

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**

Facultad de Medicina

Departamento de Obstetricia y Ginecología



**VOLUMEN PLACENTARIO EN EL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN  
ESTANDARIZACIÓN EN EL EMBARAZO DE CURSO NORMAL**

**Memoria que presenta para aspirar al grado de Doctor en  
Medicina y Cirugía el licenciado JAVIER VEGA CAÑADAS**

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Javier Vega Cañadas  
ISBN: 978-84-9125-587-1  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/42971>

**D. JESÚS FLORIDO NAVÍO**, Doctor en Medicina y Cirugía, profesor titular del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Granada.

**CERTIFICA:**

Que **D. JAVIER VEGA CAÑADAS**, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, ha realizado su memoria de **TESIS DOCTORAL** con el título **VOLUMEN PLACENTARIO EN EL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN. ESTANDARIZACIÓN EN EL EMBARAZO DE CURSO NORMAL** bajo mi tutela y dirección para optar al grado de **DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA** por la Universidad de Granada, dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación.

Granada, Noviembre de 2015



**D. LUIS NAVARRETE LÓPEZ-CÓZAR**, Doctor en Medicina y Cirugía y profesor Catedrático del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Granada.

**CERTIFICA:**

Que **D. JAVIER VEGA CAÑADAS**, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, ha realizado su memoria de **TESIS DOCTORAL** con el título **VOLUMEN PLACENTARIO EN EL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN. ESTANDARIZACIÓN EN EL EMBARAZO DE CURSO NORMAL** bajo mi tutela y dirección para optar al grado de **DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA** por la Universidad de Granada, dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación.

Granada, Noviembre de 2015



**Dña. OLGA OCÓN HERNÁNDEZ**, Doctora en Medicina y Cirugía y profesora del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Granada.

**CERTIFICA:**

Que **D. JAVIER VEGA CAÑADAS**, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, ha realizado su memoria de **TESIS DOCTORAL** con el título **VOLUMEN PLACENTARIO EN EL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN. ESTANDARIZACIÓN EN EL EMBARAZO DE CURSO NORMAL** bajo mi tutela y dirección para optar al grado de **DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA** por la Universidad de Granada, dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación.

Granada, Noviembre de 2015

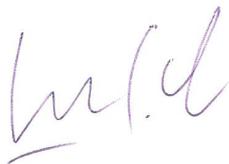


El doctorando **Javier Vega Cañadas** y los directores de la tesis **Jesús Florido Navío**, **Luis Navarrete López-Cózar** y **Olga Ocón Hernández**, garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, 28 de Octubre de 2015

Director/es de la Tesis

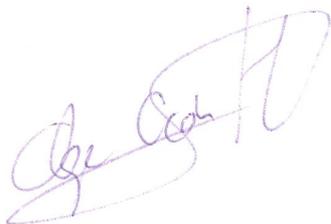
Fdo.: D. Jesús Florido Navío



Fdo.: D. Luis Navarrete López-Cózar

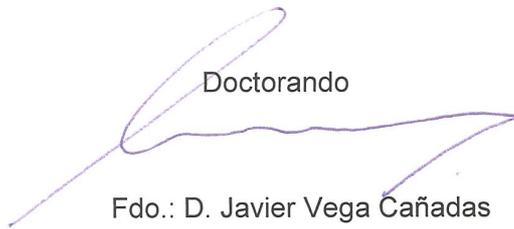


Fdo.: Dña. Olga Ocón Hernández



Doctorando

Fdo.: D. Javier Vega Cañadas





La memoria de Tesis Doctoral que lleva por título **VOLUMEN PLACENTARIO EN EL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN ESTANDARIZACIÓN EN EL EMBARAZO DE CURSO NORMAL**, ha sido presentada por el Ldo. **Javier Vega Cañadas** para aspirar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía, habiendo sido dirigida por D. Jesús Florido Navío, director y profesor del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Granada, por D. Luis Navarrete López-Cózar, Catedrático del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada y por Dña. Olga Ocón Hernández, profesora del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Granada.

Fdo. Javier Vega Cañadas.

Granada, Noviembre de 2015.



El trabajo experimental de esta Tesis Doctoral ha sido realizado en el marco de los siguientes proyectos y grupos de investigación:

- Grupo de investigación **CTS-515- ASPECTOS AVANZADOS EN ATENCIÓN CLÍNICA A LA MUJER**. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada.
- **Proyecto P07-CTS-2629** de Investigación de Excelencia en equipos de investigación de las Universidades Públicas y Organismos de Investigación de la Junta de Andalucía.



***“No dejes que termine el día sin haber crecido un poco, sin haber sido feliz, sin haber aumentado tus sueños.***

***No te dejes vencer por el desaliento.***

***No permitas que nadie te quite el derecho a expresarte, que es casi un deber.***

***No abandones las ansias de hacer de tu vida algo extraordinario.***

***No permitas que la vida te pase a ti sin que la vivas.”***

***Walt Whitman***



Quiero dar las gracias a todas las personas que me han ayudado a que este proyecto haya sido posible.

En primer lugar a los tres directores de esta Tesis Doctoral, porque ha sido un honor para mí que hayan dirigido este trabajo.

Al Dr. Jesus Florido Navío, como referencia y maestro en mi período de Médico Interno Residente y actual Director de esta Tesis Doctoral. Porque siempre me ha motivado para ser mejor profesional, investigador e intentar superarme en mi trabajo, sin dejar de seguir aprendiendo día a día y porque en los últimos meses nos ha dado una lección de superación y de vida a todos los que lo conocemos.

También al maestro de muchos obstetras como yo, al Dr. Luis Navarrete Lopez-Cozar, por su dedicación a los pacientes, su sabiduría innata y por la transmisión de su saber y del trabajo bien hecho.

No menos importante mi mas sincera gratitud a la Dra. Olga Ocón Hernández, sin la cual sin duda este proyecto nunca hubiera visto la luz. Por su cercanía, su visión crítica y por supuesto por ser más que una gran profesional, mi amiga.

A las personas que me han ayudado compartiendo sus conocimientos y consiguiendo información para la realización de esta Tesis, en especial a D. Francisco de Asís Torres Ruiz, por hacerme sentir que la estadística es algo sencillo si se trata con la amabilidad y profesionalidad, la que he encontrado a su lado.

Esta tesis no es solo el reconocimiento del esfuerzo de muchos profesionales. También quisiera reconocer el apoyo de toda mi familia, sobre todo el de mis padres, a los que va dirigido este trabajo y quienes desde que era niño se han esforzado en enseñarme y educarme para llegar a ser la persona y el profesional que soy. Porque ellos son y serán mis referentes en la vida.

A mi marido, Juanma, que siempre ha estado a mi lado, en los buenos y en los malos momentos, dándome su apoyo y enseñándome los valores de la vida, este trabajo lleva una parte de el en cada página, porque además no hubiera sido terminado sin su esfuerzo y ayuda. Gracias por ser quien eres.

A todos vosotros, muchas gracias.



## INDICE

1. RESUMEN.....	23
2. GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	26
3. RELACIÓN DE TABLAS, FIGURAS E IMÁGENES.....	29
4. INTRODUCCIÓN.....	33
4.1. Fundamentos de la ecografía tridimensional.....	33
4.2. Aplicaciones clínicas de la ecografía tridimensional en Obstetricia.....	38
4.2.1. Durante el primer trimestre de embarazo.....	38
4.2.2. Durante el segundo y el tercer trimestre.....	39
4.2.3. Evaluación vascular y Power-Doppler.....	41
4.2.4. Aspectos psicológicos de la ecografía 3D.....	41
4.2.5. Limitaciones de la ecografía 3D.....	42
4.2.5. El ecografía 4D.....	43
4.3. Fisiología de la unidad feto-placentaria.....	44
4.4. Validación y reproducibilidad de medidas de volumen placentario tridimensional.....	47
4.5. Correlación entre el volumen placentario y las características fetales y maternas.....	49
4.5.1. Correlación entre el volumen placentario y los parámetros fetales: longitud cráneo - caudal, biometrías fetales en el segundo trimestre.....	49
4.5.2. Correlación entre el volumen placentario y las anomalías cromosómicas.....	50
4.5.3. Correlación entre el volumen placentario y los parámetros bioquímicos en sangre materna: proteína plasmática A asociada al embarazo.....	52
4.5.4. Correlación entre el volumen placentario y los parámetros vasculares materno-fetales: arterias uterinas, arteria umbilical, ductus venoso y circulación retroplacentaria.....	53
4.5.5. Correlación entre el volumen placentario y las características maternas: antecedentes personales, efecto de la paridad, enfermedades intercurrentes y hábitos tóxicos.....	55
4.5.6. Correlación entre el volumen placentario, el peso al nacimiento y los defectos del crecimiento fetal.....	57
4.6. Fisiología del embarazo en la altura extrema.....	59
5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	64
5.1. Hipótesis.....	64
5.2. Objetivos.....	64
5.2.1. General.....	64
5.2.2. Secundarios.....	65
6. MATERIALES Y MÉTODOS.....	67
6.1. Diseño del estudio.....	67

6.1.1. Población de estudio.....	67
6.1.2. Cálculo del tamaño muestral.....	69
6.1.3. Reclutamiento.....	71
6.1.4. Recogida de información.....	71
6.1.4.1. Primera visita.....	71
6.1.4.2. Segunda visita.....	76
6.1.4.3. Visita puerperal.....	77
6.2. Fuentes de información.....	79
6.3. Aspectos técnicos.....	79
6.3.1. Ecógrafos y material de archivo.....	79
6.3.2. Seguridad del estudio fetal mediante ultrasonidos.....	81
6.4. Variables obtenidas para el estudio.....	82
6.4.1. Variables obtenidas en el momento del reclutamiento.....	82
6.4.2. Variables obtenidas en la primera visita.....	85
6.4.1.1. Variables maternas.....	85
6.4.1.2. Variables fetales.....	86
6.4.3. Variables obtenidas en la segunda visita.....	86
6.4.3.1. Variables maternas.....	86
6.4.3.2. Variables fetales.....	87
6.4.4. Variables obtenidas al nacimiento.....	87
6.5. Proceso de medida del volumen placentario.....	88
6.6. Procesamiento y análisis de los datos.....	92
6.6.1. Validación y reproducibilidad del proceso de medida del volumen placentario.....	92
6.6.2. Análisis estadístico.....	95
6.6.2.1. Estadística descriptiva.....	95
6.6.2.2. Estadística inferencial.....	96
6.6.2.2.1. Análisis bivariante.....	98
6.6.2.2.2. Análisis multivariante.....	100
6.7. Aspectos éticos.....	100
7. RESULTADOS.....	103
7.1. Validación de la técnica de medición del volumen placentario.....	103
7.1.1. Análisis de los resultados utilizando los coeficientes de fiabilidad.....	103
7.1.1.1. Fiabilidad en la medida de la longitud máxima de la placenta.....	103
7.1.1.2. Fiabilidad en la medida del volumen placentario.....	105

7.2. Análisis descriptivo de la población de estudio.....	107
7.2.1. Comparación entre el grupo de estudio y los datos perdidos.....	107
7.2.2. Antecedentes familiares y personales.....	108
7.2.3. Datos obtenidos en la primera visita.....	110
7.2.3.1. Datos maternos.....	110
7.2.3.2. Estudio ecográfico materno-fetal.....	111
7.2.4. Datos obtenidos en la segunda visita.....	113
7.2.4.1. Datos maternos.....	113
7.2.4.2. Estudio ecográfico materno-fetal.....	114
7.2.5. Datos obtenidos en el parto.....	115
7.2.6. Caracterización del volumen placentario.....	117
7.3. Relación del volumen placentario en función de las variables de la primera visita.....	120
7.3.1. Antecedentes familiares y personales.....	120
7.3.2. Datos maternos y fetales de la primera visita.....	122
7.3.3. Análisis multivariante.....	125
7.4. Volumen placentario como predictor de la evolución del embarazo.....	127
7.4.1. Datos de la segunda visita.....	128
7.4.1.1. Datos maternos.....	128
7.4.1.2. Análisis multivariante.....	130
7.4.1.3. Datos del parto y del recién nacido.....	131
7.5. Análisis y estudio preliminar del volumen placentario medido en una población residente en altura extrema.....	132
7.5.1. Análisis descriptivo de la población de estudio.....	132
7.5.1.1. Antecedentes familiares y personales.....	132
7.5.1.2. Datos obtenidos durante la visita.....	133
7.5.1.2.1. Datos maternos.....	133
7.5.1.2.2. Estudio ecográfico materno-fetal.....	133
7.5.2. Caracterización del volumen placentario.....	134
7.5.3. Relación del volumen placentario con las variables de antecedentes.....	136
7.5.4. Relación del volumen placentario con las variables obtenidas en la visita del primer trimestre de gestación.....	137
7.5.5. Comparación de ambos grupos de estudio (España-Perú).....	139
8. DISCUSIÓN.....	142
8.1 Validez de la medición del volumen placentario.....	144

8.2 Caracterización del volumen placentario.....	147
8.3 Factores determinantes del volumen placentario.....	148
8.4 Volumen placentario como predictor de la evolución del embarazo y los resultados neonatales.....	154
8.5 Volumen placentario en gestación en altura extrema.....	155
8.6 Limitaciones del estudio.....	157
9. CONCLUSIONES.....	161
10.BIBLIOGRAFÍA.....	164
11.ANEXOS.....	180
11.1 Anexo 1.....	180
11.2 Anexo 2.....	183
11.3 Anexo 3.....	184

## 1. RESUMEN

### Introducción:

La ecografía es una de las herramientas más importantes para el conocimiento del desarrollo de la gestación y de sus posibles complicaciones. La introducción de la ecografía tridimensional ha permitido completar el avance en el estudio del feto y de la placenta, ya desde estadios precoces del embarazo y se ha demostrado cómo la medición de volúmenes es de utilidad no sólo en la práctica clínica sino también en el diagnóstico y predicción de patología materna y fetal.

### Objetivos:

Los objetivos de nuestro estudio son: establecer un sistema validado y evaluar la fiabilidad y reproducibilidad de la captación de imágenes placentarias mediante ecografía tridimensional en el primer trimestre de la gestación y su posterior manejo mediante el sistema VOCAL XI para la obtención del volumen placentario, estudiar las variables maternas que pueden determinar cambios en el desarrollo del volumen placentario y determinar si el volumen placentario puede inducir cambios en la evolución del embarazo o puede influir en el parto o en las características de los recién nacidos. De forma secundaria, el estudio trata de analizar las características placentarias y su relación con variables maternas en un grupo de gestantes que viven sometidas a la altura extrema (Cerro de Pasco, Lima, Perú) y estudiar las diferencias principales en relación al volumen placentario entre las dos poblaciones evaluadas (españolas y peruanas).

### Material y metodología:

Estudio observacional y prospectivo de base hospitalaria. Entre enero de 2010 y junio de 2011 se reclutaron, en el Hospital universitario San Cecilio de Granada (España) 125 gestantes y otras 25 entre los meses de septiembre y octubre de 2010 en el Hospital Daniel Alcides Carrión de Cerro de Pasco (Perú). Las fuentes de información del estudio fueron: historia clínica de las pacientes, cuestionario estructurado sobre antecedentes familiares y personales, características físicas y antropométricas, muestras sanguíneas de las participantes, de donde se cuantificaron las hormonas Gonadotropina Coriónica Humana y la Proteína Plasmática A asociada al embarazo (BHCG y PAPP-

A) y una ecografía materno fetal realizada en dos visitas consecutivas, donde se determinó el volumen placentario en el primer trimestre y parámetros evolutivos maternos y de la gestación. Previamente al inicio del análisis de los datos se planteó conocer si la medida del volumen placentario en el primer trimestre y sobre la que se fundamenta este trabajo era una medida válida y reproducible. Para ello, se elaboró un primer estudio para examinar la reproducibilidad del método de medida y la concordancia entre los resultados obtenidos en dicho proceso de medición del volumen placentario, específicamente en el primer trimestre de la gestación, con ultrasonido 3-D y mediante el sistema XI-VOCAL® para análisis de imágenes tridimensionales, comparándose para ello el análisis de las medidas del volumen placentario por 3 operadores diferentes, con experiencia distinta en ecografía materno fetal, y comparando los resultados obtenidos entre ellos.

### **Método estadístico:**

Análisis de los resultados de las medidas de la longitud máxima placentaria (LMP) y del volumen placentario obtenido por los tres operadores, a través de los coeficientes de correlación intraclass (CCI).

Estadística descriptiva e inferencial de las variables definidas, considerando el volumen placentario como variable dependiente de las variables maternas y fetales y como variable independiente de la evolución del embarazo, para lo que se realizó un análisis bivariante y posterior multivariante para el análisis de las relaciones obtenidas entre ellas.

### **Resultados:**

El proceso de obtención y medición del volumen placentario mediante el sistema XI-VOCAL® entre las semanas 11 y 14 de la gestación es un método fiable y reproducible, fundamentalmente tras un entrenamiento en el proceso de obtención del volumen.

Hemos encontrado varios factores determinantes del volumen placentario medido en el primer trimestre: existe una relación lineal y creciente del volumen placentario en función de los días de embarazo y de la edad de la gestante, la longitud cráneo-caudal fetal se asocia de forma positiva, existe mayor volumen placentario en mujeres multíparas, la presencia de antecedentes familiares

en la madre de hipertensión y de diabetes familiar parecen estar relacionados con tener mayor volumen placentario, la PAPP-A, con una correlación positiva y la  $\beta$ HCG con menor volumen placentario a mayores niveles de la misma y en relación a los parámetros fetales, los índices vasculares de la arteria uterina homolateral a la placenta, se relacionan en sentido inverso, con mayor volumen placentario a menor IR e IP.

El volumen placentario también podría ser predictor de la evolución del embarazo, encontrando relación entre el volumen placentario y la ganancia de peso de la gestante, observando mayor ganancia a mayor volumen placentario en el primer trimestre de embarazo; y entre éste y los índices vasculares de la arteria uterina homolateral a la placenta en sentido inverso (a mayor volumen placentario, menor IP e IR de la arteria uterina).

En el estudio del volumen placentario en una población donde el embarazo se desarrolla en la altura extrema, se observa un volumen placentario en el primer trimestre menor y presenta un menor crecimiento a lo largo de este periodo en comparación con las gestantes españolas.

## 2. GLOSARIO DE ABREVIATURAS

**2D:** 2 Dimensiones.

**3D:** 3 Dimensiones.

**4D:** 4 Dimensiones.

**AIUM:** American Institute of Ultrasound in Medicine.

**ALARA:** As Low As Reasonably Achievable .

**ANOVA:** Análisis de la varianza.

**AUmb:** Arteria umbilical.

**AUt:** Arteria uterina.

**BHCG:** Fracción  $\beta$  de la hormona Gonadotropina Coriónica Humana.

**BMUS:** British Medical Ultrasound Society.

**CA:** Circunferencia abdominal.

**Cat:** Categoría.

**CC:** Circunferencia cefálica.

**CCI:** Coeficiente correlación intraclase.

**CIR:** Crecimiento intrauterino retardado.

**cm:** Centímetro.

**cm<sup>3</sup>:** Centímetro cúbico.

**Cols.:** Colaboradores

**Contra:** Contralateral.

**DBP:** Diámetro biparietal fetal.

**DE:** Desviación estándar.

**EFSUMB:** European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology.

**FCM:** Frecuencia cardiaca materna.

**FDA:** Food and Drug Administration.

**FEA:** Facultativo especialista de área.

**FIV:** Fecundación in vitro.

**g:** Gramos.

**HIE:** Hipertensión inducida por el embarazo.

**HTA:** Hipertensión arterial.

**IEC:** International Electrotechnical Commission.

**IF:** Índice de flujo.

**IGF:** Factor de crecimiento insulínico.

**IGFBP:** Proteínas de unión al factor de crecimiento parecido a la insulina.

**IM:** Índice mecánico.

**IMC:** Índice de masa corporal.

**IP:** Índice de pulsatilidad.

**IPAumb:** Índice de pulsatilidad arteria umbilical.

**IPAUt:** Índice de pulsatilidad arteria uterina.

**IR:** índice de resistencia.

**IRAUt:** Índice de resistencia arteria uterina.

**ISUOG:** International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.

**IT:** Índice térmico.

**IV:** Índice de vascularización.

**IVF:** Índice de flujo vascular.

**Kg:** Kilogramo.

**KHz:** Kiloherzio.

**LCC:** Longitud cráneo caudal fetal.

**LF:** Longitud de fémur fetal.

**LMP:** Longitud máxima placentaria.

**m:** Metros.

**Max:** Máximo.

**mg:** Miligramo.

**Min:** Mínimo.

**ml:** Mililitro.

**ml<sup>3</sup>:** Mililitro cúbico.

**mm:** Milímetro.

**MoM:** Múltiplo de la mediana.

**Msnm:** Metros sobre el nivel del mar.

**mUI:** Mili unidad internacional.

**Num:** Número.

**OR:** Odds ratio.

**OVF:** Onda de velocidad de flujo.

**OVIX:** Oblique View eXtended.

**P75:** Percentil 75.

**PAPP-A:** Proteína plasmática A asociada al embarazo.

**PE:** Preeclampsia.

**PEG:** Feto pequeño para la edad gestacional.

**Q1:** Cuartil 1.

**Q3:** Cuartil 3.

**RDI:** Región de interés.

**RN:** Recién nacido.

**s:** Segundo.

**SEGO:** Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

**SESEGO:** Sección de ecografía de la SEGO.

**SG:** Semana gestación.

**SGA:** Small for gestational age.

**TA:** Tensión arterial.

**TAD:** Tensión arterial diastólica.

**TAM:** Tensión arterial media.

**TAS:** Tensión arterial sistólica.

**TN:** Translucencia nucal.

**UCIN:** Unidad de cuidados intensivos neonatales.

**VOCAL:** Virtual Organ Computer-aided AnaLysis.

**WMA:** World Medical Association.

**XI-VOCAL:** eXtended Imaging VOC.

### 3. RELACIÓN DE TABLAS, FIGURAS E IMÁGENES.

#### TABLAS.

Tabla 1. Variabilidad interobservador para las medidas de la LMP.

Tabla 2. Coeficientes de correlación intraclase (ICC) entre operadores.

Tabla 3. Variabilidad interobservador para las medidas del volumen.

Tabla 4. Coeficientes de fiabilidad entre operadores (CCI) para el volumen placentario. Resultados no ajustados por la longitud máxima de placenta (LMP).

Tabla 5. Coeficientes de fiabilidad entre operadores (CCI) para el volumen placentario. Resultados ajustados a la LMP.

Tabla 6. Datos recogidos en el reclutamiento. Comparación entre el grupo con seguimiento respecto al grupo sin seguimiento.

Tabla 7. Antecedentes de la población de estudio. Variables cualitativas.

Tabla 8. Características maternas en la primera visita. Variables Cuantitativas.

Tabla 9. Subanálisis por cuartiles. Características maternas en la primera visita.

Tabla 10. Características ecográficas maternas y fetales en la primera visita.

Tabla 11. Subanálisis por cuartiles. Características materno-fetales en la primera visita.

Tabla 12. Características maternas en la segunda visita.

Tabla 13. Subanálisis por cuartiles. Características maternas en la segunda.

Tabla 14. Características ecográficas maternas y fetales en la segunda visita.

Tabla 15. Subanálisis por cuartiles. Características materno-fetales en la segunda visita.

Tabla 16. Variables asociadas al nacimiento. Variables cuantitativas.

Tabla 17. Días de embarazo. Distribución en cada categoría.

Tabla 18. Volumen placentario en función de los días de embarazo (Variable Categorizada).

Tabla 19. Volumen placentario en función de los antecedentes familiares y personales de la primera visita.

Tabla 20. Comparación de medias de volumen placentario con la edad.

Tabla 21. Volumen placentario en función de los datos maternos y fetales de la primera visita.

Tabla 22. Comparación de medias de volumen placentario con las categorías de las variables de la primera visita.

Tabla 23. Modelo I. Análisis regresión múltiple: antecedentes-volumen placentario.

Tabla 24. Modelo II. Análisis regresión múltiple: antecedentes-volumen placentario.

Tabla 25. Correlación entre las variables continuas de la segunda visita y el volumen placentario.

Tabla 26. Comparación de las medias de las variables continuas de la segunda visita según categorías del volumen placentario.

Tabla 27. Análisis de correlación multivariante entre volumen placentario y variables medidas en la segunda visita.

- Tabla 28. Comparación de medias de volumen placentario según los resultados al nacimiento.
- Tabla 29. Comparación de medias del peso del recién nacido según las categorías del volumen placentario.
- Tabla 30. Antecedentes de la población de estudio. Variables categóricas. Perú.
- Tabla 31. Características maternas en la primera visita. Variables Cuantitativas. Perú n=25.
- Tabla 32. Características ecográficas maternas y fetales en la primera visita. Variables cuantitativas. Perú N=25.
- Tabla 33. Volumen placentario en función de los días de embarazo (variable categorizada). Perú.
- Tabla 34. Relación de volumen placentario en función de las variables de antecedentes. Perú (n=25).
- Tabla 35. Relación de volumen placentario en función de las variables de la primera visita. Perú.
- Tabla 36. Comparación de medias de volumen placentario con las categorías de las variables de la primera visita. Perú.
- Tabla 37. Comparación de ambos grupos de estudio en cuanto a antecedentes (España-Perú).
- Tabla 38. Comparación de ambos grupos de estudio en cuanto a medias de volumen placentario (España - Perú).

## FIGURAS.

- Figura 1. Cálculo del tamaño muestral.
- Figura 2. Tamaño muestral.
- Figura 3. Representación tridimensional del tamaño muestral.
- Figura 4. Reclutamiento.
- Figura 5. Test de Apgar.
- Figura 6. Valoración de la fiabilidad según los valores del Coeficiente de Correlación Intraclase (CCI).
- Figura 7. Variables relacionadas con el parto. Inicio del parto.
- Figura 8. Variables relacionadas con el parto. Terminación del parto.
- Figura 9. Sexo recién nacido.
- Figura 10. Derivación recién nacido.
- Figura 11. Recta de regresión volumen placentario – días de embarazo.
- Figura 12. Volumen placentario en función de la edad gestacional.
- Figura 13. Volumen placentario en función de los días de embarazo.
- Figura 14. Distribución del volumen placentario (cm<sup>3</sup>).
- Figura 15. Recta de regresión volumen placentario – edad gestante.
- Figura 16. Comparación de medias del volumen placentario según la edad.
- Figura 17. Recta de regresión volumen placentario – días de embarazo. Perú.
- Figura 18. Comparación de medias del volumen placentario según edad gestacional. Perú.
- Figura 19. Comparativa volumen placentario – días de embarazo entre España y Perú.

## **IMÁGENES.**

Imagen 1. VOCALTM.

Imagen 2. XI- VOCALTM.

Imagen 3. Histograma a color flujo placentario.

Imagen 4. Equipo ecográfico del estudio.

Imagen 5. Máxima longitud placentaria bidimensional.

Imagen 6. Obtención imagen tridimensional placentaria.

Imagen 7. Selección de la longitud máxima placentaria (LMP).

Imagen 8. Proceso de contorneado de la placenta y obtención del volumen placentario.

4. INTRODUCCIÓN.....	33
4.1. Fundamentos de la ecografía tridimensional.....	33
4.2. Aplicaciones clínicas de la ecografía tridimensional en Obstetricia.....	38
4.3. Fisiología de la unidad feto-placentaria.....	44
4.4 .Validación y reproducibilidad de medidas de volumen placentario tridimensional.....	47
4.5. Correlación entre el volumen placentario y las características fetales y maternas.....	49
4.6. Fisiología del embarazo en la altura extrema.....	59

## 4.INTRODUCCIÓN.

### 4.1 Fundamentos de la ecografía tridimensional.

La ecografía bidimensional (ecografía 2-D) es una técnica de imagen en tiempo real ampliamente utilizada en Ginecología y Obstetricia, y su valor diagnóstico está perfectamente establecido (1). Sin embargo, la posibilidad de obtener imágenes de ciertos planos del espacio mediante esta técnica es muy limitada, siendo imposible en algunos casos.

La ecografía tridimensional (3-D), desarrollada desde finales de la década de los 70 y principios de la de los 80, ha supuesto un gran avance para el estudio de la anatomía fetal normal y anormal, así como para la verificación del desarrollo embrionario desde sus etapas más precoces. En los últimos años, la ecografía 3-D se ha introducido en la práctica clínica diaria. Con esta tecnología podemos obtener una imagen en cualquier plano del espacio de cualquier órgano o región de interés (RDI), en nuestro caso, de un sector concreto de la anatomía materna, del feto o de la placenta a estudio, como por ejemplo del embrión en su totalidad en el primer trimestre o la cabeza fetal en el segundo o tercer trimestre. Al mismo tiempo se pueden obtener y almacenar dichas imágenes para su posterior análisis detallado (2), permitiendo realizar navegaciones virtuales sobre el órgano o la RDI en cuestión, así como reconstrucciones de superficies o cálculos de volúmenes. Además, con power Doppler podemos estimar la vascularización de determinados órganos, tejidos o lesiones.

Por tanto, la incorporación del ultrasonido tridimensional ha tenido gran impacto en la práctica obstétrica, permitiendo visualizar estructuras anatómicas fetales con gran precisión. Pero más allá de una utilidad meramente superficial, la técnica 3-D permite estudiar el plano ortogonal y trabajar sobre él de forma aislada y en un segundo tiempo a través del volumen concreto obtenido.

En la actualidad, la mayoría de los equipos ecográficos disponibles aportan una sonda en 3 dimensiones, la cual realiza de forma automática un barrido sobre la RDI seleccionada por el examinador sin que éste tenga que realizar ningún tipo de desplazamiento con la sonda, e incluyen también un software específico y adecuado para realizar un gran número de ejecuciones sobre el volumen obtenido.

Tanto la velocidad como el ángulo de barrido pueden ser ajustados por el examinador, obteniéndose imágenes de mayor resolución cuanto menor velocidad y menor ángulo se escoja. El tiempo medio del barrido tridimensional de la imagen, entre 3 y 10 segundos, depende de la velocidad y del ángulo escogidos. El conjunto de imágenes obtenidas es lo que se denomina “volumen 3-D” y se compone de una serie de “voxels”, teniendo cada “voxel” un valor en la escala de grises.

Por tanto, la base del ultrasonido tridimensional consiste en que, a partir de una imagen bidimensional concreta, se origina un volumen en los tres planos del espacio, para poder procesarlo posteriormente sin necesidad de que la paciente esté presente.

Una vez obtenido tal volumen, éste puede ser procesado de varias formas para poder extraer la información deseada (3):

- De una forma clásica, ampliamente conocida, denominada “rendimiento de superficie”, donde solamente se explora la superficie del objeto a estudiar, como por ejemplo cuando observamos la cara fetal. El rendimiento de superficie permite extraer la imagen y, debido a sus altos niveles de grises, proyectarla, brindando una imagen tridimensional de gran calidad y realismo.
- Mediante el llamado “rendimiento multiplanar”, donde a partir del volumen obtenido se despliegan los tres planos ortogonales (sagital, axial y coronal) de forma simultánea y se navega virtualmente a través de ellos, de tal forma que el operador puede desplazarse por uno de los planos en cualquier sentido, observando los cambios correspondientes en los otros dos. En cada uno de los planos podemos localizar un punto que sirve de orientación, ya que señala la misma estructura en cada uno de los planos. Esta técnica permite al operador identificar una estructura que identifica más fácilmente en un plano determinado y desplazarse con mayor soltura por los otros dos planos.

En la última década aparecen nuevas formas de manejo de estos volúmenes: el sistema *multislice view* o visión de múltiples cortes y la llamada *oblique view*, similar pero para vistas oblicuas.

Mediante *multislice view* se le realizan múltiples cortes paralelos de forma seriada y automática a un volumen concreto en un plano deseado. El operador puede modificar el plano de referencia y el

espesor del corte (0,5 a 5 mm) y el número de imágenes mostradas en pantalla (1x1, 2x1, 3x2, 4x3 o 6x4). Igualmente que en el resto de aplicaciones, se pueden magnificar y rotar las imágenes en diferentes sentidos. La utilidad de esta visión consiste en la posibilidad de poder obtener el corte más adecuado para la visualización de determinadas estructuras anatómicas y su relación con los diferentes órganos.

La *oblique view* consiste en el examen de un plano no convencional de un volumen. El plano de observación deseado puede ser recto o curvo ya que el operador traza libremente la línea deseada. Esto permite poder apreciar, a partir de un corte determinado, el plano perpendicular al mismo y de manera adicional es posible navegar por el volumen en diferentes cortes y planos de sección. La posibilidad de efectuar un trazo curvo es de utilidad sobre todo para sectores del cuerpo fetal cuya morfología no es recta, como por ejemplo la columna vertebral o el paladar.

Además, están surgiendo nuevas aplicaciones que permiten un mayor rendimiento en la visualización de los volúmenes. Entre ellos, la vista oblicua extendida (*oblique view extended* u *OVIX™*), una variante de la anterior donde se despliega el corte pero tomando un mayor espesor del mismo (variándolo por el propio operador). Otra aplicación novedosa es la translucencia nucal (TN) automática, de gran utilidad para la medida de este marcador ecográfico de cromosomopatías en el screening de aneuploidías del primer trimestre de la gestación (4). A través de un software incorporado en diferentes equipos es posible la obtención y medición automática de la TN. En algunos casos esta herramienta se limita a precisar el sitio de mayor espesor de la misma y ubicar correctamente los *calipers* de medida. Pero también es posible obtener de manera automática el plano sagital medio exacto del feto mediante un software diseñado para ello (*VolumeNT™*) e incorporado en algunos sistemas de ultrasonido tridimensional.

Como vemos, la forma común para el cálculo de un volumen supone la determinación de tres medidas ortogonales en dos cortes bidimensionales y la posterior aplicación de una fórmula de volumen para elipses. Esta forma de obtención del volumen es muy sencilla y reproducible cuando la figura a estudio es de forma regular o esférica, pero pierde valor si la estructura no tiene forma simétrica.

Por ello, en la mayoría de las ocasiones es posible efectuar un cálculo de volumen a través de aquél obtenido de diferentes cortes del mismo. El número de secciones, así como el intervalo entre un corte y el siguiente, es establecido por el propio operador, teniendo en cuenta que a mayor número de cortes realizados mayor es la precisión en la estimación del volumen.

A este tipo de medición se la conoce con el nombre de VOCAL™ (*Virtual Organ Computer Aided análisis*, Imagen 1) con su variante XI-VOCAL™ (*eXtended Imagin Virtual Organ Computer Aided análisis*, Imagen 2), donde se muestran las imágenes de los planos de corte paralelos simultáneamente en la pantalla.

Imagen 1. VOCAL™

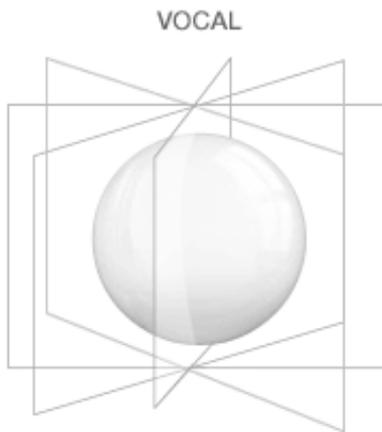
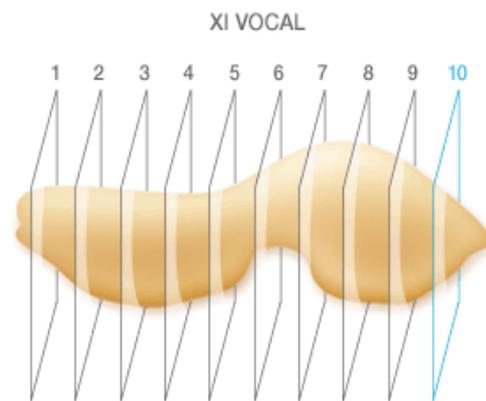


Imagen 2. XI-VOCAL™



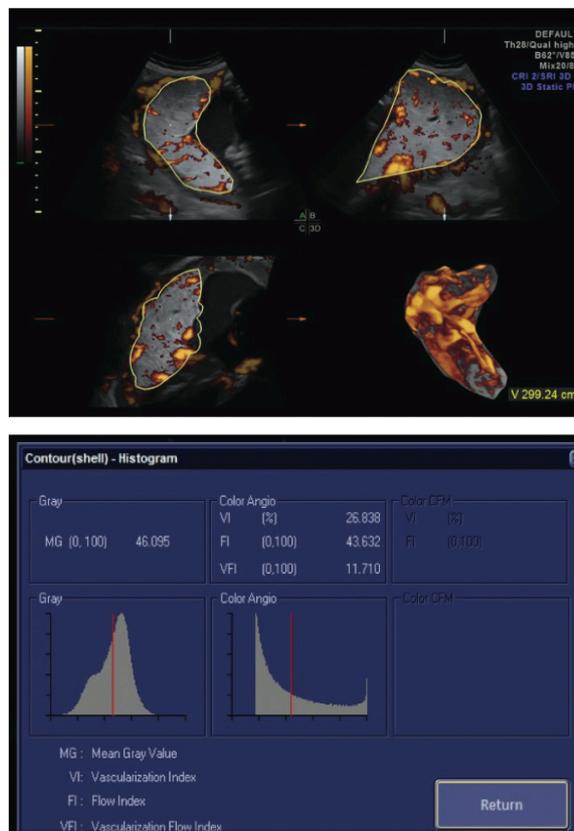
Fuente: Medison® (198).

En el estudio placentario, de forma adicional al cálculo del volumen, una vez obtenida la imagen de la placenta, es posible calcular de forma automática una serie de índices de vascularización placentaria que nos serán de utilidad para aumentar el rendimiento del estudio de la funcionalidad placentaria. El análisis cuantitativo de la vascularización se realiza mediante la aplicación del histograma a color incorporado en el sistema VOCAL. El histograma a color (imagen 3, 146) en 3D mide el porcentaje de color y las amplitudes de flujo en el volumen de estudio, lo que permite la cuantificación de la vascularización y del flujo sanguíneo en un bloque de tejido. Este sistema calcula automáticamente los valores de escalas de grises y colores sobre la esfera obtenida.

Estos índices son (5):

- Índice de vascularización\_(IV): se expresa como porcentaje. Mide la relación entre vóxeles en color, que representan vasos, y vóxeles en escala de grises, que representan tejido, indicando el número de vasos dentro de la región de interés. Por tanto, constituye la densidad vascular.
- Índice de flujo (IF): es el valor promedio de la intensidad de la señal color en los vóxeles color, en una escala de 0 a 100. Representa la intensidad promedio del flujo sanguíneo dentro de los vasos.
- Índice de flujo vascular (IVF): se expresa igualmente en una escala numérica de 0 a 100. Es el valor color promedio de todos los vóxeles color y grises. Este índice representa tanto la vascularización como el flujo sanguíneo. Muestra, en definitiva, la perfusión tisular de la región de interés.

Imagen 3. Histograma a color flujo placentario.



Fuente: Jackson y cols, 2004. 146

## **4.2. Aplicaciones clínicas de la ecografía tridimensional en Obstetricia.**

En la literatura podemos encontrar un gran número de estudios sobre las aplicaciones del ultrasonido tridimensional en Obstetricia y su uso en la anatomía fetal y placentaria, ya que se ha demostrado cómo la medición de volúmenes es de utilidad no sólo en la práctica clínica sino también en el diagnóstico y predicción de patología materna y fetal.

### **4.2.1. Durante el primer trimestre de embarazo.**

Podemos considerar que la ecografía 2-D con sonda vaginal es la técnica de elección para el estudio del feto en el primer trimestre (6). No obstante, esta técnica presenta algunas limitaciones: no siempre es posible estudiar de forma detallada ciertas regiones fetales ya que el ángulo de movilidad que presenta la sonda a nivel vaginal es en ocasiones insuficiente y por otra parte, si el tamaño fetal es considerablemente grande, se hace muy difícil su manejo vía vaginal.

Es por ello que la ecografía 3-D puede ayudarnos a superar estas dificultades, permitiéndonos, una vez almacenadas las imágenes, el estudio del plano deseado o de un volumen u órgano concreto. Por ejemplo, la malformación cráneo-facial más frecuente es el labio leporino y la fisura palatina, difíciles de observar mediante ecografía 2-D. La ecografía 3D facilita su identificación y evalúa su extensión, siendo mayor el rendimiento para su diagnóstico, como así lo demuestran algunos trabajos (7,8).

De todas las publicaciones que han demostrado cierta superioridad de la ecografía 3-D respecto a la 2-D, se desprende que es muy poco probable que las anomalías observadas no se hayan visto con la ecografía convencional, pero en algunas ocasiones la imagen 3-D resulta más evidente y aporta elementos adicionales para el diagnóstico, en particular en tres tipos de anomalías: de la cara, de la columna vertebral y de las extremidades. Además, puede ser interesante sobre todo para la detección de ciertas anomalías cuando existen antecedentes familiares importantes.

Por otro lado, en el primer trimestre, la ecografía 3D nos permite la adquisición de determinados volúmenes, como por ejemplo, del saco gestacional o de la vesícula vitelina, relacionándose éstos con la función útero-placentaria y su evolución a lo largo del embarazo (9). También se ha demostrado la capacidad de la ecografía 3D para analizar la anatomía embrionaria (10).

Como vimos, otra de las aplicaciones posibles en el primer trimestre es la de la medición de la TN (incluso de manera automática), necesaria para el cálculo del índice de riesgo de cromosomopatías. Para ello, es necesario la adquisición de un plano sagital medio exacto que permita un adecuado estudio de la región nugal, lo que puede ser difícil de obtener mediante ecografía 2D en algunas posiciones fetales. Sin embargo mediante ecografía 3-D podemos de una manera más sencilla obtener dicho plano o analizar en un segundo tiempo la región nugal fetal y separar la piel de la membrana amniótica en busca de la medida de la TN (11). Asimismo aprovechamos dicho plano sagital medio para la medición de la longitud craneo-caudal (LCC), la cual nos permite datar la gestación con exactitud durante el primer trimestre.

Además, mediante la ecografía 3-D, en el primer trimestre podemos también realizar el diagnóstico precoz de determinadas patologías, como el higroma quístico, permitiéndonos su distinción con la TN fisiológica y patológica (12), además de obtener imágenes detalladas de gran parte de la anatomía fetal y los anejos ovulares (saco gestacional, conducto onfalomesentérico, cordón umbilical, cabeza y cara, columna vertebral, extremidades e incluso genitales), ayudándonos a mejorar la capacidad diagnóstica de las anomalías fetales del primer trimestre, lo que podría limitar la necesidad de repetir exploraciones ecográficas o de técnicas invasivas como la amniocentesis o la biopsia corial.

#### **4.2.2. Durante el segundo y el tercer trimestre.**

La ecografía del segundo trimestre tiene como objetivo principal proporcionar una información diagnóstica precisa para optimizar el control prenatal y lograr los mejores resultados posibles para la madre y el feto. Esta ecografía se utiliza para determinar la edad gestacional y realizar la biometría fetal para la detección oportuna de las alteraciones del crecimiento posteriormente en el embarazo. También tiene como objetivos la detección de malformaciones congénitas y de control de complicaciones en los embarazos múltiples (13).

Esta exploración se hace de manera rutinaria en 2-D, pero en determinadas ocasiones ésta se encuentra limitada para estudiar determinados hallazgos o para estimar los volúmenes de estructuras irregulares. Sin embargo, la ecografía 3D ha demostrado la exactitud de estas medidas (14-19) y además, se ha podido comprobar que la precisión en la medida y la variabilidad inter e intraobservador es menor con la ecografía 3D que con la 2D (18).

Así, la ecografía de detección de defectos cardíacos en el screening de malformaciones congénitas de la ecografía de la semana 20, ha mejorado en su sensibilidad diagnóstica y en su precisión desde la introducción de la ecografía 3-D como método complementario. Además, permite el estudio ecocardiográfico diferido gracias a que las imágenes pueden ser almacenadas, permitiéndonos compartir dichas imágenes con ecocardiografistas expertos, en casos complicados, o para solicitar una segunda opinión. Lo que no hay duda, es que la obtención de las imágenes a partir del volumen almacenado, requiere entrenamiento y un buen conocimiento de la ecocardiografía fetal 2D y que, incluso en manos expertas, ello conlleva un tiempo adicional a la exploración.

Hay determinadas estructuras fetales de difícil visualización con ecografía 2-D, como por ejemplo, el cuerpo calloso, las fontanelas fetales o determinadas estructuras óseas curvas como las costillas. Sin embargo, la ecografía 3D permite un correcto estudio de la anatomía craneal y ósea, de gran aplicación para el screening de alteraciones en el desarrollo normal de las suturas, como ocurre en síndromes dismórficos y alteraciones metabólicas o de la superposición de las mismas en el caso de muerte fetal o craneosinóstosis (20). Las malformaciones cráneo-faciales como el labio leporino (la más frecuente), la micro o retrognatía o las malformaciones del pabellón auricular entre otras, parecen visualizarse mejor mediante ecografía 3D (7-8).

En gestaciones de alto riesgo, como es el caso de la exposición materna a determinados teratógenos, el síndrome alcohólico-fetal y en las cromosomopatías, la ecografía 3D también ha demostrado su utilidad, sobre todo para el estudio de la cara y el cuello fetal en busca de malformaciones frecuentes asociadas en estos casos (21-30).

Por otro lado, la medida del volumen de los órganos fetales y su correlación con ciertas anomalías en dichos órganos y con el crecimiento fetal es una importante ventaja que obtenemos con la combinación de ambas técnicas, 2-D y 3-D. Son varios los volúmenes de órganos fetales los que se han estudiado (saco gestacional, pulmones, corazón, placenta, hígado, brazo o muslo) para estimar el crecimiento y desarrollo fetal, el peso fetal al nacer y el diagnóstico de posibles anomalías fetales o la potencial repercusión de enfermedades e infecciones (31-33).

