

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo "Perinatal loss at term: role of uteroplacental and fetal Doppler assessment"

Nombre revisor: Tamara Pradillo Aramendi. Hospital Universitario Infanta Elena

1. - Artículo Original:

C. Monaghan, J. Binder, B. Thilaganathan, J. Morales-Roselló, A. Khalil. Perinatal loss at term: role of uteroplacental and fetal Doppler assessment. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018 Jul;52(1):72-77.

PMID: 28436166

2.- Resumen del Artículo:

2.1 Introducción:

Los fetos con restricción de crecimiento tienen un mayor riesgo de mortalidad perinatal, así como de morbilidad inmediata y de largo plazo.

El trabajo previo en este campo se ha centrado casi exclusivamente en el peso fetal estimado (PFE) y la identificación de neonatos pequeños para la edad gestacional (PEG); sin embargo, algunos trabajos recientes han desafiado la idea del tamaño fetal como la definición de aquellos en alto riesgo, observando que la mayoría de las pérdidas perinatales a término se producen en bebés nacidos de un tamaño apropiado para la edad gestacional (EG) y una pérdida de peso de más del 10% en el intervalo entre la muerte y la evaluación del peso que se relaciona con la sobrestimación de los PEG al nacimiento. Tanto los marcadores de la disfunción placentaria, como la perfusión uterina (índices de Doppler de la arteria uterina) y la redistribución fetal (índice cerebroplacentario (ICP)) podrían jugar un papel más importante en la identificación de embarazos a término con alto riesgo de resultados adversos.

Se ha sugerido que el ICP, calculado como la relación del índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media fetal (IP-ACM) a la arteria umbilical (AU) –IP es un marcador de compromiso fetal secundario a la insuficiencia placentaria. En un estudio de una población de alto riesgo, la disminución del ICP se asoció de manera independiente con el ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales. En las gestaciones después de las 26 semanas, la ICP ha demostrado ser un predictor independiente de muerte fetal y mortalidad perinatal. Algunos investigadores han explorado la aplicación

de doppler de la arteria uterina (AUt) en el tercer trimestre como un predictor de resultados neonatales adversos, particularmente respecto a fetos con crecimiento intrauterino restringido (CIR).

El objetivo de este estudio fue examinar la importancia de la perfusión uterina (IP-AUt) y la redistribución fetal (ICP) respecto al resultado perinatal a término.

2.2 Metodología

Este fue un estudio de cohortes retrospectivo llevado a cabo en la Unidad de Medicina Fetal en St George's Hospital, Londres, Reino Unido, un centro de referencia terciario. Búsqueda de base de datos electrónica entre enero de 2008 y junio de 2016.

Se incluyeron mujeres con un embarazo único que se sometieron a un examen por ultrasonido durante el tercer trimestre, en el cual se evaluaron mediante ecografía el doppler de la AUt, AU y ACM, y posteriormente después de la semana 36 de gestación. Se registraron los hallazgos del último examen realizado antes del parto.

La cohorte constituía una población mixta de embarazos de bajo y alto riesgo. Las indicaciones para la ecografía incluyeron la reducción del movimiento fetal, la sospecha o el historial de trastornos del crecimiento fetal, el seguimiento de los índices doppler de la AUt aumentados en segundo trimestre, la hipertensión materna y los trastornos metabólicos en el embarazo. Los embarazos de bajo riesgo se definieron como aquellos que se sometieron a una evaluación de ultrasonido después de 36 semanas de gestación para indicaciones tales como evaluación rutinaria posterior a la fecha, confirmación de la presentación fetal o localización placentaria. Se excluyeron del análisis los embarazos múltiples, embarazos complicados por anormalidad fetal, aneuploidía o síndrome genético y embarazos con falta de datos. Las ecografías fueron realizadas por expertos. Las mediciones doppler se realizaron según los protocolos estándar. El PFE y Peso al Nacer (PN) se convirtieron en percentiles (Yudkin PL et al. 1987).

La mortalidad perinatal incluyó la muerte fetal intrauterina y la muerte neonatal dentro de los primeros 28 días después del parto. La muerte fetal se definió como la muerte fetal después de 24 semanas completas de embarazo. PEG se definió como PFE <10^o percentil después de corregir la EG.

