

112424



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**

**ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

**SIGNIFICADO CLINICO DE FLUJO DIASTOLICO  
AUSENTE Y REVERSO EN LA ONDA DE  
VELOCIDAD DE FLUJO DE LA ARTERIA  
UMBILICAL EN FETOS CON RESTRICCIÓN DEL  
CRECIMIENTO INTRAUTERINO**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO-FETAL**

**P R E S E N T A:**

**DR. RUBÉN CHAPA TÉLLEZ**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. MARIO ESTANISLAO GUZMÁN HUERTA

TUTOR:

DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**

MEXICO, D.F.

FEBRERO ~~2004~~

2005



INPer



INPer

DIRECCION DE ENSEÑANZA

0350650



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA  
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

**SIGNIFICADO CLINICO DE FLUJO DIASTOLICO AUSENTE Y REVERSO EN  
LA ONDA DE VELOCIDAD DE FLUJO DE LA ARTERIA UMBILICAL EN FETOS  
CON RESTRICCION DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO**



---

**DR. RICARDO GARCIA CAVAZOS  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



---

**DR. MARIO ESTANISLAO GUZMAN HUERTA  
PROFESOR TITULAR  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FETAL**



---

**DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS  
TUTOR  
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FETAL**

## AGRADECIMIENTOS

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo profesional.

NOMBRE: RUBÉN CHAPA TELLEZ

FECHA: 27 SEPTIEMBRE 2015

A Dios por darme la vida. FIRMA:



A mi esposa e hijos: Lulú, Rosa Elena y Rubén Adrián, pilares importantes de mis logros, que Dios los Bendiga.

A mi Padre por la férrea educación y sentido de responsabilidad que en mí creó, que Dios te tenga en su Santa Gloria.

A mi Madre por darme la vida y guiarme por el camino de la Bondad y Cariño, características que siempre la han distinguido.

A mis Hermanos por su apoyo y cariño.

A los Drs. Mario E Guzmán Huerta, Sandra Acevedo Gallegos, Berenice Velásquez Torres, Juan Manuel Gallardo Gaona, Ricardo García Cavazos y todos los profesores del Curso, por su Amistad y dedicación a la Educación, mi eterno agradecimiento.

Al General Brigadier Médico Cirujano, Ángel Sergio Olivares Morales Director y Coronel Médico Cirujano Manuel Quirarte Medina Subdirector de la Clínica de Especialidades de la Mujer por su Amistad y desinteresado apoyo que me permitieron conseguir este objetivo.

## INDICE

	Pag
RESUMEN. . . . .	5
INTRODUCCION. . . . .	7
JUSTIFICACION. . . . .	13
HIPOTESIS. . . . .	14
OBJETIVOS. . . . .	15
DESCRIPCION Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES. . . . .	...15
MATERIAL Y METODOS. . . . .	.21
RESULTADOS. . . . .	...24
DISCUSION. . . . .	30
CONCLUSIONES. . . . .	..35
REFERENCIAS. . . . .	..37

## RESUMEN

**INTRODUCCION:** La restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU) complica 5 a 10% de todos los embarazos, con influencia importante en la morbilidad y mortalidad en todos los estadios de la vida. Los fetos con RCIU son un grupo heterogéneo que comprende aquellos fetos con insuficiencia placentaria, fetos pequeños por razones étnicas o genéticas y fetos con trastornos intrínsecos tales como anomalías cromosómicas o congénitas.

Se ha demostrado mediante estudio histopatológico en la placenta que aquellos fetos con RCIU y alteraciones en el estudio Doppler de la arteria umbilical, presentaron cambios histológicos que se traducen en incremento en la resistencia a nivel placentario.

Diversos estudios se han realizado con el objeto de definir la utilidad clínica del estudio Doppler de la arteria umbilical en embarazos de "alto riesgo", demostrándose hasta el momento una disminución en la mortalidad perinatal; sin poder dilucidar hasta el momento la participación de la prematuréz en la presencia de los diversos desenlaces perinatales evaluados

**OBJETIVO:** Realizamos un estudio de Cohorte en fetos con RCIU para establecer si las alteraciones cualitativas en la Onda de velocidad de flujo de la arteria umbilical se asociaban a un incremento en la morbilidad y mortalidad perinatales.

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** Se revisaron los cuadernos de registro de Estudios ultrasonográficos y Pruebas sin estrés del Departamento de Medicina Materno-Fetal del 1 de Enero de 1998 al 13 de Julio del 2005 obteniéndose los datos de aquellas pacientes con diagnóstico fetal de RCIU y valoración Doppler de arteria umbilical; se revisaron dichos expedientes al igual que los expedientes del neonato. Se encontraron 92 expedientes que reunieron los criterios de inclusión observándose; 58 (63 %) con onda de velocidad de flujo (OVF) y flujo diastólico presente (OVF P), grupo control y 34 (37%) con OVF y flujo diastólico ausente o reverso (OVF A/R), grupo de estudio. Se evaluaron los siguientes desenlaces: Hipoglicemia, Sepsis, Enterocolitis necrotizante (ECN), Hemorragia intraventricular (HIV), APGAR < 7 al minuto y 5 minutos, Mortalidad perinatal (óbito y mortalidad neonatal), Ingreso a Unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), Días de

estancia en dicha unidad, y Displasia broncopulmonar. Los desenlaces fueron comparados entre ambos grupos.

**RESULTADOS:** Los trastornos hipertensivos predominaron en el grupo de estudio (45% Vs. 19%), La presencia de Anhidramnios y oligoamnios severo fue más frecuente en el mismo grupo (26% Vs. 3%) y (29% Vs. 20%) respectivamente, la edad gestacional promedio al nacimiento fue de 33.4 sem. para el grupo de estudio y 36.2 sem. para el grupo control. La mortalidad perinatal predominó en el grupo de estudio con 4/34 (11.7%) y ninguno en el otro grupo, Hipoglicemia (53% Vs. 21%) RR 2.5 (IC 95% 1.5 - 4.1), Sepsis (53% Vs. 17%) RR 3 (IC 95% 1.7 - 5.1), HIV (12% Vs. 1.7%) RR 6.8 (IC 95% 1.1 - 41.7), Ingreso a UCIN (53% Vs. 9%) RR 6.1 (IC 95% 2.9 - 12.9), APGAR <7 al min. (38% Vs. 17%) RR 2.2 (IC 95% 1.2 - 3.9), ECN (31% Vs. 0%), Displasia broncopulmonar (14% Vs. 0%), Dias promedio estancia en UCIN (23 Vs. 8), APGAR <7 5 min. (6% Vs. 0%). Después de corregir para edad gestacional únicamente hipoglicemia e Ingreso a UCIN fueron significativos, no realizándose dicha corrección en aquellos desenlaces con 0% en grupo control.

**CONCLUSIONES:** Los fetos con RCIU con OVF A/R en arteria umbilical tienen un riesgo mayor para morbilidad y mortalidad perinatal comparados con aquellos con OVF P.

## I. INTRODUCCION.

La Restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU) complica 5 a 10% de todos los embarazos. El diagnóstico ultrasonográfico de esta condición ha sido tema de debate por la imperfección de los diversos métodos diagnósticos propuestos, considerándose un valor predictivo positivo de solo el 50% <sup>1</sup>. Baschat y cols. Encontraron que la sensibilidad mas alta (100%) con un valor predictivo positivo de 56% fue obtenido con un valor de circunferencia abdominal (CA) por debajo del percentil 2.5 asociado con un índice S/D elevado (mayor a la percentila 90 para la edad gestacional) en la arteria umbilical <sup>2</sup>. Aun así el método mas empleado en los diversos estudios realizados en este contexto es el de peso fetal estimado por debajo del percentil 10 para la edad gestacional.

Los fetos con RCIU son un grupo heterogéneo que comprende a aquellos con insuficiencia placentaria y por lo tanto con un riesgo mayor de presentar complicaciones perinatales; aquellos que son pequeños por razones étnicas o genéticas y generalmente son sanos al nacimiento y por último un pequeño grupo con trastornos intrínsecos tales como anomalías cromosómicas o congénitas.