De hecho, la estimación del crecimiento fetal y del peso al nacer, se realiza comúnmente a partir de fórmulas basadas en la medición de varias estructuras mediante ecografía 2D (el diámetro biparietal (DBP), la circunferencia abdominal (CA) y la longitud femoral fetal (LF)). Sin embargo, con

la ecografía 3D, se desarrollan técnicas con el propósito de mejorar la precisión de dichas estimaciones. Se ha propuesto incluso que la medición del volumen de tejidos blandos, como el brazo y el muslo, podrían correlacionarse mejor con el peso fetal al nacer y con el crecimiento intrauterino retardado que los parámetros estándar (34-37).

#### **4.2.3. Evaluación vascular y Power-Doppler.**

La ecografía 3D junto con el Doppler color y el Power Doppler están indicadas en el estudio de las anomalías placentarias como son el acretismo placentario en todos sus grados, la inserción velamentosa del cordón y la vasa previa.

La anatomía vascular puede ser mejor estudiada desde diversos planos al igual que sus relaciones con estructuras adyacentes (38), permitiéndonos el diagnóstico precoz de anomalías vasculares, como aneurismas o como la trombosis de la vena umbilical.

#### **4.2.4. Aspectos psicológicos de la ecografía 3D.**

En relación al estado emocional y a los lazos maternos, hay varios estudios que comparan los efectos de la ecografía 2-D con la 3-D o 4-D. Así, Rustico y cols. (39) estudiaron a 52 mujeres asignadas al azar para estudios en imágenes 2-D únicamente o 2-D seguidos de 4-D. Las pacientes que fueron estudiadas con 4-D eran más propensas a ver expresiones faciales en el feto y movimientos de la mano a la boca que aquellas estudiadas en 2-D. Sin embargo, el tipo de ecografía no cambió el vínculo emocional antenatal de la madre.

Sin embargo, Ji y cols. (40) afirman que las pacientes estudiadas con ecografía 3-D parecen estar influidas más positivamente que aquellas solamente estudiadas por 2-D. En general, la mayoría de las madres expresaron sentimientos positivos tras el estudio tanto en 2D como en 3D, sin embargo las consideraciones eran algo diferentes. Aunque la mayoría de los comentarios en ambos grupos fueron positivos, las gestantes declararon algunos comentarios negativos en cuanto a una claridad de imagen más pobre en comparación con sus expectativas. Las madres estudiadas con 3D a menudo tenían mayores expectativas y quedaban más fácilmente decepcionadas cuando las imágenes no eran tan claras (en algunos pacientes las imágenes eran subóptimas debido a una

variedad de causas tales como el posicionamiento fetal inadecuado, sombreado por manos o los pies, el posicionamiento del cordón umbilical o la placenta). El estudio sugiere que la ecografía 3D tiene un impacto más positivo en las gestantes y permite a las madres visualizar mejor al feto, de forma general, en comparación con aquellas que solamente realizan ecografía 2D. Las madres mostraron las imágenes tridimensionales obtenidas con mayor frecuencia y utilizaron descripciones más entusiastas de lo que vieron. Por ello, este estudio sugirió que la ecografía 3-D puede tener un mayor impacto en el proceso de creación de los lazos materno-fetales.

El diagnóstico de una malformación fetal en el periodo prenatal constituye un evento estresante y de preocupación en la vida familiar, por lo que tanto el diagnóstico oportuno como en algunos casos la visualización de imágenes comprensibles y más reales en 3-D permite en la mayoría de ellos una mejor preparación para el nacimiento del niño y un menor impacto psicológico para los padres (41).

Maeier y cols. (42) también estudiaron el impacto que la ecografía 3D tiene en las mujeres gestantes, concluyendo que constituye un refuerzo muy positivo sobre la motivación para hacer frente a las dificultades acontecidas durante la gestación. Asimismo, parece que disminuye la ansiedad de algunas gestantes y puede mejorar la capacidad de colaboración de las mismas durante la gestación, disminuyendo algunos hábitos maternos potencialmente peligrosos, como puede ser el tabaquismo o en el seguimiento de determinados hábitos (dietas o pautas de medicamentos).

#### **4.2.5. Limitaciones de la ecografía 3D.**

La ecografía 3D ha supuesto un gran avance, pero no ha resuelto todos los problemas. La información que proporciona la ecografía 3D está basada en la ecografía 2D y por tanto, está sujeta a sus limitaciones. Si la resolución de la imagen 2D es limitada, la imagen 3D será subóptima (43), por lo que determinadas circunstancias, como el hábito corporal materno desfavorable, artefactos producidos por movimientos fetales o el oligoamnios, que dificulta la visualización ecográfica, limita tanto las imágenes en 2-D como sus equivalentes en 3-D.

La adquisición de los datos 3D es relativamente rápida, pero alarga el tiempo de examen de la paciente, ya que no se concibe la ecografía 3-D como un examen único, por lo que se emplea mayor

tiempo en su realización, pues primero se practica la ecografía en 2-D y después se adquieren los volúmenes, siempre buscando los mejores planos. Asimismo, requiere un esfuerzo mayor y un tiempo adicional añadido para procesar y analizar los volúmenes 3D, en una práctica diaria ya de por sí complicada y muy ajustada en sus tiempos de realización (44).

La habilidad para adquirir información clínicamente útil y trabajar con datos volumétricos precisa experiencia y un aprendizaje adicional, incluso para ecografistas ya experimentados, y es necesario establecer técnicas y protocolos estandarizados para una óptima adquisición y almacenamiento de los datos volumétricos y determinar las indicaciones clínicas de esta técnica (45-47).

También, existen dificultades en cuanto a la interpretación de las variaciones anatómicas de la normalidad, sobre todo en el estudio de ciertas dismorfias fetales, donde la semiología está establecida de forma más o menos precisa con la ecografía 2-D, pero no con la 3-D, por lo que hay que ser prudentes en la afirmación de una determinada anomalía.

#### **4.2.6. La ecografía 4D.**

La ecografía 3D es una imagen estática del objeto a estudiar que no aporta información sobre los movimientos o los cambios dinámicos del objeto. En la ecografía 4D el tiempo pasa a ser un cuarto parámetro en la secuencia de imágenes 3D (48). La ecografía 4D supone una nueva forma de estudiar al feto en cuanto a sus movimientos, sus expresiones faciales y por tanto, su comportamiento, lo cual contribuye de forma importante a entender el desarrollo del sistema nervioso central y evaluar neurológicamente intraútero al feto (49).

La comprensión de los aspectos técnicos de la ecografía 4D es importante tanto para su correcta utilización como para obtener de ella su máximo potencial.

La ecografía 4D también se ha estudiado para varios fines, entre otros, la evaluación del corazón fetal, siendo de gran ayuda en el diagnóstico de las cardiopatías congénitas como la anomalía de Ebstein, el síndrome del corazón izquierdo hipoplásico o el aneurisma del ductus arterioso (50,51).

Recientemente también se ha utilizado para el estudio del suelo pélvico en relación con el parto. Así, el trabajo de un grupo tailandés (52) muestra la utilidad de la ecografía 4D en la biometría del hiato urogenital en el tercer trimestre del embarazo en mujeres nulíparas tailandesas para

establecer qué factores biométricos se asocian con diversos resultados del embarazo. Para ello, se realizó un ecografía 4D translabial, midiendo los parámetros biométricos del hiato en reposo, mientras realiza la maniobra de Valsalva, y durante la contracción uterina. El estudio establece por primera vez un normograma de medidas del hiato urogenital que podría ser de utilidad en el futuro para la predicción de complicaciones en el parto.

En el mismo sentido, el estudio de Siafarikas (2015) investiga las asociaciones entre la zona de hiato y la función del músculo elevador del ano durante el embarazo y los defectos de este músculo después del parto, encontrando cómo un hiato más pequeño en reposo durante la maniobra de Valsalva en la mitad y al final del embarazo, y un menor acortamiento del músculo elevador del ano durante la contracción a las 37 semanas de gestación, se asocian con mayores defectos del musculo elevador del ano en el postparto (53).

### **4.3. Fisiología de la unidad feto-placentaria.**

Solamente a través de la placenta es posible comprender el desarrollo del ser humano desde su etapa de mayor cambio, mayor crecimiento y mayor especialización.

Los avances actuales en el conocimiento científico de la interacción entre ambos nos han permitido comprender mejor la embriología, fisiología y patología de la unidad placentaria de forma paralela al desarrollo fetal.

El desarrollo del feto, por tanto, depende del desarrollo de la unidad feto placentaria y del adecuado aporte de sangre materna al espacio intervelloso, para lo cual el aporte sanguíneo a la placenta a término constituye un incremento de hasta diez veces con respecto al útero no gravídico (54).

La placenta humana presenta una organización progresiva y funcional, que de forma sincrónica se adapta a las necesidades del desarrollo materno, embrionario y fetal (55). Una vez transcurrida la implantación, el trofoblasto se introduce de forma gradual invadiendo el endometrio. Este trofoblasto invasor origina los troncos vellositarios primarios, van aumentando de grosor transformándose en vellosidades primarias o tipo I, que son considerados como la unidad funcional

de la placenta, y de donde salen ramas que constituirán las vellosidades secundarias, que originarán a su vez las vellosidades terciarias, las cuales se dirigen hacia la capa basal hacia el espacio intervelloso, ocupado por sangre materna, donde se ramificarán para formar las vellosidades terminales, que conformarían la barrera fetoplacentaria, lugar donde se realiza el intercambio de sustancias y nutrientes entre la madre y el feto (56, 57).

La vellosidad terminal por tanto contiene un capilar fetal y tejido conectivo y se encuentra rodeada de sangre materna del espacio intervelloso. Esta unidad, donde la sangre materna baña una capa celular de tejido fetal, que transporta los nutrientes y excreta los desechos procedentes de la circulación fetal, es lo que se denomina circulación placentaria de tipo hemocorial (58,59).

Por tanto, se producen una serie de modificaciones en las arterias maternas, en su mayoría a nivel histológico, que permiten la conversión de las arterias espirales uterinas del lecho placentario en arterias útero-placentarias, que son vasos de baja resistencia para albergar mayor capacidad de flujo (60).

Estas arterias son vasos de calibre tortuoso, distendidas, no reactivas, que desembocan su contenido directamente al espacio intervelloso, consiguiendo así reducir las resistencias vasculares del lecho placentario, aumentando considerablemente el flujo sanguíneo a través del mismo (61).

El lecho vascular útero-placentario está compuesto por cotiledones, que reciben la sangre de las arterias espirales maternas, las cuales han aumentado el flujo progresivamente en tres fases (62):

- La primera, con un flujo sanguíneo relativamente bajo, reflejo de la vasodilatación inicial a consecuencia de los cambios hormonales inducidos por los estrógenos y la progesterona.
- La segunda, relacionada con el desarrollo de los cotiledones y el desarrollo de los espacios intervelloso en el lecho vascular placentario materno. Este aumento del flujo se refleja en el incremento de peso de la placenta, y más importante, del feto.
- La fase final, a partir de la semana 30, por vasodilatación y otros mecanismos aún desconocidos, responsables del aumento tres veces mayor del peso fetal que acontecerá desde entonces.

El incremento del lecho vascular incluye cotiledones, endometrio y miometrio, siendo los primeros los que reciben el 90% de la sangre que llega al útero. Este aumento del flujo sanguíneo al lecho placentario es parte del proceso de maduración funcional de la placenta y es una condición para incrementar la perfusión necesaria para el aporte de nutrientes y oxígeno al feto, el cual se encuentra en constante crecimiento (63).

Por tanto, queda establecido cómo la mayor parte del volumen placentario se obtiene de la circulación de la sangre materna y fetal, lo que supone que cualquier alteración del aporte sanguíneo a este nivel determinará cambios en el volumen de la placenta, lo cual conllevaría a un cambio en su función ya en estadios tempranos de la gestación (55).

Esta serie de cambios se efectúan sobre la base inicial de la invasión del trofoblasto a las arterias espirales para el desarrollo, como hemos visto, de un sistema de alto flujo y baja resistencia. Este aumento en el flujo sanguíneo al lecho placentario, es parte del proceso de maduración funcional de la placenta y es una condición para incrementar la perfusión necesaria para el aporte de nutrientes y oxígeno al feto en constante evolución, por lo que su alteración al inicio del embarazo podría conllevar la limitación del potencial de crecimiento del mismo.

Del mismo modo, la alteración de la funcionalidad placentaria en estadios precoces podría influir en el transporte de sustratos y energía para la formación y desarrollo fetal, ya que es en la membrana placentaria donde se realiza y existen factores específicos de la misma que influyen el transporte. Así, el factor principal es la superficie de intercambio, que aumenta progresivamente a medida que avanza la edad gestacional (64). La magnitud de la superficie de las vellosidades coriales se correlaciona con la superficie de los capilares placentarios que puede considerarse como la superficie real de intercambio, por lo que la alteración de éstos determinará en gran medida el intercambio entre la placenta y el feto, con trascendentes consecuencias para el mismo.

Las enfermedades capaces de bajar la presión parcial de oxígeno en la circulación materna de forma crónica como son enfermedades cardíacas o pulmonares productoras de hipoxemia así como anemia importante generan una alteración en el transporte de nutrientes. Así, la presión parcial de oxígeno fetal guarda una relación directa con la transferencia de glucosa de la circulación materna a la fetal y por ello, los fetos hipóxicos tienen una transferencia limitada incluso con concentración normal de glucosa en la madre (65).

Otra de las consecuencias de esta hipoxia precoz consiste en la limitación de la invasión del trofoblasto durante el desarrollo embrionario. La presión de oxígeno guarda una relación inversa entre proliferación e invasión, observándose efectos inhibidores sobre la invasión del trofoblasto (66). Por tanto, los factores que perpetúan la hipoxia tendrán como consecuencia la falta de invasión del trofoblasto, y por tanto, un menor volumen placentario, que ya son fácilmente relacionables con patologías específicas, como la hipertensión arterial (HTA), la preeclampsia (PE), diabetes etc.

#### **4.4. Validación y reproducibilidad de medidas de volumen placentario tridimensional.**

Como hemos comentado en el apartado anterior, conocer el volumen placentario es de interés en el estudio obstétrico, pero el cómo se puede medir y la validez de dicha medición a través de los medios disponibles, es otro punto a tratar.

Hasta ahora, la única forma de cuantificar el volumen placentario era realizar una estimación ecográfica en dos dimensiones, tal y como muestran los primeros estudios sobre medición ecográfica de volumen placentario de Bleker y cols. en 1976 (67) o de Hoogland y cols. en 1980 (68). Queda demostrada la reproducibilidad de esta técnica de medida en dos dimensiones por el estudio publicado por el grupo español de Arenas en 2005 (69), siendo una medida fácilmente obtenible y reproducible, aunque irrelevante para la práctica clínica diaria, ya que no se ha conseguido establecer su utilidad como predictora del riesgo de desarrollar PE, crecimiento intrauterino retardado (CIR) u otras complicaciones de la gestación.

El cálculo de volúmenes y de la vascularización mediante ecografía tridimensional ha sido validado en diferentes estudios. Farrel y cols. (70) demostraron en estudios *in vitro*, usando un modelo de balón, e *in vivo*, utilizando úteros de mujeres histerectomizadas y basándose en el principio de la ley de Arquímedes, que la estimación del volumen de un órgano mediante ecografía 3-D era muy precisa. Respecto al estudio de la vascularización, se ha demostrado la validez del método VOCAL para estimar la vascularización y el flujo en la RDI (71-73).

Además se ha demostrado que la fiabilidad de la estimación del volumen es alta no solo para objetos en órganos bien delimitados sino también para estructuras de morfología irregular o asimétrica (74).

La precisión depende de varios factores, como son la distancia del transductor al objeto de estudio y la profundidad del foco. Por su parte, Yaman y cols. (75) demostraron que las estimaciones volumétricas mediante ecografía 3-D eran más fiables y exactas que aquellas realizadas mediante ecografía 2-D, con un error del 7% y del 22% respectivamente.

Una vez establecido el valor de la ecografía tridimensional en la obtención del volumen placentario, es preciso definir cómo debe ser obtenido dicho volumen y si esta práctica es considerada fácilmente reproducible por cualquier operador.

Diversos estudios han demostrado que la ecografía 3-D es altamente reproducible, tanto intercomo intraobservador, en la interpretación de la imagen (76), cálculo de volúmenes (77-81) y en la estimación de la vascularización (84-87). El mejor método, es decir el más reproducible, es el método rotacional VOCAL, pues no está influido por el hecho de que el volumen sea obtenido por diferentes examinadores (86) y no solo en condiciones ideales sino también en patológicas (87,88).

Así, varios estudios demuestran que la obtención de un volumen placentario en el primer trimestre de la gestación (entre la semana 11 y 14) es una técnica altamente reproducible y de relativa facilidad para cualquiera que la realice (89); como así quedó demostrado por nuestro grupo recientemente (90, ANEXO 3), incluyendo también los índices de vascularización placentaria (71) e incluso en gestaciones de edad más avanzada (entre las semanas 11 a 18), donde además se demuestra que la elección individual del lugar donde se sitúan los calípers de medición para la adquisición del volumen son independientes para el volumen placentario, no teniendo efecto para el cálculo del mismo (91).

Es por ello que se han determinado valores de referencia normales para el volumen placentario en el primer trimestre (92) o incluso establecido normogramas de volumen placentario acordes a la edad gestacional y al peso fetal estimado entre la semanas 12 y 40 de gestación (93).

Con respecto a los diferentes tipos de análisis del volumen placentario obtenido, Nowak y cols. en 2008 (94) nos muestran cómo existe concordancia en el uso del sistema VOCAL y el sistema multiplanar. No obstante, Cheong y cols. en 2010 (95) demuestran cómo la fiabilidad inter e intraobservador es muy alta para los tres métodos (VOCAL, XI VOCAL y multiplanar) y cómo, a pesar de existir una gran equivalencia entre los diferentes métodos de análisis de volumen, XI VOCAL no puede utilizarse de forma intercambiable con el sistema VOCAL o el multiplanar para la medición del volumen placentario en el primer trimestre, ya que, además, XI VOCAL tiende a la estimación de volúmenes más pequeños.

#### **4.5. Correlación entre el volumen placentario y las características fetales y maternas.**

##### **4.5.1. Correlación entre el volumen placentario y los parámetros fetales: longitud cráneo-caudal, biometrías fetales en el segundo trimestre.**

La relación existente entre la longitud cráneo-caudal fetal (LCC, o crown-rump length, CRL) y el volumen placentario en el primer trimestre es muy alta (89) y se va modificando de forma exponencial, siendo una técnica segura y reproducible (96), situación que no ocurre de la misma forma si analizamos el resto de los índices de vascularización placentaria en 3-D. Araujo y cols. en 2001 (97) concluyen que no existe correlación entre la LCC y el índice de vascularización (*vascularization index* o IV) ni con el índice de flujo vascular (*vascularization and flow index* o IFV), existiendo solamente una débil correlación entre el índice de flujo (*flow index* o IF) y la LCC entre las 7 y 10+6 semanas.

El volumen placentario no solo tiene implicaciones en el primer trimestre de la gestación. Se ha relacionado como predictor del peso al nacimiento, pudiendo ser de ayuda en la discriminación de la patología derivada del peso al nacer, como casos de fetos pequeños para la edad gestacional (PEG o *small for gestational age* –SGA-) y fetos con CIR (98-101).

Así, Thame y cols. en 2001 (10) evidencian que el volumen placentario en el segundo trimestre de la gestación se asocia positivamente con todas las medidas al nacimiento y que predice con más precisión el peso fetal al nacimiento que las medidas fetales convencionales. Concretamente a las

20 semanas, la medida que más se ajusta a esta relación es la CA, y entre las semanas 14 a 20 es la circunferencia cefálica (CC) la que muestra mayor correlación. Sin embargo, en cada edad gestacional, el volumen de la placenta fue el determinante más fuerte del peso al nacer, y la mejora de la predicción basada sólo en las mediciones fetales.

#### **4.5.2. Correlación entre el volumen placentario y las anomalías cromosómicas.**

La detección precoz de los embarazos con anomalías cromosómicas es uno de los objetivos clásicos de la medicina fetal.

Marcadores tales como el aumento del grosor de la TN, parámetros bioquímicos maternos alterados como la fracción  $\beta$  de la Gonadotropina Coriónica Humana o  $\beta$ HCG y la proteína A plasmática asociada al embarazo o PAPP-A y sobre todo la combinación de ambos, nos ayudan a determinar quién podría beneficiarse más de un análisis cromosómico prenatal.

La medición de espesor de la TN en el plano sagital medio de la cabeza fetal es generalmente considerada como el *gold standard* en la evaluación del riesgo en el primer trimestre por ultrasonido. En combinación con la edad materna, ha demostrado ser capaz de identificar alrededor del 75 % de los fetos afectados por trisomía 21, con una tasa de falsos positivos del 5 % (103). Sin embargo, su combinación con la edad materna más el cribado bioquímico en suero materno ( $\beta$ HCG y PAPP-A) da una tasa de detección de casi el 85-90 % con una tasa de falsos positivos del 5 % (103).

En el año 2001, se encontró que en el 60-70% de los fetos con trisomía 21, el hueso nasal no era visible en la ecografía de las 11-14 semanas. Así, los resultados sugerían que incluir este hallazgo en el cribado incrementaba las tasas de detección hasta más del 95% (103).

Sin embargo, otros factores deben ser también evaluados, sobre todo los que podrían llevar a un diagnóstico precoz de otras cromosomopatías en el primer trimestre, como la evaluación mediante Doppler de la regurgitación tricuspídea (104), el estudio del ángulo facial o fronto-maxilo-facial fetal

(105) o el retraso de crecimiento de aparición precoz, el onfalocele, la arteria umbilical única o la tendencia a la bradicardia de fetos afectados por trisomía 18.

La relación entre el volumen placentario y ciertas anomalías cromosómicas ha sido objeto de controversia a lo largo de los años. Lo que sí queda establecido es que la placenta en fetos con aneuploidías parece tener un tamaño diferente. Clásicamente se tenía la idea de que aquellas placentas de volumen menor estaban relacionadas con algunas anomalías cromosómicas.

Así, Stoll y cols. (106) en 1998 analizan cerca de 400 fetos diagnosticados de Síndrome de Down y observan cómo sus placentas a término son considerablemente menores comparadas con aquellas de fetos no afectados.

No obstante, un estudio japonés (107) contradice esta teoría, estableciéndose una tendencia de placentas más grandes en fetos afectados de trisomía 21 y de placentas más pequeñas en fetos con trisomía 13 y trisomía 18. Sin embargo, no se encuentran publicaciones sobre volumen placentario en caso de anomalías de los cromosomas sexuales tales como el Síndrome de Turner o el Síndrome de Klinefelter.

Según el grupo de Metzenbauer (108), la identificación de volúmenes placentarios más pequeños en la mayoría fetos aneuploides al final del primer trimestre podrían conducir a una mejora en el cribado de anomalías cromosómicas del primer trimestre. En este estudio, seis de los nueve casos de trisomía 21 tuvieron una TN menor de 2,5 mm, pero de éstos, el 50% tenía un volumen placentario pequeño.

Por consiguiente, el volumen de la placenta en el primer trimestre puede mejorar la sensibilidad de la detección precoz de cromosomopatías. Es por ello que se podría plantear la inclusión de la medida del volumen placentario como un marcador ecográfico de rutina en el screening de cromosomopatías del primer trimestre.

Aun así, y aunque se necesitan mayor número de estudios para su confirmación, no se ha conseguido demostrar que este marcador tenga una sensibilidad y especificidad mejor que el actual sistema de cribado de aneuploidias, donde la medición de la TN es la medida fundamental para el cálculo del índice de riesgo, por lo que, por el momento, no se considera integrado el volumen placentario en el cribado rutinario de cromosomopatías (109-111).

#### 4.5.3. Correlación entre el volumen placentario y los parámetros bioquímicos en sangre materna: proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y $\beta$ HCG.

La PAPP-A es una enzima fijadora de Zinc perteneciente a la familia de las metaloproteinasas (112,113), identificada por primera vez por Lin y cols. en 1974 (114) en el suero de mujeres con gestaciones avanzadas.

Ya en 1992 se encuentran las primeras publicaciones que relacionan niveles bajos de PAPP-A con el riesgo de padecer Síndrome de Down (115,116), de ahí que actualmente el cribado combinado del primer trimestre del embarazo incluya la determinación de esta proteína como base para el cálculo del riesgo cromosómico.

Desde 1981 encontramos numerosas publicaciones que relacionan esa disminución de los niveles de PAPP-A con complicaciones maternas y fetales. Toopk y cols. (117) asocian niveles bajos de PAPP-A con los estados hipertensivos del embarazo por primera vez. También se ha relacionado con el CIR (118), con el aborto precoz (119) y con la diabetes gestacional (120).

Bajos niveles de PAPP-A en el primer trimestre se han relacionado con CIR y muerte fetal (121). La PAPP-A es un supuesto indicador de la placentación debido a su papel como proteasa de los factores de crecimiento insulina-like (IGFBP), concretamente con el IGFBP-4 y 5. Niveles bajos de PAPP-A tienen menor efecto proteásico sobre las IGFBP y producen menor nivel de factores de crecimiento insulínico (*Insuline-like Grown Factor* o IGF) I y II libre, que son los productos activos que estimulan el crecimiento. El IGF I y II son pro-factores de crecimiento relacionados con la insulina que se producen prácticamente en todos los tejidos fetales y adultos, y la falta de ellos ha demostrado producir retraso de crecimiento en ratones (122,123).

Se ha examinado la habilidad para predecir la aparición de CIR en el momento del parto usando la combinación de PAPP-A y  $\beta$ HCG (medidas en múltiplos de la mediana o MoM), con una tasa de detección de CIR del 26% para un 5% de falsos positivos. A pesar de sus datos, Leung y cols. (122) no consideraron que los valores de PAPP-A en el primer trimestre tengan potencia suficiente como para ser utilizados como marcador independiente de CIR, ya que solo predijo el 6% de los casos posteriormente comprobados por su peso al nacimiento por debajo del percentil 10 (P10).

El trabajo con mayor tamaño muestral ha sido el de Krantz (124), que realizó un estudio de cohortes en el que se incluyeron 8012 pacientes que acudieron a su centro para realizar el cribado de cromosopatías, estudiando las complicaciones que se desarrollaron posteriormente en el embarazo, entre ellas, el desarrollo de CIR y peso al nacimiento menor P10. En sus resultados afirma que la PAPP-A por debajo del percentil 1 (Odds Ratio (OR) 5.4, 95% intervalo de confianza (IC) 2.8-10.3) y la PAPP-A por debajo del percentil 5 (OR 2.7, 95% IC 1.9-3.9), así como la  $\beta$ HCG inferior al percentil 1 (OR 2.7, 95% IC 1.3-5.9), estaban asociados a un riesgo aumentado de CIR con un valor predictivo positivo del 24.1%, 14.1%, y 14.3%, respectivamente. Concluyen que los valores extremos de  $\beta$ -HCG y PAPP-A se asocian con complicaciones del embarazo, como el CIR y el parto pretérmino y por tanto están a favor de aumentar el seguimiento de estas pacientes.

Algunos estudios han comparado esta proteína con el volumen placentario en el primer trimestre de la gestación. Rizzo y cols. (125, 126) concluyen que los niveles bajos de PAPP-A se asocian a alteraciones no del volumen placentario en sí sino de los índices de vascularización tridimensionales placentarios, comentados previamente, y que estos cambios podrían predecir resultados adversos gestacionales y CIR. Asimismo, Yigiter y cols. (127), apoyan esta teoría, sosteniendo que podrían ser usados en el primer trimestre como predictores de CIR cuando el volumen placentario o los índices vasculares se encuentran alterados al inicio de la gestación.

Así, esta asociación se ha seguido encontrando en diversos estudios a lo largo de los años (127,128), pero actualmente no se incluyen como un método de cribado de alteraciones de este tipo en la gestación.

#### **4.5.4. Correlación entre el volumen placentario y los parámetros vasculares materno-fetales: arterias uterinas, arteria umbilical, ductus venoso y circulación retroplacentaria.**

El estudio Doppler de la circulación útero-placentaria a partir del segundo trimestre ha demostrado cómo el aumento de la impedancia del flujo en estos vasos está asociado a un aumento del riesgo de padecer PE (129,130).

Del mismo modo, el estudio de estos vasos en el primer trimestre demuestra que ese aumento de la impedancia en la gestación temprana se asocia también con el resto de los estados hipertensivos del embarazo (HIE), con el CIR o con el parto pretérmino (131).

La introducción de la ecografía en tres dimensiones ha hecho posible la medición del volumen placentario, demostrándose cómo un volumen placentario menor en el primer y segundo trimestre de la gestación se asocia con el desarrollo de CIR (132, 128, 133).

Por tanto, es de suponer que la determinación conjunta del Doppler de las arterias uterinas con el volumen placentario en el primer trimestre sea útil para predecir CIR, PE o HIE (134).

El grupo alemán de Hafner y Metzenbauer (134-137) ha sido el que más ha estudiado esta relación, observando cómo un incremento del índice de pulsatilidad (IP) de la arteria uterina y una disminución del volumen placentario entre las semanas 11 a 14 de la gestación están implicados en el desarrollo de complicaciones tales como HIE, PE, CIR o abrupcio placentae.

Tradicionalmente, el desarrollo de estas complicaciones ha sido atribuido a defectos en la segunda oleada de invasión trofoblástica de la decidua y el miometrio por parte de las arterias espirales, que ocurre entre las 14-20 semanas. De ahí la importancia de la detección precoz de estas alteraciones en el primer trimestre de la gestación.

Asimismo, este grupo también ha reportado una asociación entre la disminución del volumen placentario en el primer trimestre y un incremento en la impedancia de la vascularización de las arterias uterinas a las 12 semanas de gestación (137).

Sin embargo, no se han encontrado estudios que relacionen de forma específica el volumen placentario con el resto de parámetros vasculares fetales como la arteria umbilical (AUmb), el ductus venoso o la circulación retroplacentaria.

#### **4.5.5. Correlación entre el volumen placentario y las características maternas: antecedentes personales, efecto de la paridad, enfermedades intercurrentes y hábitos tóxicos.**

Es de suponer que los antecedentes maternos y sus características, tanto antropométricas como cardiovasculares o de estilo de vida, repercutan de forma directa sobre la formación de la placenta y por tanto sobre el volumen que ésta desarrollará.

Así, Sivarao y cols. (138) realizan un estudio sobre el efecto de la etnicidad sobre el embarazo, observando cómo parámetros maternos y neonatales en mujeres con una gestación normal influyen sobre el peso, volumen y área placentaria, encontrando por ejemplo que la pertenencia a la etnia india suponía volúmenes placentarios más bajos que el resto de etnias estudiadas.

En 2008, Zalud y cols. estudian la influencia de la edad materna y de la paridad en el volumen placentario y en la vascularización uterina (139). Estos autores concluyen que la edad materna no influye en el volumen placentario ni en los índices de vascularización tridimensionales, aunque sí es un factor determinante en el volumen de la vascularización espiral uterina, siendo significativamente mayor en mujeres menores de 25 años. Igualmente, la paridad influye en todos los parámetros placentarios tridimensionales, con índices más altos para las multíparas, sin embargo, para el volumen placentario, no se encontró ninguna relación.

Enfermedades intercurrentes maternas también han sido estudiadas como influencia en la vascularización y el volumen placentario tridimensional. Concretamente, sobre la diabetes mellitus pregestacional, Jones y cols. (140) investigan el uso de la tecnología tridimensional como un método no invasivo de estudio de la función placentaria en estas mujeres, y aunque el volumen fraccional placentario parece mayor en las gestantes no diabéticas que en las diabéticas, concluyen que se necesitan estudios futuros para identificar si los cambios estructurales en la placenta de mujeres diabéticas están acompañados de alteraciones funcionales, como disminución de la perfusión útero-placentaria.

Un reciente estudio de Hasegawa y cols. (141) trata de estudiar el efecto de la anemia materna sobre el volumen placentario, postulando si ésta podría reducir el volumen de la placenta a comienzos de la gestación. La anemia materna se definió como un nivel de hemoglobina inferior a

11 g/dl y se realizó un estudio de casos y controles transversal prospectivo donde era medido el volumen tridimensional de la placenta en el primer trimestre mediante VOCAL y el flujo de la arteria uterina, no encontrándose diferencias significativas entre las mujeres que presentaban anemia y las que no.

La relación entre el volumen placentario y los estados hipertensivos del embarazo también han sido estudiados. El grupo de Almeida en 2014 (142) evalúa la asociación entre el volumen placentario, la vascularización de la placenta y los diferentes desordenes hipertensivos de la gestación. En él se demuestra que el volumen placentario no se encuentra reducido en gestantes con trastornos hipertensivos. Por el contrario, los índices de vascularización sí se encuentran reducidos, especialmente en gestantes con PE sobreañadida (definida ésta como aquel empeoramiento brusco de la HTA y/o aparición o empeoramiento de proteinuria y/o aparición de signos o síntomas de afectación multiorgánica en una paciente con HTA crónica y/o proteinuria). Asimismo, una correlación débil se observó entre el volumen placentario, los índices de vascularización placentaria y el Doppler de las arterias uterina y umbilical. Por ello, concluyen que se necesitan futuros estudios centrados en la vascularización placentaria en combinación con el resultado del Doppler de las arterias uterinas.

El efecto del tabaco sobre la gestación y sobre el feto ha sido estudiado ampliamente, relacionándose de forma clásica una alteración del crecimiento fetal en mujeres fumadoras y una acción directa sobre la unidad feto-placentaria, ocasionando una modificación en la vascularización de la placenta, lo que repercutirá sobre el crecimiento fetal con una mayor prevalencia de fetos más pequeños, PEG y CIR a término. Sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas en el volumen placentario entre gestantes fumadoras y no fumadoras. No obstante, sí existen alteraciones de los índices de vascularización tridimensionales placentarios, siendo estos cambios responsables del peso fetal al nacimiento (143).

Sobre la vascularización de las vellosidades coriales en la gestación temprana, el tabaco también es capaz de inducir cambios, ya detectados en el primer trimestre, incluyendo estos cambios tan precoces una alteración en su desarrollo y su organización, capaces de influir en la configuración normal de la placenta y por tanto en el desarrollo y crecimiento fetal (144).

Por otro lado, se ha descrito que los embarazos logrados mediante fecundación in vitro (FIV) tienen un mayor riesgo de complicaciones obstétricas, como la PE (145-147).

En los embarazos concebidos espontáneamente hay evidencias de que una invasión trofoblástica inadecuada de la decidua y de las arterias espirales uterinas al inicio de la gestación es el principal factor etiológico en el desarrollo de la aparición temprana de PE (148). Este proceso de placentación defectuosa se refleja en un aumento de la resistencia del flujo en las arterias uterinas que puede ser evaluado a partir de las 11 semanas mediante velocimetría doppler (149-151).

A pesar de la mayor incidencia de PE y de enfermedades hipertensivas en los embarazos resultantes de fecundación in vitro no se han encontrado diferencias en el IP de la arteria uterina en comparación con los embarazos concebidos espontáneamente (152,153). Esto sugiere que el aumento del riesgo de PE en los embarazos de FIV puede ser secundaria a un mecanismo no relacionado con la impedancia de la arteria uterina (AUt). Aunque los mecanismos que causan la mayor incidencia de PE en la FIV son aún poco conocidos, se cree que la placenta desempeña un papel central en la patogénesis de esta enfermedad (154). En los embarazos de FIV, diferencias en la expresión de genes y en la respuesta inmune en la interfase materno-fetal se han documentado y se cree que son responsables del desarrollo anormal de la placenta (155,156).

#### **4.5.6. Correlación entre el volumen placentario, el peso al nacimiento y los defectos del crecimiento fetal.**

La restricción del crecimiento fetal es una causa importante de morbilidad y mortalidad perinatal, incluso en fetos a término. Una prueba de detección para identificar aquellos embarazos con riesgo de desarrollar CIR podría disminuir tales efectos adversos y en esta línea se desarrollan la mayoría de estudios en la actualidad.

Debido a que la placenta y el peso fetal al nacimiento están estrechamente relacionados, se han realizado numerosos intentos en la predicción de la restricción del crecimiento intrauterino midiéndose el volumen placentario tanto en el primer trimestre (157) como en el segundo (158).

Así, Collins y cols. en 2013 (159) en un intento de buscar en la gestación temprana un marcador ecográfico tridimensional como predictor del retraso de crecimiento fetal, realizan un estudio prospectivo examinando el volumen placentario 3D en el primer trimestre, estableciendo que solamente el volumen estandarizado de la placenta y el área funcional estandarizada se correlacionan de forma significativa con el peso al nacer ( $p < 0,001$ ), sin mostrar ninguna ventaja de este último sobre el volumen placentario y sin encontrar ningún marcador ecográfico para poder mejorar la predicción del CIR que ofrece un modelo basado en el volumen de la placenta.

En el segundo trimestre, Hafner y cols. (160) también estudian la predicción del CIR según el volumen placentario, de nuevo encontrando correlación significativa entre el peso al nacimiento y el volumen placentario, pero sin poder establecerlo como satisfactorio de forma aislada (sensibilidad aproximada del 50%).

Por ello, a pesar del potencial predictivo de esta técnica para estimar los fetos que presentarán alteraciones del crecimiento, ninguno de los parámetros estudiados han sido adoptados como rutinarios para su estudio como reemplazo de las técnicas actuales (Doppler de la AUt, AUmb, cerebral media y ductus venoso).

Aunque el desarrollo de la ecografía tridimensional ha dado paso al estudio del volumen placentario ya desde el primer trimestre en el intento de predecir este tipo de fetos, los resultados no han sido los esperados. Así, la mayoría de los estudios que relacionan el volumen placentario en el primer trimestre con el desarrollo de fetos PEG concluyen que el volumen placentario no es apropiado para esta predicción (160,161), aunque sí puede ofrecer la posibilidad de un test precoz combinándose con otros parámetros para su predicción o diagnóstico precoz (162).

Como vemos, la mayoría de los estudios concluyen que no queda demostrada la utilidad del volumen placentario en la predicción de las alteraciones del crecimiento fetal y aunque, según Law y cols. (163) varios marcadores bioquímicos y ecográficos implicados en su etiopatogenia aún son desconocidos, solamente el volumen placentario ha demostrado ser un factor independiente, tanto en el primer como en el segundo trimestre.

Es más, Hafner y Metenzauer (135) comparan el volumen placentario en el primer trimestre con el estudio de la AUt en el segundo trimestre como screening no solo de restricción del crecimiento sino también de PE, concluyendo que el volumen placentario en el primer trimestre (ajustado según la LCC fetal) y el Doppler de la arteria uterina a las 22 semanas poseen la misma sensibilidad para la detección de ambas patologías, aunque el Doppler de la arteria uterina es algo más sensible para la predicción de PE. También concluyen que la combinación de ambos métodos es insuficiente como sistema de detección en la población de bajo riesgo, donde el volumen placentario en el primer trimestre podría ser una potencial ventaja de control de tales patologías.

La mayoría de los estudios publicados valoran de forma conjunta la relación entre el volumen placentario y las alteraciones del crecimiento fetal y la PE, estableciendo cómo el volumen placentario por sí solo no es útil en la predicción de los trastornos hipertensivos gestacionales (135), siendo la combinación de un volumen placentario bajo en el primer trimestre con la alteración de las arterias uterinas la mejor combinación para la predicción de PE (164), y considerando la combinación de los parámetros de vascularización tridimensional (IV e IVF) los mejores parámetros con mayor potencial de discriminación para identificar fetos con CIR (165).

Así pues, no cabe duda de que el volumen placentario se relaciona con el peso del feto al nacimiento. Las medidas del volumen placentario en el primer trimestre en combinación con otros marcadores bioquímicos maternos como la PAPP-A (166) sí podrían servir como predictores del peso al nacimiento y por tanto como herramienta para discriminar fetos con peso bajo, y aunque se ha demostrado su estrecha relación tanto en el primer trimestre (167) como en el segundo trimestre (168) de la gestación, de nuevo no se han logrado introducir aún en la práctica clínica habitual para el tamizaje en la detección de embarazos con riesgo de desarrollar restricción severa del crecimiento o fetos PEG.

#### **4.6. Fisiología del embarazo en la altura extrema.**

Aproximadamente 140 millones de personas viven en alturas superiores a 2500 metros (m) sobre el nivel del mar (169). Aunque la expresión “*high altitude* o altitud extrema” no tiene una definición precisa, la mayoría de las personas experimentan verdaderos cambios clínicos, fisiológicos, anatómicos y bioquímicos cuando se someten a dicha altitud (170). Estas altitudes conllevan a una

saturación arterial de oxígeno considerablemente menor cuanto más aumenta la altura, haciendo que el organismo sometido a dicha hipoxia ponga en marcha una serie de mecanismos compensatorios y de ahorro de oxígeno que a corto plazo provocan cambios que facilitan la adaptación al ambiente hipóxico (171).

La exposición aguda a la altitud produce una serie de mecanismos fisiológicos para asegurar el aporte de oxígeno suficiente a las células; es la llamada fase de acomodación (172), donde aumentan el débito ventilatorio y cardiaco.

Durante la hipoxia crónica el organismo utiliza otros mecanismos que le permitan la llamada aclimatación, como por ejemplo, la formación de eritropoyetina (173,174), con el desarrollo de taquicardia, hiperventilación, aumento de la presión en la circulación pulmonar, disminución de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno o vasodilatación del lecho vascular cerebral.

A largo plazo, algunas de estas adaptaciones fisiológicas se hacen crónicas y pueden ser incorporadas como rasgo genético, en la denominada adaptación (175). Estudios antropológicos datados en el siglo XVII muestran ya cómo se lleva a cabo este proceso biológico de adaptación a altitudes extrema (176).

En el feto esta adaptación se lleva a cabo con una serie de mecanismos destinados a mantener los centros vitales, con mejor perfusión de sangre arterial y disminuyendo el flujo a los otros tejidos. En estos últimos territorios se inicia una mayor actividad metabólica de tipo anaeróbica que conlleva una disminución importante de glucosa y acumulación de ácido láctico.

La disminución del glucógeno lleva a una movilización de ácidos grasos con oxidación incompleta de ellos y cetoacidosis secundaria. Todo esto trae como consecuencia una acumulación de ión hidrógeno producto del aumento de ácido láctico y cuerpos cetónicos que, por atravesar lentamente la placenta, se acumulan en el feto, consumen las sustancias tampones y generan acidosis metabólica. En consecuencia, en embarazos en altitudes superiores a 2500-3000 m el feto está expuesto a una acidosis crónica.

La hipoxia fetal es una de las condiciones subóptimas más frecuentes en la patología gestacional. Aunque existen numerosas causas que pueden originar hipoxia fetal, tanto maternas (tabaquismo, anemia severa o enfermedades cardiopulmonares) como fetales, la causa más importante de hipoxia fetal es la insuficiencia placentaria, producto de enfermedades vasculares que llevan a una disminución de la perfusión placentaria y en consecuencia una disminución de la oxigenación fetal. La patología más representativa de este grupo la constituye el síndrome hipertensivo del embarazo y en especial la PE.

Consecuencia de dicha insuficiencia placentaria son el CIR, las secuelas neurológicas del recién nacido y en último caso, la muerte fetal. Por ello, conocer los fenómenos de adaptación de la madre y el feto a la hipoxia crónica que se presenta en zonas de residencia en grandes altitudes puede ayudarnos a comprender mejor la fisiopatología de la misma, lo que podría ser aplicable a cualquier patología gestacional donde intervenga la hipoxia como mecanismo etiológico. La baja disponibilidad de oxígeno a altitudes mayores a 2500m se ha visto relacionada con disminución del crecimiento fetal y bajo peso al nacimiento (177). Investigaciones posteriores han demostrado que las gestantes expuestas a dicha altura presentan una disminución de las cifras de glucemia basales y un incremento de las cifras de hemoglobina y hematocrito, lo que se traduce en una hiperviscosidad sanguínea y un riesgo de PE considerablemente mayor (178).

Respecto a los recién nacidos de dichas madres, éstos tienen mayor riesgo de desarrollar una restricción del crecimiento intrauterino, debido a un menor flujo útero-placentario subsiguiente a la hemoconcentración y probablemente también en relación a una menor disponibilidad de glucosa(182, 183). Asimismo se han encontrado un mayor número de malformaciones congénitas con respecto al nivel del mar (184), junto con mayores tasas de mortalidad fetal tardía y neonatal (185).

Las complicaciones más frecuentes que presentan las embarazadas sometidas a la altura de forma ocasional son el parto pretérmino y la hemorragia obstétrica (179); además de experimentar el llamado mal de montaña agudo, con posibles complicaciones graves derivadas de un posible edema agudo de pulmón o de un edema cerebral agudo( 180, 190).

Por otro lado, hay estudios experimentales en modelos animales que apoyan la probabilidad de que la hipoxia prenatal puede programar la disfunción cardíaca, vascular, y metabólica en la descendencia adulta (186). También en estudio en el ser humano, se investiga el llamado origen fetal de las enfermedades o programación del desarrollo fetal (*developmental programming*), describiéndose el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, entre otras, en adultos que padecieron hipoxia fetal crónica (187).

5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	64
5.1. Hipótesis.....	64
5.2. Objetivos.....	64

## **5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.**

El volumen placentario representa una herramienta actual de la que disponemos para poder estudiar de forma indirecta las características de la placenta, la cual constituye el eje fundamental del desarrollo del embrión y del feto y mediante la cual se realiza el intercambio de nutrientes y elementos entre la madre y su hijo.

La idea de la que parte la hipótesis de este trabajo de Tesis Doctoral es, siendo la medida del volumen placentario una técnica inocua, en principio fácilmente reproducible y de gran valor por la información que representa, podemos conseguir ampliar los datos sobre el funcionamiento de la placenta, ya en estadios muy precoces del desarrollo fetal, y con ello ser capaces de predecir futuras alteraciones tanto maternas como fetales que nos permitan minimizar el riesgo maternofetal.

### **5.1.Hipótesis.**

El volumen placentario determina cambios en el desarrollo del embarazo, entre ellos los parámetros físicos y vasculares maternos y en las características antropométricas y vasculares fetales.

