



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**Instituto Nacional de Perinatología**

**Isidro Espinosa de los Reyes**

**ANÁLISIS DEL DUCTO VENOSO COMO MARCADOR ÚNICO PARA  
TAMIZAJE DE CROMOSOMOPATÍAS Y CARDIOPATÍAS Y CREACIÓN  
DE VALORES DE REFERENCIA**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL**

**PRESENTA:**

**DR. YÁDER ANTONIO PALMA VILLANUEVA**

**DR. MARIO E. GUZMÁN HUERTA  
JEFE DE DEPARTAMENTO MEDICINA MATERNO FETAL  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN**

**MÉXICO, DF. 2012**



INPer IER



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.

# **AUTORIZACIÓN DE TESIS**

**ANÁLISIS DEL DUCTO VENOSO COMO MARCADOR ÚNICO DE  
CROMOSOMOPATÍA Y CARDIOPATÍA Y CREACIÓN DE VALORES DE  
REFERENCIA**

---

**Dra. Viridiana Gorbea Chávez  
Directora de enseñanza  
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa De Los Reyes**

---

**Dr. Mario Estanislao Guzmán Huerta  
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Materno Fetal  
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes**

---

**Dr. Mario Estanislao Guzmán Huerta  
Director de tesis  
Instituto Nacional De Perinatología Isidro Espinosa De Los Reyes**

## **DEDICATORIA:**

A **Dios Padre**, quien me acompaña en cada momento de mi existencia y es la luz que guía mis pasos en esta travesía de la vida.

A **mi esposa Blanca Eniv y a mi hija Ana Sofía**, quienes aceptaron vivir conmigo toda esta experiencia inolvidable y son motivo suficiente para dar lo mejor de mí a cada momento de mi vida.

A **mis padres, Yáder y Lylleam**, quienes depositaron toda su confianza en mí, sabiendo que la semilla que plantaron en este mundo, algún día daría buenos frutos.

## **AGRADECIMIENTOS:**

**A mis maestros:** Dres. Mario Guzmán, Berenice Velázquez, Sandra Acevedo, Jesús Benavides, Manuel Gallardo, Lisbeth Camargo y José Ramírez Calvo, quienes me enseñaron sobre todo que el esfuerzo máximo lleva indudablemente al éxito.

**A mis hermanos, Héctor Alejandro y Lylleam Soledad,** por todo su apoyo incondicional y palabras de aliento.

**A mis compañeros de estudio,** con quienes compartí momentos inolvidables durante estos dos años, con la satisfacción de haber aprendido juntos que el secreto del éxito es desearlo con todas tus fuerzas y que la mejor manera de prepararse para el futuro es vivir a plenitud el presente

## INDICE

<b>Resumen</b>	<b>1</b>
<b>Abstract</b>	<b>3</b>
<b>Introducción</b>	<b>5</b>
<b>Material y métodos</b>	<b>7</b>
<b>Resultados</b>	<b>11</b>
<b>Discusión</b>	<b>14</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>19</b>
<b>Referencias Bibliograficas</b>	<b>20</b>
<b>Cuadros</b>	<b>24</b>
<b>Figuras</b>	<b>28</b>

## RESUMEN

**Objetivo:** Elaborar curva de valores de referencia para el índice de pulsatilidad del ducto venoso entre las 11 a 13<sup>+6</sup> semanas de gestación para población mexicana y evaluar la eficacia de estos valores para la detección de cardiopatías y cromosomopatías en primer trimestre en la unidad de investigación de medicina materno fetal del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

**Materiales y métodos:** El presente estudio se realizó en la unidad de investigación de Medicina Materno Fetal (UNIMEF) del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes del mes de octubre del 2006 a marzo del 2011. Se seleccionaron fetos evaluados durante el tamizaje de primer trimestre que no tuvieran cromosomopatía y/ cardiopatías durante el embarazo actual. Se les realizó medición del IP del ducto venoso conforme los lineamientos descritos por la Fetal Medicine Foundation por personal calificado y luego se construyeron las tablas de valores de referencia según el método descrito por Royston, Altman y Chity. Estos valores luego fueron utilizados para evaluar la eficacia del IP del ducto venoso para el diagnóstico de cardiopatía y cromosomopatía.

**Resultados:** Se incluyeron para la realización de valores de referencia a un total de 3566 embarazadas de las 11 a 13<sup>+6</sup> semanas de gestación. El modelo de ajuste utilizado para el cálculo de la media fue lineal, el modelo seleccionado para el modelaje de los residuales para el cálculo de la desviación estándar fue lineal. Los valores del índice de pulsatilidad del ducto venoso tienden a disminuir conforme avanza la gestación de manera lineal. La sensibilidad de estos valores de referencia para la detección de cardiopatías en primer trimestre fue del 44.4%, especificidad

de 69.3%, VPP 0.72% y VPN 99.75%. Para cromosomopatías la sensibilidad encontrada fue del 60%, especificidad 69.37%, VPP 0.81% y VPN 99.75%.

**Conclusiones:** Se observó que al crear nuestros valores de referencia para el IP del Ducto Venoso en primer trimestre el valor del índice de pulsatilidad en el primer trimestre disminuye conforme avanza la edad estacional, y esta disminución tiene un comportamiento lineal. Los resultados de sensibilidad, especificidad y valores predictivos para la detección de cardiopatías y aneuploidías por medio del índice de pulsatilidad del ducto venoso en primer trimestre sugieren que puede ser un marcador útil para la evaluación del riesgo de estas patologías, con la ventaja de ser un marcador cuantitativo y menos dependiente de la subjetividad del operador

**Palabras claves:** índice de pulsatilidad, cardiopatía, cromosomopatía, regresión polinomial, valores de referencia.

**Abreviaciones:** IP: índice de pulsatilidad DV: ducto venoso. SDG: semanas de gestación. P5: percentil 5. P95 percentil 95. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo

## **ABSTRACT**

**Objective:** Construction of reference values for the pulsatility index of ductus venosus between 11 and 13<sup>+6</sup> weeks of gestation for Mexican population and to evaluate effectiveness of these values for detection of congenital heart disease and chromosomopathies in first trimester in the Fetal Maternal Medicine Research Unit of the National Institute of Perinatology Isidro Espinosa De Los Reyes.