Se ha aceptado que una variedad de complicaciones obstétricas comunes tales como Preeclampsia y RCIU tienen su origen en un desarrollo anormal de la vasculatura placentaria tal y como lo demuestran los trabajos de Giles y cols. <sup>3</sup>, Mc Cowan y cols. <sup>4</sup>, Krebs y cols. <sup>5</sup> y Salafia y cols. <sup>6</sup> quienes a través del estudio patológico de la placenta han documentado la existencia de hiperplasia de la túnica media y obliteración de la luz de los vasos "madre" de las vellosidades placentarias, pobre vascularización de las terminales vellosas, hemorragia del estroma veloso, "endovasculitis hemorrágica" y paredes anormalmente delgadas de los vasos placentarios, lo cual se traduce como alteraciones en el área de intercambio veloso para el oxígeno y nutrientes e incremento en la resistencia e impedancia en el lecho placentario.

Las técnicas de estudio Doppler han sido usadas en Obstetricia desde hace más de dos décadas. Estas técnicas han permitido evaluar de manera no invasiva los patrones de flujo sanguíneo en el feto, estudiando de esta manera su estado hemodinámico constituyéndose actualmente como un método popular en la vigilancia de embarazos complicados con RCIU entre otros.

Goldkrank y cols. En el 2000 presentaron datos normales del flujo sanguíneo volumétrico en la arteria umbilical a partir de las 18 semanas del embarazo hasta el término del mismo documentando un incremento en el flujo conforme el embarazo progresaba, notando un incremento en el diámetro de la arteria umbilical hasta alcanzar una meseta alrededor de la semana 32-34 mientras los índices de resistencia y pulsatilidad así como el índice S/D disminuían a través del mismo <sup>7</sup>.

En el embarazo normal la circulación feto-placentaria actúa como un sistema de baja resistencia. Así las ondas de velocidad de flujo muestran un flujo continuo a través del ciclo cardíaco. Una impedancia al flujo sanguíneo umbilical anormalmente elevado (ejemplo índice S/D, flujo diastólico ausente o reverso) es un reflejo indirecto de patología placentaria, la cual es mayor en casos de flujo ausente y lo es aún más en caso de flujo reverso <sup>8</sup>.

La onda de velocidad de flujo de la arteria umbilical está primariamente determinada por la arquitectura vascular vellosa <sup>9</sup>. Una vez que las alteraciones en el área de intercambio vellosa se extienden, la resistencia al flujo sanguíneo placentario se incrementa causando una reducción en el flujo Doppler al final de la diástole. La ausencia o reversión de dicho flujo son las alteraciones más severas e indican una elevación significativa en la resistencia al flujo y pérdida del área de intercambio efectivo en la unidad feto/placentaria. Por lo tanto es de esperarse que la progresión de las alteraciones en el flujo Doppler condicionen una redistribución en el gasto cardíaco <sup>8</sup>, cause retardo en el crecimiento y desarrollo del feto <sup>10</sup> y deterioro en el equilibrio ácido-base <sup>11</sup>.

El uso de estudios Doppler de la arteria umbilical como modalidad de vigilancia fetal se basa en la premisa que una circulación placentaria insuficiente dará como resultado una evolución adversa del embarazo como RCIU, Asfixia fetal o mortalidad perinatal, y que dicha anomalía puede ser identificada con el uso de la ultrasonografía Doppler.

Un objetivo importante en la obstetricia actual es identificar aquellos fetos con RCIU con riesgo de incrementar su morbimortalidad. Tradicionalmente la vigilancia de estos fetos se centraba en evaluaciones ultrasonográficas seriadas de biometría fetal, volumen de líquido amniótico, y pruebas sin estrés (monitoreo cardiotocográfico) <sup>12</sup>.

Diversos estudios han establecido la relación entre una velocimetría Doppler en la arteria umbilical alterada y el mayor número de casos con RCIU, sin embargo ésta alteración en su forma más extrema esto es flujo diastólico ausente o reverso representa un grupo especial de fetos con una enfermedad mas severa que requiere de rápido diagnóstico, vigilancia estrecha y de manera frecuente intervención temprana. Para evaluar esta impresión Rochelson y cols. <sup>13</sup> estudiaron 161 pacientes con embarazos de "alto riesgo" (hipertensión inducida por el embarazo, hipertensión crónica, diabetes, trabajo de parto pretérmino y RCIU) entre 27 y 36 semanas de gestación encontrando en 15 de ellos ausencia de flujo diastólico en la arteria umbilical y cuando establecieron la comparación con fetos con flujo diastólico elevado (radio S/D  $\geq$  3) y con flujo diastólico < 3 encontraron una incidencia mas alta de RCIU (60% vs. 24% vs. 3.6%), hipertensión inducida por el embarazo (70% en pacientes con flujo diastólico ausente), cesáreas por sufrimiento fetal (75% para pacientes con flujo diastólico ausente), baja calificación de APGAR (63% vs. 18% vs. 8%) y admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) (100% vs. 55% vs. 27%). Concluyendo los autores que la presencia de flujo diastólico ausente en la arteria umbilical representa una condición única y severa que no puede ser identificada

por los medios de vigilancia fetal habituales requiriendo de estudio Doppler para su diagnóstico.

En 1991 Trudinger y cols.<sup>14</sup> Mediante estudio Doppler de arteria umbilical, estudiaron 2178 pacientes de más de 26 semanas de gestación y con feto único con factor obstétrico de riesgo (Sospecha de compromiso fetal, hipertensión, hemorragia anteparto, labor pretérmino, ruptura prematura de membranas, diabetes, incompatibilidad RH, pobre historia obstétrica, Lupus eritematoso sistémico y otros) en un período de 6 años. El índice S/D fue clasificado como sigue: normal < percentil 95, elevado percentil 95 a 99, alto percentil > 99 y flujo diastólico ausente. Los resultados fueron los siguientes: RCIU (18%, 38%, 60% y 81% respectivamente), APGAR  $\leq$  6 al minuto (20%, 27%, 33% y 68%), a los 5 minutos (4%, 8%, 11% y 27%), Admisión a UCIN (18%, 23%, 47% y 90%), muertes neonatales (1%, 2%, 3.7% y 17.7%). Concluyendo los autores que aquellos fetos con flujo arterial umbilical anormal fueron más pequeños y requirieron más cuidados intensivos independientemente de la edad gestacional.

En 1994 Valcamonico y cols.<sup>15</sup> Estudiaron 31 fetos con RCIU y flujo diastólico ausente o reverso en la arteria umbilical comparándolos con 40 fetos con RCIU con flujo diastólico detectable dividiendo éste último en dos grupos, uno con flujo normal y el otro con flujo diastólico reducido pero presente clasificándolos como sigue: flujo diastólico ausente, flujo reverso, flujo normal y flujo reducido pero presente y encontraron: Muerte intrauterina (12%, 20%, 0% y 0% respectivamente), mortalidad neonatal (19%, 20%, 12% y 4%), mortalidad perinatal (31%, 40%, 12% y 4%), mortalidad perinatal corregida (23%, 40%, 6% y 4%), Síndrome de dificultad respiratoria severa (0%, 50%, 0% y 6%), hemorragia intraventricular (11%, 50%, 0% y 19%). Veinte de los fetos del grupo de estudio que sobrevivieron el período neonatal fueron observados 18 meses en promedio y su evolución neurológica fue comparada con 26 neonatos de los dos grupos control observando un mayor riesgo de secuelas neurológicas permanentes (35% vs. 12%). Concluyendo los autores que aquellos fetos con RCIU con flujo

diastólico ausente o reverso en la arteria umbilical no solamente tienen un riesgo mayor de mortalidad perinatal sino también una mayor incidencia de de daño neurológico a largo plazo en comparación con fetos con RCIU con flujo diastólico presente.

En 1994 Karsdorp y cols.<sup>16</sup> En un estudio Colaborativo de 9 Centros Europeos, estudiaron 459 pacientes; 141 tenían hipertensión, 253 sospecha de RCIU y 65 RCIU e hipertensión. Encontraron flujo ausente y reverso en 245 casos (178 con flujo diastólico ausente y 67 con flujo reverso), mientras 214 mostraron flujo diastólico presente. Sus resultados los tabulan como sigue: flujo diastólico positivo, flujo diastólico ausente y flujo diastólico reverso. Muerte intrauterina (3%, 14% y 24%), admisión a UCIN (60%, 96% y 98%), Síndrome de dificultad respiratoria severa (3%, 17% y 41%), Hemorragia cerebral severa (1%, 9% y 35%), mortalidad perinatal (1%, 27% y 51%). El análisis de regresión logística demostró que aquellos embarazos complicados con RCIU e hipertensión tuvieron un riesgo (OR) mayor de presentar flujo diastólico ausente o reverso en comparación con aquellos embarazos con RCIU únicamente (OR 7.4 vs. 3.1). El OR para mortalidad perinatal en embarazos complicados con flujo diastólico ausente fue de 4.0 y de 10.6 en aquellos con flujo reverso en comparación con aquellos con flujo diastólico presente aún después del ajuste para edad gestacional. Concluyen los autores advirtiendo que aquellos embarazos complicados con RCIU y/o hipertensión deben ser vigilados mediante velocimetría Doppler con el objeto de detectar problemas uteroplacentarios lo más temprano posible.