### **5.2.Objetivos.**

#### **5.2.1. General.**

Analizar en el grupo de gestantes reclutadas en el momento del estudio (primer trimestre del embarazo) el volumen placentario determinado mediante ecografía tridimensional.

Para lograr este objetivo se plantean los objetivos específicos siguientes:

- Establecer un sistema validado de captación de imágenes placentarias mediante ecografía tridimensional en el primer trimestre de la gestación y su posterior manejo mediante el sistema VOCAL XI para la obtención del volumen placentario.
- Evaluar la fiabilidad y reproducibilidad del método en el estudio de la placenta, concretamente en el primer trimestre de la gestación.

### 5.2.2. Secundarios.

- Estudiar las variables maternas que pueden determinar cambios en el desarrollo del volumen placentario, ya en estadios muy precoces del embarazo.
- Determinar si el volumen placentario puede inducir cambios en la evolución del embarazo.
- Investigar si el volumen placentario puede influir en las características de los recién nacidos.
- Analizar las características placentarias y su relación con variables maternas en un grupo de gestantes que viven sometidas a la altura extrema (Cerro de Pasco, Lima, Perú)
- Estudiar las diferencias principales en relación al volumen placentario entre las dos poblaciones evaluadas (españolas y peruanas)

6. MATERIALES Y MÉTODOS.....	67
6.1. Diseño del estudio.....	67
6.2. Fuentes de información.....	79
6.3. Aspectos técnicos.....	79
6.4. Variables obtenidas para el estudio.....	82
6.5. Proceso de medida del volumen placentario.....	88
6.6. Procesamiento y análisis de los datos.....	92
6.7. Aspectos éticos.....	100

## 6.MATERIALES Y MÉTODOS.

### 6.1. Diseño del estudio.

Entre enero de 2010 y junio de 2011, nuestro grupo de investigación **CTS-515-Aspectos Avanzados en Atención Clínica a la Mujer**, llevó a cabo un estudio observacional y prospectivo de base hospitalaria.

#### 6.1.1. Población de estudio.

Para realizar este trabajo, se invitó a participar a gestantes que acudían a la consulta de control de ecografía prenatal en el primer trimestre de la gestación en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada (hospital de tercer nivel), el cual es centro de referencia del área sur de la provincia de Granada y asiste a una población aproximada de 300.000 habitantes.

El segundo grupo estudiado fue reclutado entre los meses de septiembre y octubre de 2010 en gestantes que pertenecían a un estudio sobre el embarazo en la altura, perteneciente al **Proyecto de Investigación de Excelencia en equipos de investigación de las Universidades Públicas y Organismos de Investigación de la Junta de Andalucía (P07-CTS-2629)** y llevado a cabo por el doctorando. Estas gestantes acudieron a su control en el primer trimestre de la gestación en el Hospital Daniel Alcides Carrión de Cerro de Pasco (Perú). Cerro de Pasco es una ciudad del centro de Perú, capital del Departamento de Pasco, situada a una altitud de 4.338 metros sobre el nivel del mar (msnm), siendo la capital más alta del país, perteneciente a la Meseta del Bombón, en el altiplano de la Cordillera de los Andes.

Por tanto:

Población diana: Toda gestante del primer trimestre con residencia habitual en el área de referencia del Hospital Universitario San Cecilio de Granada (España) y del Hospital Daniel Alcides Carrión, Cerro de Pasco (Perú).

Población elegible: Toda gestante perteneciente a la población diana que durante el periodo de estudio cumplió los criterios de inclusión establecidos.

Ámbito geográfico del estudio: Área de cobertura del Hospital Universitario San Cecilio de Granada y del Hospital Daniel Alcides Carrión, Cerro de Pasco (Perú).

Para ambos grupos, se consideró participante en el estudio a toda mujer gestante del primer trimestre que cumpliera los criterios de inclusión y que, conocidos los objetivos del estudio, aceptara participar en el mismo firmando el correspondiente consentimiento informado (ANEXO 1).

Los criterios de inclusión en el estudio fueron los siguientes:

- Visita a la consulta específica del primer trimestre entre las semanas 11 y 14
- Gestación única intrauterina
- Mujeres con edad mayor de 18 años en el momento de entrada en el estudio.
- Mujeres con intención de seguir sus controles y dar a luz en el hospital Universitario San Cecilio/Área de salud de Cerro de Pasco (Perú).
- No presencia de malformaciones uterinas conocidas previas al embarazo
- No presencia de anomalías fetales morfológicas o cromosómicas
- No presencia de enfermedades maternas crónicas graves
- No sangrado genital en el primer trimestre
- No presencia de patología placentaria evidente (hematomas retroplacentarios o antecedentes de placenta previa y desprendimiento prematuro de placenta).
- No hábitos tóxicos diferentes al tabaco
- No toma de fármacos excepto los suplementos gestacionales habituales

El facultativo especialista de área (F.E.A) encargado de la consulta de ecografía prenatal del primer trimestre del Centro Periférico de Especialidades del Zaidín-Sur, adscrito al Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario San Cecilio de Granada y al Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Granada, era el encargado de informar a las gestantes que acudían a dicha consulta para el control del primer trimestre de la gestación sobre las características y objetivos del estudio y de solicitarles su participación, proporcionándoles el correspondiente consentimiento informado.

En el caso de las gestantes peruanas, el equipo investigador se desplazó hasta el Hospital Daniel Alcides Carrión, hospital regional de recursos limitados, donde las mujeres realizan un seguimiento del embarazo irregular e incompleto por razones sociales y demográficas (en ocasiones residían en otras áreas muy alejadas e incomunicadas de la ciudad de Cerro de Pasco). Allí fueron reclutadas por el personal adscrito al Hospital y a través de la colaboración de una clínica privada (Clínica Armas), se realizaron las ecografías del primer trimestre en las mismas condiciones que a las gestantes españolas, de nuevo tras la explicación de los objetivos del estudio y de la firma del consentimiento informado.

### 6.1.2. Cálculo del tamaño muestral .

Puesto que la variable principal objeto de estudio es el volumen placentario y nos hemos centrado en buena parte en contrastes de medias, el tamaño lo consideramos atendiendo a que el análisis principal a realizar es el contraste de igualdad de medias. Para ello usamos la expresión

$$n=2*(z_a+z_b)^2s^2/ d^2$$

donde  $z_a$  es el valor de la normal estándar asociado al error de tipo I (probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando es cierta),  $z_b$  es el asociado a la potencia del test (uno menos el error de tipo II o probabilidad de aceptar la hipótesis nula cuando es falsa),  $s$  es la desviación estándar y  $d$  la mínima diferencia que se desea observar.

Con ello hemos confeccionado la siguiente tabla (figura 1) para distintos valores de los parámetros anteriores. La decisión sobre los valores de la significación y la potencia son los habituales. La desviación típica obviamente es desconocida, por lo que se considera un rango que incluye a la que se ha observado en otros estudios.

Figura 1. Cálculo del tamaño muestral.

Significación	Potencia	Desv. Típica	Diferencia observada		
			18	20	22
5% ( $z_a=1.96$ )	90% ( $z_b=1.282$ )	35	80	64	53
		40	103	85	70
		45	131	106	88
5% ( $z_a=1.96$ )	90% ( $z_b=1.282$ )	35	64	53	44
		40	85	69	57
		45	107	87	72

Como podemos observar en la figura 2, la línea horizontal representa el tamaño de muestra final tras la eliminación de los casos perdidos. En la figura 3 observamos una representación gráfica tridimensional donde se observan simultáneamente el tamaño muestral, la desviación típica y la diferencia observada. El plano horizontal representa el tamaño muestral ( $n=125$ ) que hemos considerado para este trabajo de Tesis Doctoral.

Figura 2. Tamaño muestral

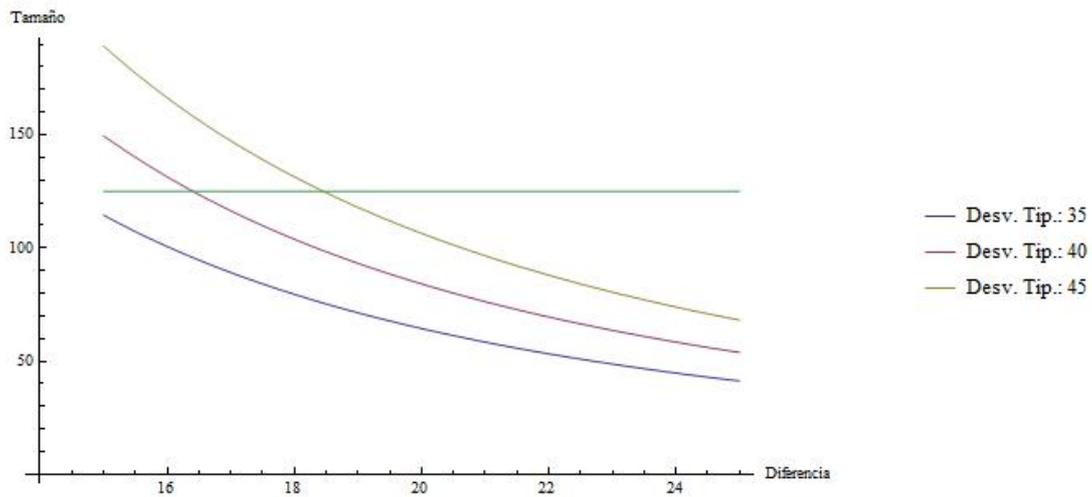
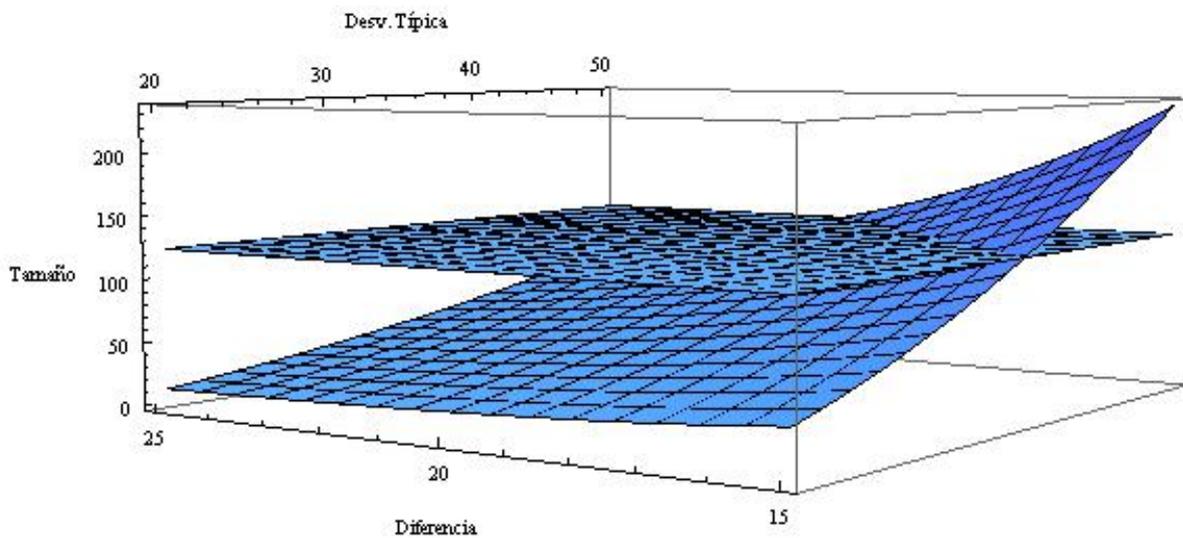


Figura 3. Representación tridimensional del tamaño muestral.

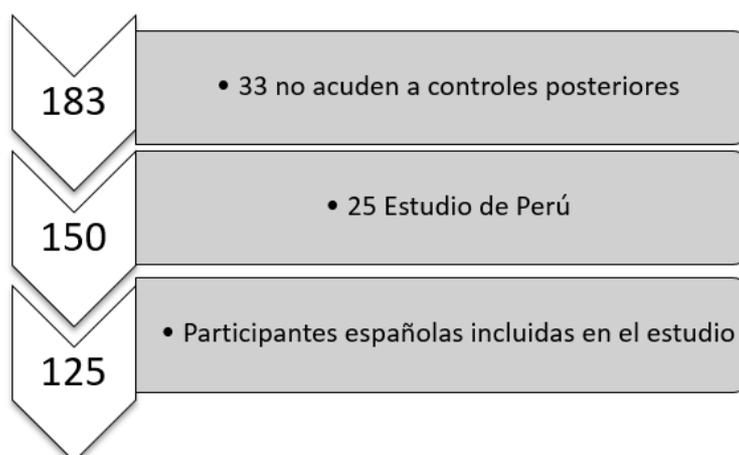


### 6.1.3. Reclutamiento.

Se reclutaron inicialmente un total de 158 gestantes en el grupo español, de las cuales 33 no fueron incluidas en el estudio, ya que no acudieron a los sucesivos controles ecográficos posteriores, por lo que finalmente, 125 mujeres fueron incluidas en este estudio (figura 4). De las mujeres que no acudieron a los sucesivos controles, se dispone de los datos básicos incluidos en la hoja de participación y de la primera visita para su posterior estudio.

Y en el grupo de Perú, se reclutaron un total de 25 gestantes que cumplieron los criterios de inclusión y aceptaron participar en el estudio. De estas participantes solamente se obtuvo una primera visita y no se disponen los datos de seguimiento o del parto, por problemas logísticos y demográficos como antes hemos indicado.

Figura 4. Reclutamiento



### 6.1.4. Recogida de información.

#### 6.1.4.1. Primera visita.

Las pacientes acudían a una primera visita programada entre las 11 y las 14 semanas. Ésta era realizada en la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, donde a cada participante se le recogía el consentimiento informado que se les facilitó en el reclutamiento, se obtenía el valor de la BHCG y PAPP-A de la analítica del primer trimestre que las participantes aportaban, se les

realizaba una toma de tensión arterial (TA) y de frecuencia cardiaca, se les pesaba y se les realizaba una ecografía detallada ( ANEXO 2).

En el grupo de gestantes peruanas, la primera (y única) visita se realizó entre la Clínica Armas y el Hospital Universitario Daniel Alcides Carrión de Cerro de Pasco, Perú.

### **Parámetros físicos maternos**

La TA se tomaba siguiendo algunos criterios:

- La TA era tomada tras al menos cinco minutos de reposo.
- La participante debía estar relajada y no tener prisa.
- La posición del cuerpo debía ser sentada, no estirada, con la espalda bien apoyada en el respaldo de la silla. Las piernas debían estar tocando el suelo, no cruzadas, y la mano relajada, sin apretar y en posición de descanso. El brazo de referencia o dominante apoyado aproximadamente a la altura del corazón, con la mano relajada.
- El manguito debía estar en contacto con la piel y adaptándose al diámetro del brazo (pequeño, normal, grande).
- Se procuró que mientras el manguito se inflaba la paciente no hablase, puesto que eso afectaría a los valores marcados.
- Se anotó la cifra de TA y de frecuencia cardiaca (medida en latidos por minuto) en números absolutos, sin redondear las cifras.

Para la toma de la TA y la medida de la frecuencia cardiaca materna se utilizó un tensiómetro digital de brazo M6 confort (Omron®) de medición oscilométrica.

Para la toma del peso materno se utilizó una báscula digital.

### **Muestras biológicas: obtención y procesamiento.**

Las muestras utilizadas para el estudio son muestras sanguíneas que se recogieron durante el habitual estudio analítico del primer trimestre que se realiza a todas las gestantes de manera

universal. Las pacientes eran citadas en sus respectivos centros de salud, donde su médico de atención primaria remitía a las pacientes al laboratorio entre las 8 y 12 semanas donde se extraía la citada analítica, para su posterior procesamiento en el laboratorio central del Hospital Universitario San Cecilio de Granada. De ella, los parámetros utilizados fueron las hormonas BHCG y PAPP-A por su estrecha relación con las alteraciones cromosómicas y por su posible interacción con el objeto de estudio, el volumen placentario. Posteriormente, se realizó el cálculo de los MoM según la edad gestacional para cada parámetro analítico mediante el test inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida INMULITE 2000® (Siemens).

### **Estudio ecográfico.**

De este estudio ecográfico se obtuvo el valor de la LCC, el valor de la TN y se registró la localización de la placenta. En todos los casos se realizó una confirmación de la viabilidad de la gestación, una valoración morfológica básica, de la placenta y del líquido amniótico.

Asimismo se realizó un estudio de la vascularización materno fetal evaluando las arterias uterinas maternas, diferenciando entre la arteria uterina homolateral y contralateral a la placenta, con su correspondiente índice de pulsatilidad (IP) e índice de resistencia (IR) y el Doppler de la arteria umbilical fetal, registrando su IP. También se evaluó cualitativamente la onda de velocidad de flujo (OVF) del ductus venoso de Arancio (ductus reverso o normal).

El estudio ecográfico ha seguido los estándares referidos en las guías de la Sociedad Internacional de Ecografía en Obstetricia y Ginecología (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology-ISUOG) para el estudio Doppler (188) y la ecografía del primer trimestre (189), y se describe a continuación.

#### **➤ Mediciones maternas.**

##### **Doppler de las arterias uterinas:**

La vía de elección fue la abdominal: se colocó el transductor longitudinalmente en la fosa ilíaca, de forma paralela a la cresta ilíaca y pared uterina, identificando los vasos ilíacos. Desplazándose en

sentido medial se identificó la arteria uterina en una (falsa) imagen de cruce con la arteria ilíaca externa. La arteria uterina se procuró estudiar a 1-2 cm distal a este punto.

Aspectos técnicos de la medición: se identificó el vaso con Doppler color, utilizando escalas de velocidad altas (entre 30 y 50 cm/s), con un ángulo de insonación para las mediciones inferior a 45°. Se obtuvieron tres OVF de similares características, con una ampliación adecuada, ocupando al menos tres cuartas partes de la pantalla. El tamaño de la muestra del Doppler era equivalente al diámetro de la arteria, colocándose en el centro del vaso. Se determinaron el IP y el IR.

Está actualmente aceptado (190-193) que la presencia de notch o flujo telediastólico evidente unilateral solo indica placentación lateral. Dado que no se ha demostrado que la valoración del notch mejore el rendimiento clínico de los índices cuantitativos, se utilizaron el IP y el IR (siendo el IP el índice cuantitativo que muestra mejor sensibilidad) y también el Índice de pulsatilidad medio, que se calculó mediante la fórmula:

$$\text{IP AUt derecha} + \text{IP AUt izquierda} / 2$$

### ➤ Mediciones fetales

#### LCC:

Para la medición de la LCC se utilizaron los siguientes criterios:

- Se obtuvo un plano medio sagital.
- El feto debía estar en posición neutra, evitando una excesiva flexión o extensión del polo cefálico.
- Se utilizó de preferencia la vía abdominal.
- Se procuró una ampliación adecuada de la imagen.
- Se debían excluir los miembros y el saco vitelino.
- La medición se realizó desde el extremo externo del polo cefálico hasta el extremo externo del polo caudal.

Con la medida de la LCC se dató la gestación en todos los casos.

**Translucencia nual:** para la medición de la translucencia nual se utilizaron los criterios de la Fetal Medicine Foundation (103):

- Debía obtenerse un corte sagital medio del feto y la TN debía ser medida con el feto en posición neutra.
- Únicamente la cabeza fetal y el tórax superior debían incluirse en la imagen. La magnificación tenía que ser la máxima posible y siempre tal que cada mínimo movimiento de los calipers produjese un cambio de 0,1 mm.
- Debía medirse el máximo grosor de translucencia subcutánea entre la piel y el tejido que cubre la columna cervical. Debía prestarse especial atención a la hora de distinguir entre la piel fetal y el amnios.
- Los calipers debían estar situados sobre las líneas que definen el grosor de la TN – la cruz del caliper debía ser difícilmente visible a medida que surge del borde de la línea y no debía verse en el fluido nual.
- Durante la exploración debía tomarse más de una medida y anotar finalmente la mayor de ellas.

**Arteria umbilical fetal:**

La arteria umbilical fetal se puede estudiar a nivel paravesical, en un asa libre o en la inserción placentaria. A menor distancia de la placenta presenta una menor pulsatilidad. Se eligió la medición en un asa libre de cordón por la facilidad de la técnica, por que la mayoría de curvas de referencia se han realizado a este nivel y porque todos los estudios randomizados que han establecido su utilidad han usado esta porción (194).

Se identificó el vaso con Doppler color y se utilizaron escalas de velocidad medias (entre 20 y 40 cm/s) para la identificación selectiva del vaso. El ángulo de insonación fue siempre inferior a 30°. El tamaño de la muestra del Doppler debía ser equivalente al diámetro de la arteria y colocándose ésta en el centro del vaso. Se obtuvieron tres OVF de similares características, con una ampliación adecuada, ocupando al menos tres cuartas partes de la pantalla. Se determinó el IP.

**Ductus venoso:**

El ductus venoso solamente se evaluó de forma cualitativa, puesto que eran fetos sin patología aparente. Para su determinación, se obtuvo un plano sagital medio, identificando el vaso por el aumento de velocidad (aliasing) y colocando el Doppler pulsado en el punto más próximo a la salida de la arteria umbilical, que corresponde al punto de máxima velocidad. El ángulo de insonación debía ser inferior a los 30°. Se utilizaron escalas de velocidad altas (40-60 cm/s), obteniéndose tres OVF de similares características para la medición, con una ampliación adecuada de la imagen.

**6.1.4.2. Segunda visita.**

A lo largo de la gestación se planificó una nueva visita (entre las semanas 18 y 24), donde se identificaron posibles complicaciones ocurridas en la gestación, se realizó una nueva toma del peso, TA y frecuencia cardiaca materna y se realizó una nueva ecografía, anotándose los valores fetales correspondientes a la biometría básica: DBP, circunferencia cefálica (CC), CA y LF, así como el peso fetal estimado para la edad gestacional basándonos en la fórmula de Hadlock (195).

Asimismo se realizó un estudio Doppler de las arterias uterinas maternas (medidas del IP e IR de ambas arterias uterinas y cálculo del IP medio) y de la arteria umbilical fetal (el IP).

En todos los casos se realizó una valoración del líquido amniótico y de los anejos ovulares.

Todas estas mediciones siguieron las recomendaciones de la ecografía del 2º trimestre de la gestación de la ISUOG (196).

**➤ Mediciones maternas:**

Se determinaron siguiendo los criterios anteriormente descritos para la primera visita.

**➤ Mediciones fetales:**

**DBP:** es el diámetro transversal del cráneo a nivel de los tálamos y del cavum del septum pellucidum. Se realizó en un corte transversal del cráneo fetal en el que se visualizasen la porción

anterior de la fisura longitudinal, el cavum del septum pellucidum, el tercer ventrículo, las astas laterales de los ventrículos y los tálamos. La medición se realizó colocando los calipers desde la tabla externa a la interna de la calota craneal.

**CC:** es la medición del perímetro craneal a nivel talámico que se obtiene en un corte con los mismos criterios que para el DBP. La medición se realizó colocando los calipers por fuera del hueso abarcando de este modo los máximos diámetros de la cabeza fetal.

**CA:** se realizó en un plano transverso del abdomen fetal a nivel de la entrada de la vena umbilical en el conducto de Arancio, donde se visualizasen la cámara gástrica, la sección transversa de la aorta y la cava fetal y la sección transversa de un cuerpo vertebral. Los calipers de medida se situaron por fuera de la piel del feto.

**LF:** se obtuvo de un corte longitudinal del fémur fetal perpendicular al haz de ultrasonido, valorándose solo la diáfisis del hueso y excluyéndose la epífisis.

**Arteria umbilical fetal:** se utilizaron los mismos criterios que en la primera visita.

#### 6.1.4.3. Visita puerperal.

En esta ocasión se recogieron los siguientes datos relacionados con el parto y con los recién nacidos:

- Semana de gestación (SG) en la que se produjo el parto.
- Forma de inicio del parto: espontáneo, inducido (con prostaglandinas o con oxitocina) o cesárea.
- Forma de terminación del parto: eutócico, instrumental (ventosa, espátulas o fórceps) o cesárea.
- Peso del recién nacido.
- Sexo del recién nacido.
- Derivación del recién nacido tras el nacimiento: ingreso en cuidados intermedios neonatales o en unidad de cuidados intensivos (UCIN).

- Test de Apgar del recién nacido al minuto de vida.
- Test de Apgar del recién nacido a los cinco minutos de vida.

El test de Apgar es un examen clínico que se realiza al recién nacido después del parto donde se valoran 5 parámetros para obtener una primera valoración simple (macroscópica), y clínica sobre el estado general del neonato.

Figura 5. Test de Apgar

	0 puntos	1 punto	2 puntos
Color de la piel	todo azul	extremidades azules	normal
Frecuencia cardíaca	0	menos de 100	más de 100
Reflejos e irritabilidad	sin respuesta a estimulación	mueca / llanto débil al ser estimulado	estornudos / tos / pataleo al ser estimulado
Tono muscular	ninguna	alguna flexión	movimiento activo
Respiración	ausente	débil o irregular	fuerte

Fuente: Apgar y cols, 1953 (197)

El recién nacido es evaluado de acuerdo a cinco parámetros simples, donde a cada parámetro se le asigna una puntuación entre 0 y 2 (figura 5), sumando las cinco puntuaciones se obtiene el resultado del test (máximo de 10) (197).

El test se realiza al minuto, a los cinco minutos (y, ocasionalmente, cada 5 minutos hasta los 20 minutos de nacido si la puntuación hasta los cinco minutos es inferior a siete). La puntuación al primer minuto evalúa el nivel de tolerancia del recién nacido al proceso del nacimiento, mientras que la puntuación obtenida a los 5 minutos evalúa el nivel de adaptabilidad del recién nacido al medio ambiente y su capacidad de recuperación.

## 6.2. Fuentes de información.

Los datos se recogieron de las siguientes fuentes de información:

- 1 Historia clínica hospitalaria informatizada de las gestantes. Se ha utilizado el programa intrahospitalario Estación Clínica de Trabajo-ARCHINET del Hospital Universitario San Cecilio. En esta historia quedan recogidos los datos relativos al embarazo, parto y resultados perinatales.
- 2 Cuestionario estructurado realizado *ad hoc* que incluía información relevante sobre los antecedentes tanto personales como familiares de las gestantes, así como factores de riesgo establecidos para el desarrollo de complicaciones gestacionales y que todas las participantes realizaban previamente a su inclusión.
3. Muestras biológicas de las participantes (sangre). En estas muestras, obtenidas de forma rutinaria para el cálculo del riesgo de cromosopatías del primer trimestre, se cuantificaron las hormonas BHCG y PAPP-A y fueron procesadas en el laboratorio clínico del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.
4. Ecografía materno fetal realizada en las dos visitas consecutivas, siguiendo los estándares anteriormente indicados y mediante su posterior procesamiento y análisis a través del sistema VOCAL 3-D XI<sup>®</sup> (eXtended 3D o 3D XITM Imaging<sup>TM</sup>) y del programa Sonoview II Pro.

## 6.3. Aspectos técnicos.

### 6.3.1. Ecógrafos y material de archivo.

El ecógrafo utilizado para realizar el estudio ha sido un equipo Medison SA 8000 Live Prime (Seúl, Corea), dotado con una sonda abdominal volumétrica convexa multifrecuencia 3D4-7EK de 4.5 MHz (imagen 4, 198). La sonda incorpora en el mismo transductor ultrasonidos en tiempo real y sistema Doppler color y pulsado permitiendo ángulos de insonación y de profundidad variables.

Imagen 4. Equipo ecográfico del estudio



Fuente: Medison® (198).

Todas las exploraciones se registraron mediante videoimpresora en papel térmico y se les facilitó a las participantes, obteniéndose así mismo una copia almacenada de la imagen bidimensional y tridimensional de la placenta para su posterior análisis mediante el sistema VOCAL 3-D XI® (eXtended 3D o 3D XITM Imaging™) a través del programa Sonoview II Pro.

Todos los estudios ecográficos fueron realizados por un ecografista experto en diagnóstico prenatal y por el propio doctorando, analizándose en el proceso de validación del volumen placentario por un tercer ecografista experimentado, todos ellos acreditados con el nivel IV de capacitación en Ecografía Obstétrica y Ginecológica de la Sección de ecografía (SESEGO) de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO).

Los estudios fluxométricos se realizaron utilizando la modalidad del Doppler pulsado con ecografía a tiempo real, siguiendo la metodología descrita en el capítulo de Material y Métodos. Los

parámetros semicuantitativos han sido calculados automáticamente por el ecógrafo. El análisis cualitativo de los flujos se ha realizado mediante la valoración del componente diastólico del flujo (presente, ausente o reverso).

### **6.3.2. Seguridad del estudio fetal mediante ultrasonidos.**

Los ultrasonidos son una fuente de energía mecánica que viaja a través de los tejidos produciendo unos efectos físicos categorizados fundamentalmente en efectos térmicos y de cavitación. La ecografía en modo B simple no genera preocupación por el efecto térmico debido a que genera una intensidad de potencia muy baja (199). En ecografía 3D, los datos en la escala de grises se obtienen pasando varias veces el transductor de modo B en tiempo real y en ellos el estudio se completa en unos pocos segundos, quedando las imágenes almacenadas en la memoria del ecógrafo y procesándose las imágenes tridimensionales en un ordenador después de la exposición al ultrasonido. En consecuencia, la exposición con ecografía 3D de una parte del feto o de la placenta y su posible calentamiento por las ondas de ultrasonido serían equivalentes a los observados con el modo B, por tanto ambas técnicas son equiparables en cuanto a su seguridad. Se han publicado varias normativas para garantizar la seguridad en los estudios ecográficos y que han sido tomadas en consideración para la realización de este estudio (199).

Existen comités de seguridad específica en varias sociedades científicas como la Food and Drug Administration (FDA), la International Electrotechnical Commission (IEC), el American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM), la British Medical Ultrasound Society (BMUS) o la European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB). Entre las recomendaciones vigentes para garantizar la inocuidad de este tipo de estudios se contempla el cumplimiento de dos índices, el índice mecánico y el térmico.

El índice mecánico (IM) estima la máxima presión que puede alcanzar cada tejido con el fin de evitar los efectos mecánicos adversos de los ultrasonidos, indicando el efecto no térmico del ultrasonido. La FDA admite al respecto trabajar con un MI de 1,9 excepto en los estudios oftálmicos

donde el máximo es de 0,23. El índice térmico (IT) es la relación entre la potencia usada y la requerida para lograr un incremento de temperatura de 1° C (200).

Al realizar una ecografía Doppler entre las 11 a 13+6 semanas, la IT debe ser  $\leq 1.0$  y el tiempo de exposición debe ser lo más corto posible (por lo general no más de 5-10 minutos), desde luego, nunca superior a 60 min (200, 201).

Ambos parámetros han sido controlados automáticamente por el equipo utilizado en este trabajo asegurando la inocuidad de las exposiciones a las participantes.

Todos los estudios fetales han sido realizados siguiendo el principio ALARA (As Low as Reasonably Achievable), es decir, “tan bajo como sea razonablemente alcanzable” procurando obtener la información necesaria con la mínima exposición fetal posible a los ultrasonidos. Este es uno de los principios básicos para establecer cualquier medida de seguridad radiológica.

Para lograr esto hay que cumplir tres criterios básicos: distancia, blindaje y tiempo, así a mayor distancia, menor radiación, a menor tiempo de exposición, menor irradiación y la creación de una barrera también disminuye la radiación. Pueden parecer obvios, lo son, pero gran parte de la prevención radiológica se organiza en función de estos principios.

## 6.4. Variables obtenidas para el estudio.

### 6.4.1. Variables obtenidas en el momento del reclutamiento.

#### ➤ Variables **cuantitativas**:

- **Edad materna**: variable cuantitativa continua expresada en años.
- **Edad paterna**: variable cuantitativa continua expresada en años.
- **Semana de gestación**: variable cuantitativa discreta que indica el momento de la gestación de la participante en su inclusión en el estudio (según su datación mediante la LCC) y

medición del volumen placentario. Se consideraron semanas cumplidas íntegramente. Se expresó en semanas.

- Posteriormente para su análisis esta variable fue transformada en otra variable cuantitativa continua denominada **días de embarazo**, que expresa los días de embarazo de la gestante en el momento en el que se realiza el estudio y que se expresó en días.
- **Tiempo desde el último parto:** variable cuantitativa continua que indica el tiempo transcurrido desde que aconteció el último parto de la participante. Se expresó en meses.
- **BHCG:** fracción  $\beta$  de la hormona Gonadotropina Coriónica Humana medida en el primer trimestre para el screening de cromosopatías. Variable cuantitativa continua, se expresó en mUI/ml (mili unidades internacionales por mililitro).
- **PAPP-A:** proteína A plasmática asociada al embarazo medida en el primer trimestre para el screening de cromosopatías. Variable cuantitativa continua, se expresó en MoM (múltiplos de la mediana).
- **Partos previos:** número de partos previos de la participante. Variable cuantitativa discreta.
- **Abortos previos:** número de abortos previos de la participante. Variable cuantitativa discreta.

➤ Variables **cuantitativas o categóricas.**

- **Abortos de repetición:** situación en que se han producido al menos dos abortos consecutivos o más de dos alternos.
- **Nacionalidad:** variable categórica de tipo nominal que expresa el origen de la participante.
- **Antecedentes familiares de HTA:** variable categórica dicotómica (sí versus no) que expresa el antecedente de enfermedad hipertensiva en familiares de primer grado de la participante.
- **Antecedentes familiares de CIR:** variable categórica dicotómica (sí versus no) que expresa si hay antecedente de fetos con restricción de crecimiento en familiares de primer grado de la participante.
- **Antecedentes familiares de diabetes tipo I:** variable categórica dicotómica (sí versus no) que expresa el antecedente de diabetes mellitus insulino dependiente en familiares de primer grado de la participante.

- **Antecedentes familiares de diabetes tipo II:** variable categórica dicotómica (sí versus no) que expresa el antecedente de diabetes mellitus no insulino-dependiente en familiares de primer grado de la participante.

Los antecedentes familiares de diabetes I y II fueron agrupados en una única variable – **Antecedentes de diabetes familiar**, dada la distribución encontrada para su posterior análisis.

- **Antecedentes personales de trombofilias:** variable categórica dicotómica (sí versus no) que expresa el antecedente de enfermedad tromboembólica o de trastornos de coagulación hereditarios en la participante.
- **Antecedentes personales de HTA o PE:** variable categórica dicotómica (sí versus no) que expresa el antecedente de enfermedad hipertensiva en la participante, crónica o inducida por la gestación (en cualquiera de sus variaciones).
- **Antecedentes personales de enfermedad tiroidea:** variable categórica dicotómica (sí versus no) que expresa el antecedente de enfermedad tiroidea en la participante.
- **Antecedentes personales de diabetes tipo I:** variable categórica dicotómica (sí versus no) que expresa el antecedente de diabetes mellitus insulino dependiente en la participante.
- **Antecedentes personales de diabetes tipo II:** variable categórica dicotómica (sí versus no) que expresa el antecedente de diabetes mellitus no insulino-dependiente en la participante.
- **Antecedentes personales de esterilidad:** variable categórica dicotómica (sí versus no) que expresa el antecedente de esterilidad previo en la gestante participante, recurriendo a técnicas de reproducción asistida.
- **Antecedentes personales de patología placentaria:** variable categórica dicotómica (sí versus no) que expresa el antecedente de patología que pueda afectar a la placenta (tipo placenta previa o desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta) en la participante.
- **Antecedentes personales de CIR:** variable categórica dicotómica (sí versus no) que expresa el antecedente de hijos con retraso en el crecimiento intrauterino en la participante.
- **Fumadora:** variable categórica dicotómica (sí versus no) que expresa el hábito tabáquico de la participante
- **Muertes fetales previas:** variable categórica dicotómica (sí versus no) que expresa el antecedente de muertes fetales previas acontecidas en la participante.

## 6.4.2. Variables obtenidas en la primera visita.

Todas las variables recogidas en esta visita son cuantitativas.

### 6.4.2.1. Variables maternas.

- **Talla materna:** variable cuantitativa continua expresada en metros.
- **Peso materno:** variable cuantitativa continua expresada en Kilogramos.
- **Índice de masa corporal (IMC):** variable cuantitativa continua construida a partir de otras dos variables cuantitativas: la talla y el peso de la gestante según la fórmula:

$$\text{IMC} = \text{peso} / \text{talla}^2$$

Se expresó en  $\text{kg}/\text{m}^2$

- **Tensión arterial sistólica (TAS):** variable cuantitativa continua obtenida de la toma de tensión arterial de la participante. Expresada en mmHg.
- **Tensión arterial diastólica (TAD):** variable cuantitativa continua obtenida de la toma de tensión arterial de la participante. Expresada en mmHg.
- **Tensión arterial media (TAM):** variable cuantitativa continua construida a partir de las dos anteriores según la fórmula:
- Se expresó en mmHg.

$$\text{TAM} = \text{TAS} + \text{TAD} / 2$$

- **Frecuencia cardiaca materna (FCM):** variable cuantitativa continua obtenida de la medición del pulso cardíaco materno y expresada en latidos por minuto.
- **Índice de pulsatilidad de la arteria uterina homolateral (IPAUt Homo):** variable cuantitativa continua obtenida por la medición de la OVF de la arteria uterina materna homolateral a la

placenta y representada por la diferencia de velocidad sistólica y diastólica con la velocidad media de un ciclo cardíaco. No expresada en unidades.

- **Índice de resistencia de la arteria uterina homolateral (IRAUt Homo):** variable cuantitativa continua obtenida por la medición de la OVF de la arteria uterina materna homolateral a la placenta y que relaciona la diferencia de la velocidad sistólica con la velocidad diastólica. No expresada en unidades
- **Índice de pulsatilidad de la arteria uterina contralateral (IPAUt Contra):** variable cuantitativa continua medida en la arteria uterina materna contralateral a la placenta. No expresada en unidades.
- **Índice de resistencia de la arteria uterina contralateral (IRAUt Contra):** variable cuantitativa continua medida en la arteria uterina materna contralateral a la placenta. No expresada en unidades.

#### 6.4.2.2. Variables fetales.

- **LCC:** variable cuantitativa continua obtenida de la medición de la longitud cráneo-caudal fetal y expresada en milímetros (mm).
- **TN:** variable cuantitativa continua obtenida de la medición de la TN fetal y expresada en mm.
- **Índice de pulsatilidad de la arteria umbilical fetal (IPA Umb):** variable cuantitativa continua obtenida por la medición de la OVF de la arteria umbilical fetal que evalúa la eficacia circulatoria fetal. No se expresa en unidades.

#### 6.4.3. Variables obtenidas en la segunda visita.

Todas las variables recogidas en esta visita son cuantitativas.

##### 6.4.3.1. Variables maternas.

De nuevo se estimaron el peso materno, IMC, TAS, TAD, TAM, FCM, IPAUt Homo, IRAUt Homo, IPAUt Contra e IRAUt Contra.

Se elaboró una nueva variable, **Ganancia ponderal materna**, variable cuantitativa continua, que establecía la variación en el peso materno observado entre ambas visitas, siguiendo la siguiente fórmula:

$$\text{Ganancia ponderal materna} = \frac{\text{Peso visita 2} - \text{peso visita 1}}{\text{Diferencia semanas visita 1 y 2}}$$

Y que se expresó en gramos/semana.

#### 6.4.3.2. Variables fetales.

- **Diámetro biparietal (DBP):** variable cuantitativa continua obtenida de la medición de la distancia entre ambos parietales fetales. Se expresó en mm.
- **Circunferencia cefálica (CC):** variable cuantitativa continua obtenida de la medición del perímetro craneal a nivel talámico fetal. Se expresó en mm.
- **Circunferencia abdominal (CA):** variable cuantitativa continua obtenida de la medición de la elipse que se forma en un plano transverso del abdomen fetal. Se expresó en mm.
- **Longitud de fémur (LF):** variable cuantitativa continua obtenida de la medición de un corte longitudinal del fémur fetal. Se expresó en mm.
- **Índice de pulsatilidad de la arteria umbilical fetal (IPAumb):** variable cuantitativa continua obtenida por la medición de la OVF de la arteria umbilical fetal que evalúa la eficacia circulatoria fetal. No se expresa en unidades.

#### 6.4.4. Variables obtenidas al nacimiento.

- **Semanas de gestación en el parto (SG):** variable cuantitativa discreta que expresa el momento de la gestación en la que se produjo el parto. Se expresó en semanas.
- **Forma de inicio del parto:** variable categórica nominal que indica la forma en la que comienza el parto, pudiendo ser: espontáneo (aquel que ocurre de manera natural sin intervención médica), inducido (aquel que comienza a través de la acción de un fármaco estimulante de la contracción uterina, bien sea con prostaglandinas o con oxitocina) o cesárea electiva (aquel donde se realiza una cesárea antes del comienzo del trabajo de parto).
- **Forma de terminación del parto:** variable categórica nominal que indica la forma en la que se produce el parto, pudiendo ser: eutócico (aquel que ocurre vía vaginal sin necesidad de

instrumentalización), instrumental (aquel que ocurre por distocia del parto, precisando la ayuda de una ventosa, unas espátulas o un fórceps para la extracción fetal) o cesárea (aquel en el que se realiza la extracción fetal mediante dicha técnica).

- **Peso del recién nacido:** variable cuantitativa continua que indica el peso al nacer del feto. Se expresó en gramos.
- **Test de Apgar del recién nacido al minuto de vida:** variable cuantitativa continua que indica la puntuación del test de Apgar que obtiene el recién nacido, valorándose éste al minuto de vida del mismo.
- **Test de Apgar del recién nacido a los cinco minutos de vida:** variable cuantitativa continua que indica la puntuación del test de Apgar que obtiene el recién nacido, valorándose éste a los cinco minutos de vida del mismo.
- **Sexo del recién nacido:** variable categórica dicotómica (mujer versus varón) que indica el sexo al nacer del feto.
- **Derivación del recién nacido tras el nacimiento:** variable categórica que indica el destino del recién nacido tras el nacimiento, midiendo el número de ingresos en cuidados intermedios neonatales o en la unidad de cuidados intensivos (UCIN).

## 6.5. Proceso de medida del volumen placentario.

A continuación describimos el modo de obtención de las imágenes, tanto bidimensionales como tridimensionales y su manejo para el cálculo del volumen placentario, siguiendo el procedimiento descrito por Hy-Sung Won para MEDISON (202) a través del sistema XI VOCAL, método incluido en el software 3D XI (Medison; Seoul, Korea).

### Obtención de las imágenes.

Para determinar el volumen de la placenta a través del sistema VOCAL 3-D XI<sup>®</sup> (eXtended 3D o 3D XITM Imaging<sup>TM</sup>) se precisan dos etapas: en un primer paso se obtuvo una imagen bidimensional tratando de localizar la máxima longitud de la misma visualizable en un plano longitudinal y medio (imagen 5).

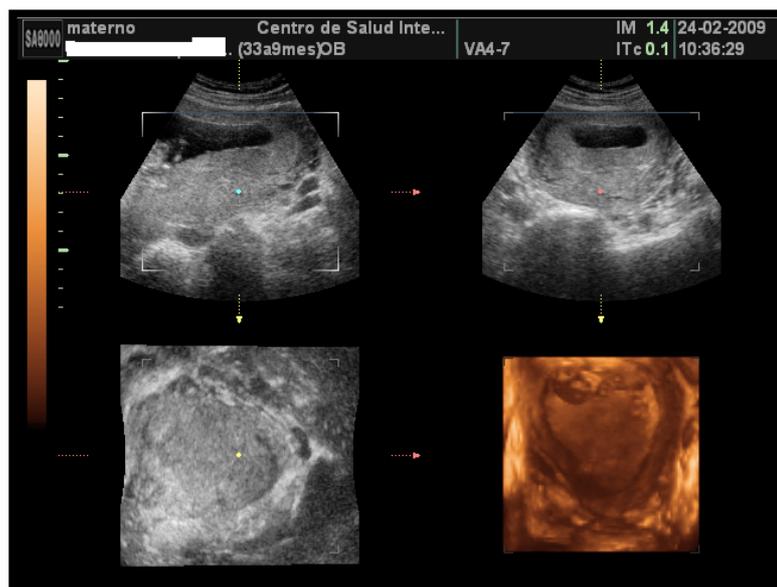
Imagen 5. Máxima longitud placentaria bidimensional



A continuación, se tomó la imagen anterior y por medio de la sonda 3D abdominal, utilizando un ángulo de 40 grados, con un desplazamiento rápido y con una frecuencia relativamente baja (0,9 KHz) para evitar artefactos de color, se obtuvo una imagen tridimensional de la longitud máxima placentaria (LMP).

La ventana 3-D se acondicionó para obtener la imagen completa de la placenta utilizando una sonda 3D/4D de barrido mientras se mantenía inmóvil la sonda a nivel abdominal (imagen 6).

Imagen 6. Obtención imagen tridimensional placentaria

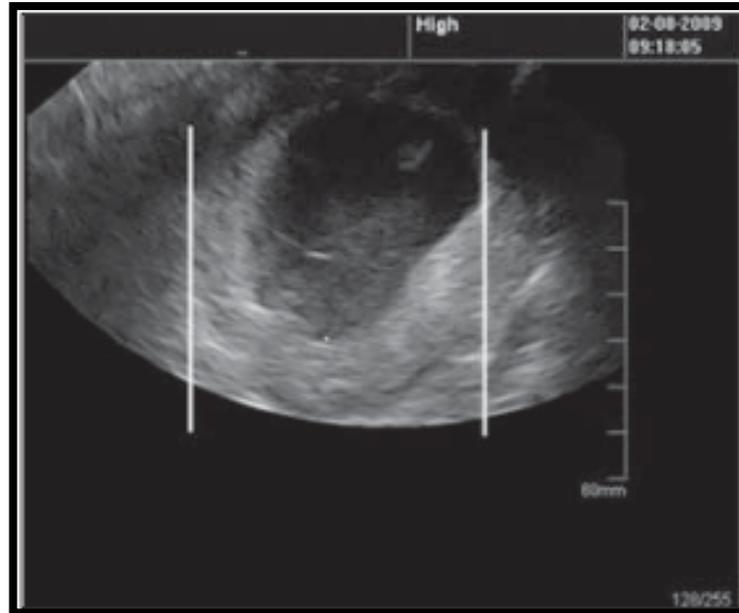


Como ya se ha comentado previamente, una vez obtenidas las imágenes en 3D, se almacenaron a través del programa Sonoview II Pro, un programa de software digital de procesamiento de imágenes, obteniéndose una imagen de 640x800 píxeles 3-D de la placenta y ésta se almacenó para ser estudiada más adelante mediante el sistema VOCAL 3-D XI<sup>®</sup>.

