

EL DOPPLER DE LA ARTERIA VERTEBRAL COMO ALTERNATIVA AL DOPPLER DE LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO FETAL

BLANCA FERRI FOLCH
Licenciada en Medicina

Directores de la Tesis:
Dr. JOSÉ MORALES ROSELLÓ
Dr. ALFREDO PERALES MARÍN

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología
Programa de Doctorado 3042 Medicina

Valencia, mayo 2017



VNIVERSITATIS VALÈNCIAE

Facultat de **M**edicina i **O**dontologia

EL DOPPLER DE LA ARTERIA VERTEBRAL COMO ALTERNATIVA AL DOPPLER DE LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO FETAL

BLANCA FERRI FOLCH

Licenciada en Medicina

Directores de la Tesis:

Dr. JOSÉ MORALES ROSELLÓ

Dr. ALFREDO PERALES MARÍN

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología
Programa de Doctorado 3042 Medicina

Valencia, mayo 2017



VNIVERSITAT D VALÈNCIA

Facultat de **M**edicina i **O**dontologia

Dr. José Morales Roselló Profesor Asociado del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Valencia, Doctor en Medicina y Cirugía y Médico Adjunto del Departamento de Obstetricia del Hospital Universitario i Politécnico La Fe.

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado: **“EL DOPPLER DE LA ARTERIA VERTEBRAL COMO ALTERNATIVA AL DOPPLER DE LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO FETAL”** ha sido realizado íntegramente por Dña. Blanca Ferri Folch bajo mi dirección. Dicha memoria esta concluida y reúne todos los requisitos necesarios para su presentación y defensa como TESIS DOCTORAL ante un tribunal.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente certificación en **Valencia, Mayo de 2017.**

Fdo. Dr José Morales Roselló

Dr. Alfredo Perales Marín, Jefe de Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario y Politécnico La Fe y Profesor Titular del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Valencia.

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado: **“EL DOPPLER DE LA ARTERIA VERTEBRAL COMO ALTERNATIVA AL DOPPLER DE LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO FETAL”** ha sido realizado íntegramente por Dña. Blanca Ferri Folch bajo mi dirección. Dicha memoria esta concluida y reúne todos los requisitos necesarios para su presentación y defensa como TESIS DOCTORAL ante un tribunal.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente certificación en **Valencia, Mayo de 2017.**

Fdo. Dr Alfredo Perales Marín

Deseo dedicar unas palabras de agradecimiento a todas aquellas personas que me han ayudado haciendo posible que este proyecto de investigación se llevara a cabo.

En primer lugar, quisiera agradecer a mis directores de Tesis la ayuda proporcionada para realizar este trabajo. Al Dr. José Morales por la transmisión de sus conocimientos y por todo su esfuerzo en la investigación y en la realización de este proyecto, al que ha dedicado mucho tiempo y numerosas publicaciones. Gracias también por la corrección final del mismo. Al Dr. Alfredo Perales Marín por confiar en mí, por su apoyo durante la Tesis y durante la residencia.

Quisiera agradecer también a Pepe Alberola la ayuda prestada en este proyecto y en otros muchos del servicio.

En relación con mi anterior proyecto, gracias a todo el personal del servicio porque, aunque éste no llegara a su fin, ayudaron en su inicio y siguen ayudando a todo aquel que lo necesita, gracias a Ascen, Pilar y Ana.

A los compañeros y amigos con los que he realizado este camino como profesional, de los que he aprendido y con los que seguiré aprendiendo. En especial a mi guardia, que siempre ha estado conmigo, y a mis co-residentes, que son lo más importante que me he llevado de este largo camino.

A mi familia le tengo que agradecer todo el apoyo que me han dado siempre para todo lo que he realizado en la vida, sin ellos nada hubiera sido posible, y en especial a mi madre, mi persona, para la que no existen palabras para agradecer todo lo que me ha dado.

A mi otra familia, la que llevo dentro conmigo, María, y mi otra persona y compañero en la vida, Fernando, que me acompaña cada día en este camino, que respeta y comprende todos mis proyectos y ayuda a que sea posible realizarlos, me cuida y me quiere.

En general, quisiera agradecer a todo el mundo que ha estado conmigo y me ha ayudado en este proceso de formación como profesional y, más importante, como persona.

1. ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	23
1.1 EMBRIOLOGÍA	25
1.1.1 DESARROLLO VASCULAR EN EL EMBRIÓN	25
1.1.2 DESARROLLO NEURO-VASCULAR EN EL EMBRIÓN	27
- Participación de los arcos aórticos primitivos.	27
- Desarrollo de la vascularización cerebral.	28
1.1.3 EMBRIOLOGÍA DE LA ARTERIA VERTEBRAL	31
1.1.4 EMBRIOLOGÍA DE LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA	34
1.2 ANATOMÍA VASCULAR CEREBRAL	35
1.2.1 ANATOMÍA EN EL ADULTO:	35
- Anatomía de la arteria vertebral.	36
- Anatomía de la arteria cerebral media.	36
1.2.2 ANATOMÍA EN EL FETO	37
1.3 RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO	38
1.3.1 DEFINICIÓN	38
1.3.2 CLASIFICACIÓN	39
- Crecimiento intrauterino restringido y feto constitucionalmente pequeño para la edad gestacional.	39
- Estimación ecográfica del peso fetal.	41
1.4 BASES DEL ESTUDIO DOPPLER EN LA ECOGRAFÍA FETAL	41
1.4.1 DOPPLER ARTERIO-VENOSO EN RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO.	41
1.4.2 DOPPLER EN ARTERIA UMBILICAL.	43
1.4.3 DOPPLER EN LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA.	44
1.4.4 ÍNDICE CEREBRO-PLACENTARIO.	45
1.4.5 DOPPLER EN ARTERIA VERTEBRAL.	45
1.4.6 DOPPLER EN OTRAS ARTERIAS CEREBRALES.	46
2. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA	49

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO	55
4. OBJETIVOS	59
4.1 OBJETIVO PRINCIPAL	61
4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	61
5. MATERIAL Y MÉTODOS	63
5.1 METODOLOGÍA DE LA MEDICIÓN DEL DOPPLER	65
5.1.1 Metodología de la medición del doppler de la arteria umbilical.	65
5.1.2 Metodología de la medición del doppler de la arteria cerebral media.	65
5.1.3 Metodología de la medición de la VPS de la arteria cerebral media.	66
5.1.4 Metodología de la medición del doppler de la arteria vertebral.	67
5.2 VALORES DE REFERENCIA DEL DOPPLER DE LA ARTERIA VERTEBRAL DESDE SEMANA 19 A SEMANA 41 DE GESTACIÓN	69
5.2.1 Diseño del estudio.	69
5.2.2 Ámbito de realización y duración del estudio.	69
5.2.3 Selección de pacientes.	69
- Criterios de Inclusión.	69
- Criterios de exclusión.	69
5.2.4 Procedimientos y recogida de datos.	70
5.2.5 Estudio estadístico.	70
5.2.6 Determinación de los valores de referencia del IP-AV.	71
5.2.7 Determinación de los valores de referencia del IR-AV.	72
5.2.8 Determinación de los valores de referencia de la VPS-AV.	73
5.3 DOPPLER DE ARTERIA VERTEBRAL Y DOPPLER DE LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA EN RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO	74
5.3.1 Diseño del estudio.	74
5.3.2 Ámbito de realización y duración del estudio.	74
5.3.3 Selección de pacientes.	75
- Criterios de Inclusión.	75
- Criterios de exclusión.	75
5.3.4 Procedimientos y recogida de datos.	75
5.3.5 Estudio estadístico.	77
5.3.6. Doppler de la AV y la ACM en fetos AEG.	78
5.3.7. Doppler de la AV y la ACM en fetos PEG.	78

5.3.8. Doppler de la AV y la ACM en fetos RCIU.	78
5.3.9. Comparación de los valores del doppler de la AV y la ACM en diferentes grupos de población.	78
5.4 RELACIÓN ENTRE EL CPR Y EL VPR CON EL PH FETAL AL NACIMIENTO	79
6. RESULTADOS	81
6.1 VALORES DE REFERENCIA DEL DOPPLER DE LA ARTERIA VERTEBRAL DESDE SEMANA 19 A SEMANA 41 DE GESTACIÓN	83
6.1.1 Características basales de las pacientes.	83
6.1.2 Características del doppler de la arteria vertebral.	83
6.1.3 Resultados del estudio estadístico.	84
6.1.4 Valores de referencia del IP-AV	88
6.1.5 Valores de referencia del IR-AV.	89
6.1.6 Valores de referencia de la VPS-AV.	90
6.2 EL DOPPLER DE LA AV Y DE LA ACM EN FETOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL Y EN RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO	91
6.2.1 Características basales de las pacientes.	91
6.2.2 Características del doppler de la arteria vertebral.	92
6.2.3 Resultados del estudio estadístico.	92
6.2.4 Características del doppler de la AV y de la ACM en fetos AEG.	93
6.2.5 Características del doppler de la AV y de la ACM en fetos PEG.	95
6.2.6 Características del doppler de la AV y de la ACM en fetos con RCIU.	97
6.2.7 Comparación de los valores del doppler de la AV y la ACM en diferentes grupos de población.	99
6.3. RESULTADOS DE LA ASOCIACIÓN DEL CPR Y EL VPR CON EL PH FETAL AL NACIMIENTO	102
7. DISCUSIÓN	107
8. CONCLUSIONES	121
9. BIBLIOGRAFÍA	123
10. ANEXOS	139

LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS

ACA: arteria cerebral anterior

ACI: arteria carótida interna

ACM: arteria cerebral media

ACP: arteria cerebral posterior

AU: arteria umbilical

AV: arteria vertebral

BPN: bajo peso al nacimiento

cm/s: centímetros por segundo

CIR: crecimiento intrauterino restringido

CPR: cociente cerebroplacentario

DE: desviaciones estándar

EG: edad gestacional

Hz: hercios

ICC: coeficiente de correlación intraclase

LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS

ICP: índice cerebro-placentario

IP: índice de pulsatilidad

IR: índice de resistencia

kHz: kilohercios

LCN: longitud céfalo-nalga

LSA: arteria espinal lateral

MoM: múltiplos de la mediana

MHz: megahercio

OVF: ondas de velocidad del flujo

P: percentil

PEG: pequeño para la edad gestacional

PFE: peso fetal estimado

PICA: arteria cerebelosa posteroinferior

PLBA: anastomosis primitiva vertebrobasilar lateral

ProA: arteria espinal proatlantal

RCF: restricción del crecimiento fetal

RCIU: retraso de crecimiento intrauterino

RN: recién nacido

ROP: retinopatía del pretérmino

SD: desviaciones estándar

SNC: sistema nervioso central

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

VPR: cociente vertebro-placentario

VPS: velocidad pico-sistólica

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

Figura 1. Plexos angioblásticos. Diferencia entre vasculogénesis y angiogénesis.

Figura 2. Esquema desarrollo vascular inicial en el embrión.

Figura 3. Derivado de los Arcos Aórticos

Figura 4. Esquema del sistema vascular embrionario a los 35 días.

Figura 5. Sistema Vertebrobasilar

Figura 6. Desarrollo de las arterias carótidas.

Figura 7. Vascularización arterial cerebral.

Figura 8. Diferencias entra CIR precoz y CIR tardío.

Figura 9. Mapa Doppler color pulsado de la arteria umbilical normal.

Figura 10. Mapa Doppler color de la vascularización en el polígono de Willis y Doppler pulsado normal de la ACM. Se observan la ACM, ACA y ACP.

Figura 11. Mapa Doppler color de la vascularización vertebral fetal.

Figura 12. Esquema del Doppler de la Arteria Vertebral

Figura 13. Doppler pulsado en la Arteria Vertebral. Se observa su OVF.

Figura 14. Percentiles de normalidad del IP-AV en función de la EG.

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

Figura 15. Percentiles de normalidad del IR-AV en función de la EG.

Figura 16. Percentiles de normalidad de la VPS en función de la EG.

Figura 17. Comparación de IP-AV e IP-ACM en fetos AEG.

Figura 18. Comparación entre CPR y VPR en fetos AEG.

Figura 19. Comparación de IP-AV e IP-ACM en fetos PEG.

Figura 20. Comparación entre CPR y VPR en fetos PEG.

Figura 21. Comparación de IP-AV e IP-ACM en fetos con RCIU.

Figura 22. Comparación entre CPR y VPR en fetos con RCIU.

Figura 23. IP-AV en fetos AEG, PEG y RCIU.

Figura 24. IP-ACM en fetos AEG, PEG y RCIU.

Figura 25. VPR en fetos AEG, PEG y RCIU.

Figura 26. CPR en fetos AEG, PEG y RCIU.

Figura 27. Asociación del CPR con el pH al nacimiento.

Figura 28. Asociación del VPR con el pH al nacimiento.

TABLAS

Tabla 1. Valores para las ecuaciones de regresión de los percentiles del Doppler IP-AV.

Tabla 2. Valores para las ecuaciones de regresión de los percentiles del Doppler IR-AV.

Tabla 3. Valores para las ecuaciones de regresión de los percentiles del Doppler VPS- AV.

Tabla 4. Valores para las ecuaciones de regresión para el cálculo de los parámetros del IP, IR y VPS de la AV.

Tabla 5. Valores de normalidad del Doppler de la AV en función de la EG.

Tabla 6. Características basales de las pacientes en los 3 grupos de población.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN	23
1.1 EMBRIOLOGÍA	25
1.1.1 DESARROLLO VASCULAR EN EL EMBRIÓN	25
1.1.2 DESARROLLO NEURO-VASCULAR EN EL EMBRIÓN	27
- Participación de los arcos aórticos primitivos.	27
- Desarrollo de la vascularización cerebral.	28
1.1.3 EMBRIOLOGÍA DE LA ARTERIA VERTEBRAL	31
1.1.4 EMBRIOLOGÍA DE LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA	34
1.2 ANATOMÍA VASCULAR CEREBRAL	35
1.2.1 ANATOMÍA EN EL ADULTO:	35
- Anatomía de la arteria vertebral.	36
- Anatomía de la arteria cerebral media.	36
1.2.2 ANATOMÍA EN EL FETO	37
1.3 RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO	38
1.3.1 DEFINICIÓN	38
1.3.2 CLASIFICACIÓN	39
- Crecimiento intrauterino restringido y feto constitucionalmente pequeño para la edad gestacional.	39
- Estimación ecográfica del peso fetal.	41
1.4 BASES DEL ESTUDIO DOPPLER EN LA ECOGRAFÍA FETAL	41
1.4.1 DOPPLER ARTERIO-VENOSO EN RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO.	41
1.4.2 DOPPLER EN ARTERIA UMBILICAL.	43
1.4.3 DOPPLER EN LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA.	44
1.4.4 ÍNDICE CEREBRO-PLACENTARIO.	45
1.4.5 DOPPLER EN ARTERIA VERTEBRAL.	45
1.4.6 DOPPLER EN OTRAS ARTERIAS CEREBRALES.	46

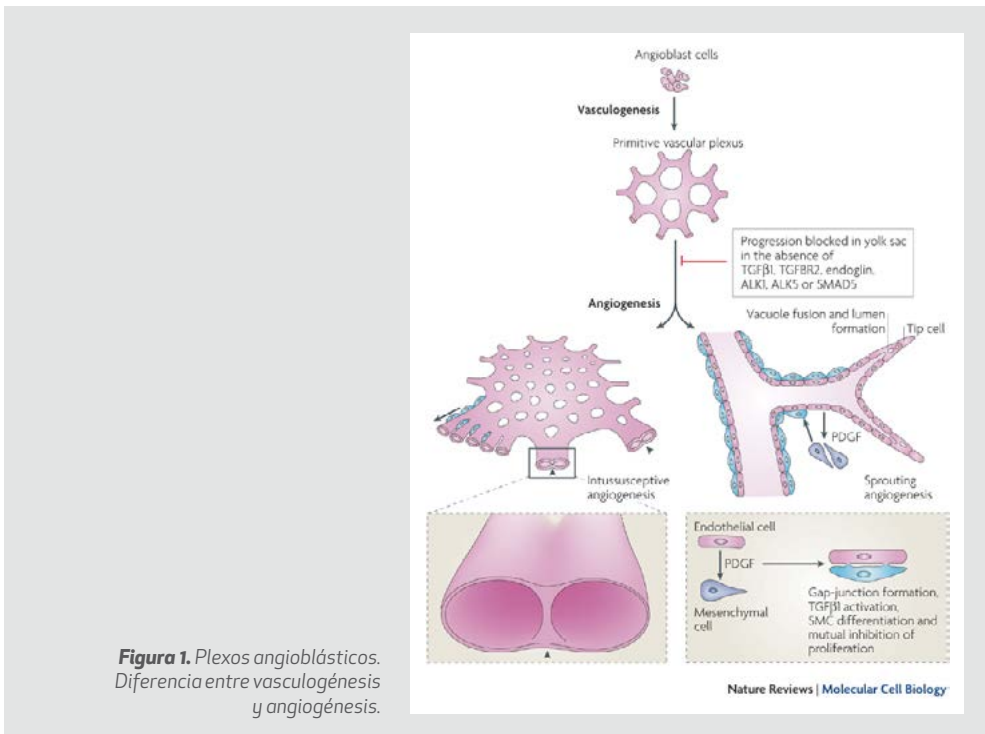
1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 EMBRIOLOGÍA

1.1.1 DESARROLLO VASCULAR EN EL EMBRIÓN

El desarrollo vascular en el embrión es un proceso complejo. Desde el decimoséptimo día comienzan a surgir vasos en el mesodermo esplacnopleural de la pared del saco vitelino, a partir de agregados de células, los islotes sanguíneos. Los islotes sanguíneos contienen hemoblastos en su núcleo (primeras células sanguíneas) y células endoteliales aplanadas en su superficie. Los hemoblastos se diferenciarán en células sanguíneas y algunas de las células endoteliales en el endotelio vascular. En el decimooctavo día comienza



1. INTRODUCCIÓN

la vasculogénesis (formación de vasos sanguíneos) en el mesodermo esplacnopleural del disco embrionario. En el disco embrionario el endodermo segrega una sustancia estimuladora que induce a que algunas células del mesodermo esplacnopleural se diferencien a angioblastos, que son precursores de células endoteliales, estas confluyen formando los angiocistos que se agregan y crecen formando redes de cordones de angioblastos. Los cordones de angioblastos posteriormente se unen, proliferan e invaden otros tejidos para formar los denominados plexos angioblásticos que establecen la configuración inicial del sistema circulatorio del embrión (Padget, 1948).

Durante la cuarta semana existe un plegamiento en el embrión que lleva a los tubos endocárdicos a la parte ventral del tórax, las dos aortas dorsales unidas a los extremos cefálicos de los tubos son empujadas ventralmente para formar dos asas dorsoventrales, los primeros arcos aórticos. Durante la cuarta y quinta semana de desarrollo embrionario se forman otros cuatro pares de arcos aórticos que ponen en contacto el saco aórtico en el extremo superior del truncus arteriosus con las aortas dorsales. Este sistema de arcos aórticos se remodela posteriormente hasta formar el sistema de las grandes arterias en la parte superior del tórax y el cuello (Berbeo Calderon, 2000).

Las aortas dorsales pares permanecen separadas en la región de los arcos aórticos pero se unen en el nivel del cuarto segmento dorsal para formar una única arteria dorsal media. A partir de esta aorta dorsal se formarán tres grupos de ramas vasculares:

- Un conjunto de ramas ventrales, que irrigarán el intestino y sus derivados.
- Un conjunto de ramas laterales que irrigarán las estructuras retroperitoneales como las glándulas suprarrenales, los riñones y las gónadas.
- Las ramas intersegmentarias dorsolaterales, denominadas arterias intersegmentarias, que penetran entre los derivados de los somitas y proporcionan parte de la vascularización de la cabeza, cuello, la pared corporal, extremidades y columna vertebral.



Figura 2. Esquema desarrollo vascular inicial en el embrión

1.1.2 DESARROLLO NEUROVASCULAR EN EL EMBRIÓN

El desarrollo de las arterias cerebrales es un continuo proceso adaptativo de la vascularización a los cambios en la forma, tamaño y metabolismo del cerebro. Es un mecanismo de interacciones recíprocas en el cual el aporte sanguíneo está siendo constantemente adaptado a los requerimientos metabólicos de la actividad cerebral. Los cambios morfológicos secundarios del tejido neural reforman el árbol arterial; así, el proceso dinámico de la morfología de la vascularización arterial es mejor entendido en términos de las modalidades de irrigación del tejido neural durante los estadios tempranos del desarrollo, junto con la evolución morfológica del cerebro mismo (Mayer, 1993).

Desarrollo de los arcos aórticos primitivos

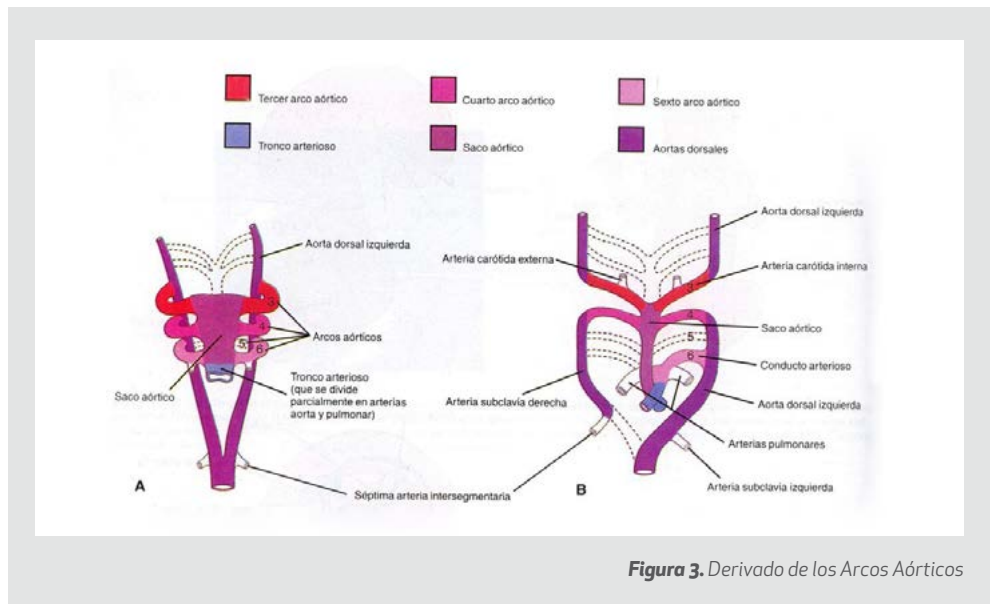
En el período embrionario precirculatorio inicial (precoroideo y transicional al estado coroideo) los vasos que cubren al sistema nervioso central forman un extenso plexo capilar. Estos vasos simples están formados por células endoteliales rodeadas de una lámina basal delgada e incompleta. Los vasos crecen activamente por medio de filopodios desprovistos de lámina basal, que brotan y avanzan hacia el tejido circundante. El par de aortas primitivas y un canal ventral a las estructuras que originarán el tallo cerebral, se desarrollan in situ a partir del plexo capilar (Congdon, 1922).

La mayor parte de las estructuras de la cabeza y el cuello se forman a partir de los seis arcos branquiales o bolsas faríngeas, cada uno de los cuales consiste en un tubo de tejido

1. INTRODUCCIÓN

mesodérmico, músculo asociado, una arteria principal (arco aórtico, branquial o faríngeo), y un nervio craneal.

Los seis pares de arcos aórticos primitivos y las bolsas faríngeas juegan un papel clave durante su desarrollo. Esto ocurre en virtud de la localización inicialmente cefálica del corazón primitivo y de la interrupción, por las estructuras faríngeas, de la ruta entre el saco aórtico ventral y el par de aortas dorsales. Para circundar las bolsas faríngeas, las eferencias aórticas se interdigitan entre las bolsas comenzando con el primer par de arcos aórticos. Debido a que las estructuras cardíacas migran dentro del tórax, la aorta primitiva es desplazada caudalmente, de tal forma que los arcos aórticos quedan localizados en posición cefálica, posteriormente regresan y son reemplazados por otros pares de arcos aórticos que se forman y regresan sucesivamente (Congdon, 1922).



Desarrollo de la vascularización cerebral

En los días 23 a 25 se produce el cierre del extremo rostral del tubo neural. En los días siguientes, en esta zona, se produce la formación de tres vesículas primarias; prosencéfalo,

mesencéfalo y rombencéfalo. Al final de la misma semana se forman cinco vesículas secundarias: el prosencéfalo se divide en telencéfalo y diencefalo, el mesencéfalo permanece sin cambios, y el rombencéfalo se divide en metencéfalo y mielencéfalo. Durante el período de vesiculación primaria, aparecen vasos craneales específicos. La vascularización del cerebro embrionario sigue una progresión caudo-rostral, comenzando en el mielencéfalo y finalizando en el telencéfalo (Lasjaunias, 1990).

Las arterias carótidas internas se forman como ramas de los primeros arcos aórticos, y al comienzo del estado branquial, se extienden rostralmente desde el par de aortas dorsales para posteriormente terminar ventrales a la vesícula prosencefálica. En esta época, el primer y segundo arcos aórticos regresan. Las carótidas común surgen del tercer par de arcos aórticos; la red vascular perineural establece comunicaciones con este sistema vascular y luego cambia de tal manera que su capa más superficial se organiza en canales arteriales y venosos, mientras la más profunda, más cercana al tejido neural, constituye una red capilar. Las conexiones entre ambas capas asegurarán el aporte arterial y el drenaje del sistema capilar profundo.

Al mismo tiempo, en los días 23 a 25, se observan dos canales arteriales (plexos), ventrales al rombencéfalo y dorsales y paralelos a las carótidas, uno a cada lado de la línea media: las arterias longitudinales neurales ventrales. Éstas constituyen el primordio de la arteria basilar y corren, ventromediales al primordio de las raíces nerviosas craneales. Sus extremidades caudales comunican lateralmente con el sistema carotídeo a través de la primera arteria segmentaria, la arteria proatlantal. A nivel del nervio trigémino, se establece otra comunicación transitoria, la arteria trigeminal. Otras anastomosis transitorias adicionales nutren las arterias longitudinales neurales ventrales, la arteria óptica a nivel de la vesícula óptica, y la arteria del hipogloso, en relación con el XII par craneal.

En este momento, en el tubo neural ya se han formado las vesículas secundarias, y ocurren muchos cambios en las arterias carótidas internas. Cada una avanza en dirección rostral y, al nivel de la vesícula óptica, se divide en una rama craneal y una rama caudal. La rama craneal se subdivide para constituir un anillo arterial alrededor del cuello de cada vesícula telencefálica, dando origen a las arterias: coroidea anterior, cerebral media, olfatoria primitiva y cerebral anterior como su rama terminal. La rama caudal alcanza el extremo cefálico de la arteria longitudinal neural ventral ipsilateral para constituir la arteria

1. INTRODUCCIÓN

comunicante posterior. Esto conduce a la regresión de las anastomosis transitorias pre-existentes mencionadas anteriormente. Simultáneamente, las arterias longitudinales neurales ventrales tienden a fusionarse en la línea media para formar la arteria basilar, y por lo tanto el segmento posterior del polígono de Willis. El desarrollo del tectum mesencefálico y de los labios cerebelosos primitivos conduce a la individualización de canales arteriales los cuales circundan el tubo neural para constituir las arterias mesencefálica y cerebelosa superior, a partir de la división craneal de la carótida interna (Mayer, 1993).

El orden de regresión de las anastomosis transitorias: primero la ótica, después la hipoglosal y finalmente la trigeminal. Se forma un segundo par de canales longitudinales, dorsales a las arterias longitudinales neurales ventrales, son las arterias primitivas basilovertebrales laterales. Las arterias basilovertebrales se unen a las arterias proatlantales intersegmentarias y también se comunican con las arterias longitudinales neurales ventrales por canales transversos. Del mismo modo, se forman anastomosis entre las arterias vertebrales y basilar y dan origen a cada arteria cerebelosa posteroinferior. Durante este tiempo, ocurren otros cambios: la arteria faríngea ventral, precursora de la carótida externa, nace del saco aórtico, y la arteria hioidea (rama de la carótida interna) da curso a una rama llamada la arteria estapedial.

Posteriormente, las arterias intersegmentarias que nacen de las aortas dorsales para irrigar los somites cervicales, se fusionan en sus extremos dorsales en sentido rostrocaudal. Al ocurrir esto, todas las comunicaciones a cada aorta dorsal regresan excepto la de la sexta arteria intersegmentaria. Este canal dorsal llega a convertirse en la arteria vertebral, y contribuye a la arteria subclavia. Las arterias vertebrales nacen de ramas longitudinales que se unen para formar un vaso longitudinal y secundariamente pierden sus conexiones intersegmentarias con la aorta (Chiras, 1954).

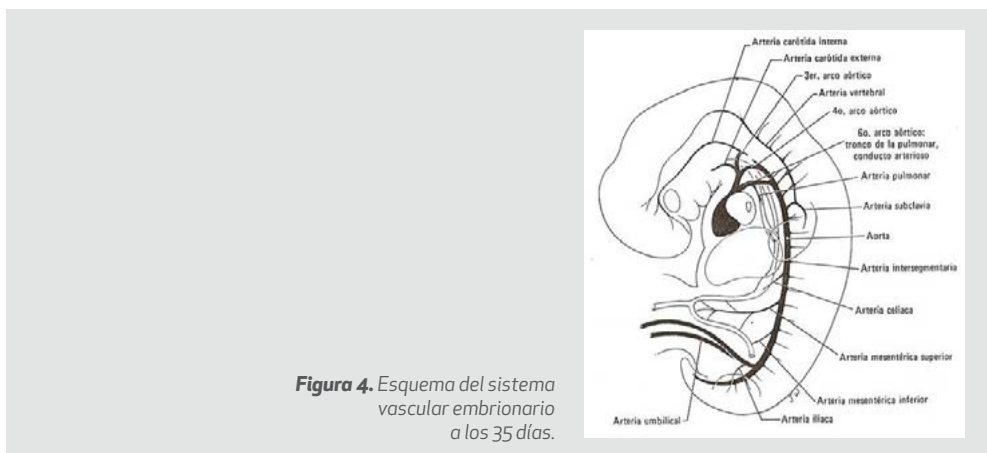
Durante la última fase del período branquial, la arteria estapedial se bifurca en una rama dorsal que continúa como arteria meníngea media y también a la región supraorbitaria, y una rama ventral o maxilomandibular. Esta última se divide en las arterias maxilar y mandibular luego de recibir contribución de la maxilar interna, rama de la carótida externa. En este punto la anatomía es tal que las arterias meníngea media, supraorbitaria, maxilar y mandibular están nutridas por carótidas interna y externa.

Finalmente, la arteria comunicante posterior convertida en un canal único, completa el polígono de Willis. La porción proximal de la arteria estapedial comienza a regresar, y la arteria hioidea se convierte en la arteria carótido timpánica. El remanente distal de la arteria estapedial se convierte en la arteria timpánica superior, y las arterias meníngea media, maxilar y mandibular, con sus ramas terminales se hacen territorio de la carótida externa a través de la maxilar interna (Morris, 1996).