**Methods:** The present study was performed in the Fetal Maternal Medicine Research Unit (UNIMEF) of the National Institute Of Perinatology during the period between october 2006 and march 2011. Fetuses who had no chromosomopathies and/or cardiopaties in the current pregnancy was selected during the first trimester screening for aneuploidies. Measures were performed of ductus venosus pulsatility index following the guidelines described by The Fetal Medicine Foundation for qualified personnel and then were constructed tables of reference values according to the method described by Royston, Altman and Chity. These values then were used to evaluate the efficiency of de ductus venosus pulsatility index for the diagnosis of chromosomal abnormalities and congenital heart disease.

**Results:** A total of 3,566 pregnant women between 11 and 13<sup>+6</sup> weeks of gestation were included for the realization of reference values. The adjustment model used to calculate the average was linear, the model selected for the modeling of the residuals to calculate the standard deviation was linear. The values of pulsatility index of ductus venosus tend to decrease with advancing gestation in a linear fashion. The sensitivity of these values for the detection of congenital heart disease in first trimester was 44.4%, specificity of 69.3% PPV 0.72% and NPV 99.75%. For

chromosomopathies sensitivity found was 60%, specificity 69.37%, PPV 0.81% and NPV 99,75%.

**Conclusions:** It was noted that by creating our reference values for ductus venosus IP in the first trimester the value of the pulsatility index decreased with advancing gestational age, and this decrease has a linear behavior. The overall sensitivity, specificity and predictive values for detection of congenital heart disease and aneuploidy by the pulsatility index of ductus venosus in the first trimester suggest it may be a useful marker for risk assessment of these pathologies, with the advantage of being a quantitative marker and less dependent on operator subjectivity

Key words: pulsatility index, congenital heart disease, chromosomopathie, polynomial regression, reference values

Abbreviations: IP: pulsatility index DV: ductus venosus. SDG: weeks of gestation. P5: 5 percentile. P95: 95 percentile. VPP: positive predictive value. VPN: negative predictive value

## INTRODUCCION

El ducto venoso es uno de los vasos más importantes de la circulación, forma uno de los tres cortocircuitos fisiológicos que funcionan durante la vida fetal, siendo el encargado de transportar sangre oxigenada proveniente de la vena umbilical directamente a vena cava inferior y de esta a la aurícula derecha, de donde a través del agujero oval se integra a la circulación cardiaca izquierda, irrigando órganos privilegiados por cumplir funciones vitales para la supervivencia como son el cerebro y el propio corazón<sup>1-5</sup>. El ducto venoso presenta características anatómicas y funcionales particulares que resaltan su importancia dentro del sistema circulatorio fetal: Su ubicación anatómica entre la vena umbilical y vena cava inferior, en dirección paralela con las venas hepáticas, es esencial para establecer la interrelación entre estos vasos al distribuir la sangre proveniente de vena umbilical en situaciones normales y los cambios en esta distribución ante situaciones de stress fetal, principalmente hipoxemia<sup>3,6</sup>. La forma de trompeta, estrecha en su inicio que luego se va ensanchando a medida que se acerca a su desembocadura en la vena cava inferior que le permite establecer una zona de flujo de alta velocidad, dado por la diferencia en el diámetro entre el ducto (0.5-2.0 mm) en relación a la vena umbilical (3-7 mm)<sup>7,8</sup>. Tiene características histológicas particulares como son la presencia de una condensación de fibras elásticas que condiciona un estrechamiento en la entrada con flujo turbulento, el cual se puede identificar por medio del ultrasonido Doppler color como una zona de aliasing que ha sido útil para identificar el vaso y como punto de referencia para realizar las mediciones de las ondas de flujo<sup>9,4</sup>.

El desarrollo de la técnica Doppler y su uso en el estudio de la circulación fetal ha permitido el estudio del ducto venoso de forma no invasiva tanto en fetos sanos

como enfermos. Su cercanía y comunicación con el corazón, específicamente con aurícula derecha condicionan que la onda de velocidad de flujo se modifique en función del ciclo cardíaco<sup>10</sup> y a su vez que esta se modifique cuando existen afectaciones cardíacas tanto funcionales como estructurales<sup>5</sup>

Diversos autores han realizado estudios acerca de la utilidad del ducto venoso para la detección de cardiopatías en primer trimestre<sup>11-17</sup>, así como el desempeño del marcador como método diagnóstico de cromosomopatías en primer trimestre tanto solo, como marcador aislado<sup>9,15, 18,30,31</sup>

En cuanto a la reproducibilidad de la medición de la onda de velocidad de flujo del ducto venoso, que ha sido una preocupación por parte de los investigadores dado su pequeño tamaño a esta edad gestacional, la cercanía de otros vasos que pueden contaminar la muestra y movimientos tanto por parte materna como del feto, hay estudios que comprueban que personal entrenado en la realización de este estudio lo puede realizar con valores aceptables de reproducibilidad, lo que indica que la prueba se puede utilizar en la práctica clínica<sup>18</sup>.

A la fecha se han publicado varias tablas de valores de referencia para el IP del ducto venoso<sup>19-23</sup> tanto para primer como segundo trimestre, sin embargo para Latinoamérica no existen valores de referencia publicados que nos permitan comparar los resultados obtenidos durante el tamizaje de primer trimestre para evaluar el índice de pulsatilidad de ducto venosos como herramienta para la detección de cromosomopatías y cardiopatías.