### Procesamiento de las imágenes y cálculo del volumen placentario.

Una vez elegida la imagen, el sistema VOCAL nos permitió obtener un volumen placentario. Primeramente debíamos seleccionar la distancia de la imagen que queremos medir, es decir, mediante un barrido en movimiento de dicha imagen seleccionamos el principio y el final de la placenta (medida denominada longitud máxima de la placenta – LMP) y expresada en milímetros, con la que posteriormente se calculó el volumen placentario (imagen 7, 75). Seguidamente podíamos seleccionar el número de cortes seriados del volumen que deseamos que se realice: 5, 10, 15 o 20. (Multi-Slice View<sup>™</sup>; Medison).

Imagen 7. Selección de la longitud máxima placentaria (LMP)

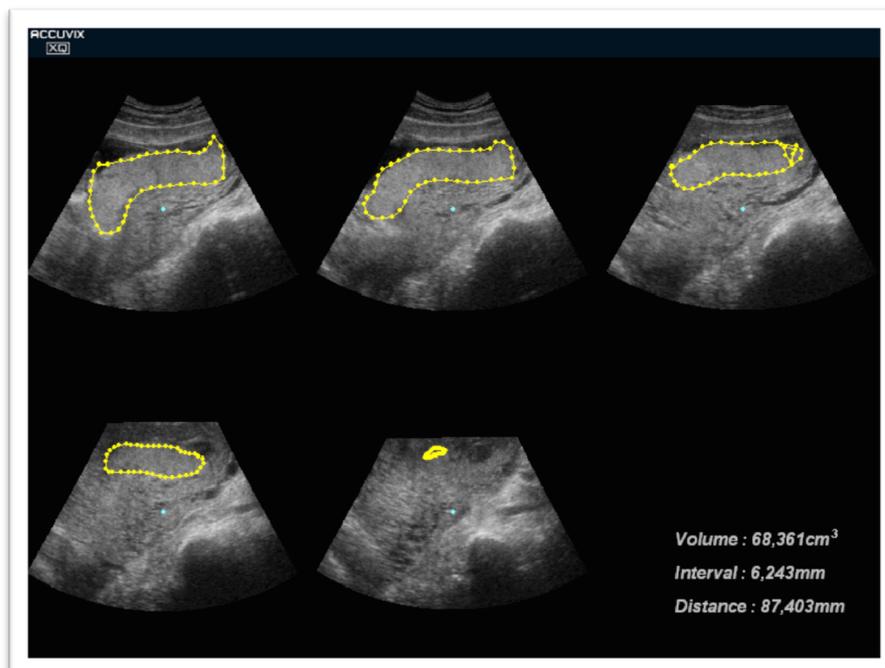


Fuente: Yaman y cols, 2003 (75).

Esta modalidad muestra simultáneamente una secuencia de planos paralelos derivados de un plano de referencia (sagital, transversal o coronal) de un objeto. El plano de referencia, el número de cortes que se muestran en la pantalla principal, la orientación y rotación de la imagen, el nivel de magnificación y el intervalo o grosor del corte (0,5-5 mm) podían ser ajustados según el objeto de nuestro estudio.

A continuación, sobre dichas imágenes paralelas seriadas se realizó una delimitación manual del contorno (“contorneado”) o de la superficie externa de la placenta en su totalidad, para cada uno de los cortes elegidos y finalmente el programa calculó de forma automática un volumen, expresado en centímetros cúbicos ( $\text{cm}^3$ ), y una reconstrucción placentaria en tres dimensiones (Imagen 8).

Imagen 8. Proceso de contorneado de la placenta y obtención del volumen placentario



## 6.6. Procesamiento y análisis de los datos.

### 6.6.1. Validación y reproducibilidad del proceso de medida del volumen placentario.

Previamente al inicio del análisis de los datos se planteó una cuestión básica: ¿la medida del volumen placentario que se realizó a las participantes en el primer trimestre y sobre la que se fundamenta este trabajo era una medida válida y reproducible?

Para ello, se elaboró un primer estudio para examinar la reproducibilidad del método de medida y la concordancia entre los resultados obtenidos en dicho proceso de medición del volumen placentario, específicamente en el primer trimestre de la gestación, con ultrasonido 3-D y mediante el sistema XI-VOCAL® para análisis de imágenes tridimensionales, comparándose para ello el análisis de las medidas del volumen placentario por 3 operadores diferentes, con experiencia distinta en ecografía materno-fetal, y comparando los resultados obtenidos entre ellos.

Veinte gestantes de las que habían participado en nuestro estudio fueron seleccionadas de forma aleatoria para el análisis independiente de la concordancia o reproducibilidad de las medidas del volumen placentario obtenido en el primer trimestre.

Todas las imágenes bidimensionales y tridimensionales fueron tomadas por un único explorador (el doctorando) siguiendo los criterios anteriormente descritos, para a continuación realizar el análisis de la fiabilidad y reproducibilidad en el cálculo del volumen placentario.

Así, tres obstetras con diferente experiencia en ecografía fetal y Döppler obstétrico participaron en la interpretación y procesamiento de imágenes de la placenta:

- El Operador 1, un obstetra con amplia experiencia en diagnóstico fetal en ultrasonido, no recibió ningún entrenamiento para el procesamiento de imágenes tridimensionales pero recibió las instrucciones escritas a través de un manual que le fue proporcionado por el fabricante del programa específico de procesamiento de imágenes 3D (Sonoview Pro Digital).

- El Operador 2, un obstetra con práctica habitual en ecografía y diagnóstico prenatal, recibió una sesión de formación por parte del personal de la empresa fabricante del software (Medison™) sobre cómo utilizar y rentabilizar mejor la imagen digital obtenida a través de dicho programa de procesamiento.
- A su vez, el Operador 2 entrenó a un Operador 3, un obstetra con experiencia reciente en ecografía obstétrica y menos cualificado que los anteriores operadores, que solamente recibió las directrices oportunas por parte del Operador 2 para el análisis de sus datos.

Así, una vez elegida la imagen de la LMP, los tres operadores tenían que trazar digitalmente el contorno de cada sección o corte y a partir de la longitud obtenida en los diferentes contornos, se calculaba de forma automática el volumen de la placenta en cuestión (expresada en  $\text{cm}^3$ ).

El mismo procedimiento se utilizó para calcular el volumen de la placenta en los veinte casos del estudio y en cada caso se realizó el contorneado para cada imagen según el número de cortes seleccionado (5, 10, 15 y 20 cortes), por separado, para obtener un volumen placentario determinado.

Por tanto, de cada caso se obtuvieron 50 imágenes, con sus respectivas medidas volumétricas, basándose el estudio en un total de 1.000 imágenes de 20 mujeres embarazadas, donde tres operadores, de forma independiente, determinaron el volumen de la placenta durante el primer trimestre gestacional mediante el sistema XI-VOCAL®.

#### **Análisis de los resultados utilizando los coeficientes de fiabilidad.**

Se realizó el análisis de resultados utilizando los coeficientes de fiabilidad para obtener los parámetros exactos de la fiabilidad entre observadores, analizamos los resultados factoriales de todas las mediciones para investigar las posibles variaciones entre los 3 operadores, el número de cortes seleccionado (5, 10, 15 o 20) y las 20 pacientes. Como se muestra en la figura 6, la fiabilidad interobservador fue examinada utilizando los coeficientes de correlación intraclase (CCIs) (203) :

Un CCI de 1 indica que la totalidad de la variación observada se debe no a los operadores o a los métodos empleados, sino a la variación entre los sujetos, mientras que un CCI de 0 indica que toda

la variabilidad de los operadores se puede atribuir a la variación entre los operadores o intraoperadores.

Un CCI  $> 0,7$  se utiliza comúnmente para indicar la suficiente fiabilidad (204,205). De este modo, analizando los CCI sería posible establecer la fiabilidad del método para medir el volumen de la placenta en el primer trimestre, objetivo principal de este estudio.

Figura 6. Valoración de la fiabilidad según los valores del Coeficiente de Correlación Intraclase (CCI)

Valor del CCI	Fuerza de la concordancia
<b><math>&gt;0,90</math></b>	Muy buena
<b>0,71-0,90</b>	Buena
<b>0,51-0,70</b>	Moderada
<b>0,31-0,50</b>	Mediocre
<b><math>&lt;0,30</math></b>	Mala o nula

Fuente: Koch y cols, 1982 ( 203).

Los diversos coeficientes de fiabilidad se determinaron en las dos etapas diferentes del proceso de medición: en una primera etapa, los coeficientes se obtuvieron de la medida de la longitud de la placenta en la imagen 2-D seleccionada (mostrando la mayor longitud de la placenta-LMP-), en el proceso anteriormente explicado (barrido manual de la imagen). En una segunda etapa, los coeficientes se obtuvieron a partir del volumen de la placenta calculado a partir del contorno de cada corte (previamente seleccionado el número de cortes deseado), analizando los resultados de dos formas, no ajustada y ajustada a la mayor longitud de la placenta tomada, así como una combinación de la longitud de la placenta y del algoritmo del programa (el cual incluye las variables anteriores junto con el contorno de cada corte dibujado por el operador).

De esta manera sería posible establecer las variaciones entre el contorno manual perfilado por cada operador (“contorneado”) y la medida elegida de la LMP (distancia), ambos generados de forma independiente por cada uno de los operadores.

Por otra parte, en cada caso y por cada operador, los volúmenes de la placenta se determinaron 4 veces según el número de cortes seleccionado (formándose cuatro conjuntos de 5, 10, 15 y 20 cortes), y se combinaron para crear cuatro conjuntos de resultados de la siguiente manera:

- Operadores 1 + 2 + 3
- Operadores 1 + 2
- Operadores 1 + 3
- Operadores 2 + 3

Estos conjuntos fueron examinados para determinar la reproducibilidad en la localización de las imágenes elegidas y las medidas obtenidas por los operadores.

Tanto la metodología como los resultados obtenidos en este estudio fueron publicados por nuestro grupo de investigación (ANEXO 3).

### **6.6.2. Análisis estadístico.**

Para el tratamiento estadístico de los datos se ha elaborado una base de datos donde se recogen las variables del estudio. Todos los cálculos se realizaron con el programa estadístico SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL).

#### **6.6.2.1. Estadística descriptiva.**

Tras la revisión y depuración de la base de datos creada se describió el perfil de la población de estudio.

En primer lugar se ha realizado un estudio descriptivo de las principales variables recogidas, mediante el análisis de frecuencia (%) para las variables categóricas, con diagrama de sectores y de barras para su representación gráfica y de las medidas de tendencia central y dispersión (media, desviación estándar, máximo y mínimo, y cuartiles) para las variables cuantitativas, con histogramas y diagramas de cajas y bigotes para su representación gráfica.

Asimismo se realizó una comparativa entre el grupo de estudio (n=125) y el grupo de participantes perdidas (n=33) entre las gestantes españolas reclutadas en base a sus características principales para comprobar si eran grupos homogéneos.

#### 6.6.2.2. Estadística inferencial.

Las variables consideradas las hemos estudiado en dos grupos:

1) Volumen placentario como variable dependiente: se han considerado las variables maternas (antecedentes médicos y obstétricos y estudio Doppler) y las variables fetales de la ecografía del primer trimestre como variables independientes, posibles predictoras de un determinado volumen placentario.

- Variables independientes:

VARIABLES DE ANTECEDENTES:

- Antecedente materno de HTA.
- Antecedente paterno de HTA.
- Antecedente materno de diabetes familiar (que agrupa diabetes tipo 1 y 2).
- Abortos.
- Madre fumadora.
- Esterilidad previa.
- Numero de partos.

VARIABLES MATERNAS:

- Edad materna.
- IMC.
- TAS.
- TAD.
- TAM.

- PAPP-A.
- BHCG.
- FCM.
- IP AUt homolateral.
- IP AUt contralateral.
- IP AUt medio.
- IR AUt homolateral.
- IR AUt contralateral.

Variables fetales:

- LCC.
- TN.
- IP Aumb.

Como ya hemos comentado, en el grupo de gestantes peruanas únicamente se tiene información de las variables recogidas en la primera visita del estudio.

2) Volumen placentario como variable independiente: consideramos en este grupo el volumen placentario medido en el primer trimestre de gestación como variable predictora de la evolución del embarazo:

Variables maternas (2ª visita):

- Ganancia de peso ponderada.
- TAS.
- TAD.
- TAM.
- FCM.
- IP AUt homolateral.
- IP AUt contralateral.

- IP AUt medio.
- IR AUt homolateral.
- IR AUt contralateral.

Parámetros fetales:

- Biometrías fetales: DBP, CC, CA, LF.
- Estudio Doppler fetal: IP Aumb.

Y como variable predictora de las características del parto y resultados al nacimiento:

Características del parto y resultados al nacimiento.

- Semana de gestación al parto.
- Forma de inicio y terminación.
- Peso y sexo del RN.
- Test de Apgar del RN al minuto y a los cinco minutos.
- Derivación del RN.

#### **6.6.2.2.1. Análisis bivariante.**

A continuación se describen los procedimientos estadísticos utilizados para analizar la posible relación, en primer lugar, de los antecedentes familiares y maternos y la ecografía del primer trimestre con el volumen placentario, y en segundo lugar, el volumen placentario como variable predictora de la evolución de la gestación y los resultados perinatales.

1. Para la comprobación de la normalidad de las variables cuantitativas se aplicará el test de Kolmogorov-Smirnov y para comprobar la homogeneidad de las varianzas, el test de Levene.
2. Análisis de correlación lineal. Estudia el grado de correlación entre dos variables cuantitativas, utilizando el coeficiente de correlación lineal de Pearson. Este coeficiente de correlación es un índice cuyos valores absolutos oscilan entre 0-menor grado de relación posible- y 1-mayor grado de relación-, que a su vez, si la correlación es negativa, puede llegar a -1.

3. Análisis de igualdad de medias entre grupos definidos por una variable cualitativa. Dependiendo de si esta última tiene dos modalidades o más, se utilizará el clásico análisis mediante el estadístico T-Student o bien se aplicará la técnica ANOVA de una vía, respectivamente (en este último caso se usará la técnica de comparaciones múltiples de Bonferroni para el estudio del rechazo de la no igualdad de medias y, con ello, estudiar qué grupos entre las categorías definidas difieren entre sí).

Para la aplicación de ambas técnicas habrá que verificar previamente las hipótesis de normalidad y homocedasticidad (homogeneidad de varianzas). En el caso de dos grupos, bajo normalidad pero no igualdad de varianzas se aplicará la corrección de Welch. Si no hay normalidad se usará el test no paramétrico correspondiente, siendo en este caso la U de Mann-Whitney. Para más de dos grupos la violación de los anteriores supuestos conducirá a la aplicación del Test de Kruskal-Wallis.

4. Para analizar la relación de las variables 2 a 2, en el caso de variables cualitativas se aplica el test de Chi-Cuadrado (en tablas  $r \times s$ ) o el test exacto de Fisher en el caso de no cumplirse las condiciones de validez, esto es, no puede existir ninguna frecuencia esperada menor de 1 y no más del 20% de las casillas pueden tener frecuencias esperadas menores o iguales que 5.
5. Análisis de regresión lineal simple: entre las variables cuantitativas de interés, dos a dos. Por un lado entre los días de embarazo-volumen placentario, y por otro, edad de la gestante y volumen placentario.

Hay que recordar que este análisis estadístico se realiza en dos etapas, partiendo de las hipótesis de este trabajo de Tesis Doctoral:

1. Volumen placentario como variable dependiente: las variables independientes son las consideradas en los antecedentes familiares y personales y las recogidas en la primera visita del estudio.

2. Volumen placentario como variable independiente: las variables dependientes son las recogidas en la segunda visita, en el parto y los resultados neonatales.

#### 6.6.2.2.2. Análisis multivariante.

Para analizar qué factores influyen en el volumen placentario medido en el primer trimestre de gestación, se han realizado los correspondientes modelos de regresión lineal múltiple con el método por pasos sucesivos (o *stepwise*). En el análisis se han considerado aquellas variables que resultaron con asociaciones estadísticamente significativas en el análisis bivariante y aquellas que por su plausibilidad biológica o clínica se consideran relevantes.

El resultado de aplicar esta técnica determina el subconjunto óptimo de predictores que influyen en el volumen placentario así como el hiperplano de regresión que cuantifica la relación lineal entre el volumen placentario y el subconjunto de variables extraído.

En todos los análisis realizados se consideró la significación estadística para  $p \leq 0,05$  y tendencia a la significación estadística para  $p \leq 0,1$ , como propone Greenland (206).

### 6.7. Aspectos éticos.

A las gestantes se les invitó a participar en el estudio tras la explicación del objetivo principal del mismo y del desarrollo del estudio para su consecución. También se les entregó el correspondiente consentimiento informado que debían leer y entender previamente a su aceptación y firma (ANEXO 1). Las dudas planteadas por las participantes fueron aclaradas en la primera visita de forma previa al estudio ecográfico. Se les aseguró que su participación era voluntaria sin consecuencias desfavorables en caso de rechazar la propuesta, así como contempla la Ley de Autonomía del paciente (207).

Los estudios ecográficos se llevaron a cabo mayoritariamente mediante dos visitas adicionales a las del control habitual del embarazo en nuestra área y fueron realizadas en un aula perteneciente al Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Granada, situada en la Facultad de

Medicina de Granada y, en el caso de las gestantes peruanas, como se ha referido anteriormente, en las consultas del hospital Daniel Alcides Carrión de Cerro de Pasco (Perú) y en una única visita.

Se informó a las pacientes sobre la confidencialidad de los datos del estudio según la legislación española vigente: Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal (208) y la Ley 43/2000 de los derechos del paciente (207).

En este trabajo se han seguido las recomendaciones éticas internacionales sobre investigación médica en humanos contempladas en la Declaración de Helsinki (209) por la World Medical Association (WMA 2000) y la Convención de derechos Humanos y Biomedicina (210) (Council of Europe. Oviedo 1997).

7. RESULTADOS.....	103
7.1. Validación de la técnica de medición del volumen placentario.....	103
7.2. Análisis descriptivo de la población de estudio.....	107
7.3. Relación del volumen placentario en función de las variables de la primera visita.....	120
7.4. Volumen placentario como predictor de la evolución del embarazo.....	127
7.5. Análisis y estudio preliminar del volumen placentario medido en una población residente en altura extrema.....	132

## 7. MATERIALES Y MÉTODOS.

### 7.1. Validación de la técnica de medición del volumen placentario.

precisión requerida para medir el volumen placentario de forma adecuada depende de varios factores, entre ellos la técnica de medición, descrita en el apartado de Materiales y Métodos de este trabajo de Tesis Doctoral, del observador y del software utilizado. Es decir, la sensibilidad y fiabilidad de los resultados obtenidos son dependientes de la máquina así como del operador. Por ello, es necesario establecer si existe concordancia entre los resultados obtenidos en el proceso de medición del volumen placentario en el primer trimestre de embarazo con ecografía 3D y XI-VOCAL®, y para ello, tres operadores diferentes con una formación diferente en la obtención de imágenes tridimensionales (ANEXO 3) analizaron de forma concreta 20 de las 125 gestantes incluidas en el estudio.

Así, cada operador, sin tener información sobre el procesamiento de las imágenes de los otros operadores, obtuvo 50 cortes por caso (realizando 5, 10, 15 y 20 cortes por cada imagen). Por lo tanto, el estudio de validación del método se basa en 1.000 medidas generadas por las determinaciones de volumen placentario basadas en dichos cortes.

#### 7.1.1. Análisis de los resultados utilizando los coeficientes de fiabilidad.

##### 7.1.1.1. Fiabilidad en la medida de la longitud máxima de la placenta (LMP).

Los resultados de la LMP (en mm) medido por cada operador para cada corte, obtenido en dos dimensiones, fueron los siguientes (tabla 1):

Tabla 1. Variabilidad interobservador para las medidas de la LMP usando XI-Vocal.

Numero de cortes	Operador 1 (media LMP±DE) (n=20)	Operador 2 (media LMP±DE) (n=20)	Operador 3 (media LMP±DE) (n=20)
5	65.67±410.35	60.97±10.08	64.67±10.18
10	67.17±9.34	61.67±11.80	65.43±10.50
15	66.55±10.14	62.48±9.96	65.60±10.02
20	66.22±10.48	62.84±10.58	65.56±10.37

DE: Desviación estándar.

LMP: Longitud máxima de la placenta.

Como se puede observar, las mediciones obtenidas por el operador 1 y 3 (obstetra con amplia experiencia-obstetra con experiencia reciente, respectivamente) son algo diferentes en comparación con las obtenidas por el operador 2 (obstetra experto formado por el equipo del software), lo cual se podría explicar por la formación específica recibida por dicho operador. Sin embargo, esta diferencia no fue significativa teniendo en cuenta los tres operadores juntos ( $p=0,263$ ), lo cual nos indica a priori una buena reproducibilidad del método de medida de la LMP en 2 dimensiones.

Los resultados obtenidos de forma independiente por los tres operadores en la medición de la LMP mostraron un buen grado de concordancia cuando se evaluaron los coeficientes de fiabilidad o coeficientes de correlación intraclass (CCI) (203), siendo el grado de concordancia entre los tres operadores (1+2+3) de 0,734, considerándose un nivel de concordancia alto, ya que habitualmente se utiliza el valor de 0,7 como suficiente para indicar fiabilidad del método en cuestión (tabla 2).

Tabla 2. Coeficientes de correlación intraclass (CCI) entre operadores para la longitud placentaria.

	Operadores 1+2+3	Operadores 1+2	Operadores 1+3	Operadores 2+3
Operadores	<b>0,734</b>	0,629	<b>0,887</b>	0,693
Número de cortes	<b>0,934</b>	<b>0,911</b>	<b>0,945</b>	<b>0,949</b>
Operadores + número de cortes	<b>0,728</b>	0,063	<b>0,880</b>	0,691

\*Se considera alta correlación cuando  $CCI > 0,7$  (marcado en negrita).

Cuando estos resultados (sobre la medida de la LMP) se combinaron en los tres subgrupos de operadores posibles (conjunto de operadores 1 + 2, 1 + 3 y 2 + 3), también mostraron un buen grado de concordancia: 0,629, 0,887 y 0,693 respectivamente.

Además, el coeficiente de concordancia entre todos los operadores teniendo en cuenta los diferentes números de cortes es alta (0,728), añadiendo esto mayor fiabilidad a los resultados para determinar la LMP, siendo mucho más exacto posteriormente para el cálculo del volumen placentario.

Como se ha referido, los resultados de la combinación de los operadores 2 + 3 cuando se mide la LMP (el obstetra experto y formado por el equipo del software que instruye a un operador menos

cualificado de reciente experiencia) mostró un coeficiente de fiabilidad de 0,693, de nuevo un valor muy cercano a 0,7. Del mismo modo, el coeficiente de fiabilidad para esta combinación de operadores teniendo en cuenta la interacción con el número de cortes también fue alta (0,691).

Igualmente, se obtuvo un buen coeficiente de fiabilidad (0,934) entre todos los operadores teniendo en cuenta los cortes realizados.

Todo esto sugiere que los operadores obtienen buenas mediciones no influenciados por el número de cortes empleados (siendo 5, 10, 15 o 20 cortes) y que el método de medida previa de la LMP en ecografía bidimensional necesario para el posterior cálculo del volumen de la placenta es reproducible.

#### 7.1.1.2. Fiabilidad en la medida del volumen placentario.

Al determinar ahora el volumen de la placenta (a partir de esa primera medición de la LMP), los resultados mostraron que dicho volumen aumentó en relación directa con el número de cortes adoptados para la medición (tabla 3).

Tabla 3. Variabilidad interobservador para las medidas del volumen placentario (en  $\text{cm}^3$ ) usando XI-VOCAL.

Número de cortes	Operador 1 (n=20)	Operador 2 (n=20)	Operador 3 (n=20)
5	45.45±15.96	39.21±18.47	44.20±18.93
10	42.27±13.58	38.58±16.99	44.25±17.40
15	47.11±14.26	44.15±17.16	48.74±17.07
20	48.51±13.72	43.53±16.99	48.86±17.07
<b>Total</b>	<b>45.83±14.30</b>	<b>41.37±17.27</b>	<b>46.51±17.66</b>

El efecto del número de cortes sobre el volumen placentario, cuando éste se controla por la longitud de la misma medida previamente, es significativo ( $p < 0,001$ ). Por lo tanto, el número de cortes tomado para calcular el volumen de la placenta es un factor determinante. Como era de esperar, el algoritmo aplicado por el software funciona de tal manera que a mayor número de cortes tomado, más se acerca el programa al valor real del volumen de la placenta, aportando mayor fiabilidad al resultado cuanto mayor número de cortes seleccionemos.

Cuando se considera la fiabilidad en la medida del volumen se nota un apreciable descenso en la misma (tabla 4) puesto que ahora se está considerando no sólo el efecto previo de la medida de la longitud placentaria bidimensional, sino el efecto del “contorneado” del observador necesario como segundo paso para que el algoritmo obtenga el volumen.

Tabla 4. Coeficientes de fiabilidad entre operadores (CCI) para el volumen placentario. Resultados no ajustados por la longitud máxima de placenta (LMP).

	Operadores 1+2+3	Operadores 1+2	Operadores 1+3	Operadores 2+3
Operadores	0,569	0,520	0,525	<b>0,815</b>
Número de cortes	<b>0,788</b>	<b>0,773</b>	<b>0,760</b>	<b>0,893</b>
Operadores + número de cortes	0,547	0,520	0,469	<b>0,799</b>

\*Se considera alta correlación si CCI>0,7 (marcado en negrita).

En efecto, para el conjunto de todos los operadores (1+2+3), el coeficiente de fiabilidad es de 0,569, sensiblemente más bajo que el de la LMP (0,734); para el caso del número de cortes en general escogido, el coeficiente es de 0,788 que, aunque más bajo que el de la longitud placentaria (0,934), sigue estando a un nivel más que aceptable; y por último, para la pareja observador-número de cortes, el coeficiente es 0,547, de nuevo más bajo, como era de esperar.

Por tanto, el proceso de “contorneado” introducido para el cálculo posterior del volumen placentario parece introducir en los tres operadores una fuerte variabilidad, que hace que decrezcan de manera importante los coeficientes de concordancia, especialmente entre observadores. Este hecho se verá magnificado cuando se midan los coeficientes de fiabilidad para el volumen placentario, pero ajustando éste por una medida que es más precisa, como es la de la LMP bidimensional (tabla 5).

Tabla 5. Coeficientes de fiabilidad entre operadores (CCI) para el volumen placentario. Resultados ajustados a la LMP.

	Operadores 1+2+3	Operadores 1+2	Operadores 1+3	Operadores 2+3
Operadores	0,293	0,201	0,198	0,682
Número de cortes	0,658	0,633	0,613	<b>0,785</b>
Operadores + número de cortes	0,265	0,201	0,116	0,651

LMP: Longitud máxima de la placenta.

\*Se considera alta correlación si CCI> 0,7 (marcado en negrita).

Las medidas realizadas por el operador 2 mostraron mayores variaciones con respecto a las realizadas por los operadores 1 y 3 (recordemos que éste operador fue específicamente entrenado por el equipo de trabajo del software de medición del volumen en cuestión).

Como podemos observar, ajustando el volumen por la longitud placentaria, es decir, descontando la variabilidad debida al efecto de la longitud placentaria, nos quedaría el efecto sobre la fiabilidad del “contorneado” de la placenta y ese efecto parece muy poco fiable, puesto que el coeficiente entre operadores es muy bajo (0,293). Esto se debe a las variaciones en el contorno de la superficie placentaria, y por lo tanto en la medición de cada corte. Del mismo modo, la interacción del operador/corte mostró un bajo coeficiente de fiabilidad (0,265). Sin embargo, el coeficiente de fiabilidad para el número de cortes fue más elevado (0,658).

Estos resultados muestran la debilidad del proceso de obtención del volumen de la placenta cuando se consideran los 3 operadores juntos, por lo que se llevó a cabo el mismo análisis para diferentes pares de operadores para así detectar la mejor concordancia entre las parejas de operadores.

De esta manera, entre los operadores 2 + 3, el grado de concordancia para el volumen de la placenta daba un alto coeficiente de fiabilidad (0,815) cuando no se ajustaba a la longitud placentaria (tabla 4). Ahora bien, el volumen de la placenta ajustado a la longitud de la misma dio un coeficiente de fiabilidad de 0.682 (tabla 5), que a su vez lo consideramos como alto. Sin embargo, los coeficientes de fiabilidad para los operadores de 1 + 2 y 1 + 3 cayeron considerablemente en todos los parámetros medidos.

## **7.2. Análisis descriptivo de la población de estudio.**

### **7.2.1. Comparación entre el grupo de estudio y los datos perdidos.**

De las 157 mujeres reclutadas al inicio del estudio, tal y como se especifica en el apartado de Materiales y Métodos, 33 no fueron incluidas finalmente ya que no acudieron a la primera visita o bien no se disponía de los datos de la analítica del primer trimestre.

Tabla 6. Datos recogidos en el reclutamiento. Comparación entre el grupo con seguimiento respecto al grupo sin seguimiento.

	GRUPO SIN SEGUIMIENTO			GRUPO CON SEGUIMIENTO			Valor p*
	n	Media	DE	n	Media	DE	
Edad	33	33,910	3,876	125	31,84	5,258	0,014
TAS	33	106,303	12,360	125	113,780	11,924	0,002
TAD	33	63,818	9,438	125	67,880	9,460	0,029
TAM	31	77,846	9,475	125	83,186	9,222	0,005
FCM	31	84,645	5,468	125	82,220	10,493	0,077
IPAUt homolateral	31	1,809	0,690	125	1,461	0,569	0,004
IPAUt Contralateral	31	1,654	0,693	125	1,335	0,523	0,021
IRAUt Contralateral	31	0,707	0,200	125	0,659	0,137	0,120
LCC	31	62,841	10,445	125	71,111	10,237	0,075
TN	31	1,667	0,477	125	1,485	0,375	0,024

\* Valor calculado mediante: (1) comparación de %: test Chi-Cuadrado o test de Fischer y (2) Comparación de medias de dos muestras independientes: T-Student o U Mann-Whitney (distribución no normal).

DE: Desviación estandar.

IPAUt: Índice de Pulsatilidad arteria uterina.

TAS: Tensión arterial sistólica.

IRAUt: Índice de resistencia arteria uterina.

TAD: Tensión arterial diastólica.

LCC: Longitud craneo-caudal fetal.

TAM: Tensión arterial media.

TN: Traslucencia nucal.

FCM: Frecuencia Cardíaca materna.

IPAumb: Índice de pulsatilidad arteria umbilical fetal.

Como se muestra en la tabla 6, el grupo que continuó en el estudio difiere frente al grupo de participantes que fueron incluidas inicialmente para formar parte del estudio, respecto a los antecedentes, en la edad materna, siendo mayor en el grupo sin seguimiento ( $p=0,049$ ), la TAM, en este caso mayor en el grupo de estudio ( $p=0,004$ ), teniendo este grupo sin embargo menos número de antecedentes de HTA en la familia ( $p=0,05$ ).

En relación a los parámetros ecográficos, se observa mayor IP en arterias uterinas tanto homolaterales como contralaterales en el grupo sin seguimiento ( $p=0,004$  y  $0,021$  respectivamente); y fetales en la TN, siendo también mayor en este último grupo ( $p=0,024$ ). En el resto de parámetros estudiados no se observan diferencias estadísticamente significativas.

### 7.2.2. Antecedentes familiares y personales.

De las 125 gestantes entrevistadas, en relación a los antecedentes familiares, el 22,4% presentaban antecedentes de HTA en el padre, el 20% referían antecedentes en la madre de HTA y la mayoría no presentaban diabetes familiar (91,2%).

Respecto a los antecedentes personales, todas las participantes eran de nacionalidad española. En general fueron mujeres sanas, las cuales eran fumadoras el 20% y presentaban antecedente de

migrañas el 17,6%. Un 27,2% refirieron tener antecedente de abortos, siendo en un 7,2% de los casos abortos de repetición. Un 92,8% habían conseguido el embarazo sin dificultad, frente al 7,2% restante en las que el embarazo fue conseguido mediante técnicas de reproducción asistida.

Al preguntar a las madres por el número de partos anteriores, para el 73,6% era su primer embarazo, y de las madres con hijos, 28 (el 22,4%) tenían un hijo anterior, 4 (3,2%) dos y únicamente 1 (0,8%) 3 hijos anteriores. Entre las mujeres con hijos, el tiempo medio desde el último parto fue de 12,08 ( $\pm 21,508$  desviaciones estándar –DE–) meses. Y el tiempo medio necesario para conseguir el embarazo actual fue para todas las mujeres de 5,48 ( $\pm 10,647$  DE) meses (tabla 7).

Tabla 7. Antecedentes de la población de estudio. Variables cualitativas.

		N(%)
<b>Antecedente materno de HTA</b>		
	<i>Sí</i>	25 (20)
	<i>No</i>	100 (80)
<b>Antecedente paterno de HTA</b>		
	<i>Sí</i>	28 (22,4)
	<i>No</i>	97 (77,6)
<b>Antecedente materno de diabetes en la familia</b>		
	<i>Sí</i>	11 (8,8)
	<i>No</i>	114 (91,2)
<b>Madre fumadora</b>		
	<i>Sí</i>	25 (20)
	<i>No</i>	100 (80)
<b>Esterilidad previa</b>		
	<i>Si</i>	9 (7,2)
	<i>No</i>	116 (92,8)
<b>Antecedente de abortos</b>		
	<i>Sí</i>	91 (72,8)
	<i>No</i>	34 (27,2)
<b>Paridad</b>		
	<i>Nuligesta</i>	92 (73,6)
	<i>Con hijos</i>	33 (26,4)

HTA: Hipertensión arterial

### 7.2.3. Datos obtenidos en la primera visita.

#### 7.2.3.1. Datos maternos.

La edad media de las participantes fue de 31,84 años, con un rango entre 20 y 42 años. El índice de masa corporal (IMC) mostró una media de 23,32, encontrándose el percentil 50 en 22,64. La tensión arterial se encontró en rango normal, con una tensión sistólica media de 113,78 y una diastólica media de 67,888. La media de la frecuencia cardiaca materna fue de 82,22 latidos por minuto.

En relación a las hormonas estudiadas en sangre materna en el primer trimestre de la gestación, la PAPP-A media (en MoM) fue de 1,172 y la BHCG de 63,147 (tabla 8). Todas las participantes tuvieron un resultado de bajo riesgo en el cribado de cromosomopatías del primer trimestre.

Tabla 8. Características maternas en la primera visita. Variables Cuantitativas.

	Media	DE	Mín	Máx
<b>Edad</b>	31,84	5,258	20	42,000
<b>IMC</b>	23,320	3,305	18,210	38,770
<b>TAS</b>	113,780	11,924	85,000	151,000
<b>TAD</b>	67,880	9,460	45,000	95,000
<b>TAM</b>	83,186	9,222	63,330	113,670
<b>PAPP-A MoM</b>	1,172	0,680	0,310	4,190
<b>BHCG libre</b>	63,147	35,854	20,000	292,000
<b>FCM</b>	82,220	10,493	53,000	103,000

DE: Desviación estandar.

Mín: Mínimo.

Máx: Máximo.

IMC: Índice de masa corporal.

TAS: Tensión arterial sistólica.

TAD: Tensión arterial diastólica.

TAM: Tensión arterial media.

PAPP-A: Proteína A plasmática asociada al embarazo.

MoM: Múltiplos de la mediana.

BHCG Libre: Fracción  $\beta$  de la hormona Gonadotropina Coriónica Humana.

FCM: Frecuencia Cardíaca materna.

Respecto a las variables maternas medidas en la primera visita, debido a las frecuencias observadas, para su análisis posterior se decidió agrupar en diferentes categorías la edad materna con un punto de corte de 36 años (percentil 75) y el resto en tres grupos atendiendo a la distribución de las mismas en cuartiles (mínimo-cuartil 1, cuartil1-cuartil 3, cuartil 3-máximo) (tabla 9).

Tabla 9. Subanálisis por cuartiles. Características maternas en la primera visita.

	Categoría 1 (Min-P75)	n	Categoría 2 (P75-Max)	n
<b>Edad</b>	17-36	85	37-42	40

	Categoría 1 (Min-Q1)	n	Categoría 2 (Q1-Q3)	n	Categoría 3 (Q3-Max)	n
<b>IMC</b>	18,210-21,048	33	21,048-25,284	61	25,284-38,770	31
<b>TAS</b>	85,000-106,50	31	106,500-122,500	63	122,500-151,000	31
<b>TAD</b>	45-60	36	60-74	56	74-95	33
<b>TAM</b>	63,330-76,666	32	76,666-89,833	62	89,833-113,670	31
<b>PAPP-A MoM</b>	0,310-0,595	34	0,595-1,570	61	1,570-4,190	30
<b>BHCG libre</b>	20,000-45,520	31	45,520-69,845	63	69,845-292,000	31
<b>FCM</b>	53-75	32	75-89	62	89-103	31

Q1: Cuartil 1.  
 Q3: Cuartil 3.  
 Min: Mínimo.  
 Max: Máximo.  
 P75: Percentil 75.  
 Q1: Cuartil 1.  
 Q3: Cuartil 3.  
 IMC: Índice de masa corporal.

TAS: Tensión arterial sistólica.  
 TAD: Tensión arterial diastólica.  
 TAM: Tensión arterial media.  
 PAPP-A: Proteína A plasmática asociada al embarazo.  
 MoM: Múltiplos de la mediana.  
 BHCG Libre: Fracción  $\beta$  de la hormona Gonadotropina Coriónica Humana.  
 FCM: Frecuencia Cardíaca materna.

### 7.2.3.2. Estudio ecográfico materno-fetal.

- Estudio Doppler de arterias uterinas maternas.

Con respecto a las características ecográficas maternas estudiadas, el índice de pulsatilidad (IP) medio de la arteria uterina homolateral a la placenta fue de 1,461, siendo la media del índice de resistencia (IR) homolateral de 0,689. El estudio de la arteria uterina contralateral a la placenta obtuvo un IP medio de 1,335 y un IR medio de 0,659. El IP medio entre ambas arterias fue de 1,398 (tabla 10).

Tabla 10. Características ecográficas maternas y fetales en la primera visita.

	Media	DE	Mín
<b>CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS MATERNAS</b>			
<b>Días de Embarazo</b>	92,102	6,526	77,000
<b>IPAUt homolateral</b>	1,461	0,569	0,410
<b>IPAUt Contralateral</b>	1,335	0,523	0,380
<b>IPAUt Medio</b>	1,398	0,432	0,490
<b>IRAUt Homolateral</b>	0,689	0,117	0,330
<b>IRAUt Contralateral</b>	0,659	0,137	0,050
<b>Volumen Placentario</b>	115,164	40,266	48,367

CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS FETALES			
LCC	71,111	10,327	50,100
TN	1,485	0,375	1,000
IPAumb	1,769	0,289	1,060

DE: Desviación estandar.

Mín: Mínimo.

Máx: Máximo.

IPAUt: Índice de Pulsatilidad arteria uterina.

IRAUt: Índice de resistencia arteria uterina.

LCC: Longitud craneo-caudal fetal.

TN: Traslucencia nucal.

IPAumb: Índice de pulsatilidad arteria umbilical fetal.

#### - Estudio ecográfico fetal.

La ecografía fetal se efectuó en el primer trimestre de gestación, realizándose las medidas fetales con un rango de 27 días, entre los días 77 y 104 de embarazo.

En primer lugar, se describen las características del volumen placentario, siendo la media de dicho volumen de 115,164 cm<sup>3</sup>, con un rango entre 48,367 y 255,037 cm<sup>3</sup>.

Entre las medidas fetales analizadas, la media de la longitud cráneo-caudal (LCC) fue de 71,11 mm (con un percentil 50 de 71,5 mm) y la media de la translucencia nucal (TN) fue de 1,48 mm, con un rango entre 1 y 2,8 mm. La arteria umbilical fetal mostró un IP medio de 1,76. (tabla 10). Respecto a las variables del estudio ecográfico materno-fetal de la primera visita, debido a las frecuencias observadas, para su análisis posterior se decidió agrupar en diferentes categorías atendiendo a la distribución de las mismas en cuartiles (tabla 11).

Tabla 11. Subanálisis por cuartiles. Características materno-fetales en la primera visita.

	Categoría1 (Min-Q1)	n	Categoría 2 (Q1-Q3)	n	Categoría 3 (Q3-Max)	n
Días de embarazo						
IPAUt homolateral	0,41-1,050	31	1,050-1,775	63	1,775-3,53	31
IPAUt Contralateral	0,38-0,970	31	0,970-1,600	62	1,600-3,49	32
IPAUt Medio	0,49-1,145	32	1,145-1,647	62	1,647-2,86	31
IRAUt Homolateral	0,33-0,610	31	0,610-0,770	60	0,770-0,95	34
IRAUt Contralateral	0,05-0,585	31	0,585-0,730	64	0,730-1,19	30
LCC	50,1-63,2	31	63,2-81,9	63	81,9-86,5	31
TN	1-1,20	36	1,20-1,70	61	1,70-2,80	28
IPAumb	1,06-1,570	32	1,570-1,930	62	1,930-2,96	31

IPAUt: Índice de Pulsatilidad arteria uterina.

IRAUt: Índice de resistencia arteria uterina.

LCC: Longitud craneo-caudal fetal.

TN: Traslucencia nucal.

IPAumb: Índice de pulsatilidad arteria umbilical fetal.

#### 7.2.4. Datos obtenidos en la segunda visita.

La segunda visita se realizó entre las semanas 20 y 24 de amenorrea ( $21,03 \pm 1,13$  semanas). Los datos recogidos se describen a continuación.

##### 7.2.4.1. Datos maternos.

Respecto al IMC, éste mostró una media de  $24,32 \text{ m/kg}^2$  encontrándose un rango entre  $19,26$  y  $40,27 \text{ m/kg}^2$ . Se incorporó una nueva variable, analizando la ganancia del peso de las participantes entre una visita y otra, siendo la ganancia media observada de  $329 \text{ g}$  a la semana. Se ponderó esta ganancia de peso teniendo en cuenta el tiempo transcurrido (en semanas) entre la primera y la segunda visita de cada gestante (tabla 12). Al igual que en la primera visita, la tensión arterial se encontró en rango normal, con una tensión sistólica media de  $114,74$  y una diastólica media de  $68,18$ . La media de la frecuencia cardiaca materna fue de  $79,79$  latidos por minuto.

Tabla 12. Características maternas en la segunda visita.

	Media	DE	Mín	Máx
<b>IMC</b>	24,320	3,350	19,260	40,270
<b>Ganancia Ponderal</b>	0,329	0,191	0,000	1,280
<b>TAS</b>	114,740	12,170	90,000	160,000
<b>TAD</b>	68,180	9,290	50,000	108,000
<b>TAM</b>	83,690	9,030	63,330	116,000
<b>FCM</b>	79,190	10,840	59,000	109,000

DE: Desviación estándar.

Mín: Mínimo.

Máx: Máximo.

IMC: Índice de masa corporal.

TAS: Tensión arterial sistólica.

TAD: Tensión arterial diastólica.

TAM: Tensión arterial media.

FCM: Frecuencia cardiaca materna.

Como en el caso de la primera visita, se realizó una categorización de cada una de las variables dadas las frecuencias observadas, atendiendo a la distribución de las mismas en cuartiles, formándose así tres grupos en cada una de ellas (tabla 13):

Tabla 13. Subanálisis por cuartiles. Características maternas en la segunda visita.

	Categoría 1 (Min-Q1)	n	Categoría 2 (Q1-Q3)	n	Categoría 3 (Q3-Max)	n
IMC	19,206-22,071	31	22,071-25,998	63	25,998-40,270	31
Ganancia Ponderal	0,000-0,200	32	0,200-0,428	63	0,428-1,280	30
TAS	90-107	32	107-124	60	124-160	33
TAD	50-63	30	63-72	60	72-108	35
TAM	68,330-76,500	31	76,500-89,333	62	89,833-116,000	32
FCM	59-72	30	72-88	62	88-109	32

Q1: Cuartil 1.

TAD: Tensión arterial diastólica.

Q3: Cuartil 3.

TAM: Tensión arterial media.

TAS: Tensión arterial sistólica.

FCM: Frecuencia cardíaca materna.

#### 7.2.4.2. Estudio ecográfico materno-fetal.

En esta segunda visita, el IP medio de la arteria uterina homolateral a la placenta fue de 0,960, siendo la media del IR homolateral de 0,562. El estudio de la arteria uterina contralateral a la placenta obtuvo un IP medio de 0,9430 y un IR medio de 0,551. El IP medio entre ambas arterias uterinas fue de 0,951.

Entre las biometrías fetales estudiadas, la medida media del diámetro biparietal fue de 52,91 mm, la circunferencia cefálica osciló entre 26 y 232,60 con una media de 188,13 mm, la circunferencia abdominal fetal media fue de 166,85 mm y la longitud femoral estuvo entre 32 y 46 mm, con una media de 36,65 mm (tabla 14).

Tabla 14. Características ecográficas maternas y fetales en la segunda visita.