Al final del primer trimestre de gestación, la configuración arterial ya es comparable a la del adulto, significa el inicio de la fase fetal del desarrollo. Es importante destacar aquí que la organización neural del sistema nervioso central, especialmente el telencéfalo, es aún muy rudimentaria al final del período embrionario.

1.1.3 EMBRIOLOGÍA DE LA ARTERIA VERTEBRAL

A la hora de describir la embriología del sistema vascular cerebral, se define un sistema en el los vasos que irrigan cada nivel se dividen transversalmente llamándolos segmentos, todas estas arterias transversales están conectadas, en la vida temprana, por canales longitudinales pareados: la aorta dorsal y ventral. A medida que el embrión crece, se desarrollan canales longitudinales adicionales para suministrar de forma eficaz las necesidades de los tejidos más lejanos de las aortas. En la forma madura, el cuerpo es un entramado de vasos longitudinales y transversales.



1. INTRODUCCIÓN

El sistema vertebrobasilar se desarrolla del mismo modo. La columna cervical, consta de siete vértebras (C1 a C7), el hueso occipital y su asociado sistema nervioso, muscular, vascular, y los metámeros cutáneos, que son los segmentos. Cada nivel se vasculariza por una arteria segmentaria. Estos vasos están unidos por un grupo de arterias longitudinales: carótida interna común, occipital, faríngea ascendente, ascendente cervical, cervical profunda, espinal anterior, espinal posterior, espinal lateral y arterias vertebrales. Todos estos son esencialmente canales anastomóticos longitudinales homólogos entre los segmentos mencionados (Congdon, 1922; Lasjaunias, 1990). En el caso de la arteria vertebral cervical, los canales homólogos son la arteria cervical, la arteria cervical profunda, la arteria occipital, la arteria faríngea ascendente y arteria intercostal superior, estas dos últimas procedentes de la aorta torácica. De hecho, una alteración de la arteria vertebral, ya sea congénita o adquirida, es más probable que sea remediada mediante anastomosis segmentarias transversas con los vasos mencionados: la arteria occipital en C1 y C2, la cervical profunda en C3-C4, la arteria cervical ascendente en C5-C7, la arteria faríngea ascendente en C3 e, intracraneal, en la rama del hipogloso (Chiras, 1954).

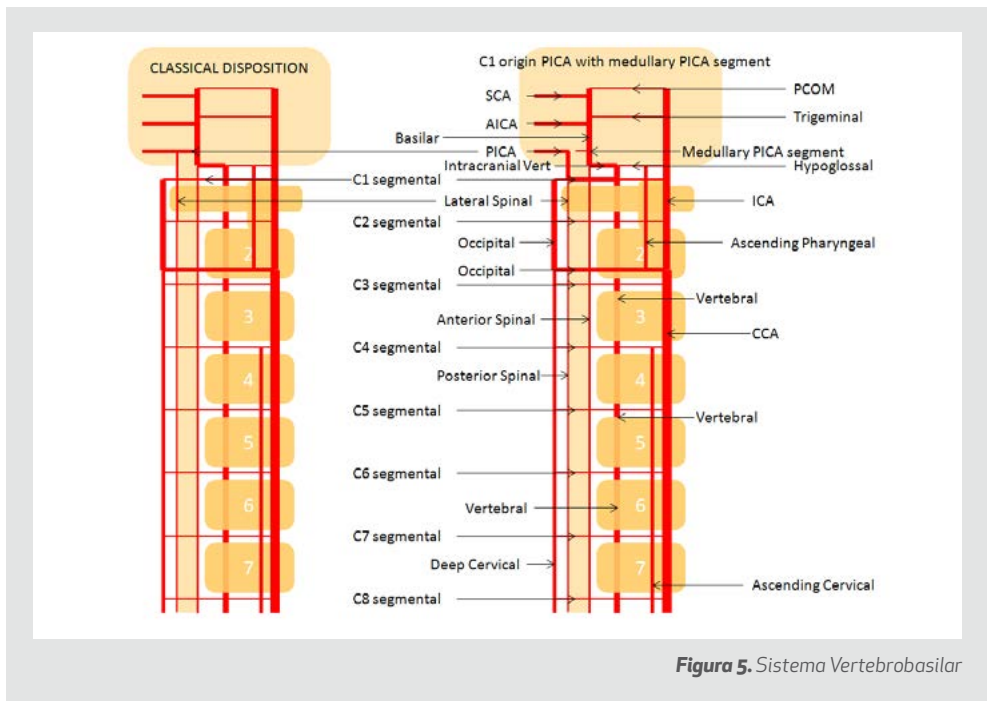


Figura 5. Sistema Vertebrobasilar

El recorrido intracraneal del sistema vertebrobasilar se desarrolla cuando el sistema de la carótida interna ya está bien establecido, probablemente debido a la demanda de nutrientes por el desarrollo del telencéfalo que empieza a agotar la reserva del sistema de la carótida interna. Algunos de los vasos que surgen de la aorta dorsal, nutren elementos del endodermo, ectodermo y mesodermo y ayudan al desarrollo del tubo neural. Posteriormente, las anastomosis longitudinales entre estos vasos dan lugar a la arteria vertebral, que finalmente asume un papel en el suministro cerebral. Debido a su naturaleza segmentaria, la arteria vertebral es propensa a muchas variaciones, incluyendo fenestraciones y duplicaciones. Algunos sistemas longitudinales adyacentes, como las arterias cervicales ascendente y profunda, tienen extensas anastomosis con el sistema vertebral y, a menudo estas anastomosis en el sistema vertebrobasilar son la base de algunas enfermedades o variaciones de la normalidad (Siclari, 2007).

La arteria vertebral en su recorrido extraóseo procede de anastomosis de la arteria cervical profunda con la arteria vertebral. Posteriormente, realiza un bucle que puede sobresalir en el foramen neural. El tamaño del foramen vertebral se toma de referencia para determinar patología en la arteria vertebral que contiene, dado que en su desarrollo el foramen y la arteria vertebral se adaptan teniendo un tamaño similar. Una arteria vertebral patológicamente reducida en calibre dentro de un pequeño agujero implica hipoplasia del desarrollo, mientras que el mismo tamaño de la arteria en un foramen comparativamente más grande sugiere patología, como la disección o atrofia (Siclari, 2007; Larsen, 1997).

Durante su recorrido también se pueden producir anastomosis vertebrales extensas con la arteria cervical ascendente, faríngea ascendente, vertebral contralateral, occipital o cualquier otra de las arterias en la zona cervical. La arteria anastomótica varía en función del nivel donde se produzca la anastomosis. Para C1 y C2, es generalmente occipital. En C3, C4, C5 es a menudo cervical profunda, y C5 o C7 ascendente cervical. C3 es el nivel de la arcada odontoides, que conecta ambos vértices y por lo tanto representa una anastomosis vertebrovertebral debajo de la unión vertebrobasilar. En C3 y en niveles superiores se producen anastomosis con faríngea ascendente (Siclari, 2007; Larsen, 1997). La formación de la arteria vertebral distal y su rama principal, la arteria cerebelosa posteroinferior (PICA), consiste en la combinación de varios segmentos vasculares embrionarios.

1. INTRODUCCIÓN

Entre los precursores embrionarios implicados, debe prestarse especial atención a la rama de la arteria espinal proatlantal (ProA) (que corresponde a la arteria radicular del primer nervio cervical), la anastomosis primitiva vertebrobasilar lateral (PLBA), y la arteria longitudinal lateral de Moffat (Moffat, 1957). Los últimos dos buques, la PLBA y la arteria longitudinal lateral, corresponden, respectivamente, a las porciones intracraneales y extracraneales del mismo canal vascular embrionario. En el adulto, la porción extracraneal de este canal se convierte en la arteria espinal lateral (LSA), tercera arterial médula eje longitudinal de completar los ejes anterior y posterior de la columna vertebral a nivel cervical superior. Aunque la LSA ya fue identificado por Kadyi en 1889 (Kadyi, 1889), su papel en la anatomía del desarrollo de la arteria vertebral (AV) distal sólo fue reconocido más tarde por Lasjaunias. Estos autores mostraron, en particular, que las variantes anatómicas tales como los orígenes C1 y C2 de la PICA, la duplicación del AV, o intradural el curso de la AV distal, están relacionadas con variaciones en el tamaño y la conexión de la LSA (Lasjaunias, 1985).

1.1.4 EMBRIOLOGÍA DE LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA

Aproximadamente en el trigésimoquinto día los segmentos de la aorta dorsal que conectan con el tercer y cuarto arco aórtico desaparecen a ambos lados del cuerpo, de forma que las extensiones cefálicas de las aortas dorsales que irrigan la cabeza reciben toda la sangre a través de los terceros arcos aórticos. Las arterias que se originan en el tercer arco son las arterias carótidas comunes izquierda y derecha y la porción proximal de las arterias carótidas internas izquierda y derecha. La porción distal de las carótidas internas deriva de las extensiones cefálicas de las aortas dorsales, y las arterias carótidas externas derecha e izquierda derivan de las carótidas comunes.

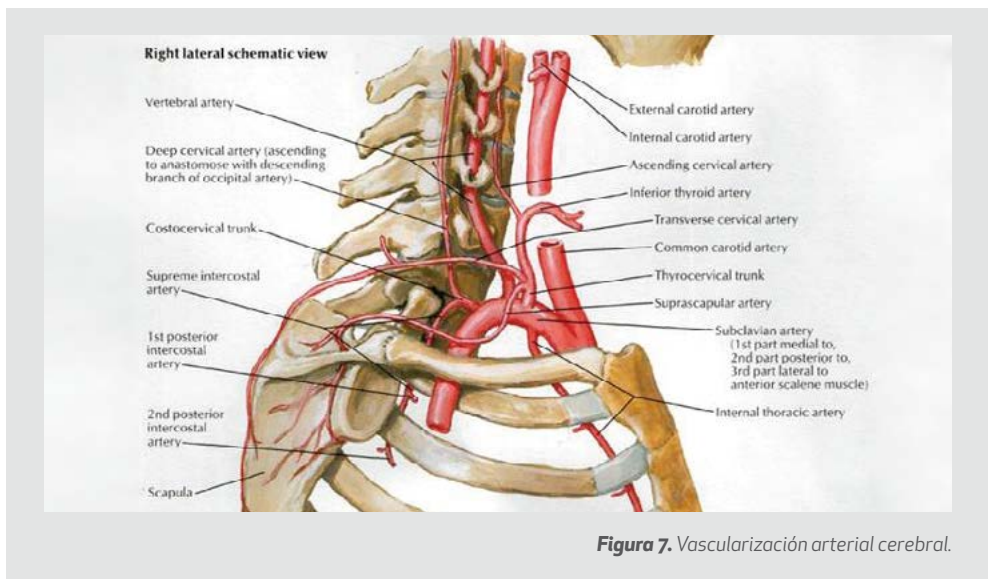


Desde el punto de vista filogenético, la arteria cerebral media (ACM) es la más joven de los vasos cerebrales. Surgió para abastecer la creciente neocorteza cerebral de una arteria cerebral anterior mucho más antigua que irriga los lóbulos olfativos primitivos en peces, anfibios y reptiles (Shapiro, 2007). Inicialmente, el riego del cerebro vino exclusivamente de la ACI, siendo la AV una arteria espinal. La conexión entre ambos sistemas apareció en el proceso evolutivo de las aves, en el que la demanda de nutrientes por el telencéfalo agotaba la reserva de la ACI.

1.2 ANATOMÍA DE LA VASCULARIZACIÓN CEREBRAL

1.2.1 ANATOMÍA EN EL ADULTO

En el adulto, la vascularización arterial cerebral básicamente se divide dos sistemas. El sistema de circulación anterior, dependiente principalmente de la carótida Interna (y sus anastomosis con la carótida externa) de la que surgirían la arteria cerebral anterior y la arteria cerebral media. El sistema de circulación posterior a través del sistema vertebrobasilar, del que surgirían la arteria cerebral posterior, la arteria vertebral y la arteria basilar. Ambas se unen a través del polígono de Willis (Putz, 2006; Harnsberger, 2006).



1. INTRODUCCIÓN

Anatomía de la arteria Vertebral

La arteria vertebral, se origina de la arteria subclavia, a través de su recorrido tiene varias ramas musculares y espinales. Irriga la mayoría de la médula, amígdalas cerebelosas, vermix inferior, hemisferios cerebelosos (Putz, 2006; Harnsberger, 2006). Tiene 4 segmentos:

- **Segmento V1 o Extraóseo:** desde el origen en la arteria subclavia hasta entrar en el foramen transverso de C6.
- **Segmento V2 o Foraminal:** se extiende hasta el foramen transverso de C1.
- **Segmento V3 o Extraespinal:** desde C1 al foramen magnum, hasta que la arteria vertebral penetra la duramadre.
- **Segmento V4 o Intradural:** se extiende desde que la arteria vertebral penetra la duramadre hasta que se une con la arteria vertebral contralateral para formar la arteria basilar. En este segmento se origina la arteria cerebelosa posteroinferior (Putz, 2006; Harnsberger, 2006).

Anatomía de la Arteria Cerebral Media

Es la rama terminal de mayor tamaño de la Arteria Carótida Interna (ACI). Irriga con sus ramas perforantes la mayoría del putamen, globo pálido, mitad superior de la cápsula interna, la mayoría del núcleo caudado. Sus ramas corticales irrigan la mayoría de la superficie lateral de los hemisferios cerebrales y el polo anterior del lóbulo temporal. Esta arteria se divide en 4 segmentos:

- **Segmento M1 u Horizontal:** desde el origen hasta la bifurcación o trifurcación de la cerebral media. De la misma se originan las arterias lenticuloestriadas laterales.
- **Segmento M2 o Insular:** varios troncos que surgen tras la bifurcación recorren superiormente la cisura de Silvio y el segmento finalizando en la parte más craneal de la cisura de Silvio.

- **Segmento M3 u Opercular:** desde la parte rostral de la cisura de Silvio hasta la superficie cerebral.
- **Segmento M4 o Cortical:** sale de la cisura silviana y se ramifica sobre la superficie lateral del hemisferio. Surgen varias ramas: arteria orbitofrontal, arterias prefrontales, arteria precentral o prerolándica, arteria rolándica, arteria postcentral o anterior parietal, arteria posterior parietal, arteria angular, arteria temporo-occipital, arteria posterior temporal y arteria medial temporal.

1.2.2 ANATOMÍA EN EL FETO

En el feto, la irrigación cerebral proviene fundamentalmente de dos ramas, la arteria vertebral y la arteria carótida interna, que formarán posteriormente el polígono de Willis. Por una parte, la arteria vertebral que es, generalmente, la primera rama y la de mayor tamaño de las ramas de la arteria subclavia. Ésta irriga toda la parte posterior del cerebro. Por otro lado, la arteria carótida interna irriga la parte anterior del cerebro y es de mayor calibre que la arteria carótida externa, ambas procedentes de la arteria carótida común.

La disposición de la arteria vertebral tiene algunas variaciones anatómicas. Sin embargo, el recorrido más usual surge de la primera rama de la arteria subclavia, y después de un curso corto de tejido blando entra en el agujero intervertebral de C6. Luego asciende a C2, hace un amplio círculo entre C2 y C1 y, finalmente, entra en el cráneo por el agujero occipital. Las dos arterias vertebrales a continuación, se funden en la arteria basilar, generalmente al nivel de la unión bulboprotuberancial (Siclari, 2007; Larsen, 1997).

Por otro lado, el polígono de Willis está formado por la anastomosis de las arterias cerebrales anteriores, las arterias carótidas internas, la arteria comunicante anterior que conecta las arterias cerebrales anteriores, las arterias cerebrales medias y las posteriores, junto a las arterias comunicantes posteriores que conectan la carótida interna con las cerebrales posteriores. La arteria cerebral media es la rama principal del polígono de Willis. Presentan un trayecto lateral al nivel de la cisura de Silvio y continúa a la carótida interna intracerebral. Posee el mayor volumen de sangre de los vasos que se

1. INTRODUCCIÓN

originan en el polígono de Willis (80 % aproximado del flujo sanguíneo de cada hemisferio cerebral) (Siclari, 2007; Larsen, 1997).

1.3 RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO

1.3.1 DEFINICIÓN

El defecto de crecimiento fetal se define por la imposibilidad de alcanzar el potencial de crecimiento. La gran mayoría de casos se deben a insuficiencia utero-placentaria, en referencia al crecimiento intrauterino restringido (CIR). El origen de la insuficiencia placentaria es aún desconocido, pero se cree que es debido a una interacción de factores ambientales y genéticos, ya sea de origen fetal, placentario o materno. Se estima que la incidencia de CIR grave es de aproximadamente el 3% de los embarazos y se asocia al 30% del total de la mortalidad perinatal y de morbilidad severa. Diversas complicaciones se asocian al CIR, entre las cuales se incluyen: muerte intraútero, prematuridad, morbilidad neonatal, alteraciones endocrinológico-metabólicas, aumento del riesgo cardiovascular y secuelas neurológicas a largo plazo.

La identificación de los fetos CIR, es uno de los principales objetivos de la atención prenatal, ya que, con un adecuado diagnóstico y manejo perinatal y postnatal, reduce la morbilidad y mortalidad perinatal (Lindkvist, 2005). Es más, una proporción importante de las muertes intrauterinas evitables se relacionan con la restricción de crecimiento. Sin embargo, la mayoría de fetos pequeños no son diagnosticados durante la gestación (Richardus, 2003), ni siquiera subpoblaciones de alto riesgo. Esto se debe, en parte, al gran número de tablas de referencia utilizadas y la ausencia de normas internacionales adecuadas, similares a los estándares para el crecimiento infantil (M De Onis, 2006). Es más, la mayor variación se observa en los puntos de corte (por ejemplo, tercero, quinto, o percentil 10) utilizada para determinar si el crecimiento fetal es anormal, incluso dentro de la misma población o región (Ioannou, 2012). El uso de una serie de puntos de corte en la toma de decisiones clínicas, inevitablemente, conduce a confusión diagnóstica, dificultades para comparar los resultados entre las poblaciones y la ansiedad innecesaria para las madres y sus familias.

Por tanto es necesario mejorar la detección y el diagnóstico de estos casos prenatalmente, para ello, es imprescindible contar con una definición consensuada entre obstetras y

neonatólogos, que permita comparar datos, realizar estudios prospectivos y analizar resultados entre diferentes centros.

1.3.2 CLASIFICACIÓN

Crecimiento intrauterino restringido y feto constitucionalmente pequeño para la edad gestacional.

Se considera un feto pequeño para edad gestacional (PEG) el que tiene un peso fetal estimado (PFE) entre el percentil 3 y el 10 de normalidad para edad gestacional (EG). Se define el Retraso de Crecimiento Intrauterino (RCIU) como la presencia de un PFE inferior al percentil 3 o la presencia de PFE entre los percentil 3 y 10 con alteración del flujo vascular que determinamos mediante estudios Doppler (ACOG, 2001; SEGO, 2014).

Según la etiología podemos clasificar los fetos PEG en varios grupos:

- PEG constitucional (80-85%). Sin alteraciones estructurales, líquido amniótico normal, Doppler de la arteria umbilical normal y velocidad de crecimiento normal.
- PEG anómalo (5-10%). Con anomalías genéticas, estructurales o secundarias a infección. Corresponden a los tradicionalmente llamados CIR simétricos.
- Crecimiento intrauterino restringido (RCIU) (10-15%). Son aquellos que presentan una función placentaria alterada, identificada por Doppler anómalo de la arteria umbilical o reducción de la velocidad de crecimiento. Dentro de esta patogénesis común el CIR se presenta bajo dos fenotipos diferentes: cuando el inicio del compromiso ocurre de manera temprana en la gestación y cuando ocurre tardíamente. En general, aunque no siempre, hay una correlación entre el inicio temprano de su aparición y las formas más severas de CIR (ACOG, 2001; SEGO 2014). Las diferencias básicas se definen en la tabla de la siguiente página.

1. INTRODUCCIÓN

CIR DE APARICIÓN PRECOZ (1-2%)	CIR DE APARICIÓN TARDÍA (3-5%)
PROBLEMA: Manejo	PROBLEMA: Diagnóstico
PATOLOGÍA PLACENTARIA: Severa (Doppler AU alterado y elevada asociación con preeclamsia)	PATOLOGÍA PLACENTARIA: Moderada (Doppler AU normal y baja asociación con preeclamsia)
HIPOXIA++: Adaptación cardiovascular sistemática	HIPOXIA++: Adaptación cardiovascular central
FETO INMADURO = Elevada tolerancia a la hipoxia = Historia natural	FETO MADURO = Poca tolerancia a la hipoxia = No Historia natural (o rápida evolución)
Alta mortalidad y morbilidad Baja prevalencia	Baja mortalidad (pero causa frecuente de exitus fetal). Malos resultados a largo plazo. Alta prevalencia.

Figura 8. Diferencias entre CIR precoz y CIR tardío.

El feto con RCIU, es aquél que tiene una limitación del potencial de crecimiento intrínseco del feto. El término PEG se refiere a un punto en una curva de peso, en tanto que el término CIR se refiere a un patrón de crecimiento en un periodo de tiempo. Los conceptos PEG y CIR se intercalan con facilidad en la práctica diaria. A pesar de que la mayoría de los PEG (> 90%) han sufrido un retraso en el crecimiento intrauterino y de que los factores implicados en ambos son similares, no deben confundirse ambos términos. PEG y CIR no son sinónimos: el crecimiento intrauterino retardado es un concepto dinámico cuya detección exige un seguimiento en el tiempo mediante ecografía y que implica una disminución en la velocidad de crecimiento del feto, no alcanzando su

potencial desarrollo genético, con independencia de que el peso al nacer esté o no por debajo de los límites de la normalidad para sus estándares poblacionales. PEG es un concepto estático que utiliza el peso y/o talla en el momento del nacimiento (Lee, 2001; García-Dihinx, 2002).

Estimación ecográfica del peso fetal

La estimación ecográfica del peso fetal además de la exploración de la paciente es la que puede ayudarnos al diagnóstico. Para realizarla correctamente son necesarios tres pasos:

- La correcta asignación de un feto a su edad gestacional. Datación de la longitud céfalo-nalga (LCN) en el primer trimestre.
- La estimación del peso a partir de la biometría fetal. La estimación del peso fetal se basa en la fórmula de Hadlock, que incluye diámetro biparietal (DBP), perímetro cefálico (PC), perímetro abdominal (PA) y longitud del fémur (LF) (Hadlock, 1985).
- El cálculo del percentil de peso en el que se encuentra el feto.

1.4 BASES DEL ESTUDIO DOPPLER EN LA ECOGRAFÍA FETAL

La ecografía Doppler, es una variedad de la ecografía tradicional, basada en el empleo de ultrasonidos, en la que aprovechando el efecto Doppler, es posible visualizar las ondas de velocidad del flujo (OVF) que atraviesan ciertas estructuras. Existen varios tipos de Doppler y tienen múltiples aplicaciones en el campo de la medicina materno-fetal. Patologías como la preeclampsia, la anemia fetal o el RCIU son algunas de las enfermedades que se benefician de esta técnica ecográfica (Schöning, 1994).

1.4.1 DOPPLER ARTERIO-VENOSO EN RCIU

La evaluación mediante Doppler es un instrumento importante para graduar la severidad del RCIU ya que con la obtención de ondas de velocidad de flujo arterial y venosa, se puede objetivar: el grado de afectación placentaria, el nivel de redistribución y el grado de compromiso cardíaco (Ott, 2000).

1. INTRODUCCIÓN

El Doppler de la arteria umbilical (AU) es la prueba inicial de elección en el seguimiento de los RCIU. Es la única prueba de bienestar fetal que utilizada en poblaciones de alto riesgo, se asocia con una tendencia a mejorar la mortalidad perinatal.

En caso de insuficiencia placentaria, el flujo diastólico en la arteria umbilical está disminuido (para ello estarían afectadas un 30% de vellosidades terciarias). Se estima que hace falta un 60-70% de vellosidades terciarias dañadas para que el flujo sea ausente o reverso. No obstante conviene reseñar, que cerca del término, incluso con OVF de arteria umbilical normal, si las resistencias cerebrales están disminuidas o el cociente cerebro-placentario está alterado, pueden sugerir la presencia de un CIR (Jonhson, 2001).

Una vez objetivado un flujo anómalo de la arteria umbilical, se deben realizar otros estudios de Doppler fetal. El feto se adapta a la hipoxemia redistribuyendo el flujo sanguíneo a cerebro, corazón y suprarrenales. Esto se manifiesta mediante una:

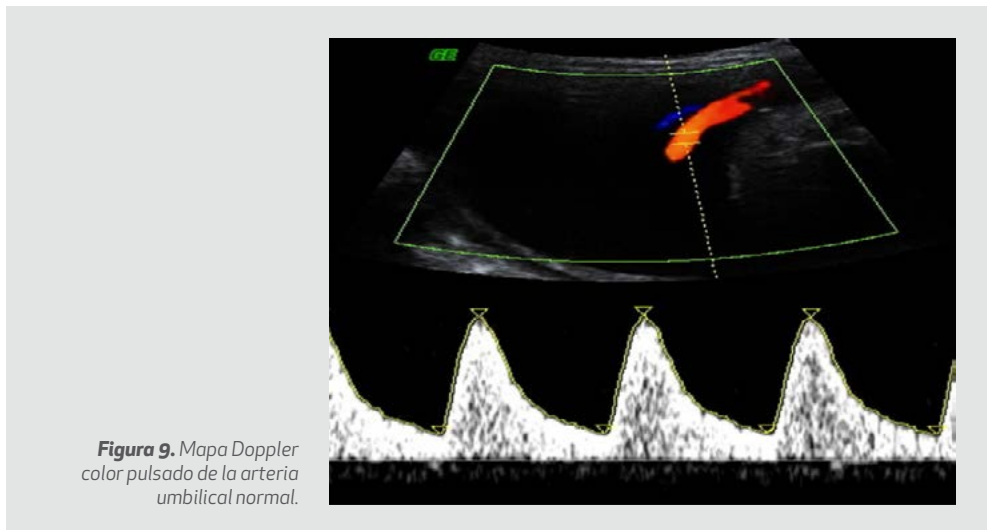
- Reducción de la resistencia en la arteria cerebral media (centralización del flujo).
- Reducción del flujo en el ductus venoso y vena cava inferior.
- Pulsatilidad de la vena umbilical, lo que indica acidosis fetal y riesgo elevado de alteración neurológica y de otras complicaciones posnatales.

Por lo tanto, el estudio del Doppler vascular fetal es muy útil para la valoración fetal en el RCIU. Aunque las anomalías del Doppler en fetos con retraso del crecimiento se superponen y se diferencian en cada caso en particular, se observa una tendencia general a una alteración inicial del Doppler arterial seguida por la alteración posterior del Doppler venoso (Sepulveda, 1996). El mecanismo de redistribución cerebral normalmente se activa en las fases avanzadas de la restricción del crecimiento intrauterino cuando las resistencias al flujo sanguíneo en las arterias umbilicales están severamente aumentadas o cuando el flujo diastólico se vuelve ausente. Por lo tanto, las anomalías del Doppler durante el RCIU comienzan con aumentos del IR (Índice de Resistencia) del Doppler de la arteria umbilical y progresan con la disminución del IR del Doppler del flujo cerebral. Posteriormente, si este mecanismo falla, el Doppler venoso refleja una insuficiencia cardíaca progresiva hasta acabar con el deterioro del perfil biofísico (Baschat, 2001; Turan, 2008).

1.4.2 DOPPLER DE LA ARTERIA UMBILICAL

El Doppler de la arteria umbilical es la única medida que proporciona a la vez información sobre el diagnóstico y pronóstico para el manejo del CIR. Por un lado, el aumento del IP (Índice de Pulsatilidad) de la AU tiene un gran valor clínico para la identificación del CIR. Por otro lado, la progresión de los patrones Doppler de la AU hacia un flujo diastólico ausente o reverso se correlaciona con riesgo de lesión fetal o muerte (Fogarty, 1990).

Hay una evidencia consistente de que el uso del Doppler de la AU en gestaciones de alto riesgo (la mayoría de ellas con fetos PEG) mejora los resultados perinatales, con una reducción del 29% (2%-48%) en las muertes perinatales (Alfirevic, 2010). Se ha demostrado que el flujo diastólico ausente o reverso en la AU aparece, en promedio, una semana antes del deterioro fetal agudo (Ferrazzi, 2002); y hasta el 40% de los fetos con acidosis presentan este patrón en el Doppler umbilical. Además, hay una asociación entre el flujo diastólico reverso en la AU y el resultado perinatal adverso (con una sensibilidad y especificidad de aproximadamente el 60%); y parece ser independiente de la prematuridad (Cosmi, 2005). A partir de las 30 semanas de edad gestacional el riesgo de exitus fetal en un feto con un flujo diastólico reverso en AU, de manera aislada, supera las complicaciones derivadas de la prematuridad (Thornton, 2004; GRIT study group BJOG, 2003; Cruz-Lemini 2012) y por tanto en estos casos el parto parece estar justificado.



1. INTRODUCCIÓN

1.4.3 DOPPLER DE LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA

La ACM informa de la presencia de vasodilatación cerebral, un marcador subrogado de hipoxia. Las alteraciones en la ACM se consideran una manifestación tardía con una especificidad aceptable pero con una baja sensibilidad, que mejora con el uso del ICP (como se comenta más adelante). Existe una asociación entre la disminución del IP de la ACM y la presencia de resultados perinatales adversos, pero no está claro si la finalización antes de llegar a término podría ser beneficiosa. La ACM es especialmente válida para la identificación (Oros, 2011) y predicción (Eixarch, 2008; Hershkovitz, 2000) de resultados adversos en el CIR de inicio tardío; independientemente de la AU, que a menudo es normal en estos fetos. Los fetos con un IP de la ACM alterado tienen un riesgo 6 veces superior de cesárea urgente por sospecha de pérdida de bienestar fetal en comparación con los fetos con un IP normal (Cruz-Martínez, 2011); cosa que es especialmente relevante ya que la inducción del parto en gestaciones a término con CIR tardío es la norma asistencial actual (Boers, 2012; Boers, 2010). Los CIR tardíos con alteraciones en la ACM tienen peores resultados neuroconductuales al nacer y a los 2 años (Oros, 2010).