Alfirevick y cols. En 1996<sup>17</sup> revisaron la literatura hasta ese momento disponible evaluando estudios no aleatorizados y aleatorizados de Doppler de arteria umbilical encontrando en el primero de los casos: 1. que el consenso general para la realización de este tipo de estudios en pacientes de "bajo riesgo" lo considera inadecuado para propósito de rastreo. 2. La relación entre estudio Doppler anormal y resultado perinatal adverso es mucho mas fuerte en mujeres de "alto riesgo", particularmente en caso de flujo diastólico ausente o reverso con una

sensibilidad para predecir muerte perinatal del 67%, con una especificidad del 98%, así mismo un feto con flujo diastólico ausente tiene 80 veces mas posibilidades de morir (IC 95% 36 N 177). En el segundo caso (estudios aleatorizados) la revisión de 7 ensayos clínicos mostró que existe una reducción del 38% en la mortalidad perinatal asociada con el uso del estudio, así mismo que no hubo un efecto demostrable sobre la morbilidad neonatal asociada con este y que hubo alguna evidencia de parto pretérmino mas frecuente con su uso. Concluyendo los autores que la evidencia es fuerte para recomendar el uso de este estudio en la vigilancia de pacientes con embarazo de "alto riesgo".

En un reporte de Cochrane (2000) Neilson y cols.<sup>18</sup> revisaron 11 estudios clínicos aleatorizados, controlados, con aproximadamente 7000 pacientes con embarazo de "alto riesgo". Aleatorizaron a las pacientes para realización de estudio Doppler o no como método de vigilancia. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: Aquellas pacientes con embarazo complicado por hipertensión o sospecha de RCIU se asociaron con una tendencia a reducir la mortalidad perinatal (OR 0.71, IC 95% 0.50 N 1.01), sin reportes de efectos perinatales adversos. Estos revisores concluyen que el uso de Doppler es probable que reduzca la tasa de muertes perinatales.

Como se menciona al principio, los fetos con RCIU tienen un riesgo aumentado para una evolución perinatal adversa. Sin embargo no todos los fetos con peso por debajo del percentil 10 han estado sujetos a un proceso patológico placentario que condicionó su falta de desarrollo, esto es muchos fetos son pequeños constitucionalmente y por lo tanto sanos. La diferenciación de estos fetos con aquellos patológicamente pequeños es uno de los objetivos importantes en Obstetricia. En el 2000 Baschat y Weiner. Evaluaron 308 fetos con peso estimado por USG debajo del percentil 10 o con circunferencia abdominal por debajo del percentil 2.5 para la edad gestacional. Se encontraron 138 fetos con índice S/D elevados (arriba del percentil 90 para la edad gestacional). Los estudios Doppler con estos valores se asociaron con valores de PH arterial y venoso mas bajos,

probabilidad aumentada de sufrimiento fetal intraparto, mas admisiones a la UCIN e incidencia mas alta de síndrome de dificultad respiratoria. Ningún feto con Doppler normal tuvo acidemia metabólica, así mismo la probabilidad de un diagnóstico falso positivo de RCIU fue presente en este tipo de pacientes. Igualmente otros investigadores han concluido que los fetos con RCIU con Doppler de arteria umbilical normal es probable que sean constitucionalmente pequeños.<sup>19</sup>

Mc Cowan y cols.<sup>20</sup> Sin embargo opinan de manera contraria al evaluar prospectivamente 186 fetos con RCIU encontrando que de todos aquellos con Doppler de arteria umbilical normal 49% tuvo bajo índice ponderal, 26% hipoglicemia y 35% requirió ingreso a UCIN, concluyendo los autores que fetos con RCIU con Doppler normal no tienen una evolución benigna.

Como puede observarse, la utilidad clínica de la velocimetría Doppler de la arteria umbilical ha venido ganando terreno como prueba de vigilancia fetal anteparto particularmente en fetos con RCIU, esto con el objeto de detectar oportunamente a aquellos fetos con riesgo elevado de presentar un evento perinatal adverso. Este riesgo se incrementa en relación directa a la severidad de la alteración del flujo feto-placentario manifestado éste como velocimetría Doppler con flujo reverso.

## II. JUSTIFICACION.

Los fetos con RCIU tienen un incremento en la morbilidad y mortalidad perinatal ya que la fisiopatología subyacente de esta condición los pone en riesgo de desarrollar hipoxemia, hipoxia, acidemia, muerte preparto y asfixia intraparto. La evaluación de la arteria umbilical mediante el estudio de la onda de velocidad de flujo en este grupo de fetos ha permitido detectar oportunamente dicho compromiso fetal al observar alteraciones en el flujo de dicho vaso. La

intervención oportuna ha demostrado reducir la morbi-mortalidad perinatal asociada con esta condición. En algunos Centros Hospitalarios, la vigilancia únicamente con Prueba sin estrés (PSS) y Perfil biofísico (PB) ha caído en desuso por sus bajos valores predictivos positivos. La presencia de flujo diastólico ausente o reverso parece ser la forma más severa de dicha alteración por lo que su presencia nos permitirá predecir un resultado perinatal adverso. Con estos antecedentes y ante la ausencia de estudios en nuestra población consideramos importante la realización del presente trabajo.

### III. PREGUNTA DE INVESTIGACION.

¿El flujo diastólico ausente o reverso en la evaluación Doppler de la arteria umbilical en fetos de 27 semanas de gestación o mayores con RCIU, se asocia con un aumento en la morbi-mortalidad perinatal comparados con aquellos fetos con igual diagnóstico pero con flujo diastólico presente?

### IV. HIPOTESIS.

La presencia de flujo diastólico ausente/reverso en la evaluación mediante Doppler de la arteria umbilical en fetos de 27 semanas de gestación o mayores con RCIU, se asocia con un RR de al menos 3 para cada una de las variables de desenlace en comparación con fetos de similares características pero flujo diastólico presente.

## V. OBJETIVOS.

- A. Identificar aquellos fetos con RCIU y Doppler de arteria umbilical con flujo diastólico ausente, reverso y presente.
- B. Calcular el RR e Intervalos de Confianza (IC) para cada una de las variables de desenlace de fetos con RCIU y Doppler de arteria umbilical con flujo diastólico ausente/reverso en comparación con aquellos fetos con RCIU y flujo diastólico presente.

## VI. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Cohorte retrolectiva.

## VII INTENSION CLINICA.

Curso clínico y pronóstico.

## VIII. DESCRIPCION Y OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES.

### A. Restricción en el Crecimiento Intrauterino (RCIU).

Definición conceptual. Peso fetal por debajo del percentil 10 para la edad gestacional <sup>22</sup>

Definición operacional. fetometría estimada por ultrasonido realizado en el Departamento de Medicina Fetal del INPer que muestra aplanamiento en las curvas de crecimiento, corroborado al nacimiento de acuerdo a las tablas de Jurado García.

Tipo de variable. Dicotómica.

Nivel de medición. Presente o ausente.

- B. Flujo diastólico ausente en la onda de velocidad de flujo de la arteria umbilical.

Definición conceptual. Espectro de la onda de velocidad de flujo de la arteria umbilical detectado mediante evaluación Doppler de dicho vaso en la que el flujo diastólico es cero, representando una alteración severa del flujo sanguíneo a ese nivel e indica elevación significativa en la resistencia del lecho vascular placentario.

Definición operacional. Espectro de la onda de velocidad de flujo de la arteria umbilical detectado mediante evaluación Doppler de dicho vaso en la que el flujo diastólico se encuentra en la línea de base, es decir ausente.

Tipo de variable. Dicotómica.

Nivel de medición. Presente o ausente.

- C. Flujo diastólico reverso en la onda de velocidad de flujo de la arteria umbilical.