## MATERIAL Y METODOS

El estudio se llevó a cabo en la Unidad de Investigación de Medicina Materno Fetal (UNIMEF) del Instituto Nacional de Perinatología de la ciudad de México, de octubre del 2006 a marzo del 2011. En este centro se implementó el programa de tamizaje para detección de cromosopatías de las 11 a 13<sup>+6</sup> días corroborado por longitud cráneo-caudal al momento del estudio. Las mediciones se realizaron por 4 Médicos especialistas en Medicina Materno Fetal que cuentan con la certificación de competencia de la Fetal Medicine Foundation para la realización del tamizaje de primer trimestre para detección de cromosopatías. Las imágenes se adquirieron por vía abdominal o vaginal usando un equipo Voluson 730 Expert, (GE Medical Systems, Kretztechnik, Zipf, Austria) con transductor de 4--- 8 MHz. La técnica de medición se realizó según los siguientes criterios:

- 1) El feto se encuentra en reposo sin movimientos fetales ni maternos.
- 2) La magnificación de la imagen en la que el tórax y abdomen fetal ocupan la totalidad de la pantalla.
- 3) Se obtiene una vista sagital derecha del tronco fetal y mediante color Doppler se identifica la vena umbilical, ducto venoso y corazón fetal.
- 4) El volumen muestra del doppler pulsado se coloca en 0.5-1.0 mm para evitar contaminación de las venas adyacentes y se coloca en la zona de aliasing.
- 5) El ángulo de isonación se mantiene en menos de 30°.
- 6) Se colocan los filtros en baja frecuencia (50-70 Hz).
- 7) La velocidad de barrido es alta (2-3 cm/s) para permitir una mejor visualización de la onda A.

La evaluación incluye la medición de la onda de velocidad de flujo del ducto venoso cualitativa por la presencia de flujo anterógrado durante la sístole auricular,

considerando anormal la ausencia/flujo retrógrado durante este mPara la evaluación del cálculo de riesgo para cromosomopatías, se calculó el riesgo para cada paciente partiendo de la edad materna y la edad gestacional y luego la medición de la translucencia nucal. Si el cálculo de riesgo situó a la paciente en el grupo de alto riesgo (riesgo  $\geq 1:100$ ) se le brindó consejería por parte del servicio de genética y se le ofreció la realización de prueba confirmatoria por medio de estudio invasivo (amniocentesis diagnóstica o biopsia de vellosidades coriónicas según el caso) para confirmar o descartar cromosomopatías. En caso de no aceptar la realización de prueba diagnóstica se confirmó el diagnóstico mediante evaluación al nacimiento en base a características fenotípicas o si este lo considera necesario por evaluación de genética perinatal. En caso de que el cálculo de riesgo se sitúe en el grupo de riesgo intermedio (riesgo entre 1:100 a 1:1000) se procedió a recalcular el riesgo incluyendo los otros marcadores ultrasonográficos (hueso nasal, regurgitación tricuspídea, ducto venoso cualitativo según la forma de la onda A) y se reclasificó el riesgo de la paciente. Una vez realizado este nuevo cálculo si la paciente quedó ubicada en grupo de bajo riesgo, se le brindó la consejería previamente descrita. Al mismo tiempo, a aquellas pacientes con resultados de medición de translucencia nucal por encima de p95 para su edad gestacional, aquellas con OVF de ducto venoso que muestre onda a ausente/reversa o regurgitación tricuspídea (flujo reverso a nivel de válvula tricúspide con velocidad mayor a 60 cm/min) se le ofreció método de diagnóstico invasivo, y se le dio cita para evaluación cardíaca a las 14-16 semanas de gestación y nuevamente entre las semanas 18-24semanas de gestación buscando de forma intencional hallazgos ultrasonográficos de defectos cardíacos congénitos. De presentarse estos hallazgos el diagnóstico se confirmó o

se descartó al igual que en el caso de las cromosomopatías por evaluación del cardiólogo pediatra al nacimiento.

Para la construcción de las curvas de valores de referencia, se escogieron pacientes a las cuales no se les diagnosticó cromosomopatía y/o cardiopatía según los lineamientos descritos previamente. Para el análisis de los resultados, se usó estadística descriptiva de la población estudiada. Se realizó cálculo del valor de la media por edad gestacional, por medio de regresión polinomial se escogió el modelo que mejor se ajustó para la realización de la curva de valores de referencia, luego del cálculo de residuales se calculó la desviación estándar (SD) con la fórmula: Residuales absolutos  $\times \sqrt{(\pi/2)^{24}}$ .

La distribución normal de la media y desviación estándar se confirmó por medio de las pruebas Kolmogorov Smirnov y Shapiro Wilk's. Las percentilas 5 y 95 se calcularon en base a la fórmula: **Percentila = media  $\pm$  k x SD.**

En donde la media se corresponde al valor correspondiente por cada mm de LCR, K es la centila correspondiente de la distribución gaussiana ( $\pm 1.645$ ) y SD es la desviación estándar correspondiente a la medición por mm de LCR<sup>24-26,29</sup>. Se calculó la capacidad diagnóstica para la detección de cromosomopatías y cardiopatías de los valores de referencia recién construidos para el IP del ducto venoso entre las 11 y 13.6 semanas de gestación mediante cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

Las cromosomopatías incluidas en el estudio fueron trisomía 21, 18 y 13. Las cardiopatías incluidas en el estudio fueron de acuerdo a clasificación CIE. 10:

Malformaciones de cámaras cardíacas y sus conexiones

Malformaciones del tabique interventricular y/o interauricular

Malformaciones de válvula pulmonar y tricúspide

Malformaciones de válvula pulmonar y aórtica

Malformaciones de grandes arterias

Malformaciones de grandes venas

## RESULTADOS

Se evaluó un total de 3605 pacientes, no fue posible la evaluación del ducto venoso en 6 casos (0.16%) del total de las pacientes, las causas más frecuentes por las que no se pudo realizar la evaluación fue por mala ventana sónica, obesidad y movimientos fetales persistentes. Se detectó un total de 18 pacientes con defecto cardiaco congénito y 15 pacientes con cromosomopatías., por lo que un total de 3566 pacientes ingresaron a la elaboración de las curvas de valores de referencia.