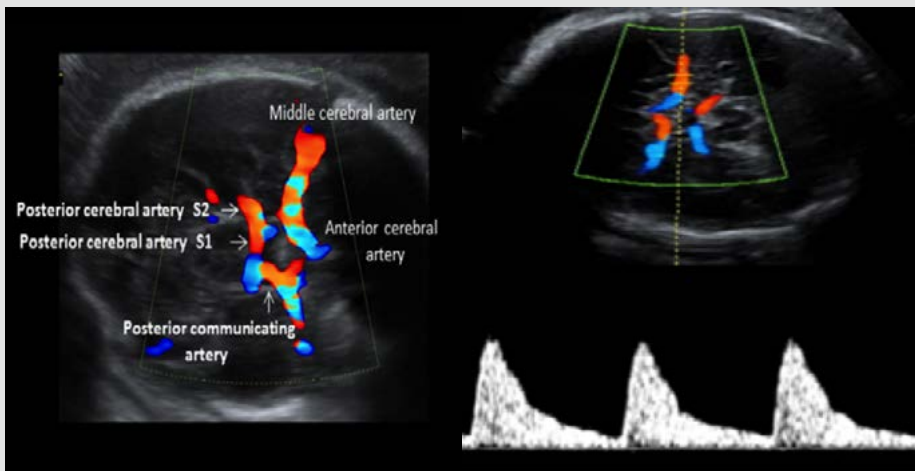


Figura 10. Mapa Doppler color de la vascularización en el polígono de Willis y Doppler pulsado normal de la ACM. Se observan la ACM, ACA y ACP.

1.4.4 ÍNDICE CEREBRO-PLACENTARIO

El ICP o CPR (Cerebro-Placentar Ratio), definido como el cociente entre el IP-ACM entre el IP-AU, tiene básicamente un valor diagnóstico. Mejora de manera remarcable la sensibilidad de la AU y de la ACM aisladas, ya que el aumento de impedancia placentaria (AU) normalmente se combina con una disminución de las resistencias cerebrales (ACM). Por tanto, el ICP disminuye cuando uno de sus componentes sufre pequeños cambios pero todavía se encuentra dentro de rangos normales (Gramellini 1992; Arbeille, 2003). En los CIR de inicio tardío la alteración del ICP está presente antes del parto en el 20-25% de los casos (Cruz-Martinez, 2010) y se asocia con un aumento del riesgo de efecto adverso en la inducción, aunque menor que la ACM (Cruz-Martínez, 2011). No hay estudios a largo plazo que evalúen los resultados en el neurodesarrollo de los fetos con CIR de inicio tardío e ICP alterado; sin embargo, hay que destacar que, incluso en la población general, un ICP anormal predice alteraciones neuroconductuales a los 18 meses de vida (Roza, 2008). Asimismo, los cambios circulatorios producidos en las diferentes áreas cerebrales demuestran un impacto diferencial en el neurodesarrollo de los fetos con CIR precoz (Figueroa-Diesel, 2007).

1.4.5 DOPPLER DE LA ARTERIA VERTEBRAL

La arteria carótida interna y su mayor rama, la arteria cerebral media, ha sido ampliamente estudiada debido a que está implicada en el mecanismo de redistribución de flujo cerebral fetal (Cheema, 2006), que es un mecanismo que preserva el suministro de sangre al cerebro por la disminución de la impedancia cerebral en situaciones de hipoxia fetal. Este mecanismo evita el daño neurológico, evocando una dilatación de los vasos que irrigan las áreas cerebrales. La arteria cerebral media fetal, se ha estudiado de forma exhaustiva con la ecografía Doppler (Wladimiroff, 1986). Las mediciones de índice de resistencia ACM, el índice de pulsatilidad y la velocidad sistólica máxima (VPS) han demostrado su utilidad en el diagnóstico y tratamiento del retraso del crecimiento (Piazzè 2005; Mari, 2007) o, anemia fetal (Mari, 1995) y la predicción del parto prematuro y parto prematuro (Rizzo, 1996). Sin embargo, poco hay estudiado sobre la arteria vertebral y su implicación en la fisiopatología fetal. Dado que la arteria vertebral es una de las principales fuentes de irrigación vascular cerebral, cualquier situación que aumente o disminuya la irrigación cerebral, se verá reflejada en el paso del flujo sanguíneo por la arteria.

1. INTRODUCCIÓN



Figura 11. Mapa Doppler color de la vascularización vertebral fetal.

1.4.6 ESTUDIOS DOPPLER EN OTRAS ARTERIAS CEREBRALES

Se han realizado estudios Doppler en diversos vasos de la circulación cerebral fetal. Se ha estudiado el Doppler de la arteria cerebral posterior, en un estudio realizado en 2013 donde el Doppler de la ACM se mide en 2 zonas y se realiza una comparación con la ACM, se sugiere que la vasodilatación de los fetos con RCIU podría ocurrir previamente en la ACP que en la ACM. Sin embargo, se afirma que una vez inicia el deterioro fetal, el patrón de referencia del Doppler es similar en ambas arterias y que podría ser válida para realizar un seguimiento fetal o comprobar vasodilatación cerebral fetal (Benavides-Serralde, 2013).

Aunque este hallazgo tiene implicaciones obvias para la prevención del daño cerebral, no está en consonancia con los datos de otros estudios que sugieren un orden jerárquico en la protección de las funciones cerebrales, con vasodilatación progresando desde anterior a posterior y de superior a inferior en el tejido cerebral (Hernandez-Andrade, 2008; Cruz-Martinez, 2010).

2.

JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

2. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

2. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

Existen varios motivos por los que está justificado el estudio del Doppler de la arteria vertebral:

- Prevalencia de RCIU elevada e incidencia en ascenso. La prevalencia de PEG y RCIU en gestaciones que en principio llevan un curso normal varía entre el 3% y el 10% en función de las fuentes y los grupos estudiados. Estas patologías suponen un gasto sanitario elevado durante la gestación y, mucho mayor, tras el nacimiento.
- Morbilidad. Comparados con los fetos que se desarrollan de forma adecuada, los fetos con RCIU presentan mayores tasas de mortalidad, asfisia al nacimiento, hipotermia, hipoglucemia, aspiración de meconio y secuelas neurológicas. Se estima que los fetos con CIR representan el 40% de los mortinatos de causa no explicada, el 30% de los fallecidos por muerte súbita y tienen una mortalidad infantil hasta 10 veces mayor que los fetos con un peso adecuado para su edad de gestación. Además, existe una hipótesis que refiere que están expuestos en la época adulta a enfermedades como hipertensión, ateromatosis o intolerancia a la glucosa (Luckas, 2004; García-Dihinx, 2002).
- Necesidad de correcta valoración del bienestar fetal. En el feto, la valoración del sufrimiento intrauterino es crucial, sobretodo en casos en los que se observa un crecimiento inadecuado o se detecta cualquier anomalía. Uno de los recursos más importantes que tenemos para valoración del bienestar fetal es el análisis del flujo que llega al cerebro, por eso a lo largo del tiempo se ha intentado detectar la mejor manera de determinar si nos encontramos en una situación de riesgo de pérdida de bienestar fetal. Además, este es uno de los puntos clave para decidir finalizar una gestación en una situación en la que se valora el riesgo-beneficio del insuficiente aporte de nutrientes contra la prematuridad a la que se expone el neonato. Por este motivo, a lo largo del tiempo, se han estudiado diversos sistemas de irrigación cerebral para determinar el mejor modo de valorar el bienestar fetal (Tolcos, 2003).

2. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

- Búsqueda de un marcador vascular temprano de daño cerebral fetal en RCIU. Se ha propuesto que el mecanismo de redistribución cerebral de la arteria cerebral media y las arterias carótidas internas, no es en realidad un mecanismo de protección adecuado para el cerebro fetal puesto que su existencia se asocia a la posterior aparición en la infancia de anomalías del comportamiento (Roza, 2008; Figueras, 2011). En consecuencia, si consideramos la disminución del IP de la ACM como un signo de posible daño cerebral, se debería buscar una nueva medida Doppler para detectar aquellos cambios vasculares esenciales que se presentan antes del daño cerebral. Con el fin de detectar esos cambios precoces, se habían estudiado también las arterias cerebral anterior y cerebral posterior y ambas se han comparado con la ACM. Sin embargo, en lo que concierne a la predicción del resultado adverso perinatal, los resultados han sido contradictorios. Por lo tanto, la búsqueda de un marcador vascular temprano de daño cerebral que esté particularmente relacionado con la restricción del crecimiento fetal, no ha dado aún un resultado satisfactorio (Morris 2012, Eixarch, 2008).
- Posibilidad de validez de la arteria vertebral. Desde una perspectiva evolutiva, la arteria vertebral es una de las dos entradas vasculares al cerebro fetal y nutre las áreas cerebrales que son especialmente sensibles a la hipoxia, hipercapnia e hipotensión. Por lo tanto, los cambios fisiológicos provocados durante la hipoxia crónica pueden ocurrir antes y ser más intensas en la AV en comparación con el sistema de la ACI (Morales-Roselló, 2002). Se ha visto que la fisiología Doppler de la AV sigue un patrón bifásico que se parece al del sistema de la ACM/ACI. Además, en fetos con flujo diastólico ausente en la arteria umbilical, el mecanismo de redistribución de flujo cerebral parece acompañar al mismo mecanismo observado en la ACM. Dado que son evidencias preliminares, es interesante realizar un estudio de los cambios Doppler observados en la AV, ACM y AU con el fin de definir, en fetos con bajo peso al nacimiento (BPN), y diferentes grados de RCF, la capacidad diagnóstica en los diversos territorios arteriales.
- Limitaciones en métodos actuales de medición. Determinar la normalidad de los valores del Doppler de la arteria vertebral puede además ser útil dado que en muchas ocasiones la correcta medición del Doppler de la arteria cerebral media no es posible por la situación de la cabeza fetal a través de la pelvis materna o porque el ecografista sólo tiene acceso a

la zona occipital. Además, se han descrito en algunas gestaciones tardías anomalías vasculares que producen malformaciones craneofaciales (Luis, 1997). De modo que, tener otro método de valoración del correcto flujo vascular a nivel cerebral puede ser útil para el ecografista.

3.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Ante la necesidad en múltiples ocasiones de tomar una decisión obstétrica determinante con falta de datos sobre el bienestar fetal, se plantea la hipótesis de la existencia de otro tipo de Doppler que aporte mayor información a la hora de tomar una determinación obstétrica.

Tanto la AV como la ACM son capaces de vasodilatar en situaciones de RCIU (Wladimiroff, 1986; Morales-Roselló, 2012). Sin embargo, sólo la segunda se ha estudiado en profundidad (Cheema, 2006). Aunque la medición del Doppler de la ACM es el parámetro más utilizado, existen estudios que parecen demostrar algunas carencias (Morris, 2012). Por otro lado, en ocasiones la correcta medición del Doppler de la ACM es dificultosa, por lo que sería de gran utilidad validar un método de valoración de bienestar fetal alternativo o complementario.

Dado que la arteria vertebral es una de las principales fuentes de irrigación vascular cerebral, cualquier situación que aumente o disminuya la irrigación cerebral, se verá reflejada en el paso del flujo sanguíneo por la arteria. La AV irriga zonas del cerebro que son especialmente sensibles a la falta de oxígeno. Por lo tanto, los cambios fisiológicos provocados durante la hipoxia podrían ocurrir antes y ser más intensos en la AV (Szymonowicz, 1990; Tolcos 2003). En consecuencia, se plantea la hipótesis de la posible utilidad de la AV para la valoración del estado fetal, siendo esta valoración especialmente interesante en fetos con RCIU.

4.

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Determinar la utilidad del Doppler de la arteria vertebral como alternativa al Doppler de la arteria cerebral media en el diagnóstico de la restricción de crecimiento fetal.

4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar la metodología de la medición del Doppler de la arteria vertebral.
- Determinar los valores de la normalidad del Doppler de la arteria vertebral.
- Evaluar el comportamiento del Doppler de la arteria vertebral en fetos, normales, pequeños para la edad gestacional y con retraso de crecimiento intrauterino.
- Examinar la fiabilidad del Doppler vertebral en el diagnóstico de las anomalías del crecimiento fetal.
- Valorar la participación de la arteria vertebral en una nueva definición de restricción de crecimiento fetal en comparación con la arteria cerebral media.
- Valorar si existe una relación del flujo cerebro-placentario fetal en la ACM y la AV con el pH fetal al nacimiento.

En conclusión, el objetivo del estudio es determinar si el Doppler de la AV podría tener mayor validez que el de la ACM a la hora de valorar el retraso de crecimiento intrauterino, o, por lo menos, ser comparable y/o aportarnos más información, en aquellos momentos en los que no es posible realizar el Doppler de la ACM o necesitamos más datos para tomar una decisión sobre la gestación.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS	63
5.1 METODOLOGÍA DE LA MEDICIÓN DEL DOPPLER	65
5.1.1 Metodología de la medición del Doppler de la arteria umbilical.	65
5.1.2 Metodología de la medición del Doppler de la arteria cerebral media.	65
5.1.3 Metodología de la medición de la VPS de la arteria cerebral media.	66
5.1.4 Metodología de la medición del Doppler de la arteria vertebral.	67
5.2 VALORES DE REFERENCIA DEL DOPPLER DE LA ARTERIA VERTEBRAL DESDE SEMANA 19 A SEMANA 41 DE GESTACIÓN	69
5.2.1 Diseño del estudio.	69
5.2.2 Ámbito de realización y duración del estudio.	69
5.2.3 Selección de pacientes.	69
- Criterios de Inclusión.	69
- Criterios de exclusión.	69
5.2.4 Procedimientos y recogida de datos.	70
5.2.5 Estudio estadístico.	70
5.2.6 Determinación de los valores de referencia del IP-AV.	71
5.2.7 Determinación de los valores de referencia del IR-AV.	72
5.2.8 Determinación de los valores de referencia de la VPS-AV.	73
5.3 DOPPLER DE ARTERIA VERTEBRAL Y DOPPLER DE LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA EN RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO	74
5.3.1 Diseño del estudio.	74
5.3.2 Ámbito de realización y duración del estudio.	74
5.3.3 Selección de pacientes.	75
- Criterios de Inclusión.	75
- Criterios de exclusión.	75
5.3.4 Procedimientos y recogida de datos.	75
5.3.5 Estudio estadístico.	77
5.3.6 Doppler de la AV y la ACM en fetos AEG.	78
5.3.7 Doppler de la AV y la ACM en fetos PEG.	78
5.3.8 Doppler de la AV y la ACM en fetos RCIU.	78
5.3.9 Comparación de los valores del Doppler de la AV y la ACM en diferentes grupos de población.	78
5.4 RELACIÓN ENTRE EL CPR Y EL VPR CON EL PH FETAL AL NACIMIENTO	79

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 METODOLOGÍA DE LA MEDICIÓN DEL DOPPLER

Los exámenes de ultrasonido se realizaron con equipos diferentes: un ecógrafo Medison Sonoace 8000 equipado con una sonda convexa de 3-7 MHz, un ecógrafo Voluson E6 con una sonda de volumen convexa de 2-8 MHz, un ecógrafo ProV Voluson 730 con una sonda convexa de 2-8 MHz y un ecógrafo Siemens Sonoline G50 con una sonda convexa de 5.2 MHz.

5.1.1 METODOLOGÍA DE LA MEDICIÓN DEL DOPPLER DE LA AU

- Se toma en un asa libre de cordón.
- El estudio Doppler debe realizarse la exploración en ausencia de movimientos respiratorios fetales.
- Se debe identificar el vaso con Doppler color y utilizar escalas de velocidad medias (entre 20 y 40 cm/s) para la identificación selectiva del vaso.
- El ángulo de insonación debe ser siempre inferior a 30°.
- El tamaño de la muestra del Doppler debe ser equivalente al diámetro de la arteria y debe colocarse en el centro del vaso.

5.1.2 METODOLOGÍA DE LA MEDICIÓN DEL DOPPLER DE LA ACM

- El feto debe estar en reposo y la madre en apnea, evitando situaciones de bradicardia y taquicardia materna.
- Corte axial del cráneo fetal a nivel del esfenoides. Visualización del polígono vascular de Willis mediante Doppler color.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

- Aumentar la imagen, de forma que la ACM más cercana al transductor ocupe más del 50% de la pantalla. La ACM debe ser visualizada en toda su longitud. observándose su trayecto de unos 2-4cm desde su parte proximal en la salida en la carótida interna hasta su parte distal adyacente al hueso parietal.
- Se debe identificar el vaso con Doppler color y utilizar escalas de velocidad medias (entre 20 y 40 cm/s) para la identificación selectiva del vaso.
- El ángulo de insonación debe ser siempre inferior a 15°.
- El tamaño de la muestra del Doppler debe ser equivalente al diámetro de la arteria y debe colocarse en el centro del vaso.
- No ejercer una presión excesiva sobre la calota fetal, pues ésta puede aumentar artefactualmente la pulsatilidad y disminuir las velocidades máximas. Este fenómeno es más notable a edades gestaciones precoces, por ser la calota más deformable.
- Deben obtenerse tres o más ondas de similares características para la medición, con una ampliación adecuada, ocupando al menos tres cuartas partes de la pantalla.

5.1.3 METODOLOGÍA DE LA MEDICIÓN DE LA VELOCIDAD SISTÓLICA DE LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA (VPS-ACM)

- El feto debe estar en reposo y la madre en apnea.
- Corte axial del cráneo fetal a nivel del esfenoides. Visualización del polígono vascular de Willis mediante Doppler color.
- El cursor debe localizarse cerca del origen de la ACM y el ángulo de insonación debe ser lo más cercano posible a 0 grados. No se debe utilizar el corrector de velocidades debido al ángulo de insonación.
- Las ondas (entre 5-10) deben ser similares y medirse el pico sistólico más alto.

- Evitar comprimir el cráneo fetal puesto que se pueden afectar las velocidades.
- La velocidad de la ACM se expresa en centímetros por segundo (cm/s) y se traduce a múltiplos de la mediana (MoM).
- Se repite la medición en tres ocasiones y se utiliza el promedio para el cálculo final.

5.1.4 METODOLOGÍA DE LA MEDICIÓN DEL DOPPLER DE LA AV

- Se obtiene durante la apnea materna y en ausencia de movimientos fetales.
- Corte longitudinal a nivel de la columna cervical y base del cráneo. La columna vertebral fetal siempre situada en una posición anterior.
- En el espacio entre la primera vértebra cervical y el hueso occipital. Punto anatómico donde la arteria recorre la dirección perpendicular a la previa a través de foramen transverso, rodeando el lateral de la vértebra Atlas. En esta ubicación, la AV se dirige de forma perpendicular a su dirección anterior a través del agujero transversal y tiene un trayecto con forma curvilínea. Genera un ángulo entre 160 y 200 ° dependiendo de la posición de la cabeza fetal.
- Amplificación de la imagen hasta la visualización de la mitad del cráneo fetal y la primera vértebra torácica.
- En este plano ecográfico, el hueso occipital y la primera vértebra cervical dibujan una "v" y la arteria vertebral se evidencia en la punta inferior de la misma.
- Colocación de la ventana Doppler color con una frecuencia de repetición de pulsos de 1.3-4 kHz.
- Ajustar el tamaño de la ventana a 2-3mm. Se coloca el punto de mayor brillo con el color.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

- Con el fin de ver claramente los límites de forma de onda, la frecuencia de repetición de pulsos se fijará en 1.3–2.2 kHz durante el segundo trimestre y en 1.3 a 4.4 kHz durante el tercer trimestre dependiendo de la calidad de la señal.
- El filtro menor a 70 Hz con el fin de evitar la pérdida de señal en la diástole.
- Medición con un mínimo de tres ondas consecutivas de alta calidad y sin artefactos.

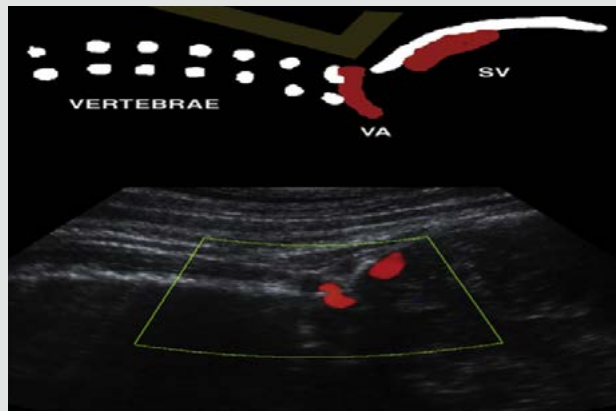


Figura 12. Esquema del doppler de la arteria vertebral. Cortesía del Dr. Morales-Roselló.

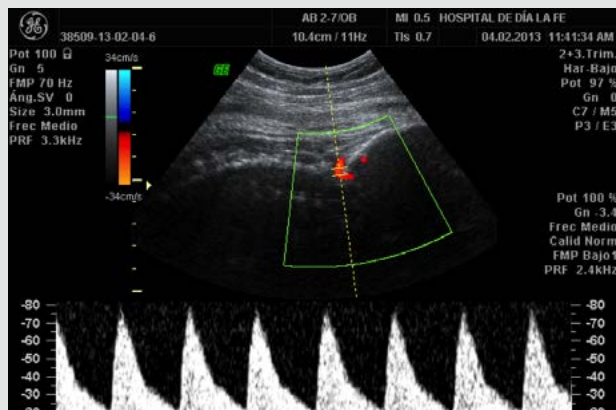


Figura 13. Doppler pulsado en la arteria vertebral. Se observa su OVF.

5.2 VALORES DE REFERENCIA DEL DOPPLER DE LA ARTERIA VERTEBRAL DESDE SEMANA 19 A SEMANA 41 DE GESTACIÓN.

5.2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, prospectivo, transversal.

5.2.2 ÁMBITO DE REALIZACIÓN Y DURACIÓN DEL ESTUDIO

Las pacientes incluidas son gestantes a las que se les realiza un examen ecográfico de control durante la gestación en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe desde abril de 2013 hasta diciembre de 2016.

5.2.3 SELECCIÓN DE PACIENTES

Se incluyen de forma prospectiva estudios ecográficos que se realizan en nuestro centro desde la semana 19 hasta la semana 41 de gestación. Sólo se incluye un estudio por paciente. En caso de realizar varias ecografías a la misma paciente sólo se selecciona el último estudio ecográfico.

- **Criterios de inclusión:**
 - Gestaciones únicas.
 - Semanas de gestación desde 19 a 41.
 - Gestaciones de curso normal.
 - Datadas con longitud cráneo-caudal en el primer trimestre.
 - Gestaciones con defecto del crecimiento fetal confirmado con el peso al nacimiento.
- **Criterios de exclusión:**
 - Patología materna.
 - Fetos con malformaciones.
 - Ausencia de datación de la gestación en primer trimestre.
 - Patología de la gestación.
 - Gestaciones múltiples.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.2.4 PROCEDIMIENTOS Y RECOGIDA DE DATOS

Los datos que se incluyen en el estudio son:

- Edad de la paciente
- Antecedentes personales
- Antecedentes obstétricos
- Edad gestacional
- Curso de la gestación
- Se realiza un estudio ecográfico en el que se determinan los siguientes datos:
 - Biometría fetal (diámetro biparietal, circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud del fémur).
 - Doppler de la arteria Umbilical con IP (índice de pulsatilidad) e IR (índice de resistencia).
 - Doppler de la arteria cerebral media con IP (índice de pulsatilidad) e IR (índice de resistencia) y VPS- ACM (velocidad picosistólica).
 - Doppler de la arteria vertebral con IP (índice de pulsatilidad) e IR (índice de resistencia) y VPS-AV (velocidad picosistólica).
 - Se realiza el cálculo del índice cerebro-placentario (ICP o CPR) en el caso de la ACM, definido como $IP-ACM/IP-AU$.
 - Se realiza el cálculo del índice vertebro-placentario (VPR) en el caso de la AV, definido como $IP-AV/IP-AU$.

Posteriormente, se realizó un seguimiento de la gestación y se recogen los datos del parto: semanas, pH, índice de Apgar, peso al nacimiento y su percentil (Yudkin, 1987; Gardosi, 1995; Figueras, 2008), semana de realización de la ecografía e intervalo de tiempo hasta el parto.

Se excluyen las pacientes con alguno de los criterios previamente mencionados pero se incluyen como parte de la población normal los fetos PEG, RCIU o las pacientes con parto prematuro.

5.2.5 ESTUDIO ESTADÍSTICO

Se procede a determinar los valores de normalidad del Doppler de la AV a lo largo de la gestación. Se intenta determinar los valores de normalidad del IP, IR y VPS.

Se comprobó la normalidad de los valores mediante el test de normalidad D'Agostino y el de Pearson Omnibus, y se realizó el cálculo de los percentiles 3, 5, 10, 50, 90, 95 and 97 mediante regresión polinómica. Se realiza el cálculo de los percentiles mediante la fórmula: **Constante + (coeficiente 1 x semana ecografía) + (coeficiente 2 x semana ecografía²)**.

Se realiza evaluación del acuerdo intra e interobservador, con dos grupos de pacientes, utilizando el coeficiente de correlación intraclass (ICC) y el método de Bland-Altman. El método de Bland-Altman genera las desviaciones estándar de las diferencias, y 95% los límites de acuerdo.

Las diferencias entre los dos exámenes se representan frente a los promedios de los dos exámenes. El CI se define como la diferencia media +/- 1,96 veces la desviación estándar de las diferencias, y el sesgo se calcula como el valor determinado por un método menos el valor determinado por el otro método. Si las diferencias se deben al azar, la media de las diferencias será cercana a cero. Si no, esto indica que los dos métodos estaban produciendo resultados diferentes. Por lo tanto, consideramos el examen AV IR como un parámetro reproducible si el IC del 95% incluía diferencias que no eran clínicamente importantes o cuando la media de las diferencias fue cercana a cero.

5.2.6 DETERMINACIÓN DE LOS VALORES DE REFERENCIA DEL IP-AV

Se procede a determinar los valores de normalidad del Doppler del IP de la AV.

Se comprobó la normalidad de los valores mediante el test de normalidad D'Agostino y el de Pearson Omnibus, y se realizó el cálculo de los percentiles 3, 5, 10, 50, 90, 95 and 97 mediante regresión polinómica. Se realiza el cálculo de los percentiles mediante la fórmula: **Constante + (coeficiente 1 x semana ecografía) + (coeficiente 2 x semana ecografía²)**.

Se realiza evaluación del acuerdo intra e interobservador, con dos grupos de pacientes, utilizando el coeficiente de correlación intraclass (ICC) y el método de Bland-Altman. El método de Bland-Altman genera las desviaciones estándar de las diferencias, y 95% los límites de acuerdo.

En la tabla 1 se exponen los valores para el cálculo de la fórmula de las ecuaciones de regresión para la obtención de los valores de los percentiles normales del doppler del IP de la AV.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

IP-AV			
	Constante	Coefficiente 1	Coefficiente 2
P3	-0,00172663	0,07376803	0,54748564
P5	-0,00184521	0,08312542	0,41498941
P10	-0,00265110	0,13544156	-0,30756386
P50	-0,00405322	0,22706169	-1,36604715
P90	-0,00488456	0,29570680	-2,19439994
P95	-0,00612366	0,37642843	-3,32901016
P97	-0,00638902	0,39553927	-3,59827606

Tabla 1. Valores para las ecuaciones de regresión de los percentiles del Doppler IP-AV.

5.2.7 DETERMINACIÓN DE LOS VALORES DE REFERENCIA DEL IR-AV

Se procede a determinar los valores de normalidad del Doppler del IR de la AV.

Se comprobó la normalidad de los valores mediante el test de normalidad D'Agostino y el de Pearson Omnibus, y se realizó el cálculo de los percentiles 3, 5, 10, 50, 90, 95 and 97 mediante regresión polinómica. Se realiza el cálculo de los percentiles mediante la fórmula: **Constante + (coeficiente 1 x semana ecografía) + (coeficiente 2 x semana ecografía²)**.

Se realiza evaluación del acuerdo intra e interobservador, con dos grupos de pacientes, utilizando el coeficiente de correlación intraclass (ICC) y el método de Bland-Altman. El método de Bland-Altman genera las desviaciones estándar de las diferencias, y 95% los límites de acuerdo.

En la tabla 2 se exponen los valores para el cálculo de la fórmula de las ecuaciones de regresión para la obtención de los valores de los percentiles normales del Doppler del IR de la AV.

IR-AV			
	Constante	Coefficiente 1	Coefficiente 2
P3	-0,00060724	0,02671852	0,43052133
P5	-0,00062357	0,02889370	0,39488645
P10	-0,00076014	0,03869904	0,25603151
P50	-0,00088940	0,04971026	0,13795836
P90	-0,00058924	0,03588523	0,33847132
P95	-0,00064111	0,03974968	0,28475354
P97	-0,00065182	0,04075791	0,27027486

Tabla 2. Valores para las ecuaciones de regresión de los percentiles del Doppler IR-AV.

5.2.8 DETERMINACIÓN DE LOS VALORES DE REFERENCIA DE LA VPS-AV

Se procede a determinar los valores de normalidad del Doppler de la VPS de la AV.

Se comprobó la normalidad de los valores mediante el test de normalidad D'Agostino y el de Pearson Omnibus, y se realizó el cálculo de los percentiles 3, 5, 10, 50, 90, 95 and 97 mediante regresión polinómica. Se realiza el cálculo de los percentiles mediante la fórmula: **Constante + (coeficiente 1 x semana ecografía) + (coeficiente 2 x semana ecografía²)**.

Se realiza evaluación del acuerdo intra e interobservador, con dos grupos de pacientes, utilizando el coeficiente de correlación intraclass (ICC) y el método de Bland-Altman. El método de Bland-Altman genera las desviaciones estándar de las diferencias, y 95% los límites de acuerdo.

En la tabla 3 se exponen los valores para el cálculo de la fórmula de las ecuaciones de regresión para la obtención de los valores de los percentiles normales del Doppler de la VPS de la AV.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

VPS-AV			
	Constante	Coefficiente 1	Coefficiente 2
P3	0,02440281	-0,74240079	15,4717398
P5	0,02202710	-0,51950762	11,8498171
P10	0,01393385	0,10259641	2,5341610
P50	0,00549633	1,17207792	-12,7752208
P90	-0,06672837	5,98774492	-77,0318062
P95	-0,09799819	8,02821570	-104,7876114
P97	-0,11097312	8,99198419	-119,1467502

Tabla 3. Valores para las ecuaciones de regresión de los percentiles del Doppler VPS- AV.

5.3 DOPPLER DE LA ARTERIA VERTEBRAL Y LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA EN RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO

5.3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, prospectivo, transversal.

5.3.2 ÁMBITO DE REALIZACIÓN Y DURACIÓN DEL ESTUDIO

Las pacientes incluidas son gestantes a las que se les realiza un examen ecográfico de control durante la gestación en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe desde abril de 2013 a diciembre de 2016.

5.3.3 SELECCIÓN DE PACIENTES

Se incluyen de forma prospectiva estudios ecográficos desde semana 19 hasta semana 41 de gestación. Sólo se incluye un estudio por paciente. En caso de realizar varias ecografías a la misma paciente sólo se selecciona el último estudio ecográfico.