Definición conceptual y operacional. Espectro de la onda de velocidad de flujo de la arteria umbilical detectado mediante evaluación Doppler de dicho vaso en la que el flujo diastólico se encuentra por debajo de la línea de base representando una alteración más severa del flujo sanguíneo a ese nivel e indica elevación significativa en la resistencia del lecho vascular placentario con pérdida del área efectiva de intercambio feto-materna.

Tipo de variable. Dicotómica.

Nivel de medición. Presente o ausente.

- D. Muerte neonatal.

Definición conceptual. Muerte del neonato en los primeros 28 días de vida.

Definición operacional. Muerte del neonato que cursó con RCIU en la población de estudio, en los primeros 28 días de vida.

Tipo de variable. Dicotómica.

Nivel de medición. Presente o ausente.

E. Calificación de APGAR.

Definición conceptual. Calificación que otorga el neonatólogo al nacimiento considerando los parámetros biofísicos: frecuencia cardíaca, tono, respuesta refleja, coloración y esfuerzo respiratorio al minuto y cinco minutos de vida.

Definición operacional. Calificación otorgada por el Servicio de Neonatología al momento del nacimiento estratificándose como menor a 7 y mayor o igual a 7, al minuto y cinco minutos de vida.

Tipo de variable. Dicotómica.

Nivel de medición. Menor a 7 y mayor o igual a 7.

F. Ingreso a UCIN.

Definición conceptual. Ingreso del Recién Nacido a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

Definición operacional. Ingreso del Recién Nacido de la Población estudiada a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales determinada por médicos del Servicio de Neonatología.

Tipo de variable. Dicotómica.

Nivel de medición. Si o No.

G. Días de estancia en UCIN.

Definición conceptual y operacional. Días de permanencia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Recién Nacido de la Población estudiada.

Tipo de variable. Cuantitativa discreta

Nivel de medición. Días completos.

#### H. Obito.

Definición conceptual. Muerte del feto después de las 20 semanas de gestación.

Definición operacional. Muerte del feto con RCIU después de las 27 semanas de gestación en la Población de estudio.

Tipo de variable. Dicotómica.

Nivel de medición. Presente o ausente.

#### I. Hemorragia Intraventricular.

Definición conceptual. Presencia de hemorragia a partir de la matriz germinal subependimaria con o sin ruptura posterior de un ventrículo <sup>21</sup>

Definición operacional. Presencia de hemorragia a partir de la matriz germinal subependimaria con o sin ruptura posterior de un ventrículo en Recién Nacidos con RCIU de la población de estudio, diagnosticada mediante ultrasonido transfontanelar, Tomografía axial computarizada o Resonancia Magnética por el Servicio de Neonatología, independientemente del estadio clínico.

Tipo de variable. Dicotómica.

Nivel de medición. Presente o ausente.

#### J. Sepsis neonatal.

Definición conceptual. Síndrome caracterizado por datos clínicos de infección sistémica, asociada o no a recuperación de un agente patógeno en sangre durante el primer mes de vida, pudiendo ser temprana cuando esto ocurre en los 3 primeros días de vida o tardía cuando ocurre a partir de estos 3 días <sup>21</sup>

Definición operacional. Presencia de este Síndrome en Recién Nacidos con RCIU de la población de estudio, diagnosticado por el Servicio de Neonatología.

Tipo de variable. Dicotómica.

Nivel de medición. Presente o ausente.

K. Hipoglicemia.

Definición conceptual. Glucosa sérica menor de 40 mg/dl. Detectada mediante estudio capilar y confirmada mediante estudio central en las primeras 24 hrs. De vida <sup>21</sup>

Definición operacional. Presencia de la característica mencionada en Recién Nacidos con RCIU de la población de estudio, diagnosticado por el Servicio de Neonatología.

Tipo de variable. Dicotómica.

Nivel de medición. Presente o ausente.

L. Enterocolitis necrosante.

Definición conceptual. Entidad neonatal severa, caracterizada por necrosis de la mucosa y transmucosa del intestino, principalmente Ileon y Colon, con y sin perforación <sup>21</sup>

Definición operacional. Presencia del Síndrome diagnosticado por el Servicio de Neonatología independientemente del estadio clínico.

Tipo de variable. Dicotómica.

Nivel de medición. Presente o ausente.

M. Displasia broncopulmonar.

Definición conceptual. Trastorno multifactorial secundario a lesión aguda o crónica pulmonar, con la necesidad imperiosa de ventilación, con cambios radiológicos clásicamente descritos por Northway y cuadro clínico definido basado en el trabajo respiratorio, la necesidad de oxígeno y la repercusión de la interacción cardiopulmonar <sup>21</sup>

Definición Operacional. Presencia del trastorno en Recién Nacidos con RCIU de la población de estudio, diagnosticada por el Servicio de Neonatología, independientemente del estadio clínico.

Tipo de Variable. Dicotómica.

Nivel de medición. Presente o ausente.

IX. TIPO DE MUESTREO.

No probabilístico de casos consecutivos.

X. CRITERIOS DE INCLUSION.

1. Expedientes de mujeres con embarazo mayor o igual a 27 semanas de gestación determinada ésta mediante fecha de última menstruación confiable o mediante Ultrasonido realizado antes de la semana 20 de gestación.
2. Feto con RCIU diagnosticado en el Departamento de Medicina Fetal del INPer, con control prenatal y resolución del embarazo en esta Institución, que además se haya realizado evaluación Doppler de arteria umbilical.
3. Expedientes de pacientes con embarazo con feto único.

XI. CRITERIOS DE EXCLUSION.

1. Se excluirán aquellos expedientes de pacientes o del recién nacido que no se encuentren disponible para su análisis.

XII. CRITERIOS DE NO INCLUSION.

1. Expedientes de pacientes con feto con alteraciones cromosómicas y/o estructurales.

### XIII. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Se revisaron las libretas de registro de estudios ultrasonográficos y pruebas sin estrés del Departamento de Medicina Materno Fetal del período comprendido del 1/o. de enero de 1998 al 15 de Julio del 2005, obteniéndose el nombre y número de registro de las pacientes con embarazo único de 27 semanas de gestación en adelante (determinada mediante fecha de última menstruación confiable o estudio ultrasonográfico realizado antes de las 20 semanas de gestación), con fetos con RCIU diagnosticado por médicos adscritos del Departamento de Medicina Fetal, considerándose la determinación ultrasonográfica del peso fetal por debajo del percentil 10 para la edad gestacional y que recibieron evaluación Doppler de la arteria umbilical. Se solicitaron al Archivo Clínico de la Institución los expedientes clínicos de las pacientes mencionadas y de sus Recién Nacidos tomándose de éstos los datos asentados en la hoja de recolección correspondiente (anexo 1), vaciándose éstos en una base de datos.

### XIV. TECNICA Y PROCEDIMIENTO.

Con la paciente en posición supina y habiéndose utilizado dos unidades de ultrasonido con sistema Doppler pulsado: Un equipo marca ATL HDI modelo Ultramarck 9 y el otro ATL HDI modelo 5000, laboratorios de tecnología avanzada, Bothell, WA, USA, con transductores convexos de 3.5 MHz se realizó fetometría y evaluación Doppler de la arteria umbilical como la técnica lo exige; en ausencia de movimientos respiratorios y fetales, así como de contracciones uterinas, en un asa libre de cordón y con el ángulo de incidencia lo mas cercano a 0 grados con un máximo de 30 grados y evaluando un mínimo de 3 ciclos cardíacos en 3 ocasiones. Se consideró el diagnóstico de RCIU cuando el resultado de las mediciones fetales habituales reportó un peso fetal estimado por debajo de la percentila 10 para la edad gestacional, se consideró como flujo diastólico presente

en el análisis espectral de la onda de velocidad de flujo cuando se observó éste evento, independientemente del resultado del índice S/D y como flujo diastólico ausente/reverso como se menciona en la descripción y operacionalización de esta variable.

#### XV. ASPECTOS ETICOS.

Debido a que se trata de un estudio en el que únicamente se revisarán expedientes, se considera que se trata de un estudio con riesgo menor al mínimo.