La edad promedio de las pacientes estudiadas fue de 30.84 años ( $DS=\pm 6.86$ ), la edad materna mínima estudiada fue de 11 años y la máxima de 50. El 65.2% de las pacientes atendidas tuvo una edad menor a 35 años, y el restante 34,8 de 35 años a más. El 84,7% fue proveniente del Distrito federal, el 14,1% del estado de México y el 1,2% de otros estados de la República Mexicana. El IMC promedio de las pacientes fue de 26,16 ( $DS=\pm 6,36$ ).

Durante el periodo de estudio se diagnosticaron un total de 15 cromosomopatías, de las cuales 9 correspondieron a trisomía 21, 5 a trisomía 18 y 1 trisomía 13. De igual manera se diagnosticaron un total de 18 cardiopatías: de las cuales 7 se correspondieron a defectos de grandes arterias, 5 a defectos de cámaras cardiacas y sus conexiones, 3 defectos de tabique interventricular, y una a cada una a defectos de válvulas pulmonares y tricuspídea, defectos de válvula aórtica y mitral y defectos de grandes venas.

## CONSTRUCCIÓN DE VALORES DE REFERENCIA

Se realizó el cálculo del valor de la media por milímetro de LCR. A partir de este valor se realizó análisis de regresión polinomial en busca del modelo que mejor se ajuste y en base al cálculo de residuales se calculó la desviación estándar (DS). Se escogió para el análisis de la media el modelo de regresión lineal ya que cumple con distribución normal de sus valores al evaluarlo por el método de Shapiro Wilk's ( $p=0.124$ ) y coeficiente de correlación  $R^2= 0.269$ . Para el cálculo de la desviación estándar se escogió el análisis de regresión lineal, quien muestra correlación lineal. Y  $R^2=0.269$ .

Luego de calcular el valor de la media y desviación estándar, se calcularon las percentilas 5 y 95 para el IP del ducto venoso entre los 45 y 84 mm de LCR, cuyos valores se muestran en el cuadro I.

Se observa que los valores de la media de los valores de IP muestran una disminución discreta conforme progresa la gestación, variando desde 1.044 a los 45 milímetros hasta 1.061 a los 84 milímetros de LCR.

Al contrastar los nuevos valores de referencia con los índices de pulsatilidad del ducto venoso de las 18 pacientes con diagnóstico de cardiopatía congénita, 8 presentaron valores por encima del percentil 95 para su edad gestacional. De las 15 pacientes con cromosomopatías un total de 9 presentaron valores del IP del ducto venoso por arriba del percentil 95. Para la pacientes sin diagnóstico de cardiopatía o cromosomoptía, un total de 1,092 embarazadas presentaron valores del IP del ducto

venoso por arriba del percentil 95 para su edad gestacional y 2474 presentaron valores por debajo de este.

Al evaluar la eficacia de los valores de referencia para detectar cromosomopatía y cardiopatías, se encontró para cardiopatías una sensibilidad de 44.4%, especificidad de 69.3%, VPP 0.72% y VPN 99.75%. Para cromosomopatías la sensibilidad encontrada fue del 60%, especificidad 69.37%, VPP 0.81% y VPN 99.75%.

## **DISCUSIÓN.**

La evaluación del ducto venoso ha demostrado utilidad en la evaluación de embarazadas en primer trimestre para el cálculo de riesgo de cromosomopatías, principalmente trisomías 21,18 y 13, además del riesgo de cardiopatías. Durante los últimos años se le ha dado mayor importancia a la evaluación cualitativa de la OVF, siendo la presencia de onda A ausente o reversa el marcador utilizado para determinar el riesgo, en combinación con edad materna y otros marcadores de primer trimestre, principalmente translucencia nuchal y marcadores bioquímicos. Hasta el momento el uso en diferentes combinaciones de estos marcadores ha logrado aumentar las tasas de detección de trisomías 13, 18 y 21, así como la detección de cardiopatías. La presencia de onda A ausente o reversa en el ducto traduce una alteración en la función cardíaca que provoca un flujo con presión igual o mayor en sentido contrario, sin embargo es posible que cambios más sutiles en estas presiones puedan ser evaluados mediante métodos cuantitativos como el índice de pulsatilidad del ducto venoso antes de que se presente el flujo ausente o reverso, pudiendo convertirse en un método sino más sensible, al menos igual que la evaluación cualitativa, con la ventaja de ser menos subjetivo que esta.

Sin embargo para lograr el mayor provecho a esta evaluación se debe contar con valores de referencia que se ajusten a los observados en nuestras pacientes, por lo que tener valores de referencia específicos para nuestra población se convierte en un paso necesario y fundamental para lograr resultados aplicables a nuestra población.

Para la construcción de nuestra curva de valores de referencia, se utilizó el método de Royston, Altman y Chity. Los valores de la media se ajustaron mediante análisis de regresión lineal, esta fue seleccionada sobre el modelo cuadrático a pesar de que este último presentó mejor coeficiente de determinación ( $R^2$  de regresión lineal 0.260 vs  $R^2$  de regresión cuadrática 0,411) dado que el cálculo de residuales se ajustó mejor, representando un valor más próximo al real. Ambos modelos presentaron distribución normal comprobado por test de Kolmogorov Smirnov y Shapiro Wilk's. Este análisis está en acuerdo a lo expresado por Altman<sup>26</sup>, el cual refiere que para la selección del modelo a utilizar se deben tomar en cuenta las bondades del ajuste, así como la estética de la gráfica, además de ser el método más simple que se ajuste mejor a los resultados. Para el análisis de la desviación estándar de igual manera se escogió el modelo de regresión lineal por las mismas razones.