	Media	DE	Mín	Máx
<b>CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS MATERNAS</b>				
IPAUt homolateral	0,960	0,386	0,470	3,000
IPAUt Contralateral	0,943	0,321	0,300	1,850
IPAUt Medio	0,951	0,284	0,420	2,240
IRAUt Homolateral	0,562	0,925	0,360	0,850
IRAUt Contralateral	0,551	0,116	0,250	0,960
<b>CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS FETALES</b>				
DBP	52,910	4,530	45,000	65,900
CC	188,130	20,950	26,000	232,600
CA	166,850	12,820	140,400	199,000
LF	36,650	3,080	32,000	46,000

DE: Desviación estandar.

LF: Longitud de fémur fetal.

Mín: Mínimo.

DBP: Diametro biparietal.

Máx: Máximo.

CC: Circunferencia cefálica.

IPAUt Índice de Pulsatilidad arteria uterina.

CA: Circunferencia abdominal.

IRAUt: Índice de resistencia arteria uterina.

LF: Longitud de fémur fetal.

Respecto a las variables del estudio ecográfico materno-fetal de la segunda visita, debido a las frecuencias observadas, para su análisis posterior se decidió agrupar en diferentes categorías atendiendo a la distribución de las mismas en cuartiles (tabla 15).

Tabla 15 Subanálisis por cuartiles. Características materno-fetales en la segunda visita.

	Categoría 1 (Min-Q1)	n	Categoría 2 (Q1-Q3)	n	Categoría 3 (Q3-Max)	n
IPAUt homolateral	0,470-0,710	32	0,710-1,080	61	1,080-3,000	32
IPAUt Contralateral	0,300-0,690	30	0,690-1,235	64	1,235-1,850	31
IPAUt Medio	0,420-0,757	31	0,757-1,092	63	1,092-2,240	31
IRAUt Homolateral	0,360-0,495	31	0,495-0,630	60	0,630-0,850	34
IRAUt Contralateral	0,250-0,470	33	0,470-0,625	61	0,625-0,960	31
DBP	45,000-49,050	31	45,050-56,000	51	56,000-65,900	35
CC	26,000-178,000	30	78,000-199,400	64	199,400-232,600	31
CA	140,400-157,000	30	157,000-175,000	62	175,000-199,000	33
LF	32,000-34,000	38	34,000-38,150	56	38,150-46,000	31

IPAUt: Índice de Pulsatilidad arteria uterina.

CC: Circunferencia cefálica.

IRAUt: Índice de resistencia arteria uterina.

CA: Circunferencia abdominal.

DBP: Diámetro biparietal.

LF: Longitud de fémur fetal.

### 7.2.5. Datos obtenidos en el parto.

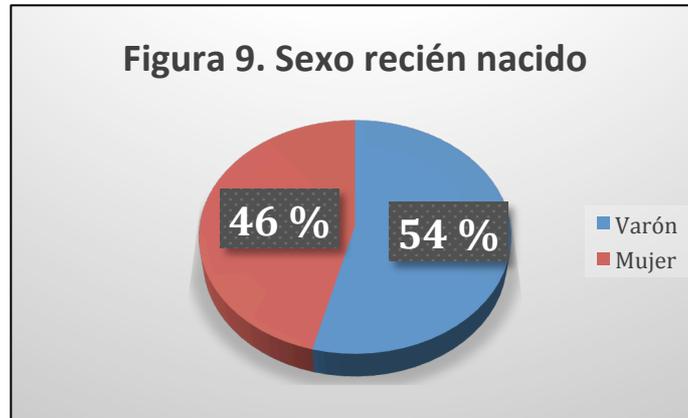
Con respecto a la terminación de la gestación, la media de semanas en las que aconteció el parto fue de 38 (mínimo 33 y máximo 42, con un 5,6% de partos pretérminos, antes de las 37 semanas), de las cuales el 66,4% iniciaron el parto de forma espontánea frente al 26,4% que lo hicieron de forma inducida (13,6% inducido con prostaglandinas y 12,8% con oxitocina). Se realizaron en total un 7,2 % de cesáreas electivas (figura 7).



Respecto al modo de terminación del parto, el 72% fueron partos eutócicos, frente al 15,2% de partos instrumentales (12,80% fueron ventosas y 2,40% fórceps) y con un 12,8% de cesáreas. (figura 8).



Los recién nacidos tuvieron un peso al nacer comprendido entre 2100 g y 4660 g, con una media de 3286,08 g. El 53,6% fueron varones y el 46,4% mujeres (figura 9).



El test de Apgar al primer minuto fue superior a 7 puntos en el 96% de los recién nacidos y a los cinco minutos de vida superior a 9 en el 98,4% (tabla 16).

Tabla 16. Variables asociadas al nacimiento. Variables cuantitativas

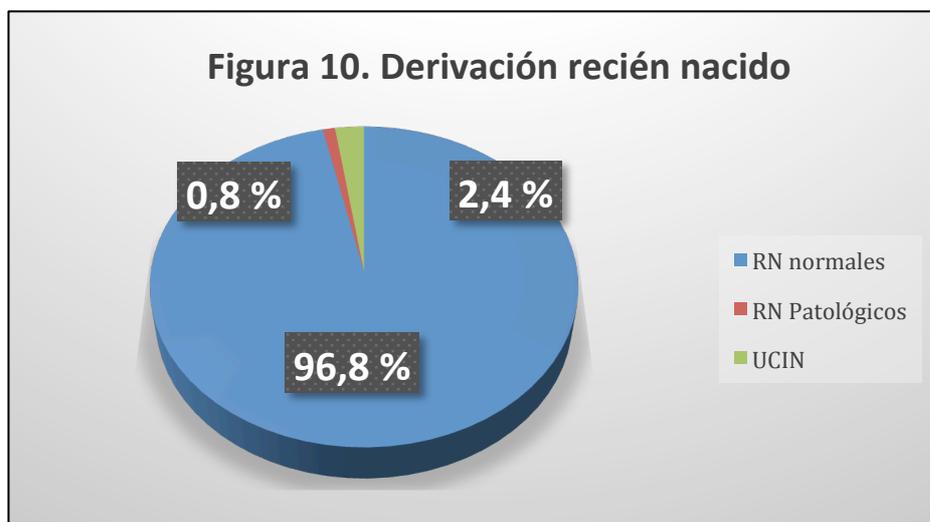
	Media	DE	Mín	Máx
Semanas gestación parto	38,860	1,588	33,000	42,000
Peso Recién Nacido	3286,080	399,936	2100,000	4660,000
Test Apgar minuto 1	8,760	0,734	5,000	9,000
Test Apgar minuto 5	9,870	0,380	8,000	10,000

DE: Desviación estandar.

Mín: Mínimo.

Máx: Máximo.

El 96,8% de los recién nacidos permanecieron con su madre, mientras que el 2,4% precisaron ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales y el 0,8 % en la unidad de cuidados intermedios (figura 10).

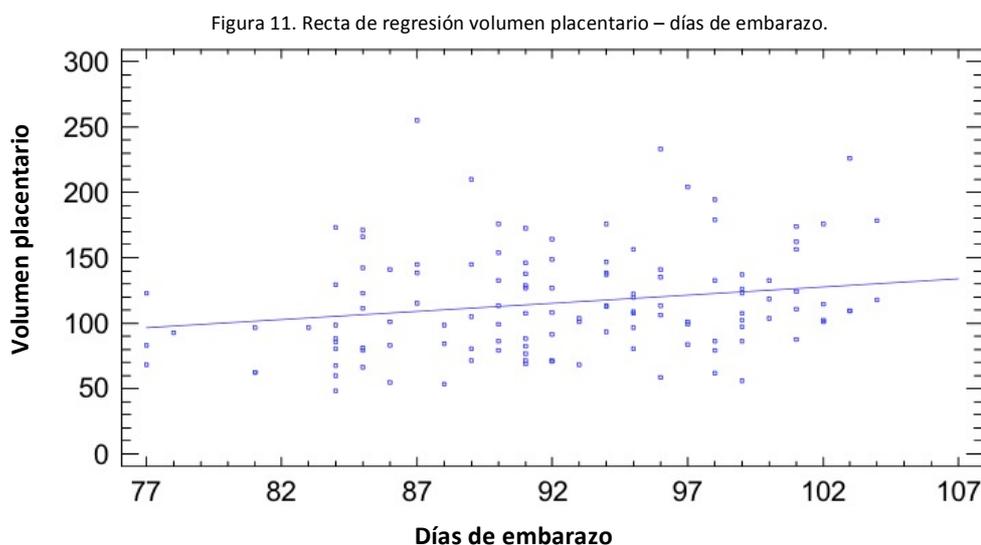


No hubo complicaciones de interés tras el parto o cesárea.

#### 7.2.6. Caracterización del volumen placentario.

En segundo lugar, nos planteamos analizar la evolución del volumen placentario dentro del periodo global de observación en el que se han recogido los datos, es decir, entre los 77 y 104 días de gestación. Para ello se realizó en primer lugar un análisis de regresión lineal simple, observando que existe una relación lineal entre ambas variables, con una pendiente de 1,25 (correlación 0,243, valor  $p=0,006$ ). Se observa que existe una relación lineal creciente del volumen placentario en función del número de días de embarazo.

En concreto podemos afirmar que, en el grupo de gestantes estudiadas, el 89,8% del volumen placentario puede ser explicado mediante esta recta de regresión. Además, el valor de la pendiente estimada de la recta nos indica que se puede estimar un crecimiento medio de  $1,25 \pm 0,04$  DE ( $\text{cm}^3$ ) del volumen placentario por cada día adicional de embarazo (figura 11).



Como se ha descrito con anterioridad, la primera visita del estudio se realizó entre la semana 11 y 14 de gestación, concretamente entre los días 77 a 104, lo cual proporciona un rango de 27 días. Analizada la distribución encontrada según los días de embarazo, se decidió categorizar los resultados de volumen placentario en función de los días de embarazo con la distribución mostrada en la tabla 17.

Tabla 17. Días de embarazo. Distribución en cada categoría

Categorías	Rango (días de embarazo)	N	%
1	(77-86)	29	23,2
2	(87-95)	54	43,2
3	(96-104)	42	33,6
<b>TOTAL</b>		125	100

A continuación, analizamos la evolución del volumen placentario a lo largo del embarazo, según la categorización de los días de embarazo comentada. Con esto tratamos de determinar si, en los tres períodos de tiempo establecidos según la categorización realizada, podemos establecer si hay diferencias significativas en el volumen placentario.

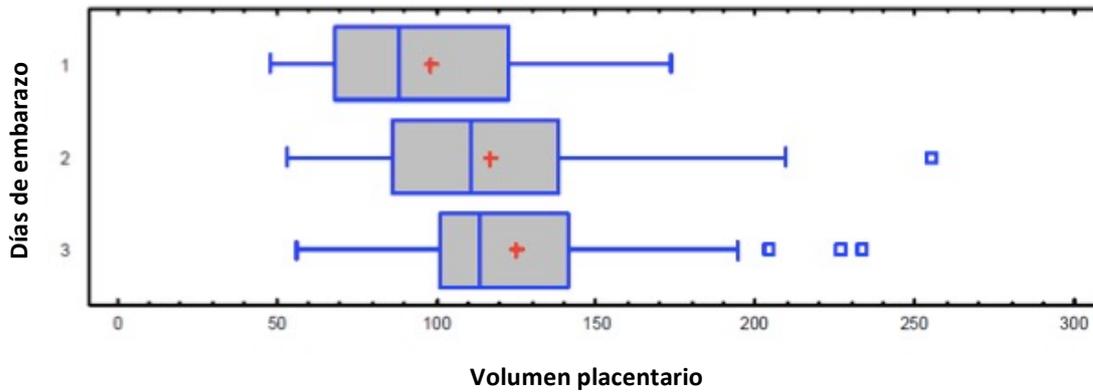
Presentamos en primer lugar un resumen descriptivo del volumen placentario en función de los tres grupos de edad gestacional de medición del volumen placentario considerados anteriormente (tabla 18, figura 12).

Tabla 18. Volumen placentario en función de los días de embarazo ( Variable Categorizada).

Días embarazo	Rango (días de embarazo)	n	Media de volumen placentario (cm3)	DE	Mí	Máx
1	(77-86)	28	97,845	7,293	87,635	108,054
2	(87-95)	54	116,883	5,344	109,402	124,365
3	(96-104)	42	124,914	6,060	116,431	133,397

DE: Desviación estandar. Mín: Mínimo. Máx: Máximo.

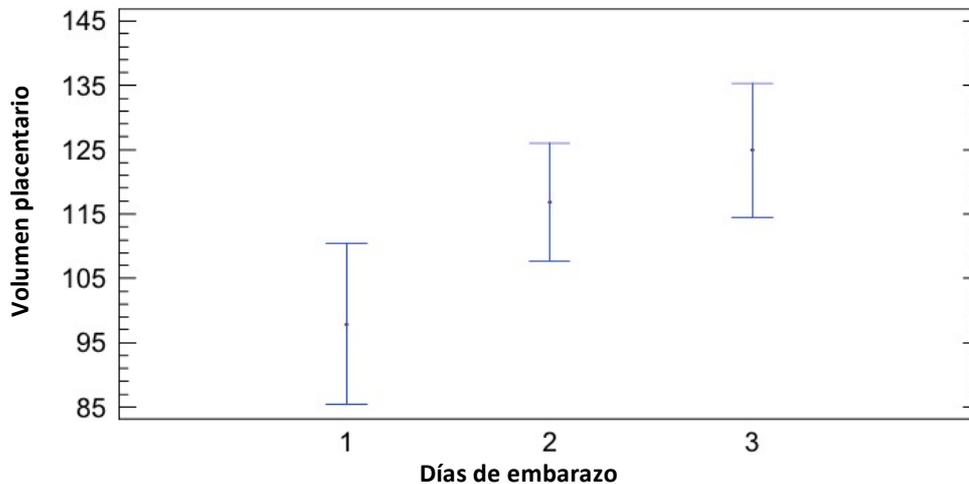
Figura 12. Volumen placentario en función de la edad gestacional.



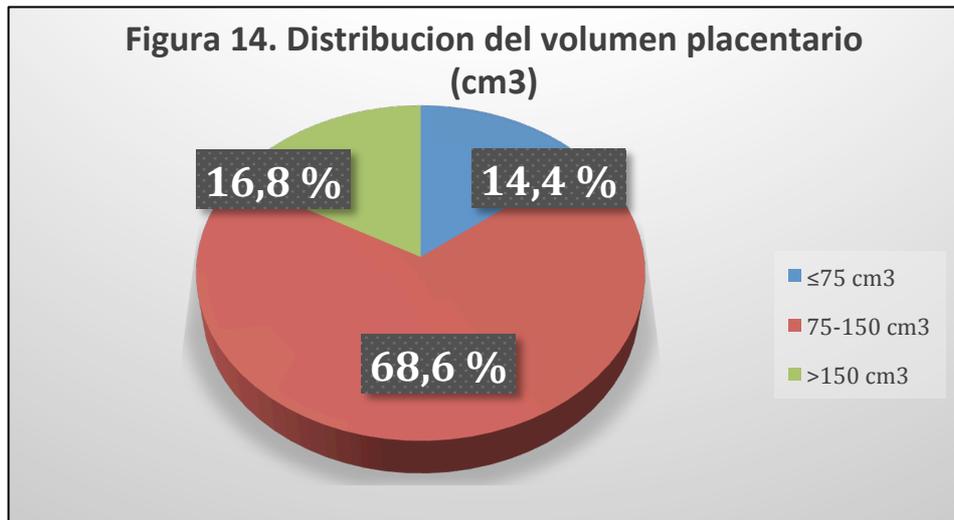
Tras comprobar que ambas variables, días de embarazo y volumen placentario, siguen una distribución normal y las varianzas son iguales, se compararon los tres grupos, observando diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,018$ ) entre el primer y tercer grupo.

La gráfica incide además en la posibilidad de una tendencia lineal creciente en los niveles medios del volumen placentario (figura 13).

Figura 13. Volumen placentario en función de los días de embarazo.



Por otro lado, a partir del estudio de la distribución del volumen placentario encontrado, se propone hacer una clasificación en tres categorías que determinen un tamaño menor, más frecuente y mayor del volumen placentario respectivamente, para su posterior análisis. Concretamente hemos considerado los intervalos  $\leq 75 \text{ cm}^3$ ,  $75 \text{ a } 150 \text{ cm}^3$  y  $>150 \text{ cm}^3$ , que se corresponde con la distribución que observamos en la figura 14.



### 7.3. Relación del volumen placentario en función de las variables de la primera visita.

#### 7.3.1. Antecedentes familiares y personales.

Uno de los objetivos de este trabajo de Tesis Doctoral, es estudiar qué factores pueden influir en el desarrollo de un determinado volumen placentario en el primer trimestre de gestación.

Para ello, se han tenido en cuenta los antecedentes familiares y personales de la gestante y su pareja, descritos en el apartado anterior, comparando las medias del volumen placentario atendiendo a las distintas categorías de las variables medidas (tabla 19).

Tabla 19. Volumen placentario en función de los antecedentes familiares y personales de la primera visita.

		Medias de Volumen placentario (cm <sup>3</sup> )	Valor P
<b>Antecedente familiar materno de HTA</b>			
	<i>Sí</i>	132,652	0,034*
	<i>No</i>	110,793	
<b>Antecedente familiar paterno de HTA</b>			
	<i>Sí</i>	123,016	0,121
	<i>No</i>	112,899	
<b>Antecedente materno de diabetes en la familia</b>			
	<i>Sí</i>	149,941	0,026*
	<i>No</i>	111,809	
<b>Abortos</b>			
	<i>Sí</i>	126,086	0,031**
	<i>No</i>	111,084	
<b>Madre fumadora</b>			
	<i>Sí</i>	112,966	0,619
	<i>No</i>	115,715	
<b>Esterilidad previa</b>			
	<i>Si</i>	120,278	0,347
	<i>No</i>	114,768	
<b>Partos</b>			
	<i>Sí</i>	128,443	0,032*
	<i>No</i>	110,402	

\* Comparación de medias con varianzas desiguales: test de correccion de Welch.

\*\* Comparación de medias de varianzas iguales: T-Student.

Como podemos observar, las únicas variables respecto a los antecedentes que parecen relacionarse con el volumen placentario son los antecedentes familiares de hipertensión en la madre ( $p=0,034$ ), teniendo paradójicamente mayor volumen placentario aquellos casos con antecedentes de HTA, observando también mayor volumen si tenían antecedentes familiares de diabetes ( $p=0,026$ ), al igual que al estudiar el número de partos previos ( $p=0,032$ ), con mayor volumen medio en gestantes con hijos previos.

En el caso de los abortos, no se alcanza significación estadística ( $p=0,063$ ) aunque se incluye al tener un valor próximo al grado de significación, con mayor volumen placentario en gestantes con historia de abortos anteriores.

El resto de variables estudiadas (antecedentes familiares de hipertensión en el padre, migrañas, hábito tabáquico, esterilidad) no se relacionan de forma significativa con el volumen placentario.

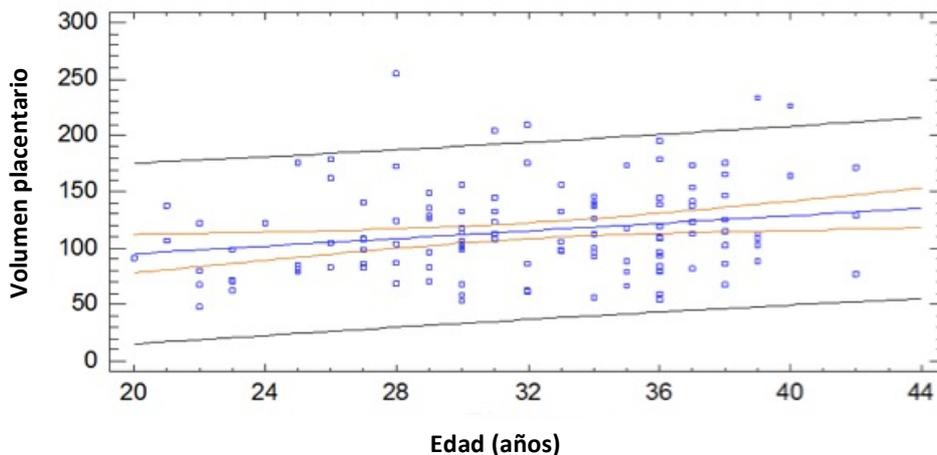
### 7.3.2. Datos maternos y fetales de la primera visita.

Realizamos ahora el mismo análisis, en esta ocasión en función de los datos maternos y fetales recogidos en la primera visita.

Se consideró estudiar la relación entre la edad materna y el volumen placentario. Para ello se realizó en primer lugar un análisis de regresión lineal simple, observando que existe una relación lineal entre ambas variables, con una pendiente del 1,68 (R-cuadrado 0,048%, valor  $p < 0,013$ ).

Se observa por tanto que existe una pequeña relación lineal creciente (coeficiente de correlación lineal de 0,219) del volumen placentario en función de la edad de la gestante (figura 15), explicando la edad únicamente el 4,8% de la variación de volumen placentario. Así, como cada día de embarazo aumentaba el volumen placentario  $1,25 \text{ cm}^3$ , por cada año de edad de la madre, el volumen placentario, según el análisis, aumentaría de media  $1,68 \text{ cm}^3 (\pm 0.67 \text{ DE})$ .

Figura 15. Recta de regresión volumen placentario – edad gestante.



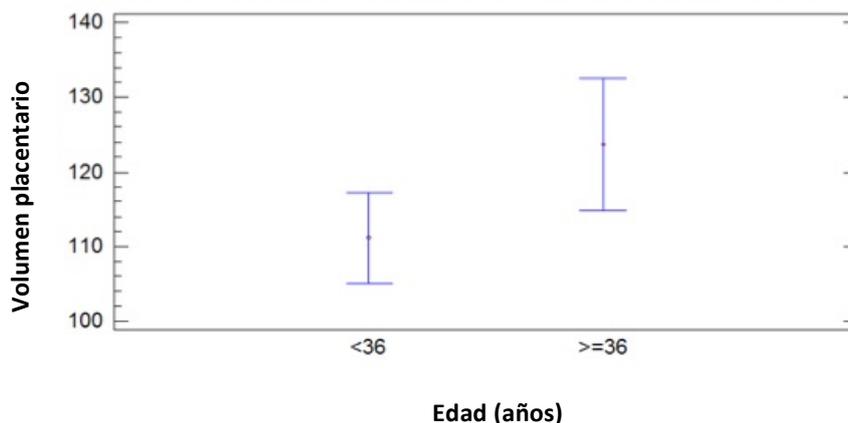
A continuación realizamos una comparación de las medias del volumen placentario frente a la edad una vez categorizada (tabla 20), no encontrando relación estadísticamente significativa ( $p=0,052$ ), si bien se observa una tendencia a tener un mayor volumen placentario en el grupo de más edad, manteniendo la misma tendencia que la observada en el análisis de regresión lineal (figura 16).

Tabla 20. Comparación de medias de volumen placentario con la edad.

Variable	Categoría	Media (Volumen Placentario, $\text{cm}^3$ )	Valor $p^*$
Edad	< 36	111,146	0,947
	≥ 36	123,704	

\*Comparación de medias de varianzas iguales: T-Student.

Figura 16. Comparacion de medias de volumen placentario según la edad.



En segundo lugar se muestran los resultados de la correlación entre el volumen placentario y las variables continuas de la primera visita, sin categorizar las variables.

Como podemos observar en la tabla 21, se encontró una asociación positiva estadísticamente significativa con la LCC ( $p=0,004$ ), y una correlación negativa con el IP uterino medio ( $p=0,034$ ) y con el IP de la arteria umbilical fetal ( $p=0,027$ ), aunque los niveles de correlación son pequeños. Parece observarse también una correlación positiva con los niveles de PAPP-A ( $p=0,076$ ), al igual que con el IR de la arteria uterina homolateral, pero en sentido negativo ( $p=0,095$ ).

Tabla 21. Volumen placentario en función de los datos maternos y fetales de la primera visita.

	Correlación	Valor p*
<b>VARIABLES MATERNAS</b>		
Edad	0,219	<b>0,013</b>
IMC	0,023	0,803
TAS	0,009	0,917
TAD	0,038	0,677
TAM	0,03	0,741
PAPP-A MoM	0,159	0,076
BHCG libre	-0,144	0,108
FCM	-0,009	0,922
<b>VARIABLES ECOGRÁFICA MATERNAS</b>		
IPAUt homolateral	-0,175	<b>0,051</b>
IPAUt Contralateral	-0,123	0,17
IPAUt Medio	-0,19	<b>0,034</b>
IRAUt Homolateral	-0,15	0,095
IRAUt Contralateral	-0,007	0,942

VARIABLES ECOGRÁFICAS FETALES		
LCC	0,259	<b>0,004</b>
TN	0,008	0,93
IPAumb	-0,198	<b>0,027</b>

\* Coeficiente de correlación lineal de Pearson.

DE: Desviación estandar.

Mín: Mínimo.

Máx: Máximo.

IMC: Índice de masa corporal.

TAS: Tensión arterial sistólica.

TAD: Tensión arterial diastólica.

TAM: Tensión arterial media.

FCM: Frecuencia cardiaca materna.

IPAUt : Índice de Pulsatilidad arteria uterina.

IRAUt: Índice de resistencia arteria uterina.

LCC: Longitud craneo-caudal fetal.

TN: Traslucencia nual.

IPAumb: Índice de pulsatilidad arteria umbilical fetal.

A continuación se realizó una comparación de medias del volumen placentario con las variables de la primera visita, en esta ocasión categorizando éstas, como ya hemos explicado anteriormente.

Como podemos observar (tabla 22), existen diferencias estadísticamente significativas entre el volumen placentario y la BHCG del primer trimestre ( $p < 0,001$ ), con menor volumen placentario a mayores niveles de BHCG, al igual que con el valor medio del IP de la arteria uterina ( $p = 0,03$ ), siendo menor el volumen a mayor IP, y a la inversa la LCC ( $p = 0,062$ ). El resto de variables estudiadas (IMC, tensión arterial, translucencia nual, proteína A plasmática asociada al embarazo, frecuencia cardiaca materna, IP e IR de las arterias uterinas homolateral y contralateral a la placenta, IP umbilical) no se relacionan de forma estadísticamente significativa con el volumen placentario.

Tabla 22. Comparación de medias de volumen placentario con las categorías de las variables de la primera visita.

VARIABLES MATERNAS				
Edad	≤ 36	85	111.146	0,947
	>36	40	123.704	
IMC	18,21-21,048	33	115,247	0,963
	21,048-25,284	61	115,959	
	25,284-38,77	31	113,514	
TAS	85-106,50	31	114,574	0,960
	106,50-122,50	63	116,146	
	122,50-151	31	113,762	
TAD	45-60	36	116,348	0,703
	60-74	56	112,008	
	74-95	33	119,231	
TAM	63,33-76,666	32	113,975	0,960
	76,666-89,833	62	116,191	
	89,833-113,67	31	114,34	
PAPP-A MoM	0,31-0,595	31	116,685	0,275
	0,595-1,570	63	110,027	
	1,570-4,19	31	124,087	
BHCG libre	53-75	32	143,997	<0,001
	75-89	62	104,951	
	89-103	31	105,831	
FCM	20-45,520	34	118,63	0,842
	45,520-69,845	61	114,004	
	69,845-292	30	113,598	

VARIABLES ECOGRÁFICAS MATERNAS				
IPAUt Homolateral	0,41-1,050	31	122,215	0,128
	1,050-1,775	63	117,75	
	1,775-3,53	31	102,861	
IPAUt Contralateral	0,38-0,970	31	116,16	0,792
	0,970-1,600	62	116,83	
	1,600-3,49	32	110,973	
IPAUt Medio	0,49-1,145	32	122,825	0,030
	1,145-1,647	62	119,338	
	1,647-2,86	31	98,912	
IRAUt Homolateral	0,33-0,610	31	126,453	0,155
	0,610-0,770	60	113,611	
	0,770-0,95	34	107,614	
IRAUt Contralateral	0,05-0,585	31	114,653	0,421
	0,585-0,730	64	119,08	
	0,730-1,19	30	107,341	
VARIABLES ECOGRÁFICAS FETALES				
LCC	50,1-63,2	31	104,746	0,062
	63,2-81,9	63	113,771	
	81,9-86,5	31	128,417	
TN	1-1,20	36	117,05	0,946
	1,20-1,70	61	114,518	
	1,70-2,80	28	114,151	
IPAumb	1,06-1,570	32	127,097	0,113
	1,570-1,930	62	118,816	
	1,930-2,96	31	115,545	

\* ANOVA: análisis de la varianza de un factor para muestras independientes. Test de normalidad y Homocedasticidad aplicados.

IMC: Índice de masa corporal.

TAS: Tensión arterial sistólica.

TAD: Tensión arterial diastólica.

TAM: Tensión arterial media.

PAPP-A: Proteína A plasmática asociada al embarazo.

MoM: Múltiplos de la mediana.

BHCG Libre: Fracción Beta de la hormona Gonadotropina coriónica humana.

FCM: Frecuencia cardíaca materna.

IPAUt: Índice de Pulsatilidad arteria uterina.

IRAUt: Índice de resistencia arteria uterina.

LCC: Longitud craneo-caudal fetal.

TN: Traslucencia nucal.

IPAumb: Índice de pulsatilidad arteria umbilical fetal.

### 7.3.3. Análisis multivariante.

Una vez estudiada la relación unidireccional entre las variables recogidas en la primera visita y el volumen placentario, pretendemos analizar el efecto conjunto de las variables implicadas, para lo que se realiza un análisis de regresión múltiple, método por pasos, teniendo en cuenta edad materna, antecedentes familiares maternos de HTA, antecedentes familiares maternos de diabetes, días de embarazo a los que se mide el volumen placentario así como el número de partos y abortos. El modelo inicial resultante es el que se muestra en la tabla 23.

Tabla 23. Modelo I. Análisis regresión múltiple: antecedentes-volumen placentario.

	Estimación	Valor p*
Edad materna	1,78	0,003
Días embarazo	1,3	<0,001
Diabetes familiar madre	-32,58	0,002

\*Regresión múltiple, método por pasos. Ajustado por: antecedentes de HTA materna, número de partos y abortos anteriores.  $R\text{-cuadrado}=0,907$

La fórmula predictiva de un determinado volumen placentario en el primer trimestre de gestación, teniendo en cuenta los antecedentes, y sería:

$$\text{Volumen placentario (cm}^3\text{)} = 1,78 \times \text{Edad materna (años)} + 1,30 \times \text{días de embarazo} - 32,58 \text{ diabetes en familia (no)}$$

En este caso, el volumen placentario resultante dependería de la edad materna, aumentando de media  $1,78\text{cm}^3$  por cada año de la mujer,  $1,30\text{cm}^3$  por cada día de embarazo, y en caso de que la gestante no presente antecedente en la familia de diabetes, su volumen placentario disminuiría de media  $32,58\text{cm}^3$ .

Este modelo explicaría, en el grupo de gestantes estudiadas, el 90,7% de las variaciones del volumen placentario ( $p<0,001$ ).

Realizamos un segundo modelo de regresión múltiple, añadiendo al anterior variables de la primera visita en relación a los datos medidos en la primera ecografía, que hemos considerado también como predictores del volumen placentario del primer trimestre, entre ellas, IP media de la arteria uterina y la PAPP-A (MoM).

El modelo resultante explicaría el 91,3% de las variaciones del volumen placentario ( $p<0,001$ ) (tabla 24).

$$\text{Volumen placentario (cm}^3\text{)} = 1,39 \times \text{Edad materna (años)} + 1,57 \times \text{días de embarazo} - 16,94 \text{ antecedente familiar HTA madre (no)} - 30,32 \text{ diabetes en familia (no)} + 11,66 \times \text{PAPP-A (MoM)}$$

Tabla 24. Modelo II. Análisis regresión múltiple: antecedentes-volumen placentario.

	Estimación	Valor p*
Edad materna	1,39	0,021
Días embarazo	1,57	<0,001
Antecedente familiar HTA madre	-16,94	0,037
Antecedente familiar diabetes madre	-30,32	0,003
PAPP-A	11,66	0,015

\*Regresión múltiple, método por pasos. Ajustado por: antecedentes de HTA materna, número de partos, abortos anteriores e IP medio arteria uterina.

R-cuadrado=0,913

En este modelo, el volumen placentario resultante dependería de la edad materna, aumentando de media  $1,39\text{cm}^3$  por cada año de la mujer,  $1,57\text{cm}^3$  por cada día de embarazo, si la gestante no tiene antecedentes de HTA en la familia, disminuiría de media  $16,94\text{cm}^3$ , en el caso de que la gestante no presente antecedente en la familia de diabetes, su volumen placentario disminuiría de media  $30,32\text{cm}^3$ , y atendiendo a los niveles de PAPP-A, por cada unidad de este parámetro bioquímico, aumentaría el volumen de media  $11,66\text{cm}^3$ .

#### 7.4. Volumen placentario como predictor de la evolución del embarazo.

Otro de los objetivos de este trabajo de Tesis Doctoral, es estudiar si dado un volumen placentario determinado en el primer trimestre, éste puede influir en el desarrollo de la gestación, tanto en la propia gestante, como en el feto y en el proceso del parto y evolución del recién nacido.

Para ello, se han tenido en cuenta los parámetros recogidos en la segunda visita y los datos obtenidos al nacimiento, descritos en el apartado anterior, comparando las medias del volumen placentario atendiendo a las distintas categorías del mismo.

### 7.4.1. Datos de la segunda visita.

#### 7.4.1.1. Datos maternos.

En esta ocasión estudiamos si hay relación entre el volumen placentario medido en el primer trimestre de la gestación con aquellas variables que medimos en la segunda visita. De nuevo, estudiamos todas las variables, primero sin agrupar y después según las categorías que ya expusimos.

Así, como podemos observar en la tabla 25, en el estudio de correlación entre las variables continuas de la segunda visita con el volumen placentario, solamente encontramos relación positiva débil con la ganancia ponderal ( $p=0,008$ ) y en sentido inverso con el IP y el IR de la arteria uterina homolateral a la placenta ( $p=0,012$  y  $p=0,016$ , respectivamente).

Tabla 25. Correlación entre las variables continuas de la segunda visita y el volumen placentario.

	Correlación	Valor p*
<b>VARIABLES MATERNAS</b>		
IMC	0,053	0,557
Ganancia Ponderal	0,236	<b>0,008</b>
TAS	0,020	0,822
TAD	0,105	0,243
TAM	0,081	0,368
FCM	-0,079	0,379
<b>VARIABLES ECOGRÁFICAS MATERNAS</b>		
IPAUt homolateral	-0,225	<b>0,012</b>
IPAUt Contralateral	0,087	0,334
IPAUt Medio	-0,104	0,251
IRAUt Homolateral	-0,216	<b>0,016</b>
IRAUt Contralateral	0,013	0,887

VARIABLES ECOGRÁFICAS FETALES		
DBP	0,072	0,423
CC	0,126	0,163
CA	0,041	0,646
LF	0,035	0,699

\* Coeficiente de correlación lineal de Pearson. IPAUt: Índice de Pulsatilidad arteria uterina.  
 IMC: Índice de masa corporal. IRAUt: Índice de resistencia arteria uterina.  
 TAS: Tensión arterial sistólica. DBP: Diametro biparietal.  
 TAD: Tensión arterial diastólica. CC: Circunferencia cefálica.  
 TAM: Tensión arterial media. CA: Circunferencia abdominal.  
 FCM: Frecuencia cardiaca materna. LF: Longitud de fémur fetal.

Para el resto de parámetro estudiados, tanto maternos, como fetales, no se encontró relación estadísticamente significativa.

Al categorizar las variables de la segunda visita encontramos relación con la ganancia de peso ( $p=0,040$ ) siendo esta relación positiva, con mayor ganancia de peso a mayor volumen placentario en el primer trimestre de embarazo. Parece existir algún grado de relación entre el volumen placentario y el IMC ( $p=0,087$ ), y el IP de la arteria uterina homolateral a la placenta ( $p=0,076$ ), pero no hay diferencias estadísticamente significativas.

Para el resto de parámetros estudiados, tanto maternos, como fetales, no se encontró relación estadísticamente significativa (tabla 26).

Tabla 26. Comparación de las medias de las variables continuas de la segunda visita según categorías del volumen placentario.

VARIABLES MATERNAS						
Variables continuas (media)						
Cat.Vp	IMC	GANANCIA PONDERAL	TAS	TAD	TAM	FCM
Cat1 (77-86)	25,052	0,292	112,778	66,888	82,184	79,777
Cat2 (87-95)	23,884	0,314	115,884	68,018	84,084	80,127
Cat3 (96-104)	25,489	0,423	114,736	69,328	83,395	78,428
Valor p*	<b>0,087</b>	<b>0,040</b>	0,285	0,736	0,712	0,815

VARIABLES ECOGRÁFICAS MATERNAS					
Variables continuas (media)					
Cat.Vp	IPAUt Homolateral	IPAUt Contralateral	IPAUt Medio	IRAUt Homolateral	IRAUt Contralateral
Cat1 (77-86)	0,970	0,973	0,973	0,571	0,567
Cat2 (87-95)	1,000	0,918	0,961	0,568	0,546
Cat3 (96-104)	0,788	1,017	0,905	0,530	0,557
Valor p*	<b>0,076</b>	0,409	0,692	0,215	0,760

VARIABLES ECOGRÁFICAS FETALES				
Variables continuas (media)				
Cat.Vp	DBP	CC	CA	LF
Cat1 (77-86)	51,472	183,478	162,406	35,466
Cat2 (87-95)	52,953	188,083	167,903	36,857
Cat3 (96-104)	53,990	192,314	167,233	36,847
Valor p*	0,223	0,425	0,146	0,211

\* ANOVA: Análisis de la varianza de un factor para muestras independientes. Test de normalidad y Homocedasticidad aplicados.

IMC: Índice de masa corporal.

IPAUt: Índice de Pulsatilidad arteria uterina.

TAS: Tensión arterial sistólica.

IRAUt: Índice de resistencia arteria uterina.

TAD: Tensión arterial diastólica.

DBP: Diametro biparietal.

TAM: Tensión arterial media.

CC: Circunferencia cefálica.

FCM: Frecuencia cardiaca materna.

CA: Circunferencia abdominal.

LF: Longitud de fémur fetal.

### 7.4.1.2. Análisis multivariante.

A continuación se muestran los resultados para el análisis de correlación multivariante entre el volumen placentario y las variables maternas y fetales estudiadas en la segunda visita. Como vemos en la tabla 27, el volumen placentario medido en el primer trimestre de gestación mantiene la asociación con la ganancia ponderal a lo largo del embarazo (a mayor volumen placentario en el 1º trimestre, se asocia mayor ganancia de peso durante el embarazo), y los índices de pulsatilidad y de resistencia de la arteria uterina homolateral a la placenta (a mayor volumen placentario, menor IP e IR de la arteria uterina en la segunda visita;  $p=0,011$  y  $p=0,015$  respectivamente), una vez ajustados por el resto de variables tenidas en cuenta para este análisis.

Tabla 27. Analisis de correlación multivariante entre volumen placentario y variables medidas en la segunda visita.

	r (pendiente)	Valor p
<b>VARIABLES MATERNAS</b>		
IMC	0,053	0,556
Ganancia Ponderal	0,233	<b>0,008</b>
TAS	0,020	0,821
TAD	0,105	0,243
TAM	0,081	0,367
FCM	-0,079	0,377
<b>VARIABLES ECOGRÁFICAS MATERNAS</b>		
IPAUt homolateral	-0,224	<b>0,011</b>
IPAUt Contralateral	0,087	0,333
IPAUt Medio	-0,101	0,259
IRAUt Homolateral	-0,216	<b>0,015</b>
IRAUt Contralateral	0,012	0,887

VARIABLES ECOGRÁFICAS FETALES		
DBP	0,072	0,422
CC	0,125	0,162
CA	0,041	0,646
LF	0,034	0,699

IMC: Índice de masa corporal.

TAS: Tensión arterial sistólica.

TAD: Tensión arterial diastólica.

TAM: Tensión arterial media.

FCM: Frecuencia cardiaca materna.

IPAUT: Índice de pulsatilidad arteria uterina.

IRAUT: Índice de resistencia arteria uterina.

DBP: Diametro biparietal.

CC: Circunferencia cefálica.

CA: Circunferencia abdominal.

LF: Longitud de fémur fetal.

### 7.4.1.3. Datos del parto y del recién nacido.

Con respecto a los datos del parto y del recién nacido (tabla 28 y 29), no se observa relación entre el volumen placentario medido en el primer trimestre de gestación con los resultados al nacimiento, entre ellos, las semanas de gestación al nacer ( $p=0,306$ ), forma de inicio del parto ( $p=0,522$ ), terminación del mismo ( $p=0,67$ ), peso del recién nacido (análisis de correlación  $p=0,795$ ; o en tres categorías  $p=0,987$ ), sexo ( $p=0,368$ ), Apgar al minuto ( $p=0,903$ ) y derivación a pediatría ( $p=0,123$ ).

Tabla 28. Comparación de medias de volumen placentario según los resultados al nacimiento .

		n	Media Volumen Placentario (cm <sup>3</sup> )	Valor p
Sexo	Masculino	67	116,747	0,638*
	Femenino	58	113,337	
Apgar 1 minuto	<7	5	117,301	0,904*
	≥7	120	115,076	
Semanas gestación	<37	7	130,038	0,596**
	≥ 37	118	114,283	
Inicio parto	Espontáneo	83	113,137	0,430*
	Inducido/cesárea	17	119,172	
Terminación parto	Espontáneo	90	113,473	0,453*
	Instrumental/cesárea	35	119,514	
Derivación RN	No	121	113,732	0,394**
	Ingresado	4	158,521	

\* Comparación de medias con varianzas desiguales: test de correccion de Welch.

\*\* Comparación de medias de varianzas iguales: T-Student.

Tabla 29. Comparación de medias del peso del recién nacido según las categorías del volumen placentario

	Categoría volumen placenta	Volumen placentario (media)	Desviación estandar	Valor p*
Peso recién nacido	1	3272,780	411,865	0,987
	2	3289,300	367,417	
	3	3284,290	523,026	

\* ANOVA: análisis de la varianza de un factor para muestras independientes. Test de normalidad y Homocedasticidad aplicados.

## 7.5. Análisis y estudio preliminar del volumen placentario medido en una población residente en altura extrema.

Como ya se expuso en el capítulo de Materiales y Métodos, se realizó un estudio preliminar con gestantes que vivían en la altura extrema, concretamente en Cerro de Pasco, Perú, que se encuentra a 4.380 metros sobre el nivel del mar (msnm).

### 7.5.1. Análisis descriptivo de la población de estudio.

#### 7.5.1.1. Antecedentes familiares y personales.

Se entrevistaron 25 gestantes, de las que, igual que en el grupo de gestantes estudiadas en España, se recogió información relativa sobre los antecedentes familiares y personales de determinadas patologías de interés (tabla 30).

Tabla 30. Antecedentes de la población de estudio. Variables categóricas. Perú.

	N(%)
<b>Antecedente materno de HTA</b>	
Sí	9(36)
No	16(64)
<b>Antecedente paterno de HTA</b>	
Sí	9(36)
No	16(64)
<b>Antecedente materno de diabetes en la familia</b>	
Sí	2(8)
No	23(92)
<b>Madre fumadora</b>	
Sí	0(0)
No	25(100)
<b>Esterilidad previa</b>	
Sí	0(0)
No	25(100)
<b>Antecedente de abortos</b>	
Sí	8(32)
No	17(68)
<b>Paridad</b>	
Nuligesta	10(40)
Con hijos	15(60)

HTA: Hipertensión arterial

Todas las participantes eran de nacionalidad peruana, el 36% referían antecedentes familiares tanto en la madre como en el padre de HTA. La mayoría no presentaban diabetes familiar (92%). Un 32% presentaban antecedentes de abortos, siendo un 4% abortos de repetición. El 100% habían conseguido el embarazo sin dificultad.

Respecto a la paridad, para el 40% era su primer embarazo, y de las madres con hijos, el 44% tenían un hijo anterior, 12% dos y 4% 3 hijos anteriores.

### 7.5.1.2. Datos obtenidos durante la visita.

#### 7.5.1.2.1. Datos maternos.

La edad media de las participantes fue de 27,68 años, con un rango entre 18 y 39 años. El IMC mostró una media de 23,74, encontrándose el percentil 50 en 23,68. La tensión arterial se encontró en rango normal, con una tensión sistólica media de 115,720 y una diastólica media de 71,520. La media de la frecuencia cardiaca materna fue de 75,720 latidos por minuto (tabla 31).

Tabla 31. Características maternas en la primera visita. Variables Cuantitativas. Perú

	Media	DE	Mín	Máx
Edad	27,680	5,595	18,000	39,000
IMC	23,748	3,140	17,800	31,610
TAS	115,720	16,883	85,000	175,000
TAD	71,520	13,204	53,000	111,000
TAM	86,000	13,447	64,000	130,000
FCM	75,720	7,802	63,000	90,000

DE: Desviación estandar.

Mín: Mínimo.

Máx: Máximo.

IMC: Índice de masa corporal.

TAS: Tensión arterial sistólica.

TAD: Tensión arterial diastólica.

TAM: Tensión arterial media.

FCM: Frecuencia cardiaca materna.

#### 7.5.1.2.2. Estudio ecográfico materno-fetal.

- Estudio Doppler de arterias uterinas maternas.

Con respecto a las características ecográficas maternas estudiadas, el IP medio de la arteria uterina homolateral a la placenta fue de 1,27, siendo la media del IR homolateral de 0,638. El estudio de la

arteria uterina contralateral a la placenta obtuvo un IP medio de 1,124 y un IR medio de 0,595 (tabla 32).

Tabla 32. Características ecográficas maternas y fetales en la primera visita. Variables cuantitativas. Perú N=25.n=25.

	Media	DE	Mín	Max
<b>CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS MATERNAS</b>				
IPAut homolateral	1,270	0,429	0,520	2,440
IPAut Contralateral	1,124	0,457	0,480	2,180
IRAut Homolateral	0,638	0,108	0,390	0,830
IRAut Contralateral	0,595	0,117	0,360	0,820
Volumen Placentario	90,352	29,959	28,612	138,469
Días de Embarazo	92,120	7,281	79,000	107,000
<b>CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS FETALES</b>				
LCC	68,220	12,761	44,500	87,400
TN	1,652	0,585	1,200	4,300
IPAumb	1,856	0,446	1,180	2,680

DE: Desviación estandar.