#### XVI. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se calculó el tamaño de la muestra considerando los resultados del estudio de Karsdorp et. al <sup>16</sup> y utilizando la fórmula:

$$N = Z^2 \frac{1 - \alpha / 2}{(\ln(1 - \varepsilon))^2} \left( \frac{1 - P1}{P1} + \frac{1 - P2}{P2} \right)$$

Para una seguridad del 95% y considerando un alfa unilateral se tomó:

$$Z^2 \frac{1 - \alpha / 2}{2} = 1.64$$

Se calculó P1 estimando un valor real de RR de 3

$$P1 = (RR) (P2)$$

Se obtuvo un Número de muestra de 88 pacientes por grupo utilizando los desenlaces Hemorragia intraventricular y Enterocolitis necrozante.

#### XVII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

1. Análisis descriptivo para definir las características de la población aplicando media y desviación estándar
2. Estadística analítica. Se elaboró una tabla de contingencia de 2 x 2 para cada una de las variables en estudio y se calculó su Riesgo Relativo (RR) así como su Intervalo de Confianza (IC).
3. Se calculó poder estadístico en virtud de no haber reunido el tamaño de muestra necesario.
4. Se realizó análisis de Regresión Logística considerando la edad gestacional al nacimiento como variable intercurrente.
5. Se aplicó Chi cuadrada (Mantel-Henzen) a aquellas variables donde no se pudo calcular RR.
6. Se realizó T student para diferencia de medias de muestras independientes.

## XVIII. RESULTADOS.

Se encontraron un total de 92 expedientes que reunieron los criterios de inclusión antes mencionados; 58 (63%) presentaron flujo diastólico positivo en el análisis espectral de la onda de velocidad de flujo (OVF) de la arteria umbilical, 30 (33%) flujo diastólico ausente y 4 (4%) flujo diastólico reverso. De igual manera se encontraron 5 expedientes comprendidos dentro de los criterios de no inclusión: 4 (10.5%) con OVF Ausente que presentaron Trisomía 21 y 1 (1.7%) con OVF Positivo que presentó Disgenesia Cerebral y Agenesia de Cuerpo Caloso. La mayor parte 87/89 (98%) de los embarazos se resolvieron por vía abdominal, los dos restantes mediante parto vaginal y correspondieron al grupo de flujo diastólico presente. Se excluyeron de éste análisis, la resolución del embarazo en los óbitos el cual fue vía vaginal. Para el análisis se consideraron dos grupos, uno con OVF con flujo diastólico presente y otro como OVF con flujo diastólico ausente/reverso. En la tabla 1 se anotan las características de las pacientes de acuerdo a los hallazgos de la OVF. La edad materna fue mayor en el grupo con flujo diastólico ausente/reverso en la OVF (32 Vs 28 años), El Índice de Masa Corporal (IMC) fue discretamente mayor para el mismo grupo de pacientes (28 Vs. 26.6) cayendo en el rango de sobrepeso, sin embargo hubo una mayor proporción de pacientes obesas ( $IMC \geq 30$ ), 10/34 (29%) en este grupo.

Los trastornos hipertensivos maternos se presentaron con mayor frecuencia en el grupo con OVF y flujo diastólico ausente/reverso (45% Vs. 19%), con 11/34 (32%) para preeclampsia, sin diferencia en cuanto a hipertensión crónica con 5% para cada grupo. En cuanto a la Historia obstétrica, las mujeres nulíparas presentaron con menor frecuencia OVF y flujo diastólico ausente/reverso (26% Vs. 53%), sin embargo en las múltiparas se observó lo contrario 76% para OVF ausente/reverso en comparación con aquellas con flujo presente 45%. En cuanto a la presencia de anhidramnios y oligohidramnios severo ocurrió con mayor frecuencia en el grupo con OVF y flujo diastólico ausente/reverso en comparación con el grupo con flujo diastólico presente (26% Vs. 3%) y (29% Vs. 20%) respectivamente.

En la tabla 2 se resumen la morbi-mortalidad perinatal de acuerdo a los resultados del análisis de la OVF de la arteria umbilical.

La edad gestacional promedio al momento del diagnóstico de RCIU y evaluación Doppler de la Arteria umbilical fue de 32.2 semanas para el grupo con flujo diastólico ausente/reverso y de 34.8 semanas para al grupo con flujo diastólico presente, con un promedio de 2 y 7 días respectivamente, del diagnóstico a la resolución del embarazo.

La edad gestacional promedio al nacimiento como podía esperarse fue mayor para el grupo con flujo diastólico presente (36.2 sem.) en comparación con el grupo con flujo diastólico ausente/reverso (33.4 sem.), con 15/34 (44%) con edad gestacional  $\leq$  33 semanas para este último grupo en comparación con 3/58 (5%) para el primer grupo mencionado, con 3/4 con flujo diastólico reverso con 30 semanas de edad gestacional. De la misma manera, el peso fetal promedio al diagnóstico, fue menor para el grupo con flujo diastólico ausente/reverso 1122 gr. contra 1738 gr. para el grupo con flujo diastólico presente, con 17/34 (50%) del primer grupo y 2/58 (3.4%) del segundo, pesando  $\leq$  1000grs.

Se presentaron 3 óbitos (9%) y una muerte neonatal temprana (3%) en el grupo con flujo diastólico ausente/reverso.

Ingresaron a la UCIN 18/34 (53%) y 5/58 (9%) de los Recién nacidos con flujo diastólico ausente/reverso y flujo diastólico presente respectivamente, RR 6.1 (IC 95% 2.9 - 12.9) con un promedio de estancia de 23 y 8 días respectivamente.

La presencia de hipoglucemia al nacimiento se presentó de manera más frecuente 18/34 (53%) en el grupo con flujo diastólico ausente/reverso y en 12/58 (21%) en el grupo contrario con un RR de 2.5 (IC 95% 1.5 - 4.1).

Ocurrió Hemorragia intraventricular (HIV) en 4/34 (12%) en el grupo con flujo diastólico ausente/reverso y en 1/57 (1.7%) en el otro grupo con un RR de 6.8 (IC 95% 1.1 - 41.7).

Se otorgó una calificación de APGAR  $<$  7 al minuto a 13/34 (38%) neonatos en el grupo con flujo diastólico ausente/reverso y a 10/58 (17%) neonatos del otro grupo con un RR de 2.2 (IC 95% 1.2 - 3.9), mientras que la calificación a los 5 minutos  $<$

7 ocurrió en 2/34 (6%) en el grupo con flujo diastólico ausente/reverso y ninguno en el grupo contrario.

Se presentaron 11 casos de Enterocolitis necrosante, todos ellos en el grupo con flujo diastólico ausente/reverso (32%) (5 grado I, 5 grado II y 1 grado III).

En cuanto a la presencia de Sepsis 18/34 (53%) ocurrieron en el grupo con flujo diastólico ausente/reverso, mientras 10/58 (17%) se presentaron en el grupo contrario obteniéndose un RR de 3 (IC 95% 1.7 - 5.1).

Se presentaron 5 casos (15%) de Displasia Broncopulmonar en el grupo con flujo diastólico ausente/reverso (2 con grado leve, 2 moderado y 1 severo).

Se realizó gasometría en sangre arterial de cordón umbilical al nacimiento de manera irregular: 18/34 (53%) del grupo con flujo diastólico ausente/reverso y 22/58 (38%) del grupo con flujo diastólico presente, obteniéndose los siguientes valores promedio; La oxemia para el primero de los mencionados fue de 8.7 mmHg (Rango 2.8 N 23.1 mmHg) y de 12.0 mmHg (Rango 3.1 N 23.7 mmHg) para el segundo, el pH fue de 7.18 (Rango 6.90 N 7.33) y 7.22 (Rango 6.95 N 7.36) respectivamente y el Déficit de base (DB) fue de -7.9 (Rango -2.0 - -14.2) y -6.3 (Rango -0.7 - -17.4) respectivamente. Del análisis de estos se estimó acidosis (Definido arbitrariamente como pH < 7.15 y/o DB > -10) e hipoxemia (definido arbitrariamente como pO<sub>2</sub> < 15 mmHg) en cada uno de los grupos obteniéndose acidosis en 6/18 (33.3%) en el grupo con flujo diastólico ausente/reverso y en 4/22 (18.2%) en el grupo con flujo diastólico presente e Hipoxemia en 16/18 (89%) para el primero y 17/22 (77%) para el segundo grupo.

Tabla 1. Características de las pacientes de acuerdo al análisis de la OVf de la arteria umbilical.

