates babies. *Br J Obstet Gynecol* 1979; 86: 724-7.
234. Bekedam DJ, Visser GHA, De Vries JJ, Prechtl HFR. Motor behavior in the growth retarded fetus. *Early Hum Dev* 1985; 12: 155-65.
235. Sival DA, Visser GHA, Prechtl HFR. The effect of intrauterine growth retardation on the quality of general movements in the human fetus. *Early Hum Dev* 1992; 28: 119-32.
236. Bedi KS. Nutrition, environment and brain Development. *Sci. Prog* 1986; 70: 555-570.
237. Ribbert LSM, Nicolaides KH, Visser GHA. Prediction of fetal acidemia in intrauterine growth retardation: comparison of quantified fetal activity with biophysical profile score. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 653-6.
238. Manning FA, Snijders R, Harman CR, et al. Fetal biophysical score. VI. Correlation with antepartum umbilical venous fetal ph. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 755-63.

239. Soothill PW, Ajayi RA, Campbell S, Nicolaides KH. Prediction of morbidity in small and normally growth fetuses by fetal heart rate variability, biophysical profile score and umbilical artery Doppler studies. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:742-5.
240. Manning FA, Morrison I, Harman CR, Menticoglu SM. The abnormal fetal biophysical profile score. V. Predictive accuracy according to score composition. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 918-27.
241. Vintzileos AM, Fleming AD, Scorza WE, et al. Relationship between fetal biophysical activities and umbilical cord blood gas values. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 707-13.
242. Alfircvic Z, Neilson JP: the current status of Doppler sonography in Obstetrics *Curr Opin. Obstet Gynecol* 1996; 8: 114-118.
243. Cavero AL: Velocimetría Doppler en la gestación normal y en el retraso del crecimiento intrauterino. Tesis Doctoral (dir. Mercé LT). Universidad de Navarra, 1993.
244. Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K: fetal venous, intracardiac and arterial blood flow in intrauterine growth retardation. Relationship with blood gases. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 10-15.
245. Khoury MJ, Cordero JF, Mc Carthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics* 1988; 82: 83-90.

246. Snijders RJM, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:547-55.
247. Soothill P. Abnormalities of uteroplacental and fetal blood flow. In: James D, Weiner C, Gonik B, eds. *High risk pregnancy: Management Options*. Philadelphia: Saunders, 1994:771-82.
248. Nicolaides KH, Soothill PW, Campbell S. Absence of end diastolic frequency in umbilical artery: a sign of fetal hypoxia and acidosis. *Br Med J* 1988; 297: 1026-7.
249. Arduini D. Differential diagnosis of small for gestational age fetuses by Doppler ultrasound. *Fetal Ther* 1988; 3: 31-6.
250. Alfirevic Z. Doppler ultrasonography in high risk pregnancies: systematic review with meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1379-87.
251. Rochelson B, Shulman H, Fleischer A. The clinical significance of Doppler umbilical artery velocimetry in the small for gestational age fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1223-1226.
252. Divon MY. Randomized controlled trials of umbilical artery Doppler velocimetry: how many too amny? *Ultrasound Obstet Gynecol* (edit.) 1995; 6: 377-379.
253. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM, Bombardieri J, Collins L. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: clinical significance. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92: 23-30.

254. Trudinger BJ, Cook CM. Doppler umbilical and uterine flow waveforms in severe pregnancy hypertension. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 97: 142-149.
255. Brar HS, Platt LD. Reverse and diastolic flow velocity on umbilical artery velocimetry in high risk pregnancies. An ominous finding with adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 559-561.
256. Torres PJ, Gratacós E, Alonso PL. Umbilical artery Doppler ultrasound predict low birth weight and fetal death in hypertensive pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 352-355.
257. Valcamonico A, Danti L, Frusca T. Absent end-diastolic velocity in umbilical artery: Risk of neonatal morbidity and brain damage. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 796-801.
258. Arbeille P, Roncin A, Berson M, Patat F, Pourcelot L. Exploration of the fetal cerebral flow by duplex Doppler linear array system in normal and pathological pregnancies. *Ultrasound Med Biol* 1987; 13: 329-37.
259. Arbeille P, Maulik D, Fignon A, Stale H, Berson M, Bodart S. Assessment of the fetal pO<sub>2</sub> changes by cerebral and umbilical Doppler on lamb fetuses during acute hypoxia. *Ultrasound Med Biol* 1995; 21: 861-70.
260. Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, Oz Utku, Ozgur D, Copel J, Mari G. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 750-6.
261. Areias JC, Matias A, Montenegro N. Venous return and right ventricular diastolic function in ARED flow fetuses. *J Perinat Med* 1998; 26: 157-167.

262. Mari G, Uerpaiojkit B, Copel JA. Abdominal venous system in the normal fetus. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 729-33.
263. Reed KL, Appleton CP, Anderson CF, Shenker L, Sahn DJ. Doppler studies of vena cava flows in human fetuses. *Circulation* 1990; 81: 498-505.
264. Indik JH, Chen V, Reed KL. Association of umbilical with inferior vena cava blood flow velocities. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 551-7.
265. Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaides K. Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. *Circulation* 1995; 91: 129-38.
266. 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: 140-146.
267. Divon M. Umbilical artery Doppler velocimetry: Clinical utility in high risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 10-14.
268. Rochelson B, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Ducey J, Fleischer A, Penny B, Winter D. The significance of absent end-diastolic velocimetry in umbilical artery velocity waveforms. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1213-18.
269. Wladimiroff JW, Van der Wijngaard JA, Degani S, Noordam MJ, Van Eyck J, Tonge HM. Cerebral and umbilical arterial blood flow velocimetry waveforms in normal and growth retarded pregnancies. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 705-709.

270. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Romanini C. The value of fetal arterial, cardiac and venous flow predicting ph and blood gases in umbilical blood at cordocentesis in growth retarded fetuses. *Br J Obstet Gyneol* 1995; 102: 963-9.
271. Kiserud T, Eik-nes H, Blaas G, Hellevik R, Simensen B. Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in the seriously growth retarded fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 4 (1994): 109-114.
272. Arduini D, Rizzo G, Romanini C. Changes of pulsatility index from fetal vessels preceding the onset of late decelerations in growth retarded fetuses. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 605-10.
273. Hadlock. *AJOG*, 151: 333, 1985.
274. Hadlock, *Radiology*, 182: 501, 1992.
275. Ozcan T, Sbracia M, D'Ancona J, Copel A, Mari G. arterial and venous Doppler velocimetry in the severely growth-restricted fetus and associations with adverse perinatal outcome.
276. Phelan JP, Ahn MO, Smith CV, Rutherford SE, Anderso E. Amniotic Fluid Index measurement during pregnancy. *J Reprod Med* 1987; 32: 601-604.
277. Schifrin BS, Foye G, Amato J, Kates R, Mckenna J. Routine fetal heart rate monitoring in the antepartum period. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 21-25.

278. Pose S, Castillo J, Mora E, Soto A, Caldeyro-Barcia R. Test of fetal tolerance to induced uterine contractions for the diagnosis of chronic distress. En: *Perinatal Factors Affecting Human Development*, 96, 185, Scientific Public, PAHO, 1968.
279. Botella J, Clavero JA. El parto normal (4). El feto durante el parto. En: Botella J, Clavero JA, ed. *Tratado de Ginecología I. fisiología Femenina*. Barcelona: Científico-Médica, 1977; 430-456.
280. McDonald D, Grant A, Sheridad-Pereira M, Boylan P, Chalmers I. The Dublin randomized controlled trial of antepartum fetal heart rate monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 587-593.
281. Wladimiroff JW, Stewart PA, Burghouwt MT. Normal fetal cardiac flow velocity waveforms between 11 and 16 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 736-739.
282. Van Spluder IP, Huisman TW, Stijnene T, Wladimiroff JW. Presence of pulsations and reproductibility of waveforms recordings in the umbilical and left portal vein in normal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 49-53.
283. Alfonso Carrasco Morillas. Estudio Doppler Color de la hemodinamia fetal para la predicción del resultado perinatal en la gestación con retraso del crecimiento intrauterino. Tesis Doctoral (dir. Mercé LT), Universidad de Alicante, 2003.
284. Lees C, Albaiges G, Deane C, Parra M, Nicolaides KH. Assessment of umbilical arterial and venous flow using color Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999 Oct; 14 (4):250-5.

285. Di Naro E, Ghezzi F, Raio L, Franchi M, D'Addario V. Umbilical vein blood flow in fetuses with normal and lean umbilical cord. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 Mar; 17 (3):224-8.
286. Tchirikov M, Rybakowski C, Huneke B, Schoder V, Schroder HJ. Umbilical vein blood volume flow rate and umbilical artery pulsatility as 'venous-arterial index' in the prediction of neonatal compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002 Dec; 20 (6):580-5.
287. Di Naro E, Raio L, Ghezzi F, Franchi M, Romano F, Addario VD. Longitudinal umbilical vein blood flow changes in normal and growth-retarded fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002 Jun; 81(6):527-33.
288. Boito S, Struijk PC, Ursem NT, Stijnen T, Wladimiroff JW. Umbilical venous volume flow in the normally developing and growth-restricted human fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002 Apr:344-9.
289. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Duwe DG, Cromi A, Schneider H. Umbilical cord morphologic characteristics and umbilical artery Doppler parameters in intrauterine growth-restricted fetuses. *J Ultrasound Med* 2003 Dec; 22 (12):1341-7.
290. Baschat AA, Guclu S, Kush ML, Gembruch U, Weiner CP. Venous Doppler in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses with elevated placental blood flow resistance. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Jul;191(1):277-84.
291. Bellotti M, Pennati G, De Gasperi C, Bozzo M, Battaglia FC, Ferrazzi E. Simultaneous measurements of umbilical venous, fetal hepatic, and ductus venosus blood flow in growth-restricted human fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2004 May;190(5):1347-58.

292. Pennati G, Bellotti M, De Gasperi C, Rognoni G.  
Spatial velocity profile changes along the cord in normal human fetuses: can these affect Doppler measurements of venous umbilical blood flow?  
Ultrasound Obstet Gynecol 2004 Feb; 23 (2):131-7.
293. Skulstad SM, Kiserud T, Rasmussen S.  
The effect of vascular constriction on umbilical venous pulsation.  
Ultrasound Obstet Gynecol 2004 Feb; 23 (2):126-30.