- **Criterios de inclusión:**
 - Gestaciones únicas.
 - Semanas de gestación desde 19 a 41.
 - Gestaciones de curso normal.
 - Datadas con longitud cráneo-caudal en el primer trimestre.
 - Fetos pequeños para la edad gestacional.
 - Fetos con retraso de crecimiento intrauterino con o sin alteración del Doppler.
- **Criterios de exclusión:**
 - Gestaciones múltiples.
 - Patología materna.
 - Fetos con malformaciones.
 - Gestaciones no datadas en el primer trimestre.
 - Patología de la gestación a excepción de las mencionadas en los criterios de inclusión.

5.3.4 PROCEDIMIENTOS Y RECOGIDA DE DATOS

Los datos que se incluyen en el estudio son:

- Edad de la paciente
- Antecedentes personales
- Antecedentes obstétricos
- Edad gestacional
- Curso de la gestación
- Se realiza un estudio ecográfico en el que se determinan los siguientes datos:
 - Biometría fetal (diámetro biparietal, circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud del fémur).

5. MATERIAL Y MÉTODOS

- Doppler de la arteria Umbilical con IP (índice de pulsatilidad) e IR (índice de resistencia).
- Doppler de la arteria cerebral media con IP (índice de pulsatilidad) e IR (índice de resistencia) y VPS- ACM (velocidad picosistólica).
- Doppler de la arteria vertebral con IP (índice de pulsatilidad) e IR (índice de resistencia) y VPS-AV (velocidad picosistólica).
- Se realiza el cálculo del índice cerebro-placentario (ICP o CPR) en el caso de la ACM, definido como $IP-ACM/IP AU$.
- Se realiza el cálculo del índice vertebro-placentario (VPR) en el caso de la AV, definido como $IP-AV/IP AU$.

Posteriormente, se realizó un seguimiento de la gestación y se recogen los datos del parto: semanas, pH, índice de Apgar, peso al nacimiento y su percentil (Yudkin, 1987; Gardosi, 1995; Figueras, 2008), semana de realización de la ecografía e intervalo de tiempo hasta el parto.

Se excluyen las pacientes con alguno de los criterios previamente mencionados pero se incluyen como parte de la población normal los fetos PEG, RCIU o las pacientes con parto prematuro.

Se define feto pequeño para la edad gestacional aquellos en los que el percentil del peso está situado entre el P3 y P10 con estudio Doppler dentro de la normalidad (documento de consenso SEGO, 2014; ACOG, 2001).

Se define retraso de crecimiento intrauterino como peso fetal estimado menor de P3 o peso entre P3 y P10 con alteración del Doppler de la AU, ACM y/o ICP (SEGO, 2014; ACOG, 2001).

Se incluyen dentro de un grupo todos aquellos fetos con peso mayor del P10, definiéndolos con adecuados a la edad gestacional (AEG) sin diferenciar los fetos grandes para la EG o macrosomas.

En todos los casos se valoran los percentiles del peso con el peso real fetal al nacimiento (Yudkin, 1987; Gardosi, 1995; Figueras, 2008). En cuanto a los valores del Doppler de la AU, ACM e ICP (Acharya, 2005; Bahlmann, 2002; Mari, 2005).

5.3.5 ESTUDIO ESTADÍSTICO

Tras la inclusión de las pacientes, se clasificaron en 3 grupos:

- El grupo 1 (AEG) incluye a fetos con peso mayor del P10.
- El grupo 2 (PEG) incluye fetos con peso entre P10 y P3 con Doppler normal (PEG).
- El grupo 3 (RCIU) incluyendo a los que tienen peso menor de P3 y a los que tienen P menor de P10 y Doppler patológico (Doppler de la AU, ACM y/o ICP).

Para evaluar los resultados de los valores del Doppler de la AV se tendrán en cuenta los valores de normalidad determinados previamente. Se calcularon los percentiles 3, 5, 10, 50, 90, 95 y 97 del IR y el IP de la AV y la ACM utilizando análisis de regresión por percentiles y se representarán junto con los valores obtenidos en los fetos en los que se observe un RCIU.

Se realizará una comparación del Doppler de la AV y la ACM. Para ello, se convertirán los valores del Doppler (IP-AV, IP-ACM, VPR y CPR) en múltiplos de la mediana (MoM) permitiendo comparaciones entre diversas semanas de gestación en la ACM y AV. Los MoM se calcularán dividiendo el valor observado por el percentil 50. Se realizarán diagramas de "plots and whisker" para comparar el comportamiento entre semanas de la AV y la ACM en los 3 grupos definidos.

Además de los estudios estadísticos mencionados, el análisis de las variables cuantitativas se realizará mediante frecuencias y porcentajes, y las cualitativas con medias y desviaciones típicas, en caso de seguir una distribución normal, o bien con medianas o rangos en caso contrario.

El test estadístico que aplicaremos, en caso de las variables cuantitativas, será los rangos de Wilcoxon, y en caso de las variables cualitativas, el O de Cochran.

La significación estadística se determinará utilizando pruebas de U de Mann-Whitney considerando significativos valores $p < 0,05$, tras realizar test de normalidad y comprobar la no normalidad en la distribución de todas las variables.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.3.6. DOPPLER DE LA AV Y LA ACM EN FETOS AEG

Las mediciones del IP-ACM, IP-AV, CPR y VPR en los fetos AEG se comparan convirtiendo los valores en múltiplos de la mediana, que se calculará dividiendo el valor observado por el percentil 50. Se realizarán diagramas de cajas comparando AV y ACM en este grupo. La significación estadística se determinará utilizando pruebas de U de Mann-Whitney con una $p < 0,05$. Por último, se realizará una correlación entre los valores de la IP MoM de la ACM y la AV y del VPR con el CPR. Se obtendrán el coeficiente de correlación "R" y los valores de "p".

5.3.7. DOPPLER DE LA AV Y LA ACM EN FETOS PEG

Las mediciones del IP-ACM, IP-AV, CPR y VPR en los fetos PEG se comparan convirtiendo los valores en múltiplos de la mediana, que se calculará dividiendo el valor observado por el percentil 50. Se realizarán diagramas de cajas comparando AV y ACM en este grupo. La significación estadística se determinará utilizando pruebas de U de Mann-Whitney con una $p < 0,05$. Por último, se realizará una correlación entre los valores de la IP MoM de la ACM y la AV y del VPR con el CPR. Se obtendrán el coeficiente de correlación "R" y los valores de "p".

5.3.8. DOPPLER DE LA AV Y LA ACM EN FETOS RCIU

Las mediciones del IP-ACM, IP-AV, CPR y VPR en los fetos con RCIU se comparan convirtiendo los valores en múltiplos de la mediana, que se calculará dividiendo el valor observado por el percentil 50. Se realizarán diagramas de cajas comparando AV y ACM en este grupo. La significación estadística se determinará utilizando pruebas de U de Mann-Whitney con una $p < 0,05$. Por último, se realizará una correlación entre los valores de la IP MoM de la ACM y la AV y del VPR con el CPR. Se obtendrán el coeficiente de correlación "R" y los valores de "p".

5.3.9 COMPARACIÓN DE LOS VALORES DEL DOPPLER DE LA AV Y LA ACM EN DIFERENTES GRUPOS DE POBLACIÓN

Tras convertir en múltiplos de la mediana los valores del Doppler, se realizarán graficas de cajas representando los valores de cada parámetro (IP de la ACM, IP de la AV, VPR

y CPR) en los 3 grupos de población y observar las diferencias del mismo parámetro entre grupos.

5.4 RELACIÓN ENTRE EL CPR Y EL VPR CON EL PH FETAL AL NACIMIENTO

En publicaciones previas, se ha observado una posible asociación entre el flujo cerebro-placentario fetal con el estado ácido-base al nacimiento (Bahado-Singh, 1999; Khalil, 2015; Morales-Roselló, 2017). En el presente estudio, se intenta comparar el índice cerebro-placentario (CPR) con el índice vertebro-placentario (VPR) para observar si existe asociación de alguno de ellos con el pH al nacimiento.

Entre los datos de las pacientes recogidos en el parto, se incluye el pH venoso de cordón al nacimiento de algunos de los recién nacidos y el percentil del peso fetal. La recogida de los pH se realiza en vena de cordón umbilical y se analizó en los medidores de pH ABL80-FLEX y ABL800-FLEX.

Dentro del estudio ecográfico realizado se había calculado el valor del CPR y del VPR de todas las pacientes:

- El CPR en el caso de la ACM se define como el cociente entre el IP de la ACM y el IP de la AU.
- El VPR En el caso de la AV definido como el cociente del IP de la AV entre el IP de la AU.

Se determinan los valores del múltiplo de la mediana del CPR y el VPR, que se calculará dividiendo el valor observado por el percentil 50, para poder comparar entre AV y ACM en las diversas semanas, determinar una posible asociación de éstas con el pH al nacimiento, y observar si es posible predecir el valor de éste en el recién nacido con el estudio Doppler previo.

Tras realizar ajuste lineal de las 3 variables para poder realizar una comparación de las mismas, se realizarán dos gráficas en 3D incluyéndolas. Una primera gráfica con pH venoso de cordón al nacimiento, percentil del peso fetal y CPR, y una segunda gráfica con pH venoso de cordón al nacimiento, percentil del peso fetal y VPR.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS	81
6.1 VALORES DE REFERENCIA DEL DOPPLER DE LA ARTERIA VERTEBRAL DESDE SEMANA 19 A SEMANA 41 DE GESTACIÓN	83
6.1.1 Características basales de las pacientes.	83
6.1.2 Características del Doppler de la arteria vertebral.	83
6.1.3 Resultados del estudio estadístico.	84
6.1.4 Valores de referencia del IP-AV	88
6.1.5 Valores de referencia del IR-AV.	89
6.1.6 Valores de referencia de la VPS-AV.	90
6.2 EL DOPPLER DE LA AV Y DE LA ACM EN FETOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL Y EN RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO	91
6.2.1 Características basales de las pacientes.	91
6.2.2 Características del Doppler de la arteria vertebral.	92
6.2.3 Resultados del estudio estadístico.	92
6.2.4 Características del Doppler de la AV y de la ACM en fetos AEG.	93
6.2.5 Características del Doppler de la AV y de la ACM en fetos PEG.	95
6.2.6 Características del Doppler de la AV y de la ACM en fetos con RCIU.	97
6.2.7 Comparación de los valores del Doppler de la AV y la ACM en diferentes grupos de población.	99
6.3. RESULTADOS DE LA ASOCIACIÓN DEL CPR Y EL VPR CON EL PH FETAL AL NACIMIENTO	102

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1 VALORES DE REFERENCIA DEL DOPPLER DE LA ARTERIA VERTEBRAL DESDE SEMANA 19 A SEMANA 41 DE GESTACIÓN

6.1.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LAS PACIENTES

Se incluyen 2248 pacientes. Con una edad media de 31.7 años (± 5.2 SD). La edad gestacional media en el parto fue de 39.96 semanas (± 1.61 SD), con un peso medio neonatal en el parto de 3278.6gr (± 537 SD). El número de partos prematuros fueron: 6 partos ≤ 28 semanas, 8 partos entre la semana 28 y 32, y 34 partos ≥ 32 semanas y < 37 semanas (de los cuales 16 nacieron ≥ 35 semanas).

El número de pacientes fue adecuado para establecer rangos de referencia. Durante el segundo y tercer trimestres, las señales Doppler color de AV fueron representadas con facilidad y los fallos para detectar la señal del Doppler fueron poco frecuentes y se limitaron a las mujeres muy obesas o a algunas de las posiciones occipito-posteriores (menos del 1% de las pacientes).

6.1.2 CARACTERÍSTICAS DEL DOPPLER DE LA ARTERIA VERTEBRAL

En todos los casos se visualizó entre el atlas y el axis un tramo de la AV perpendicular a su trayecto previo a lo largo de las apófisis transversas y paralelo al haz ultrasónico. Esta señal color, con forma de coma con una concavidad anterior, se dirigía a la base del cráneo, presentaba unas muescas típicas causadas por su trayecto alrededor de las masas laterales del atlas y se diferenciaba del seno venoso por estar este situado al otro lado del hueso occipital (figura 12). Su onda de flujo Doppler (figura 13) era similar a la de la ACM pero con menor velocidad picosistólica y diastólica.

6. RESULTADOS

A la hora de realizar el examen, el plano ecográfico de la arteria vertebral no permitió evaluar en ningún caso a la vez ambas arterias vertebrales izquierda y derecha por la disposición de las mismas. Por lo tanto, una de las características del examen Doppler de la AV fue la imposibilidad de obtener mapa de color simultáneo en ambas arterias.

Otra característica específica de la señal Doppler color de la AV fue la presencia de "muescas" de forma frecuente en sus límites verticales debido al recorrido de la arteria alrededor de las masas laterales del atlas. En algunas ocasiones la AV presenta un camino tortuoso antes de entrar en el cráneo, en otros se observa una doble AV o una AV fenestrada. Las formas que produce la onda del Doppler frecuentemente tienen muescas protodiastólicas similares a las de la ACM. En algunos casos aislados se observaron ondas bigeminadas en gestaciones tempranas, y "notch" proto y telediastólicos en gestaciones tardías, esto está probablemente relacionado con las variaciones anatómicas descritas previamente. Posteriormente no se observaron diferencias en estas medidas.

6.1.3 RESULTADOS DEL ESTUDIO ESTADÍSTICO

Respecto coeficiente de acuerdo intra e interobservador, (el ICC) valores fueron de 0,73 y 0,66 (fuerte y moderada acuerdo) y el análisis de Bland y Altman mostraron niveles de desacuerdo sin discrepancias clínicamente importantes además de los promedios de las diferencias cercanas a 0. Teniendo en cuenta que los valores AV Doppler están sujetos a leves variaciones temporales y que parte de las diferencias intra e interobservador se debían a este fenómeno, indicaba que el método era reproducible.

En la tabla 4 se muestran los valores utilizados en las ecuaciones de los percentiles del Doppler de la AV incluyendo el IP, el IR y la VPS respectivamente. Para ello se utilizó la fórmula: **Constante + (coeficiente 1 x semana ecografía) + (coeficiente 2 x semana ecografía²)**.

IP-AV			
	Constante	Coefficiente 1	Coefficiente 2
P3	-0,00172663	0,07376803	0,54748564
P5	-0,00184521	0,08312542	0,41498941
P10	-0,00265110	0,13544156	-0,30756386
P50	-0,00405322	0,22706169	-1,36604715
P90	-0,00488456	0,29570680	-2,19439994
P95	-0,00612366	0,37642843	-3,32901016
P97	-0,00638902	0,39553927	-3,59827606

IR-AV			
	Constante	Coefficiente 1	Coefficiente 2
P3	-0,00060724	0,02671852	0,43052133
P5	-0,00062357	0,02889370	0,39488645
P10	-0,00076014	0,03869904	0,25603151
P50	-0,00088940	0,04971026	0,13795836
P90	-0,00058924	0,03588523	0,33847132
P95	-0,00064111	0,03974968	0,28475354
P97	-0,00065182	0,04075791	0,27027486

VPS-AV			
	Constante	Coefficiente 1	Coefficiente 2
P3	0,02440281	-0,74240079	15,4717398
P5	0,02202710	-0,51950762	11,8498171
P10	0,01393385	0,10259641	2,5341610
P50	0,00549633	1,17207792	-12,7752208
P90	-0,06672837	5,98774492	-77,0318062
P95	-0,09799819	8,02821570	-104,7876114
P97	-0,11097312	8,99198419	-119,1467502

Tabla 4. Valores para las ecuaciones de regresión para el cálculo de los parámetros del IP, IR y VPS de la AV.

6. RESULTADOS

Las ecuaciones de regresión para los parámetros del Doppler de la AV fueron las siguientes:

$$\text{AV IP (P90)} = -0,00488456 + (0,29570680 \times \text{semana ecografía}) - (2,19439994 \times \text{semana}^2)$$

$$\text{AV IP (P50)} = -0,00405322 + (0,22706169 \times \text{semana ecografía}) - (1,36604715 \times \text{semana}^2)$$

$$\text{AV IP (P10)} = -0,00265110 + (0,13544156 \times \text{semana ecografía}) - (0,30756386 \times \text{semana}^2)$$

$$\text{AV IR (P90)} = -0,00058924 + (0,03588523 \times \text{semana ecografía}) + (0,33847132 \times \text{semana}^2)$$

$$\text{AV IR (P50)} = -0,00088940 + (0,04971026 \times \text{semana ecografía}) + (0,13795836 \times \text{semana}^2)$$

$$\text{AV IR (P10)} = -0,00076014 + (0,03869904 \times \text{semana ecografía}) + (0,25603151 \times \text{semana}^2)$$

$$\text{AV VPS (P90)} = -0,06672837 + (5,98774492 \times \text{semana ecografía}) - (77,0318062 \times \text{semana}^2)$$

$$\text{AV VPS (P50)} = 0,00549633 + (1,17207792 \times \text{semana ecografía}) - (12,7752208 \times \text{semana}^2)$$

$$\text{AV VPS (P10)} = 0,01393385 + (0,10259641 \times \text{semana ecografía}) + (2,5341610 \times \text{semana}^2)$$

Los valores normales de referencia del Doppler para IR AV, IP, AV y VPS-AV se describen en la tabla 5, y en las figuras 14, 15 y 16.

Al final del segundo trimestre, el IR-AV y el IP-AV alcanzaron sus valores máximos. Ambos índices posteriormente disminuyeron durante el tercer trimestre debido a un aumento en el flujo diastólico. Por el contrario, los valores de VPS-AV aumentaron progresivamente hasta el final de la gestación.

En la tabla 5, se muestran los valores de normalidad del Doppler de la AV a lo largo de la gestación. Se incluyen los valores de los percentiles normales (P3, P5, P10, P50, P90, P95, P97) del IP, IR y VPS en función de la edad gestacional.

Por lo tanto, se pueden establecer valores de referencia del Doppler de la AV a lo largo de la gestación.

EG (sem)	IP-AV									IR-AV									IR-AV								
	P3	P5	P10	P50	P90	P95	P97	P3	P5	P10	P50	P90	P95	P97	P3	P5	P10	P50	P90	P95	P97	P3	P5	P10	P50	P90	P95
19	1,56	1,56	1,56	1,62	1,67	1,67	1,67	0,79	0,79	0,79	0,80	0,80	0,80	0,80	10,63	10,63	10,63	14,79	18,94	18,94	18,94	18,94	18,94	18,94	18,94	18,94	
20	1,09	1,17	1,24	1,54	1,92	1,99	2,11	0,64	0,67	0,70	0,77	0,83	0,84	0,86	6,83	7,56	8,49	12,97	18,28	21,18	23,37	23,37	23,37	23,37	23,37	23,37	
21	1,22	1,22	1,23	1,55	1,84	1,85	1,85	0,69	0,69	0,69	0,78	0,83	0,83	0,83	9,72	9,72	9,77	10,78	21,40	22,82	22,82	22,82	22,82	22,82	22,82	22,82	
22	1,28	1,28	1,28	1,64	1,85	1,85	1,85	0,72	0,72	0,72	0,81	0,85	0,85	0,85	12,60	12,60	12,60	13,00	21,40	22,82	22,82	22,82	22,82	22,82	22,82	22,82	
23	1,37	1,37	1,38	1,68	1,94	1,95	1,95	0,75	0,75	0,75	0,81	0,84	0,84	0,84	12,37	12,37	12,87	17,69	22,80	23,60	23,60	23,60	23,60	23,60	23,60	23,60	
24	1,27	1,27	1,37	1,75	2,21	2,28	2,28	0,71	0,71	0,74	0,82	0,89	0,91	0,91	8,77	8,77	9,62	15,51	24,57	25,57	25,57	25,57	25,57	25,57	25,57	25,57	
25	1,50	1,50	1,50	1,76	2,00	2,00	2,00	0,75	0,75	0,75	0,79	0,86	0,86	0,86	17,54	17,54	17,54	21,81	25,30	25,30	25,30	25,30	25,30	25,30	25,30	25,30	
26	1,62	1,62	1,62	1,97	2,12	2,12	2,12	0,81	0,81	0,81	0,86	0,87	0,87	0,87	13,84	13,84	13,84	25,00	25,44	25,44	25,44	25,44	25,44	25,44	25,44	25,44	
27	1,09	1,09	1,10	1,56	2,20	2,40	2,44	0,63	0,63	0,64	0,79	0,86	0,88	0,89	10,67	11,53	15,26	23,33	37,84	49,91	52,70	52,70	52,70	52,70	52,70	52,70	
28	1,12	1,24	1,59	1,89	2,26	2,28	2,28	0,64	0,67	0,76	0,83	0,88	0,91	0,92	14,66	15,51	18,05	25,99	46,00	56,70	60,26	60,26	60,26	60,26	60,26	60,26	
29	1,29	1,31	1,40	1,61	2,32	2,70	2,81	0,73	0,73	0,75	0,81	0,89	0,90	0,90	18,61	18,70	19,01	26,54	47,82	58,45	61,49	61,49	61,49	61,49	61,49	61,49	
30	1,18	1,21	1,42	1,90	2,28	2,55	2,59	0,69	0,69	0,73	0,84	0,89	0,89	0,89	18,30	18,35	18,65	26,55	58,89	60,70	61,00	61,00	61,00	61,00	61,00	61,00	
31	1,10	1,14	1,32	1,76	2,30	2,51	2,70	0,66	0,67	0,72	0,82	0,86	0,89	0,91	11,54	13,41	16,82	26,87	42,26	49,88	51,45	51,45	51,45	51,45	51,45	51,45	
32	1,17	1,22	1,32	1,84	2,29	2,49	2,56	0,69	0,71	0,73	0,83	0,88	0,90	0,91	16,38	16,87	19,33	29,47	40,41	43,75	48,48	48,48	48,48	48,48	48,48	48,48	
33	1,10	1,17	1,26	1,75	2,37	2,57	2,66	0,67	0,69	0,72	0,83	0,89	0,91	0,91	16,09	18,93	20,60	31,17	44,40	49,30	56,64	56,64	56,64	56,64	56,64	56,64	
34	1,08	1,09	1,21	1,78	2,21	2,38	2,48	0,62	0,66	0,70	0,82	0,88	0,90	0,90	20,83	21,94	24,22	34,29	47,23	51,02	58,01	58,01	58,01	58,01	58,01	58,01	
35	1,03	1,18	1,30	1,62	2,42	2,59	2,61	0,62	0,67	0,73	0,80	0,90	0,92	0,93	15,90	16,37	20,44	35,44	50,02	53,68	55,27	55,27	55,27	55,27	55,27	55,27	
36	1,01	1,03	1,12	1,55	2,03	2,15	2,22	0,62	0,64	0,66	0,78	0,87	0,88	0,88	19,37	21,94	24,14	35,51	51,49	54,55	56,43	56,43	56,43	56,43	56,43	56,43	
37	0,89	0,95	1,07	1,55	2,04	2,15	2,24	0,57	0,60	0,65	0,78	0,87	0,88	0,89	19,24	20,09	24,77	38,95	51,44	54,18	57,88	57,88	57,88	57,88	57,88	57,88	
38	0,83	0,86	0,94	1,34	1,85	1,99	2,07	0,56	0,58	0,61	0,74	0,84	0,86	0,87	21,81	25,07	27,51	40,71	53,56	60,29	64,47	64,47	64,47	64,47	64,47	64,47	
39	0,77	0,85	0,93	1,30	1,78	1,93	2,09	0,53	0,57	0,60	0,72	0,83	0,85	0,86	22,97	24,39	28,23	40,71	57,31	61,67	65,85	65,85	65,85	65,85	65,85	65,85	
40	0,73	0,79	0,88	1,23	1,73	1,88	1,92	0,53	0,53	0,59	0,70	0,81	0,84	0,85	23,67	25,11	28,00	42,85	59,40	64,44	68,49	68,49	68,49	68,49	68,49	68,49	
41	0,70	0,72	0,80	1,10	1,89	1,94	1,95	0,52	0,53	0,55	0,66	0,84	0,85	0,85	31,08	31,11	31,22	44,34	53,02	57,06	57,99	57,99	57,99	57,99	57,99	57,99	

Table 5. Valores de normalidad del Doppler de la AV en función de la EG.

6. RESULTADOS

6.1.4 VALORES DE REFERENCIA DEL IP-AV

La figura 14 incluye la representación de los percentiles de normalidad del IP de la AV a lo largo de la gestación. En ella se observa que el IP de la AV presenta valores bajos alrededor de la semana 20, asciende hasta presentar su máximo (IP 1.2-2.8) al final del segundo trimestre y desciende posteriormente hasta el final de la gestación a causa del aumento del flujo diastólico (IP 0.7-1.9).

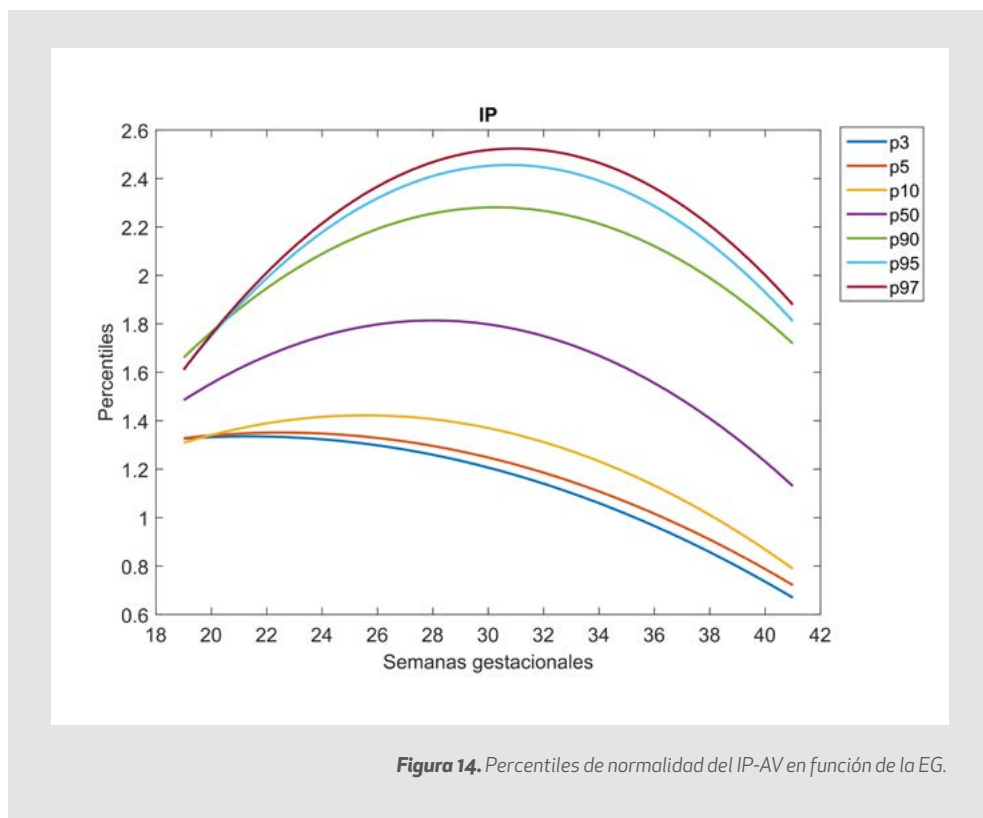
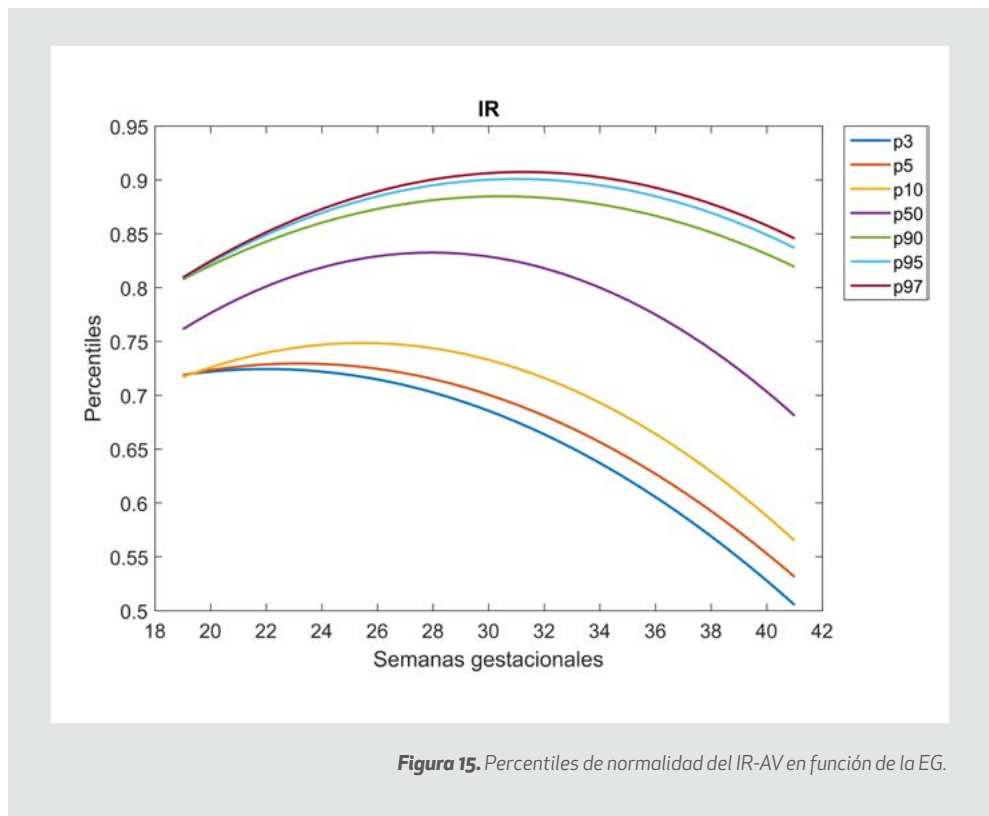


Figura 14. Percentiles de normalidad del IP-AV en función de la EG.

6.1.5 VALORES DE REFERENCIA DEL IR-AV

La figura 15 incluye la representación de los percentiles de normalidad del IR de la AV a lo largo de la gestación. En ella se observa que el IR de la AV presenta valores bajos alrededor de la semana 20, ascienden hasta presentar su máximo (IR 0.7-0.9) al final del segundo trimestre y descienden posteriormente hasta el final de la gestación a causa del aumento del flujo diastólico (IR 0.5-0.8).



6. RESULTADOS

6.1.6 VALORES DE REFERENCIA DE LA VPS-AV

La figura 16 incluye la representación de los percentiles de normalidad de la VPS de la AV a lo largo de la gestación. Los valores de la VPS por el contrario aumentan progresivamente desde la semana 19 hasta semana 41. En el caso de los fetos más grandes (P90, P95 y P97) se observa una leve disminución al final de la gestación, de semana 40 a 41. Esto no se observa en el resto de percentiles, en los que la VPS aumenta hasta el final de la gestación.

