Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Universidad de La Laguna

TESIS DOCTORAL

Ecografía volumétrica y power Doppler tridimensional en el primer trimestre de la gestación para la detección precoz de complicaciones obstétricas y perinatales.

Danízar María Vásquez Carlón

Directora: Dra. Margarita Alvarez de la Rosa Rodríguez
Co-Directora: Laura Vallejo Torres

Junio 2018

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

TESIS DOCTORAL

Ecografía volumétrica y power Doppler tridimensional en el primer trimestre de la gestación para la detección precoz de complicaciones obstétricas y perinatales.

Datos personales del doctorando

Danízar María Vásquez Carlón

Médico adjunto del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.

Dirección: CHUC. Ofra s/n. CP 38320. La Laguna. Santa Cruz de Tenerife, Tenerife, España. Teléfono: +34922678000

Correo Electrónico: danizarvasquezc@gmail.com

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Datos de la directora

Dra. Margarita Alvarez de la Rosa Rodríguez

Médico adjunto del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.

Profesor Asociado Departamento de Obstetricia y Ginecología.

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.

Dirección: CHUC. Ofra s/n. 38320. La Laguna. Teléfono: +34922679722

Correo electrónico: malvrod@ull.edu.es

Datos de la co-directora

Laura Vallejo Torres, PhD

Economista de la Salud

Investigadora Doctora Competitiva

Departamento de Métodos Cuantitativos en Economía y Gestión

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

Email: Laura.vallejo@ulpgc.es

CERTIFICADO

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Dra. Margarita Alvarez de la Rosa, Integrada en la Línea de Investigación 002 de Salud Materno-infantil, Diagnóstico Prenatal del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud (DCS) por la ULL y la Dra. Laura Vallejo Torres, ULPGC.

CERTIFICAN

- Que el Proyecto de Tesis–Plan de Trabajo (PT) titulado: *Ecografía volumétrica y power Doppler tridimensional en el primer trimestre de la gestación para la detección precoz de complicaciones obstétricas y perinatales* se realiza bajo mi supervisión por Dña. Danízar María Vásquez Carlón, matriculada/o en el Programa DCS por la ULL desde el curso académico 2014.

- Que una vez revisada la memoria del PT, doy mi consentimiento para ser presentado a la evaluación (lectura y defensa) por el Tribunal designado por la Comisión Académica.

Para que conste, firman el presente certificado en La Laguna a 01 de Septiembre de 2015.

Dra. Margarita Alvarez de la Rosa Rodríguez

Directora

Dra. Laura Vallejo Torres

Co-Directora

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

A Daniela, por ponerme los pies sobre la tierra.

A Mía, por regalarme sus primeros meses para este trabajo.

A mis niñas, por recordarme lo que es realmente importante.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

AGRADECIMIENTOS

A Dios y a la fe que han sembrado en mí, porque es lo que me ha permitido levantarme una y otra vez.

A mi tutora y directora de Tesis, porque no se puede cuantificar todo lo que he aprendido de ti durante estos años. Gracias por las horas dedicadas a mi formación y a este proyecto.

A Alejandro, por darme el apoyo que necesitaba y por siempre estar allí complementando mi vida.

A la Nonna, porque de ti aprendí todo lo que soy y lo llevo con orgullo. Un logro más que has podido ver hecho realidad.

A mi familia, porque son mi motor, mi mayor apoyo y el motivo principal de mis deseos de superación. Sin su apoyo incondicional hubiese sido imposible.

A Mileidis, por su entusiasmo contagioso y sus sabios consejos. “Un poco día a día…”

A la Escuela de Medicina José María Vargas y a la Universidad Central de Venezuela, porque fundó mis cimientos y sigue siendo la casa que vence las sombras.

A Canarias porque me recibió con puertas abiertas y me ha brindado oportunidades de crecimiento personal y profesional.

Al Profesor Troyano por su colaboración para la realización de este proyecto.

“Que nadie llegue jamás a ti sin que al irse se sienta un poco mejor y más feliz”
Santa Teresa de Calcuta

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

ÍNDICE

TESIS DOCTORAL 2
Datos personales del doctorando 2
Datos de la directora 3
Datos de la co-directora 3
CERTIFICADO 3
AGRADECIMIENTOS 6
ÍNDICE 7
ÍNDICE DE TABLAS 10
ÍNDICE DE FIGURAS 11
ÍNDICE DE GRÁFICOS 12
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS 13
RESUMEN 15
ABSTRACT 16
INTRODUCCIÓN 17
Placentación 17
Alteraciones de la Placentación 19
Complicaciones de la gestación 20
Retraso del crecimiento intrauterino (CIR) 20
Pequeño para edad gestacional (PEG) 21
Parto prematuro y pretérmino 22
Estados hipertensivos de la gestación 23
Diabetes gestacional 25
Macrosomía fetal 28
Oligoamnios e Hidramnios 29
Factores que influyen en la placentación 32
Edad materna avanzada 32
Obesidad 33
Tratamiento de reproducción asistida 36
Diagnóstico de complicaciones de la gestación 38
Marcadores Bioquímicos 38
Ecografía obstétrica 40
Ecografía del primer trimestre. Cribado de Aneuploidías 41
Ecografía Doppler de las Arterias Uterinas 42

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por: DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON Fecha: 17/05/2018 21:30:53
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez 17/05/2018 21:46:44
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Laura Vallejo Torres 18/05/2018 10:04:30
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Ecografía Doppler de la Arteria umbilical 44
Volumetría Tridimensional e índices hemodinámicos placentarios 46
Volúmenes de la gestación e índices hemodinámicos placentarios como predictores de complicaciones de la gestación. 50
Volumetría e índices hemodinámicos y predicción de CIR y PEG 50
Volumetría e índices y predicción de Estados Hipertensivos de la Gestación 54
Volumetría e índices y predicción de Parto Prematuro 56
Volumetría e índices y predicción de Diabetes Gestacional 56
Estudio de Evaluación Económica 58
JUSTIFICACIÓN 64
HIPÓTESIS 66
OBJETIVOS 67
MATERIALES Y MÉTODOS 68
Metodología de la Investigación 68
Tamaño muestral 69
Criterios de Inclusión 70
Criterios de Exclusión 70
Casos perdidos 70
Variables recogidas 71
Variables demográficas y clínicas 71
Variables obstétricas 71
Determinación de marcadores bioquímicos 73
Adquisición de ecografía convencional y power Doppler bidimensionales 73
Adquisición del Doppler de las uterinas 74
Adquisición de volúmenes 74
Cálculo de volúmenes 75
Cálculo de Índices de vascularización 75
Análisis de datos 79
Estudio De Costes 80
Aspectos Éticos 81
RESULTADOS 82
Resultados demográficos y clínicos 83
Cribado del primer trimestre 85
Ecografía semana 20 86
Ecografía Doppler del tercer trimestre 87

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por: DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
Fecha: 17/05/2018 21:30:53

Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
17/05/2018 21:46:44

Laura Vallejo Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Resultados obstétricos 88
Complicaciones de la gestación. 88
Volúmenes e índices hemodinámicos 91
Influencia de las características demográficas en Volúmenes e índices hemodinámicos. 101
Volúmenes del primer trimestre y complicaciones de la gestación. 102
Índices hemodinámicos del primer trimestre y complicaciones de la gestación. 103
Volúmenes e índices hemodinámicos y Doppler de las arterias uterinas del primer trimestre. 109
Volúmenes e índices hemodinámicos y Marcadores bioquímicos del primer trimestre. 109
Estudio de costes 114
Identificación de recursos empleados 114
Medición y valoración monetaria de los recursos identificados 115
Tiempo empleado en la realización de ecografía y análisis de volúmenes 115
Equipo de ecografía y de software específico 116
Tiempo invertido por la paciente 117
DISCUSIÓN 119
CONCLUSIONES 148
BIBLIOGRAFÍA 149
ANEXOS 168
Anexo 1: Consentimiento informado 168
Anexo 2: Compromiso del investigador 172
Anexo 3: Visto bueno del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Canarias. 174

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por: DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
Fecha: 17/05/2018 21:30:53

Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
17/05/2018 21:46:44

Laura Vallejo Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Definición de índices hemodinámicos placentarios. 49
Tabla 2. Estudios de volumen placentario e índices vasculares como predictores de CIR y/o PEG.
Tabla 3. Estudios de volumen placentario e índices vasculares como predictores de EHG y /o PE
Tabla 4. Estudios de volumen placentario e índices vasculares en Diabetes pregestacional y DG.
Tabla 5. Descriptivo según edad e índice de masa corporal.
Tabla 6. Características demográficas y clínicas de la muestra.
Tabla 7. Descriptivo de resultados del cribado del primer trimestre.
Tabla 8. Correlación entre volúmenes e índices hemodinámicos y el Doppler de la umbilical del tercer trimestre.
Tabla 9. Incidencia de complicaciones de la gestación en la muestra.
Tabla 10. Complicaciones de la gestación según factores de riesgo de insuficiencia placentaria.
Tabla 11. Descriptiva de volúmenes e índices hemodinámicos en el primer trimestre.
Tabla 12. Correlación entre volúmenes del primer trimestre de la gestación.
Tabla 13. Descriptiva de volúmenes e índices hemodinámicos según semanas de gestación.
Tabla 14. Correlación entre volúmenes gestacionales y CRL.
Tabla 15. Correlación y regresión lineal de índices hemodinámicos con CRL.
Tabla 16. Correlación entre volúmenes placentario y volumen vascular placentario e índices hemodinámicos.
Tabla 17. Descriptivo de volúmenes estandarizados e índices.
Tabla 18. Diferencias de índices hemodinámicos según la paridad.
Tabla 19. Diferencias de volúmenes e índices hemodinámicos según obesidad.
Tabla 20. Índices hemodinámicos y complicaciones de la gestación.
Tabla 21. Percentiles de Marcadores bioquímicos e IP de arterias uterinas del primer trimestre.
Tabla 22. Correlación Rho de Spearman de índices hemodinámicos, MoM PAPP-A.
Tabla 23. Características de gestaciones con resultado CIR y PEG frente a gestaciones con un desarrollo adecuado.
Tabla 24. Características de gestaciones que desarrollaron estados hipertensivos del embarazo frente a desarrollo normal de la gestación.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Desarrollo placentario. Fuente: PMCID: PMC4045154 DOI: 10.3389/fphar.2014.00133
Figura 2. Pirámide del cuidado prenatal: pasado (izquierda) y futuro (derecha). Nicolaides, Prenat Diagn 2011.
Figura 3-8. Trazado manual del embrión.
Figura 9. Volumen embrionario.
Figura 10. Volumen del saco gestacional.
Figura 11. Volumen placentario.
Figura 12. Volumen vascular placentario.
Figura 13. Histograma.
Figura 14. Diagrama de flujo de pacientes del estudio.
Figura 15. Distribución según factores de riesgo de insuficiencia placentaria
Figura 16. Diagrama de flujo de estudio de coste.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución de la muestra según peso materno.

Gráfico 2. Distribución de volúmenes por semanas de gestación.

Gráfico 3. Distribución de índices hemodinámicos por semanas de gestación.

Gráfico 4. Gráficos de dispersión que muestran la regresión lineal entre las variables volúmenes y CRL.

Gráfico 5. Gráficos de dispersión entre las índices hemodinámicos y CRL.