CARACTERISTICAS	PRESENTE ( N = 58 )	AUSENTE/REVERSO ( N = 34 )
EDAD MATERNA (Promedio ± DE )	28.08 ± 6.8 años	32 ± 5.9 años
NULIPARA No. (%)	32 (53%)	8 (26%)
MULTIPARA No. (%)	26 (45%)	26 (76%)
IMC (Promedio ± DE)	26.6 ± 4.9	28 ± 5.6
HIPERT. CRÓNICA ( % )	3 (5%)	2 (5%)
HASC/ EHIE § (%)	1 (1.7%)	3 (8.5%)
PREECLAMPSIA (%)	7 (12.3%)	11 (31.4%)
Otras complicaciones médicas asociadas a RCIU.ε (%)	5 (8.6%)	4 (11.8%)
Oligohidramnios severo en último USG. (%)	12 (21%)	10 (29%)
Anhidramnios en último USG (%)	2 (3%)	9 (26%)
Días transcurridos entre Dx. y Nacimiento (promedio)	7	2

§ Hipertensión arterial crónica / Hipertensión inducida por el embarazo.

ε Lupus eritematoso sistémico, Síndrome anticuerpos antifosfolípidos, Cardiopatía congénita cianógena, Diabetes mellitus I.

Tabla 2. Morbimortalidad perinatal de acuerdo al análisis de la OVF en la arteria umbilical.

MORBIMORTALIDAD	PRESENTE (N = 58)	AUS/REV (N = 34)	RR (IC 95%) Valor p
Edad Gest. al nacimiento Sem. (promedio $\pm$ DE) *	36.2 $\pm$ 2.1	33.6 $\pm$ 2.7	P < 0.001
Edad Gest. al diagnóstico USG RCIU sem. (promedio $\pm$ DE) *	34.8 $\pm$ 2.1	32.2 $\pm$ 2.9	P < 0.001
Peso fetal por USG al diagnóstico en gr. (promedio $\pm$ DE) *	1738 $\pm$ 388	1122 $\pm$ 475	P < 0.001
Hipoglucemia (%)	12 (21%)	18 (53%)	2.5 (1.5 - 4.1)
Sepsis (%)	10 (17%)	18 (53%)	3 (1.7 N 5.1)
Hemorragia intraventricular (%)	1 (1.7%)	4 (12%)	6.8(1.1 N 41.1)
Enterocolitis necrosante (%) **	0	11 (32%)	P < 0.001
Apgar < 7 al minuto (%)	10 (17%)	13 (38%)	2.2 (1.2 - 3.9)
Apgar < 7 a 5 minutos. (%) **	0	2 (6%)	NS
Ingreso a UCIN (%)	5 (9%)	18 (53%)	6.1(2.9 N 12.9)
Días estancia en UCIN (prom.) *	8	23	P < 0.03
Displasia Broncopulmonar (%) **	0	5 (14%)	P < 0.02
Mortalidad perinatal (%) **	0	4 (12%)	P < 0.01
Acidosis (pH < 7.15 y/o DB > -10)	4/22 (18%)	6/18 (33.3%)	
Hipoxemia	17/22 (77%)	16/18 (89%)	

\* T Student para diferencia de medias de muestras independientes.

\*\* Chi cuadrada (Mantel-Henzen).

En virtud de no haberse logrado el tamaño muestra necesario, se calculó Poder estadístico para cada una de las variables en estudio obteniéndose: para Sepsis neonatal un poder del 92%, para HIV del 83%, para Ingreso a la UCIN 99%, para hipoglucemia del 86% y para calificación de APGAR < 7 al minuto un poder de 60%; Estos resultados son satisfactorios excepto para APGAR < 7 al minuto. No fue posible estimar el RR e IC del resto de los desenlaces evaluados (ECN, APGAR < 7 a los 5 minutos, Mortalidad perinatal y Displasia broncopulmonar) calculándose diferencia de proporciones. Considerando a la Edad gestacional al nacimiento como variable intercurrente dada la asociación importante de la misma con varios de los desenlaces evaluados, se analizó mediante Regresión logística su participación en dichos eventos obteniéndose los resultados mostrados en la tabla No.3.

Tabla 3. Resultados del análisis mediante Regresión logística de los desenlaces ante OVF A/R después de su ajuste para la Edad gestacional al nacimiento.

DESENLACES	OR	IC (95%)
Hipoglucemia. *	3.2	(1.12 - 9)
Ingreso a UCIN. *	4.9	(1.2 - 19.3)
Sepsis.	2.0	(0.58 - 6.6)
HIV	0.40	(1.2 - 13.4)
Apgar < 7 al minuto.	1.0	(0.28 - 4.15)

\* Estadísticamente significativos.

## XIX DISCUSION.

Para que un feto alcance su potencial genético de desarrollo se requiere la participación de tres factores fundamentales: 1. El estado de salud fetal, 2. El estado de salud materna y 3. La función placentaria. Si alguno de estos se altera y es de magnitud suficiente el feto desarrollará RCIU, condición que los pondrá en grave riesgo de presentar alteraciones patológicas al nacimiento y aun en la vida adulta <sup>23 24</sup> motivo por el cual la detección y vigilancia de este grupo de fetos resulta de primordial importancia.

La RCIU como consecuencia de insuficiencia uteroplacentaria, es una causa importante de muerte perinatal, morbilidad neonatal y trastornos de salud a largo plazo. La disfunción uteroplacentaria progresiva condiciona falla respiratoria placentaria e hipoxemia fetal condicionando el desarrollo en el feto de mecanismos hemodinámicos compensatorios con redistribución del flujo sanguíneo a órganos vitales (cerebro, corazón y suprarrenales) a expensas del resto de los órganos de la economía. La duración de esta fase compensatoria es variable, en ocasiones con duración de semanas y aparentemente sin efectos deletéreos a corto plazo, sin embargo si la condición progresa dichos mecanismos compensatorios alcanzan su límite apareciendo disfunción miocárdica poniendo al feto en grave riesgo de muerte.

La evaluación mediante la técnica de Doppler de los vasos maternos (Art. Uterinas) y fetales (Art. Umbilical, Cerebral media, vena umbilical, etc) ha sido sujeto de múltiples estudios, validándose en la mayor parte de ellos su utilidad, principalmente en los fetos con RCIU de origen placentario en quienes teóricamente la intervención puede mejorar las condiciones neonatales. Es a través de estos estudios como se ha definido esta técnica de vigilancia fetal como el método idóneo para este grupo de pacientes, tratando de identificar a aquellos fetos cuyo riesgo de muerte antenatal y disfunción orgánica irreversible en caso de continuar el embarazo, sobrepase los riesgos del nacimiento pretérmino

Salafia et al. <sup>6</sup> Documentaron hiperplasia de la túnica media y disminución de la luz vascular en 90% de las vellosidades madre de 54 placentas obtenidas de

embarazos complicados con RCIU y OVF A/R con peso del neonato por debajo de la percentila 10.

Morrow et al.<sup>31</sup> En un estudio experimental en fetos de ovejas demostraron que la aparición de OVF Ausente o aún reverso, puede ocurrir cuando el 60 - 70% del árbol vascular veloso ha sido dañado.

En el presente trabajo nosotros estudiamos la relación entre alteraciones cualitativas en la OVF de la arteria umbilical y desenlace perinatal adverso en fetos con RCIU tratando de identificar a aquellos fetos con alteración placentaria que influye sobre su potencial genético de crecimiento y diferenciarlos de aquellos cuyo mismo potencial limitó su crecimiento.

En el estudio encontramos que la participación los trastornos hipertensivos fue mayor en el grupo con OVF A/R (59%) en comparación al grupo con OVF con flujo diastólico presente (OVF P) (27%), resultados que están de acuerdo con varios estudios<sup>15 20 25</sup>. Aunque el mecanismo preciso se esta investigando, se sabe que en la Enfermedad hipertensiva la formación incrementada de nudos sinciales parecen indicar envejecimiento placentario y apoptosis, favoreciéndose el desarrollo de infartos, obliteración de vellosidades y fibrosis de las mismas, incrementándose de esta manera la resistencia vascular a este nivel desarrollándose la cascada de eventos que llevan al feto a presentar RCIU.