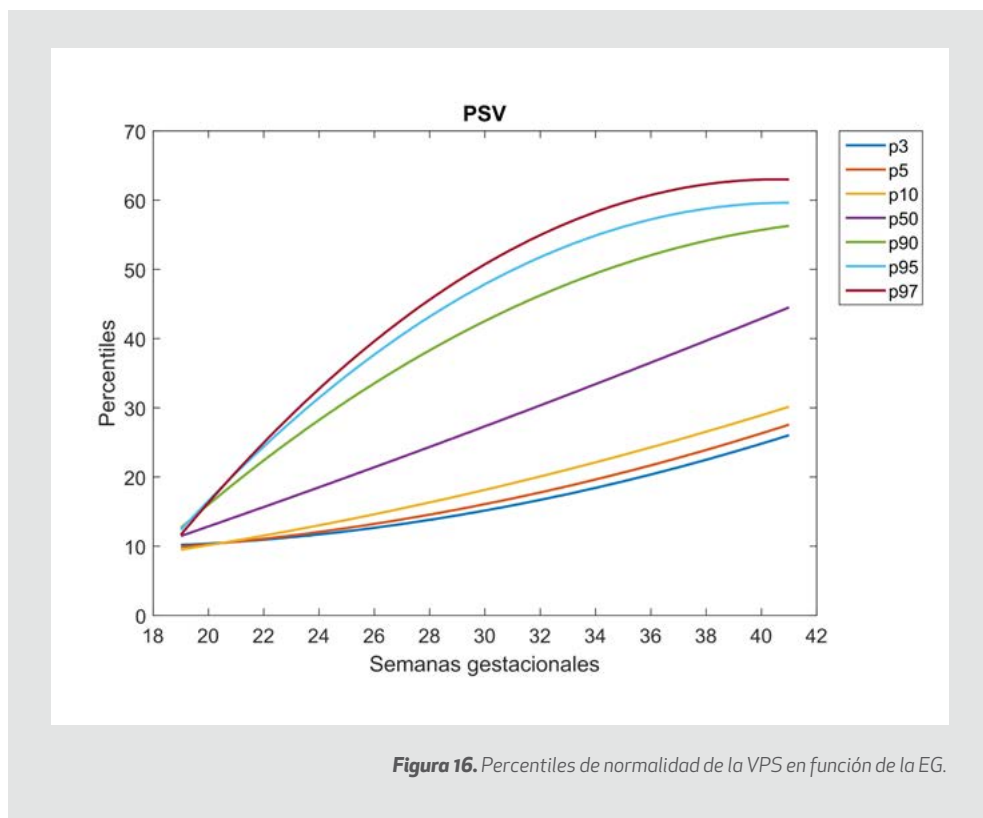


Figura 16. Percentiles de normalidad de la VPS en función de la EG.

6.2 EL DOPPLER DE LA AV Y DE LA ACM EN FETOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL Y EN RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO

6.2.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LAS PACIENTES

El grupo total de pacientes incluidos (N 2248) tenía una edad media materna de 31,7 años ($\pm 5,27$ DE), una media de edad gestacional el día del parto de 39,9 semanas ($\pm 1,6$ DE), y un peso fetal medio al nacimiento de 3278 gr (± 537 DE).

Dentro de estas pacientes se dividieron 3 grupos:

- **Grupo 1 (AEG):** fetos con peso mayor del P10 (N:1915).
- **Grupo 2 (PEG):** fetos con percentil entre 3 y 10 y estudio Doppler normal (N: 177).
- **Grupo 3 (RCIU):** fetos con peso menor del P3 y Doppler normal o peso entre P3 y P10 y Doppler patológico (N:157).

Las características del Grupo 1: El número total de pacientes incluidas en este grupo fueron 1915, tenían una edad media materna de 31,6 años ($\pm 5,2$ DE), una media de edad gestacional al parto de 40,12 semanas ($\pm 1,2$ DE), y un peso fetal medio al nacimiento de 3421gr (± 398 DE).

Las características del Grupo 2: El número total de pacientes incluidas en este grupo fueron 177, tenían una edad media materna de 31,5 años ($\pm 5,1$ DE), una media de edad gestacional al parto de 40,08 semanas ($\pm 1,18$ DE), y un peso fetal medio al nacimiento de 2740gr (± 173 DE).

Las características del Grupo 3: El número total de pacientes incluidos en este grupo fueron 157, tenía una edad media materna de 32,4 años (± 6 DE), una media de edad gestacional al parto de 37,9 semanas ($\pm 3,6$ DE), y un peso fetal medio al nacimiento de 2174gr (± 573 DE).

En la tabla 6 se resumen las características basales de las pacientes en función de los diversos grupos definidos.

6. RESULTADOS

	AEG	PEG	RCIU
Edad (años)	31.68 ± 5.21	31.53 ± 5.15	32.39 ± 6.00
Peso RN (gramos)	3421 ± 398	2740 ± 173	2174 ± 573
EG parto (semanas)	40.12 ± 1.21	40.08 ± 1.18	37.94 ± 3.60

Tabla 6. Características basales de las pacientes en los 3 grupos de población.

6.2.2 CARACTERÍSTICAS DEL DOPPLER DE LA ARTERIA VERTEBRAL

En cuanto al examen Doppler de la AV se observaron, como se ha descrito previamente, mellas en el borde vertical de las ondas por el recorrido particular alrededor de las masas laterales del atlas y la posibilidad de detectarla en su continuación como arteria basilar a nivel del tronco cerebral. Ocasionalmente (<1%), se observó una AV doble o fenestrada. De forma poco frecuente, en las gestaciones de menor tiempo se observaron ondas bigeminadas, y en edad gestacional más tardía se observaron “notch” tele y protodiastólicos, estas dos características se presentan raramente (<1%) y están probablemente relacionadas con las variaciones anatómicas de la arteria, en estos casos no se observaron resultados diversos. Por último, las formas de onda Doppler de la AV fueron similares a las de la ACM pero con velocidades más bajas (figura 13).

6.2.3 RESULTADOS ESTUDIO ESTADÍSTICO

A los fetos se les realizó un seguimiento hasta el final de la gestación y se recogieron los datos del parto. Los valores del IP de la ACM y la AV, y del VPR y el CPR, se compararon con diagramas de “plots and whisker” convirtiendo previamente los valores en MoM, que se calcularon sin incidencias dividiendo el valor observado por el P50 observado. Se realizó un test de normalidad para comprobar la distribución de las variables y se observó la no normalidad en la distribución de las mismas. Las diferencias estadísticas fueron

determinadas, por tanto, mediante el test U de Mann–Whitney con una $p < 0.05$. Por último, se realizó una correlación entre el MoM IP-AV y el MoM IP-ACM entre los valores del Doppler y el peso al nacimiento, y los coeficientes de correlación R^2 y los p-valores obtenidos.

Las ecuaciones de regresión para el IR-AV, el IP-AV y el VPS-AV se describen en el apartado 6.1.3 y los valores de los coeficientes en la tabla 4.

En comparación con los fetos con crecimiento normal y los fetos PEG, los fetos con peso al nacimiento por debajo del P3 y los fetos con peso al nacimiento por debajo del P10 y anomalías del Doppler, presentaron IP y cocientes cerebro-placentarios más bajos. Fueron más bajos tanto en la ACM como en la AV sin encontrar diferencias significativas entre ambas.

6.2.4 CARACTERÍSTICAS DEL DOPPLER DE LA AV Y DE LA ACM EN FETOS AEG

Tras convertir los valores del Doppler a MoM para poder realizar las diversas comparaciones, se realizan diagramas de “Plots and whisker” comparando la IP de la AV con la IP de la ACM en los fetos AEG. En la figura 17 se representan los resultados obtenidos.

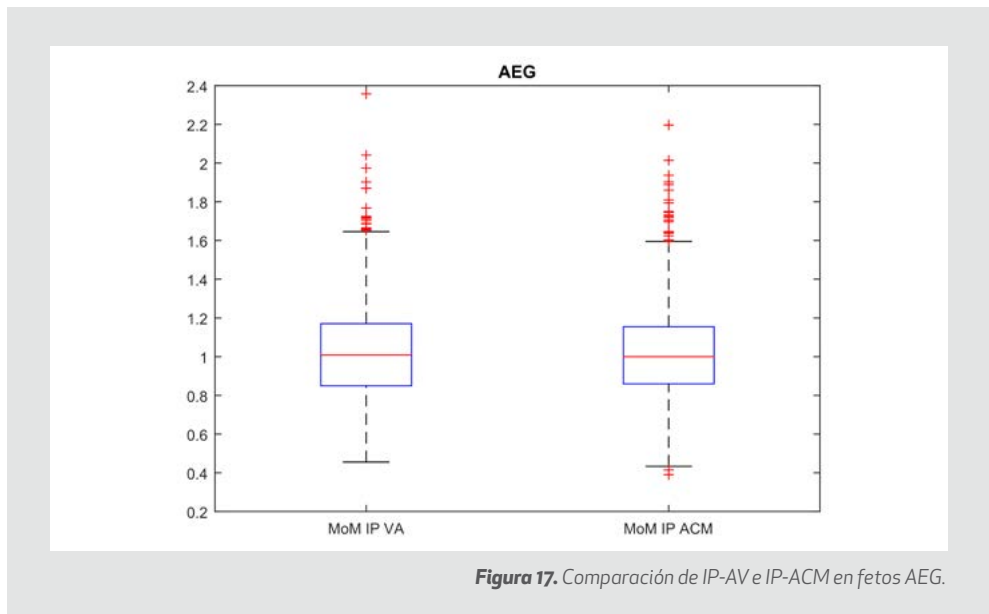
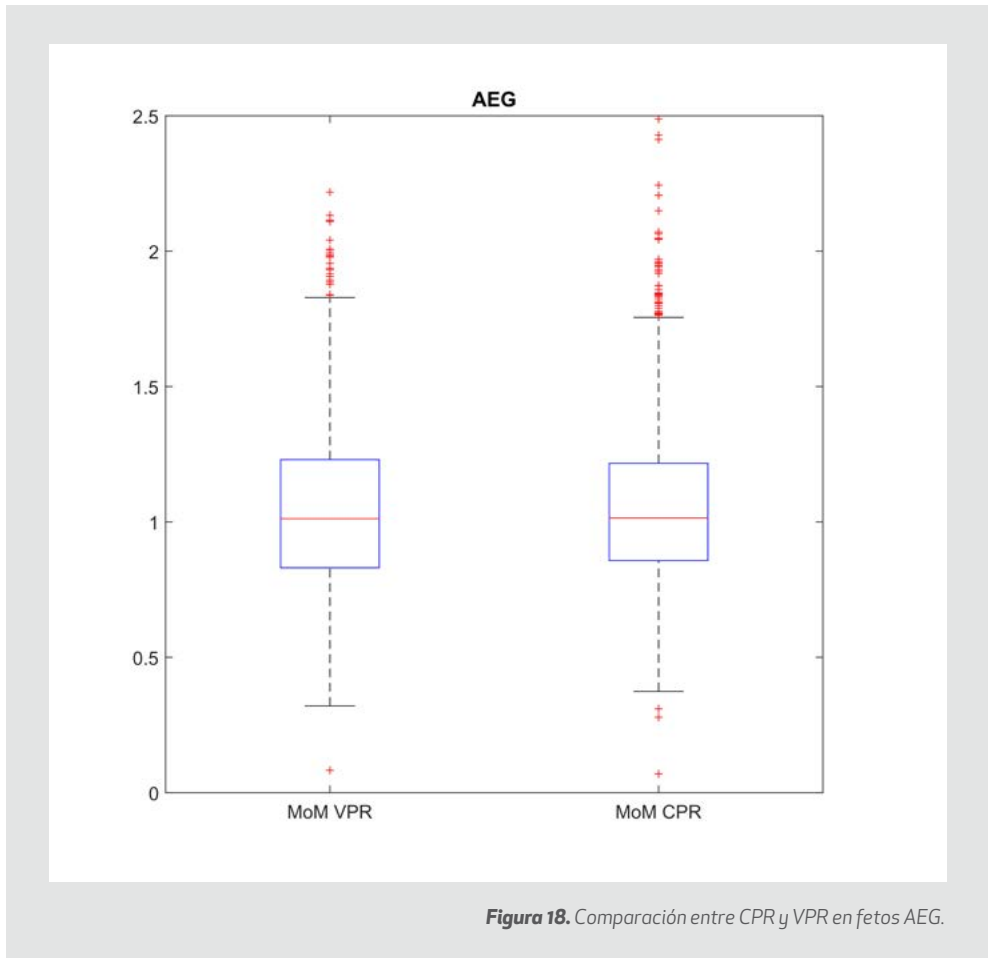


Figura 17. Comparación de IP-AV e IP-ACM en fetos AEG.

6. RESULTADOS

Posteriormente, se realiza el mismo procedimiento para comparar el VPR y el CPR. Los resultados se observan en la figura 18.



Por último, mediante el test de U de Mann Whitney, se confirma que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el IP-AV y el IP-ACM, y entre el VPR y el CPR de ambas arterias en fetos con normopeso.

6.2.5 CARACTERÍSTICAS DEL DOPPLER DE LA AV Y DE LA ACM EN FETOS PEG

Tras convertir los valores del Doppler a MoM para poder realizar las diversas comparaciones, se realizan diagramas de "Plots and whisker" comparando la IP de la AV con la IP de la ACM en los fetos PEG. En la figura 19 se representan los resultados obtenidos.

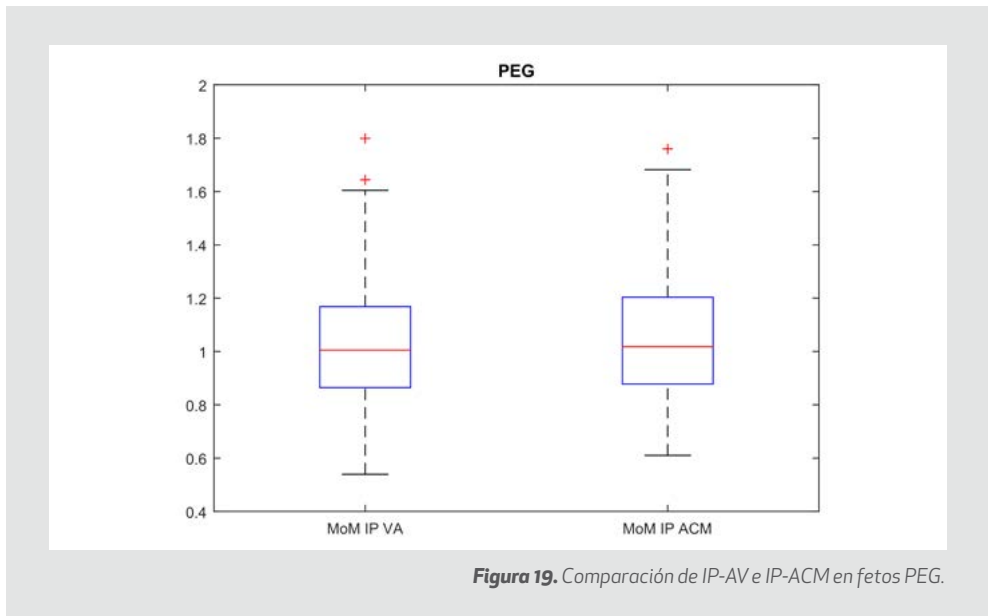


Figura 19. Comparación de IP-AV e IP-ACM en fetos PEG.

6. RESULTADOS

Posteriormente, se realiza el mismo procedimiento para comparar el VPR y el CPR. Los resultados se observan en la figura 20.

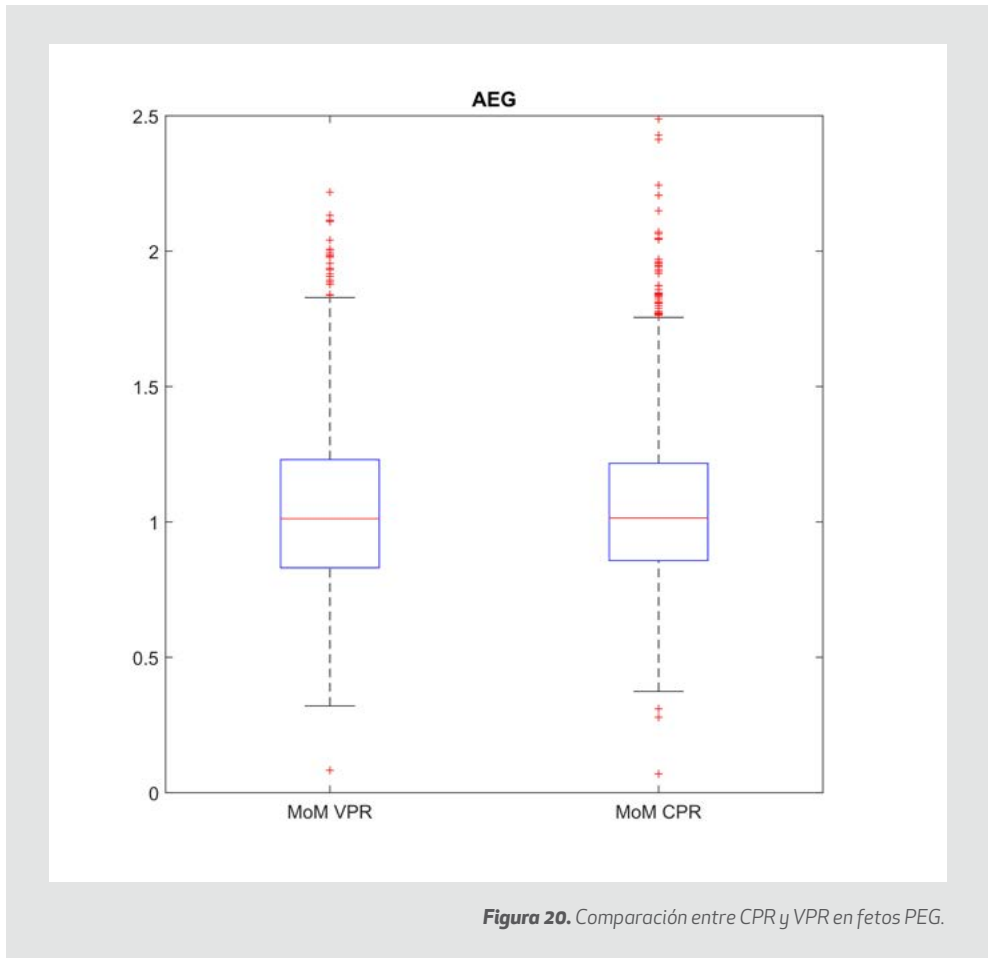


Figura 20. Comparación entre CPR y VPR en fetos PEG.

Por último, mediante el test de U de Mann Whitney, se confirma que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el IP-AV y el IP-ACM, y entre el VPR y el CPR de ambas arterias en fetos PEG.

6.2.6 CARACTERÍSTICAS DEL DOPPLER DE LA AV Y DE LA ACM EN FETOS CON RCIU

Tras convertir los valores del Doppler a MoM para poder realizar las diversas comparaciones, se realizan diagramas de "Plots and whisker" comparando la IP de la AV con la IP de la ACM en los fetos RCIU. En la figura 21 se representan los resultados obtenidos.

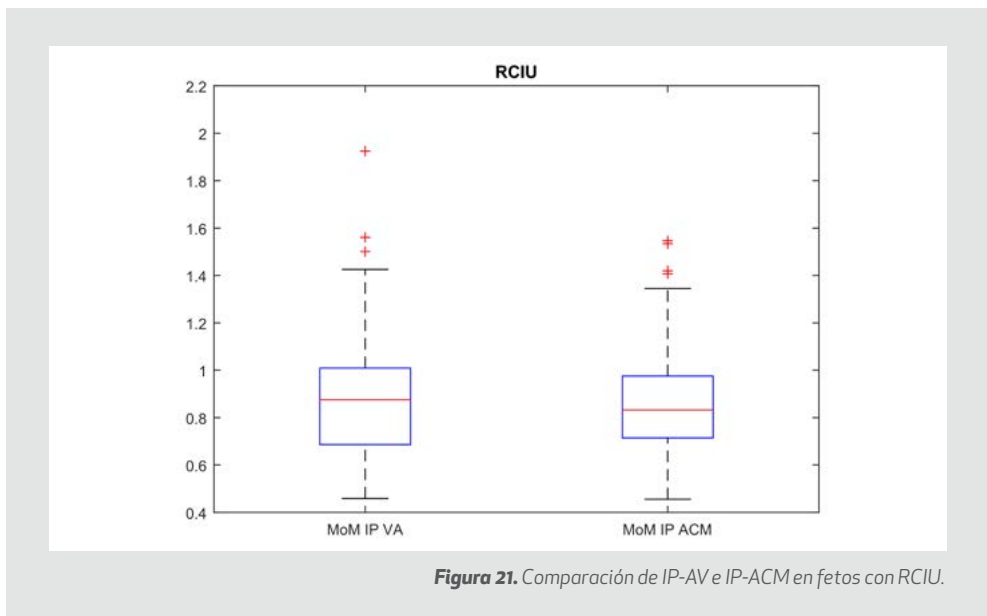


Figura 21. Comparación de IP-AV e IP-ACM en fetos con RCIU.

6. RESULTADOS

Posteriormente, se realiza el mismo procedimiento para comparar el VPR y el CPR. Los resultados se observan en la figura 22.

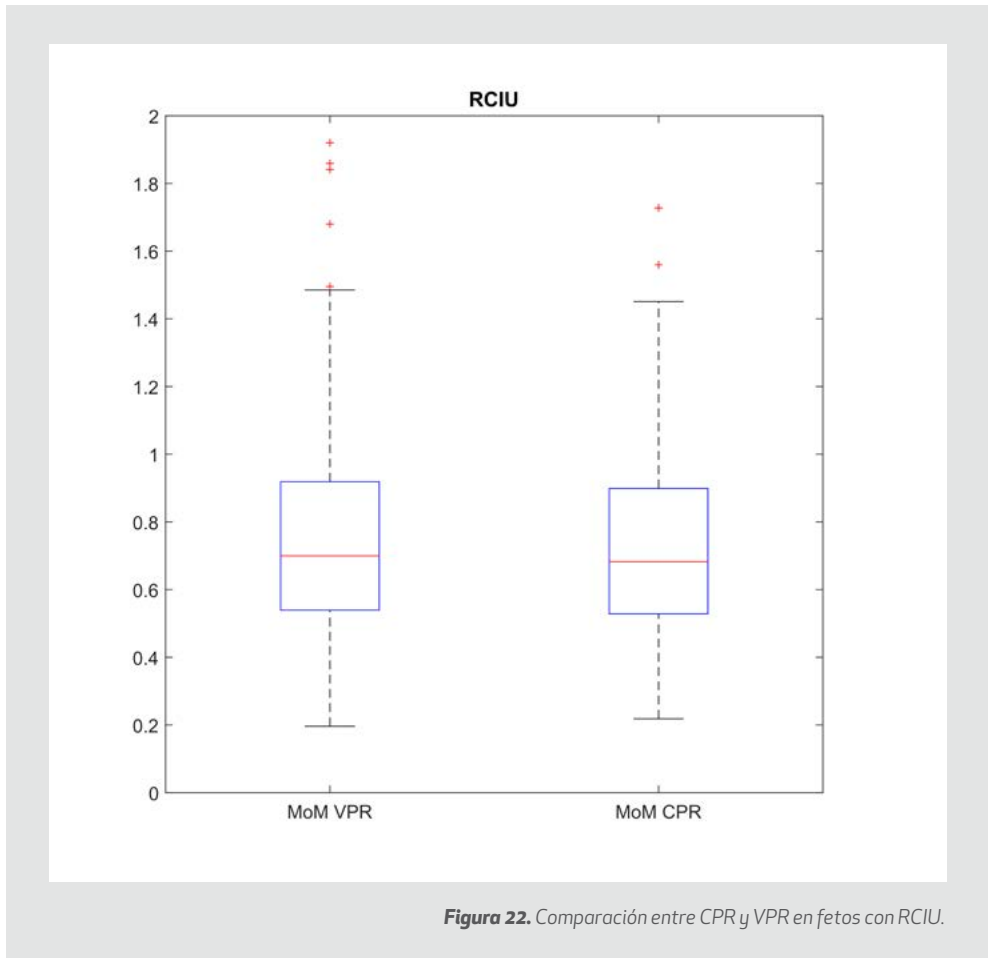


Figura 22. Comparación entre CPR y VPR en fetos con RCIU.

Por último, mediante el test de U de Mann Whitney, se confirma que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el IP-AV y el IP-ACM, y entre el VPR y el CPR de ambas arterias en fetos con RCIU.

6.2.7 COMPARACIÓN DE LOS VALORES DEL DOPPLER DE LA AV Y LA ACM EN DIFERENTES GRUPOS DE POBLACIÓN.

Tras observar la comparación de ambas arterias en cada uno de los grupos, se procede a observar los 3 grupos en conjunto para ver si existen diferencias significativas en el grupo de RCIU con respecto a los otros 2, es decir, para valorar si el Doppler de la AV (al igual que el Doppler de la ACM) podría ser útil a la hora de determinar una redistribución del flujo sanguíneo fetal.

En las figuras 23 y 24, se muestran los resultados del IP-AV y del IP-ACM respectivamente en los 3 grupos. Se observa, que los grupos AEG y PEG en ambas arterias tienen resultados similares. Sin embargo, parecen observarse diferencias en ambas arterias, de los grupos anteriores con el grupo RCIU. Por lo tanto, ambas arterias parecen diferenciar los fetos con una posible alteración del flujo sanguíneo o potencialmente en riesgo.

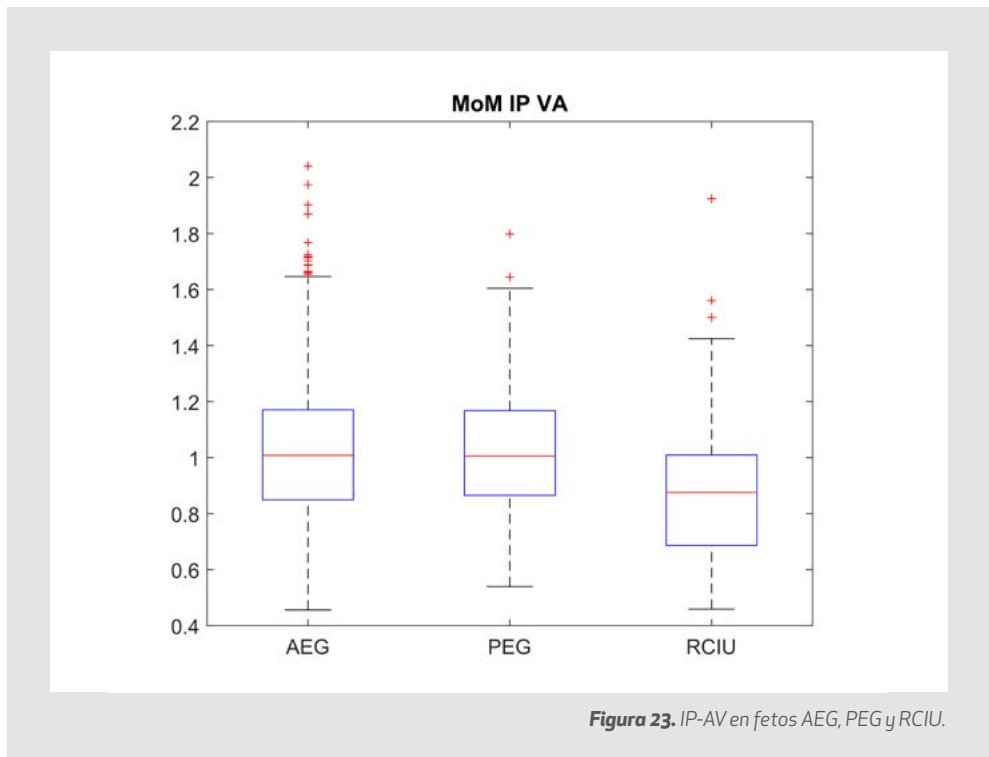


Figura 23. IP-AV en fetos AEG, PEG y RCIU.

6. RESULTADOS

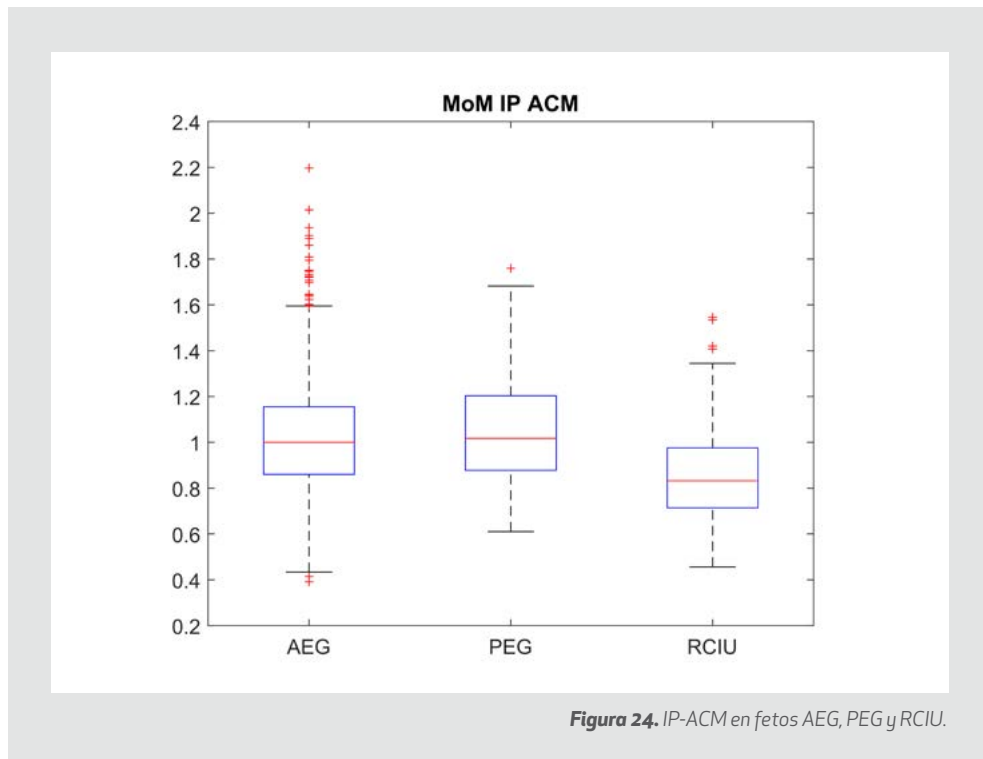


Figura 24. IP-ACM en fetos AEG, PEG y RCIU.

Para confirmar si existen diferencias estadísticamente significativas se compara los 3 grupos mediante el test de U de Mann-Whitney. Se observa que no existen diferencias significativas entre el grupo AEG y PEG en IP-AV ($p=0,793$) ni en IP-ACM ($p=0,12$). Sin embargo, a la hora de comparar AEG con RCIU se observan diferencias significativas tanto en el caso de la IP-AV ($p=0,001$) como en el del IP-ACM ($p=0,001$). Esto ocurre de también cuando comparamos PEG con RCIU, existen diferencias estadísticamente significativas tanto en el IP-AV ($p=0,001$), como en el IP-ACM ($p=0,002$).