Se observó un comportamiento hacia la disminución de los valores del IP conforme progresó la gestación. Este resultado es comparable con lo encontrado por Prefumo 2002 quien realizó valores de referencia para ducto venoso en 198 fetos entre los 38 a 88 mm de LCR. Encontró que el valor de la media del IP del DV mostró disminución desde 1.07 a los 38 milímetros hasta 1.00 a los 88. En este estudio al igual que el nuestro se utilizó un análisis de regresión lineal tanto para el cálculo de la media como de la desviación estándar<sup>22</sup>.

Rozmus-Warcholinska 2010 con 198 pacientes, utilizando el mismo método de análisis estadístico reportó que el IP medio de DV entre los 45 y 84 mm fue de  $0.97 \pm 0.23$  y a diferencia de nuestros resultados no mostró cambios significativos entre las 11 y 14 semanas de gestación<sup>23</sup>. Esta tendencia a la disminución del

índice de pulsatilidad del ducto venoso también se ha visto en estudios acerca de valores de referencia en segundo y tercer trimestre, muy probablemente debido a disminución en la post-carga secundario a madurez en la función del ventrículo izquierdo conforme avanza la gestación<sup>19-21</sup>.

En el presente estudio la capacidad diagnóstica del ducto venoso como marcador único en primer trimestre para cardiopatía y cromosomopatía es limitada, para el diagnóstico de cardiopatía la sensibilidad encontrada es del 44.4% y la especificidad de 69.3%. En la literatura no existe mucha información acerca del uso del índice de pulsatilidad como marcador único, lo que limita la comparación con los resultados del presente estudio. El Estudio de Martínez 2010 en donde estudia fetos entre 11 y 14 semanas con translucencia nucal y cariotipo normal se basó en el análisis cualitativo de la onda A, encontrando igualmente valores predictivos bajos (7.6%) y sensibilidad del 24.4%, menor a la encontrada en nuestro estudio<sup>16</sup>. Aún así al utilizarla en conjunto con la evaluación de translucencia nucal mejoró la sensibilidad para la detección de defectos cardíacos mayores en un 11%. Timmerman en el 2010 evaluó la presencia de onda A ausente/reversa y valor de IP del ducto venoso por encima del percentil 95 en la evaluación de primer trimestre en población de alto riesgo para la detección de cardiopatías. Encontró que la sensibilidad para la detección de cardiopatías en pacientes con TN por encima del percentil 95 fue del 73% y especificidad del 62%<sup>13</sup>. Esta diferencia en los valores observados entre este estudio y el presente se puede explicar por la diferencia de poblaciones estudiadas, dado que la población atendida en nuestro Instituto es no seleccionada, incluyendo embarazadas con TN normal en su mayoría y con una prevalencia de cardiopatías menor que en la población de alto riesgo. De importancia acerca de las conclusiones

del estudio es la utilidad de la evaluación del índice de pulsatilidad del ducto venoso como marcador útil para la detección de cardiopatías en primer trimestre, y que el comportamiento de la prueba está en dependencia de la población estudiada.

El estudio de Chelemen 2011 evaluó el desempeño de la evaluación de la onda A en primer trimestre para la detección de cardiopatías congénitas mayores, concluyendo que la evaluación del ducto venoso en primer trimestre aumenta en un 10% la capacidad de detección de estas patologías cuando se combina con translucencia nucal<sup>14</sup>. Así mismo Maiz 2010 reporta que la evaluación cualitativa del ducto venoso en primer trimestre incrementa la detección de cardiopatías congénitas aún en embarazadas con translucencia nucal normal<sup>27</sup>. Si bien estos estudios a diferencia del nuestro evalúan de manera cualitativa la OVF del ducto venoso, se podría plantear que la evaluación cuantitativa del ducto venoso se comportaría de la misma manera, con la ventaja de ser una prueba menos subjetiva que la evaluación de la forma de la onda. Esto en manos expertas.

Para la detección de cromosomopatías, el presente estudio reporta una sensibilidad del 60%, especificidad 69.37%, VPP 0.81% y VPN 99.75%. Maiz 2009 evaluó la utilidad de la inclusión de la evaluación cualitativa del ducto venoso en el tamizaje de cromosomopatías primer trimestre, encontrando que las tasas de detección para trisomía 21 mejoraría del 91 al 96%, la tasa de detección para trisomía 18 fue del 92% y para trisomía 13 del 100%, concluyendo que la medición del ducto venoso en primer trimestre mejora las tasas de detección de aneuploidías en primer trimestre<sup>9</sup>. Matíasen 1998 evaluó 486 fetos previo a la realización de cariotipo por resultado anormal del tamizaje de primer trimestre para cromosomopatías, evaluando tanto la

forma de la onda A como el índice de pulsatilidad del ducto venoso. Aunque la media del IP del DV demostró ser mayor en el grupo con cariotipo anormal en comparación con el normal (1.2 vs 2.3,  $p < 0.0001$ ), por medio de análisis de regresión multivariada demostraron que únicamente la altura de la onda A contribuyó de manera independiente y significativa a distinguir entre los fetos cromosómicamente anormales de los normales<sup>28</sup>. Es por este hallazgo que los autores sugieren que la evaluación de la VF del ducto venoso para la detección de cromosomopatías debe realizarse en base a la forma de la onda A del ducto venoso. En la revisión de la literatura no encontramos otro estudio que evalúe sensibilidad y especificidad de la medición del índice de pulsatilidad del ducto venoso para la detección de cromosomopatías, por lo que el hallazgo de nuestro estudio sería el primero en ese sentido. Considerando que el índice de pulsatilidad del ducto venoso puede reflejar una alteración en las presiones de flujo dentro del vaso en una etapa previa a la aparición de una onda A reversa, sería de utilidad profundizar en este hallazgo, ya que cabría la posibilidad de que el IP del DV detecte alteraciones de la función cardíaca en casos de cromosomopatía con y sin cardiopatía en las que esta alteración no sea tan severa que provoque cambios en la forma de la onda A del ducto venoso.