Se sabe que la disminución de líquido amniótico es una de las manifestaciones de hipoxia fetal crónica y que esta condición se presenta por deterioro de la función placentaria llevando al feto a desarrollar una serie de cambios circulatorios adaptativos, incrementando el flujo sanguíneo a órganos vitales (cerebro, corazón y suprarrenales) y disminuyéndolo al resto de los órganos de la economía entre ellos los riñones. Hecher et al. Evaluaron 110 embarazos únicos complicados con RCIU diagnosticado después de las 24 semanas y encontraron que el volumen de líquido amniótico y el espectro de la arteria umbilical fueron las primeras variables en hacerse anormales, seguido por deterioro del flujo a nivel de la arteria cerebral media, aorta, variabilidad a corto plazo, ductus venoso y vena cava inferior. En nuestro estudio observamos oligohidramnios severo y

anhidramnios en una mayor proporción de embarazos complicados con RCIU y OVF A/R de manera semejante a lo observado por Berkowitz y cols.<sup>25</sup>

Un cuerpo importante de evidencias<sup>13 14 16</sup> entre otros, ha demostrado que la mortalidad perinatal es elevada (28%) en embarazos complicados con RCIU y OVF A/R. En nuestro estudio fue del 12%, semejante al reportado por Zelop et al. y Kurkinem-Raty et al.<sup>26 27</sup> quienes reportan 9%. La diferencia observada entre nuestro estudio y los primeros mencionados posiblemente estriba en las poblaciones estudiadas; mientras en nuestro caso la población estudiada fue heterogénea mezclando pacientes sanas, hipertensas, diabéticas etc., en los estudios mencionados la población fue seleccionada, considerándose como en el caso de Karsdorp et al.<sup>16</sup> únicamente a pacientes con Hipertensión y RCIU.

La hipoglicemia al nacimiento también se ha asociado a alteraciones en la función placentaria motivo por el cual algunos autores<sup>16 20</sup> han considerado su inclusión en la evaluación de la morbilidad neonatal asociada a esta condición. En nuestro estudio los resultados obtenidos son semejantes a los presentados por dichos autores aún después del ajuste por edad gestacional, aunque el incremento en el riesgo es más modesto en los estudios mencionados: RR. 1.5 (IC 95% 1.0 - 2.2) y 1.76 (IC 95% 1.19 - 2.65) respectivamente, que en el nuestro.

La Sepsis neonatal no ha sido evaluada como desenlace en estos pacientes, sin embargo nosotros consideramos que el Sistema Inmunológico es igualmente lábil al proceso hipóxico crónico, así mismo las diversas intervenciones a que son sujetos (intubación, cateterización de vasos umbilicales y hospitalización prolongada entre otros) incrementan el riesgo de dicha complicación. En nuestro estudio se observó que aunque el RR fue significativo clínicamente, al realizar el ajuste por edad gestacional no se demostró este, probablemente por el número reducido de pacientes estudiados.

La hemorragia cerebral ha sido evaluada por diversos autores<sup>15 16 20</sup> observándose esta complicación entre el 3 y 26% de los neonatos después del diagnóstico de OVF A/R. Karsdorp et al.<sup>16</sup> reportó que esta entidad se presentó en un número significativo de neonatos con el factor de riesgo presente (26%) en comparación con el (5%) sin este factor de riesgo, efecto que permaneció aún

después de corrección para la edad gestacional. Los resultados de nuestro estudio coinciden con los observados por Valcamonico et al.<sup>15</sup> y Muller et al.<sup>28</sup> (11 y 13% respectivamente). En nuestro caso aunque el RR fue clínicamente significativo, al corregir para edad gestacional su significancia se perdió, probablemente por la falta de muestra. Sin embargo, no todos los grupos han encontrado esta asociación; Malcolm et al.<sup>29</sup> reportó en su estudio que dicho desenlace fue el mismo (13.3%) en el grupo con OVF A y en el grupo control lo cual esta de acuerdo con lo reportado por Mc. Cowan et al.<sup>20</sup> quienes no encontraron incremento significativo del mencionado desenlace.

Considerando la redistribución de gasto cardíaco secundario a la hipoxia crónica, en la que otro de los órganos afectados es el tracto digestivo, diversos autores han estudiado a la Enterocolitis necrotizante como desenlace en embarazos afectados por OVF A/R en la arteria umbilical con resultados variables; Karsdorp et al.<sup>16</sup> encontraron esta complicación en el 6% de los embarazos con este factor de riesgo contra el 3% en el grupo con OVF P, mientras Malcolm et al.<sup>29</sup> Reportó este evento en el 53% de los fetos sujetos al factor de riesgo contra el 6% observado en el grupo control, asociación que pareció ser independiente de prematuridad, RCIU y asfixia perinatal, sin embargo Valcamonico et al.<sup>15</sup> no encontraron relación alguna probablemente porque el número de pacientes fue pequeño (46 pacientes en total: 26 con OVF P y 20 con OVF A/R). En nuestro estudio se observó este desenlace en el 31% de los fetos con OVF A/R y en ninguno de aquellos con OVF P observándose de manera clara que fetos con RCIU y OVF A/R tienen un riesgo importante de presentar dicho desenlace.

La Displasia broncopulmonar, ha sido también considerada dentro de la morbilidad temprana asociada a alteraciones en el flujo Doppler de la arteria umbilical y Eronen et al.<sup>30</sup> Reportaron que dicha entidad se presentó de manera mas frecuente en neonatos con el factor de riesgo (32%) que en sujetos control (5%), por otro lado Muller et al.<sup>28</sup> Reportó su presencia en el 13% de los neonatos con OVF A/R, resultado éste semejante al observado en nuestro estudio, aunque no se pudo evaluar la participación de la edad gestacional.

Una evaluación indirecta de morbilidad es el Ingreso del neonato a la UCIN. Varios estudios han demostrado de manera fehaciente la asociación entre RCIU y OVF A/R con dicho marcador de morbilidad. Karsdorp et al. <sup>16</sup> Reportaron que 97% de aquellos neonatos expuestos al factor de riesgo contra 60% sin tal factor ingresaron a la UCIN, de igual manera Trudinger et al. <sup>14</sup> Demostraron tal asociación con 90% para OVF A/R y 30% para OVF P siendo significativo aún después del ajuste para edad gestacional. En el presente estudio nosotros también encontramos esta asociación siendo clínicamente significativa aún después del ajuste para edad gestacional. De igual manera el promedio de estancia en dicha Unidad fue estadísticamente significativo en el estudio mencionado y en el nuestro.

Por lo que respecta a la evaluación de Apgar al minuto, el estudio de Trudinger et al. <sup>14</sup> Estudiando un total de 96 pacientes con OVF A/R. Reportó este desenlace en 68% de neonatos expuestos a OVF A/R en comparación con 27% para neonatos con OVF normal, siendo significativo después de ajuste por edad gestacional. En nuestro estudio aunque el RR estimado fue significativo, después del ajuste por edad gestacional ya no lo fue, esto probablemente debido al reducido número de pacientes en nuestro estudio.

En relación a los resultados del análisis gasométrico de sangre del cordón umbilical al nacimiento. Aunque los resultados manifiestan la tendencia clara de asociación entre OVF A/R y morbilidad neonatal, de igual modo al manifestado por Nicolaides <sup>35</sup> y Weiner <sup>36</sup>, no es posible sacar conclusiones por la irregularidad con que fueron determinados.

En cuanto a las alteraciones cromosómicas detectadas en nuestro estudio las cuales correspondieron al grupo con OVF A/R (10%) fueron semejantes al (11%) obtenido por Snidjers et al. <sup>37</sup> por lo cual puede sugerirse proponer a la paciente la realización de amniocentesis citogenética.

## XX. CONCLUSIONES.

La vigilancia de embarazos considerados de alto riesgo para el desarrollo de RCIU secundario a Insuficiencia placentaria (HASC, HASC/preeclampsia sobreadregada, enfermedades de la Colágena y Diabetes Mellitus pregestacional) debe realizarse utilizando biometría fetal, determinación de líquido amniótico y Doppler de vasos fetales (Arteria umbilical, cerebral media, ductus venoso y vena umbilical).

Está plenamente demostrado que la vigilancia de embarazos de alto riesgo mediante ultrasonido Doppler de los vasos fetales, reduce de manera importante la mortalidad perinatal, sin embargo como puede apreciarse en los reportes de la literatura, hay resultados contradictorios en cuanto a asociación OVF A/R en arteria umbilical e incremento en la morbilidad neonatal, considerando la prematuréz un factor importante en el desenlace de éstos pacientes. Como puede apreciarse nuestro trabajo robustece la asociación de OVF A/R con el incremento en dicha morbilidad.