Posteriormente, se realiza el mismo procedimiento para comparar en los diversos grupos la redistribución del flujo cerebro-placentario fetal. En las figuras 25 y 26 se muestran los valores del VPR y del CPR fetal respectivamente, en los 3 grupos definidos. Parece observarse de nuevo una diferencia entre los grupos AEG y PEG con el grupo RCIU.

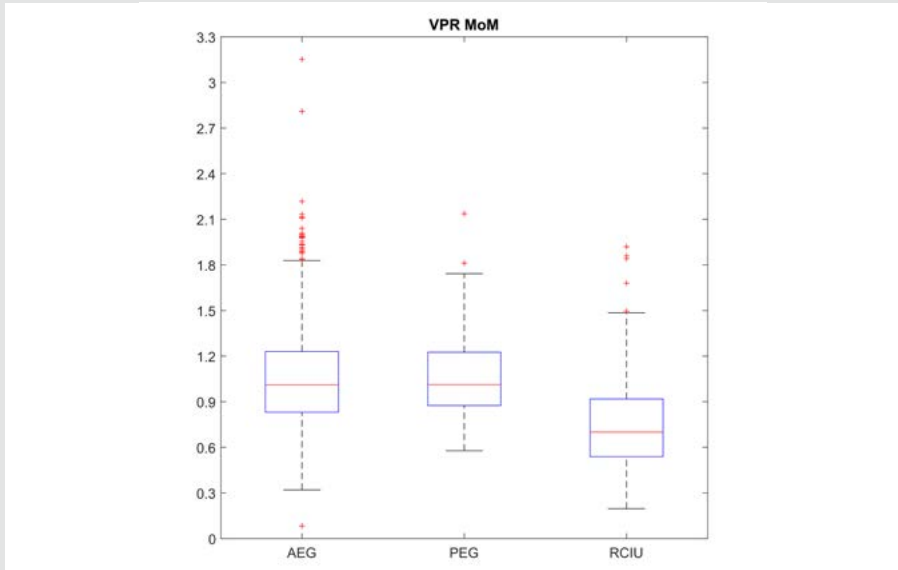


Figura 25. VPR en fetos AEG, PEG y RCIU.

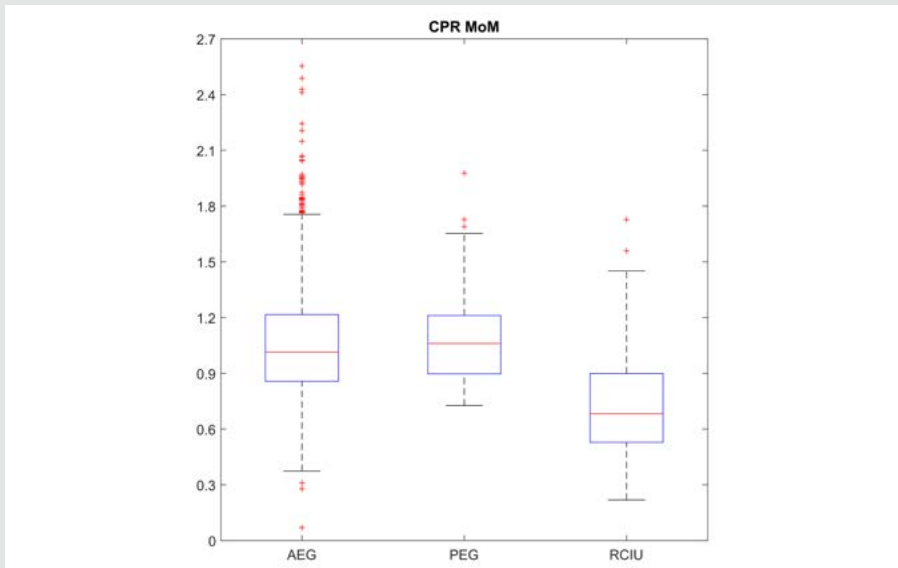


Figura 26. CPR en fetos AEG, PEG y RCIU.

6. RESULTADOS

En los diagramas mostrados impresiona, como hemos mencionado, que existe una diferencia del grupo de RCIU con respecto a los otros dos, y que en ambas arterias (ACM y AV) el comportamiento es similar. Sin embargo, para determinar si estas diferencias observadas entre los fetos AEG y PEG con los fetos RCIU eran significativas, se realizaron test de U de Mann Whitney confirmándose la sospecha. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo AEG y PEG en VPR ($p=0,37$) ni en el CPR ($p=0,39$), mientras que a la hora de comparar AEG con RCIU se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en VPR ($p=0,001$) y en CPR ($p=0,001$). Lo mismo ocurre al comparar PEG con RCIU, se evidencian diferencias tanto en VPR ($p=0,018$) como en CPR ($p=0,008$).

En conclusión, los fetos AEG y los PEG parecen tener un similar comportamiento en el Doppler en ambas arterias, mientras que, se pueden observar diferencias entre estos 2 grupos y el grupo con RCIU tanto en la AV como en la ACM.

6.3 RESULTADOS DE LA ASOCIACIÓN DEL CPR Y EL VPR CON EL PH FETAL AL NACIMIENTO.

Por último, se recogieron los pH venosos de cordón umbilical de 1336 neonatos. Se realizó una comparación entre el flujo cerebro-placentario de la ACM y la AV y su asociación con el pH venoso al nacimiento. Se determinó el valor del CPR en el caso de la ACM. En el caso de la AV se determinaron los valores del VPR. Se establecieron los valores del MoM-VPR y el MoM-CPR para comparar ambos y determinar si existe una asociación con el pH del recién nacido en el parto. Se realizaron gráficas tridimensionales para relacionar el pH venoso al nacimiento, los percentiles del peso fetal al nacimiento y el VPR y CPR.

Las figuras a continuación muestran las superficies de tendencia para el pH venoso según el percentil y el flujo cerebro-placentario (MoM-CPR y MoM-VPR). Se excluyen los valores dispersos y se amplía la escala del pH para resaltar gráficamente la tendencia. El pH parece más fuertemente asociado con la circulación cerebral (CPR y VPR MoM) que con el percentil, dado que los planos de tendencia se inclinan más fuertemente hacia el lado frontal, siguiendo el eje CPR y VPR MoM que hacia el lado lateral, siguiendo el eje de los centiles. Sin embargo, no existe asociación estadísticamente significativa del CPR ni del VPR con el pH.

En la figura 27 se representa la grafica 3D de asociación del CPR con el pH el día del parto observándose que existe una baja asociación entre el pH al nacimiento y el CPR.

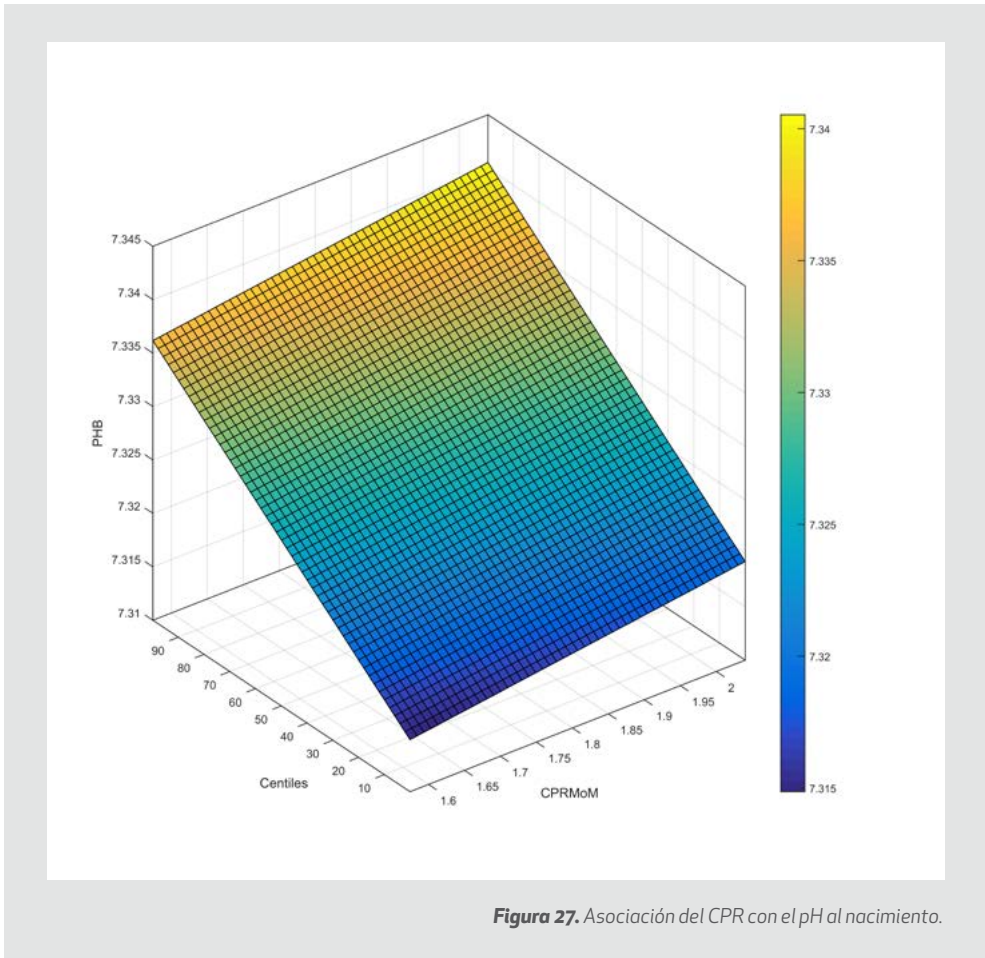


Figura 27. Asociación del CPR con el pH al nacimiento.

6. RESULTADOS

En la figura 28 se representa la grafica de asociación del VPR con el pH el día del parto. Se evidencia que, del mismo modo que ocurre con el CPR, existe una baja asociación entre el VPR y el pH al nacimiento.

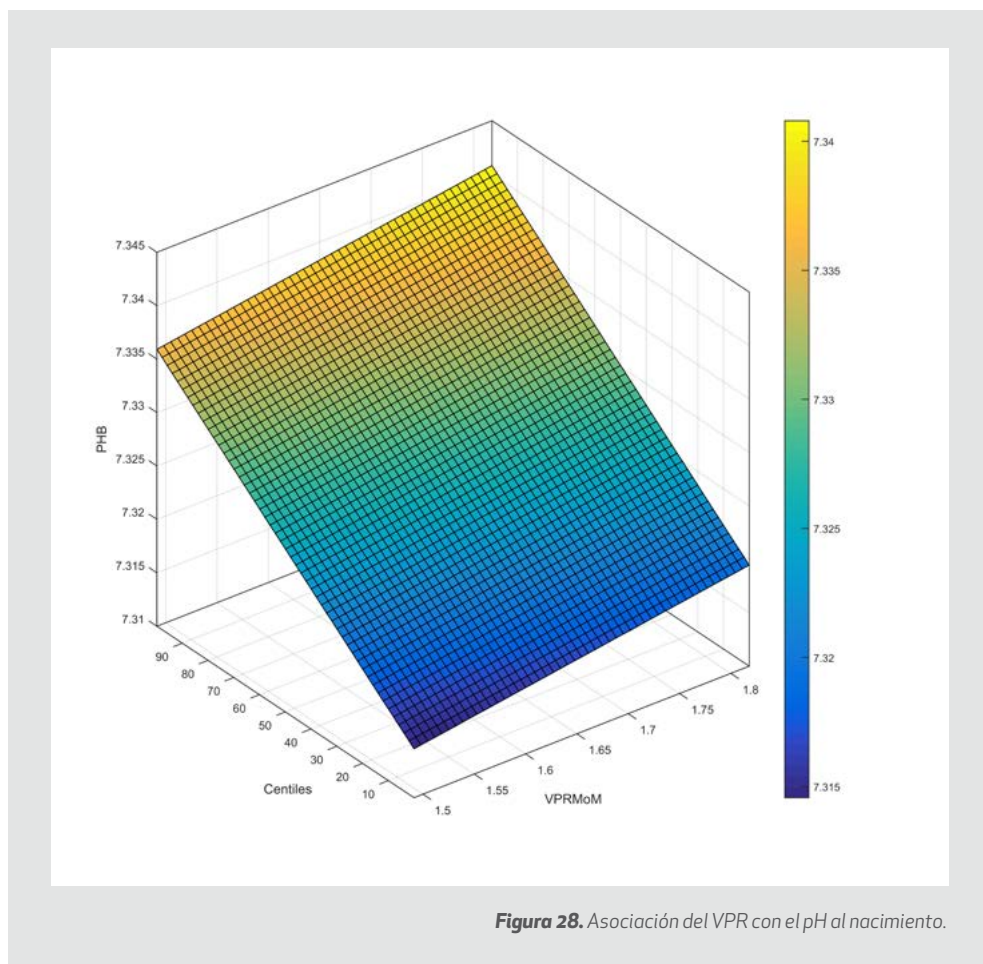


Figura 28. Asociación del VPR con el pH al nacimiento.

Por tanto, se observa una baja asociación entre el pH al nacimiento y el VPR y CPR probablemente debido al factor de confusión que suponen los eventos intraparto. No obstante, a pesar de la baja asociación observamos de nuevo un comportamiento similar entre la AV y la ACM dado que ninguna de las dos tienen una fuerte asociación con el pH.

7.

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

Se ha intentado decidir a lo largo del tiempo qué tipo de Doppler de la irrigación cerebral predice mejor el estado fetal. Existen diferentes posiciones para determinar qué sistema vascular tiene mayor validez. Como las similitudes entre la filogenia, ontogenia, y la función son muchas generalmente, un enfoque alternativo para dilucidar cómo reaccionan los vasos cerebrales durante la restricción del crecimiento podría basarse en la evolución y la embriología (Saphiro, 2003).

Filogenéticamente, la arteria cerebral anterior se desarrolla como la arteria del lóbulo olfatorio, por lo tanto, la zona más antigua de la corteza cerebral y de los vasos telencefálicos, apareciendo la primera en el proceso de evolución de los peces, y en la semana 4 de la embriogénesis humana (Padget, 1948).

Por otro lado, la ACM es filogenéticamente una adquisición relativamente tardía, que viene de una rama perforante hipertrófica de la ACA. Se ve mucho más tarde en las aves y en la semana 9 en la embriogénesis del humano. La AV es una arteria más antigua, que inicia como una arteria espinal pero, tras un proceso evolutivo, en algunas especies supone hasta un 70% del flujo cerebral. En cuanto a la arteria cerebral posterior, las diferencias son menos claras en cuanto a su precursor, la arteria tectal, en los peces se ha visto junto a los precursores de la ACM, pero sólo se convierte en la propia ACP cuando la dirección de flujo sanguíneo cambia de caudal a cefálico en el sistema vertebral-basilar, un fenómeno visto en los monos y en los seres humanos en la semana 9 del desarrollo (Taylor, 1987; Schöning, 1994).

La AV podría ser la primera arteria afectada por la autorregulación cerebral y la primera que iniciar el fenómeno de neuroprotección del tejido cerebral; un fenómeno ya se ha visto en los animales, en los cuales el cerebelo y el troncoencéfalo, las zonas más antiguas del cerebro, que son irrigadas por la AV, presenta la mayor resistencia a la hipoxia fetal e hipotensión (Szymonowicz, 1990; Tolcos, 2003).

La AV es uno de los dos aferentes vasculares en el cerebro fetal. Sin embargo, se ha ignorado injustificadamente durante décadas la investigación del Doppler fetal en la misma. Una

7. DISCUSIÓN

posible causa de esta caída en el olvido podría ser la creencia de que la arteria vertebral fetal es difícil de detectar o que el sistema de AV no proporciona más información de diagnóstico que el sistema de ACI/ACM bien estudiado (Hata, 1991). Sin embargo, existen datos que justifican nuestro interés en el estudio fetal de la AV (Morales-Roselló, 2014).

En primer lugar, en un estudio preliminar de la AV, ésta parecía seguir una fisiología Doppler similar al sistema vascular de la ACI. Sin embargo, en ese estudio no se examinaron los valores del IP-AV y la VPS-AV y sólo se presentaron nomogramas para la IR-AV.

En segundo lugar, se ha demostrado que en algunos animales como las ovejas, las áreas del cerebro alimentada por la AV se ven menos afectadas por la hipoxia y la hipotensión. Por lo tanto, podría existir un mecanismo de autorregulación cerebral más eficiente en la AV en comparación con el sistema ACI.

De esta forma, como los índices del Doppler de la AV muestran valores y características similares a los índices de la ACI/ACM sería posible considerar un uso análogo de la medición del Doppler de la AV en caso de complicaciones obstétricas.

La AV es un vaso más antiguo, que en los seres humanos representa el 30%, en los roedores o rumiantes el 50%, y en perros el 70% del flujo cerebral, sin embargo, a pesar de todos estos hechos, no se ha descrito hasta recientemente un procedimiento sencillo y estandarizado para la medición del Doppler de la AV.

La AV es una arteria espinal que se conecta al sistema ACI posteriormente y esta particularidad podría haber dado lugar a diferencias fisiológicas con la ACM (Bouthillier, 1996). Por este motivo, está justificado el estudio de la utilidad de la AV en la medicina materno-fetal, la posibilidad de que exista una mayor correlación entre el estado fetal y el Doppler ayudaría a determinar de una forma más exacta las decisiones obstétricas. Asimismo, se han realizado estudios en los que se comparan las diferencias en los fetos con RCIU de aparición tardía y los estudios Doppler en diferentes arterias y en algunos de ellos se plantea una mejor correlación del IP-AV en fetos pequeños que el IP-ACM sin poder asegurarlo.

Otro de los motivos del presente estudio es el problema de la prematuridad. Cuando existen fetos con RCIU en los que se decide finalizar la gestación de forma temprana inicia

el problema para la neonatología del RN (recién nacido) prematuro. La prematuridad, dados los avances en pediatría y medicina materno-fetal, hoy es un problema a la orden del día. Existe un aumento de su tasa en los países desarrollados, que refleja no solo el aumento de la incidencia, sino también los cambios en la práctica asistencial a estos neonatos, con avances de los cuidados obstétricos y neonatales, que permite la supervivencia de neonatos cada vez más inmaduros (Lopez Maestro, 2006). Algunos de los problemas derivados de la prematuridad son:

- **Patología respiratoria.** La función pulmonar del pretermino esta comprometida por diversos factores entre los que se encuentran la inmadurez neurológica central y debilidad de la musculatura respiratoria, asociada a un pulmón con escaso desarrollo alveolar, déficit de síntesis de surfactante y aumento del grosor de la membrana alveolocapilar (Jiménez, 2006).
- **Patología Neurológica.** La inmadurez es la constante del SNC del pretermino, que afecta a un sistema con escasa capacidad de adaptación postnatal por tener una cronología madurativa relativamente fija.
- **Patología Oftalmológica.** La detención de la vascularización de la retina que produce el nacimiento pretermino y el posterior crecimiento desordenado de los neovasos, es el origen de retino- patía del pretermino (ROP) La tasa de ROP es descende conforme aumenta la EG (Pérez Rodríguez, 2007).
- **Patología Cardiovascular.** La hipotensión arterial precoz es mas frecuente cuanto menor es el peso. Esta hipotensión puede estar relacionada con la incapacidad del sistema nervioso autónomo para mantener adecuado tono vascular o con otros factores como la hipovolemia, la sepsis y /o disfunción cardiaca (Maisels, 2003).
- **Patología Gastrointestinal.** La maduración de succión y de su coordinación con la deglución se completa entre las 32-34 semanas; existen trastornos de tolerancia con escasa capacidad gástrica, reflujo gastroesofagico y evacuación lenta. La motilidad del intestino es pobre y con frecuencia se presentan retrasos de la evacuación y meteorismo.

7. DISCUSIÓN

- **Patología Inmunológica.** El sistema inmune del recién nacido pretermino, es incompetente respecto al recién nacido a termino.
- **Patología Metabólica.** La termorregulación está afectada por un metabolismo basal bajo con escasa producción de calor, disminución de la reserva grasa corporal, un aumento de la superficie cutánea relativa y deficiente control vasomotor, que condicionan una conducta poiquiloterma con mayor tendencia a la hipotermia que a la hipertermia.
- **Patología Hematológica.** La serie roja del pretermino tiene valores promedios inferiores a los del recién nacido a termino, con una tasa de eritroblastos aumentada.
- **Patología Endocrina.** Problemas de tiroides y en otras glándulas endocrinas, como la suprarrenal, la hipófisis, el desarrollo gonadal etc, que se encuentran en estadios madurativos incompletos.

Por este motivo, seleccionar en qué fetos es adecuada la finalización de la gestación porque no reciben un aporte sanguíneo adecuado sometiéndoles al riesgo que supone la prematuridad es difícil y tiene que ser una decisión consensuada por expertos obstetras y con ecografistas adecuados.

Por otro lado, dada la importancia de la toma de decisiones debido a las consecuencias que generamos, debemos tener las mayores herramientas posibles a la hora de realizar indicaciones obstétricas y en alguna ocasión las condiciones no son las mejores. Por lo que otro punto de interés del presente estudio es la dificultad que existe cuando la cabeza fetal está situada en una posición dificultosa en la pelvis materna para el estudio Doppler de la ACM. En estas ocasiones, sería adecuado y de gran ayuda tener una opción alternativa, o incluso complementaria, para la valoración del estado fetal y la toma de decisiones obstétricas.

En los fetos con RCIU, uno de los métodos para el control de bienestar es el Doppler y con el mismo se toman decisiones como la finalización de la gestación incluso en gestaciones prematuras según el estado de redistribución del Doppler fetal (Turan, 2008). Estas decisiones son cruciales dado que se valora el riesgo-beneficio de nacimiento de un feto

con gran prematuridad vs el riesgo de la muerte fetal intrauterina en fetos con alteración del Doppler. La prematuridad hoy en día supone un gran problema socio-económico (grupo SEN 1500), por lo que tomar una decisión correcta a la hora de finalizar una gestación es fundamental. Para ello, es preciso tener la máxima información del estado fetal por lo que si se pudiese complementar el estudio Doppler con mayor información tendríamos de más herramientas para la toma de decisiones.

Existen estudios postnatales que han mostrado que el mecanismo de redistribución cerebral en el sistema ACI/ACM puede que no proteja completamente al cerebro, ya que se ha observado que los niños con redistribución durante la gestación tienen mayor tendencia a tener problemas de comportamiento. Por lo tanto, es probable que el "brain sparing" o redistribución cerebral en este sistema vascular refleje un estado más avanzado en RCIU de lo que se pensaba previamente y debería ser considerado un signo de probable daño cerebral.

Existen estudios publicados sobre la arteria vertebral ya desde el año 1994 (Mari 1994; Pooh 1996). Comparan la arteria vertebral, cerebelar y ACM obteniendo similares resultados, pero ellos mismos indican que el número de pacientes incluidos en los mismos no son suficientes para confirmar los resultados.

Existe una teoría sobre la causa de la alta resistencia en las arterias cerebrales fetales y de la diferencia de resistencias que existe entre las mismas. Las arterias que llegan al cerebro fetal tienen un recorrido con muchas curvas para que exista una disminución en el flujo en el recorrido por las mismas, siendo este un mecanismo de prevención para que no exista una entrada de flujo directo en el tejido cerebral fetal. Estas curvas son más marcadas en la ACI, sobretodo en su porción petrosa y cavernosa, que en la AV.

En el presente estudio, ha sido posible llevar a cabo evaluaciones de Doppler de la arteria vertebral del feto durante todo el segundo y tercer trimestre, y los valores normales para el IR-AV, IP-AV y VPS-AV. La determinación del Doppler de la AV no resultó ser dificultosa. Asimismo, se rechazaron menos del 1% de las pacientes por no poderse realizar con exactitud la medición, en la mayoría de los casos debido a obesidad mórbida y en las que tampoco se pudieron realizar con exactitud las mediciones del Doppler en la arteria umbilical ni en la arteria cerebral media.

7. DISCUSIÓN

Al observar los resultados de la primera parte del estudio, fue posible calcular los valores normales de referencia del Doppler de la AV a lo largo de la gestación dividiéndola en percentiles. Se observa en el estudio, un acúmulo de estudios en semana 20 y 32 que refleja el control que se realiza en un hospital público. Por una parte, en estas semanas es en las que se realizan mayores determinaciones del Doppler, sin embargo, esto se puede mostrar como un punto en contra del estudio dado que en algunas semanas gestacionales, la población podría considerarse insuficiente para determinar un valor de referencia del Doppler de la AV.

Al comparar con los valores de normalidad que existen de la ACM, se evidencia que, ambas arterias se comportan a lo largo de la gestación de una forma similar. Los resultados muestran que el Doppler de la AV tiene similar comportamiento a la ACM, con un mayor IR al final del segundo trimestre de gestación y un menor IR al inicio y al final de la gestación. La única diferencia es que el momento de mayor IR ocurre previamente y es ligeramente superior en la AV que en la ACM. En cuanto al IP, la AV tiene similar comportamiento a la ACM con valores máximos en el segundo trimestre y disminución de los mismos al final de la gestación. Los valores del IP de la ACM son levemente más elevados que los de la AV.

En cuanto al estudio de la VPS, la restricción del crecimiento fetal causa modificaciones significativas en el Doppler cerebral. Sin embargo, mientras que los cambios en la impedancia han sido ampliamente estudiados, el conocimiento de los cambios en la VPS es escaso. Con el fin de entender cómo fluctúa la VPS en la circulación cerebral, la fisiología de la VPS debe entenderse previamente. En resumen, la VPS en la circulación cerebral se hace más alta con los incrementos del volumen sistólico y se hace más baja con las disminuciones del área vascular. El área vascular a su vez depende de tono vascular a-adrenérgico, mientras que la función sistólica depende de la influencia b-adrenérgica sobre la contractilidad cardíaca. Durante la RCF se produce una disminución de la función sistólica, contractilidad y distensibilidad diastólica, (más temprana en el lado derecho) que puede persistir en la vida adulta a través de un desarrollo cardíaco anormal. Además como el corazón fetal funciona en el límite superior de la curva de Frank Starling, el feto aguanta el hiperflujo utilizando la taquicardia. En relación con el tono vascular, la RCF disminuye la impedancia de la AV y ACM aumentando la sección vascular cerebral total. Puesto que la sangre impulsada desde el ventrículo izquierdo se dirige también a través del istmo aórtico hacia la circulación sistémica y esta está reducida durante la RCF, el área vascular total

depende del equilibrio que existe entre la vasoconstricción sistémica y la vasodilatación cerebral. En el presente estudio, se observa un comportamiento similar de la VPS en la AV que el descrito previamente en la ACM.

A la hora de describir los resultados del estudio de comparación entre AV y ACM. En primer lugar, es importante señalar que el diagnóstico de AEG, RCIU y de PEG se basó en pesos reales al nacimiento que se recogieron en el momento del parto y no en pesos fetales estimados en la ecografía dado el margen de error de resultados que existe en la biometría fetal por ecografía. Se realizó una estimación del peso fetal en la exploración ecográfica que determinó la sospecha diagnóstica de feto adecuado a la edad gestacional, feto PEG o RCIU. Posteriormente, en el nacimiento se recogían los datos del peso y se realizaba la confirmación diagnóstica, el estudio se basa en los pesos reales.

Cuando se realiza la comparación de los tres grupos definidos, se evidencia en todos, un similar comportamiento de la AV con la ACM. En cada uno de los grupos por separado no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas arterias.

En el grupo de los fetos AEG no se excluyen los fetos grandes para la EG, incluyendo a los macrosomas en el mismo grupo sin diferenciarlos dado que no era de nuestro interés para el estudio y no parecía influenciar en los resultados. Al observar el comportamiento de ambas arterias en fetos con pesos dentro de la normalidad, se observan similares resultados y además no se observan diferencias estadísticamente significativas entre la AV y la ACM.

El grupo de los fetos pequeños para la edad gestacional, muestra un comportamiento similar al grupo de los fetos con peso adecuado a la EG. Esto podría deberse a que los fetos constitucionalmente pequeños son fetos normales pero con menor tamaño a la media poblacional, no son pequeños por alteraciones hemodinámicas ni del flujo, presentan flujos Doppler dentro de la normalidad, y no suelen conllevar asociaciones a otro tipo de patologías como alteraciones genéticas, síndromes, etc. Se observa en este grupo también, un comportamiento similar del Doppler de la ACM y de la AV sin observarse diferencias estadísticamente significativas.

En comparación con los fetos con crecimiento normal y los fetos PEG, los fetos con peso al nacimiento por debajo del P3 y los fetos con peso al nacimiento por debajo del P10 y anomalías

7. DISCUSIÓN

del Doppler, presentaron IP y cocientes cerebro-placentarios más bajos. Fueron más bajos tanto en la ACM como en la AV sin encontrar diferencias significativas entre ambas.

Dentro del grupo de RCIU se incluyen fetos con Doppler normal y peso menor de P3, y fetos con Doppler patológico y peso menor del P10. En el grupo del Doppler patológico se incluyen fetos con alteración de la AU, alteración de la ACM, alteración del ICP y/o alteración de todos los Doppler. Se observó un comportamiento homogéneo dentro del grupo, tanto en fetos RCIU con Doppler normal como en fetos RCIU con Doppler patológico. En un estudio previo de 2014, cuando comparan el Doppler de la AV y la ACM, no encuentran diferencias ni en el IR AV, ni en el IR ACM entre los grupos que mantenían flujo diastólico en la AU. Sin embargo, en ambas arterias, los IR fueron más bajos en el grupo con ausencia de flujo diastólico umbilical.

Cuando se analizan los tres subgrupos en conjunto comparando ambas arterias, se observa un comportamiento similar en los fetos PEG y los fetos AEG, diferenciándose ambos del subgrupo con RCIU. Esto parece mostrar como se ha mencionado previamente, que realmente, los fetos PEG son considerados fetos normales pero con bajo peso, sin conllevar alteraciones del flujo sanguíneo ni patologías subyacentes. Sin embargo, existe diferencia con fetos con RCF, dado que éstos si suelen conllevar flujos sanguíneos alterados o crecimientos considerados como patológicos, un peor pronóstico y son los que precisamos diferenciar del resto.

El subgrupo de RCIU es el que mayor interés conlleva en el análisis dado que es el que ofrece en la práctica diaria de la medicina materno-fetal mayores problemas. La toma de decisiones obstétricas suele tener más consecuencias en este grupo. Cuando comparamos la ACM y la AV en este grupo, no se observan diferencias estadísticamente significativas en los valores del Doppler y parecen tener un comportamiento similar en las diversas EG. Cuando se comparan los 3 subgrupos de pacientes, se observan diferencias tanto en el IP como en el flujo cerebro-placentario del grupo de RCIU con los otros dos grupos, y en ambas arterias, esta diferencia resulta estadísticamente significativa. En comparación con los fetos con crecimiento normal, los fetos con peso al nacimiento por debajo del P3 y los fetos con peso al nacimiento por debajo del P10 y anomalías del Doppler, presentaron IP y flujos cerebro-placentarios más bajos. Por lo tanto, seguimos observando un similar comportamiento en ambas arterias.