Gráfico 6. Distribución de la muestra por estado de actividad laboral.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AUROC Area under receiver operating curve

b-hCG: Fracción beta de la gonadotropina coriónica

CIR: Crecimiento intrauterino restringido

CRL: Longitud cráneo rabadilla

CHUC Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

DPPNI: desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta

EG: Edad gestacional

EHG: Estados hipertensivos de la gestación

GEDE: grupo español de diabetes y embarazo

HTA: Hipertensión arterial

HUNSC: Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

IC: Intervalo de confianza

IF: índice de flujo

IMC: Índice de masa corporal

ISUOG: International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology

IV: índice de vascularización

IVF: índice de vascularización-flujo

MG: escala media de grises

OR: Odds Ratio

P: percentil

PAPP-A: Proteína plasmática asociada al embarazo

PEG: pequeño para la edad gestacional

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

PP: Parto prematuro

ROC: Receiver operating curve

Sb: Sensibilidad

SOG: sobrecarga oral de glucosa

Sp: Especificidad

TN: translucencia nucal

TRA: técnica de reproducción asistida

VE: volumen del embrión

VEe: volumen del embrión estandarizado

VL: volumen del líquido amniótico

VLe: volumen del líquido amniótico estandarizado

VP: volumen placentario

VPe: volumen placentario estandarizado

VPN Valor predictivo negativo

VPP Valor predictivo positivo

VS: volumen del saco gestacional

VSe: volumen del saco gestacional estandarizado

VVP: volumen vascular placentario

VVPe: volumen vascular placentario estandarizado

WFUMB: World Federation of Ultrasound in Medicine and Biology

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

RESUMEN

Objetivo
Determinar los valores volumétricos e índices power Doppler de la ecografía del primer trimestre en nuestra población, su relación con resultados adversos y su coste socioeconómico.
Material y métodos
Estudio prospectivo de cohorte de gestantes entre semanas 11-13^{+6} que acudieron a realizarse el cribado de aneuploidías en el CHUC entre noviembre de 2014 y mayo de 2016. Se obtuvo volumetría del primer trimestre, volumen e índices de vascularización placentarios (IF, IV, IVF), Doppler de uterinas, datos demográficos y clínicos, así como los marcadores bioquímicos. Se relacionaron dichas medidas con las complicaciones obstétricas y se estudió el coste monetario incremental de incluir la ecografía volumétrica.
Resultados
Se incluyeron 334 gestantes. El 65% (217) tenían al inicio factores de riesgo de insuficiencia placentaria y el 41% (138) tuvo alguna complicación de la gestación, la más frecuente fue bajo peso fetal en 45 pacientes (13,5%). Los volúmenes gestacionales se relacionan con la edad gestacional y con el CRL. Los índices placentarios tienden a disminuir con la EG. El volumen de líquido amniótico se relacionó con oligoamnios y prematuridad. El IF estuvo disminuido en pacientes obesas y en las que desarrollaron oligoamnios, CIR, PEG y EHG. Los IV e IVF también fueron menores en EHG. La ecografía tridimensional aumentó los costes de la ecografía rutinaria del I trimestre a expensas del tiempo consumido por el operador.
Conclusiones
El IF podría tener un papel en la detección de CIR y EHG. La prevención primaria y secundaria de los factores que influyen en la placentación, especialmente la obesidad, podrían mejorar los índices hemodinámicos y disminuir las complicaciones de la gestación. Son necesarios estudios histológicos de placentas para determinar el significado de los índices hemodinámicos placentarios. A falta de estudios de coste-efectividad, no parece aconsejable de forma rutinaria la medición de volúmenes tridimensionales en el primer trimestre de la gestación dados los costes.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

ABSTRACT

Objective
To describe first trimester three-dimensional volumes and indices in our population, their correlation with adverse pregnancy outcomes and their socioeconomic cost.

Methods
Prospective cohort study of pregnant women in the first trimester (week 11-13^{+6}) who attended aneuploidy screening in our Center between November 2014 and May 2016. Uterine artery Doppler, three dimensional volumes and indices (IF, IV, IVF, MG) were obtained. We collected demographic and clinical data, as well as biochemical markers We sought to correlate those variables with obstetric complications and to study the incremental cost of including volumetric ultrasound in the first trimester screening.

Results
We included 334 pregnant women. A total of 217 (65%) showed some risk factor for placental insufficiency and 138 (41%) had some complication of gestation, the most frequent being fetal weight below the 10th percentile in 45 patients (13.5%). Indexes decreased with gestational age. Amniotic fluid volume was related to oligohydramnios and prematurity. FI was decreased in obese patients and was lower in patients who developed oligohydramnios, IUGR, SGA, and hypertensive disorders (HD). IV and VFI were also lower in HD. Three-dimensional ultrasound increases the costs of routine ultrasound of the first trimester at the expense of the time consumed by the operator.

Conclusions
The FI could have a role in the detection of IUGR and HD. The primary and secondary prevention of the factors that influence placentation, especially obesity, could improve the hemodynamic indexes and reduce the complications of pregnancy. Histological studies of placentae are necessary to determine the significance of placental hemodynamic indexes, and their relationship with the pathophysiology of the placenta. In the absence of cost-effectiveness studies, it does not seem advisable to routinely measure three-dimensional volumes in the first trimester of pregnancy given the costs.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

INTRODUCCIÓN

La aportación sanguínea al feto así como su adecuado desarrollo y crecimiento, dependen directamente del intercambio útero-placentario y éste a su vez, del desarrollo de su vascularización. Un sistema de intercambio materno-fetal eficiente y de gran capacidad es crucial para el crecimiento y desarrollo fetal (1).

Placentación

La placenta durante la primera mitad del embarazo se considera altamente proliferativa e invasiva. A lo largo de la gestación disminuye esta capacidad, pero su maduración continúa (2). De este adecuado desarrollo y maduración dependerá un buen resultado obstétrico. Su desarrollo depende de una oportuna proliferación y diferenciación de las vellosidades de las células citotrofoblásticas en la decidua materna y el miometrio en la primera etapa de la gestación. Este proceso conduce a la transformación de las arterias espirales que sustituyen el espacio intervelloso, transformando así el espacio vascular en un sistema de alto flujo de baja presión, permitiendo un flujo adecuado a la circulación vellositaria en desarrollo, que se somete a una progresiva arborización hasta completarse en el tercer trimestre (3).

A través de esta serie de cambios en la vascularización materna y del lecho placentario se genera un aporte adecuado, por lo que durante la placentación el aporte sanguíneo al útero se incrementa hasta 10 veces más con respecto al útero de una mujer no gestante (4).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

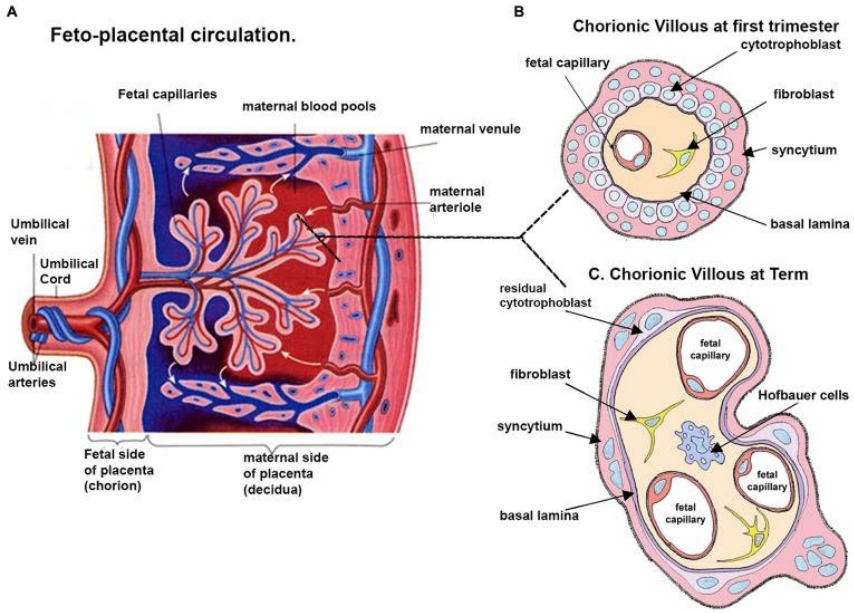


Figura 1: Desarrollo placentario. Fuente: PMCID: PMC4045154 DOI: 10.3389/fphar.2014.00133

En consecuencia, los gases respiratorios, nutrientes, y desechos que se intercambian entre la madre y el feto se transportan a través de la placenta. Los requerimientos metabólicos del feto a lo largo de la gestación van aumentando y la placenta se va adaptando a sus necesidades. La importancia de este intercambio en el suministro de los sustratos metabólicos requeridos para el crecimiento fetal es evidente y reconocido (5).

La angiogénesis y vasculogénesis fetoplacentaria así como la diferenciación de las vellosidades, dependen de la oxigenación placentaria, mediante la regulación de la interacción de factores de crecimiento angiogénicos y antiangiogénicos (6). Se han intentado estudiar las arterias espirales tanto en embarazos normales como en aquellos con resultados adversos (7) pero los

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

resultados son contradictorios y las correlaciones entre los resultados de embarazos normales y adversos son débiles.

Alteraciones de la Placentación

La alteración de la microvasculatura y del volumen placentario, por ende con alteración del árbol vascular y de la función úteroplacentaria, incluso en fase temprana, se ha relacionado con afectación del desarrollo fetal (8). Estas alteraciones se han asociado a complicaciones como muerte fetal, retraso del crecimiento intrauterino (CIR), pequeños (PEG) y grandes para edad gestacional (GEG), parto pretérmino (PP), enfermedad hipertensiva gestacional (EHG), preeclampsia (PE) y alteraciones del líquido amniótico (9). Sin embargo, la forma y el momento en la que se producen esas alteraciones necesarias para desarrollar las complicaciones de la gestación, aún no son comprendidas en su totalidad.

Un estudio reciente revela que una de cada 12 mujeres nulíparas sanas desarrolla una patología placentaria vascular, y tendrá entonces un riesgo 4,5 veces mayor de desarrollar preeclampsia o de tener un recién nacido pequeño para la edad gestacional (10).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Complicaciones de la gestación

Las complicaciones de la gestación relacionadas con la posible modificación temprana de volúmenes gestacionales e índices hemodinámicos placentarios asociadas a insuficiencia placentaria se detallan a continuación:

Retraso del crecimiento intrauterino (CIR)

Entre los principales responsables de la morbimortalidad neonatal, asociados a la alteración de la vascularización placentaria se encuentran el retraso del crecimiento intrauterino (CIR) y la prematuridad, los cuales conllevan secuelas en el desarrollo durante la niñez e incluso en su vida adulta (Hipótesis de Barker). El CIR, que define a aquellos fetos con un peso menor al percentil 3 (o <P5) para una población a una determinada edad gestacional, se considera que se presenta entre el 3 al 10% de los embarazos y ha ido en aumento durante la última década (11).

Se ha asociado a una mayor frecuencia en el desarrollo de enfermedades como hipertensión arterial, diabetes, obesidad, hiperlipidemias, enfermedad renal crónica, entre otras. Dicha asociación se basa en la hipótesis de que la desnutrición fetal induce cambios adaptativos intraútero, con alteración del desarrollo de la vascularización, lo que predispone en la edad adulta a padecer enfermedades vasculares (12).

Se ha descrito una falta de homogeneidad en las placentas y en la vasculatura fetoplacentaria, especialmente en gestaciones que desarrollan CIR, que se demuestra en los hallazgos de zona infartadas en histología postparto (13).

A través de un método microscópico de luz 3D asistido por ordenador que permite el análisis topológico tridimensional de los patrones de ramificación del

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

árbol de vellosidades placentarias, se ha descrito que en placentas de fetos CIR, el ángulo medio de ramificación de las ramas en las posiciones terminales de los árboles vellosos es diferente entre las placentas de fetos CIR y las placentas de gestaciones normales. Además, la tortuosidad media de las ramas de los árboles vellosos en posiciones preterminales también son diferentes. Interpretando dichas diferencias como consecuencias de la adaptación morfológica de árboles vellosos en placentas alteradas, las cuales pueden tener importantes consecuencias para la comprensión de la morfología del árbol de vellosidades placentarias y su influencia en el desarrollo fetal (14) .

Pequeño para edad gestacional (PEG)

Los pequeños para la edad gestacional (PEG), fetos por debajo del P10 pero mayores que el P3 (o >P5 para algunos autores) presentan un riesgo significativamente mayor de mortalidad y morbilidad en comparación con los recién nacidos AEG. Aunque este riesgo aumenta en todas las edades gestacionales, en los lactantes <P5 para el peso al nacer es más alto en gestaciones pretérminos (15).