## CONCLUSIONES

Se observó que al crear nuestros valores de referencia para el IP del Ducto Venoso en primer trimestre el valor del índice de pulsatilidad en el primer trimestre disminuye conforme avanza la edad gestacional, y esta disminución tiene un comportamiento lineal, lo cual es similar a lo reportado por las diferentes curvas de normalidad de otros estudios.

Los resultados de sensibilidad, especificidad y valores predictivos para la detección de cardiopatías y aneuploidías por medio del índice de pulsatilidad del ducto venoso en primer trimestre sugieren que puede ser un marcador útil para la evaluación del riesgo de estas patologías, con la ventaja de ser un marcador cuantitativo y menos dependiente de la subjetividad del operador. Finalmente sugerimos que debe evaluarse la utilidad de este marcador como parte del modelo de predicción de aneuploidías y cardiopatías en primer trimestre, ya que como marcador único su utilidad es limitada.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pennati G, Bellotti M, Ferrazzi E. Umbilical vein blood flow through the ductus venosus in human fetus: calculation using Doppler velocimetry and computational findings. *Ultrasound in Med. & Biol* 1998; 24: 477–87.
2. Kiserud T. Hemodynamics of the ductus venosus. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1999; 84: 139–47
3. Kiserud T, Hellevik L, Hanson M. Blood velocity profile in the ductus venosus inlet Expressed by the mean/maximum velocity ratio. *Ultrasound in Med. & Biol* 1998; 24: 1301–6.
4. Mavrides E, Moscoso G, Carvalho J, Campbell S, Thilaganathan B. The human ductus venosus between 13 and 17 weeks of gestation: histological and morphometric studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19 : 39-46
5. Zhang B, Kanzaki T. Doppler waveforms: The relation between ductus Venosus and inferior vena cava. *Ultrasound in Med. & Biol* 2005; 31: 1173–6
6. Tchrikov M, Eisermann K, Rybakowsky, Schröder H. Doppler ultrasound evaluation of ductus venosus blood flow during acute hypoxemia in fetal lambs. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 426–431
7. Acharya G, Kiserud T. Pulsations of the ductus venosus blood velocity and diameter are more pronounced at the outlet than at the inlet. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1999; 84: 149–54.
8. Hofstaetter C, Gudmundsson S, Hansman M. Venous Doppler velocimetry in the surveillance of severely compromised fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 233–9.

9. Maiz N, Valencia C, Kagan K, Wright D, Nicolaides K. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18, 13 and Turner syndrome at 11–13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 512–7.
10. Teixeira L, Leite J, Viegas M, Faria M, Chaves A, Teixeira R, Pires M, Pettersen H. Ductus venosus Doppler velocimetry in the first trimester: a new finding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 261–5
11. Matias A, Huggon I, Areias J, Montenegro N, Nicolaides K. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10–14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 307–10
12. Berg C, Kremer C, Geipel A, Kohl T, Germer U, Gembruch U. Ductus venosus blood flow alterations in fetuses with obstructive lesions of the right heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 137–42
13. Timmerman E, Clur S, Pajkrt E, Bilardo C. First-trimester measurement of the ductus venosus pulsatility index and the prediction of congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 668–75
14. Chelemen T, Syngelaki A, Maiz N, Allan L, Nicolaides K. Contribution of Ductus Venosus Doppler in First-Trimester Screening for Major Cardiac Defects. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29: 127–34
15. Favre R, Cherif Y, Kolher M, Kohler A, Hunsihger C, Bouffett N et al. The role of fetal nuchal translucency and ductus venosus Doppler at 11–14 weeks of gestation in the detection of major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 239–43
16. Martínez J, Comas M, Borrell A, Bennasar O, Gomez B, Puerto B, Graracos E. Abnormal first-trimester ductus venosus blood flow: a marker of cardiac

- defects in fetuses with normal karyotype and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 267–72
17. Smrcek J, Krapp M, Axt-Fliedner, Kohl R, Geipel A, Diedrich K et al. Atypical ductus venosus blood flow pattern in fetuses with severe tricuspid valve regurgitation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 180–2
18. Prefumo F, De Biasio P, Venturini P . Reproducibility of ductus venosus Doppler flow measurements at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 301–5
19. Kessler J, Rasmussen S, Hanson M, Kiserud T. Longitudinal reference ranges for ductus venosus flow velocities and waveform indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 890-8
20. Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nicolaides K. Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. . *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 381-90.
21. Prefumo F, Risso D, Venturini P, De Biasio P. Reference values for ductus venosus Doppler flow measurements at 10–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 42–46
22. Marcolin A, Berezowsky A, Crott G, Goncalves V, Duarte G. Longitudinal reference values for ductus venosus Doppler in low risk pregnancies. *Ultrasound in Med and Biol* 2010; 36: 392-6
23. Rozmus-Warcholinska W, Wloch A, Acharya G, Cnota W, Czuba W, Czuba B, Skrzpilec V. Reference values for variables of fetal circulatory dynamics at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 540-7

24. Silverwood R, Cole T. Statical methods for constructing age-related reference intervals and centile charts for fetal size. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29:6-13.
25. Royston P, Wright M. How to construct normal ranges for fetal variables. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 30-38.
26. Altman D, Chitty L. Charts for fetal size: 1. Methodology. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994; 101: 29-34.
27. Maiz N, Nicolaides K. Ductus venosus in the first trimester: Contribution to screening of chromosomal, cardiac defect and monochorionic twin complication. *Fetal diagnosis and therapy* 2010 ;28: 65-71.
28. Matias A, Montenegro N, Areias J, Brandao O. Anomalous fetal venous return associated with major chromosomopathies in the late first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:209–213
29. Altman D. Construction of age-related reference centiles using absolute residuals. *Statistics in medicine* 1993; 12: 917-24.
30. Clur S, Oude Rengerink K, Ottenkamp J, Bilardo C. Cardiac function in trisomy 21 fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 163–71
31. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides K. Screening for chromosomal abnormalities at 10–14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:380–384.

## CUADROS

Cuadro I. Valores de referencia del índice de pulsatilidad del ducto venoso por mm.