2.3 Resultados:

Identificamos a 7100 mujeres con gestación única a las que se les realizó una evaluación por ultrasonido después de las 36 semanas de gestación y para las que se realizaron evaluaciones de la AUt y doppler fetal y datos de los resultados del embarazo. De estas, 87 (1.2%) fueron excluidas debido a complicaciones causadas por anormalidad estructural fetal o aneuploidía. Por lo que se analizó una cohorte de 7013 mujeres embarazadas, con una prevalencia PEG al nacer de 4.4% y 12 muertes perinatales, incluyendo este último grupo nueve casos de muerte fetal (1.3 por 1000 embarazos) y tres muertes neonatales (0.4 por 1000 embarazos). Las medianas de

EG en el momento de la evaluación ecográfica y el parto para el grupo de supervivencia perinatal fueron de 36,4 semanas y 40,1 semanas, respectivamente.

Se realizó una comparación entre las gestaciones que se complicaron con muerte perinatal (12) y las que no (7013):

- Características maternas y del embarazo:
 - No se encontraron diferencias entre grupos respecto a las características basales (edad materna, IMC, etnia, EG en el momento de la ecografía, EG en el momento del parto, intervalo de tiempo entre la ecografía y el parto, fumadoras, modo de concepción)
 - Un análisis por subgrupos de 1.527 embarazos de bajo riesgo mostró diferencias significativas en la etnia y en la EG en el momento de la realización del ultrasonido y del parto.
- Evaluación ecográfica:
 - Los embarazos complicados con muerte perinatal tuvieron una proporción significativamente mayor de PEG (25,0% vs 5%; $P = 0,001$) y una incidencia significativamente mayor de CPR <5° percentil (16,7% vs 4,5%; $P = 0.041$).
 - Cuando se compara con el subgrupo de bajo riesgo, los embarazos complicados por muerte perinatal tuvieron un PFE menor (percentil 29.1 vs 59.6; $P = 0.020$), IP medio-AUt mayor ($P = 0.019$) y mayores proporciones de PEG ($P < 0.001$) y ICP <5° percentil ($P = 0.025$).
 - Hubo una diferencia del 40% entre el percentil medio del PFE y el percentil del peso al nacimiento en el grupo de muerte perinatal en comparación con una diferencia del 7% en la cohorte de supervivencia perinatal de bajo riesgo.
 - Tras ajustar variables de confusión mediante análisis de regresión logística sólo el percentil de PFE y IP medio-AUt fueron predictores independientes de muerte perinatal en la cohorte de bajo riesgo (OR 0,957 (IC 95%, 0,93-0,99) y OR 13,10 (IC 95%, 1,95-87,89), respectivamente).

3.- Comentario:

Los hallazgos de este estudio muestran que el IP medio-AUt, ICP < ^{percentil} 5 y los percentiles del PFE y PN se asocia significativamente con la muerte perinatal a término. Después de ajustar la interdependencia de las variables, solo el IP medio-AUt y el percentil PFE permanecieron asociados de manera significativa e independiente con resultado perinatal adverso. Además, al comparar la mediana de PFE y los

percentiles reales de PN, hubo una diferencia del 40% para los embarazos que dieron como resultado la muerte perinatal en comparación con una diferencia de solo el 7% para aquellos en el grupo de supervivencia perinatal de bajo riesgo.

Los índices Doppler de la AUt han sido tradicionalmente el foco de los estudios en la primera mitad del embarazo. Se cree que la baja resistencia en la AUt representa una invasión efectiva del trofoblasto con una adecuada remodelación de la arteria espiral y, por lo tanto, placentación normal y función placentaria. Por el contrario, en presencia de una invasión inadecuada de trofoblasto que conduce a la disfunción placentaria, los índices Doppler AUt altos se han asociado con un mayor riesgo de preeclampsia, CIR, desprendimiento de placenta y muerte fetal. La evaluación más reciente de este parámetro de ultrasonido en el tercer trimestre ha sugerido que los índices anormales de Doppler de la AUt también se asocian con un mayor riesgo de resultado de embarazo adverso. De acuerdo con el trabajo previo de Khalil *et al*, los hallazgos del presente estudio confirman que una resistencia elevada de la AUt en el tercer trimestre se asocia significativamente con un mayor riesgo de muerte perinatal. Al realizar un análisis de regresión logística para determinar los factores que afectan el riesgo de muerte perinatal, confirmamos que IP-AUt, junto con PFE, se asocia de manera significativa e independiente con una mayor mortalidad perinatal. Parece importante determinar si las resistencias altas en AUt en el tercer trimestre ya están elevadas en el segundo trimestre o si son un hallazgo de *novo*.