La histología de placentas que desarrollan un feto PEG y CIR muestra vellosidades placentarias displásicas con sedimentos fibrosos, áreas aumentadas de ateroesclerosis, isquemia e infartos, lo que resulta en una disminución del área de la sección transversal total de los vasos placentarios, disfunción placentaria e hipoxia, con aumento de la resistencia de la circulación fetal, que clínicamente se traduce a bajo peso fetal (16). Schwartz (17) y Plasencia (18), refieren que se observa una alteración de todos los parámetros morfológicos de la placenta obtenida por ecografía 3D en embarazos con recién nacidos PEG, incluyendo el volumen placentario.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Parto prematuro y pretérmino

La OMS considera prematuro a "un bebé nacido vivo antes de que se hayan cumplido las 37 semanas de gestación". En cuanto a diferencias entre parto prematuro y pretérmino, la OMS y la Sociedad Americana de Ginecología y Obstetricia divide los partos pretérminos (por debajo de la semana 37), en tardíos (semanas 34 a 36) y pretérminos precoces (por debajo de la semana 34 de gestación), presentando ambos mayores tasas de morbimortalidad perinatal en comparación con los recién nacidos a término (19).

El parto prematuro es la primera causa de muerte neonatal, siendo el responsable del 27% de las muertes neonatales en el mundo (20) y la segunda causa de muerte en niños menores de 5 años, así como de alteraciones en el desarrollo neurológico del niño generando altos gastos al estado y a la familia. La tasa de prematuridad en España es del 7,4% del total de nacimientos (datos de la OMS 2010), en el mundo es del 11% de forma global y los costes asociados a la prematuridad ascienden a 26 mil millones de dólares anuales en los Estados Unidos (21). En los principales centros de las Islas Canarias la tasa de prematuridad en 2014 fue del 9,6% en el Hospital Universitario de Canarias, 6,7% en el Hospital Universitario Materno Infantil de las Palmas de Gran Canaria y del 9,2% en el Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria (comunicación personal). Se han descrito numerosos factores de riesgo asociados a la prematuridad, socioeconómicos, ginecobstétricos y ambientales, sin embargo, un alto porcentaje de los recién nacidos pretérminos y prematuros no tienen un factor de riesgo determinado, motivo por el cual sigue siendo importante el estudio y la búsqueda de factores predictivos de esta patología.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Se considera que entre un 70-80% de los partos prematuros ocurren de forma espontánea y están relacionados con el inicio de trabajo de parto de forma prematura (40-50%) o con la rotura prematura de membranas (20-30%). El restante 20-30 % es por indicación médica, tanto por compromiso materno como fetal (22). El parto prematuro va de la mano con complicaciones como CIR, PEG y estados hipertensivos del embarazo, siendo en muchas ocasiones consecuencia de estos resultados adversos. En la literatura no hemos encontrado que exista una alteración histológica o morfológica placentaria, específica de la propia disfunción como las ya descritas para CIR, PEG, EHG y PE.

Estados hipertensivos de la gestación

Una gestante se considera hipertensa si su presión arterial es mayor o igual a 140/90 mmHg en dos mediciones consecutivas separadas de 4 a 6 horas.

Los estados hipertensivos de la gestación son causa importante de morbimortalidad materna y fetal, se ha descrito que un 1% de las gestaciones está afecta de hipertensión pregestacional, un 5 a 6% de hipertensión gestacional sin proteinuria y un 1 a 2% de preeclampsia (23).

Los trastornos hipertensivos del embarazo son un término general para denominar el aumento de la presión sanguínea durante el embarazo. Incluye hipertensión inducida por el embarazo (sin proteinuria), preeclampsia (con proteinuria) y eclampsia (preeclampsia con convulsiones), hipertensión gestacional o enfermedad hipertensiva gestacional (EHG), que es la hipertensión que aparece posterior a la semana 20 de gestación y que no presenta criterios de preeclampsia y la hipertensión crónica, aquella

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

hipertensión previa a la gestación, diagnosticada antes del embarazo o antes de las 20 semanas.

La preeclampsia merece mención aparte, ya que es un trastorno progresivo caracterizado por la aparición de hipertensión y proteinuria, o hipertensión y disfunción orgánica, en la segunda mitad del embarazo o posparto, que sobresale por su impacto en la salud materna y neonatal. Las gestaciones que desarrollan PE tienen un mayor riesgo de mortalidad materna y fetal y morbilidad grave, así como de desarrollar enfermedad cardiovascular a futuro (24).

Los estados hipertensivos del embarazo se caracterizan por una disfunción vascular placentaria y materna, que se resuelve después del parto. Su patogenia se comprende parcialmente, y se sabe que está relacionada con alteraciones en la placentación al inicio del embarazo, seguida de inflamación y daño endotelial progresivo, lo que conlleva a la disminución de la perfusión placentaria. Al parecer, una mala adaptación inmunológica del sistema de reconocimiento materno a los alelos fetales paternos es el origen de las alteraciones en el proceso de placentación-invasión del trofoblasto. Esto no ocurre en el embarazo normal porque se desencadena una cascada inmunogénica con factores de crecimiento (VEGF y PlGF) e inmunológicos (células natural killer (NK)), que en las placentaciones afectadas ocurre de forma desordenada, lo cual abre paso a la lesión del endotelio en un medio proinflamatorio. El daño se produce por diferentes vías, por lo que la preeclampsia se considera una enfermedad de patología heterogénea (25).

Existe una correlación entre la presencia de lesiones vasculares uteroplacentarias y preeclampsia (26). La calcificación placentaria de las

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

vellosidades coriónicas es un proceso fisiológico de la maduración de la placenta, sin embargo, en la PE las calcificaciones placentarias hacen su aparición mucho antes como parte de la disfunción placentaria (24).

Una revisión sistemática sobre la histopatología asociada a la PE, concluye que la incidencia de lesiones venosas placentarias y vasculares histopatológicas es de cuatro a siete veces mayor en la PE que en los embarazos normales (27), sin embargo, estas lesiones placentarias no son específicas para su diagnóstico (16).

Orabona y col. 2016 (28), describieron patrones de lesiones en placentas de 177 gestantes que desarrollaron PE, llegaron a la conclusión de que independientemente de la edad gestacional de inicio de la PE podían presentar lesiones tipo infartos macroscópicos, hipoplasia vellositaria distal, arteriolopatía decidual, infartos vellosos, "nudos" en el sincitiotrofoblasto, microcalcificaciones, depósito de fibrina perivenosa y hemorragia placentaria.

Diabetes gestacional

La hiperglucemia es uno de los hallazgos más comunes durante la gestación. El Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE) define la diabetes gestacional como toda diabetes diagnosticada por primera vez durante el embarazo. La Federación Internacional de Diabetes considera que uno de cada 6 nacidos vivos (16,8%) son hijos de mujeres con algún tipo de hiperglucemia durante la gestación. De ellas el 16% se deben a diabetes gestacional, bien sea por diabetes tipo 1 o tipo 2 que precedían al embarazo y el resto, a diabetes diagnosticadas durante la gestación (84% de dichas pacientes).

El embarazo fisiológico se acompaña de resistencia a la insulina, mediada principalmente por la secreción placentaria de hormonas diabetogénicas,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

incluidas la hormona del crecimiento, la hormona liberadora de corticotropina, el lactógeno placentario y la progesterona. Estos y otros cambios metabólicos aseguran que el feto tenga un amplio suministro de nutrientes. La diabetes gestacional se desarrolla durante el embarazo en mujeres cuya función pancreática es insuficiente para superar la resistencia a la insulina asociada al embarazo.

Según los Criterios de a OMS 2006 la diabetes en el embarazo debe ser diagnosticada si se cumplen uno o más de los siguientes criterios:

Glucosa en plasma en ayunas ≥ 7,0 mmol / l (126 mg / dl).

Glucosa en plasma de 2 horas ≥ 11,1 mmol / l (200 mg / dl) después de una dosis oral de 75 g carga de glucosa.

Glucosa plasmática aleatoria ≥ 11,1 mmol / l (200 mg / dl) en presencia de síntomas de diabetes.

Entre las principales consecuencias de la diabetes gestacional se encuentran el aumento de morbilidades maternas y fetales asociadas a mayor tasa de trastornos hipertensivos del embarazo, mayor tasa de parto por cesárea, macrosomía fetal y malformaciones fetales (29). A largo plazo debido a la exposición fetal a la hiperglucemia materna se ha descrito un alto riesgo de obesidad y diabetes para los recién nacidos y, para las madres un mayor riesgo cardiovascular y de desarrollar una diabetes tipo 2 a lo largo de su vida, es aquí donde radica la importancia de su diagnóstico oportuno (FIGO 2015).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

La diabetes materna se ha asociado en particular con macrosomía fetal, según la hipótesis de Pedersen descrita en 1952, la mayor transferencia de glucosa transplacentaria y, por lo tanto, la hiperinsulinemia fetal compensatoria induce el crecimiento fetal.

Estudios histológicos han evidenciado cambios en las características de las estructuras vasculares placentarias de madres diabéticas (Scot M. y col. 2009). En las gestantes diabéticas tipo 1 han descrito placentas anormalmente gruesas y pletóricas, con anormalidades en la maduración vellositaria (30). La DM pregestacional induce alteraciones demostrables en el desarrollo placentario del primer trimestre, con índices de vascularización placentaria y valores de PAPP-A bajos (31). Estos cambios placentarios pueden justificar la mayor incidencia de complicaciones durante la gestación en estas pacientes. Sin embargo, otras series históricas no han detectado diferencias significativas y estudios más recientes continúan difiriendo ya sea por disparidad en la composición placentaria o cambios aislados que incluyen aumentos en el volumen capilar y el área superficial, aumento del área superficial vellosa, aumento de la conductancia difusiva total y aumento del volumen intervelloso y del trofoblasto (Nelson SM y col. 2009).

En las gestaciones que se complican con DG, también se han demostrado cambios patológicos funcionales y estructurales, como el aumento del peso de la placenta y de la incidencia de lesiones placentarias, incluidos los defectos de maduración de las vellosidades y la necrosis fibrinoide. En un meta-análisis se encontró que al comparar los cambios en placentas de madres prediabéticas con madres que desarrollan DG, algunos datos sugieren diferencias en la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

placenta como en el espesor del sincitiotrofoblasto o la membrana basal o la gravedad de las anomalías placentarias (32).

Macrosomía fetal

La macrosomía fetal se define como el crecimiento más allá de un umbral específico, independientemente de la edad gestacional. En los países desarrollados, el umbral más usado es el peso por encima de 4000 - 4500 gramos (9 lb 15 oz). El grande para la edad gestacional se define como un peso al nacer mayor que el percentil 90 para determinada edad gestacional. Sin embargo, se ha sugerido que la definición de feto macrosómico se restrinja a lactantes con peso corporal mayor al percentil 97, ya que esto describe con mayor precisión a los niños con mayor riesgo de morbimortalidad perinatal (Xu H). Otros autores refieren que estos umbrales no son útiles para identificar al feto macrosómico prematuro, ya que no se basan en estadísticas de población, donde el peso normal se define típicamente como entre el percentil 10 y el 90 para la edad gestacional (33).

Se asocia con un mayor riesgo de complicaciones maternas y neonatales como la hemorragia postparto, laceraciones del tracto genital, partos instrumentales, parto por cesárea, asfixia perinatal, muerte neonatal y la distocia de hombro (34). Estudios en madres diabéticas se refieren que la macrosomía fetal es un resultado de la glucemia materna y la transferencia de glucosa transplacentaria excesiva, que modifica la respuesta hormonal fetal, incluida la hiperinsulinemia, asociándose positiva e independiente con el peso al nacer y el peso de la placenta, teniendo también un papel importante distintos factores de crecimiento que se desencadenan e influyen en el desarrollo fetal y placentario (Scot M y col. 2009). En los niños macrosómicos se ha encontrado mayor

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

frecuencia de hipoglucemias neonatales y a largo plazo se ha asociado a una mayor intolerancia a la glucosa y de obesidad (35).

Oligoamnios e Hidramnios

Dentro de la evaluación ecográfica rutinaria se encuentra la valoración del líquido amniótico.

El líquido amniótico (LA) se considera normal cuando una columna máxima vertical (MCV) es superior a 2 cm en todas las edades gestacionales y cuando es inferior a 8 cm por debajo de la semana 20 o a 10 cm a partir de la semana 21. Otra forma de medirlo es a través del índice de líquido amniótico (ILA), que es el valor obtenido a partir de la suma de las máximas columnas verticales de líquido, libre de partes fetales o cordón umbilical, en cada uno de los cuatro cuadrantes que se delimitan por la intersección de dos líneas perpendiculares en el abdomen materno: la línea media longitudinal con la línea transversal media entre la sínfisis púbica y el fondo uterino. El transductor se coloca en posición sagital y lo más perpendicular posible al suelo. Se consideran normales valores de ILA entre 5 y 25 centímetros.