Percentil 5, 50 y 95.

LCR	N	P5	MEDIA	P95
45	18	0.94859	1.044	1.13941
46	16	0.94659	1.042	1.13741
47	27	0.94459	1.04	1.13541
48	30	0.94259	1.038	1.13341
49	38	0.94059	1.036	1.13141
50	53	0.93859	1.034	1.12941
51	38	0.93659	1.032	1.12741
52	52	0.93459	1.03	1.12541
53	74	0.93259	1.028	1.12341
54	65	0.93059	1.026	1.12141
55	66	0.92859	1.024	1.11941
56	97	0.92659	1.022	1.11741
57	77	0.92459	1.02	1.11541
58	88	0.92259	1.018	1.11341
59	152	0.92059	1.016	1.11141
60	107	0.91859	1.014	1.10941
61	77	0.91659	1.012	1.10741
62	123	0.91459	1.01	1.10541

<b>63</b>	124	0.91259	1.008	1.10341
<b>64</b>	121	0.91059	1.006	1.10141
<b>65</b>	104	0.90859	1.004	1.09941
<b>66</b>	125	0.90659	1.002	1.09741
<b>67</b>	166	0.90459	1.000	1.09541
<b>68</b>	152	0.90259	0.998	1.09341
<b>69</b>	131	0.90059	0.996	1.09141
<b>70</b>	124	0.89859	0.994	1.08941
<b>71</b>	148	0.89659	0.992	1.08741
<b>72</b>	150	0.89459	0.99	1.08541
<b>73</b>	131	0.89259	0.988	1.08341
<b>74</b>	122	0.89059	0.986	1.08141
<b>75</b>	129	0.88859	0.984	1.07941
<b>76</b>	99	0.88659	0.982	1.07741
<b>77</b>	115	0.88459	0.98	1.07541
<b>78</b>	106	0.88259	0.978	1.07341
<b>79</b>	87	0.88059	0.976	1.07141
<b>80</b>	81	0.87859	0.974	1.06941
<b>81</b>	80	0.87659	0.972	1.06741
<b>82</b>	62	0.87459	0.97	1.06541
<b>83</b>	50	0.87259	0.968	1.06341
<b>84</b>	34	0.87059	0.966	1.06141

## FIGURAS

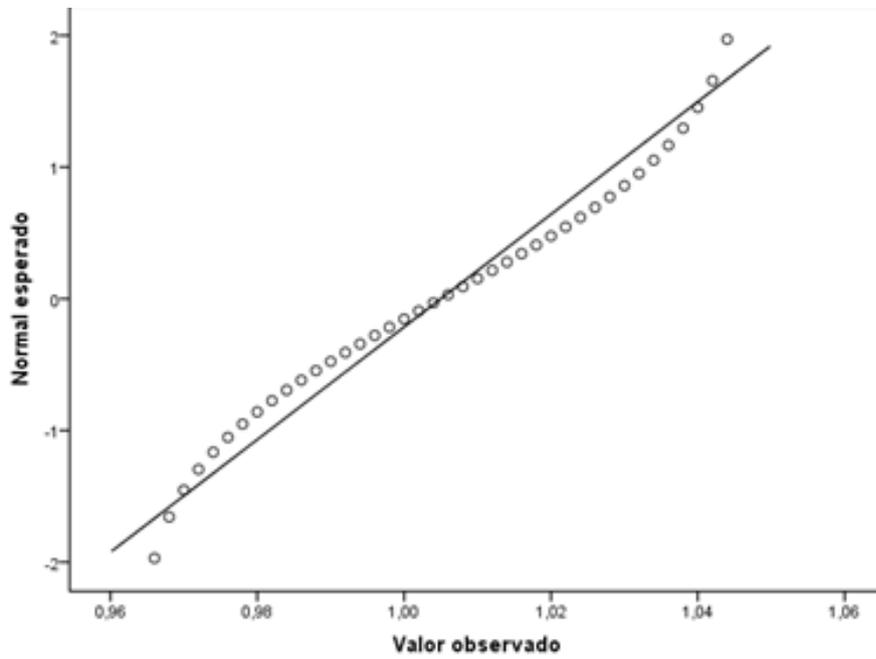
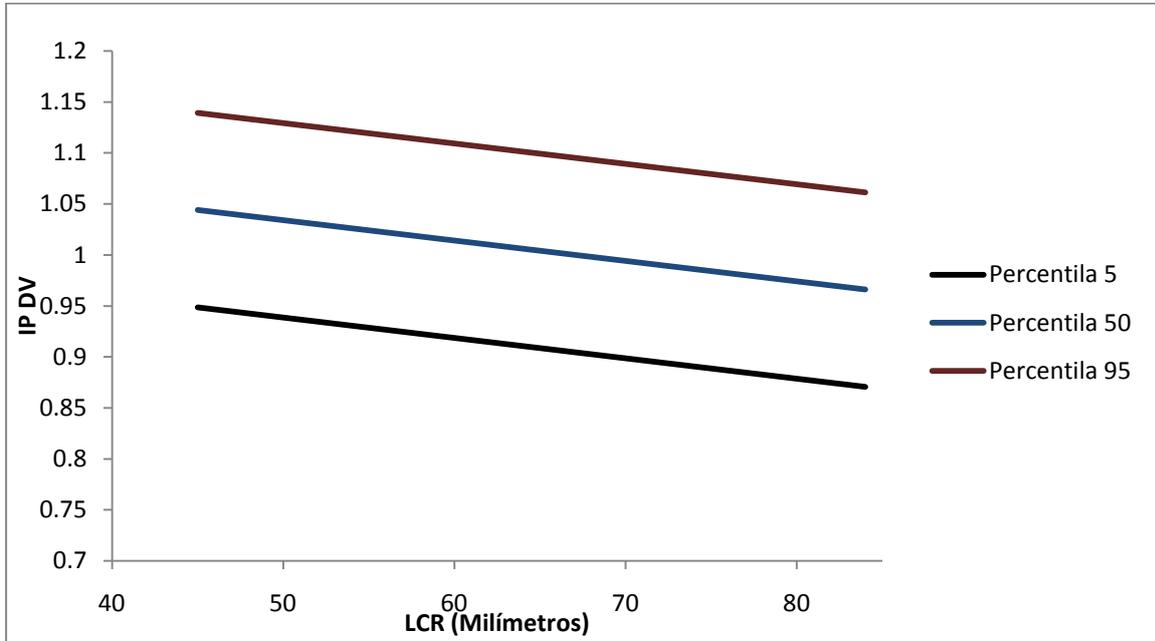
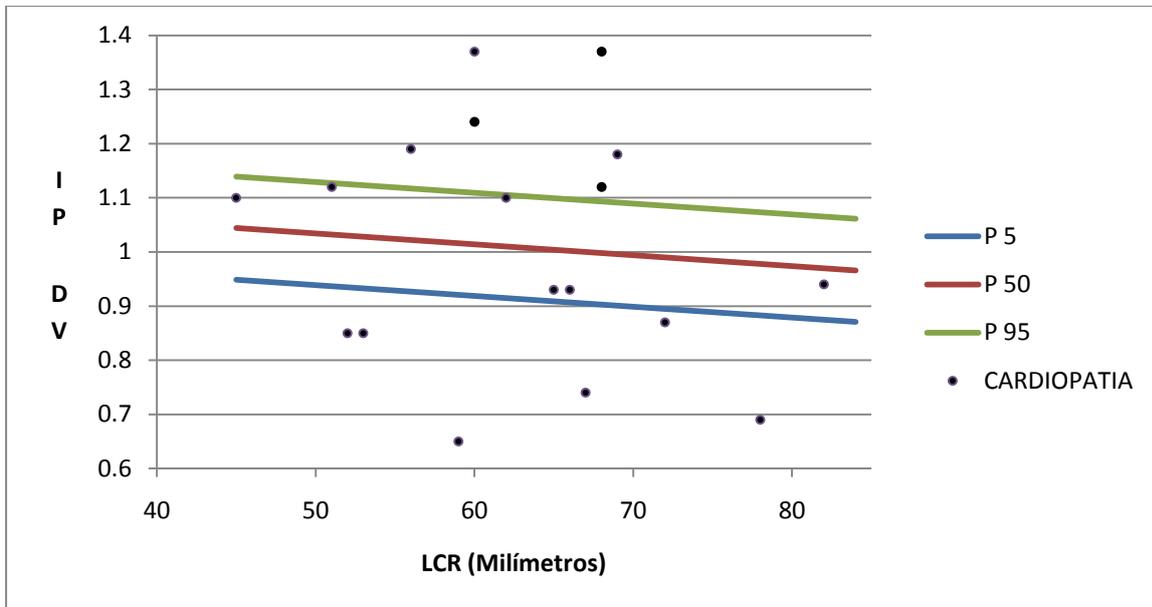