Mín: Mínimo.

Máx: Máximo.

IPAut: Índice de Pulsatilidad arteria uterina.

IRAut: Índice de resistencia arteria uterina.

LCC: Longitud craneo caudal.

TN: Traslucencia nucal.

IPAumb: Índice de pulsatilidad arteria umbilical fetal.

- Estudio ecográfico fetal.

La ecografía fetal se realizó en el primer trimestre de gestación, entre las semanas 11-14 de embarazo en los que se realizaron las medidas fetales (entre los días 79 y 107 de gestación).

En primer lugar, se describen las características del volumen placentario, siendo la media de dicho volumen de 90,352 cm<sup>3</sup>, con un rango entre 28,612 y 138,469 cm<sup>3</sup>.

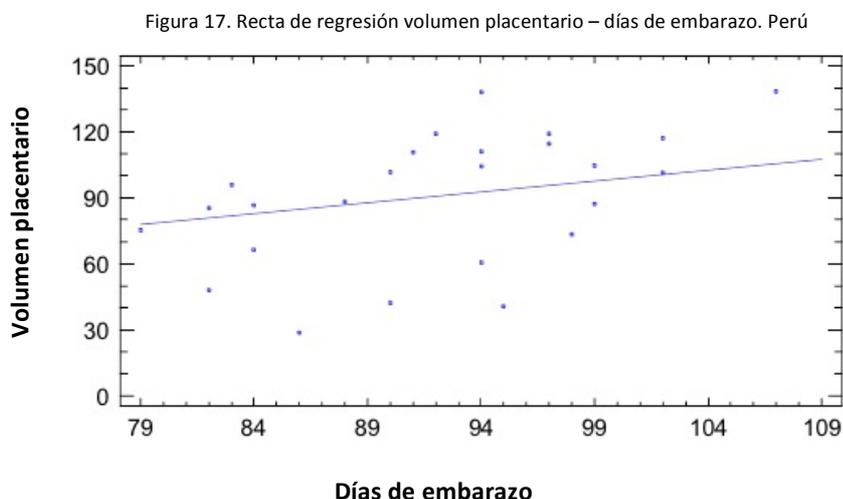
Entre las medidas fetales analizadas, la media de la LCC fue de 68,22 mm (con un percentil 50 de 71,5 mm) y la media de la TN fue de 1,652 mm, con un rango entre 1,2 y 4,3 mm. La arteria umbilical fetal mostró un IP medio de 1,856 (tabla 32). En este caso no se realizó el cribado de cromosopatías del primer trimestre.

### 7.5.2. Caracterización del volumen placentario.

Siguiendo el mismo esquema realizado para los datos del grupo de gestantes españolas, teniendo en cuenta que en esta ocasión el rango de días en el que se ha medido el volumen placentario es entre 79 y 107 días (28 días), nos planteamos analizar la evolución del volumen placentario dentro

del periodo de observación. Para ello se realizó en primer lugar un análisis de regresión lineal simple, observando que existe una relación lineal entre ambas variables, con una pendiente de 0,98 (R-cuadrado 0,898, valor  $p < 0,001$ ).

Se observa que existe una relación lineal creciente del volumen placentario en función del número de días de embarazo. En concreto podemos afirmar que, en el grupo de gestantes peruanas estudiadas, el 89,8% del volumen placentario puede ser explicado mediante esta recta de regresión. Además, el valor de la pendiente estimada de la recta nos indica que se puede estimar un crecimiento medio de  $0,98 \pm 0,06$  DE ( $\text{cm}^3$ ) del volumen placentario por cada día adicional de embarazo (figura 17).



A continuación, analizamos la evolución del volumen placentario según la categorización de los días de embarazo. Con esto tratamos de determinar si en los tres períodos de tiempo establecidos según la categorización realizada, podemos establecer si hay diferencias significativas en el volumen placentario. Presentamos en primer lugar un resumen descriptivo del volumen placentario en función de los tres grupos considerados anteriormente (tabla 33).

Tabla 33. Volumen placentario en función de los días de embarazo (variable categorizada). Perú.

Categorías	Rango (días de embarazo)	N(%)	Media de volumen placentario ( $\text{cm}^3$ )	DE	Mín	Max
1	(79-88)	8(32)	71,804	9,735	56,175	87,433
2	(89-98)	12(48)	94,617	7,949	81,856	107,378
3	(99-107)	5(20)	109,791	12,314	90,021	129,56

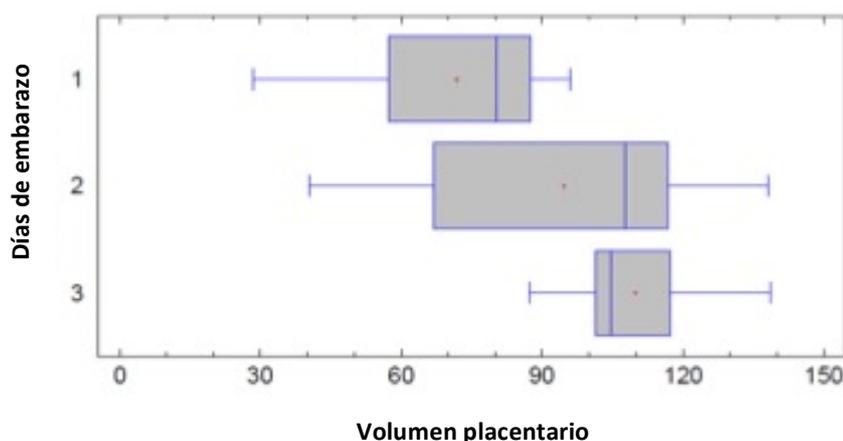
DE: Desviación estándar.

Mín: Mínimo.

Máx: Máximo.

Al comparar las medias de volumen placentario para cada categoría de días de embarazo, también se observan diferencias significativas entre el 1º y el 3º grupo. Se sigue observando en la tendencia lineal creciente en los niveles medios del volumen placentario (figura 18).

Figura 18. Comparación de medias del volumen placentario según edad gestacional. Perú.



### 7.5.3. Relación del volumen placentario con las variables de antecedentes.

Al estudiar si existe relación entre el volumen placentario de las gestantes de Cerro de Pasco en el primer trimestre de gestación con los antecedentes familiares y personales, no se encontró ninguna relación (tabla 34).

Tabla 34. Relación de volumen placentario en función de las variables de antecedentes. Peru (n=25).

		<b>Medias de volumen placentario(cm3)</b>	<b>Valor P</b>
<b>Antecedente materno de HTA</b>			
	<i>Sí</i>	92,625	0,391
	<i>No</i>	89,073	
<b>Antecedente paterno de HTA</b>			
	<i>Sí</i>	92,625	0,391
	<i>No</i>	89,073	
<b>Antecedente materno de diabetes en la familia</b>			
	<i>Sí</i>	110,816	0,162
	<i>No</i>	88,572	
<b>Abortos</b>			
	<i>Sí</i>	95,155	0,703
	<i>No</i>	88,091	
<b>Partos</b>			
	<i>Sí</i>	94,572	0,288
	<i>No</i>	87,538	

\* Comparación de medias con varianzas desiguales: test de correccion de Welch.

\*\* Comparación de medias de varianzas iguales: T-Student.

HTA: Hipertensión arterial

#### 7.5.4. Relación del volumen placentario con las variables obtenidas en la visita del primer trimestre de gestación.

A continuación realizamos un estudio de la relación del volumen placentario con las variables medidas en la única visita que realizaron estas participantes en el primer trimestre de gestación. Como podemos observar en la tabla 35, la única variable que se relaciona en sentido positivo de forma significativa con el volumen placentario es la LCC ( $p=0,006$ ), no encontrando relación con ninguna otra variable estudiada.

Tabla 35. Relación de volumen placentario en función de las variables de la primera visita. Peru.

	Correlacion Pearson	Valor P.
<b>VARIABLES MATERNAS</b>		
IMC	0,060	0,775
TAS	-0,067	0,750
TAD	-0,113	0,591
TAM	0,032	0,879
FCM	0,235	0,258
<b>VARIABLES ECOGRÁFICAS MATERNAS</b>		
IPAUt homolateral	-0,073	0,728
IPAUt Contralateral	-0,155	0,459
IRAUt Homolateral	-0,120	0,569
IRAUt Contralateral	-0,215	0,303
<b>VARIABLES ECOGRÁFICAS FETALES</b>		
LCC	0,533	<b>0,006</b>
TN	-0,091	0,664
IPAumb	0,023	0,915

IMC: Índice de masa corporal.

TAS: Tensión arterial sistólica.

TAD: Tensión arterial diastólica.

TAM: Tensión arterial media.

FCM: Frecuencia cardiaca materna.

IPAUt : Índice de Pulsatilidad arteria uterina.

IRAUt: Índice de resistencia arteria uterina.

LCC: Longitud craneo caudal.

TN: Traslucencia nuca.

IPAumb: Índice de pulsatilidad arteria umbilical fetal.

Si categorizamos las variables de la primera visita (tabla 36), de nuevo solamente encontramos relación con la LCC ( $p=0,095$ ), observando mayor volumen placentario a mayor LCC, lo esperado y coincidente con el mayor volumen placentario a mayor edad gestacional.

Tabla 36. Comparación de medias de volumen placentario con las categorías de las variables de la primera visita. Peru.

	Categoría volumen placenta	N	Media Volumen placentario (cm <sup>3</sup> )	Valor p*
<b>VARIABLES MATERNAS</b>				
IMC	17,800-21,560	6	91,021	0,921
	21,560-25,435	13	87,958	
	25,435-31,610	7	93,881	
TAS	85,000-107,000	6	83,687	0,800
	107,000-120,500	13	91,059	
	120,500-175,000	6	95,483	
TAD	53,000-62,500	8	94,359	0,291
	62,500-80,000	12	95,626	
	80,000-111,000	5	71,280	
TAM	64,000-78,000	8	86,285	0,893
	78,000-94,000	11	91,377	
	94,000-130,000	6	93,893	
FCM	63,000-70,000	8	82,253	0,596
	70,000-82,500	11	91,526	
	82,500-90,000	6	98,997	
<b>VARIABLES ECOGRÁFICAS MATERNAS</b>				
IPAUt Homolateral	0,520-0,970	6	104,215	0,395
	0,970-1,520	13	83,643	
	1,520-2,440	6	91,023	
IPAUt Contralateral	0,480-0,780	6	104,380	0,426
	0,780-1,425	13	87,060	
	1,425-2,180	6	83,455	
IRAUt Homolateral	0,390-0,580	7	95,367	0,854
	0,580-0,710	12	87,090	
	0,710-0,830	6	91,023	
IRAUt Contralateral	0,360-0,500	6	104,380	0,270
	0,500-0,685	13	90,502	
	0,685-0,820	6	75,997	
<b>VARIABLES ECOGRÁFICAS FETALES</b>				
LCC	44,500-54,800	6	68,465	0,095
	54,800-79,050	13	94,283	
	79,050-87,400	6	103,720	
TN	1,200-1,400	9	97,241	0,347
	1,400-1,700	11	92,574	
	1,700-4,300	5	73,061	
IPAumb	1,180-1,445	6	91,686	0,976
	1,445-2,225	13	90,809	
	2,225-2,680	6	88,027	

\* ANOVA: análisis de la varianza de un factor para muestras independientes. Test de normalidad y Homocedasticidad aplicados.

IMC: Índice de masa corporal.

TAS: Tensión arterial sistólica.

TAD: Tensión arterial diastólica.

TAM: Tensión arterial media.

FCM: Frecuencia cardíaca materna.

IPAUt :Índice de Pulsatilidad arteria uterina.

IRAUt: Índice de resistencia arteria uterina.

LCC: Longitud craneo caudal.

TN: Traslucencia nual.

IPAumb: Índice de pulsatilidad arteria umbilical fetal.

### 7.5.5. Comparación de ambos grupos de estudio (España-Perú).

Al estudiar a dos tipos de poblaciones diferentes, se ha querido analizar si existen diferencias entre ambos grupos en relación a las características generales (antecedentes, días de embarazo, etc.) y a las medidas del volumen placentario en el primer trimestre de gestación.

Con respecto a la edad, la media de la población española supera a la de Perú (31,84 frente a 27,68,  $p=0,049$ ). Al comparar el resto de las variables de antecedentes (tabla 37), no se encontraron diferencias entre ambos grupos, salvo en el caso de la paridad, donde el número de nulíparas en el grupo de España es superior al del grupo de Perú (73,6% frente al 40%,  $p=0,002$ ).

Tabla 37. Comparación de ambos grupos de estudio en cuanto a antecedentes (España-Perú).

Variable	Medias	Valor P.
Edad	España: 31,84	0,049
	Perú: 27,68	
Variable	N(%)	Valor P.
Antecedente materno de HTA	España (SI): 25(20)	0,138
	Perú(SI):9(36)	
	España (NO): 100(80)	
	Perú (NO):16(64)	
Antecedente materno de diabetes en la familia	España (SI): 11 (8,8)	0,795
	Perú(SI):2(8)	
	España (NO): 114(91,2)	
	Perú (NO):23(92)	
Abortos	España (SI): 34 (27,2)	0,807
	Perú(SI):8(32)	
	España (NO): 91 (72,8)	
	Perú (NO):17(68)	
Partos	España (Nuligesta):92(73,6)	0,002
	Perú(Nuligesta):10(40)	
	España(con hijos): 33(26,4)	
	Perú (con hijos):15(60)	

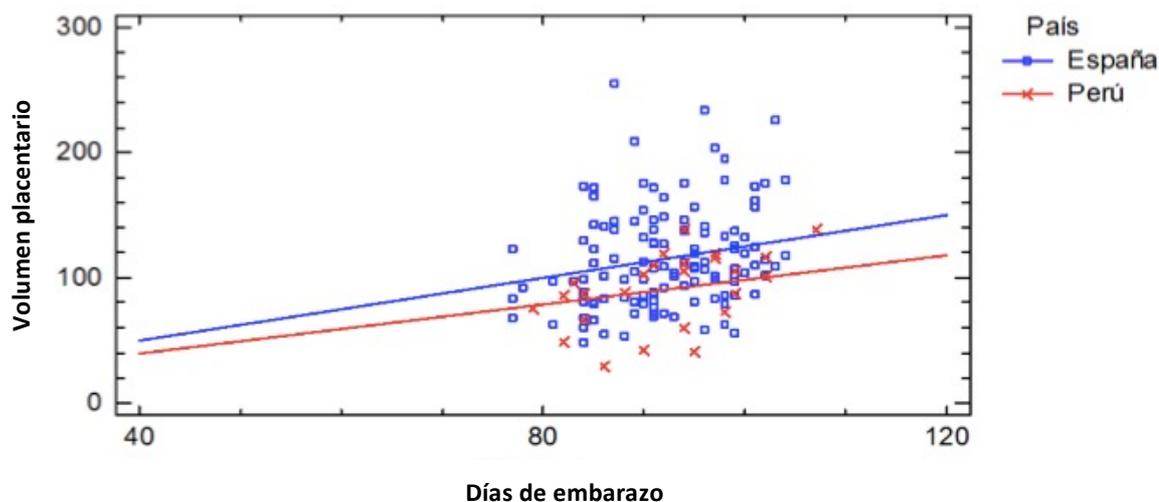
\* ANOVA: Análisis de la varianza de un factor para muestras independientes.

Test de normalidad y Homocedasticidad aplicados.

- Comparación en la medida de los volúmenes placentarios.

A continuación se procedió a comparar ambos grupos en cuanto a la distribución del volumen placentario, encontrando que la pendiente para España es superior a la establecida en el caso de Perú. No obstante, dada la gran diferencia entre los tamaños muestrales (125 españolas frente a 25 peruanas) no podemos sacar conclusiones firmes de los resultados obtenidos (figura 16).

Figura 19. Comparativa volumen placentario – días de embarazo entre España y Perú.



Si comparamos ambos grupos atendiendo a las categorías previamente descritas según los días de embarazo (tabla 38) podemos observar que en las dos primeras categorías, la media del volumen placentario en el grupo español es superior a la de Perú de forma estadísticamente significativa ( $p=0,028$  y  $p=0,034$  respectivamente). En cuanto a la tercera categoría, no hay relación estadísticamente significativa, pero vemos que el volumen placentario en las gestantes peruanas continúa siendo menor.

Tabla 38. Comparación de ambos grupos de estudio en cuanto a medias de volumen placentario (España - Perú).

Categorías	Días embarazo	Medias	Valor P.
Categoría 1	(77-86)	España: 97,845	0,028
	(79-88)	Perú: 71,804	
Categoría 2	(87-95)	España: 116,883	0,034
	(89-98)	Perú: 94,617	
Categoría 3	(96-104)	España: 124,914	0,219
	(99-107)	Perú: 109,791	

8. DISCUSIÓN.....	144
8.1 Validez de la medición del volumen placentario.....	144
8.2 Caracterización del volumen placentario.....	147
8.3 Factores determinantes del volumen placentario.....	148
8.4 Volumen placentario como predictor de la evolución del embarazo y los resultados neonatales.....	154
8.5 Volumen placentario en gestación en altura extrema.....	155
8.6 Limitaciones del estudio.....	157

## 8. DISCUSIÓN.

*“Tradicionalmente se ha afirmado que las manos eran los ojos del obstetra-ginecólogo, queriendo con ello expresar que, a través de la exploración combinada abomino- genital, el ginecólogo obtenía la más valiosa de las informaciones acerca del embarazo, parto y procesos ginecológicos en estudio. Sin menoscabo ninguno hacia esta exploración, puede hoy decirse sin temor que, gracias a los modernos aparatos de ultrasonidos, los ojos del ginecólogo han vuelto a ser de ellos mismos, recobrando su identidad antes trasplantada.” (211).*

Hoy en día, la ecografía representa un método de diagnóstico insustituible en ginecología y obstetricia. En contra de lo que pudiera pensarse, el examen ecográfico de la gestación probablemente normal no es una cuestión banal, sino de suma importancia, puesto que queda ya suficientemente demostrado que es después de la ecografía, y no antes, cuando el supuesto de normalidad quedará confirmado o descartado.

La idea de este estudio surgió al observar que el conocimiento del desarrollo embrionario junto con el avance en las sondas ecográficas tridimensionales, avalaban el hecho de que podíamos realizar un análisis detallado de la placenta en edades tan tempranas de la gestación como el primer trimestre y estudiar cómo esta medida podría influir en el posterior desarrollo del embarazo. Así comenzamos a recoger casos, dándonos cuenta de forma subjetiva de limitaciones y facilidades que nos íbamos encontrando y que posteriormente nos dedicaríamos a analizar.

Los múltiples avances científicos de los últimos veinte años han aumentado la esperanza de que muchas complicaciones del embarazo sean potencialmente detectables a partir de la semana 12 de gestación y por tanto, puedan ser prevenibles desde etapas muy tempranas del embarazo.

También es cada vez más evidente que una primera visita al final del primer trimestre, donde se combinen los datos de las características maternas y la historia clínica, con los hallazgos de los parámetros biofísicos y bioquímicos pueden establecer el riesgo específico de la paciente para un amplio espectro de complicaciones del embarazo, incluyendo la muerte fetal y aborto espontáneo, parto prematuro, preeclampsia, diabetes gestacional, restricción del crecimiento fetal y macrosomía.

Es por ello que una estimación temprana de los riesgos específicos de cada gestante de sufrir complicaciones en el embarazo podría mejorar los resultados de la gestación, trasladando las visitas de rutina de la atención prenatal a unas visitas más eficaces, individualizadas y centradas en la patología de cada paciente.

Así, cada visita tendría un objetivo predefinido y los hallazgos encontrados generarían un determinado coeficiente de probabilidad que se podría utilizar para modificar el riesgo específico de cada paciente para una determinada enfermedad a partir de una evaluación inicial en el primer trimestre.

Este es el modelo actual que propone Nicolaidis (212) para el control del embarazo, dividiendo a la población de gestantes en dos grupos según su riesgo, resultando una pirámide invertida de la atención prenatal, que programe de forma individualizada el control a seguir en cada gestante desde el inicio del embarazo. En el grupo de bajo riesgo, el número de visitas médicas se podría reducir a tres, una por trimestre, reevaluando el riesgo de nuevo en cada una de ellas. El grupo de alto riesgo tendría una estrecha vigilancia y una atención más especializada, tanto en el tipo de visita como en el personal que atiende a la paciente.

De nuevo, en cada una de las visitas, el riesgo se volvería a reevaluar, ajustándose las visitas de forma individualizada según el riesgo al que se clasifique.

Por tanto, la identificación temprana de grupos de alto riesgo entre las gestantes incentiva la investigación en este sentido, definiendo protocolos que garanticen su adecuado seguimiento, así como el desarrollo de estrategias para prevenir los trastornos del embarazo y sus complicaciones.

Nuestro estudio se ha basado en gestantes sanas, con una edad media de aproximadamente 32 años, nulíparas en su mayoría, sin patología durante la gestación o el parto, con una gestación de curso normal con cribado de bajo riesgo para cromosomopatías, y en definitiva, con características similares a la población general española de gestantes.

## 8.1. VALIDEZ DE LA MEDICIÓN DEL VOLUMEN PLACENTARIO.

Para dar respuesta a los objetivos específicos planteados en este trabajo de Tesis Doctoral, en cuanto a establecer un sistema de medida del volumen placentario en el primer trimestre fiable y reproducible, se estimaron los coeficientes de fiabilidad o concordancia en dos instantes bien diferentes del proceso de medida: el primero en la medida que hace el observador directamente sobre la LMP y en un segundo tiempo en el volumen finalmente obtenido como combinación entre esa distancia elegida previamente y el algoritmo del programa que recoge la mezcla de la misma y del contorno de la pieza a medir dibujado por el observador.

Este estudio demuestra que la concordancia en los resultados entre los tres operadores diferentes (que analizaron de forma independiente las imágenes obtenidas del volumen placentario), verificado a través de los coeficientes de fiabilidad, fue alta entre todos los operadores en la medición de la LMP. Por lo tanto, en una primera etapa para la obtención final del volumen placentario, cada operador fue capaz de generar un factor (LMP) muy similar, en términos matemáticos, a la producida por los otros dos.

Considerando los tres observadores y para el caso de la LMP el coeficiente de concordancia entre observadores es de 0,734 que es de los considerados altos (203). Es muy alto también el coeficiente de fiabilidad entre cortes, 0,934, lo que indica que la medida del observador no se deja influir por el número de cortes con el que se va a calcular el volumen. Por último el coeficiente de concordancia entre la pareja de observador-corte sigue siendo importante, 0,728, lo que muestra que la combinación observador-cortes actúa de manera fiable en la medida de la LMP.

Sin embargo, cuando se considera la medida del volumen se aprecia un descenso en la fiabilidad puesto que ahora se está considerando no sólo el efecto de la medida de la LMP, sino el efecto del “contorneado” del observador para que el algoritmo obtenga el volumen.

Sin embargo, al analizar los resultados de los operadores distribuidos por subgrupos de combinaciones entre ellos, la discrepancia obvia era debido a los resultados producidos por el operador 1, que recordemos no fue entrenado para las mediciones de las imágenes y que recibió las instrucciones del manual del fabricante del software (Medison<sup>TM</sup>), mientras que los resultados obtenidos por los operadores 2 y 3 fueron concordantes, lo cual resulta evidente, ya que el

operador 2 (que recibió una sesión de formación por parte del personal de la empresa fabricante del software) entrenó al operador 3 para el análisis de sus datos.

La fuente de desacuerdo observado en los resultados era debido al proceso interactivo de trazar el perfil de cada corte de la placenta del operador, en particular al trazar el contorno de la placenta (contorneado). En los operadores de conjunto 2 + 3, el coeficiente de concordancia y por lo tanto la reproducibilidad fue mayor cuando se mide el volumen, lo que indica que los valores del cálculo de las imágenes obtenidas por los operadores 2 y 3 fueron muy similares.

Examinando el grado de especialización de los operadores en el uso del programa de software-XI VOCAL, se hizo evidente de nuevo que el operador 1, que no siguió la sesión de entrenamiento en la forma de trazar de manera óptima cada corte de la placenta, obtenía resultados diferentes al resto de operadores.

Esto podría explicar, en parte, el significativo grado de desacuerdo en los resultados, en gran medida debido al trazado del contorno óptimo de cada uno de los cortes realizados sobre la imagen en 2D de la placenta (5, 10, 15 o 20 según nuestra selección). Nuestros resultados muestran que en los tres observadores aumenta el volumen conforme aumentan el número de cortes, y que el efecto del número de cortes sobre el volumen, controlando por la LMP es significativo ( $p < 0,001$ ), lo que hace pensar que en el caso del cálculo del volumen, el número de cortes es una pieza fundamental. Así, los volúmenes de la placenta que se han calculado con 15 y 20 cortes son estadísticamente similares y debido a esto sugerimos utilizar el modo de 15 cortes como el óptimo para la medición del volumen placentario, ya que permite obtener volúmenes similares en un tiempo más corto.

Los resultados obtenidos, más concordantes entre los operadores 2 y 3, reflejan la ventaja de seguir un entrenamiento en cómo utilizar mejor el programa de imagen de software de análisis para el mejor rendimiento de las imágenes, así como una estandarización del proceso de medida, al igual que lo aconsejado para una mayor fiabilidad en la medición de otros parámetros ecográficos en el control de embarazo, como con la medida de la TN (7) manteniendo que la curva de aprendizaje es imprescindible para conseguir homogeneidad en las medidas realizadas.

Podemos deducir que el trazado del contorno de la placenta tiene una importancia mayor que el de la elección de la LMP, en términos de afectar a la reproducibilidad del volumen de la placenta.

Estudios previos han informado de una buena reproducibilidad intra e interobservador con el método VOCAL (213). Así, un estudio publicado por el grupo de Nardoza en 2009 (89), mostró diferencias estadísticamente significativas en las medidas de los volúmenes placentarios entre las semanas 7 y 11 de la gestación y el CCI mostró una fuerte correlación inter e intra observador (0,979 y 0,971 respectivamente), demostrando esto una alta fiabilidad.

Y no solo para el volumen placentario, sino también para el saco gestacional y para el volumen fetal los estudios realizados hasta la fecha han demostrado una buena reproducibilidad del método (5,6).

Pero el sistema VOCAL y el VOCAL XI difieren en sus capacidades para la medición de volúmenes. Así, Cheong y cols. en 2009 (215) demuestran en relación al uso de XI VOCAL (10 y 15 cortes) para la medición del volumen del feto, que es considerado como un volumen de forma regular, que las mediciones obtenidas usando esta técnica muestran buena correlación con los resultados obtenidos por VOCAL. Sin embargo, Lee y cols. en 2007 (214) demuestran la fiabilidad del uso de XI VOCAL para la medición del volumen placentario, que como sabemos, es un contorno irregular, pero no son capaces de dilucidar si XI VOCAL puede utilizarse de forma indistinta con VOCAL o con la técnica multiplanar para la medición del volumen placentario.

Por esto, Cheong y cols en 2010 (217) muestran que XI VOCAL es inferior a VOCAL en términos de fiabilidad y validez para la estimación del volumen placentario. Los resultados superiores del modo VOCAL podrían ser explicados por su capacidad para mostrar de forma más fina la superficie del objeto de interés y la subsiguiente modificación del contorno, lo cual es de suma importancia en la medición de contornos irregulares como la placenta. En contraste, el modo XI VOCAL aplica un intervalo de corte fijo y no tiene en cuenta la variabilidad del contorno de un objeto irregular.

Además, hemos encontrado cierta dificultad en la definición del punto inicial y final de la placenta para realizar las mediciones, debido a que el límite entre ésta y el miometrio no siempre está claro, lo cual es una limitación de esta técnica, también reflejada en estudios previos (217).

Por otra parte, en lugar de medir el contorno de los cortes, el volumen de la placenta podría ser calculado por el software de forma automática utilizando la medición circular de cada corte, como se hace en las mediciones de las circunferencias cefálica y abdominal en la ecografía fetal. Por lo tanto, habría menos variabilidad entre observadores, pero este sistema no tendría en cuenta el

contorno de un objeto irregular, que como sabemos es muy variable, por lo que los resultados no serían los reales, ya que podría infra o sobreestimar el volumen obtenido.

Por tanto, en este estudio, podemos afirmar que las mediciones del volumen placentario en el primer trimestre de la gestación, determinados por operadores capacitados en el uso del software de análisis de imágenes-XI VOCAL, generan resultados concordantes y por lo tanto reproducibles. Por el contrario, si no existe un entrenamiento en la materia adecuado, un alto grado de experiencia en la ecografía fetal por sí solo no garantiza necesariamente resultados fiables cuando tratamos de determinar el volumen de la placenta.

## 8.2. CARACTERIZACIÓN DEL VOLUMEN PLACENTARIO.

Para poder extraer conclusiones al estudiar el volumen placentario, tras establecer que el método es en cierto grado fiable y reproducible, quisimos evaluar las características de este parámetro cuando se mide en el intervalo que consideramos, el primer trimestre de la gestación.

El volumen medio de la placenta encontrado en el grupo de gestantes españolas de nuestro estudio fue de  $115,164 \pm 40,266$  DE ( $\text{cm}^3$ ), con un rango entre 48,367 y 255,037  $\text{cm}^3$ , medido entre los días 77 y 104 de gestación. Algunos trabajos también han determinado rangos de referencia y de distribución del volumen placentario en el primer trimestre del embarazo. Así, Burstein y cols. en el año 2009 (218) encuentran en gestantes israelíes una media de volumen placentario de 67,5  $\text{cm}^3$  con una desviación estándar de 26,7  $\text{cm}^3$  en embarazos entre las semanas 11 y 13, con gran variabilidad al final del primer trimestre.

Metzenbauer y cols. (128) tuvieron la misma conclusión para los valores finales del primer trimestre (52,9  $\text{cm}^3$  para una LCC entre 55 y 64 mm). El grupo francés de Guyomard (96) reportó un volumen medio de placenta de  $62,3 \pm 14,8$   $\text{cm}^3$  medido en las mismas semanas de gestación (11-13+6 semanas). Por último, de Paula y cols. (93) evaluaron 296 embarazos de 12 a 40 semanas, donde también se utilizó el modo VOCAL, y demostró que el volumen placentario aumentó de 83  $\text{cm}^3$  a las 12 semanas a 427,7  $\text{cm}^3$  a las 40 semanas con una reproducibilidad intra-observador de 0,91 e inter-observador de 0,88, algo mayores a los CCI obtenidos en nuestro estudio. Por ello, vemos que existe gran variabilidad en los resultados de la media del volumen medido mediante esta técnica.

Al contrario que los estudios referidos, la mayor diferencia de volumen placentario la encontramos nosotros entre los días 77 y 86 respecto a los dos grupos siguientes (87-95, 96-104 días de embarazo), que son más homogéneos, sin observar un aumento significativo en el volumen placentario ni gran variabilidad en el mismo. Según estos resultados, el mayor crecimiento placentario en el primer trimestre de embarazo se produce entre las 11 y las 12 semanas de gestación, manteniéndose más estable entre las 12 y las 14 semanas.

Al analizar la evolución del volumen placentario en el primer trimestre a lo largo del tiempo, en las participantes del estudio hemos encontrado una relación lineal y creciente entre ambas variables, con un crecimiento medio de  $1,25 \pm 0,04$  DE ( $\text{cm}^3$ ) del volumen placentario por cada día adicional de embarazo.

Nuestros resultados fueron algo diferentes a los obtenidos por Metzenbauer y cols. (108) con un cociente placentario (placental quotient: placental volume/fetal crown-rump length) de media  $0,98 \text{ cm}^3$  entre las 10 y 13 semanas, y los de Schuchter y cols. (134), en cuyo grupo de gestantes estudiadas observó un crecimiento de volumen placentario medio de  $0,97 \text{ cm}^3$  y un valor percentil 10 de  $0,66 \text{ cm}^3$  entre las 11 y 14 semanas.

### **8.3. FACTORES DETERMINANTES DEL VOLUMEN PLACENTARIO.**

Para dar respuesta a los objetivos secundarios planteados en este trabajo de Tesis Doctoral, nos planteamos que el estudio del volumen placentario podría ayudar a predecir futuras patologías que pueden suponer un riesgo materno-fetal, por lo que consideramos evaluar su relación con posibles factores de riesgo ya conocidos de complicaciones durante el embarazo y en los resultados neonatales.

- Antecedentes familiares y personales

En cuanto a los antecedentes personales y familiares de las participantes y su relación con el volumen placentario, vimos cómo las únicas variables que parecen relacionarse con el volumen placentario son los antecedentes familiares en la madre de hipertensión ( $p=0,034$ ), teniendo paradójicamente mayor volumen placentario aquellos casos con antecedentes de HTA, la diabetes

familiar ( $p=0,026$ ), teniendo también mayor volumen si tenían antecedentes familiares de diabetes y el número de partos previos ( $p=0,032$ ), con mayor volumen medio en gestantes con hijos previos.

En el caso de los abortos, no se alcanzó significación estadística ( $p=0,063$ ) pero presentó un valor próximo al grado de significación, encontrando un mayor volumen placentario en gestantes con historia de abortos anteriores, sin encontrarse relación entre ambos en la literatura. En relación a la esterilidad, no encontramos relación entre ésta ni entre aquellas mujeres que precisaron una técnica de reproducción asistida para la consecución de su embarazo y el volumen placentario.

Un reciente artículo publicado por Rizzo en 2015 (219) estudia estas variables y concluye que en el primer trimestre, el volumen de la placenta medido por ecografía 3D, se reduce significativamente en los embarazos conseguidos mediante fecundación in vitro (FIV) en comparación con los embarazos conseguidos espontáneamente y esta reducción es incluso más marcada en las mujeres cuya FIV es realizada con ovocitos de donantes. Asimismo se evidencia que la concepción por FIV está asociada con un aumento del riesgo de padecer PE, tanto precoz como de aparición tardía, y cómo esta mayor susceptibilidad es particularmente evidente en las FIV con donación de ovocitos.

Estos hallazgos sugieren un mecanismo etiológico diferente para la PE, más allá de la perfusión uterina, en tales pacientes y podría llevar a desarrollar medidas preventivas ya desde el inicio de la gestación.

En cuanto al hábito tabáquico, en nuestro estudio, éste tampoco pareció relacionarse significativamente con el volumen placentario, lo cual parece concordante con lo revisado en la literatura. Rizzo y cols. en 2009 (143) concluye que en los embarazos estudiados entre las 11 a las 13 + 6 semanas no se encontraron diferencias en el volumen de la placenta entre el grupo de fumadoras y el que no lo eran, aunque sí demostraron valores más bajos en los índices de vascularización placentarios estudiados, los cuales se relacionaron significativamente con el peso al nacer. En el mismo sentido, Hafner y cols. (137) muestran que el cociente placentario es independiente del hábito tabáquico.

En cuanto a los antecedentes de enfermedad hipertensiva no se encontraron publicaciones que la relacionaran con el volumen placentario, sin embargo, encontramos cómo varios estudios, entre otros, el de Rizzo en 2008 (164) o el de Hashish en 2015 (220), relacionan volúmenes placentarios significativamente menores en embarazos que desarrollarán PE. Este último postula si el volumen

placentario en el primer trimestre podría predecir el desarrollo de PE en mujeres de alto riesgo, llegando a la conclusión que tanto el volumen placentario como los índices de vascularización placentaria tridimensional muestran valores significativamente más bajos en mujeres de alto riesgo de desarrollar PE, por lo que poseen un potencial valor para detectar a este grupo de mujeres y poder actuar sobre ellas ante el desarrollo de la enfermedad.

Las influencias de la edad materna y la paridad sobre el desarrollo de la placenta no se han estudiado extensamente mediante ecografía, aunque cada uno de estos elementos podría tener un efecto significativo en el desarrollo del embarazo. La edad materna y la paridad son cuestiones importantes al evaluar los factores de riesgo para el embarazo en curso o en la planificación de un nuevo embarazo, basándonos en la práctica diaria en gran medida de esta información en el momento de evaluar y de aconsejar a los pacientes en la visita preconcepcional.

La edad materna por sí mismo es un factor de riesgo conocido para las complicaciones más comunes en el embarazo, como la prematuridad o la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), o en eventos menos comunes pero de suma importancia, tales como las aneuploidías. La paridad es un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de PE, una complicación bastante común en el embarazo.

La mayoría de estos eventos pueden vincularse con el desarrollo de la placenta y por tanto, el estudio de su desarrollo en fase iniciales, podría ser crucial para la prevención de algunas de ellas.

Con respecto a estos dos parámetros, no existe consenso sobre su relación con el volumen placentario. Nosotros hemos encontrado mayor volumen placentario en mujeres multíparas, lo cual no parece coincidir con los resultados revisados del estudio realizado por Zalud y cols. (139), que estudian el efecto de la edad y la paridad en la ecografía tridimensional placentaria y para quienes el volumen de la placenta, la vasculatura espiral uterina y los índices vasculares placentarios no parecen estar influenciados por la edad. Sin embargo la paridad sí parece modificar todos los índices vasculares placentarios, con índices más altos para las multíparas; sin embargo, para el volumen placentario, no se encontró ninguna relación.

Nuestros resultados encontraron una asociación positiva entre el volumen placentario y la edad materna, y aunque observamos que existe una relación lineal creciente entre ambas variables, ésta es pequeña (coeficiente de correlación lineal de 0,219). Igualmente, al categorizar la edad materna

se observa una tendencia a tener un mayor volumen placentario a mayor edad, pero sin alcanzar la significación estadística ( $p=0,052$ ).

- Medidas fetales.

Con respecto a las medidas fetales (estimadas por la longitud cráneo caudal o LCC), hemos encontrado asociación positiva estadísticamente significativa ( $p=0,004$ ), lo cual parece estar de acuerdo con el resto de estudios sobre esta cuestión, así como con la relación lógica entre los días de embarazo y el tamaño fetal medido en el primer trimestre de gestación (96).

Así, el grupo de Nardoza en 2009 (89) intentó establecer los valores normales para el volumen de la placenta entre las 7 a las 10+6 semanas de gestación mediante ecografía tridimensional. El estudio encuentra una fuerte correlación entre el volumen placentario y la LCC y además muestra una correlación inter e intraobservador excelente ( $ICC = 0,979$  y  $0,971$ , respectivamente), lo que indica una buena reproducibilidad de la técnica de medida. Incluso el grupo de Aviran (221) evalúa el aumento semanal en el volumen del feto durante el primer trimestre del embarazo normal en comparación con la LCC y sugieren un primer normograma del volumen fetal en el primer trimestre. Se observó una correlación directa significativa ( $r = 0,939$ ) entre los volúmenes fetales calculados y la LCC.

- Niveles de PAPP-A y  $\beta$ HCG.

La mayoría de estudios correlacionan niveles bajos de PAPP-A con alteraciones y complicaciones maternas y fetales: con los estados hipertensivos del embarazo (97), con el retraso del crecimiento intrauterino (98), con el aborto precoz (99), con la diabetes gestacional (100) e incluso con la muerte fetal (104).

Al estudiar la correlación entre los niveles de PAPP-A con el volumen placentario en el primer trimestre, hemos encontrado una correlación positiva con los niveles de PAPP-A (0,076). Rizzo y cols. también estudian esta cuestión (126). El propósito de su trabajo fue investigar el volumen de la placenta durante el primer trimestre y los índices de vascularización tridimensionales de embarazos con niveles de PAPP-A bajos y relacionar estos hallazgos con los resultados del embarazo, encontrando que los niveles de PAPP-A maternos séricos bajos están asociados con índices de vascularización placentarios 3D más bajos, y estos cambios están relacionados con el

desarrollo posterior de restricción de crecimiento fetal (CIR) y con los resultados adversos del embarazo.

Del mismo modo, los volúmenes de la placenta se redujeron en los embarazos con bajos niveles en suero materno de PAPP-A, lo que sugiere que estas pacientes se caracterizan por placentas más pequeñas en el primer trimestre. Estos hallazgos confirman las observaciones anteriores de Metzenbauer y cols. (128), que encontraron una relación positiva significativa entre el volumen de la placenta y los niveles séricos de PAPP-A maternos. Sin embargo, los valores de volumen de la placenta son incapaces de identificar el subgrupo de embarazos en los que estos hallazgos tendrán repercusión (CIR y resultados adversos). Los resultados obtenidos en nuestro estudio también muestran esta asociación positiva entre los niveles de PAPP-A y el volumen placentario, teniendo en cuenta que nuestra población está constituida solamente por gestaciones de curso normal sin patología. Esto puede sugerir un papel clínico limitado de la evaluación del volumen de la placenta en la identificación temprana de las desviaciones del crecimiento fetal.

Con respecto a la  $\beta$ HCG ocurre algo similar a lo descrito para la PAPP-A. Nosotros hemos encontrado que existen diferencias estadísticamente significativas entre el volumen placentario y la  $\beta$ HCG del primer trimestre ( $p < 0,001$ ), con menor volumen placentario a mayores niveles de  $\beta$ HCG. El mismo estudio de Metzenbauer (128), cuyo objetivo principal fue investigar la factibilidad de medir el volumen de la placenta entre las semanas 10 y 13 de gestación al utilizando la ecografía 3D y correlacionar estos volúmenes con los niveles de  $\beta$ HCG y PAPP-A, observó una correlación positiva entre el volumen de la placenta y la PAPP-A, como la obtenida en nuestro estudio, y también con la  $\beta$ HCG (PAPP-A:  $r = 0,28$ ,  $p < 0,001$ ,  $\beta$ HCG:  $r = 0,10$ ;  $p < 0,001$ ) pero en este caso nuestra correlación es inversa. Esta diferencia podría deberse a que nuestra población de estudio son gestantes de mayor edad gestacional, ya que los niveles de  $\beta$ HCG disminuyen a partir de la semana 12.

La correlación observada entre el volumen de la placenta y los parámetros bioquímicos en suero materno podrían proporcionar una oportunidad para perfeccionar el screening de preeclampsia o CIR y cromosomopatías, como el síndrome de Down, en el primer trimestre, pero necesitaríamos mayor número de estudios en este sentido para tener una mayor evidencia al respecto.

- Estudio Doppler materno-fetal.

Al estudiar la circulación uterina durante el embarazo en relación al volumen placentario, observamos en el grupo de gestantes españolas estudiadas que parece existir relación entre el IR de la arteria uterina homolateral a la placenta, pero en sentido negativo ( $p=0,095$ ), al igual que con el IP medio de la arteria uterina ( $p=0,03$ ), siendo menor el volumen a mayor IP.

En el mismo sentido que nuestros resultados, Schuchter y Metzenbauer (134), al evaluar el volumen de la placenta en relación al estudio Doppler de la arteria uterina en el primer trimestre en la predicción de los embarazos que posteriormente desarrollarán PE, hipertensión inducida por el embarazo, parto prematuro, desprendimiento de la placenta o restricción del crecimiento fetal, los resultados sugieren que el deterioro que ocurre en la placentación, como lo demuestra un aumento del IP de la arteria uterina y un volumen placentario disminuido entre las 11-14 semanas de gestación, está implicado en el desarrollo posterior de las complicaciones del embarazo.

Tradicionalmente, el desarrollo de las complicaciones del embarazo se ha atribuido a una segunda oleada defectuosa de la invasión trofoblástica decidual y de las arterias espirales en el miometrio, que tendrá lugar a partir de las 16 semanas de gestación. Sin embargo, estos resultados ponen de manifiesto la importancia de la primera oleada de invasión trofoblástica. De hecho, este mismo grupo ha reportado anteriormente una asociación entre la disminución del volumen de la placenta en el primer trimestre y el aumento de la resistencia del flujo en las arterias uterinas a las 22 semanas de gestación (137), lo cual también hemos encontrado en nuestro estudio, igualmente con una relación (encontrada en la segunda visita) en sentido inverso con el IP y el IR de la arteria uterina homolateral a la placenta ( $p=0,012$  y  $p=0,016$ , respectivamente).

También defienden que la ausencia de una asociación significativa entre el cociente placentario (108) y IP de la arteria uterina en el primer trimestre puede ser simplemente una consecuencia del número relativamente pequeño de casos examinados, siendo necesarios estudios más grandes para investigar la relación entre el volumen placentario y la arteria uterina en el primer trimestre y entre éstos y el posterior desarrollo de complicaciones en el embarazo.

En nuestro estudio, el volumen placentario parece depender de varios factores, que según la siguiente fórmula matemática sería:

$$\text{Volumen placentario (cm}^3\text{)} = 1,39 \times \text{Edad materna (años)} + 1,57 \times \text{días de embarazo} - 16,94 \times \text{antecedente familiar HTA madre (no)} - 30,32 \times \text{diabetes en familia (no)} + 11,66 \times \text{PAPP-A (MoM)}$$

En este modelo, el volumen placentario resultante dependería por tanto de la edad materna, aumentando de media  $1,39\text{cm}^3$  por cada año de la mujer,  $1,57\text{ cm}^3$  por cada día de embarazo, si la gestante no tiene antecedentes de HTA en la familia, disminuiría de media  $16,94\text{cm}^3$ , en el caso de que la gestante no presente antecedente en la familia de diabetes, su volumen placentario disminuiría de media  $30,32\text{cm}^3$ , y atendiendo a los niveles de PAPP-A, por cada unidad de este parámetro bioquímico, aumentaría el volumen de media  $11,66\text{ cm}^3$ .

A la vista de estos resultados se podría plantear el estudio de la utilidad de un modelo predictivo en base a esta fórmula que estableciera el volumen placentario esperado en base a los antecedentes familiares de la gestante, su edad gestacional y los parámetros bioquímicos, añadiéndose al control prenatal en busca de la detección de posibles complicaciones en el desarrollo de la gestación.