Existe controversia sobre cuál es el mejor método para valorar la cantidad de LA. Mientras que la MCV es más específica, el ILA tiene una mayor sensibilidad para identificar la reducción de LA sin mejorar los resultados en la población general. Por lo tanto, en las gestaciones de bajo riesgo la medición del LA se realizará utilizando la MCV como herramienta de screening. Reservaremos el uso del ILA para las gestaciones con patología asociada como la restricción de crecimiento, la gestación cronológicamente prolongada o la disminución de movimientos fetales.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

El diagnóstico de volumen de líquido amniótico en defecto o exceso se ha asociado a un incremento en el riesgo de muerte fetal (36).

Se conoce por oligoamnios (u oligohidramnios) como la presencia de una MCV < 2 cm, siendo considerado como oligohidramnios severo/anhidramnios cuando sea < 1 cm, o un ILA < 5.

El polihidramnios (o hidramnios) se define como un aumento del volumen de líquido amniótico por encima de los niveles considerados como normales en función de la edad gestacional. Su incidencia varía según los estudios debido a las diferencias en los criterios de diagnóstico, población estudiada (bajo o alto riesgo), grado de polihidramnios considerado (leve, moderado o severo) o la edad gestacional al estudio (pretérmino, término o postérmino), situándose en la población obstétrica general entre el 0.6–1.2% (36).

El pronóstico de la gestación complicada con patología del LA, depende directamente de la causa subyacente que provoca el mismo. Una vez descartadas todas las causas nos encontraremos delante de un oligohidramnios o un hidramnios idiopático, el pronóstico del cual depende de la severidad del mismo y de la edad gestacional de aparición.

El manejo clínico del oligohidramnios depende principalmente de la causa del mismo, así como de la edad gestacional en el momento del diagnóstico. Se asocia a retraso del crecimiento intrauterino, infecciones virales, así como a toma de fármacos (IECAs), malformaciones fetales, entre otros (Guía Clínica Clinic 2014).

Entre las causas de hidramnios encontramos idiopático, malformaciones fetales o alteraciones genéticas, Diabetes Mellitus materna, gestación múltiple, anemia fetal, infecciones virales, entre otros. Clínicamente, en las etapas iniciales es

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

prácticamente asintomático, sobre todo en la primera mitad del embarazo, y la gestante tan sólo percibe un tamaño uterino superior al esperable para la edad de gestación. Cuando el hidramnios es más intenso, y sobre todo al final del segundo trimestre o durante el tercero, se ha asociado a complicaciones obstétricas mayores debido al aumento de la distensión uterina y del volumen de LA. Por tanto, se ha asociado a un aumento de la morbilidad materno fetal por asociarse a amenaza de parto prematuro, síntomas compresivos, compromiso respiratorio materno, rotura prematura de membranas, alteraciones de la posición fetal, prolapso de cordón umbilical y atonía uterina postparto.

Ahora bien, la cuestión es, si la volumetría gestacional y los índices hemodinámicos de la gestación en el primer trimestre está alterada en esas gestaciones que van a desarrollar complicaciones y si constituyen un reflejo de la alteración de la vascularización placentaria a tempranas edades cuando todavía se puede intervenir para evitar el desarrollo de complicaciones que finalmente conllevan a un aumento de la morbimortalidad materna y fetal.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Factores que influyen en la placentación

En las últimas décadas se ha observado un cambio en las características de la población, como la tendencia de retrasar la maternidad, la mayor utilización de técnicas de reproducción asistida y la epidemia de la obesidad, que ha desencadenado cambios en la aparición y el desarrollo de las patologías en las gestantes, actuando como factores de riesgo para la insuficiencia placentaria.

Edad materna avanzada

En países desarrollados la edad materna va en aumento (37), lo que se ha traducido en un aumento en el número de gestantes que se derivan a las consultas de alto riesgo obstétrico. Habitualmente se considera como edad materna avanzada aquellas gestantes de 35 años o más. Se ha estudiado la asociación a malos resultados obstétricos: aborto espontáneo, éxitus perinatal, preeclampsia, enfermedad hipertensiva gestacional, diabetes gestacional (DG), parto prematuro, pequeño y grande para edad gestacional y a cesáreas electivas o de emergencia (38), (39), (40), (41), (42), (43). Sin embargo, dichas afirmaciones resultaban contradictorias ya que entraban en juego diversas características maternas, por lo que Nicolaides y cols. estudiaron estas relaciones, encontrando que la edad materna avanzada ajustándola a otras características maternas y a su historia médica es un factor de riesgo sólo para aborto espontáneo, preeclampsia, pequeño para edad gestacional, diabetes gestacional y cesárea, pero no para muerte fetal, enfermedad hipertensiva gestacional, parto prematuro espontáneo o grande para edad gestacional. La causa de este aumento del riesgo obstétrico en gestantes de 35 años o más parece estar relacionado a una perfusión úteroplacentaria comprometida o

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

deficiente debido a una vascularización materna alterada por la edad y por la mayor probabilidad de coexistencia de enfermedades en estas edades (38). Zalud I y col. (44) demostraron que había una diferencia significativa en el volumen de la vasculatura de las arterias espirales uterinas entre las mujeres más jóvenes y las mayores de 35 años y, que las complicaciones obstétricas podrían estar relacionadas en parte con la disminución del volumen de la vasculatura espiral uterina.

Debido a los cambios sociales globales, las mujeres han decidido retrasar la maternidad, lo que se traduce en una menor tasa de fertilidad. En Europa, la media de edad a la maternidad está en los 28,9 años. Las españolas, después de las italianas, son las que más tarde deciden ser madres. En 2016 la edad media a la maternidad en España fue de 32 años, que se ve compensada por la edad de maternidad de población extranjera, que se encuentra en 29,6 años, siendo las madres españolas 3 años mayores que las extranjeras, con 32,5 años de edad a la maternidad (www.ine.es, Instituto Nacional de Estadística).

En Canarias, la edad media a la maternidad ha aumentado de 29,81 en el año 2000 a 31,55 en 2016 según datos del Instituto Nacional de Estadística apreciándose un incremento en edad en los últimos 20 años (www.ine.es, último informe del Instituto Nacional de Estadística (INE) y ubicándose en la media esperada en España en los últimos años.

Obesidad

El tipo de obesidad se considera un factor de riesgo importante en el desarrollo de la placentación y vascularización uteroplacentaria. En gestantes se determina según el Índice de masa corporal (IMC), relación talla/peso de la paciente al inicio de la gestación. Según la OMS en 2016 alrededor del 13% de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

la población adulta mundial son obesos (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres), esto significa que más de 650 millones de adultos en el mundo eran obesos para ese momento. En Estados Unidos, donde la obesidad ha aumentado en la población general en cifras exponenciales, datos del 2014 (National Center for Health Statistics) informan de un 34,4% de obesidad en mujeres en edad reproductiva. En España, se aprecia una tendencia creciente del número de personas que padecen esta enfermedad, conviertiéndose en el segundo país de Europa con más casos de obesidad y sobrepeso después del Reino Unido. Según un estudio realizado en población adulta en el año 2000, la prevalencia de obesidad era del 14,5%, lo que va de acuerdo con la tendencia mundial de aumento de la tasa de obesidad (45). Según datos a 2014 del Instituto Nacional de Estadística en España hay una tasa de obesidad del 12% a 12,7% en mujeres de 25 a 44 años de edad (www.ine.es).

El Archipiélago Canario tiene el mayor índice de obesidad mórbida del continente europeo según un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En este sentido, el porcentaje de obesos ha crecido un 22% en la última década, estando a la cabeza de España en cuanto a sobrepeso-obesidad infantojuvenil con un 20,6%, así mismo, en cuanto a obesidad en mujeres mayores de 18 años se ha encontrado una prevalencia del 18,6% según la encuesta nacional de salud de 2012. Un estudio realizado en Canarias (Gran Canaria), muestra que para 2008 la tasa de obesidad en gestantes era del 17,1% en las gestaciones controladas (46).

La obesidad materna tiene efectos adversos en la madre y el niño, incluso en su vida adulta, asociándose a diabetes gestacional, preeclampsia, hipertensión gestacional, depresión, parto instrumental y cesárea, infección de la herida

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

quirúrgica, mayor riesgo de parto pretérmino, grande para edad gestacional, malformaciones congénitas y muerte perinatal, así con una mayor estancia hospitalaria (47). En esta patología intervienen múltiples factores endocrinos, metabólicos, vasculares, etc, que también afectan la vascularización y perfusión adecuada en el complejo útero-placenta-feto.

La fisiopatología del aumento de riesgo de resultados adversos perinatales en las gestantes obesas parece depender de múltiples factores metabólicos, inflamatorios y vasculares implicados junto con factores genéticos, hábitos dietéticos inadecuados y falta de actividad física (46). Se considera al tejido adiposo como un órgano endocrino, cuyo exceso de actividad tiene efectos sobre el metabolismo y la vascularización, incluso se ha propuesto como un órgano proinflamatorio. La resistencia a la insulina relacionada con la obesidad y las anomalías en las vías inflamatorias pueden afectar el crecimiento y la función de la placenta y se han relacionado con el desarrollo de preeclampsia (48).

Como ocurre con el TRA, se han descrito cambios epigenéticos, aparentemente inducidos por la exposición fetal a niveles elevados de glucosa, insulina, lípidos y citoquinas inflamatorias que pueden desempeñar un papel en el resultado a largo plazo de la descendencia. Estos efectos en el útero pueden resultar en cambios permanentes o transitorios en la programación metabólica, lo que lleva a resultados de salud adversos en la vida adulta (origen fetal de la teoría de la enfermedad en adultos [hipótesis de Barker]) (12).

Las gestantes obesas y con sobrepeso tienen de 2 a 4 veces mayor riesgo de desarrollar antes, durante y después de la gestación diabetes e hipertensión, comparándolas con gestantes con un peso normal (49). Un metanálisis mostró

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

que las gestantes obesas aumentaban su riesgo de desarrollar preeclampsia el doble por cada 5 unidades de IMC que tenían de más (50). En una revisión sistemática del 2010 de sobrepeso y obesidad materna y riesgo de parto prematuro, las mujeres con sobrepeso y obesas tenían un mayor riesgo de parto prematuro inducido en comparación con las mujeres con IMC normal (riesgo relativo [RR] 1,30, IC del 95%: 1,23 a 1,37, cinco estudios) y el riesgo aumentó con el aumento de peso. La regulación al alza inflamatoria relacionada con la obesidad, así como otros factores (por ejemplo la infección subclínica del tracto genital), aumentan el riesgo de parto extremadamente prematuro (51).