La asociación entre el bajo peso corporal y la mortalidad perinatal también está bien establecida y se presume que es una consecuencia de la insuficiencia placentaria que resulta en un crecimiento fetal deficiente e hipoxia fetal. Los hallazgos del estudio actual confirman que el tamaño fetal (percentil PFE) es un predictor independiente significativo de muerte perinatal. Existe un debate continuo sobre el uso del tamaño fetal como una herramienta exclusiva de detección para predecir resultado perinatal adverso, y la oposición a dicho uso continúa siendo cuestionada. Es importante destacar que en el presente estudio notamos una diferencia significativa entre percentiles de PFE y PN en el grupo de muerte perinatal, pero no en la cohorte de supervivencia perinatal de bajo riesgo. La precisión informada de la estimación por del peso fetal por ultrasonido a término varía según la literatura; sin embargo, una diferencia del 40% no puede explicarse solo por la inexactitud de la exploración, especialmente teniendo en cuenta que la discordancia PFE-PN no es evidente en el grupo de supervivencia perinatal. El motivo más probable a esta discrepancia de peso es el intervalo de tiempo entre la muerte intrauterina y la determinación de peso corporal en el momento del examen post mortem. Man *et al*, recientemente mostró que, después de la muerte intrauterina, los fetos pierden peso en el útero por maceración y continúan perdiendo peso por deshidratación después del nacimiento. Por lo tanto, es probable que una proporción significativa de mortinatos se conviertan en PEG después de su muerte, y que la evaluación del peso en la autopsia puede dar como resultado una sobreestimación de la proporción de los fetos muertos nacidos y catalogados como crecimiento restringido.

A medida que el debate sobre los estándares de referencia para evaluar el tamaño fetal continúa, la evaluación de parámetros adicionales de ultrasonido como predictores de resultados adversos del embarazo se vuelve más relevante. La resistencia doppler de la AU es invariablemente normal en el término y no puede detectar fetos crecidos de manera apropiada con hipoxemia. Los requerimientos de oxígeno del cerebro fetal aumentan con el avance de la gestación y una de las primeras alteraciones hemodinámicas que se producen en presencia de hipoxia fetal

es la vasodilatación cerebral y la reducción de la resistencia de la ACM, que se ha asociado con un mayor riesgo de resultados perinatales adversos y posterior desarrollo neurológico anormal. El ICP fetal también se ha propuesto como un predictor de resultados perinatales adversos y se ha demostrado que es más sensible que la evaluación de doppler de la AU o ACM sola. El ICP fetal medida en el tercer trimestre es un predictor independiente y más fuerte de muerte fetal y mortalidad perinatal que el PFE. En nuestro estudio, el ICP <5^o percentil se asoció significativamente con un mayor riesgo de mortalidad perinatal, sin embargo, no observó que los ICP medios fueran un predictor independiente de resultados adversos. Estos hallazgos son consistentes con el trabajo de Akolekar *et al* , llegaron a la conclusión de que el examen de rutina con ICP entre las 35 y 37 semanas de gestación proporciona una mala predicción de los indicadores de resultados perinatales adversos. Una de las posibles explicaciones para este hallazgo puede estar relacionada con el intervalo de tiempo entre la medición del ICP en la ecografía y la muerte fetal. En el grupo de muerte perinatal, el intervalo promedio entre la evaluación por ultrasonido y el parto fue de 2.27 (rango, 0.3-6.1) semanas. A término, las demandas metabólicas del feto aumentan exponencialmente, de modo que una incapacidad de la placenta para satisfacer estas necesidades puede dar como resultado una muerte fetal repentina e impredecible. En lugar de centrar nuestra atención en encontrar un único parámetro de ultrasonido para predecir resultados adversos de manera fiable, una combinación de parámetros biofísicos y biométricos, tales como el PFE y estudio doppler del ICP, ACM y AUt.

Limitaciones: Diseño retrospectivo. Periodo largo de búsqueda de casos (8.5 años) durante el cual puede haber cambiado práctica clínica y protocolos. Poco casos en el grupo de muerte perinatal, aunque el hallazgo de relaciones significativas a pesar de este bajo número indica la fortaleza de las asociaciones y la utilidad potencial en un entorno clínico.

CONCLUSIONES

Los hallazgos del estudio demuestran que una alta resistencia de la AUt a término se asocia de forma independiente con un mayor riesgo de resultados perinatales adversos graves, independientemente del tamaño del feto. Los fetos pequeños también continúan teniendo un mayor riesgo de mortalidad perinatal. Se requiere un trabajo adicional para determinar el modelo óptimo de vigilancia para identificar a aquellos con mayor riesgo de hipoxemia. Con el fin de explorar el mecanismo subyacente asociado con el aumento de los índices doppler de la AUt en el tercer trimestre y el resultado perinatal adverso, recomendaríamos realizar un estudio prospectivo para examinar las tendencias en los índices doppler de la AUt a lo largo del segundo y tercer trimestre y su relación con el resultado del embarazo.