#### **8.4. Volumen placentario como predictor de la evolución del embarazo y los resultados neonatales.**

Otra cuestión planteada como objetivo de este trabajo es si un volumen placentario ya determinado en el primer trimestre de la gestación puede influir en determinados parámetros del desarrollo de la gestación y su desenlace. En este caso, observamos que el volumen placentario podría intervenir en la ganancia de peso a lo largo del embarazo, con mayor ganancia a mayor volumen placentario en el primer trimestre de embarazo, y de nuevo parece que se mantiene la relación entre los índices vasculares de la arteria uterina homolateral a la placenta en sentido inverso (a mayor volumen placentario, menor IP e IR de la arteria uterina en la segunda visita;  $p=0,011$  y  $p=0,015$  respectivamente), como hemos comentado en el apartado anterior.

En relación a la ganancia de peso, sabemos que está relacionada positivamente con el peso del recién nacido y prueba de ello es el gran número de publicaciones que relacionan el aumento de

peso materno durante el embarazo con el peso al nacer (222-225), lo que podría estar en relación con el volumen placentario del primer trimestre, pero más desde el punto de vista nutricional, no evaluado específicamente en este trabajo de Tesis. El efecto del aumento o de la pérdida de peso durante el primer trimestre en el crecimiento fetal es menos claro en comparación al segundo o tercer trimestre del embarazo, ya que la variación de peso es generalmente pequeña y muy pocos estudios han incluido a las mujeres en este trimestre del embarazo. No obstante, el estudio de Vila-Candel y cols. de 2015 (226) confirma que tan solo la ganancia ponderal en el primer trimestre se correlaciona con el peso al nacer ( $r^2=0,049$ ) para la categoría de gestantes con normo-peso y sus resultados son coincidentes con otros estudios previos, como los de Neufeld (227) o los de Thame (228) en 2004. Estos estudios sugieren que el primer trimestre es un periodo sensible para el crecimiento fetal, donde la combinación del peso materno pregestacional y la ganancia ponderal, son la base para explicar el crecimiento fetal, aunque no queda claro aún el mecanismo subyacente (229). Sin embargo, nosotros no hemos encontrado relación entre el IMC pregestacional y el volumen placentario.

Pero en el caso de los índices vasculares uterinos, una mejor placentación, con una disminución de la impedancia del flujo en estos vasos, está asociada a un descenso del riesgo de padecer algunas complicaciones gestacionales como la PE y mejora los resultados neonatales, con menor tasa de defectos del crecimiento fetal (129-131).

Sin embargo, no hemos encontrado relación entre el volumen placentario con los parámetros relacionados con el crecimiento fetal (CC, CA, LF) ni con los resultados al nacimiento. Pero hay que tener en cuenta el tamaño muestral y que este estudio es en gestantes sanas, por lo que estos resultados son los esperados.

### **8.5. Volumen placentario en gestación en altura extrema.**

Como hemos comentado, nos pareció interesante la idea de estudiar de la misma forma a un grupo de gestantes, las cuales habían estado sometidas a unas características muy especiales, en este

caso el embarazo se había desarrollado en la llamada “altura extrema”, concretamente por encima de los 4.380 msnm.

Algunos estudios han investigado el desarrollo del embarazo en la altura (230-233). En este sentido, un modelo que se asemeja mucho a los cambios debido a hipoxia que ocurren en la placenta, es la vida en la altura (234). Así, se conoce que en la altura, el desarrollo placentario presenta características adaptativas muy particulares, donde por ejemplo, la presentación de PE es 2 a 4 veces más frecuente (230,231).

La forma de percibir los cambios de oxígeno en las primeras etapas de desarrollo placentario podrían determinar el normal o anormal desarrollo de la misma y consecuentemente predisponer al desarrollo de alteraciones en la gestación. De ser así, condiciones como la altura (hipoxia), la anemia (bajo hierro) o el desequilibrio entre oxidantes-antioxidantes en las primeras etapas de gestación mantendrían la cascada de señalización hipóxica inclusive hasta el término de la gestación, por lo que el estudio del volumen placentario en ese momento podría determinar en un futuro estrategias de prevención de complicaciones en esta población.

Al igual que los resultados obtenidos en el grupo de gestantes españolas, parece existir una relación creciente entre el volumen placentario y la LCC, que como hemos visto, está aceptado en la literatura de forma general.

Nuestros resultados muestran un volumen placentario en estas gestantes con una relación lineal creciente del mismo en función del número de días de embarazo, al igual que en las gestantes españolas, estimándose un crecimiento medio de  $0,98 \pm 0,06$  DE ( $\text{cm}^3$ ) del volumen placentario por cada día de embarazo, crecimiento menor si lo comparamos con el crecimiento observado en el grupo de gestantes españolas ( $1.25 \text{ cm}^3$ ).

Además de un menor ritmo de crecimiento placentario en el periodo estudiado, en este grupo hemos encontrado que la placenta tiene un tamaño menor ( $90,352 \text{ cm}^3$  de media en el grupo peruano versus  $115,164 \text{ cm}^3$  del grupo español). Como ya se comentó, no se pueden extraer conclusiones firmes de los resultados obtenidos, debido al tamaño muestral y a que ambos grupos no son homogéneos, ya que las gestantes peruanas son más jóvenes y hay más multíparas, variables asociadas con el volumen placentario, pero podría ser este un indicador que marque

ciertas diferencias en el desarrollo de patologías futuras relacionadas con la placentación, y por tanto, para plantear trabajos futuros con poblaciones con similares características para ampliar el conocimiento en este campo.

Queda claro cómo esta condición de hipoxia crónica podría condicionar en parte el desarrollo fetal. La administración de oxígeno a la madre ha sido utilizada en baja altitud comúnmente en varias situaciones con la intención de conservar la oxigenación fetal como ante el sufrimiento fetal durante el parto (235), o de forma crónica en un intento de mejorar la oxigenación fetal intrauterina comprometida en fetos con retraso del crecimiento (236,237), donde parece modificar los parámetros circulatorios fetales y en algunos casos reducir la mortalidad perinatal. Determinaciones de sangre fetal mediante cordocentesis y medición transcutánea de PO<sub>2</sub> han demostrado que la hiperoxigenación materna induce cambios significativos de la oxigenación fetal, lo cual puede ser evidenciado a través de los cambios concomitantes de flujo sanguíneo expresados por ecografía Doppler mediante las OVF tanto en vasos arteriales como venosos (238).

Por tanto, es interesante conocer los efectos maternos y fetales de la hipoxia crónica e incluso proponemos ampliar el estudio a esta población con la administración de oxígeno de forma limitada a gestantes residentes en altitud extrema con objeto de investigar posibles cambios en los parámetros físicos maternos y ecográficos fetales, pudiendo esto producir un cambio en la atención prenatal en esta peculiar población.

## **8.6. Limitaciones del estudio.**

No cabe duda que la ecografía 3D aporta sensiblemente algunas ventajas sobre la tradicional ecografía 2D. Además de solventar algunas de las limitaciones de esta última, permite visualizar cualquier plano dentro de un órgano, puede cuantificar con mucha precisión la vascularización del área estudiada y nos permite el estudio en diferido de un volumen determinado.

Por otra parte, teóricamente la técnica es más independiente del explorador que la 2D ya que la máquina es la encargada de realizar todo el barrido independientemente del corte del que se parta. Asimismo, es una técnica más objetiva al permitir un estudio global de la RDI y no por planos como

en la ecografía bidimensional, y esto último es particularmente válido en el estudio de la vascularización puesto que nos permite un estudio completo del árbol vascular.

Pero también tiene una serie de limitaciones, como puede ser, la generación de artefactos que dificultan el análisis de las imágenes, y que son equiparables a la ecografía 2D (peristaltismo vesical, movimiento del feto, del órgano, pulsatilidad vascular, reverberación, refracción, atenuación, imágenes especulares, etc.).

Existen también artefactos intrínsecos a la técnica 3D y en la adquisición de volúmenes: movilidad de la mano del explorador, artefactos por estructuras adyacentes (sombras) o artefactos en la edición de las imágenes. Otros problemas asociados a la ecografía 3D pueden ser el tamaño insuficiente del "Volume box" de la sonda vaginal para la estructura a estudiar o problemas en la orientación espacial en la pelvis.

La presencia de valores perdidos (información ausente o faltante) es un problema común a cualquier investigación y no puede ser obviado en el análisis de datos. Ignorar los datos ausentes puede tener repercusiones graves que van desde la pérdida de potencia del estudio hasta la aparición de sesgos inaceptables. La eliminación de sujetos con características especiales limita la representatividad o validez externa de los resultados del estudio.

Por ello, como comentamos en el apartado de Material y Métodos y de Resultados, el grupo de estudio y el grupo que finalmente no se incluyó en el mismo (grupo sin seguimiento) difieren en algunas características por lo que los resultados podrían no ser válidos para toda la población (no generalizables), pero el tamaño muestral (125) puede suplir en parte estas diferencias, sobre todo teniendo en cuenta que son gestantes sanas.

Otra limitación que detectamos en el estudio es que los resultados obtenidos, pese a encontrar asociaciones estadísticamente significativas entre el volumen placentario y algunas variables maternas o fetales, no nos permiten predecir cual será la evolución o la consecuencia de dichos cambios observados. Otra posible circunstancia que limita este trabajo es que la estandarización es realizada en una población de bajo riesgo, que a priori no presenta complicaciones o comorbilidades que pudieran alterar el planteamiento del estudio o sus resultados.

De igual forma, los resultados obtenidos no modifican por el momento nuestra práctica clínica. No obstante, consideramos que pueden abrir una puerta para el desarrollo de posteriores estudios sobre el volumen placentario en el primer trimestre y sus posibles implicaciones en el desarrollo de complicaciones de la gestación.

Aunque hemos ajustado por potenciales confusores, no se puede excluir la influencia de otros factores que no se han tenido en cuenta, como la variabilidad de las hormonas  $\beta$ HCG según la edad gestacional, entre otros, o aquellos que no se han recogido o que están incompletos.

Nuestro trabajo da valor a la ecografía 3D placentaria al inicio de la gestación y fracasa a la hora de poner de manifiesto la significación de algunas variables medidas. Las limitaciones inherentes a las características de nuestra muestra, entre ellas que es una cohorte de base hospitalaria con criterios de selección definidos a priori y con un reducido tamaño muestral, junto con la validez de calidad de los registros utilizados, y los datos desconocidos fundamentalmente referidos a la evolución del embarazo de las gestantes del grupo de Perú, de las que solamente se dispone de una primera visita, deben ser tenidas en cuenta a la hora de establecer conclusiones de orden general.

9. CONCLUSIONES.....	161
----------------------	-----

## 9. CONCLUSIONES.

El análisis de los resultados del presente estudio y su comparación con los datos publicados al respecto en la literatura científica permiten, a nuestro juicio, formular las siguientes conclusiones:

- 1) El proceso de obtención y medición del volumen placentario mediante el sistema XI-VOCAL® entre las semanas 11 y 14 de la gestación es un método fiable y reproducible, tanto interobservador como intraobservador, fundamentalmente tras un entrenamiento en el proceso de obtención del volumen.
- 2) La medida es más fiable en cuanto a la elección de la longitud máxima placentaria bidimensional, paso previo indispensable para la obtención del volumen, pero la fiabilidad decrece en el proceso de contorneado de la superficie placentaria.
- 3) La elección del número de cortes es una cuestión fundamental en el proceso de medida para la obtención del volumen placentario, aumentando el volumen conforme aumentan el número de cortes y eligiendo el modo de 15 cortes como el óptimo para la medición del volumen placentario, ya que permite obtener volúmenes similares en un tiempo más corto.
- 4) Los factores determinantes del volumen placentario medido en el primer trimestre encontrados en nuestro trabajo son coincidentes en gran parte a los descritos en la literatura científica, esto es: i) existe una relación lineal y creciente del volumen placentario en función de los días de embarazo, encontrando el mayor crecimiento placentario entre las 11 y las 12 semanas de gestación, ii) la LCC, que se asocia de forma positiva, iii) la paridad, con mayor volumen placentario en mujeres multíparas, iv) se observa del mismo modo una relación lineal creciente del volumen placentario a mayor edad de la gestante, v) antecedentes familiares en la madre de hipertensión, teniendo mayor volumen placentario en caso afirmativo, vi) la diabetes familiar, con mayor volumen si existen antecedentes en la gestante, vii) la PAPP-A, con una correlación positiva y la  $\beta$ HCG con menor volumen placentario a mayores niveles de la misma, viii) y en relación a los parámetros fetales, los índices vasculares de la arteria uterina homolateral a la placenta, se relacionan en sentido inverso, con mayor volumen placentario a menor IR e IP.
- 5) El volumen placentario también podría ser predictor de la evolución del embarazo. Al ser gestantes sanas las incluidas en este trabajo de Tesis Doctoral, solo encontramos relación entre el volumen placentario y la ganancia de peso de la gestante, observando mayor ganancia a

mayor volumen placentario en el primer trimestre de embarazo; y entre éste y los índices vasculares de la arteria uterina homolateral a la placenta en sentido inverso (a mayor volumen placentario, menor IP e IR de la arteria uterina).

- 6) El estudio del volumen placentario en el primer trimestre de la gestación podría constituir una herramienta futura para la predicción de patologías como el CIR y la PE. A la vista de los resultados observados, se podría plantear el estudio de la utilidad de un modelo predictivo que estableciera el volumen placentario esperado en base a los antecedentes familiares de la gestante, su edad gestacional y los parámetros bioquímicos, añadiéndose al control prenatal en busca de la detección de posibles complicaciones en el desarrollo de la gestación.
- 7) De importancia particular es el estudio del volumen placentario en una población donde el embarazo se desarrolla en unas circunstancias muy particulares, como es el caso de la altura extrema, donde se observa un volumen placentario en el primer trimestre menor y presenta un menor crecimiento a lo largo de este periodo en comparación con las gestantes españolas. No obstante, se trata de una conclusión preliminar que abre la puerta al desarrollo de trabajos futuros al respecto, fundamentalmente en relación a los mecanismos adaptativos a la hipoxia crónica.

10. BIBLIOGRAFÍA.....	164
-----------------------	-----

## 10. BIBLIOGRAFÍA.

1. Alcázar JL. Fundamentos de la ecografía tridimensional. Revista de medicina, Vol. 49, Nº. 4, 2005, pags. 9-12 01/2005; 49(4).
2. Bega G, Lev-Toaff A, Kuhlman K, Kurtz A, Goldberg B, Wapner R. Three-dimensional ultrasonographics imaging in obstetrics: present and future applications. J Ultrasound Med 2001;20:391-408.
3. Cafici D. Nuevas técnicas en Ultrasonido tridimensional. Rev Arg de ultrasonido 2013; vol 12, Nº 3.
4. Cafici D, Sepúlveda W. Ultrasonido tridimensional en obstetricia. En: Cafici D, Mejides A, Sepúlveda W (Eds.): Ultrasonografía en Obstetricia y Diagnóstico Prenatal. Editorial Journal, Buenos Aires, 2003.
5. Sellers L, Gil V, Orozco D, Perales A. Estudio de la vascularización placentaria mediante power Doppler tridimensional. Validación de la técnica. Prog Obstet Ginecol. 2009;52(5):272-80.
6. Steiner H, Staudach A, Spitzer D, Schaffer H. Three-dimensional ultrasound in obstetrics and gynaecology: technique, possibilities and limitations. Hum Reprod 1994;9:1773-8.
7. Pretorius DH, House M, Nelson T, Hollenbach KA. Evaluation of normal and abnormal lips in fetuses: comparison between three and two dimensional sonography. AJR Am J Roentgenol 1995; 165:1233-7.
8. Johnson DD, Pretorius DH, Budorick NE, Jones MC, Lou KV, James GM et al. Fetal lip and primary palate: three-dimensional versus two-dimensional US. Radiology 2000;217:236-9.
9. Steiner H, Greeg AR, Bogner G, Graf AH, Weiner CP, Staudach A. First trimester three-dimensional ultrasound volumetry of the gestational sac. Arch Gynecol Obstet 1994;255:165-70.
10. Blaas HG, Eik-Nes SH, Berg S, Torp H. In vivo three-dimensional ultrasound reconstruction of embryos and early fetuses. Lancet 1998;352:1182-6.
11. Kurjak A, Kupesic S, Ivancic-Kosuta M. Three-dimensional transvaginal ultrasound improves measurement of nuchal translucency. J Perinat Med 1999;27:97-102.
12. Bonilla-Musoles F, Raga F, Bonilla F Jr, Villalobos A, Blanes J, Osborne NG. First trimester neck abnormalities: three-dimensional evaluation. J Ultrasound Med 1998;17:419-25.
13. Gennari, M.P., Cafici, D. Guía Práctica para la realización de una ecografía de rutina del segundo trimestre. ISUOG guidelines . Recuperado el 20 de Octubre de 2015, del sitio web ISUOG:[http://www.isuog.org/NR/rdonlyres/92F2F7EA-227B-49D2-8C91-B09EDD00DF56/0/OfficialMidTrimesterGuidelines\\_Cafici.pdf](http://www.isuog.org/NR/rdonlyres/92F2F7EA-227B-49D2-8C91-B09EDD00DF56/0/OfficialMidTrimesterGuidelines_Cafici.pdf).
14. Nelson TR, Pretorius DH. 3-Dimensional ultrasound volume measurement. Med Phys 1993;201:927.
15. Chang FM, Hsu KF, Ko HC, Yao BL, Chang Ch, Yu CH et al. Three-dimensional ultrasound assesment of fetal liver volume in normal pregnancy: a comparison of reproducibility with two dimensional ultrasound ans search for a volume constant. Ultrasound Med Biol 1997;23:381-9.

16. Riccabona M, Nelson TR, Pretorius DH, Davidson TE. Three-dimensional sonographic measurement of bladder volume. *J Ultrasound Med* 1996;15:627-32.
17. Chang FM, Hsu KF, Ko HC, Yao BL, Chang CH, Yu CH et al. Fetal heart volume assessment by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:42-8.
18. Hosli IM, Tercanli S, Herman A, Kretschmann M, Holzgreve W. In vitro volume measurement by three-dimensional ultrasound: comparison of two different systems. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:17-22.
19. Wong J, Gerscovich EO, Cronan MS, Seibert JA. Accuracy and precision of in vitro volumetric measurements by three-dimensional sonography. *Invest Radiol* 1996;31:26-9.
20. Pretorius D, Nelson T. Prenatal visualization of cranial sutures and fontanelles with three-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1994;13:871-6.
21. Pretorius DH, Nelson TR. Fetal face visualization using three-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1995;14:349-56.
22. Mueller GM, Weiner CP, Yankowitz J. Three-dimensional ultrasound in the evaluation of fetal head and spine anomalies. *Obstet Gynecol* 1996;88:372-8.
23. Candiani F. The latest in ultrasound: three-dimensional imaging. *Eur J Radiol* 1998;27:179-82.
24. Nelson TR, Pretorius DH. Three-dimensional ultrasound of fetal surface features. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2:166-74.
25. Lin HH, Liang RI, Chang FM, Chang CH, Yu CH, Yang HB. Prenatal diagnosis of otocephaly using two-dimensional and three-dimensional ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:361-3.
26. Shih JC, Shyu MK, Lee CN, Wu CH, Lin GJ, Hsieh FJ. Antenatal depiction of the fetal ear with three-dimensional ultrasonography. *Obstet Gynecol* 1998;91:500-5.
27. Lee A, Deutinger J, Bernaschek G. Three-dimensional ultrasound: abnormalities of the fetal face in surface and volume rendering mode. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:302-6.
28. Merz E, Webber G, Bahlmann F, Miric-tesanic D. Application of transvaginal and abdominal three-dimensional ultrasound for the detection or exclusion of malformations of the fetal face. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:237-43.
29. Hull A, Pretorius DH. Fetal face: what we can see using two-dimensional and three-dimensional ultrasound imaging. *Semin Roentgenol* 1998;4:369-74.
30. Sivan E, Chan L, Uerpaiojkit B, Chu G, Reece A. Growth of the fetal forehead and normative dimensions developed by three-dimensional ultrasonographic technology. *J Ultrasound Med* 1997;16:401-5.
31. Pohls UG, Rempen A. Fetal lung volumetry by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:6-12.
32. Laudy J, Janssen M, Struyk P, Stijnen T, Wladimirof J. Three-dimensional ultrasonography of normal fetal lung volume: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:13-6.
33. Lee A, Kratochwil A, Stumflen I, Deutinger J, Bernaschek G. Fetal lung determination by three-dimensional ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:588-92.
34. Favre R, Bader AM, Nisand G. Prospective study on fetal weight estimation using limb circumferences obtained by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:140-4.
35. Chang FM, Liang RI, Ko HC, Yao BL, Chang CH, Yu CH. Three-dimensional ultrasound-assessed fetal thigh volumetry in predicting birth weight. *Obstet Gynecol* 1997;90:331-9.
36. Liang RI, Chang FM, Yao BL, Chang CH, Yu CH, Ko HC. Predicting birth weight by upper-arm

- volume with use of three-dimensional ultrasonography. *Obstet Gynecol* 1997;177:632-8.
37. Lee W, Comstock CH, Kirk JS, Smith RS, Monck JW, Deenadayalu R et al. Birthweight prediction by three-dimensional ultrasonographic volumes of the fetal thigh and abdomen. *J Ultrasound med* 1997;16:799-805.
  38. Hull AD, Salerno CC, Saenz CC, Pretorius DH. Three dimensional ultrasonography and diagnosis of placenta percreta with bladder involvement. *J Ultrasound Med* 1999;18:853-6.
  39. Rustico MA, Mastromatteo C, Grigio M, Maggioni C, Gregori D, Nicolini U. Two-dimensional vs. two- plus four-dimensional ultrasound in pregnancy and the effect on maternal emotional status: a randomized study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 May;25(5):468-72.
  40. Ji EK, Pretorius DH, Newton R, Uyan K, Hull AD, Hollenbach K, et al. Effects of ultrasound on maternal-fetal bonding: a comparison of two- and three dimensional imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 May;25(5):473-7.
  41. Righetti PL, Dell'Avanzo M, Grigio M, Nicolini U. Maternal/paternal antenatal attachment and fourth-dimensional ultrasound technique: a preliminary report. *Br J Psychol*. 2005 Feb;96(Pt 1):129-37.
  42. Maier B, Steiner H, Wienerroither H, Staudach A. The psychological impact of three-dimensional fetal imaging on the fetomaternal relationship. En: Baba K, Jurkovic D (eds). *Three-dimensional Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. New York, NY: Parthenon, 1997:67-74.
  43. Nelson TR, Pretorius DH, Hull A, Riccabona M, Sklansky MS, James G. Sources and impact of artifacts on clinical three-dimensional ultrasound imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:374-83.
  44. Michailidis GD, Economides DL, Schild RL. The role of three-dimensional ultrasound in obstetrics. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13: 207-14
  45. Sabogal JC. Ultrasonido de tercera dimensión en obstetricia y ginecología. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2001; 52:23-33.
  46. Sklansky MS, Nelson T, Stracham M, Pretorius D. Real-time three-dimensional fetal echocardiography: initial feasibility study. *J Ultrasound Med*. 1999; 18:745-52.
  47. Meyer-Wittkopf M, Rappe N, Sierra F, Barth H, Schmidt S. Three-dimensional (3D) ultrasonography for obtaining the four and five-chamber view: comparison with cross-sectional (2D) fetal sonographic screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15:397-402
  48. Kurjak A, Veccek N, Hafner T, Bozek T, Funduk-Kurjak B, Ujevic B. Prenatal diagnosis: what does four dimensional ultrasound add? *J Perinat Med* 2002;30:57-62
  49. Salihagić-Kadić A, Medić M, Kurjak A. Neurophysiology of fetal behaviour. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 2004;4:2-11.
  50. Hata T, Kanenishi K, Mori N, Yazon AO, Hanaoka U, Tanaka H. Four-dimensional color Doppler reconstruction of the fetal heart with glass-body rendering mode. *Am J Cardiol*. 2014 Nov 15;114(10):1603-6.
  51. Herberg U, Breuer J, Gembruch U, Willruth A. Imaging in fetal cardiology. *Minerva Pediatr*. 2014 Oct;66(5):453-71.
  52. Temtanakitpaisan T, Chantarasorn V, Bunyavejchevin S. Correlations of third-trimester hiatal biometry obtained using four-dimensional translabial ultrasonography with the delivery route in nulliparous pregnant women. *Ultrasonography* 2015 Aug 13 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.14366/usg.15026>
  53. Siafarikas F, Staer-Jensen J, Hilde G, Bø K, Ellström Engh M. The levator ani muscle during pregnancy and major levator ani muscle defects diagnosed postpartum: a three- and four-dimensional transperineal ultrasound study. *BJOG*. 2015 Jul;122(8):1083-91

54. Moll W, Künzel W, Herberger J. Hemodynamic implications of hemochorial placentation. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1975; 5:67-74.
55. Acevedo S, Espino S, Gallardo JM, Velasquez B, Camargo L, Guzman ME. La placenta humana: Revisión. *Perinatol Reprod Hum* 2008; 22:230-245.
56. Hernández J. Morfogénesis y morfología de la placenta a lo largo de la gestación. En: Cabero L (edit). *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción*. Madrid: Editorial Médica Panamericana. 2003:204-2016.
57. Lindaman A, Dowden A, Zavazava N. Soluble HLA-G molecules induce apoptosis in natural killer cells. *Am J Reprod Immunol*. 2006;56:68-76.
58. Demir R, Kosanke G, Kohnen G, Kertschanska S, Kaufman P. Classification of human placental stem villi. Review of structural and functional aspects. *Microsc Research Technique*. 1997;38:29-41
59. Cross J, Nakano H, Natale D, Simmons D, Watson E. Branching morphogenesis during development of placental villi, Differentiation. 2006;74:393-401
60. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Gilstrap L, Wenstrom K. *Obstetricia de Williams*. Capítulo 3: Implantación, Embriogénesis y desarrollo placentario. 22a Ed. México: Mc Graw Hill. 2006:39-83.
61. Page KR. *The physiology of the human placentae*. England: Kings Lynn and Gullford Biddles Ltd, 1993
62. Kaufmann P, Scheffen I. Placental developent. En: Polin RA, Fox WW (eds.). *Fetal and neonatal physiology*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. P. 59-115
63. Kelly B, Stone S, Poston L. Cardiovascular adaptation to pregnancy: The role of altered vascular structure. *Fet Mat Med Rev* 1999; 11: 105-106.
64. Charnock-Jones DS, Kaufmann P, Mayhew TM. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I. Molecu- lar regulation. *Placenta* 2004; 25: 103-13.
65. Kaufmann P, Mayhew TM, Charnock-Jones DS. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Changes during pregnancy. *Placenta* 2004; 25: 114-26.
66. Mayhew TM, Charnock-Jones DS, Kaufmann P. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. III. Changes in complicated pregnancies. *Placenta* 2004; 25: 127-39.
67. Bleker OP, Kloosterman GJ, Breur W, Mieras DJ. The volumetric growth of the human placenta: a longitudinal ultrasonic study. *Am J Obstet Gynecol*. 1976;127:657-61.
68. Hoogland HJ, De Haan J, Martin CB. Placental size during early pregnancy and fetal outcome: a preliminary report of a sequential ultrasonographic study. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;138:441-3.
69. J Arenas, MT Otero, B Duplá, J Fernández-Iñarrea, E Oviedo, C Rodríguez-Mon. Biometría placentaria en la predicción de complicaciones de la gestación. *Clin Invest Gin Obst*. 2005;32(1):10-3.
70. Farrell T, Leslie JR, Chien PF, Agustsson P. The reliability and validity of three dimensional ultrasound volumetric measurements using an in vitro balloon and in vivo uterine model. *BJOG* 2001;108:573-82
71. Huster KM, Haas K, Schoenborn J, McVean D, Odibo AO. Reproducibility of placental volume and vasculature indices obtained by 3-dimensional power Doppler sonography. *J Ultrasound Med*. 2010 Jun;29(6):911-6.
72. Raine-Fenning NJ, Ramnarine KV, Nordin NM, Campbell BK. Quantification of blood perfusion using 3D power Doppler: an in-vitro flow phantom study. *J Phys Conf Ser* 2004;1:181-6.

73. Yang WT, Tse GMK, Lam PKW, Metreweli C, Chang J. Correlation Between Color Power Doppler Sonographic Measurement of Breast Tumor Vasculature and Immunohistochemical Analysis of Microvessel Density for the Quantitation of Angiogenesis. *J Ultrasound Med* 2002;21:1227-35
74. Parkash R. Determination of asymmetric cavity volumes using real-time three-dimensional echocardiography: An in vitro balloon model study. *Echocardiography* 2004;21:257-63
75. Yaman C, Jesacher K, Polz W. Accuracy of three-dimensional transvaginal ultrasound in uterus volume measurements; comparison with two-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1681-4
76. Salim R, Woelfer B, Backos M, Regan L, Jurkovic D. Reproducibility of three-dimensional ultrasound diagnosis of congenital uterine anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:578-82.
77. Yaman C, Sommergruber M, Ebner T, Polz W, Moser M, Tews G. Reproducibility of transvaginal three-dimensional endometrial volume measurements during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1999;14:2604-8.
78. Bordes A, Bory AM, Benchaib M, Rudigoz RC, Salle B. Reproducibility of transvaginal three-dimensional endometrial volume measurements with virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) during ovarian stimulation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:76-80.
79. Raine-Fenning N, Campbell B, Collier J, Brincat M, Johnson I. The reproducibility of endometrial volume acquisition and measurement with the VOCAL-imaging program. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:69-75
80. Raine-Fenning NJ, Clewes JS, Kendall NR, Bunkheila AK, Campbell BK, Johnson IR. The interobserver reliability and validity of volume calculation from three-dimensional ultrasound datasets in the in vitro setting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:283-91
81. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Johnson IR. The interobserver reliability of ovarian volume measurement is improved with three-dimensional ultrasound, but dependent upon technique. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1685-90.
82. Jarvela IY, Sladkevicius P, Tekay AH, Campbell S, Nargund G. Intraobserver and interobserver variability of ovarian volume, gray-scale and color flow indices obtained using transvaginal three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:277-82.
83. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Kendall NR, Johnson IR. The reliability of virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) for the semiquantification of ovarian, endometrial and subendometrial perfusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22: 633-9.
84. Merce LT, Barco MJ, Bau S. Reproducibility of the study of placental vascularization by three-dimensional power Doppler. *J Perinat Med* 2004;32:228-33.
85. Mercé LT, Alcázar JL, Engels V, Bau S, Bajo JM. Endometrial volume and vascularity measurements by transvaginal three-dimensional ultrasonography and power doppler angiography in stimulated and tumoral endometria: intraobserver reproducibility. *Gynecol Oncol* 2005 (en prensa)
86. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Kendall NR, Johnson IR. The interobserver reliability of three-dimensional power Doppler data acquisition within de female pelvis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:501-8.
87. Alcázar JL, Mercé LT, García-Manero M, Bau S, López-García G. Endometrial volume and vascularity measurements by transvaginal three-dimensional ultrasonography and power Doppler angiography in stimulated and tumoral endometria: an inter-observer reproducibility study. *J Ultrasound Med* 2005;24: 1091-8.

88. Alcázar JL, Mercé LT, Garcia Manero M. Three-dimensional power Doppler vascular sampling: a new method for predicting ovarian cancer in vascularized complex adnexal masses. *J Ultrasound Med* 2005;24:689-96.
89. Nardoza L.M.M, Nowak P.M, Araujo E, Guimarães H.A, Rolo L.C, Torloni M.R, et al. Evaluation of Placental Volume at 7–10 + 6 Weeks of Pregnancy by 3D-Sonography, *Placenta*, Volume 30, Issue 7, July 2009, Pages 585-589.
90. Florido J, Ocón O, Luna del Castillo Jde D, Vega-Cañadas J, Manrique-Espinoza N, Navarrete L. Analysis of measurement process of placental volume in early pregnancy: an interobserver reliability study. *J Perinat Med*. 2014 Sep;42(5):559-64. doi: 10.1515/jpm-2013-0241.
91. Deurloo K, Spreeuwenberg M, Rekoert-Hollander M, van Vugt J. Reproducibility of 3-dimensional sonographic measurements of fetal and placental volume at gestational ages of 11-18 weeks. *J Clin Ultrasound*. 2007 Mar-Apr;35(3):125-32.
92. Nowak PM, Nardoza LMM, Araujo Júnior E, Rolo LC, Guimarães Filho HA, Moron AF. Estimation of placental volume by three-dimensional ultrasonography with the XI VOCAL method in the first gestational trimester. *Radiol Bras*. 2010;43(2):81– 84.
93. De Paula CF, Ruano R, Campos JA, Zugaib M (2008) Placental volumes measured by 3-dimensional ultrasonography in normal pregnancies from 12 to 40 weeks' gestation. *J Ultrasound Med* 27:1583–1590.
94. Nowak PM, Nardoza LM, Araujo Júnior E, Rolo LC, Moron AF. Comparison of placental volume in early pregnancy using multiplanar and VOCAL methods. *Placenta*. 2008 Mar;29(3):241-5. doi: 10.1016/j.placenta.2007.12.003. Epub 2008 Jan 14.
95. Cheong KB, Leung KY, Li TK, Chan HY, Lee YP, Tang MH. Comparison of inter- and intraobserver agreement and reliability between three different types of placental volume measurement technique (XI VOCAL, VOCAL and multiplanar) and validity in the in-vitro setting. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Aug;36(2):210-7.
96. Guyomard A, Macé G, Ferdynus C, Franceschini C, Rousseau T, Sagot P. Reference ranges and distribution of placental volume by 3-dimensional virtual organ computer-aided analysis between 11 weeks and 13 weeks 6 days. *J Ultrasound Med*. 2013 Aug;32(8):1477-82. doi: 10.7863/ultra.32.8.1477.
97. Araujo Júnior E, Nardoza LM, Nowak PM, Rolo LC, Guimarães Filho HA, Moron AF. Three-dimensional power Doppler placental vascularisation indices in early pregnancy: a pilot study. *J Obstet Gynaecol*. 2011 May;31(4):283-5.
98. Deurloo KL, Spreeuwenberg MD, Bolte AC, Van Vugt JM. Color Doppler ultrasound of spiral artery blood flow for prediction of hypertensive disorders and intra uterine growth restriction: a longitudinal study. *Prenat Diagn*. 2007 Nov;27(11):1011-6.
99. Guiot C, Gaglioti P, Oberto M, Piccoli E, Rosato R, Todros T. Is three-dimensional power Doppler ultrasound useful in the assessment of placental perfusion in normal and growth-restricted pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Feb;31(2):171-6.
100. Hafner E1, Metzenbauer M, Höfingler D, Munkel M, Gassner R, Schuchter K, Dillinger-Paller B, Philipp K. Placental growth from the first to the second trimester of pregnancy in SGA-foetuses and pre-eclamptic pregnancies compared to normal foetuses. *Placenta*. 2003 Apr;24(4):336-42.
101. Pardi G1, Marconi AM, Cetin I. Placental-fetal interrelationship in IUGR fetuses--a review. *Placenta*. 2002 Apr;23 Suppl A:S136-41.
102. Thame M1, Osmond C, Wilks R, Bennett FI, Forrester TE. Second-trimester placental volume and infant size at birth. *Obstet Gynecol*. 2001 Aug;98(2):279-83.

103. Nicolaides K, Falcon O. La ecografía de las 11-13+6 semanas. Londres: fetal Medicina Foundation; 2004.
104. Falcon O, Faiola S, Huggon I, Allan L, Nicolaides K. Fetal tricuspid regurgitation at the 11+0 to 13+6-week scan: association with chromosomal defects and reproducibility of the method. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 609-612.
105. Sonek J, Borenstein M, Dafklis T, Persico N, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in fetuses with trisomy 21 at 11-13+6. *Obstet Gynecol* 2007; 196: 271- 274.
106. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Study of Down syndrome in 238,942 consecutive births. *Ann Genet* 1998; 41: 44 – 51.
107. Arizawa M, Nakayama M. Pathological analysis of the placenta in trisomies 21, 18 and 13. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1992; 44: 9–13
108. Metzenbauer M, Hafner E, Schuchter K, Philipp K. First-trimester placental volume as a marker for chromosomal anomalies: preliminary results from an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 240–242.
109. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. Placental vascularization measured by three-dimensional power Doppler ultrasound at 11 to 13 + 6 weeks' gestation in normal and aneuploid fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 259–262.
110. Wegrzyn P, Fabio C, Peralta A, Faro C, Borenstein M, Nicolaides KH. Placental volume in twin and triplet pregnancies measured by three-dimensional ultrasound at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 Jun;27(6):647-51.
111. Gassner R1, Metzenbauer M, Hafner E, Vallazza U, Philipp K. Triploidy in a twin pregnancy: small placenta volume as an early sonographical marker. *Prenat Diagn*. 2003 Jan;23(1):16-20.
112. Oxvig C, Sand O, Kristensen T, Kristensen L, Sottrup-Jensen L. Isolation and characterization of circulating complex between human pregnancy-associated plasma protein-A and proform of eosinophil major basic protein. *Biochim Biophys Acta*. 1994 Dec 15;1201(3):415-23.
113. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, Yates JR 3rd, Conover CA. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Mar 16;96(6):3149-53.
114. Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol*. 1974 Jan 15;118(2):223-36.
115. Wald N1, Stone R, Cuckle HS, Grudzinskas JG, Barkai G, Brambati B, et al. First trimester concentrations of pregnancy associated plasma protein A and placental protein 14 in Down's syndrome. *BMJ*. 1992 Jul 4;305(6844):28.
116. Macintosh MC, Chard T. Pregnancy associated plasma protein A in Down's syndrome. *BMJ : British Medical Journal*. 1992;305(6850):425.
117. Toop K, Klopper A. Concentration of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in patients with pre-eclamptic toxemia. *Placenta Suppl*. 1981;3:167-73.
118. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Apr;87(4):1762-7.
119. Westergaard JG, Sinosich MJ, Bugge M, Madsen LT, Teisner B, Grudzinskas JG. Pregnancy-associated plasma protein A in the prediction of early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol*. 1983 Jan 1;145(1):67-9.

120. Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M, Kebapcilar AG, Torun AN, Ozcimen E, Turkoglu S. Can first-trimester screening program detect women at high risk for gestational diabetes mellitus? *Gynecol Endocrinol*. 2013 Feb;29(2):137-40.
121. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31:15-9.
122. Leung TY, Sahota DS, Chan LW, Law LW, Fung TY, Leung TN et al, Prediction of birth weight by fetal crown-rump length and maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A in the first trimester, *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Jan;31(1):10-4.
123. Pihl K, Larsen T, Krebs L, Christiansen M. First trimester maternal serum PAPP-A, beta-hCG and ADAM12 in prediction of small-for-gestational-age fetuses. *Prenat Diagn*. 2008 Dec;28(12):1131-5.
124. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Oct;191(4):1452-8
125. Rizzo G, Silvestri E, Capponi A, Servadei F, Pietrolucci ME, Capece A, et al. Histomorphometric characteristics of first trimester chorionic villi in pregnancies with low serum pregnancy-associated plasma protein-A levels: relationship with placental three-dimensional power doppler ultrasonographic vascularization. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011 Feb;24(2):253-7.
126. Rizzo G, Capponi A, Pietrolucci ME, Capece A, Arduini D. First-trimester placental volume and vascularization measured by 3-dimensional power Doppler sonography in pregnancies with low serum pregnancy-associated plasma protein a levels. *J Ultrasound Med*. 2009 Dec;28(12):1615-22
127. Yigiter AB, Kavak ZN, Durukan B, Isci H, Uzuner A, Uyar E, et al. Placental volume and vascularization flow indices by 3D power Doppler US using VOCAL technique and correlation with IGF-1, free beta-hCG, PAPP-A, and uterine artery Doppler at 11-14 weeks of pregnancy. *J Perinat Med*. 2011 Mar;39(2):137-41.
128. Metzenbauer M1, Hafner E, Hoefinger D, Schuchter K, Stangl G, Ogris E, Philipp K. Three-dimensional ultrasound measurement of the placental volume in early pregnancy: method and correlation with biochemical placenta parameters. *Placenta*. 2001 Jul;22(6):602-5.
129. Campbell S, Pearce JM, Hackett G, Cohen-Overbeek T, Hernandez C. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 649–53
130. Papageorghiou AT, Yu CKH, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH for The Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation *Ultra- sound Obstet Gynecol* 2001; 18: 441–9
131. Harrington K, Goldfrad C, Carpenter RG, Campbell S. Transvaginal uterine and umbilical artery Doppler examination of 12–16 weeks and the subsequent development of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 94–100
132. Hafner E, Philipp T, Schuchter K, Dillinger-Paller B, Philipp K, Bauer P. Second-trimester measurements of placental volume by three- dimensional ultrasound to predict small-for-gestational-age infants. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 97–102

133. Hafner E, Schuchter K, van Leeuwen M, Metzenbauer M, Dillinger- Paller B, Phillip K. Three-dimensional sonographic volumetry of the placenta and the fetus between weeks 15 and 17 of gestation. *Ultra- sound Obstet Gynecol* 2001; 18: 116 – 20
134. Schuchter K, Metzenbauer M, Hafner E, Philipp K. Uterine artery Doppler and placental volume in the first trimester in the prediction of pregnancy complications. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Dec;18(6):590-2.
135. Hafner E, Metzenbauer M, Höfinger D, Stonek F, Schuchter K, Waldhör T, Philipp K. Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine artery impedance/notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Jun;27(6):652-7
136. Woelfer B, Hafner E, Metzenbauer M, Schuchter K, Philipp K. The influence of leptin on placental and fetal volume measured by three-dimensional ultrasound in the second trimester. *Placenta.* 2005 Feb-Mar;26(2-3):124-8.
137. Hafner E, Metzenbauer M, Dillinger-Paller B, Hoefinger D, Schuchter K, Sommer-Wagner H, Philipp K. Correlation of first trimester placental volume and second trimester uterine artery Doppler flow. *Placenta* 2001; 22: 729 – 34.
138. Sivarao, S. Vidyadaran MK, Jammal AB, Zainab S, Goh YM, Ramesh KN. Weight, Volume and Surface Area of Placenta of Normal Pregnant Women and their Relation to Maternal and Neonatal Parameters in Malay, Chinese and Indian Ethnic Groups. *Placenta* 2002, 23(8): 691 – 696.
139. Zalud I, Shaha S. Three-dimensional sonography of the placental and uterine spiral vasculature: influence of maternal age and parity. *J Clin Ultrasound.* 2008 Sep;36(7):391-6.
140. Jones NW1, Deshpande R, Mousa HA, Mansell P, Raine-Fenning N, Bugg G. Fractional volume of placental vessels in women with diabetes using a novel stereological 3D power Doppler technique. *Placenta.* 2013 Nov;34(11):1002-8
141. Hasegawa J, Nakamura M, Hamada S, Sekizawa A, Okai T. Is maternal anemia associated with small placental volume in the first trimester? *Arch Gynecol Obstet.* 2014 Jun;289(6):1207-9
142. De Almeida Pimenta EJ, Silva de Paula CF, Duarte Bonini Campos JA, Fox KA, Francisco R, Ruano R, Zugaib M. Three-dimensional sonographic assessment of placental volume and vascularization in pregnancies complicated by hypertensive disorders. *J Ultrasound Med.* 2014 Mar;33(3):483-91.
143. Rizzo G, Capponi A, Pietrolucci ME, Arduini D. Effects of maternal cigarette smoking on placental volume and vascularization measured by 3-dimensional power Doppler ultrasonography at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Apr;200(4):415
144. Van Oppenraaij RH, Koning AH, van den Hoff MJ, van der Spek PJ, Steegers EA, Exalto N. The effect of smoking on early chorionic villous vascularisation. *Placenta.* 2012 Aug;33(8):645-51.
145. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 2004; 328: 261.
146. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta- analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 551 – 563.
147. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Murphy KE, Beyene J, Ohlsson A, on behalf of the Knowledge Synthesis Group. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;146:138–148.

148. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The 'Great Obstetrical Syndromes' are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 2010;25:569–574.
149. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides K. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 742 – 749.
150. Khalil A, Cowans NJ, Spencer K, Goichman S, Meiri H, Harrington K. First-trimester markers for the prediction of pre- eclampsia in women with a-priori high risk. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 671 – 679.
151. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, Khan KS, Aquilina J, and Thangaratinam S. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55 974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 500–507.
152. Prefumo F, Fratelli N, Soares SC, Thilaganathan B. Uterine artery Doppler velocimetry at 11–14 weeks in singleton pregnancies conceived by assisted reproductive technology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29:141 – 145.
153. Carbone IF, Cruz JJ, Sarquis R, Akolekar R, Nicolaides KH. Assisted conception and placental perfusion assessed by uterine artery Doppler at 11–13 weeks' gestation. *Hum Reprod* 2011; 26; 1659–1664.
154. van der Hoorn MPL, Lashley ELO, Bianchi DW, Claas FHJ, Schonkeren CMC, Scherjon SA. Clinical and immunologic aspects of egg donation pregnancies: a systematic review. *Human Reproduction Update*; 2010; 16: 704–712
155. Nelissen EC, Dumoulin JC, Busato F, Ponger L, Eijssen LM, Evers JL, Tost J, van Montfoort AP. Altered gene expression in human placentas after IVF/ICSI. *Hum Reprod.* 2014 Dec;29(12):2821-31.
156. Gundogan F, Bianchi DW, Scherjon SA, Roberts DJ. Placental pathology in egg donor pregnancies. *Fertil Steril.* 2010 ;93 :397-404.
157. Collins S.L., Stevenson G.N., Noble A, Impey L. The relationship between placental volume in early pregnancy, measured using a novel semi-a the small for gestational age (SGA) fetus. *Placenta.* 2010 Sep;31(9):A137.
158. Staff AC, Laine K, Lahmami G, Gustafsson J. Second trimester estimated placental volume (EPV) screening is predictive of SGA and LGA at birth. *Placenta* 2011 sep;32(9):A5.
159. Collins SL, Stevenson GN, Noble JA, Impey L. Elsevier Trophoblast Research Award Lecture: Searching for an early pregnancy 3-D morphometric ultrasound marker to predict fetal growth restriction. *Placenta.* 2013 Mar;34 Suppl:S85-9.
160. Hafner E, Philipp T, Schuchter K, Dillinger-Paller B, Philipp K, Bauer P. Second-trimester measurements of placental volume by three-dimensional ultrasound to predict small-for-gestational-age infants. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Aug;12(2):97-102.
161. Odeh M, Ophir E, Maximovsky O, Grini V, Bornstein J. Placental volume and three-dimensional power Doppler analysis in prediction of pre-eclampsia and small for gestational age between Week 11 and 13 weeks and 6 days of gestation. *Prenatal diagnosis.* 2011 Apr 31(4):367-371
162. Collins SL, Stevenson GN, Noble JA, Impey L. Rapid calculation of standardized placental volume at 11 to 13 weeks and the prediction of small for gestational age babies. *Ultrasound Med Biol.* 2013 Feb;39(2):253-60
163. Law LW, Leung TY, Sahota DS, Chan LW, Fung TY, Lau TK. Which ultrasound or biochemical markers are independent predictors of small-for-gestational age? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Sep;34(3):283-7.

164. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Jun;138(2):147-51
165. Pomorski M, Zimmer M, Florjanski J, Michniewicz J, Wiatrowski A, Fuchs T, Milnerowicz-Nabzdyk E. Comparative analysis of placental vasculature and placental volume in normal and IUGR pregnancies with the use of three-dimensional Power Doppler. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 February; 285(2): 331–337
166. Plasencia W, Akolekar R, Dagklis T, Veduta A, Nicolaides KH. Placental volume at 11-13 weeks' gestation in the prediction of birth weight percentile. *Fetal Diagn Ther.* 2011;30(1):23-8
167. Metzenbauer M1, Hafner E, Hoefinger D, Schuchter K, Philipp K. Associations between birth weight and placental volume in the first trimester. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2002 Jul-Aug;206(4):138-41.
168. Clapp JF, Rizk KH, Appleby-Wineberg SK, Crass JR. Second-trimester placental volumes predict birth weight at term. *J Soc Gynecol Investig.* 1995 Jan-Feb;2(1):19-22.
169. Moore LG, Niermeyer S, Zamudio S. Human adaptation to high altitude: regional and life-cycle perspectives. *Am J Phys Anthropol* 1998;Suppl 27:25-64.
170. West JB, Schoene RB, Luks AM, Milledge JS. *High Altitude Medicine and Physiology.* 5th Edition. 5th ed. New York: 2013.
171. López Calbet JA (2006). Fisiología de la altitud y ejercicio físico. En fisiología del ejercicio, López chicharro J, Fernandez Vaquero A (Eds). Madrid: Editorial Médica Panamericana (3ª ed)
172. Gutierrez, A. Melero, C. Sacher, J.M. De Teresa, C (1990). Alteraciones neurofisiológicas derivadas del stress hipóxico, debido a la altitud. *Apunts : Educacio fisica i Esports*, (20) 61-68. 1990
173. Hortsman D.; Weiskopf R.; Jackson R G., "Work capacity during 3 weeks at 4.300 m: effects of relative polycythemia", *J. Appl. Physiol*, 49,1980, pp. 311-318.
174. Hannon J. P.; Vogel J. A., "Oxygen transport during early altitud acclimatization: a prospective study", *Eur. J. Appl.Physiol.*, 36, 1977, pp. 285-297.
175. Gara Yoa X., "Adaptación cardiovascular al esfuerzo durante la ascensión al Himalaya", *Arch. Med. Dep.*, vol. II,1985, pp. 43-58.
176. De la Calancha. Crónica moralizadora del Orden de San Agustín en el Perú con sucesos ejemplares en esta monarquía. 1639.
177. Soria R, Julian CG, Vargas E, Moore LG, Giussani DA. Graduated effects of high-altitude hypoxia and highland ancestry on birth size. *Pediatr Res* 2013 Sep 2.
178. Gonzales GF, Tapia V, Gasco M, Carrillo CE, Fort AL. Association of hemoglobin values at booking with adverse maternal outcomes among Peruvian populations living at different altitudes. *Int J Gynaecol Obstet* 2012 May;117(2):134-9.
179. Niermeyer S. The pregnant altitude visitor. *Adv Exp Med Biol* 1999;474:65-77.
180. Scherrer U, Rexhaj E, Jayet PY, Allemann Y, Sartori C. New insights in the pathogenesis of high-altitude pulmonary edema. *Prog Cardiovasc Dis* 2010 May;52(6):485-92.
181. Willems JH. Preconditions for a stay in high altitude areas in the case of existing health problems. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004 Nov 6;148(45):2216-20.
182. Krampfl E, Kametas NA, McAuliffe F, Cacho-Zegarra AM, Nicolaides KH. Maternal serum insulin-like growth factor binding protein-1 in pregnancy at high altitude. *Obstet Gynecol* 2002 Apr;99(4):594-8.

183. Moore LG, Charles SM, Julian CG. Humans at high altitude: hypoxia and fetal growth. *Respir Physiol Neurobiol* 2011 Aug 31;178(1):181-90
184. Castilla EE, Lopez-Camelo JS, Campana H. Altitude as a risk factor for congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999 Sep 3;86(1):9-14.
185. Gonzales GF, Tapia V, Carrillo CE. Stillbirth rates in Peruvian populations at high altitude. *Int J Gynaecol Obstet* 2008 Mar;100(3):221-7.
186. Manuel Maliqueo M, Echiburú B. Programación fetal de las enfermedades metabólicas. *Rev. Farmacol. Chile* (2014) 7(1): 33
187. Giussani DA, Camm EJ, Niu Y, Richter HG, Blanco CE, Gottschalk R, et al. Developmental programming of cardiovascular dysfunction by prenatal hypoxia and oxidative stress. *PLoS One* 2012;7(2):e31017.
188. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, Kalache K, Kingdom J, Kiserud T, Lee W, Lees C, Leung KY, Malinger G, Mari G, Prefumo F, Sepulveda W and Trudinger B. ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:233–239.
189. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, Lau TK, Papageorgiou AT, Raine-Fenning NJ, Stirnemann J, Suresh S, Tabor A, Timor-Tritsch IE, Toi A, Yeo G. ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41:102–113.
190. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, Cohen-Overbeek TE, Pearce JM, Willson K, Teague MJ. New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet*. 1983 Mar 26;1(8326 Pt 1):675-7.
191. Carrera JM. Patrones de normalidad de la circulación uteroplacentaria. En:Kurjak A, Carrera JM. *Ecografía en medicina materno-Fetal*. Editorial Masson: Barcelona 2001. P:565-72.
192. Gómez O1, Figueras F, Fernández S, Bennasar M, Martínez JM, Puerto B, Gratacós E. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Aug;32(2):128-32.
193. Yu C, Plasencia W, Nicolaidis KH. Detección precoz de preeclampsia. En: Gratacós E, Gómez R, Nicolaidis K, Romero R, Cabero L. *Medicina fetal*. Editorial Medica Panamericana, Madrid, 2007. P:651-8.
194. Figueras F, Puerto B. *Guia Clínica: Doppler en Medicina Fetal*. Hospital Universitari Clínic Barcelona;2014
195. Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. *Radiology* 1984;150:353-40.
196. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, Kalache K, Leung KY, Malinger G, Munoz H, Prefumo F, Toi A, Lee W; Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *ISUOG Clinical Standards Committee*. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Jan;37(1):116-26.
197. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 1953; 32:260-267.
198. Medison. Recuperado el 25 de Octubre de 2015, de :[http://medicalstore.hu/wpcontent/uploads/2014/07/sonoace\\_8000\\_live\\_prime.pdf](http://medicalstore.hu/wpcontent/uploads/2014/07/sonoace_8000_live_prime.pdf).
199. Kurjak A, Chervenak FA. *Ecografía en Obstetricia y Ginecología*. 2ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2009, 69-70. ISBN978-950-06-0913-5.
200. Salvesen K, Lees C, Abramowicz J, Brezinka C, Ter Haar G, Maršál K; Board of International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). ISUOG statement on the safe

- use of Doppler in the 11 to 13+6 week fetal ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Jun;37(6):628.
201. BMUS Safety Group. Guidelines for the safe use of diagnostic ultrasound equipment. *Ultrasound* 2010; 18: 52 – 59
  202. Hy-Sung Won, Soo-Jung Lee, Sun-Mee Jun (2006) Clinical application and usefulness of XI VOCAL in volume measurement. MEDISON white paper [online] 2006. Recuperado el 13 de Octubre de 2015, de [http://www.medison.com/eng/tech/tech\\_06.asp](http://www.medison.com/eng/tech/tech_06.asp).
  203. Koch, Gary G. (1982). "Intraclass correlation coefficient". In Samuel Kotz and Norman L. Johnson. *Encyclopedia of Statistical Sciences*. 4. New York: John Wiley & Sons. Pp. 213–217.
  204. Pita Fernandez S, Pértengas Díaz S. La fiabilidad de las mediciones clínicas: el análisis de la concordancia para variables numéricas. *Cuadernos de Atención Primaria* 2003;10(4):290-296.
  205. Bland J, Altman D. Applying the right statistics: analyses of measurement studies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(1):85-93.
  206. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health* 1989;79:340-9).
  207. España. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. *Boletín Oficial del Estado*, 15 de noviembre de 2002, núm 274, p 40126-40132.
  208. España. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. *Boletín Oficial del Estado*, 12 de diciembre de 1999, núm. 298
  209. Asociación Médica Mundial (AMM). Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones con seres humanos. 64a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre de 2013[en línea]. Recuperado el 30 de Octubre de 2015, de <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>.
  210. Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. CETS No.164. 1997 [en línea]. Recuperado el 30 de Octubre de 2015, de <http://www.coe.int/es/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/164>.
  211. Bajo JM. Ultrasonografía obstétrica. Ed. Marban, 2002; pag 11
  212. Nicolaidis KH. A model for new pyramid of prenatal care base on the 11 to 13 weeks' assessment. *Prenat Diagn.* 2011; 31: 3-6.
  213. E.Q.Barreto, H.Milani, K.K.Haratz, L.C.Rolo, E.Araujo Junior, L.Nardoza. Three-dimensional sonographic volumetry of phantom objects: comparing rotational method Virtual Organ Computer-aided Analysis (VOCAL) to multi slice method Extended Imaging (XI) VOCAL. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 34[S1], 213. 9-9-2009. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. Ref Type: Abstract.
  214. Lee PR, Shim JY, Kim A, Na JY, Won HS. Three-dimensional sonographic measurements of placental volume at early pregnancy. Preliminary report. (Abstract) *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 557.
  215. Nardoza LM, Rolo LC, Araujo JE, Nowak PM, Filho JB, Moron AF. Comparison of gestational sac volume by 3D-sonography using planimetric, virtual organ computer-aided analysis and extended imaging virtual organ computer-aided analysis methods between 7 and 11 weeks of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(3):328-34.
  216. Cheong KB, Leung KY, Chan HY, Lee YP, Yang F, Tang MH. Comparison of inter- and intraobserver agreement between three types of fetal volume measurement technique (XI VOCAL, VOCAL and multiplanar). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(3):287-94.

217. Cheong KB, Leung KY, Li TK, Chan HY, Lee YP, Tang MH. Comparison of inter- and intraobserver agreement and reliability between three different types of placental volume measurement technique (XI VOCAL, VOCAL and multiplanar) and validity in the in-vitro setting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(2):210-7.
218. Burstein E, Sheiner E, Hershkovitz R. Three-dimensional placental volume measurements between 11 and 13 weeks' gestation. *Am J Perinatol.* 2009 Feb;26(2):169-71.
219. Placental volume and uterine artery doppler evaluation at 11+0 to 13+6 weeks of gestation in pregnancies conceived with in vitro fertilization: comparison between autologous and donor oocyte recipients. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Jun.
220. Hashish N, Hassan A, El-Semary A, Gohar R, Youssef MA. Could 3D placental volume and perfusion indices measured at 11-14 weeks predict occurrence of preeclampsia in high-risk pregnant women? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Jun ;28(9):1094-8.
221. R. Aviram, O. Markovitch, D. Kamar Shpan, A. Fishman, R. Tepper. Three dimensional first trimester fetal volumetry; comparison with crown-rump length. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2004 Aug;24(3):319.
222. Forsum E, Lof M, Olausson H, Olhager E. Maternal body composition in relation to infant birth weight and subcutaneous adipose tissue. *Br J Nutr* 2006; 96: 408-14
223. Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 1235-39.
224. Siega-Riz AM, Viswanathan M, Moos MK, Deierlein A, Mumford S, Knaack J, et al. A systematic review of outcomes of maternal weight gain according to the Institute of Medicine recommendations: birthweight, fetal growth, and postpartum weight retention. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 339 e1-14.
225. Ayerza A, Rodríguez G, Samper MP, Murillo P, Álvarez ML, Moreno LA, et al. Características nutricionales de los recién nacidos de madres con sobrepeso y obesidad. *An Pediatr* 2011; 75: 175-81.
226. Vila-Candel R, Soriano-Vidal FJ, Navarro-Illana P, Murillo M, Martín-Moreno JM. Asociación entre el índice de masa corporal materno, la ganancia de peso gestacional y el peso al nacer; estudio prospectivo en un departamento de salud. *Nutr Hosp.* 2015;31(4):1551-1557
227. Neufeld LM, Haas JD, Grajeda R, Martorell R. Changes in maternal weight from the first to second trimester of pregnancy are associated with fetal growth and infant length at birth. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 646-52.
228. Thame M, Osmond C, Bennett F, Wilks R, Forrester T. Fetal growth is directly related to maternal anthropometry and placental volume. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 894-900.
229. Siega-Riz AM, Adair LS, Hobel CJ. Maternal underweight status and inadequate rate of weight gain during the third trimester of pregnancy increases the risk of preterm delivery. *J Nutr* 1996; 126: 146-53.
230. Keyes LE, Armanza JF, Niermeyer S, Vargas E, Young DA, Moore LG. Intrauterine growth restriction, preeclampsia, and intrauterine mortality at high altitude in Bolivia. *Pediatr Res* 2003; 54: 20-5.
231. Palmer SK, Moore LG, Young D, Cregger B, Berman JC, Zamudio S. Altered blood pressure course during normal pregnancy and increased preeclampsia at high altitude (3100 meters) in Colorado. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1161-8.
232. Yopez R, Calle A, Galan P, Estévez E, Dávila M, Estrellar R. Iron status in Ecuadorian pregnant women living at 2,800 m altitude: relationship with infant iron status. *Int J Vitam Nutr Res* 1987; 57: 327-32.

233. Weigel M, Narváez M, Félix C, López A, López-Jaramillo P. Prenatal diet, nutrient intake and pregnancy outcome in urban Ecuadorian primi- paras. *Arch Latinoam Nutr* 1991; 41: 21.
234. Escudero C, Calle A. Hierro, oxígeno y desarrollo placentario en la génesis de la preeclampsia. Efectos de la altura en Ecuador. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 491-498.
235. Dildy GA, Clark SL, Loucks CA. Intrapartum fetal pulse oximetry: the effects of maternal hyperoxia on fetal arterial oxygen saturation. *Am J Obstet Gynecol* 1994 Oct;171(4):1120-4.
236. Battaglia C, Artini PG, D'Ambrogio G, Galli PA, Segre A, Genazzani AR. Maternal hyperoxygenation in the treatment of intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1992 Aug;167(2):430-5.
237. Nicolaides KH, Campbell S, Bradley RJ, Bilardo CM, Soothill PW, Gibb D. Maternal oxygen therapy for intrauterine growth retardation. *Lancet* 1987 Apr 25;1(8539):942-5.
238. Soregaroli M, Rizzo G, Danti L, Arduini D, Romanini C. Effects of maternal hyperoxygenation on ductus venosus flow velocity waveforms in normal third-trimester fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993 Mar 1;3(2):115-9.

11. ANEXOS.....	180
11.1 ANEXO 1.....	180
11.2 ANEXO 2.....	183
11.3 ANEXO 3.....	184

## 11.ANEXOS

### 11.1 ANEXO 1

#### Consentimiento Informado para Estudio Hospitalario

**Título del estudio:** *Volumen placentario en el primer trimestre en una población de bajo riesgo*

**Nombre del Investigador Principal:** Javier Vega Cañadas

**Lugar del estudio:**

Hospital Universitario San Cecilio-Facultad de Medicina. Universidad de Granada

Hospital Daniel Alcides Carrión. Cerro de Pasco. Perú.

#### A) Hoja de información:

Se le está pidiendo que participe de un estudio de investigación porque presenta las características necesarias para su inclusión en el mismo. Este tipo de estudios se realiza para poder saber más sobre las enfermedades y así poder encontrar mejores tratamientos/estudios de diagnóstico/parámetros de seguimiento en el embarazo.

**Su participación es completamente voluntaria; si no desea hacerlo su médico continuará con su atención habitual y su negativa no le traerá ningún inconveniente.**

Lea toda la información que se le ofrece en este documento y haga todas las preguntas que necesite al investigador que se lo está explicando, antes de tomar una decisión.

#### **1) ¿Por qué se realiza este estudio?**

El propósito/objetivo de esta investigación es estudiar la relación existente entre el volumen placentario en el primer trimestre de la gestación con los parámetros gestacionales y su posible interacción a lo largo del embarazo.

#### **2) ¿Qué se conoce sobre el tema en investigación? ¿Se hicieron otros estudios similares con anterioridad?**

Se han publicado en la literatura numerosos estudios en relación a este tema, pero particularmente los datos relacionados en el primer trimestre son escasos.

#### **3) Si acepto participar, ¿qué deberé hacer?**

Si Ud. acepta participar se comprometerá a realizar una ecografía entre las semanas 11-13+6, aportar sus datos analíticos y realizar un seguimiento de su embarazo así como de los datos obtenidos al nacimiento de su hijo.

#### **4) ¿Cuánto tiempo durará el estudio? ¿Cuántas personas participarán?**

La recogida de datos durará aproximadamente un año y está prevista la inclusión de gestantes hasta obtener el número necesario para el estudio.

#### **5) ¿Tendré beneficios por participar?**

Es probable (aunque no seguro) que Ud. no se beneficie con los resultados de este estudio; esperamos que sí sea útil para otras embarazadas en el futuro.

**6) ¿Tendré riesgos por participar?**

Ni Ud. Ni su hijo tendrán riesgo de lesiones físicas si participa en este estudio; el riesgo potencial es que se pierda la confidencialidad de sus datos personales. Sin embargo, se hará el mayor esfuerzo para mantener su información en forma confidencial.

**7) ¿Cómo mantendrán la confidencialidad de mis datos personales? ¿Cómo harán para que mi identidad no sea conocida?**

Los datos que la identifiquen serán tratados en forma confidencial como lo exige la Ley. Salvo para quienes estén autorizados a acceder a sus datos personales, usted no podrá ser identificada y para ello se le asignará un código compuesto por un índice numérico (número de historia clínica). En caso de que los resultados de este estudio sean publicados en revistas médicas o presentados en congresos médicos, su identidad no será revelada.

**8) ¿Quiénes tendrán acceso a mis datos personales?**

El equipo de investigación podrá acceder a los datos de su historia clínica y a toda aquella información recabada a los fines de este estudio de investigación.

**9) ¿Me darán información sobre los resultados del estudio, luego de su finalización?**

Siempre que Ud. lo solicite se le informará del avance de los resultados o de la publicación de los mismos, si así se realizaran.

**10) ¿Puedo dejar de participar en cualquier momento, aún luego de haber aceptado?**

Usted es libre de retirar su consentimiento para participar en la investigación en cualquier momento sin que esto lo perjudique en su atención médica posterior; simplemente deberá notificar al investigador su decisión (*por escrito*).

Una vez revoque su consentimiento no se podrá obtener datos sobre usted y su hijo, pero toda la información obtenida con anterioridad sí podrá ser utilizada.

**15) ¿Puedo ser retirado del estudio aún si yo no quisiera?**

El investigador puede decidir retirarle del estudio si considera que es lo mejor para usted. También pueden decidir retirarlo porque no cumpla alguno de los criterios.

**16) ¿Me pagarán por participar?**

No se le pagará por su participación en este estudio.

**17) ¿Me informarán si hay novedades a lo largo del estudio que pudieran hacer que decida dejar de participar?**

Si durante el estudio hay información nueva que pueda ser lo suficientemente importante como para que Ud. pueda querer dejar de participar (por ejemplo, si varios participantes presentan algún efecto adverso inesperado que pudiera preocuparle), se le hará saber lo antes posible.

**Título del estudio:** Volumen placentario en el primer trimestre de la gestación en una población de bajo riesgo

**Nombre, dirección y teléfono del Investigador Principal:**

Javier Vega Cañadas

Hospital Universitario San Cecilio de Granada  
Avd. Dr. Olóriz 16, 18012. Granada  
958023000

**B) Consentimiento informado (Hoja de Firmas):**

He leído la hoja de información del Consentimiento Informado, he recibido una explicación satisfactoria sobre los procedimientos del estudio y su finalidad.

He quedado satisfecho con la información recibida, la he comprendido y se me han respondido todas mis dudas. Comprendo que mi decisión de participar es voluntaria.

Presto mi consentimiento para el procedimiento propuesto y conozco mi derecho a retirarlo cuando lo desee, con la única obligación de informar mi decisión al médico responsable del estudio.

Firma, número de documento de identidad y fecha.

Firma, número de documento de identidad del representante legal y fecha (cuando se requiera).

Firma, número de colegiado del médico que informa y fecha.

## 11.2 ANEXO 2

### **VARIABLES A RECOGER PRIMERA VISITA:**

Edad (años)  
 Nacionalidad  
 Talla de la gestante (metros)  
 Peso de la gestante (Kilogramos)  
 Índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>)  
 Edad paterna (años)  
 Peso paterno (Kg)  
 Semana amenorrea (cumplida)  
 Tiempo desde el último parto (en meses)  
 Ganancia ponderal entre semanas (kg)

BHCG:

PAPP-A (MoM):

#### Antecedentes familiares:

Hipertensión	Si	No
Preeclampsia	Si	No
CIR	Si	No
Diabetes	Si	No

#### Antecedentes personales:

Fumadora	Si	No	
Trombofilias	Si	No	
Gestaciones previas	Si	No	
Partos previos	Si	No	Num.Partos:
Abortos	Si	No	
Abortos de repetición: dos abortos consecutivos o mas de dos alternos	Si	No	
CIR	Si	No	
Diabetes	Si	No	
Hipertensión	Si	No	
Hábitos tóxicos (tabaco)	Si	No	
Enfermedad tiroidea	Si	No	
Preeclampsia	Si	No	
Patología Placentaria	Si	No	

## 11.3 ANEXO 3

DE GRUYTER

DOI 10.1515/jpm-2013-0241 — J. Perinat. Med. 2014; 42(5): 559–564

Jesús Florido, Olga Ocón\*, Juan de Dios Luna del Castillo, Javier Vega-Cañadas, Nadya Manrique-Espinoza and Luis Navarrete

## Analysis of measurement process of placental volume in early pregnancy: an interobserver reliability study

### Abstract

**Objective:** To examine concordance among results obtained in measurement process of first-trimester placental volume using 3D ultrasound and eXtended Imaging Virtual Organ Computed-aided AnaLysis (XI-VOCAL<sup>®</sup>, 3DXITM, Medison, Seoul, Korea) image analysis by three different operators.

**Methods:** Twenty first-trimester normal pregnancy cases were selected for placental volume measuring using a Medison SA 8000 Live Prime<sup>®</sup> (Medison, Seoul, Korea) with a convex volumetric multifrequency abdominal probe. Images were processed and studied independently by three operators with different grade of training. Each operator obtained 50 slices per case. Thus, this study is based on 1000 measurements that have generated four different sets of placental volume determinations based on 5, 10, 15, and 20 slices, respectively. Results of measurement process were analyzed using reliability coefficients.

**Results:** There was a good degree of concordance in the placental length values obtained by all operators and not depend from the number of cuts measured [intraclass correlation coefficient (ICC)=0.734]. However, the number of cuts is important to obtain a placental volume with more accuracy. Reliability coefficients were low when determining placental volume adjusted to placental length (ICC=0.293), but combined results of the two operators that were trained in the same way showed higher coefficients of reliability (ICC=0.682), and therefore, greater concordance when comparing with the operator that was not trained in the same way.

**Conclusion:** Higher coefficients of reliability guarantee high grades of concordance in the results among operators when measuring placental volumes independently, however, contouring process introduces high variability. Training in how to best use the image analysis software effectively assists in getting higher coefficients of reliability.

**Keywords:** First trimester of pregnancy; placenta; reliability; volume; XI-VOCAL<sup>®</sup>.

\*Corresponding author: **Olga Ocón**, MD, PhD, Department of Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, University of Granada, Av de Madrid, 12, Granada 18012, Spain, Tel.: +34 958 242 867, Fax: +34 958 242 867, E-mail: oconh@ugr.es  
**Jesús Florido**, **Javier Vega-Cañadas**, **Nadya Manrique-Espinoza** and **Luis Navarrete**: Department of Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, University of Granada, Granada, Spain  
**Juan de Dios Luna del Castillo**: Biostatistics, School of Medicine, University of Granada, Granada, Spain

### Introduction

The human placenta is directly involved in the exchanges that take place between the maternal and fetal organisms. Placentation in the first-trimester of pregnancy may play a crucial role in determining the risk of subsequent late pregnancy complications. Therefore, accurate placental volume determination at this time could provide valuable information about this vital organ in conditions affecting normal fetal development, such as preeclampsia, pregnancy-induced hypertension, preterm placental abruption, fetal growth restriction, or small for gestational age (SGA) cases [6, 8, 9, 18, 19]. Furthermore, assessment of placental volume may be useful in first-trimester risk assessment for chromosomal anomalies [14]. Indeed, accumulating evidence suggests that early and accurate determination of placental volume may anticipate complications later in pregnancy [3].

It is possible to evaluate placental thickness and maturity through two-dimensional ultrasonography, however, accurately identifying the required planes appeared to limit the usefulness of this technique. The research expanded again with the introduction of 3D ultrasound in the mid-1990s and placental volume calculated with either manual delineation or Virtual Organ Computer-aided AnaLysis (VOCAL<sup>®</sup>) in the first-trimester of pregnancy is correlated with different pathologies described above. The combination of 3-D ultrasound imaging and XI-VOCAL<sup>™</sup> (eXtended Imaging VOCAL) is capable of calculating the volume of three-dimensional objects remote

to direct physical examination [1, 21]. This method relies on the delimitation of sequential adjacent plans presented on the screen (multi-slice view), and the volume calculation performed automatically by the computer (adding the areas and multiplying by the distance between them), as is the distance between the initial and last plane studied and the distance between planes [7]. If placental volume is demonstrated to be an independent risk factor, its combination with other routinely available data, including maternal history, biochemical markers, and uterine artery Doppler indices, it has the potential to further improve the diagnosis algorithm [16]. The potential diagnostic value of these relatively recent technologies have opened a broad horizon in the field of fetal medicine [2, 7, 22].

Previous studies have demonstrated the use of XI-VOCAL® in measuring fetal volume as a regularly shaped object [4] and to measure placental volume, which is irregular in shape [14] but not interchangeably with VOCAL® or multiplanar techniques in measuring placental volume at first trimester of gestation [4, 5].

Accuracy of volumetry depends on the measurement technique, the object being measured, and the observer [5]. Taking into consideration that reproducibility, sensitivity and in general, the reliability of the results are very much dependent of the machine-software/operator interaction, this paper documents concordance among results obtained in consecutive steps of measurement process of first-trimester placental volume using 3D ultrasound and XI-VOCAL® image analysis by three different operators with different training process.

## Materials and methods

Twenty-four white Spanish women with a singleton pregnancy from the Southern health area of the province of Granada, after having explained to them the nature of the study, volunteered to participate. The study was approved by the Ethics and Academic Committees.

The inclusions criteria were: patient without any medical illness, a single fetus determined by ultrasound biometric examination correlated with the last menstrual period at the first trimester of gestation (between 11 and 13+6 weeks), normal evolution of pregnancy, a morphologically normal uterus, no evidence of myoma, no vaginal bleeding, and normal clotting factors.

The exclusions criteria were: placenta previa, abnormal gestational sac, multiple pregnancies, increased nuchal translucency, drug dependency, heavy smoking, and maternal disease. Four women declined to participate in this study due to scheduling problems of an additional visit, therefore, twenty pregnant women were included in the study.

The mean maternal age was 31.6 years old; of these, 40% were nuliparous and 60% multiparous. The mean gestational age was 12+5 weeks, and the range was 11–13+6 weeks of gestation. Prior to the

study, a full first-trimester ultrasound screening, together with routine blood were taken to document fetal and maternal well-being. A posterior placenta was observed in 45% of the cases and an anterior placenta in the remaining 55%. All pregnancies continued uneventfully and ended in normal deliveries at term.

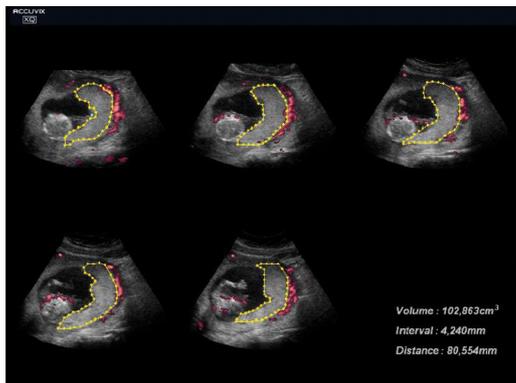
In all cases, a Medison SA 8000 Live Prime® (Medison, Seoul, Korea) with a convex volumetric multifrequency 3D4-7EK (4.5 MHz) abdominal probe was used. Three obstetricians experienced in fetal and Doppler ultrasound participated in the interpretation and processing of placental images. Operator 1, a senior obstetrician experienced in fetal ultrasound diagnosis, did not follow any training session, but a machine's instruction manual was provided to him by the manufacturer. Operator 2 followed a training session by personal of the manufacturing company on how to best use a digital image processing software program. In turn, operator 2 trained operator 3, a recently certified obstetrician.

To determine placental volume, a 3D image of the entire placenta was obtained from a median-sagittal plane using a 40° angle for fast swiping and a relatively low frequency (0.9 KHz) to prevent color artefacts, obtaining the placental greatest length (in mm). The 3D window was conditioned to obtain the entire placental image using a 3D/4D sweep converter whilst keeping the abdominal probe motionless. Using Sonoview II Pro, a digital image processing software program, a 640×800 pixels 3D placental image (Figure 1) was obtained and stored to be studied later using XI-VOCAL 3D® image processing software (3D eXtended Imaging™ or 3D XITM). The software analyses the volume of a number of chosen slice sections (5, 10, 15 or 20) (Multi-Slice View™; Medison) shown as a sequence of placental images in parallel planes between them and perpendicular to the placental greatest length previously obtained. The operator had to trace the contour of each slice section or cut and, from the placental greatest length and the different contours, the volume of the organ is calculated (in mm<sup>3</sup>) (Figure 2) [7]. The same procedure was used to calculate the placental volume in all cases when 5, 10, 15, or 20 slices, separately, were taken for measurement.

Therefore, each operator, ignoring the other operator's measures, obtained 50 slices per case. Thus, this study is based on 1000 measurements that have generated four different sets of placental volume determinations based on 5, 10, 15, and 20 slices, respectively.



Figure 1 A composite view of the placenta in three orthogonal planes and 3D rendered image.



**Figure 2** Example of interactive tracing of five cuts of 2D placental images. The software calculates the placental volume based on the contour of these five cuts and integrating the placental length.

### Analysis of results using coefficients of reliability

To obtain accurate parameters of interobserver reliability, we analyzed the factorial results of all measurements to investigate possible variations among the three operators, number of cuts (5, 10, 15 or 20), and 20 patients [20]. As a preliminary step, we obtained mean tables of the measurements made by each operator and number of cuts, as well as correlations within each operator, in each number of cuts and resulting volume.

Furthermore, based on defined parameters of reliability, the degree of concordance (reliability coefficients) [11, 17] can be determined between operators, between the number of cuts examined, and the effect resulting from the interaction between the operator and the number of cuts.

Interobserver reliabilities were examined using two-way mixed intraclass correlation coefficients (ICCs) [11]. An ICC of 1 indicates that all of the observed variance is due, not to the operators/methods, but to variation between the subjects, while an ICC of 0 indicates that all of the operators' variance can be attributed to variation between or within operators. An ICC >0.7 is commonly used to indicate sufficient reliability [10, 12]. In this way, it would be possible to establish the reliability of the method for measuring placental volume.

The various reliability coefficients were determined at two different stages of the measuring process: in the first stage, coefficients were obtained from the length of the placenta of the selected 2D image showing the placental greatest length. In the second stage, coefficients were obtained from the calculated placental volume derived from the contour of each cut, not adjusted and adjusted to the placental greatest length, as a combination of the placental length and the program algorithm that includes the mixture of placental length and the contour of each cut drawn by the operator. In this way, it would be possible to establish the variations between the contour-profiling (tracing) and the measuring of the placental greatest length, also independently generated by each operator.

Moreover, in each case, the placental volumes determined four times (four sets of 5, 10, 15, and 20 cuts), obtained from each operator

will be combined to create four sets of results as follows: operators 1+2+3, operators 1+2, operators 1+3 and operators 2+3. These sets will be examined to determine the reproducibility in tracing the images chosen and measured by the operators.

## Results

Table 1 shows measurements of the placental greatest length to calculate the placental volume when choosing 5, 10, 15, and 20 numbers of cuts. Notice that the measurements obtained by operator 1 and 3 are somewhat dissimilar when compared to those obtained by operator 2. However, this difference was not significant ( $P=0.2630$ ) (data not shown in tables) taking into account the three operators together.

The results independently obtained by the three operators when measuring the placental length showed a good degree of concordance when evaluated by coefficients of reliability (0.734) (Table 2). When these results (placental length) were combined in three sets, operators 1+2, 1+3 and 2+3, they also showed a good degree of concordance. Furthermore, the coefficient of concordance between operators measuring different number of cuts is high (0.728), adding reliability to the results when determining placental length. The combined results of operators 2+3, when measuring the placental length, showed a coefficient of reliability of 0.693, a value closer to 0.7, which we regard as high and therefore significant. Similarly, the coefficient of reliability for the operator-number of cuts interaction was also high (0.691). Equally, there was a good coefficient of reliability (0.934) among the measured cuts. This suggests that the operators obtained measurements not influenced by the number of cuts employed (being 5, 10, 15, or 20 cuts).

When determining the placental volume, the results showed that the volume increased in direct relationship

**Table 1** Interobserver variability for measurement of the placental greatest length (PGL) using extended imaging virtual organ computer-aided analysis (XI-VOCAL®).

Number of cuts	Operator 1 (mean PGL, mm±SD) n=20	Operator 2 (mean PGL, mm±SD) n=20	Operator 3 (mean PGL, mm±SD) n=20
5	65.67±10.35	60.97±10.08	64.67±10.18
10	67.17±9.34	61.67±11.80	65.43±10.50
15	66.55±10.14	62.48±9.96	65.60±10.02
20	66.22±10.48	62.84±10.58	65.56±10.37
Total	66.40±9.91	61.99±10.45	65.34±10.21

SD=standard deviation.

**Table 2** Reliability coefficient (intraclass correlation coefficient) among operators for the placental length.

Variable studied	Operators 1+2+3	Operators 1+2	Operators 1+3	Operators 2+3
Operators	<b>0.734</b>	0.629	<b>0.887</b>	0.693
Number of cuts	<b>0.934</b>	<b>0.911</b>	<b>0.945</b>	<b>0.949</b>
Operators+number of cuts	<b>0.728</b>	0.629	<b>0.880</b>	0.691

High correlation >0.7 are marked in bold.

to the number of cuts taken for measurement (Table 3). The effect of the number of cuts over the placental volume when controlled by the placental length is significant ( $P<0.0001$ ) (data not shown in tables). Therefore, the number of cuts taken to calculate the placental volume is important. As expected, the algorithm in the software works in such a way that the more the cuts taken, the more the algorithm approaches the real value of the placental volume. The measurements taken by operator 2 showed greater variations when compared with those taken by operators 1 and 3.

Contouring process introduces high variability in the 3 operators that makes the ICC likely to decrease (Table 4), especially among operators, magnified when measuring volume reliability coefficients adjusted by the placental greatest length (Table 5). These results show the weakness of the process when considering the three operators, therefore, the same analysis was carried out for different pairs of operators to better detect concordance in couple matches.

In that way, between operators 2+3, the degree of concordance for the placental volume had a high coefficient of reliability (0.815) (Table 4). The placental volume adjusted to the placental length gave a coefficient of reliability of 0.682 (Table 5), which again we regarded as a high. The reliability coefficients for operators 1+2 and 1+3 dropped considerably in all the parameters measured.

**Table 3** Interobserver variability for measurement of placental volume (PV) using eXtended Imaging Virtual Organ Computer-aided AnaLysis (XI VOCAL®)ᵃ.

Number of cuts	Operator 1 (mean PV, mm³±SD) n=20	Operator 2 (mean PV, mm³±SD) n=20	Operator 3 (mean PV, mm³±SD) n=20
5	45.45±15.96	39.21±18.47	44.20±18.93
10	42.27±13.58	38.58±16.99	44.25±17.40
15	47.11±14.26	44.15±17.16	48.74±17.07
20	48.51±13.72	43.53±16.99	48.86±17.07
Total	45.83±14.30	41.37±17.27	46.51±17.66

ᵃNon-adjusted by placental greatest length. SD=standard deviation.

**Table 4** Reliability coefficient (intraclass correlation coefficient) among operators for placental volume (not adjusted to the placental length).

Variable studied	Operators 1+2+3	Operators 1+2	Operators 1+3	Operators 2+3
Operators	0.569	0.520	0.525	<b>0.815</b>
Number of cuts	<b>0.788</b>	<b>0.773</b>	<b>0.760</b>	<b>0.893</b>
Operators+number of cuts	0.547	0.520	0.469	<b>0.799</b>

High correlation >0.7 are marked in bold.

**Table 5** Reliability coefficient (intraclass correlation coefficient) among operators for placental volume (adjusted to the placental length).

Variable studied	Operators 1+2+3	Operators 1+2	Operators 1+3	Operators 2+3
Operators	0.293	0.201	0.198	0.682
Number of cuts	0.658	0.633	0.613	<b>0.785</b>
Operators+number of cuts	0.265	0.201	0.116	0.651

High correlation >0.7 are marked in bold.

## Discussion

This study demonstrates that concordance in the results among operators, as verified by the reliability coefficients, was high among all operators when measuring the placental length. Therefore, in a first step, each operator was able to generate a factor (placental length) very similar, in mathematical terms, to that produced by the other two.

The degree of concordance among operators was low when determining the placental volume not adjusted to the placental length. However, when analyzing the results of operators distributed by pairs, the obvious discrepancy was due to the results produced by operator 1, whereas the results obtained by operators 2 and 3 were concordant. Furthermore, the source of disagreement observed in the combined results of operators 1+2 and 1+3, when determining the placental volume adjusted to the placental length, was due to the interactive process of tracing the profile of

each placental cut of operator 1, particularly when tracing the contour of the placenta. This degree of disagreement can be demonstrated when calculating the ICC.

In the set operators 2+3, the coefficient of concordance, and therefore, reproducibility was higher when measuring the volume, indicating that the tracing values of the images obtained by operators 2 and 3 were very similar.

Examining the degree of expertise of the operators in using the XI-VOCAL® software program, it became apparent that operator 1, an obstetrician with considerable experience in fetal ultrasound, did not follow the short training session in how to optimally trace each placental cut. This could explain, in part, the significant degree of disagreement in the results, largely due to less than optimal contour tracing of the “cuts” (2D placental images). The results, closer to one another obtained by operators 2 and 3 reflect the advantage of following a short training session in how to best use the image analysis software program.

If coefficients between the pairs of observers (see Tables) are compared, we can deduce that contour drawing has bigger importance than placental length, in terms of affecting placental volume reproducibility. Therefore, in Tables 1 and 2 we see greater agreement between observers 1 and 3, yet in Tables 3–5 there is a better agreement between operators 2 and 3, which depends on the training process.

Previous studies have reported a good intra- and inter-observer reproducibility with this technique [1], including measurements for gestational sac [15] and fetal volume [4] in first-trimester gestations. When volumetry of an irregular object, such as the placenta is performed, XI-VOCAL®

mode applies a fixed slice interval and does not take into account the highly variable contour of an irregular object. Moreover, instead of measuring the contour of the cuts, the volume of the placenta could be calculated by the software using circular measurement of each cut, as is done in measurements of abdominal and cephalic circumferences in fetal ultrasound. Thus, there would be less variability between observers and could reduce the time of the measurement process. In addition, there is difficulty in defining the starting and finishing points for measurements because the boundary between the placenta and the myometrium is not always clear [5].

Our results show that placental volumes that have been calculated with 15–20 slides are statistically similar, due to this, we suggest the use of a 15 slides set, which allows obtaining volumes in a shorter time. Despite this proposition, the time to perform the placental volume can be a limitation in order to include it in the routine clinical practice.

In this study, using statistical coefficients of reliability, we demonstrated that first-trimester placental volume measurements determined by trained operators in the use of XI-VOCAL® image analysis software generated concordant, and therefore, reproducible results. Conversely, our results demonstrated that, if untrained, a high degree of expertise in fetal ultrasound alone does not necessarily guarantee reliable results when determining placental volume.

Received September 4, 2013. Accepted January 6, 2014. Previously published online February 7, 2014.

## References

- [1] Barreto EQ, Milani H, Haratz KK, Rolo LC, Araujo Junior E, Nardoza L. Three-dimensional sonographic volumetry of phantom objects: comparing rotational method Virtual Organ Computer-aided Analysis (VOCAL) to multi slice method Extended Imaging (XI) VOCAL. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(Suppl 1):213.
- [2] Barreto EQ, Milani HF, Araujo JE, Haratz KK, Rolo LC, Nardoza LM, et al. Reproducibility of fetal heart volume by 3D-sonography using the XI VOCAL method. *Cardiovasc Ultrasound.* 2010;8:17.
- [3] Campbell S. Is placental size a good predictor of obstetric complications? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34:247–8.
- [4] Cheong KB, Leung KY, Chan HY, Lee YP, Yang F, Tang MH. Comparison of inter- and intraobserver agreement between three types of fetal volume measurement technique (XI VOCAL, VOCAL and multiplanar). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:287–94.
- [5] Cheong KB, Leung KY, Li TK, Chan HY, Lee YP, Tang MH. Comparison of inter- and intraobserver agreement and reliability between three different types of placental volume measurement technique (XI VOCAL, VOCAL and multiplanar) and validity in the in-vitro setting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36:210–7.
- [6] Collins SL, Stevenson GN, Noble JA, Impey L. Rapid calculation of standardized placental volume at 11 to 13 weeks and the prediction of small for gestational age babies. *Ultrasound Med Biol.* 2013;39:253–60.
- [7] Guimaraes Filho HA, da Costa LL, Araujo JE, Pires CR, Nardoza LM, Mattar R. XI VOCAL (eXtended Imaging VOCAL): a new modality for three-dimensional sonographic volume measurement. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;276:95–7.
- [8] Hafner E, Metznerbauer M, Hofinger D, Stonek F, Schuchter K, Waldhor T, et al. Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine artery impedance/

- notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27:652–7.
- [9] Hafner E, Schuchter K, van Leeuwen M, Metzenbauer M, Dillinger-Paller B, Philipp K. Three-dimensional sonographic volumetry of the placenta and the fetus between weeks 15 and 17 of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:116–20.
- [10] Hripscak G, Heitjan DF. Measuring agreement in medical informatics reliability studies. *J Biomed Inform.* 2002;35:99–110.
- [11] Koch GG. Intraclass correlation coefficient. In: Kotz S, Johnson NL, editors. *Encyclopedia of Statistical Sciences.* New York: John Wiley & Sons; 1982. p. 213–7.
- [12] Kramer MS, Feinstein AR. Clinical biostatistics. LIV. The biostatistics of concordance. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;29:111–23.
- [13] Lee PR, Shim JY, Kim A, Ma JY, Won HS. Three-dimensional sonographic measurements of placental volume at early pregnancy. Preliminary report. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30:557.
- [14] Metzenbauer M, Hafner E, Schuchter K, Philipp K. First-trimester placental volume as a marker for chromosomal anomalies: preliminary results from an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19:240–2.
- [15] Nardoza LM, Rolo LC, Araujo JE, Nowak PM, Filho JB, Moron AF. Comparison of gestational sac volume by 3D-sonography using planimetric, virtual organ computer-aided analysis and extended imaging virtual organ computer-aided analysis methods between 7 and 11 weeks of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89:328–34.
- [16] Poon LC, Syngelaki A, Akolekar R, Lai J, Nicolaides KH. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11–13 weeks. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33:16–27.
- [17] Raine-Fenning NJ, Clewes JS, Kendall NR, Bunkheila AK, Campbell BK, Johnson IR. The interobserver reliability and validity of volume calculation from three-dimensional ultrasound datasets in the in vitro setting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:283–91.
- [18] Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;138:147–51.
- [19] Schuchter K, Metzenbauer M, Hafner E, Philipp K. Uterine artery Doppler and placental volume in the first trimester in the prediction of pregnancy complications. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:590–2.
- [20] Steiner DL, Norman GR. *Health measurement scales.* 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1995.
- [21] Won HS, Lee SJ, Jun SM. Clinical application and usefulness of XI VOCAL in volume measurement. White paper. Samsung Medison; 2006. [http://www.danson.ro/images/Pdf/WhitePapers/Aplicatii\\_clinice\\_si\\_utilitatea\\_softului\\_XI\\_VOCAL\\_in\\_masurarea\\_volumului\\_%28EN%29.pdf](http://www.danson.ro/images/Pdf/WhitePapers/Aplicatii_clinice_si_utilitatea_softului_XI_VOCAL_in_masurarea_volumului_%28EN%29.pdf). Accessed 30 August, 2013.
- [22] Yagel S, Cohen SM, Messing B, Valsky DV. Three-dimensional and four-dimensional ultrasound applications in fetal medicine. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009;21:167–74.

The authors stated that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