Tratamiento de reproducción asistida

Consecuentemente con este aumento en la edad materna encontramos también una disminución de la fertilidad con aumento de las gestaciones obtenidas por tratamiento de reproducción asistida (TRA), las cuales de por sí se han asociado a un mayor riesgo para la gestación, relacionándolas con parto prematuro, bajo peso al nacer (CIR y PEG), anomalías congénitas y mortalidad perinatal (52), (53). Autores refieren que el riesgo incrementado de CIR en gestaciones obtenidas por TRA, incluso tras donación de óvulos, podría explicarse esencialmente por la asociación entre la edad materna avanzada y la gestación múltiple (54). Para otros, la causa del riesgo obstétrico aparte de las gestaciones múltiples, pueden estar relacionadas a distintos factores coexistentes, la propia causa de la infertilidad, la edad materna, enfermedades coexistentes, así como lo concerniente al propio tratamiento de reproducción asistida (55).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Se han observado diferencias en la vascularización de las gestaciones espontáneas al compararlas con gestaciones obtenidas por FIV y FIV-ICSI (56), sin embargo, el conocimiento del por qué y cómo se producen dichas diferencias está aún en estudio. Autores afirman que las gestaciones obtenidas por TRA tienen índices hemodinámicos placentarios menores que las gestaciones espontáneas, lo que se traduce en una aparente vascularización comprometida que pueden ser explicadas o al menos sugerir que se deban a los cambios íntimos y precoces que ocurren en el trofoblasto temprano (56). Ahora bien, hay múltiples estudios genéticos, que asocian diferencias significativas en las gestaciones obtenidas por TRA, en las que se observan cambios epigenéticos. El cultivo in vitro y la manipulación de embriones se han asociado con un crecimiento fetal aberrante, sin embargo, los mecanismos mediante los cuales los medios de cultivo inducen modificaciones epigenéticas anormales no se conocen, se piensa que los componentes de los medios podrían eliminar o interactuar con metilaciones en el ADN. Otra explicación que se le ha dado es que el tiempo de desarrollo embrionario se ve perturbado por los medios sintéticos y que esto interfiere con la reprogramación epigenética y la expresión génica. El efecto de la impresión aberrante durante el desarrollo de la preimplantación puede tener varias consecuencias. Teniendo en cuenta la función esencial de los genes impresos en el crecimiento embrionario, esto puede conducir a la detención y muerte del desarrollo embrionario, retraso del crecimiento fetal o incluso macrosomía fetal (57).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Diagnóstico de complicaciones de la gestación

Existen limitaciones para valorar la vascularización placentaria y su funcionalidad con métodos no invasivos por el pequeño tamaño del vaso terminal placentario y la complejidad de su arquitectura. La utilización de medios de contraste está contraindicada durante la gestación. La ecografía Doppler y los biomarcadores séricos maternos de la función placentaria como el factor de crecimiento placentario (PlGF), la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana (b-hCG) o la proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) se han utilizado para investigar la placentación anormal (58).

Marcadores Bioquímicos

Los marcadores bioquímicos más estudiados han sido la alfafetoproteína (AFP) en el segundo trimestre, la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana (b-hCG) en el primer y segundo trimestre y la Proteína Plasmática Asociada al Embarazo (PAPP-A) en el primer trimestre (59). Históricamente se empleó la alfafetoproteína sérica materna elevada en el segundo trimestre como marcador de muerte fetal intraútero, prematuridad o bajo peso al nacimiento (60) y posteriormente, se han ido buscando otros marcadores para identificar e intervenir en gestaciones con riesgo de resultados adversos.

Estos marcadores pueden ser, de forma oportunista, los empleados para la detección de aneuploidías, al tratarse de un test rutinario del primer trimestre. Los niveles maternos de la b-hCG y de la PAPP-A durante el primer trimestre se emplean para el cribado de síndrome de Down, pero también se sabe que los niveles en percentiles inferiores de estos marcadores se han relacionado con el desarrollo posterior de complicaciones obstétricas como retraso del

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

crecimiento intrauterino, preeclampsia, aborto espontáneo y parto prematuro (61). Con respecto al desprendimiento prematuro de placenta los resultados no han sido concluyentes (62).

Walton y col. demostraron que niveles séricos elevados de b-hCG en el segundo trimestre se asocian débilmente con resultados adversos de la gestación como éxitus perinatal y con alteraciones de la placentación, enfermedad hipertensiva gestacional y parto pretérmino.

Niveles bajos de b-hCG en el primer trimestre, en ausencia de alteraciones cromosómicas fetales, se han relacionado con fetos pequeños para la edad gestacional y abortos (61). La fisiopatología exacta de estas alteraciones en los niveles de b-hCG se desconoce, aunque hay estudios que indican que la hipoxia en el citotrofoblasto (secundaria a una proliferación capilar anormal) produce un incremento en la producción de b-hCG (63).

Los niveles bajos de PAPP-A en suero materno se han asociado con una reducción significativa del volumen de la placenta y su vascularización, así como en patologías asociadas con la alteración de la función placentaria como son la preeclampsia y el retraso del crecimiento intrauterino. Así pues, existen estudios que en ausencia de aneuploidía fetal relacionan niveles bajos de PAPP-A con CIR, estados hipertensivos del embarazo, parto pretérmino, abortos y muerte fetal intraútero (64). En 2015 nuestro grupo ha estudiado una cohorte de pacientes del Hospital Universitario de Canarias y demostró que los niveles bajos de marcadores séricos se asocian significativamente con resultados adversos de la gestación (65). La elevación de este marcador durante el primer trimestre no se ha asociado a resultados obstétricos adversos (59), (66).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Ecografía obstétrica

La ecografía prenatal es reconocida como una técnica precisa para determinar la edad gestacional, el número de fetos, la actividad cardíaca fetal y la ubicación de la placenta. Permite en manos expertas identificar anomalías estructurales congénitas y anomalías significativas en el crecimiento y desarrollo fetal. Sin embargo, si todas las gestantes deben someterse a un cribado por ecografía y si dicho cribado mejora el resultado del embarazo sigue siendo controvertido. Se ha estudiado si su uso rutinario en todos los embarazos podría ayudar a la detección de aquellas patologías que ocurren en pacientes sin factores de riesgo y en condiciones fetales que no se puedan detectar mediante el examen clínico, con la finalidad de permitir un control prenatal óptimo y mejorar los resultados tanto para la madre como para el feto. Si se compara el uso rutinario de la ecografía con su uso en pacientes seleccionadas, parece mejorar la estimación de la edad gestacional, la identificación de gestación múltiple y la identificación de anomalías congénitas. Sin embargo, el beneficio de dicho examen ecográfico prenatal en los resultados neonatales sigue sin haber sido probado (67).

El primer trimestre, este "período entre las 11 y 14 semanas representa la ventana gestacional más temprana y eficiente para detectar la gran mayoría de problemas maternos y/o fetales". Es por ello que el cribado de cromosomopatía brinda la valiosa oportunidad para captar a la paciente y aplicar herramientas para la detección precoz de complicaciones. Es aquí donde toma importancia la incorporación del reciente modelo de "inversión de la pirámide de control antenatal" (a la práctica clínica habitual, en el que el cuidado prenatal debe hacerse de forma más exaustiva en el primer trimestre de la gestación con la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

intención de preveer y actuar de forma temprana en posibles complicaciones, individualizando la atención prenatal y no al revés como se ha venido haciendo durante años, dándole la mayor importancia al segundo-tercer trimestre de la gestación cuando ya es tarde para trabajar en la prevención de la aparición de la complicación (68).

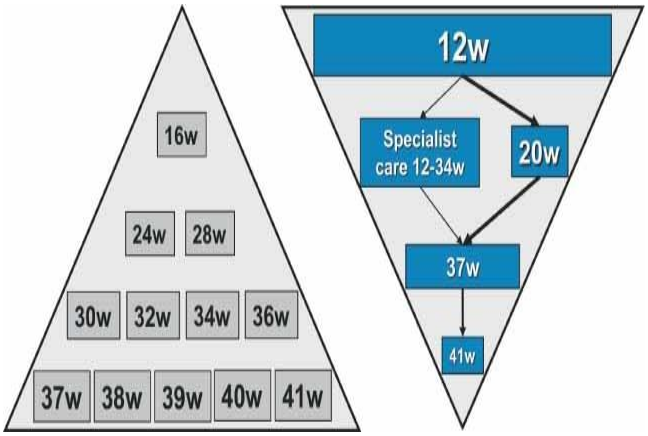


Figura 2: Pirámide del cuidado prenatal: pasado (izquierda) y futuro (derecha). Nicolaides, Prenat Diagn 2011.

Ecografía del primer trimestre. Cribado de Aneuploidías

En los años noventa el Profesor Nicolaides (http://www.fetalmedicine.com), introdujo el cribado de aneuploidías mediante la combinación de la edad materna y el grosor de la translucencia nucal fetal (TN) a las 11–13+6 semanas de gestación. El acúmulo de líquido nucal en la trisomía 21 había sido previamente descrito (69), resultando ser el mejor marcador ecográfico de las aneuploidías fetales más comunes. Este método ha demostrado ser capaz de identificar alrededor del 75% de los fetos afectados con una tasa de falsos positivos de aproximadamente el 5%.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Posteriormente, la edad materna se ha combinado con la TN y los marcadores séricos para identificar en el primer trimestre al 85–90% de los fetos afectados. La longitud cráneo-rabadilla mínima para poder realizar el cribado es de 45 mm y la máxima de 84 mm (70). La TN debe ser medida utilizando los criterios de la Fetal Medicine Foundation (www.fetalmedicine.com). Para ello debe realizarse un corte sagital y medio embrionario, y preferentemente el embrión debe hallarse en posición horizontal en referencia a la pantalla del ecógrafo. La ampliación de la imagen debe ser suficiente para que en la pantalla se visualice la cabeza y el tórax del embrión. La medición de la TN solo puede realizarse estando el embrión en posición neutra (ni en hiperflexión, ni en hiperextensión). Debe medirse toda la zona econegativa, distinguiendo la piel de las membranas amnióticas. Los calipers serán colocados midiendo solo la zona econegativa de máximo grosor.

Se recomienda que la ecografía del primer trimestre incluya una primera valoración morfológica básica del embrión que incluya cabeza, tronco y extremidades, a pesar de que la ecografía de las 20 semanas siga siendo la ecografía básica para el cribado de las anomalías morfológicas fetales. La ecografía morfológica de la semana 20 o ecografía selectiva, debe ser realizada siguiendo los criterios de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia SEGO (https://sego.es/GAP_SEGO).

Ecografía Doppler de las Arterias Uterinas

La herramienta utilizada hasta el momento para valorar la vascularización materna durante el embarazo es la ecografía Doppler de arterias uterinas, siendo el método ecográfico en dos dimensiones que brinda información relativamente temprana sobre la alteración de la invasión del trofoblasto. La

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

medición de la velocimetría Doppler de la arteria uterina es un método diagnóstico no invasivo que utiliza sonido de alta frecuencia para estudiar el flujo sanguíneo y que ha resultado ser útil para evaluar la circulación útero placentaria. La impedancia al flujo en las arterias uterinas normalmente disminuye a medida que progresa el embarazo. El fracaso de una invasión adecuada del trofoblasto y la remodelación de las arterias espirales maternas se caracteriza por una circulación uterina persistente a alta presión y una mayor resistencia al flujo sanguíneo. Esta perturbación se muestra en la ecografía Doppler de las arterias uterinas como la elevación del Índice de Pulsatilidad (IP) y por la presencia de una incisura diastólica en la forma de onda de velocidad de flujo uterino llamada 'muesca o notch'. Los índices de resistencia elevados y / o la muesca persistente de la arteria uterina indican un flujo sanguíneo reducido en el compartimiento materno de la placenta y se han asociado con el desarrollo de preeclampsia, restricción del crecimiento fetal y muerte perinatal. Esta alteración se traduce en una reducción del flujo sanguíneo placentario, que conduce a hipoxia, produciendo el aumento de la presión arterial materna y en el feto alteración del crecimiento (71).

El índice de pulsatilidad (IP) de las uterinas elevado predice entonces el desarrollo de complicaciones de la gestación como preeclampsia, alteraciones en el crecimiento fetal, desprendimiento prematuro de placenta y enfermedad hipertensiva gestacional. El Doppler de las arterias uterinas en el primer y en el segundo trimestre tienen una sensibilidad similar para la predicción de preeclampsia (72), sin embargo, el segundo trimestre es tarde para que la paciente y la gestación se beneficien de una acción terapéutica. La tasa de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

falsos positivos de esta prueba es alta, lo que lleva a una ansiedad excesiva de la paciente y al aumento de los costes de la atención médica.

Hay autores que defienden que un aumento en el índice de pulsatilidad de las uterinas con notch protodiastólico es el mejor predictor de preeclampsia (con una odds ratio de 21 en pacientes de alto riesgo y de 7,5 en pacientes de bajo riesgo), igualmente como predictor de CIR (odds ratio de 9,1 en leves y de 14,6 en severos) en pacientes de bajo riesgo (73). A pesar de los estudios realizados hasta el momento, se necesita más investigación antes de recomendar la detección con Doppler de la arteria uterina en el primer trimestre en la práctica clínica habitual (72), (64).