Del presente estudio se desprende, que si bien los resultados obtenidos son estadísticamente significativos, únicamente hipoglicemia e ingreso a la UCIN demostraron ser significativos aún después del ajuste para edad gestacional al nacimiento. Sin embargo los resultados obtenidos en la evaluación de ECN, Mortalidad perinatal (óbitos y muerte neonatal) y días de estancia en la UCIN sugieren fuertemente que la presencia de alteraciones cualitativas en la OVF influyen de manera importante en la morbilidad y mortalidad perinatal, cabe agregar que la resolución del embarazo en casi la totalidad de los grupos estudiados (98%) fue mediante Cesárea por lo que no hubo un factor estresante condicionado por el trabajo de parto que pudiese haber influido en los desenlaces evaluados. Por consiguiente se sugiere que la vigilancia y manejo de este tipo de pacientes se lleve a cabo mediante Doppler de arteria umbilical pero no esperando que las alteraciones cualitativas en la OVF se presenten sino por conducto de la evaluación semicuantitativa de la misma, debiendo considerar en el manejo la edad gestacional y la morbi-mortalidad con esta asociada.

Considerando que la presencia de alteraciones cualitativas en la OVF en la arteria umbilical representa el extremo del espectro de la enfermedad, la tendencia actual es realizar determinaciones semicuantitativas de la OVF (Índice de Pulsatilidad e Índice de Resistencia), con el objeto de detectar la enfermedad en etapas tempranas a fin de implementar el manejo y vigilancia correspondiente <sup>32 33</sup>.

El Colegio Real de Ginecología y Obstetricia en sus guías actuales sugiere que si se diagnostica OVF A/R después de las 34 semanas, la interrupción del embarazo debe considerarse, sin embargo en embarazos de menor edad gestacional la controversia inicia y la tendencia actual es la vigilancia mediante la misma técnica Doppler de la arteria cerebral media, vena cava inferior y ductus venoso, aunque hasta el momento no se ha demostrado plenamente su utilidad <sup>34</sup>.

## XXI. REFERENCIAS.

- <sup>1</sup> Sarmandal P, Grant JM. Effectiveness of ultrasound determination of fetal abdominal circumference and fetal ponderal index in the diagnosis of asymmetrical growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 118-23.
- <sup>2</sup> Baschat A, Weiner CP. Umbilical artery doppler screening for detection of small fetos in need of antepartum surveillance.
- <sup>3</sup> Giles WB, Trudinger BJ, Baird PJ. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92:31.
- <sup>4</sup> Mc Cowan LM, Mullen BM, Ritchie K. Umbilical artery flow waveforms and the placental vascular bed. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 900-2.
- <sup>5</sup> Krebs C, Macara LM, Leisser R, Bowman AW, Creer IA, Kingdom JCP. Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the terminal villous tree. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1534.
- <sup>6</sup> Salafia MC, Pezzullo JC, Minior VK, Diván MY. Placental pathology of absent and reversed end-diastolic flow in Growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 830.
- <sup>7</sup> Goldkrank JW, Moore DH, Lentz SU, et al. Volumetric flow in the umbilical artery: Normative data. *J Matern Fetal Med* 2000; 9: 224-28.
- <sup>8</sup> Al Ghazali W, Chita SK, Chapman MG, Allan LD, Evidence of redistribution of cardiac output in asymmetrical growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 697-704.
- <sup>9</sup> Kingdom JC, Burrell SJ, Kaufman P. Pathology and clinical implications of abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 271-86.
- <sup>10</sup> Mc Cowan LM, Erskine LA, Ritchie K. Umbilical artery doppler blood flow studies in the preterm, small for gestational age fetos. *Am J. Obstet Gynecol* 1987; 156: 655-59.

- <sup>11</sup> Weiner CP. The relationship between the umbilical artery systolic/diastolic ratio and umbilical blood gas measurements in specimens obtained by cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1198-1202.
- <sup>12</sup> Seeds JW. Impaired fetal growth: Ultrasonic evaluation and clinical management. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 577.
- <sup>13</sup> Rochelson BL, Schulman H, Fleischer A, et al. The clinical significance of doppler umbilical artery velocimetry in the small for gestational age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1223.
- <sup>14</sup> Trudinger BJ, Cook CM, Giles WB, NG S, Fonf E, Connelly A y Wilcox W. Fetal umbilical artery velocity waveforms and subsequent neonatal outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 378-84.
- <sup>15</sup> Valcamonico A, Danti L, Frusca T, Soregaroli M, Zucca S, et al. Absent end-diastolic velocity in umbilical artery: Risk of neonatal morbidity and brain damage. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 796.
- <sup>16</sup> Karsdorp VHM, Van Vugth JM, Van Geijn, Kostense PJ, et al. Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. *Lancet* 1994; 344:1664-68.
- <sup>17</sup> Alfirevick Z, Neilson JP. The current status of doppler sonography in obstetrics. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996; 8: 114.
- <sup>18</sup> Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high-risk pregnancies (Cochrane Review), in the Cochrane Library, issue 4, 2000. Oxford; Update Software.
- <sup>19</sup> Divon MY, Ferber A. Umbilical Artery Doppler Velocimetry An Update. *Sem in Perinat* 2001; 25: 44.
- <sup>20</sup> Mc Cowan LM, Harding JE, Stewart AW. Umbilical artery Doppler studies in small for gestational age babies reflect disease severity. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 916.
- <sup>21</sup> Varios. Normas y procedimientos de Neonatología. Ediciones médicas del INPer. México 1998.
22. Galan HL, Ferrazzi E, Hobbins JC. Intrauterine growth restriction (IUGR): biometric and Doppler assessment. *Prenat Diagn* 2002; 22: 331-37.

- <sup>23</sup> Schreuder AM, Mc Donnell M, Gaffney G, et al. Outcome at school age following antenatal detection of absent or reversed end diastolic flow in the umbilical artery. Arch. Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002; 86: F108-114.
- <sup>24</sup> Barker DJ. Fetal growth and adult disease. Br J Obstet Gynaecol 1992;99: 275-276.
- <sup>25</sup> Berkowitz GS, Mehalek KE, Chitkara U, Rosenberg J, et al. Doppler umbilical velocimetry in the prediction of adverse outcome in pregnancies at risk for intrauterine growth retardation. Obstet Gynecol 1988; 71: 742-46.
- 26 Zelop CM, Richardson DK, Heffner LJ. Outcomes of severely abnormal umbilical artery Doppler velocimetry in structurally normal singleton fetuses. Obstet Gynecol 1996; 87: 434-38.
- 27 Kurkinen-Raty M, Kivela A, Jouppila P. The clinical significance of an absent end-diastolic velocity in the umbilical artery detected before the 34 week of pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1997; 76: 398-404.
- 28 Muller T, Nanan R, Rehn M, Kristen P, Dietl J. Arterial and ductus venosus Doppler in fetuses with absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery: correlation with short-term perinatal outcome. Acta Obstet Gynecol Scand 2002; 81: 860-66.
- 29 Malcolm G, Ellwood D, Devonald K, Beilby R, Henderson-Smart D. Absent or reversed end diastolic flow velocity in the umbilical artery and necrotising enterocolitis. Arch Dis Child 1991; 66: 805-07.
- 30 Eronen M, Kari A, Pesonem E, Kaaja R, Wallgren EI, Hallman M. Value of absent or retrograde end-diastolic flow in fetal aorta and umbilical artery as a predictor of perinatal outcome in pregnancy induced hypertension. Acta paediatric 1993; 82: 919-24.
- 31 Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, et al. Effect of placental embolization on the umbilical artery velocity waveform in fetal sheep. Am J Obstet Gynecol 1989; 161:1055-60.
- 32 Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, et al. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 198-206.

33. Baschat AA, Galan HL, Bhide A, et al. Viability in early onset IURG: is it time to reconsider intervention thresholds? *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: S216.
- 34 GRIT Study Group. A randomised trial timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 1-6.
- 35 Nicolaides KH, Bilardo CM, Soothill PW, Campbell S. Absence of end diastolic frequencies in the umbilical artery: a sign of fetal hypoxia and acidosis. *Br Med J* 1988; 297: 1026-27.
- 36 Weiner CP. The relationship between the umbilical artery systolic/diastolic ratio and umbilical blood gas measurements in specimens obtained by cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1198-202.
- 37 Snidjers RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 547-55.