Hasta el momento se habían realizado estudios de la AV con menor número de pacientes, sobretodo en el grupo de RCIU. En un estudio de 2014 se realiza un estudio en el que se incluyen 19 pacientes con RCIU (Morales-Roselló, 2012) temprano y ausencia de flujo en la AV. En este estudio se incluyen en el grupo de RCIU a todo tipo de pacientes que corresponden a su definición, dado que se pretende observar si podemos diferenciar estos fetos de la población general al realizar el Doppler de la AV.

En cuanto al estudio de la asociación del pH neonatal con el flujo cerebro-placentario, se ha observado en algunos estudios que un bajo ICP en los fetos a término se ha asociado a un fracaso para alcanzar el potencial de crecimiento con un mayor riesgo de alteración neonatal ácido-base. El objetivo de la última parte del estudio era evaluar si se confirman los estudios, si se producen hallazgos similares o si la arteria vertebral (VPR) podría mejorar la capacidad de predicción del pH. El motivo, es que, como hemos comentado la AV aporta un 30% del flujo cerebral e irriga zonas del cerebro antiguas y más resistentes a la hipoxia (Oros, 2010 ; Triunfo, 2016; Morales-Roselló, 2014).

No se determinaron los datos de los pH de todos los fetos por inicio posterior de este análisis y por imposibilidad de recogida por falta de muestra o pH no válidos. No obstante, se incluyen en el estudio todos los pH analizados.

En este estudio, se realizan gráficas tridimensionales para evaluar la asociación del pH con el Doppler de ambas arterias, en ambos planos de las gráficas se observa una inclinación es muy similar. Sin embargo, se evidencia que existe una baja asociación entre el CPR y el VPR con el pH al nacimiento. Esto es probablemente debido a que, los eventos que ocurren en el parto son fundamentales en el estado fetal al nacimiento y son los que influyen en mayor parte en el estado neonatal ácido-base. Mientras que, el peso fetal y el Doppler cuando están afectados suelen ser reflejo de estados de hipoxia crónica dado que usualmente producen una afectación fetal en semanas o días, el pH al nacimiento suele ser resultado de eventos agudos intraparto.

La asociación es baja tanto con la ACM como con la AV, por lo que concluimos también que el comportamiento de ambas es de nuevo comparable. El pH no es un parámetro que se asocie bien con el Doppler, ninguna de los dos arterias son un buen predictor del pH al nacimiento, pero sirve para comparar el Doppler de la AV con el de la ACM y resulta muy similar. Lo

7. DISCUSIÓN

que lleva a pensar de nuevo que ambas arterias serían equivalentes. Añadiéndose estos resultados a los observados previamente en este estudio.

Este es uno de los campos en los que se está ampliando la investigación. Asimismo, se están realizando estudios acerca del Doppler de la AV en otros campos como la anemia fetal en relación a la VPS. Por el momento, a falta de confirmación por más estudios, los resultados parece que indican que la VPS de la AV proporcionaría similar información sobre los fetos con anemia que la VPS de la ACM.

El presente estudio tiene varios puntos a favor, uno de ellos es el tamaño muestral. El número de pacientes incluidas es elevado en fetos con peso normal, pero también incluye más pacientes con fetos pequeños y con RCIU que otros estudios. El diseño del estudio es diferente a los previos e incluye puntos de vista diferentes. Sin embargo, precisaría de estudios con más pacientes en el grupo de RCIU para poder confirmar los datos descritos.

Para concluir, la arteria vertebral muestra un similar comportamiento a la arteria cerebral media en todo el estudio mostrado, por lo que, se podría deducir que esta arteria podría ser útil en el diagnóstico y seguimiento en ecografía fetal, y se podría valorar en un futuro su uso en medicina materno-fetal. No obstante, a día de hoy, no existen suficientes datos para confirmarlo, no es posible llevar esta conclusión a la práctica diaria. Sería interesante realizar más estudios, incluyendo mayor población, con mayor número de fetos con RCIU para confirmar los datos observados y poder tener un apoyo o alternativa al Doppler de la ACM en el caso de no ser posible su determinación. Aún quedaría muy lejana la sustitución de la ACM por la AV en la práctica diaria. Si embargo, es fundamental tener mayor información a la hora de realizar una toma de decisión importante en medicina materno-fetal por lo que este campo de estudio resultaría interesante.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

En base a los objetivos del estudio y los resultados obtenidos se concluye que:

- Es posible estudiar la AV fetal mediante Doppler, describiendo sus valores de referencia entre la semana 19 y 41.
- Los valores de normalidad del Doppler de la AV presentan un similar comportamiento a los valores del Doppler de la ACM a lo largo de la gestación.
- Existe un similar comportamiento del Doppler de la AV y la ACM en fetos con peso normal y fetos PEG, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre estos dos grupos y los fetos con RCIU.
- En los fetos con RCIU parece observarse un similar comportamiento de la AV y de la ACM, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambas.
- Los fetos con RCIU se diferencian del resto por tener un menor IP en la ACM y en la AV, y menor cociente cerebro-placentario (VPR y CPR).
- Existe una baja asociación entre el estado neonatal ácido-base y el VPR y CPR. Ambas arterias se comportan de forma similar en la predicción del pH al nacimiento.

En resumen, finalmente se podría concluir del presente estudio que dado que la AV parece que tiene un similar comportamiento a la ACM en fetos con peso normal, PEG y RCIU; se podría plantear en un futuro, si se confirmaran los datos del presente estudio, la realización del Doppler de la AV en los casos en los que no se pueda determinar el Doppler de la ACM, sea dificultoso o se requiera información complementaria sobre el estado fetal.

9.

BIBLIOGRAFIA

9. BIBLIOGRAFIA

9. BIBLIOGRAFIA

1. Padget D. *The development of the cranial arteries in the human embryo*. Contrib Embryol 32:205, 1948.
2. Berbeo Calderón, Miguel Enrique. *Embriología de las arterias el Cerebro*. Univ. Médica 41: 1, 2000.
3. Mayer P, Kier E. *The Ontogenetic and phyogenetic basis of cerebrovascular anomalies and variants*. In "Brain Surgery", M. Apuzzo. Curchill Livingstone, 1993.
3. Congdon E. *Transformation of the aortic-arch system during the development of the human embryo*. Contrib Embryol 14:47, 192.
4. Lasjaunias P, Berenstein A. *Surgical Neuroangiography*. Vol 3. Springer Verlag, 1990.
5. Chiras J, Morvan G. *Designation of the embryonic intersegmental arteries in reference to the vertebral artery and subclavian stem*. Anat Rec 1954;119:349-56.
6. Morris P. *Practical Neuroangiography*. Williams & Wilkins, 1996.
7. Siclari F, I.M. Burger, J.H.D. Fasel, and P. Gaillouda *Developmental Anatomy of the Distal Vertebral Artery in Relationship to Variants of the Posterior and Lateral Spinal Arterial Systems*. AJNR Am J Neuroradiol. 2007; 28(6):1185-90.
8. Larsen W. *Human Embryology, 2nd edn*. New York:Churchill Livingston, 1997.
9. Moffat DB. *The development of the hind-brain arteries in the rat*. J Anat 1957; 91:25-39.
10. Kadyi H. *Über die Blutgefasse des Menschlichen Ruckenmarkes*. Lemberg, Poland: Gubrynowicz and Schmidt; 1889

9. BIBLIOGRAFIA

11. Lasjaunias P, Vallee B, Person H, et al. *The lateral spinal artery of the upper cervical spinal cord. Anatomy, normal variations, and angiographic aspects.* J Neurosurg 1985;63:235-41
12. Shapiro M, Nelson PK. *Neurovascular evolution.* New York University. www.neuroangio.org, 2003.
13. Putz R, Pabst R: *Sobotta, atlas de anatomía humana, ed 22.* Munich, Elsevier, 2006, pp 152-153.
14. Harnsberger HR, Osborn A, Macdonald A, Ross J, Moore K, Salzman K et al. (2006). *Diagnostic and Surgical Imaging Anatomy.* Canadá: Amirsys.
15. Lindqvist PG, Molin J. *Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome?* Ultrasound Obstetrics Gynecol 2005; 25: 258-264.
16. Richardus JH1, Graafmans WC, Verloove-Vanhorick SP, Mackenbach JP; *EuroNatal International Audit Panel; EuroNatal Working Group. Differences in perinatal mortality and suboptimal care between 10 European regions: results of an International Audit.* BJOG 2003; 110: 97-105.
17. M de Onis, C Garza, AW Onyango, R Martorell. *WHO child growth standards.* Acta Paediatr Suppl, 450 (2006), pp. 1-101.
18. Ioannou C1, Talbot K, Ohuma E, Sarris I, Villar J, Conde-Agudelo A, et al. *Systematic review of methodology used in ultrasound studies aimed at creating charts of fetal size.* BJOG, 119 (2012), pp. 1425-1439.
19. Committee on Practice Bulletins-Gynecology, *American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists.* Int J Gynaecol Obstet 2001; 72:85-96.
20. *Documento de consenso de la SEGO,* 2014.

21. Lee PA, Chernausek S, Hokken-Koelega A, Czernichow P. **International small for gestational age advisory board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age**, april 24-october 1, 2001. *Pediatrics* 2003; 111: 1253-61.
22. García-Dihinx Villanova J, Carceller Beltrán R. **Crecimiento intrauterino retardado frente a pequeño para su edad gestacional**. *An Esp Pediatr* 2002; 57 (6): 585-6.
23. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. **Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements, a prospective study**. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151(3): 333.
24. Schöning M, Walter J, Scheel P. **Estimation of cerebral blood flow through color duplex sonography of the carotid and vertebral arteries in healthy adults**. *Stroke* 1994; 25: 17-22.
25. Ott WJ. **Intrauterine growth restriction and Doppler ultrasonography**. *J Ultrasound Med* 2000; 19: 661-665.
26. Johnson P, Stojkovic T, Sarkar P. **Middle cerebral artery Doppler in severe intrauterine growth restriction**. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 416-20.
27. Sepulveda W, Shennan AH, Peek MJ. **Reverse end-diastolic flow in the middle cerebral artery: an agonal pattern in the human fetus**. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1645.
28. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. **The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens**. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 571.
29. Turan OM, Turan S, Gungor S, et al. **Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction**. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 160.
30. Fogarty P, Beattie B, Harper A, Dornan J: **Continuous wave Doppler flow velocity waveforms from the umbilical artery in normal pregnancy**. *J Perinat Med* 1990; 18: 51-57

9. BIBLIOGRAFIA

31. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte, G.M. **Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies.** Cochrane Database Syst Rev, 2010(1): p. CD007529.
32. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, et al. **Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus.** Ultrasound Obstet Gynecol, 2002. 19(2): p. 140-6.
33. Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D, Saccardi C, Mari G. **Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses.** Obstet Gynecol, 2005. 106(6): p. 1240-5.
34. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M; **GRIT study group. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial.** Lancet, 2004. 364(9433): p. 513-20.
35. GRIT Study Group. **A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation.** BJOG, 2003. 110(1): p. 27-32.
36. Cruz-Lemini M, Crispi F, Van Mieghem T, Pedraza D, Cruz-Martínez R, Acosta-Rojas R, et al. **Risk of perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular Doppler indices: a multicenter study.** Fetal Diagn Ther, 2012. 32(1-2): p. 116-22.
37. Oros D., Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos E. **Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small for gestational age fetuses.** Ultrasound Obstet Gynecol, 2011. 37(2): p. 191-5.
38. Eixarch E, Meler E, Iraola A, Illa M, Crispi F, Hernandez-Andrade E, et al. **Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution.** Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. 32(7): p. 894-9.

39. Hershkovitz R, Kingdom JC, Geary M, Rodeck CH. ***Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler.*** *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000. 15(3): p. 209-12.
40. Cruz-Martínez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. ***Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses.*** *Obstet Gynecol*, 2011. 117(3): p. 618-26.
41. Boers KE, van Wyk L, van der Post JA, Kwee A, van Pampus MG, Spaanderdam ME, et al. ***Neonatal morbidity after induction vs expectant monitoring in intrauterine growth restriction at term: a subanalysis of the DIGITAT RCT.*** *Am J Obstet Gynecol*, 2012. 206(4): p. 344 e1-7.
42. Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, van der Post JA, Bekedam DJ, Kwee A, van der Salm PC, et al. ***Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT).*** *BMJ*, 2010. 341: p. c7087.
43. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Padilla N, Meler E, Hernandez-Andrade E, et al. ***Middle versus anterior cerebral artery Doppler for the prediction of adverse outcome in term small-for-gestational-age fetuses.*** *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Apr;35(4):456-61.
44. Gramellini, D., et al., ***Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome.*** *Obstet Gynecol*, 1992. 79(3): p. 416-20.
45. Arbeille P, Maulik D, Fignon A, Stale H, Berson M, Bodard S, et al. ***Assessment of the fetal PO2 changes by cerebral and umbilical Doppler on lamb fetuses during acute hypoxia.*** *Ultrasound Med Biol*, 1995. 21(7): p. 861-70.
46. Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Puerto B, Gratacós E. ***Longitudinal brain perfusion changes in near-term small-for-gestational-age fetuses as measured by spectral Doppler indices or by fractional moving blood volume.*** *Am J Obstet Gynecol*, 2010. 203(1): p. 42 e1-6.

9. BIBLIOGRAFIA

47. Roza SJ, Steegers EA, Verburg BO, Jaddoe VW, Moll HA, Hofman A, et al. ***What is spared by fetal brain-sparing? Fetal circulatory redistribution and behavioral problems in the general population.*** Am J Epidemiol, 2008. 168(10): p. 1145-52.
48. Figueroa-Diesel H, Hernandez-Andrade E, Acosta-Rojas R, Cabero L, Gratacos E. ***Doppler changes in the main fetal brain arteries at different stages of hemodynamic adaptation in severe intrauterine growth restriction.*** Ultrasound Obstet Gynecol, 2007. 30(3): p. 297-302.
49. Figueroa-Diesel H, Hernandez-Andrade E, Acosta-Rojas R, Cabero L, Gratacos E. ***Doppler changes in the main fetal brain arteries at different stages of hemodynamic adaptation in severe intrauterine growth restriction.*** Ultrasound Obstet Gynecol, 2007. 30(3): p. 297-302.
50. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. ***The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens.*** Ultrasound Obstet Gynecol, 2001. 18(6): p. 571-7.
51. Cheema R, Dubiel M, Gudmundsson S: ***Fetal brain sparing is strongly related to the degree of increased placental vascular impedance.*** J Perinat Med 2006; 34: 318-322.
52. Wladimiroff JW, Tonge HM, Steward PA: ***Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus.*** Br J Obstet Gynaecol 1986; 93: 471-475.
53. Piazzze J, Padula F, Cerekja A, Cosmi EV, Anceschi MM: ***Prognostic value of umbilical middle cerebral artery pulsatility index ratio in fetuses with growth restriction.*** Int J Gynaecol Obstet 2005; 91: 233-237.
54. Mari G, Hanif F, Kruger M, Cosmi E, Santolaya- Forgas J, Treadwell MC: ***Middle cerebral artery peak systolic velocity: a new Doppler parameter in the assessment of growth-restricted fetuses.*** Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 29: 310-316.
55. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ, Pirhonen J, Jones DC, Ludomirsky A, Copel JA: ***Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization.*** Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 5: 400-405.

56. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Turri E, Romanini C: ***Uterine and fetal blood flows in pregnancies complicated by preterm labor.*** *Gynecol Obstet Invest* 1996; 42:163–166.
57. Benavides-Serralde JA, Hernandez-Andrade E, Cruz-Martinez R, et al. ***Doppler evaluation of the posterior cerebral artery in normally grown and growth restricted fetuses.*** *Prenat Diagn* 2013. DOI: 10.1002/ pd.4265.
58. Hernandez-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Jansson T, et al. ***Changes in regional fetal cerebral blood flow perfusion in relation to hemodynamic deterioration in severely growth-restricted fetuses.*** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:71–76.
59. Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, et al. ***Longitudinal brain perfusion changes in near-term small-for-gestational-age fetuses as measured by spectral Doppler indices or by fractional moving blood volume.*** *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:42.e1–6.
60. Luckas M. Fetal growth restriction in Obstetrics and Gynecology. ***An evidence-based text for MRCOG.*** Luesley DM, Baker PN (eds). Arnold (Publ). London 2004. pp 245-52.
61. Tolcos M, Harding R, Loeliger M, Breen S, Cock M, Duncan J, Rees S: ***The fetal brainstem is relatively spared from injury following intrauterine hypoxemia.*** *Brain Res Dev Brain Res* 2003; 143: 73–81.
62. Roza SJ, Steegers EA, Verburg BO, et al. ***What is spared by fetal brain-sparing? Fetal circulatory redistribution and behavioral problems in the general population.*** *Am J Epidemiol* 2008;168: 1145.
63. Figueras F, Cruz-Martinez R, Sanz-Cortes M, et al. ***Neurobehavioral outcomes in preterm, growthrestricted infants with and without prenatal advanced signs of brain-sparing.*** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:288.
64. Morris RK, Say R, Robson SC, Kleijnen J, Khan KS. ***Systematic review and meta-analysis of middle cerebral artery Doppler to predict perinatal wellbeing.*** *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;165:141–55.

9. BIBLIOGRAFIA

65. Eixarch E, Meler E, Iraola A, et al. **Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:894–9.
66. Morales Roselló J: **Doppler sonography of normal vertebral and internal carotid arteries during pregnancy.** *J Clin Ultrasound* 2002; 30: 257–263.
67. Luis F. Escobar and Edward A. Liechty. **Late gestational vascular disruptions inducing craniofacial anomalies: a fetal model.** *Pediatric Research* (1997) 41, 60–60.
68. Wladimiroff JW, Tonge HM, Steward PA: **Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus.** *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 471–475.
69. Morales-Roselló J, Peralta L, Lorens N. **Doppler study of the fetal vertebral artery in small for gestational age fetuses with intrauterine growth restriction.** *J Ultrasound Med* 2012;31:1003–10.
70. Morris RK, Say R, Robson SC, Kleijnen J, Khan KS. **Systematic review and meta-analysis of middle cerebral artery Doppler to predict perinatal wellbeing.** *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;165:141–55.
71. Szymonowicz W, Walker AM, Yu VY, et al. **Regional cerebral blood flow after hemorrhagic hypotension in the preterm, near-term, and newborn lamb.** *Pediatr Res* 1990;28:361–6.
72. Yudkin PL, Aboualfa M, Eyre JA, et al. **New birthweight and head circumference centiles for gestational ages 24 to 42 weeks.** *Early Hum Dev* 1987;15:45–52.
73. Gardosi J, Mongelli M, Wilcox M, Chang A.: **An adjustable fetal weight standard.** *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995 Sep;6(3):168-74.
74. Figueras F, Meler E, Iraola A, Eixarch E, Coll O, Figueras J, Francis A, Gratacos E, Gardosi J.: **Customized birthweight standards for a Spanish population.** *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Jan;136(1):20-4.

75. Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen GK, et al. **Reference ranges for serial measurements of umbilical artery Doppler indices in the second half of pregnancy.** Am J Obstet Gynecol 2005;192:937-44.
76. Bahlmann F, Reinhard I, Krummenauer F, Neubert S, Macchiella D, Wellek S. **Blood flow velocity waveforms of the fetal middle cerebral artery in a normal population: reference values from 18 weeks to 42 weeks of gestation.** J Perinat Med 2002;30:490-501.
77. Mari G N Engl J Med 2000; 342:9.
78. Mari G. **Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story.** Ultrasound Obstet Gynecol 2005;25:323-30.
79. Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, Oz U, Deren O, Copel J, Mari G. **The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction.** Am J Obstet Gynecol 1999;180:750-6.
80. Khalil AA, Morales-Rosello J, Elsaddig M, et al. **The association between fetal Doppler and admission to neonatal unit at term.** Am J Obstet Gynecol 2015; 213:57.e1.
81. Morales-Roselló J, Khalil A, Fornes-Ferrer V, et al. **The vertebroplacental ratio as an alternative to the cerebroplacental ratio in the evaluation of the fetus at the end of pregnancy.** J of maternal, fetal and neon med. 2017.
<http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2016.1275551>.
82. Khalil A, Morales-Rosello J, Morlando M, et al. **Is fetal cerebroplacental ratio an independent predictor of intrapartum fetal compromise and neonatal unit admission?** Am J Obstet Gynecol 2015;213:54.e1-10.
83. Altman DG, Chitty LS: **Charts of fetal size. 1. Methodology BJOG.** J Obstetr Gynaecol 1994; 101: 29-34.

9. BIBLIOGRAFIA

84. Taylor DE, Tukmachi ES. *Input impedance of the canine vertebral artery.* Q J Exp Physiol 1987;72:171-80.
85. Hata K, Hata T, Makihara K, Aoki S, Takamiya O, Kitao M: *Fetal intracranial arterial hemodynamics assessed by color and pulsed Doppler ultrasound.* Int J Gynaecol Obstet 1991; 35: 139-145.
86. Morales-Roselló J, Khalil A, Morlando M, et al. *Doppler reference values of the fetal vertebral and middle cerebral arteries, at 19-41 weeks gestation.* J Matern Fetal Neonatal Med, Early Online: 1-6; 2014 DOI: 10.3109/14767058.2014.916680.
87. Bouthillier A, Van Loveren HR, Keller JT. (1996). *Segments of the internal carotid artery: a new classification.* Neurosurgery. 38(3):425-32.
88. Lopez Maestro M, Pallás Alonso C R, Muñoz Labian M.C, Barrio Andres M C, Medina López C, de la Cruz Bartola J. *Uso de CPAP en la estabilidad inicial de los niños con peso al nacimiento inferior a 1500 gr.* An Pediat (Barc) 2006; 64: 422-427.
89. Jiménez R, Figueras-Aloy J. *Prematuridad en Tratado de Pediatría.* M.Cruz . 9a Ed. Vol 1 Ed Ergon Madrid 2006.vol 1: 69-77.
90. Perez Rodriguez, J. y Peralta Calvo, J *"Retinopatía de la prematuridad en la primera década del siglo XXI. Dos caras de la misma moneda"* An Pediatr (Barc) 2007; 66: 549- 450.
91. Maisels M.J. and Wathchtko J.F. *Treatment of jaundice in Low Birthweigh Infants* Arch. Dis.Child Fetal. Neonatal. 2003; 88: 449-453.
92. Grupo SEN 1500: En www.se.neonatal.es . SEN 1500.
93. Morales-Roselló J, Khalil A, Morlando M, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B: *Fetal Doppler changes as a marker of failure to reach growth potential at term.* Ultrasound Obstet Gynecol 2014;43:303-310.

94. Morales-Roselló J, Khalil A, Morlando M, Papageorgiou A, Bhide A, Thilaganathan B: ***Poor neonatal acid-base status in term fetuses with low cerebro-placental ratios.*** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014, DOI: 10.1002/uog.14647.
95. Morales-Roselló J, Peralta-Llorens N: ***Doppler Study of the Fetal Vertebral Artery in Small for Gestational Age Fetuses With Intrauterine Growth Restriction.*** *J Ultrasound Med* 2012; 31:1003–1010.
96. Morales-Roselló J, Hervás D, Fillol M, Perales A: ***Doppler changes in the vertebral, middle cerebral, and umbilical arteries in fetuses delivered after 34 weeks: relationship to severity of growth restriction.*** *Prenatal Diagnosis* 2012, 32, 1–8.
97. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, et al: ***Middle versus anterior cerebral artery Doppler for the prediction of perinatal outcome and neonatal neurobehavior in term small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler.*** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:456–61.
98. Triunfo S, Crispi F, Gratacos E, Figueras F: ***Prediction of delivery of small for gestational age neonates and adverse perinatal outcomes by feto-placental Doppler at 37 weeks' gestation.*** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016. DOI:10.1002/uog15979.

10.

ANEXOS

10. ANEXOS

Neonatal Acid-Base Status in Fetuses with Abnormal Vertebro- and Cerebro-Placental Ratios

José Morales-Roselló^a Asma Khalil^b Blanca Ferri-Folch^a
Alfredo Perales-Marín^a

^aServicio de Obstetricia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain; ^bFetal Medicine Unit, St George's Hospital, London, UK

© Free Author Copy - for personal use only

ANY DISTRIBUTION OF THIS ARTICLE WITHOUT WRITTEN CONSENT FROM S. KARGER AG, BASEL IS A VIOLATION OF THE COPYRIGHT.

Written permission to distribute the PDF will be granted against payment of a permission fee, which is based on the number of accesses required. Please contact permission@karger.com

Key Words

Fetal vertebral artery · Fetal middle cerebral artery · Fetal Doppler ultrasound · Failure to reach growth potential · Fetal growth restriction · Cerebro-placental ratio · Vertebro-placental ratio

Abstract

Objective: A low cerebro-placental ratio (CPR) at term suggests the existence of failure to reach growth potential (FRGP) with a higher risk of poor neonatal acid-base status. This study aimed to evaluate whether similar findings were also seen in the vertebral artery (vertebro-placental ratio, VPR), supplying 30% of the cerebral flow. **Methods:** We studied term fetuses classified into groups according to birth weight (BW), CPR and VPR. BW was expressed in centiles and ratios in multiples of the median (MoM). Subsequently, associations with neonatal pH values were evaluated by means of regression curves and Mann-Whitney tests. **Results:** VPR MoM correlated with BW centiles ($p < 0.0001$, $R^2 = 0.042$) and its distribution resembled that of CPR MoM ($p < 0.001$). When both arteries were compared, adequate-for-gestational-age (AGA) fetuses with either low CPR or low VPR had lower neonatal venous pH values ($p < 0.05$, $p < 0.01$, re-

spectively). However, in case of small-for-gestational-age (SGA) fetuses, only those with low VPR had significantly lower neonatal arterial and venous pH values ($p < 0.05$). **Conclusions:** Blood flow in the vertebral artery mimics that in the middle cerebral artery supporting the FRGP model. Both CPR and VPR identify AGA fetuses with lower neonatal pH values, but only VPR identifies SGA with lower pH values. Hypoxemia might be reflected as a generalized cerebral vasodilation demonstrated as low CPR and VPR. © 2015 S. Karger AG, Basel

Introduction

In a recent study we have described the progressive decrease in cerebro-placental ratio (CPR) in relation to birth weight (BW) centiles in term average-for-gestational-age (AGA) fetuses [1]. Accordingly, we have reported the existence of Doppler changes in apparently normal AGA fetuses indicating placental insufficiency and described a novel hemodynamic model for the diagnosis of fetal growth restriction (FGR) based on CPR multiples of the median (MoM) instead of BW centiles. This approach has characterized, for the first time, a risk group based on

KARGER 125th

© 2015 S. Karger AG, Basel
1015-3837/15/0000-0000\$39.50/0

E-Mail karger@karger.com
www.karger.com/ftd

Dr. José Morales-Roselló
Servicio de Obstetricia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe
Avenida Fernando Abril Martorell S/N
ES-46026 Valencia (Spain)
E-Mail cm@omv.es

Downloaded by:
Universitat de València, 130.102.10.10
1372.11.101.13 - 13/03/2015 11:04:19 AM

the existence of Doppler abnormalities independently of BW centile (hemodynamic model). According to this model, a proportion of AGA fetuses (8%; those with low CPR) might be in fact at risk of poor outcome [1].

The finding that AGA fetuses with low CPR MoM were likely to exhibit placental insufficiency was also supported by our group in further studies, indicating that these fetuses with lower CPR were at higher risk of low neonatal pH values at birth [2], admission to the neonatal unit [3] and abnormal uterine Doppler findings suggesting placental underperfusion [4]. Furthermore, other investigators have reported that, prior to the active phase of labor, CPR could identify those fetuses with adverse neonatal outcome [5].

Assuming that the presence of cerebral redistribution at term reflects a state of failure to reach growth potential (FRGP) secondary to placental insufficiency, we would expect similar findings in most of the brain vessels and not only in the middle cerebral artery (MCA). Thus, the presence of such findings in more than one artery would support the validity of our model. Although the vertebral artery (VA) contributes to 30% of the cerebral blood flow [6], it presents special characteristics. In fact, from a phylogenetic point of view, it supplies the older areas of the brain, brain stem and cerebellum, which have been shown to present better adaptive mechanisms to hypoxia than the neocortex irrigated by the internal carotid artery and its continuation the MCA [7, 8]. The purpose of this study was to assess our novel hemodynamic model, using the VA and the MCA Doppler velocimetries, evaluating how the model compares with both arteries working in unison.

Material and Methods

This was a retrospective cohort study performed in a tertiary referral center, including a database of 1,059 singleton term fetuses that had a routine ultrasound scan within 14 days before delivery. The umbilical artery (UA), MCA and VA were examined in all fetuses using color Doppler according to standard protocols described earlier [9-11] (fig. 1). The CPR and vertebro-placental ratio (VPR) were calculated as the simple ratios between the MCA pulsatility index (PI) and the UA PI and between the VA PI and the UA PI, respectively [11, 12]. Only one (the last) examination per fetus was included. VA and MCA Doppler measurements were performed in agreement with a protocol authorized by the Institutional Review Board.

Ultrasound examinations were performed with Voluson E8/E6/730 ultrasound machines using 2-8 MHz convex probes, during fetal quiescence, in the absence of fetal tachycardia and keeping the insonation angle with the examined vessels as small as possible. Gestational age (GA) was determined according to the crown-rump length in the first trimester. Pregnancies complicated by



Fig. 1. a The VA Doppler signal is depicted at the correct measurement point (arrow), when the artery passes the lateral masses of the atlas vertebrae. It usually presents as a colored curve of an irregular shape with nicks and can be followed towards the brain stem. **b** The VA Doppler waveforms are shown with the typical high resistance pattern.

congenital fetal abnormalities or maternal-fetal diseases affecting fetal hemodynamics were excluded. Pregnancies with oligoamnios were induced. The umbilical cord pH value was sampled in the UA and venous vessels immediately after birth using Radiometer ABL80-FLEX and ABL800-FLEX pH meters.

In order to correct for GA in weeks, the BW values were converted into centiles using the method described earlier by Yudkin et al. [13]. CPR and VPR values were converted into MoM dividing each value by the 50th centile at each gestational age as described earlier [14]. CPR and VPR medians (50th percentile) were those used in recent studies [1, 11] and are represented by the equations:

$$\text{CPR 50th percentile} = -1.3841 + (0.22659 \times \text{GA in weeks}) - (0.003743 \times \text{GA in weeks}^2) [1]$$

$$\text{VPR 50th percentile} = -2.7990 + (0.28314 \times \text{GA in weeks}) - (0.004341 \times \text{GA in weeks}^2) [9]$$

VPR MoM and CPR MoM values were represented in scattergrams in relation to BW centiles. A linear regression analysis was used to evaluate the association between VPR MoM and BW centiles, and the AGA groups were compared using the Kruskal-Wallis test. As the group with the largest fetuses (>90th centile) was assumed to include those least likely to suffer from placental insufficiency or FRGP, the VPR MoM 5th centile from this group was preliminarily established as the normality threshold for this condition. The CPR MoM normality threshold has recently been published using a similar concept [1].