Ecografía Doppler de la Arteria umbilical

La ecografía Doppler de vasos uteroplacentarios, umbilicales y fetales proporciona información importante sobre la hemodinámica del área vascular a estudio. Se han establecido valores de referencia relacionados con la edad gestacional para la arteria uterina materna, la arteria umbilical, la aorta fetal y las arterias cerebrales, renales y femorales fetales.

La velocimetría Doppler de la circulación fetal se utiliza para evaluar la impedancia vascular, especialmente en el contexto de una posible restricción del crecimiento intrauterino (CIR).

En fetos con CIR y fetos que desarrollan distress intrauterino, la forma de onda de la velocidad de la arteria umbilical cambia de forma típica: la velocidad diastólica de la forma de onda disminuye y finalmente desaparece. El flujo telediastólico ausente o inverso está asociado con un alto riesgo de muerte intrauterina y resultado perinatal adverso (74). El estudio de la Ecografía Doppler fetal en gestantes de bajo riesgo no ha encontrado beneficios

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

maternos ni fetales, lo que contrasta con el beneficio comprobado en los embarazos de alto riesgo (WFUMB/ISUOG), descartando de esta forma su uso como herramienta de detección precoz en mujeres sin factores de riesgo (NICE guidelines). En una población preseleccionada de embarazos de alto riesgo, especialmente embarazos con fetos PEG, el método tiene un alto valor predictivo con respecto al diagnóstico del compromiso fetal y se puede utilizar para controlar la salud del feto. Los estudios de seguimiento mostraron una asociación entre el flujo sanguíneo fetal y/o umbilical intrauterino anormal y el deterioro posterior del neurodesarrollo posnatal. La velocimetría Doppler de la arteria umbilical aplicada en el tratamiento de embarazos de alto riesgo mejora el resultado perinatal y, por lo tanto, puede considerarse un método clínico de vigilancia fetal (75).

Al combinar los distintos métodos, se ha encontrado una asociación significativa entre el IP de la arteria uterina y la PAPP-A en el primer trimestre, pero la tasa de detección temprana de PE no mejoró con la inclusión del marcador. Spencer y col. combinaron marcadores del primer trimestre con resultados de Doppler de arterias uterinas en el segundo trimestre, encontrando que la tasa de detección de PE era del 14% para la combinación de PAPP-A y Doppler de AU. Sin embargo, Dane y col. 2010, compararon marcadores bioquímicos del primer trimestre con Doppler de AU, encontrando una mejoría de la sensibilidad de la PAPP-A sola a un 55%, para IP de AU sola un 62,1% y la sensibilidad para predecir EHG combinándolo con el Doppler de AU un 62,8% (25,7% para una PAPP-A baja vs. 51,4% para Doppler anormal).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Volumetría Tridimensional e índices hemodinámicos placentarios

Hasta hace pocos años, la única manera de valorar el flujo placentario era el estudio de la arteria umbilical, mediante el Doppler convencional, dejando de lado el estudio de la función de las pequeñas arterias y la microvasculatura placentaria. El empleo de volúmenes tridimensionales y de índices hemodinámicos permite medir el volumen de estructuras fetales, placentarias y amnióticas, que podrían estar alteradas de forma precoz en gestaciones en el primer trimestre como marcadores de complicaciones de una forma fácilmente reproducible, sencilla y fiable (76), (77). El power Doppler combinado con la ecografía 3-D han sido estudiados y validados en cuanto a su uso y reproducibilidad, ofreciéndonos el conocimiento de la unidad fetoplacentaria de una forma más objetiva, con una sensibilidad suficiente para detectar los vasos sanguíneos más pequeños con menor velocidad de flujo y para obtener mapas de flujo sanguíneo de todo el parénquima placentario (78), (79), (80), (81). Hay una excelente reproducibilidad intra e interobservador de los índices vasculares, por tanto la ecografía tridimensional del primer trimestre es una herramienta reproducible para el estudio sistemático de la vascularización placentaria (82). A pesar de lo estudiado hasta el momento, la disponibilidad de marcadores de imágenes en tiempo real para la evaluación de la vascularización y función in vivo, uterina y placentaria precoz, sigue siendo limitada y controvertida (83), (76).

Se ha demostrado que las características de la placenta mediante volumetría en el primer trimestre son predictoras de las características de la placenta al término de la gestación, mediante la correlación de volúmenes placentarios con

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

las placentas en el postparto, pudiendo predecir de esta forma también su función y resultados obstétricos adversos (17). Todo volumen obtenido tridimensional está medido en unidades «vóxel», la más pequeña unidad de volumen.

Para determinar si una placenta es relativamente pequeña o grande para un feto y como la placenta depende de la longitud cráneo-nalgas (CRL) fetal, Hafner y col. (84) determinaron un cociente entre el volumen placentario y el CRL, denominado cociente placentario (PQ). Metzenbauer y col. (85) concluyeron que el cociente PQ representa un método simple con el que controlar la placenta en diferentes edades gestacionales y tanto PV y PQ no muestran dependencia de edad materna, paridad, IMC o tabaquismo (84).

La hemodinamia placentaria puede ser evaluada a través de la utilización del programa VOCAL (4D View® Version 10.x, GE Healthcare, Austria), que permite cuantificar la vascularización placentaria mediante el cálculo de índices de vascularización (IV), índices de flujo (IF) e índices de flujo de vascularización (IVF). Sin embargo, la interpretación de su significado y los resultados con respecto a su reproducibilidad son contradictorios (26). Tabla 1.

El índice de vascularización (IV) mide la relación entre vóxeles en color (que representan vasos), y vóxeles totales (que representan tejido), indicando el número de vasos dentro de la región de interés. El objetivo del IV es expresar la presencia de vasos sanguíneos en la placenta, se expresa como un porcentaje del volumen de la placenta y por tanto, constituye la densidad vascular (18).

El índice de flujo (IF) es la señal de intensidad media del power Doppler color en los vóxeles color dentro de la placenta, en una escala de 0 a 100.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Representa el promedio de la intensidad del flujo sanguíneo dentro de los vasos.

El índice de flujo de vascularización (IVF) se expresa en una escala de 0 a 100. Es una relación matemática entre multiplicar IV por IF y dividir el resultado por 100.000.000. 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 (56).

Tabla 1. Definición de índices hemodinámicos placentarios.

Índice hemodinámico	Unidad de medida	Definición	Representa
Índice de vascularización (IV)	Porcentaje (%)	Indica el número de vasos dentro de la región de interés. Mide la relación entre vóxeles color (vasos) y vóxeles totales.	**Densidad vascular**
Índice de flujo (IF)	Escala de 0 a 100	Indica la señal de intensidad media del power Doppler color en los vóxeles color dentro de la placenta.	**Intensidad del flujo sanguíneo**
Índice de vascularización flujo (IVF)	Escala de 0 a 100	Indica el valor color promedio de todos los vóxeles.	**Perfusión tisular**

De todos los índices el IF es el que menos variaciones presenta a la hora de su medición y, aparentemente es el más fiable por su menor dispersión (76), (86). El IF como se ha mencionado representa de una forma semicuantitativa la intensidad del flujo Doppler placentario y depende no solo del flujo sino también de la perfusión. El IV al representar el porcentaje Doppler color (vascularización) por volumen placentario, depende de aspectos como el

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

grosor de la placenta, la densidad vascular, el calibre del vaso. Pudiendo explicar los valores tan dispersos para gestantes a una misma edad gestacional. El IVF, al depender parcialmente del IV puede verse afectado de igual manera. Guiot y col. estudiaron la variabilidad de los índices placentarios en el segundo y tercer trimestre, midiendo la variabilidad intraplacentaria en cinco sitios distintos de cada placenta, IV e IVF mostraron alta variabilidad, particularmente en placentas de fetos CIR, mientras que la variabilidad del IF fue relativamente baja (13). En las placentas del grupo de desarrollo normal los índices tuvieron mayor variabilidad, siempre siendo mayores para IV e IVF, a partir de lo cual dedujeron que el IF es el índice más confiable en placentas normales y de fetos que desarrollan CIR. Concluyeron que IF identifica los casos más graves de deterioro de la placenta y parece ser el índice más estable debido a su baja variabilidad intraplacentaria.

Otro valor que se obtiene tras la realización del Histograma mediante volumetría 3D es el MG, del término en inglés “mean grey”, escala de grises o media de grises, el cual representa la cuantificación de la ecogenicidad de la placenta. Se expresa como un porcentaje, con un valor mínimo que es 0 (menos ecogénico, más oscuro) y el valor máximo es 100 (más ecogénico, más brillante) (87).

Se han estudiado los posibles factores que influyen en los volúmenes e índices hemodinámicos placentarios. La edad materna influye en el volumen vascular uterino y la paridad en los índices de vascularización placentarios, apreciándose índices bajos a medida que aumenta la edad materna e índices mayores en multíparas (88).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Volúmenes de la gestación e índices hemodinámicos placentarios como predictores de complicaciones de la gestación.

Se ha demostrado que las características de la placenta mediante volumetría en el primer trimestre son predictoras de las características de la placenta al término de la gestación, mediante la correlación de volúmenes placentarios con las placentas en el postparto, pudiendo predecir de esta forma también su función y resultados obstétricos adversos (17). Sin embargo, destacan entre la bibliografía estudios negativos, como el de Hannaford y col. (89) quienes refieren que no se logra una mejora significativa en la predicción de resultados adversos con la adición de los volúmenes e índices hemodinámicos.

Volumetría e índices hemodinámicos y predicción de CIR y PEG

Smith (1998) fue el primero en informar acerca de la relación entre las mediciones fetales del primer trimestre por ecografía bidimensional en relación con un mayor riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer o de pequeños para la edad gestacional (PEG) (62). Más adelante, otros estudios confirmaron una relación entre el crecimiento lento en el primer trimestre y el bajo peso al nacer (90). Un crecimiento fetal por debajo del percentil 20 en el primer trimestre se asocia con un mayor riesgo de resultados adversos como el parto prematuro, PEG y bajo peso al nacer (91).

El desarrollo intrauterino se puede evaluar a través de la utilización de la ecografía 3D y el power Doppler 3D (5), (76), (92).

Nicolaides en 2011 publicó un modelo predictor de CIR en el que toma en cuenta factores biofísicos y bioquímicos maternos y placentarios,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

correlacionando datos como peso materno, marcadores bioquímicos e IP de las arterias uterinas (68). Basgul en 2010 refiere que puede resultar útil en la predicción del CIR tanto el volumen placentario como los índices de vascularización alterados (93). Entre los índices de vascularización, los que parecen predecirlo mejor son el IV y el IVF (Pomorski 2011). También han descrito que niveles de PAPP-A bajos se asocian a índices de vascularización placentarios alterados y éstos a CIR (92), (91). Sin embargo, en 2014 Rosner (94) y col. concluyeron que no existen diferencias significativas en los índices hemodinámicos para la predicción de CIR.

Bozkurt (93) y col., investigaron la relación entre volumen placentario e índices de vascularización con resultados obstétricos como predictores de alteraciones del crecimiento fetal (CIR y PEG), encontrando relación significativa entre el volumen placentario y el peso fetal, pudiendo predecir los pequeños y grandes para edad gestacional: a medida que disminuía el volumen placentario aumentaba el número de CIR. Basgul (93) y col. 2010 refieren que puede resultar útil en la predicción del CIR tanto el volumen placentario como los índices de vascularización alterados. Los índices obtenidos por ecografía 3D power Doppler fueron significativamente bajos en las gestaciones complicadas con CIR en comparación con gestaciones normales (95), (96). Pomorski y col. (97) sugieren que el IV y el IVF son los mejores parámetros para identificar gestaciones con potencial de desarrollar CIR. Otros trabajos observaron que no existen diferencias en los volúmenes de gestantes con CIR en comparación con gestantes con desarrollo normal de la gestación (94).

Rizzo y col. (98) correlacionaron volúmenes e índices hemodinámicos con niveles de PAPP-A, concluyendo que niveles de PAPP-A bajos se asocian a

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

placentas más pequeñas y a índices de vascularización placentarios alterados y estos a CIR y a otros resultados perinatales adversos, así mismo, dichas gestaciones con niveles bajos de PAPP-A presentan diferencias en la vascularización placentaria en el primer trimestre a nivel histológico. La diferencia del número de vasos fetales en la sección de la vellosidad corial resultó significativa al relacionarla con los índices vasculares placentarios, lo que sugiere la posibilidad de identificar a través de los volúmenes e índices hemodinámicos aquellas gestaciones de riesgo para desarrollar CIR (99).