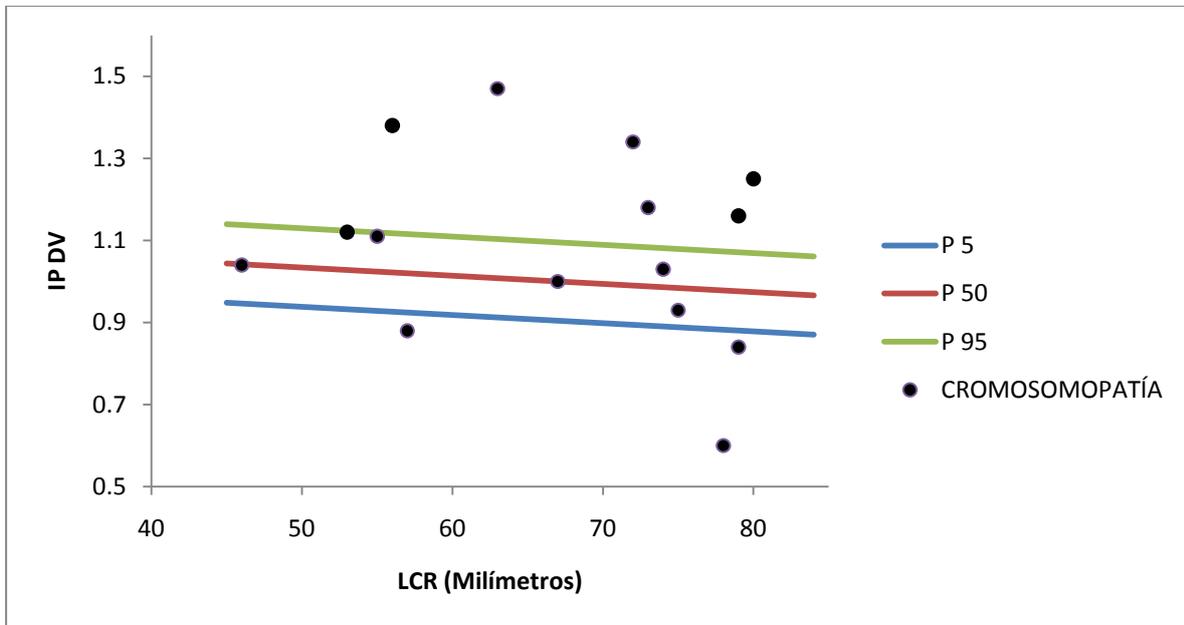
Figura 1. Distribución normal del valor de la media del IP del Ducto Venoso en relación al tiempo



**Figura 2. Valores de referencia del Índice de Pulsatilidad del Ducto Venoso de las 11 a 13<sup>+6</sup> semanas de gestación**



**Figura 3. Distribución de valores del IP del Ducto Venoso en pacientes con Cardiopatía congénita**



**Figura 4. Distribución de valores del Índice de Pulsatilidad del Ducto Venoso en pacientes con cromosomopatías**