A pregnancy with a fetal VPR MoM and CPR MoM below the indicated threshold was considered FRGP and to suffer from placental insufficiency [1]. We therefore used this threshold, together with BW, to classify fetuses into small for gestational age (SGA), AGA and large for gestational age (LGA), with their hemonymous subgroups with normal and abnormal VPR and/or CPR. LGA was defined as a BW >90th percentile, SGA was defined as a BW <10th percentile and AGA was defined as a BW between the 10th and 90th percentile.

The acid-base status represented by the arterial and venous umbilical cord pH obtained at birth was correlated with the VPR MoM and CPR MoM using scattergrams, calculating the correlation coefficient R^2 and the p value. Attending clinicians were blind to earlier Doppler data. The Mann-Whitney test was used to compare the arterial and venous pH in the study groups. GraphPad Prism version 5a[®] for Apple Macintosh (GraphPad Software[®], Inc., San Diego, Calif., USA) was used for data analyses. Statistical significance was established at $p < 0.05$.

Results

The clinical characteristics of the pregnancies are shown in table 1. The study included 1,059 pregnancies, consisting of 539 (51%) male and 520 (49%) female fetuses; 667 (63%) women were primigravidas and 392 (37%) were multigravidas. The mean maternal age was 31.8 years (SD 5.1, range 15–52) and the mean BW was 3,343 g (SD 447, range 1,980–4,880). Concerning growth, 158 (15%) fetuses were SGA, 859 (81%) were AGA and only 42 (4%) were LGA. The mean GA at ultrasound examination was 39.5 weeks (SD 0.8, range 37.0–41.3) and at delivery 40.4 weeks (SD 0.8, range 37.6–42.1). The mean interval between ultrasound and delivery was 6.1 days (SD 3.5, range 0–14). Concerning the onset of labor, 582 (55%) started contractions spontaneously, 85 (8%) had scheduled cesarean sections and 392 (37%) had induced labor mainly due to a prolongation of pregnancy beyond 41 weeks. Finally, spontaneous delivery, operative delivery and cesarean section occurred in 551 (52%), 212 (20%) and 296 (28%) of the pregnancies, respectively.

Table 1. Clinical characteristics of the pregnancies studied

Maternal age, years	31.8 ± 5.1
BW, g	3,343 ± 447
GA at examination, weeks	39.5 ± 0.8
GA at delivery, weeks	40.4 ± 0.8
Interval between ultrasound examination and delivery, days	6.1 ± 3.5
Male fetuses	539 (51)
Female fetuses	520 (49)
Primigravidas	667 (63)
Multigravidas	392 (37)
SGA fetuses	158 (15)
AGA fetuses	859 (81)
LGA fetuses	42 (4)
Spontaneous onset of labor	582 (55)
Induced labor	392 (37)
Scheduled cesarean section	85 (8)
Spontaneous delivery	551 (52)
Operative delivery	212 (20)
Cesarean section	296 (28)

Values are given as means ± SD or n (%).

Figure 2a and b shows the association between BW and cerebral Doppler velocimetry (VPR and CPR). Both VPR and CPR correlate with BW in a similar way and show a progressive decrease in relation to BW centiles ($p < 0.001$, $R^2 = 0.042$; $p < 0.001$, $R^2 = 0.042$, respectively). Therefore, smaller fetuses tend to demonstrate lower VPR and CPR values. If we analyze the values in centile groups (fig. 2c, d), we observe a significant decrease in both CPR and VPR values in AGA fetuses with decreasing BW centile ($p < 0.001$ for both).

In order to define a threshold for the FRGP, we calculated the 5th centile of the group least likely to present FRGP (those with a BW >90th centile) for both the VPR and CPR. These values corresponded to 0.5763 MoM in case of the VPR and 0.8093 MoM in case of the CPR. In the latter case, the ratio was quite different from the one recently described (0.6765 MoM) [1]. The reason for this is the absence of low CPR values in fetuses with a BW >90th centile in the current sample. Thus, we performed an analysis using both thresholds; however, the results did not differ using one or the other. We therefore considered the value of 0.6765 MoM as a more precise value, as it was obtained based on a much larger sample (10 times more than in the current study).

Using these thresholds for both the VPR and CPR, we were able to define two models for the diagnosis of

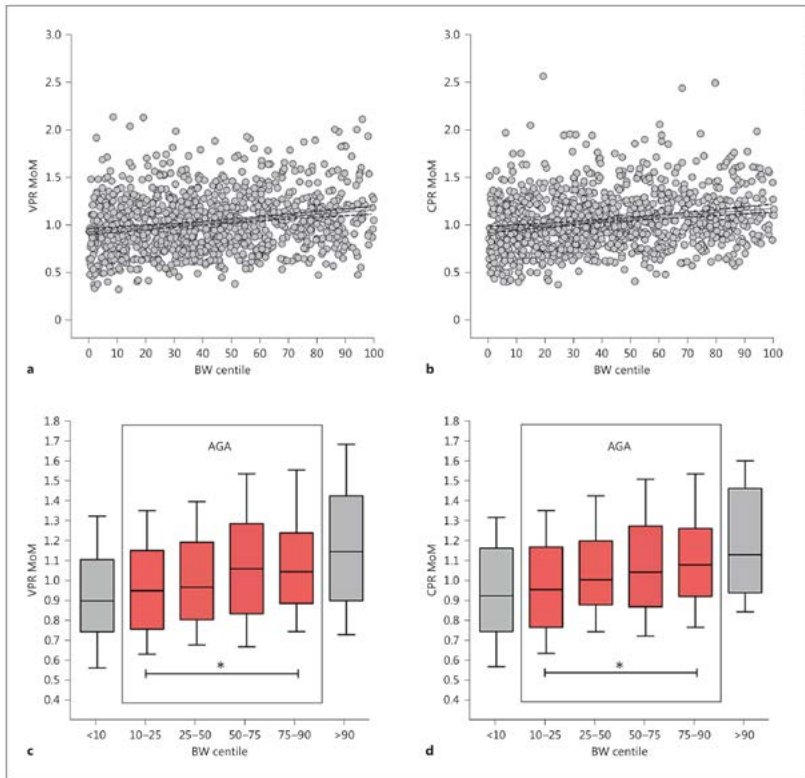
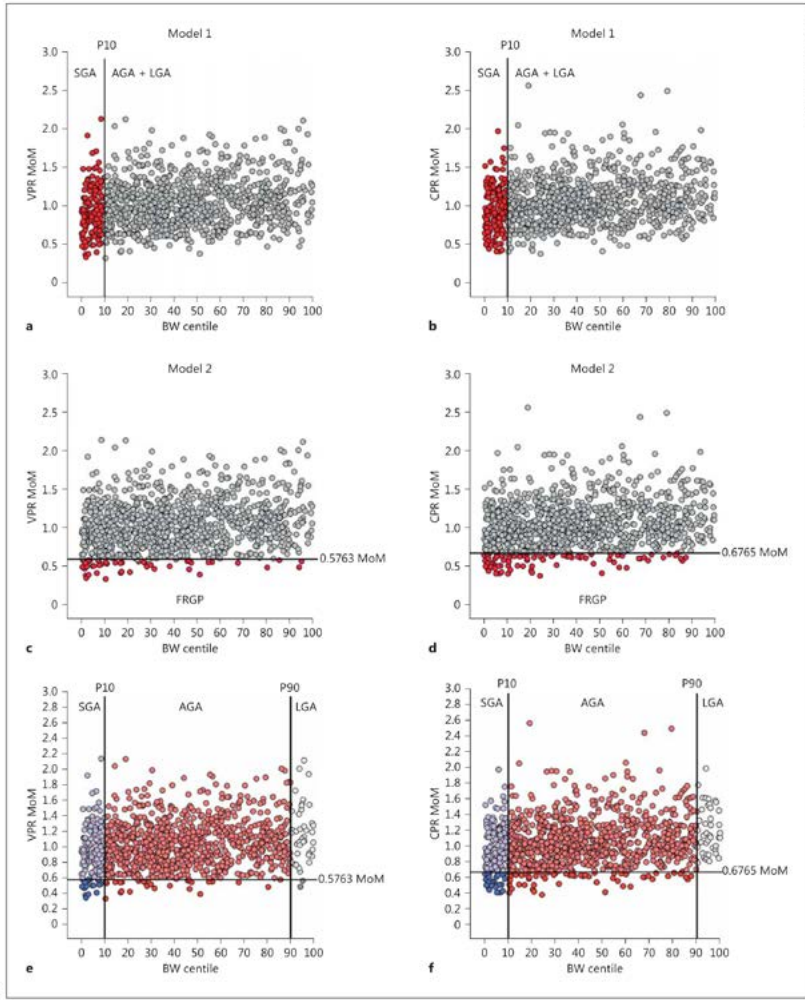


Fig. 2. a The correlation between VPR MoM and BW centile in term fetuses. Fetuses with a lower BW had significantly lower VPR MoM values ($p < 0.0001$; Kruskal-Wallis test). Linear regression: $y = 0.93088 + 0.0023034 \text{ GA}$. $R^2 = 0.0416$. **b** The correlation between CPR MoM and BW centile in term fetuses. Fetuses with a lower BW had significantly lower CPR MoM values ($p < 0.0001$; Kruskal-Wallis test). Linear regression: $y = 0.95291 + 0.0022538$

GA . $R^2 = 0.0417$. **c** Box and whisker plots of VPR MoM values in term fetuses according to their BW centile. AGA fetuses with a lower BW had significantly lower VPR MoM ($* p = 0.0003$; Kruskal-Wallis test). **d** Box and whisker plots of CPR MoM values in term fetuses according to their BW centile. AGA fetuses with a lower BW had significantly lower CPR MoM ($* p < 0.0001$; Kruskal-Wallis test).



Color version available online

(For legend see next page.)

Doppler Changes in the Fetal Vertebral Artery and FRGP

Fetal Diagn Ther
 DOI: 10.1159/000371706

5

Downloaded by:
 Universitat de Valencia
 132.161.251.10 - 12/10/2015 10:08:17 AM

FGR (fig. 3). Figure 3a and b shows the BW model, in which the diagnosis of growth restriction was obtained using a BW <10th centile as the normality threshold. Figure 3c and d demonstrates the hemodynamic model, in which the diagnosis was obtained using a normality threshold of 0.5763 MoM for the VPR and one of 0.6765 MoM for the CPR. Using these values for both the VPR and the CPR, we divided the SGA and AGA fetuses into groups with and without abnormal Doppler (fig. 3e, f), which were subsequently compared for their neonatal venous and arterial cord pH. Unfortunately, the scarcity of abnormal Doppler values in the LGA group made any comparisons in this group statistically not valid.

Figure 4 shows the correlations between VPR, CPR and neonatal pH. Both VPR and CPR were significantly correlated with venous pH (fig. 4a: $p = 0.006$, $R^2 = 0.007$; fig. 4c: $p = 0.002$, $R^2 = 0.009$), but neither of them were correlated with arterial pH (fig. 4b: $p = 0.378$, $R^2 = 0.001$; fig. 4d: $p = 0.087$, $R^2 = 0.003$). Similarly, the BW centile was significantly associated with venous pH but not with arterial pH (fig. 4e: $p = 0.003$, $R^2 = 0.009$; fig. 4f: $p = 0.144$, $R^2 = 0.002$).

Figure 5 shows the comparisons between the SGA and AGA groups with and without abnormal VPR and CPR suggesting FRGP secondary to placental insufficiency. The AGA subgroups with abnormal VPR and CPR had lower venous pH values than their corresponding subgroups with normal VPR and CPR ($p = 0.007$, $p = 0.049$; fig. 5f, h, respectively). However, these differences were not present in case of the arterial pH ($p = 0.140$, $p = 0.145$, respectively). The SGA subgroups with abnormal VPR had lower arterial and venous pH values than their respective subgroups with normal VPR ($p = 0.016$, in both cases; fig. 5a, c, respectively). However, no such differences were seen using the CPR, neither for the arterial nor for the venous pH ($p = 0.171$, $p = 0.105$, respectively). VPR, but not CPR, was able to identify those fetuses with a lower arterial and venous pH value in the SGA group.

Fig. 3. Comparisons between BW centile and VPR (a, c, e) MoM or CPR (b, d, f) MoM for the diagnosis of fetal growth disorders. a, b SGA model based on population BW centiles. Cases were selected using the 10th centile as cutoff. Many of the selected fetuses did not present changes in Doppler indices, suggesting that they are in reality genetically small. In addition, despite a proportion presenting changes in Doppler indices, all fetuses with BW >10th centile were classified as not growth restricted, including AGA fetuses and LGA fetuses. c, d The hemodynamic or FRGP model,

Discussion

Summary of the Results

Both Doppler ratios (VPR and CPR) were significantly associated with the BW centile. Furthermore, both Doppler ratios and BW showed a significant association with neonatal venous pH values. Interestingly, no significant association was seen between any of these parameters and arterial pH, a result that challenges the classic dogma indicating that arterial pH values more accurately reflect fetal outcome [15, 16]. In fact, while venous pH values reflect acid-base interchanges in the sinusoids, arterial pH values reflect acid-base interchanges in the fetus. Both CPR and VPR as well as BW seem to correlate better with venous pH, probably indicating that Doppler and BW are more closely related with placental function and not with fetal homeostasis.

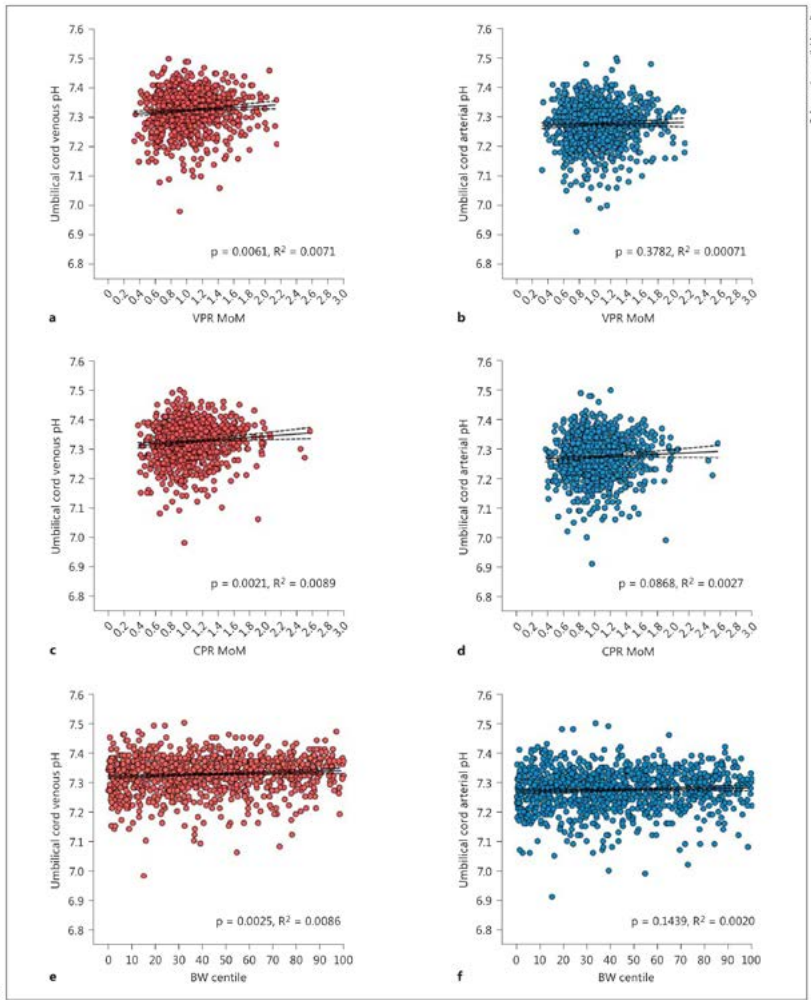
VPR Compares Favorably with CPR

While CPR could identify AGA fetuses at risk of abnormal venous pH values only, VPR was lower in SGA fetuses at risk of both abnormal venous and arterial pH values. It might also be a better discriminator of AGA fetuses at risk of abnormal venous pH values. This suggests that it could be a better parameter in the prediction of poor neonatal acid-base status. From an evolutionary perspective, there are important differences between VA and MCA [17], and those differences might in theory account for this different behavior. Therefore, we could either use CPR or VPR to identify a subgroup of AGA fetuses at risk of abnormal acid-base status at birth. In case of the VA, this ability extends to SGA fetuses, showing a higher correlation with pH than CPR.

Cerebral Doppler as a Marker Heralding Abnormal Outcome

Late onset FGR represents an imbalance between fetal needs and placental supply [18]. This mismatch disorder can occur in a fetus that has already achieved enough weight not to be considered SGA. It is noteworthy to bear in mind that UA Doppler correlates only with total lumen

based on MoMs. Cases were selected using the 5th centile of the group in which change in Doppler indices is unlikely (BW >90th centile), corresponding to a VPR of 0.5763 MoMs or a CPR of 0.6765 MoMs. Only fetuses with significant Doppler changes were selected, regardless of their BW centile group. e, f Based on these models and VPR and CPR, 6 groups may be depicted representing SGA, AGA and LGA fetuses with and without Doppler abnormalities resulting in FRGP secondary to placental insufficiency.



Color version available online

4

(For legend see next page.)

Doppler Changes in the Fetal Vertebral Artery and FRGP

Fetal Diagn Ther
DOI: 10.1159/000371706

7

Downloaded by:
Wang B, X, KAZEMIAN A, et al., 16/05/2018 11:08:13 - IP: 130.237.163.174

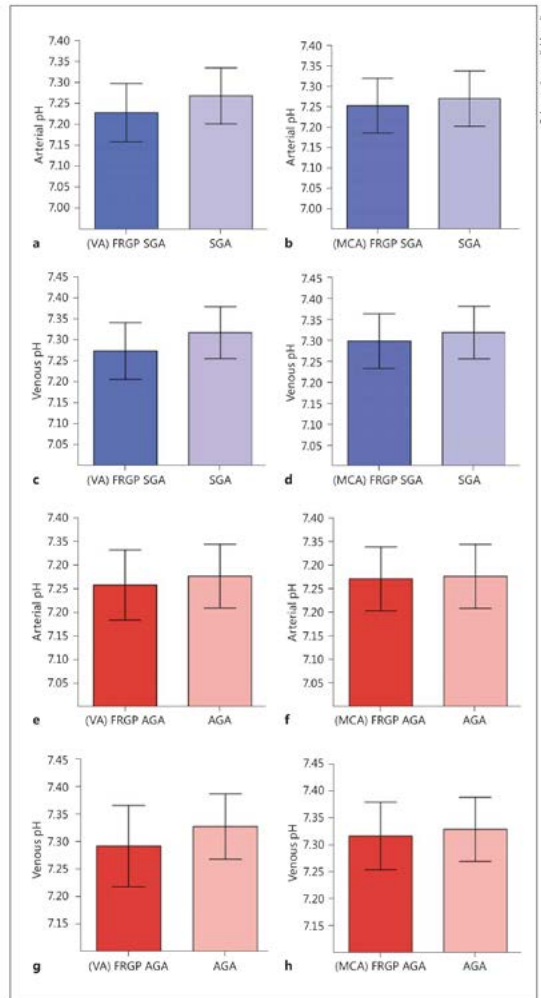


Fig. 4. Correlations of umbilical cord venous and arterial pH values with VPR (a, b), CPR (c, d) and BW (e, f). For the three parameters studied, the correlation was always higher for the venous pH values (a, c, e) than for the arterial pH values (b, d, f).

Fig. 5. Comparisons of arterial and venous pH values in SGA and AGA fetuses with and without abnormal VPR or CPR suggestive of FRGP secondary to placental insufficiency. Whiskers are $\pm 95\%$ CI. a, b Comparison of arterial pH values in SGA fetuses using VPR and CPR ($p = 0.0158$, $p = 0.1707$, respectively; Mann-Whitney test). c, d Comparison of venous pH values in SGA fetuses using VPR and CPR ($p = 0.0160$, $p = 0.1046$, respectively; Mann-Whitney test). e, f Comparison of arterial pH values in AGA fetuses using VPR and CPR ($p = 0.1398$, $p = 0.1445$, respectively; Mann-Whitney test). g, h Comparison of venous pH values in AGA fetuses using VPR and CPR ($p = 0.0070$, $p = 0.0485$, respectively; Mann-Whitney test).

and wall thickness of placental vessels [19], standing for purely objective down-flow resistance data. Conversely, cerebral Doppler provides information about the fetal self-perception of the oxygenation received [20], therefore being a reaction to fetal hypoxemia. Thus, a decrease in the cerebral resistance might be the only information heralding an abnormal outcome [21].

The Paleocortex and Neocortex Sending Doppler Information in Unison

From an evolutionary perspective, the MCA represents the youngest of the cerebral vessels, which arises to supply the growing cerebral areas from an ancient anterior cerebral artery irrigating the primitive olfactory lobes. Conversely, the VA is originally a spinal artery nourishing the older areas of the brain (the paleocortex). In ancient species, e.g. fish, amphibians and reptiles, the entire brain is supplied by a primitive internal carotid artery, while the VA irrigates only the spinal cord [17]. In humans, the VA additionally participates in the cerebral irrigation, supplying 30% of the blood flow to the brain [6]. Both VA and MCA Doppler changes demonstrate brain sparing in FGR, and they react in unison when umbilical resistances increase [22, 23]. Conventionally, fetal brain vascular surveillance has been performed using the MCA Doppler [24–26]. However, recently, an easy and standardized procedure for the VA Doppler measurement has been described [11, 27–29].

The FRGP Concept Is Supported by the Presence of Similar Findings Using the VA

A proportion of SGA, AGA and LGA fetuses present a late imbalance between oxygen needs and placental supply, which can be noticed at term measuring CPR. Our group has suggested a novel definition of FRGP secondary to placental insufficiency: a decrease of CPR below 0.6765 MoM at any BW centile [1]. However, as CPR tends to reflect oxygenation in the newer areas of the brain (the neocortex) [17], the existence of a similar phenomenon in those areas mostly nourished by the VA (the paleocortex) would confirm that the brain is responding in unison to this oxygen imbalance with a generalized vascular vasodilation. Using this hemodynamic approach, late-onset FGR might be defined as any cerebral to placental Doppler imbalance (either CPR or VPR).

Mimicking CPR, a progressive and significant decrease in VPR was observed in relation to BW centiles, suggesting that a proportion of AGA fetuses suffered a degree of oxygen deficiency. Calculating the 5th centile of the group where this phenomenon was least likely to occur (BW >90th centile), we defined an alternative hemo-

dynamic model in which fetuses with a VPR below 0.5763 MoM were considered to demonstrate FRGP secondary to placental insufficiency. Finally, as already described for the MCA [2], AGA fetuses with abnormal VPR were in general more prone to poor neonatal acid-base status than those with normal VPR.

Strengths and Limitation of the Study

The strengths of this study include the novel concept using VA, the relatively large number of fetuses at term and the use of BW centiles and CPR/VPR MoMs adjusting for possible changes with GA. The main shortcomings of the study are the small number of cases with low CPR/VPR in the subgroups, and the subsequent impossibility to adjust for the large list of circumstances affecting pH at labor. In addition, VPR-CPR-pH correlations in SGA fetuses might be biased by a treatment paradox, depending on the different attitudes of and management approaches by the clinicians in more severe FGR cases.

The Practical Proposal of the FRGP Model

Fetal surveillance at term is undertaken determining the fetal biometry and conventional fetal monitoring. Doppler examination is usually limited to the measurement of the UA PI, and thus CPR analysis, in fetuses with normal UA Doppler, is scarcely performed. Using this approach, however, only small fetuses (defined as having a BW <10th centile) are selected for closer surveillance and labor induction. According to our results, a proportion of AGA at risk of poor neonatal pH values will remain undetected unless we measure the CPR or VPR. Our proposal of evaluating cerebral Doppler in all term fetuses is justified not only by the fact that it is a cheap and easy procedure, but also because it is the only method described so far to facilitate the detection of those AGA and SGA fetuses with normal UA PI but at risk of an adverse outcome [30, 31].

Conclusions

Low CPR and/or low VPR, reflecting the presence of a brain-sparing mechanism, are likely to be of use in identifying FRGP secondary to placental insufficiency. Both VPR and CPR could identify AGA fetuses at risk of lower neonatal venous pH values. VPR, but not CPR, was able to identify those fetuses with a lower arterial and venous pH value in SGA fetuses. Hypoxemia at term and the subsequent risk of neurocognitive impairment might be reflected as a generalized cerebral vasodilation demonstrated as low CPR and VPR.

References

- Morales-Roselló J, Khalil A, Morlando M, Papageorgiou A, Bhide A, Thilaganathan B: Fetal doppler changes as a marker of failure to reach growth potential at term. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:303-310.
- Morales-Roselló J, Khalil A, Morlando M, Papageorgiou A, Bhide A, Thilaganathan B: Poor neonatal acid-base status in term fetuses with low cerebro-placental ratios. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014. DOI: 10.1002/uog.14647.
- Khalil A, Morales-Roselló J, Elsadig M, Khan N, Papageorgiou A, Bhide A, Thilaganathan B: The association between fetal Doppler and admission to neonatal unit at term. *Am J Obstet Gynecol* 2014. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.10.013.
- Khalil A, Morales-Roselló J, Morlando M, Hannan H, Bhide A, Papageorgiou A, Thilaganathan B: Is fetal cerebroplacental ratio an independent predictor of intrapartum fetal compromise and neonatal unit admission? *Am J Obstet Gynecol* 2014. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.10.024.
- Prior T, Mullins E, Bennett P, Kumar S: Influence of parity on fetal hemodynamics and amniotic fluid volume at term. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44:688-692.
- Schöning M, Walter J, Sched P: Estimation of cerebral blood flow through color duplex sonography of the carotid and vertebral arteries in healthy adults. *Stroke* 1994;25:17-22.
- Striedter GF: Progress in the study of brain evolution: from speculative theories to testable hypotheses. *Anat Rec* 1998;253:105-112.
- Tolcos M, Harding R, Loeigler M, Breen S, Cook M, Duncan J, Rees S: The fetal brainstem is relatively spared from injury following intrauterine hypoxemia. *Brain Res Dev Brain Res* 2003;143:73-81.
- Acharya G, Wilsgaard T, Bernsten GK, Maltau JM, Kiserud T: Reference ranges for serial measurements of umbilical artery Doppler indices in the second half of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:937-944.
- Bahlmann F, Reinhard I, Krummenauer F, Neubert S, Macchiella D, Welck S: Blood flow velocity waveforms of the fetal middle cerebral artery in a normal population: reference values from 18 weeks to 42 weeks of gestation. *J Perinat Med* 2002;30:490-501.
- Morales-Roselló J, Khalil A, Morlando M, Hervás-Marín D, Perales-Marín A: Doppler reference values of the fetal vertebral and middle cerebral arteries at 19-41 weeks gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;22:1-6.
- Baschat AA, Gembruch U: The cerebro-placental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:124-127.
- Yudkin PL, Aboualfa M, Eyre JA, Redman CW, Wilkinson AR: New BW and head circumference centiles for gestational ages 24-42 weeks. *Early Hum Dev* 1987;15:45-52.
- Morales-Roselló J, Hervás-Marín D, Fillol Crespo M, Perales-Marín A: Doppler changes in the vertebral, middle cerebral and umbilical arteries in fetuses delivered after 34 weeks: relationship to severity of growth restriction. *Prenat Diagn* 2012;32:960-967.
- Secol ML, Garcia PM, Riter S: Depressed Apgar scores, acid-base status, and neurologic outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:991-998.
- Andres RL, Saade G, Gilstrap LC, Wilkins I, Witlin A, Zlatnik F, Hankins GV: Association between umbilical blood gas parameters and neonatal morbidity and death in neonates with pathologic fetal acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:867-871.
- Shapiro M, Nelson PK: *Neurovascular evolution*. New York University. <http://www.neuroangio.org>.
- Figueras F, Gratacós E: Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther* 2014;36:86-98.
- Sbire NJ, Sepulveda W: Correlation of placental pathology with prenatal ultrasound findings. *J Clin Pathol* 2008;61:1276-1284.
- Pearce WJ, Butler SM, Abrassart JM, Williams JM: Fetal cerebral oxygenation: the homeostatic role of vascular adaptations to hypoxic stress. *Adv Exp Med Biol* 2011;701:225-232.
- Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, Savchev S, Peguero A, Nadal A, Parra G, Gratacós E, Figueras F: Placental findings in late-onset SGA births without Doppler signs of placental insufficiency. *Placenta* 2013;34:1136-1141.
- Morales-Roselló J, Peralta-Llorens N: Doppler study of the fetal vertebral artery in small for gestational age fetuses with intrauterine growth restriction. *J Ultrasound Med* 2012;31:1003-1010.
- Wladimiroff JW, Tonge HM, Steward PA: Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:471-475.
- Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacós E: Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:191-195.
- Odiño AO, Riddick C, Pare F, Stamilio DM, Macones GA: Cerebroplacental Doppler ratio and adverse perinatal outcomes in intrauterine growth restriction: evaluating the impact of using gestational age-specific reference values. *J Ultrasound Med* 2005;24:1223-1228.
- Murata S, Nakata M, Sumie M, Sugino N: The Doppler cerebroplacental ratio predicts non-reassuring fetal status in intrauterine growth restricted fetuses at term. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37:1433-1437.
- Morales-Roselló J: Doppler sonography of normal vertebral and internal carotid arteries during pregnancy. *J Clin Ultrasound* 2002;30:257-263.
- Morales-Roselló J, Peralta-Llorens N: Fetal vertebral artery Doppler reference values at 19-41 weeks gestation. *Fetal Diagn Ther* 2012;32:209-215.
- Morales-Roselló J, Hervás-Marín D, Perales-Marín A: The vertebral artery Doppler might be an alternative to the middle cerebral artery Doppler in the follow-up of the early onset growth-restricted fetus. *Prenat Diagn* 2014;34:109-114.
- Mula R, Savchev S, Parra M, Arranz A, Botet F, Costas-Moragas C, Gratacós E, Figueras F: Increased fetal brain perfusion and neonatal neurobehavioral performance in normally grown fetuses. *Fetal Diagn Ther* 2013;33:182-188.
- Savchev S, Sanz-Cortes M, Cruz-Martinez R, Arranz A, Botet F, Gratacós E, Figueras F: Neurodevelopmental outcome of full-term small-for-gestational-age infants with normal placental function. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:201-206.

© Free Author Copy - for personal use only

ANY DISTRIBUTION OF THIS ARTICLE WITHOUT WRITTEN CONSENT FROM S. KARGER AG, BASEL IS A VIOLATION OF THE COPYRIGHT.

Written permission to distribute the PDF will be granted against payment of a permission fee, which is based on the number of accesses required. Please contact permission@karger.com



VNIVERSITATIS VALÈNCIA

Facultat de **M**edicina i **O**dontologia