González-González y col. (18), al estudiar el volumen placentario y los índices hemodinámicos del primer trimestre en 988 gestantes para la predicción de CIR, concluyen que la inclusión del volumen de placenta o índices vasculares en modelos combinados para la predicción temprana de CIR mejoraron su eficacia. Sin embargo, la sensibilidad de estos modelos es demasiado baja para ser considerados útiles en la práctica clínica.

Ting Yuang y col. (16) estudiaron 254 gestantes en el tercer trimestre, demostrando en su muestra que los recién nacidos que fueron diagnosticados con PEG tenían un IV prenatal significativamente más bajo y un IP de arteria umbilical mayor que las gestaciones sin complicaciones.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Tabla 2. Estudios de volumen placentario e índices vasculares como predictores de CIR y/o PEG.

CIR y PEG	Muestra	Volumen o índice hemodinámico
Farina y col. 2015. Revisión sistemática de 7 estudios	I trimestre n=788 controles n=82 PEG III trimestre n=169 controles n=80 CIR	No diferencias entre índices y volúmenes en el primer trimestre. Índices bajos en el tercer trimestre. Sensibilidad de 32,5%; 53,8% y 51% para cada índice.
Gonzalez-Gonzalez NL y col. 2017	I trimestre n=193 CIR n=795 controles.	Diferencias en Índices vasculares con una Sensibilidad del 30,1% y para el Volumen placentario del 33,7%.
Hafner y col. 2013	I trimestre n=423 gestantes n=41 PEG + CIR	Existe diferencias en el IV del lecho placentario. Sensibilidad/Especificidad: PEG: 66,2/90,8% CIR: 14,5/91,1% También hubo diferencias del Volumen placentario con S y E de 19,5/92,25.
Molnar y col. 2014	II y III trimestre n=151 controles n=52 con RCIU.	Encontraron Índices vasculares bajos en CIR en el segundo y tercer trimestre.
Pomorski y col. 2012	II y III trimestre. n=100 controles n=20 CIR	Encontraron diferencias en IV e IVF. Predicen CIR con una S del 60-70% y E del 80% en el segundo y tercer trimestre.
Yigiter y col. 2011 y 2009	I trimestre N=310	Volumen placentario e índices alterados predicen CIR.
Rizzo y col. 2009	I trimestre N=84 gestantes con niveles de PAPP-A bajos.	Encontraron diferencias en Índices vasculares que se correlacionan con CIR. El volumen placentario no se correlaciona.
Rosner y col. 2014	I trimestre n=526 n=63 PEG + CIR.	No encontraron diferencias significativas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por: DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA* Fecha: 17/05/2018 21:30:53

Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA* 17/05/2018 21:46:44

Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA* 18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Volumetría e índices y predicción de Estados Hipertensivos de la Gestación

Hafner y col. (100) afirman que los índices de vascularización bajos son buenos predictores de enfermedad hipertensiva gestacional y preeclampsia, teniendo una alta sensibilidad para su detección y posteriormente en 2013 refieren que son superiores que los marcadores bioquímicos del primer trimestre e igual que la medida de la arteria uterina en el segundo trimestre (95). Basgul y col. (101), estudiaron 310 gestantes en el primer trimestre, con la intención de correlacionar volúmenes placentarios e índices de vascularización, pulsatilidad de arterias uterinas y parámetros bioquímicos como predictores de gestaciones de alto riesgo, encontrando correlación entre volumen placentario y marcadores bioquímicos y que el índice de pulsatilidad de las uterinas elevado es predictor del desarrollo de PE y de alteraciones del crecimiento fetal, así como desprendimiento prematuro de placenta y EHG. Marwan (80)y col. 2011, concluyeron que sólo el IV parece predecir la EHG (80).

Neto y Ramos en 2016 sugieren que la evaluación power Doppler 3D placentaria y los índices vasculares placentarios en el segundo trimestre tienen el potencial de detectar mujeres en riesgo de desarrollo de Preeclampsia, no así los del primer trimestre (102).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Tabla 3. Estudios de volumen placentario e índices vasculares como predictores de EHG y /o PE.

Autor/año	Muestra EHG y/o PE	Volumen o índice hemodinámico
Hafner y col. 2013 (REF)	I trimestre N=423 casos n= 22 EHG + PE	Sensibilidad/Especificidad de IV: EHG: 30,8 / 90,1% PE: 51,6 / 90,6%
Hashish y col. 2014	I trimestre N=100 de los que: n=50 factores de riesgo n= 50 controles.	Sensibilidad /Especificidad para PE: VP: 84,2 / 60,3% IV: 66,3 / 94,7% IF: 70,7 / 95,8% IVF: 70,6 / 86%
Hannaford y col. 2015	I trimestre N=1200 n=570 PE n= 10 PE precoz	No encontraron diferencias en los índices del lecho placentario vs de toda la placenta de las gestaciones que desarrollaron PE y las que no lo hicieron.
Neto RM y Ramos JG 2016	I y II trimestre N=96	No hubo diferencias en el primer trimestre. IV, IF, IVF disminuidos en el II trimestre en PE.
Plasencia W y col. 2015	I trimestre N=988 n= 84 PE n=904 controles	VP e índices hemodinámicos bajos en PE. IP de la arteria uterina más alta y niveles más bajos de PAPP-A en el primer trimestre.
Marwan O. y col. 2011	I trimestre N=208 n=8 PE + PEG. n=17 PE ó PEG.	VP no es predictor de EHG o PEG. IV predice PE
Odibo y col. 2011	I trimestre N=388 n=30 PE n=37 EHG n=31 PEG	IV e IVF bajos en PE. VP no diferencias.
Dar y col. 2010	I trimestre N= 297 n=253 controles n= 24 PE	En un modelo multivariante consiguió un 20-30% de sensibilidad de los índices para detectar PE.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por: DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON Fecha: 17/05/2018 21:30:53
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez 17/05/2018 21:46:44
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Laura Vallejo Torres 18/05/2018 10:04:30
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Volumetría e índices y predicción de Parto Prematuro

Para la predicción de parto prematuro se ha encontrado una correlación positiva entre volumen fetal y edad gestacional al nacimiento (utilizando un límite de volumen de 9.0 mm3 para este parámetro con una sensibilidad y valor predictivo negativo del 100%) así como con el peso al nacer y la longitud al nacimiento (103).

La ecografía bidimensional y volumetría del fémur en el segundo trimestre se ha relacionado con CIR y parto pretérmino, definiendo como fémur corto aquel que está por debajo del percentil 10, con una predicción del parto pretérmino con una odds Ratio de 1,8 como valor predictivo positivo y un riesgo mayor de hasta 3 veces para CIR (104).

Volumetría e índices y predicción de Diabetes Gestacional

En cuanto a la predicción en el primer trimestre de la diabetes gestacional (DG), se ha descrito como marcador ecográfico predictor la reducción de la vascularización placentaria (104). Hasta el momento existe una calculadora de riesgo en la que se combinan factores maternos como edad y peso con marcadores bioquímicos en la semana 11 a 13 de gestación (70). Basándose en que el riesgo de DG aumenta con la edad y el índice de masa corporal, siendo más alto en mujeres asiáticas y en DG en gestaciones anteriores o aquellas con pesos de recién nacido sobre el percentil 90. En Diabetes gestacional se ha descrito una reducción significativa de los índices de vascularización placentaria y que podrían considerarse como marcadores ecográficos predictores del desarrollo de esta entidad en el segundo y tercer trimestre (105), así como en la diabetes pregestacional también se han descrito índices vasculares disminuidos (31) con volumen placentario aumentado (106).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Sin embargo, en series más pequeñas no han encontrado diferencias significativas en índices y volúmenes placentarios (107).

Tabla 4. Estudios de volumen placentario e índices vasculares en Diabetes pregestacional y DG.

Diabetes pregestacional y DG	Muestra	Volumen o índice hemodinámico
Surányi y col. 2013	II y III trimestre N=212 gestantes n=43 diabéticas pre-gestacionales n=56 DG. n=113 controles	Índices bajos podrían ser un marcador ecográfico de DG. No diferencias en VP
Gonzalez-Gonzalez NL y col. 2014	I trimestre N=163 n=69 diabéticas pregestacionales 94 controles	Índices bajos en diabéticas pregestacionales.
Magd E. y col. 2017	I trimestre n=23 diabéticas pregestacionales n=23 sanas	No encontraron diferencias.
Rizzo y col. 2012	I trimestre n=32 diabéticas pregestacionales	VP aumentado en diabéticas pregestacionales.

VP (volumen placentario), N y n (muestra).

Los estudios anteriormente publicados muestran resultados no concluyentes y controvertidos. Al revisar la literatura, se aprecia una diversidad en los hallazgos de los distintos estudios que intentan mejorar la detección precoz de las complicaciones obstétricas a partir de datos obtenidos en el primer trimestre de la gestación y particularmente aquellos que incluyen datos volumétricos del primer trimestre.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Estudio de Evaluación Económica

Los estudios de evaluación económica tienen por objetivo comparar los costes y resultados en salud de un programa (o tecnología sanitaria) con otras alternativas de comparación o referencia (108). Un estudio de evaluación económica de la ecografía tridimensional tendría como objetivo principal obtener costes y resultados en salud, aportando conocimiento para informar a la gestante y/o para generar un cambio a través de la toma de decisiones de aquellos que tienen la responsabilidad económica de un Centro, Sistema, Servicio u Organización, tomando en cuenta a las gestantes, y sus consecuencias a nivel personal, familiar y social.

En los análisis económicos los costes se relacionan con la utilización de recursos. Se describen tres tipos de costes, los directos son los que se desprenden de la variable que se estudia (material, tiempo, personal, transporte, etc) para ser llevada a cabo, los indirectos que son consecuencia de la afectación de la productividad, y los intangibles, se refieren al estrés, sufrimiento o dolor causado por una enfermedad o diagnóstico, que son los más difíciles de cuantificar y expresar en un estudio económico.

La medición de los costes en evaluación económica se hace en tres etapas:

- La identificación de los recursos necesarios para llevar a cabo la actividad, tecnología o prueba a realizar, en la que interviene la perspectiva del que realiza el estudio y de ello va a depender la amplitud de lo que va a abarcar el estudio de coste. Dicha perspectiva puede ser la del financiador, del sistema sanitario, de las familias afectadas o de la sociedad, entre otras. Así mismo se debe identificar en esta etapa los costes que no deben ser incluidos.
- La segunda etapa es la de medición, donde se estiman los recursos en

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

unidades naturales; pueden ser recogidos de forma retrospectiva, prospectiva o datos individuales con cuestionarios aplicados sobre la población a estudio.

➢ La valoración es la última etapa en la que se aplica a los recursos identificados y medidos un coste unitario en términos monetarios. La dificultad de esta etapa viene dada porque hay recursos que no tienen un valor en sí en el mercado, o son difíciles de aplicarles un valor unitario, o no suelen ser remunerados. Para estudiar la valoración en términos monetarios del tiempo empleado por el paciente para recibir el tratamiento, así como las pérdidas de productividad debido a su condición, se suele aplicar el salario medio de un individuo con las características del individuo que forma parte del estudio.

Las complicaciones de la gestación representan un gasto sanitario importante tanto para el Sistema como para las familias. La aplicación de herramientas para su predicción también suponen un gasto sanitario, ya que además del coste de la prueba a aplicar, al determinar un mayor riesgo en la gestante, se necesitaría un seguimiento más exhaustivo, con aumento en el número de consultas prenatales, ecografías, pruebas de laboratorio, monitorización fetal, ingresos, absentismo laboral y bajas por enfermedad, además de estrés psicológico.

No se ha estudiado si predecir un resultado adverso desde el primer trimestre de la gestación mediante ecografía tridimensional compensaría el gasto difícilmente calculable para evitar resultados adversos como CIR, PEG, EHG, DG, entre otros, que a su vez al presentarse generan mayores gastos hospitalarios, cuidados perinatales y de seguimiento en la infancia, incremento de las consultas, gastos en rehabilitación, etc, así como su influencia en la economía y dinámica familiar.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Ecografía Tridimensional y costes

No se cuenta con estudios que aporten datos para considerar la ecografía tridimensional y power Doppler 3D coste-efectiva en la práctica clínica habitual. El ensayo Routine Antenatal Diagnostic Imaging with Ultrasound Study (RADIUS) en los Estados Unidos concluyó que el estudio ecográfico 2D de rutina no era rentable y que suponía una carga para el sistema. Sin embargo, la metodología de la determinación de los costes ha sido criticada por no tomar en cuenta factores importantes como la detección de anomalías congénitas, la posibilidad de interrupción de gestaciones con alteraciones, la reducción de costes perinatales de atención al recién nacido con anomalías, la determinación de la edad gestacional, entre otros, que a fin de cuentas disminuyen el gasto comparándolo con los gastos que genera un recién nacido con patologías severas. Tras estas críticas, otro grupo realizó un análisis más completo del coste-efectividad de la ecografía del segundo trimestre para la detección de anomalías fetales, tomando en cuenta los factores anteriormente mencionados, concluyendo que la ecografía 2D de rutina del segundo trimestre, denominada ecografía selectiva de malformaciones en nuestro medio, se asoció a ahorros significativos en cuanto a gastos en cuidados neonatales, pero solo si la ecografía se realizaba en centros de tercer nivel con ecografistas experimentados (109). Un estudio de coste-efectividad realizado en Finlandia, concuerda con que la ecografía del segundo trimestre es rentable en cuanto a reducción de mortalidad perinatal en un sistema de salud financiado por el Gobierno. Sin embargo, se asoció a un aumento en el número de visitas prenatales y no se encontraron diferencias en los ingresos hospitalarios (110). En este estudio se adjudicó un coste a la ecografía de 86$

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

(70€) que incluía el coste del equipo, personal, viajes y tiempo de trabajo perdido, al agregar ecografías de control y pruebas de detección de anomalías como la amniocentesis el coste aumentó a 102$ (83€). Estos autores determinaron el coste del ahorro por el mejor uso de los recursos, así como el coste para evitar una muerte perinatal y el ahorro que se obtiene al identificar previamente un feto con malformación y evitar gastos de hospitalización de un recién nacido con una anomalía congénita. En un Centro urbano de Sudáfrica no encontraron diferencias al analizar los costes del cribado del segundo trimestre y resultados perinatales, asociándose un aumento de los costes sanitarios sin mejoría de los resultados obstétricos (111). En una revisión sistemática sobre el coste-efectividad de la ecografía concluyen que los datos disponibles son de mala calidad, que faltan estudios sobre los costes de la prueba y que sigue siendo necesario contar con más datos publicados sobre los costes y la relación coste-efectividad del cribado ecográfico de rutina para las anomalías fetales, y sobre las consecuencias a más largo plazo del cribado de anomalías (112). Otro estudio, de evaluación económica de la ecografía del cribado del primer trimestre para malformaciones estructurales fetales concluye que, en todos los escenarios considerados, un programa organizado conduciría a una mayor detección de malformaciones a un coste menor y que los análisis de costes adicionales deberían proporcionar una mejor representación de los recursos utilizados, especialmente los relacionados con el cuidado de bebés malformados, mientras que las evaluaciones de coste-efectividad deberían incluir todas las consecuencias del diagnóstico prenatal, como los derivados de resultados falsos positivos y aquellos tanto para la mujer como para la sociedad, incluidos los problemas éticos (113).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

En cuanto al tiempo necesario para realizar una ecografía 2D vs 3D, encontramos un estudio en el que compararon rapidez, eficiencia y exactitud de ambos métodos en una cohorte de 50 gestaciones del segundo trimestre. No habían diferencias en los hallazgos entre ambas pruebas y entre los observadores. Concluyeron que el estudio anatómico fetal estándar se puede realizar en menos de 2 minutos con la volumetría 3D y que los volúmenes se pueden interpretar en 6-7 minutos, en comparación con una media de 19,6 minutos para realizar ecografía 2D estándar (114). Otro estudio más reciente (115) compara ecografías 2D del sistema nervioso central de 120 gestaciones del segundo trimestre con volúmenes recogidos 3D (Software 5D), concluyendo también que la ecografía 3D con el análisis con el software 5D CNS permite obtener mediciones fiables del cerebro fetal, reducir el tiempo de examen y que su aplicación puede mejorar la eficiencia del flujo de trabajo en la práctica clínica habitual.

En el American Institute of Ultrasound in Medicine un panel de expertos concluyeron que se debe alentar a los Gobiernos, profesionales, sociedades científicas y a la industria a realizar y/o apoyar estudios y mayor desarrollo de la ecografía 3D. Así mismo, sugirieron que sus beneficios y limitaciones técnicas deben ser comparadas con otras técnicas radiológicas diagnósticas, como la ecografía 2D, Resonancia magnética nuclear (RMN) y Tomografía axial computarizada (TAC) y se deben realizar estudios de la relación coste-efectividad de esta tecnología emergente (116).

Los estudios mencionados han sido realizados en otros medios, sin embargo, sirven de referencia para continuar con la investigación sobre coste-efectividad de estas técnicas. He aquí donde radica la importancia de estudiar el coste de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

la ecografía tridimensional al aplicarla para la detección temprana de complicaciones de la gestación y así poder compararla con los gastos sanitarios elevados que se derivan de la atención de gestantes complicadas durante la gestación y los cuidados perinatales al recién nacido.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

JUSTIFICACIÓN

Las herramientas más empleadas hasta el momento para predecir resultados adversos como CIR, parto prematuro y EHG desde el primer trimestre de la gestación son los marcadores séricos de aneuploidías y el índice de pulsatilidad de arterias uterinas para la hipertensión. La tecnología actual más avanzada para la evaluación de la morfología de la vascularización placentaria in utero es la ecografía Doppler tridimensional (3). Sin embargo, a pesar de los estudios realizados los datos no son concluyentes ni homogéneos en cuanto a predicción de resultados obstétricos en pacientes a partir del estudio volumétrico y hemodinámico en el primer trimestre.

Encontramos sólo dos estudios que proporcionan suficiente información sobre sensibilidad y especificidad de los índices hemodinámicos placentarios, para el IV (89) y para IV e IVF (117), prediciendo con mayor precisión la preeclampsia en mujeres de alto riesgo, con una sensibilidad y especificidad del 80% y 92.1% respectivamente, sin embargo, su conclusión ha sido que para determinar la utilidad clínica de IV, estos hallazgos requieren validación en estudios más grandes y dentro de diferentes poblaciones. Para permitir conclusiones significativas sobre el valor predictivo de los índices de vascularización para PE u otras patologías dependientes de la alteración de la placentación, se necesitan datos que faciliten puntos de corte además de valores de sensibilidad y especificidad, que no han sido informados en todos los estudios encontrados. Por lo tanto, no se han podido recomendar hasta el momento los puntos de corte para cada índice de vascularización por encima del cual existe la probabilidad de tener un evento adverso en el embarazo (26).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

A pesar del esfuerzo de la ciencia médica en el estudio y caracterización de la población gestante, así como de las complicaciones maternas y fetales, hoy día los obstetras continúan enfrentándose a malos resultados perinatales en gestaciones en las que no se esperaría una complicación, que en un principio son catalogadas como de bajo riesgo, lo que constituye un estímulo para continuar la búsqueda de herramientas que permitan identificar dichas gestaciones en etapas tempranas, antes de la aparición de clínica o alteraciones ecográficas, cobrando vital importancia la adecuación de los criterios según la población tratada, ya que cada una tiene características particulares en las cuales se puede incidir para mejorar los resultados aportando nuevas herramientas para un control obstétrico individualizado para cada caso. La incorporación del estudio de los volúmenes e índices de vascularización placentarios del primer trimestre de la gestación a las herramientas de diagnóstico utilizadas habitualmente, tomando en cuenta las características particulares de la población gestante, podría ofrecernos una mejoría en el diagnóstico precoz de complicaciones materno-fetales.

Así mismo, el estudio económico de la introducción de la volumetría y hemodinámica placentaria a través de la ecografía tridimensional en el primer trimestre de la gestación, nos permitiría valorar coste-efectividad de la utilización de este método de diagnóstico y su aplicabilidad en la práctica clínica habitual. Seguimos así las recomendaciones de la OMS de elaborar instrumentos que permitan mejorar las competencias de los profesionales sanitarios y evaluar la calidad de la atención prestada a las mujeres y recién nacidos con riesgo de complicaciones obstétricas, cumpliendo con una labor médica, científica y social.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

HIPÓTESIS

La medición de los volúmenes tridimensionales e índices hemodinámicos en el primer trimestre de la gestación podrían constituir, junto con variables demográficas, marcadores bioquímicos e IP de uterinas, una herramienta para cribar a las pacientes que van a desarrollar complicaciones en el embarazo, asumiendo un incremento de coste para el sistema de salud.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

OBJETIVOS

1. Investigar la relación entre volúmenes tridimensionales e índices hemodinámicos placentarios del primer trimestre con el desarrollo de complicaciones de la gestación.
2. Establecer valores de referencia de volúmenes tridimensionales e índices hemodinámicos placentarios del primer trimestre de la gestación para nuestra cohorte.
3. Determinar si las variables demográficas definidas como factores de riesgo de insuficiencia placentaria influyen en los volúmenes placentarios, del embrión, del saco, del líquido e índices hemodinámicos placentarios.
4. Determinar si hay correlación entre marcadores bioquímicos del primer trimestre y volúmenes tridimensionales e índices hemodinámicos placentarios en gestaciones complicadas.
5. Relacionar el índice de pulsatilidad de arterias uterinas del primer trimestre con el desarrollo de complicaciones de la gestación, y si se correlaciona con los índices hemodinámicos y volúmenes placentarios.
6. Estudiar el coste económico de la adición de la ecografía tridimensional al cribado del primer trimestre.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

MATERIALES Y MÉTODOS

Metodología de la Investigación

Estudio prospectivo de cohorte de una muestra incidental de gestantes del primer trimestre entre la semana 11 y 13 y 6 días que se controlaban el embarazo en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, que acudieron a realizarse la ecografía del cribado de aneuploidías entre noviembre de 2014 y 2016 (18 meses), y que finalizaron la gestación en este Centro. La ecografía fue realizada por un mismo especialista del CHUC (con nivel de experto de la Sección de Ecografía de la Sociedad Española de Ginecología). Dichas ecografías 2D y 3D con volumetría fetal y placentaria fueron almacenadas en una memoria externa destinada únicamente para este estudio con el fin de su estudio off-line.

Por protocolo en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del CHUC se ofrece a las gestantes entre la semana 11 y 13 más 6 días la realización del cribado de aneuploidías, el cual consiste en la realización de una ecografía 2D con medición del CRL y de la translucencia nucal (TN) y a continuación la extracción sanguínea de los marcadores bioquímicos en el Laboratorio Central, previa información verbal y escrita sobre el alcance y las limitaciones de la prueba en cuanto al diagnóstico de aneuploidías, con la entrega y firma de un consentimiento informado para tal fin.

Se obtuvieron datos de las historias clínicas de las pacientes en el primer trimestre de la gestación y se valoraron los resultados del cribado del primer

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

trimestre. Tras finalizar la gestación se revisaron nuevamente las historias de cada gestante, se recogieron datos sobre el desarrollo y evolución de la gestación con las posibles complicaciones durante el embarazo, tratamientos recibidos, datos de la ecografía morfológica de la semana 20, datos de ingresos hospitalarios, de la evolución del parto y los resultados perinatales. Los datos fueron recogidos por el investigador en tablas de Excel (Microsoft, Washington, EEUU) codificadas para posteriormente correlacionar las variables con los hallazgos y el desarrollo de las complicaciones.

El seguimiento obstétrico no se modificó en base a los resultados del cribado, como se hace en la práctica clínica habitual sólo se tomaron medidas en base a resultados del cribado del primer trimestre para la detección de aneuploidías.

Tamaño muestral

Se ha utilizado un tamaño muestral incidental: cohorte de todas las pacientes consecutivas examinadas por un mismo operador durante un período de tiempo.

La Unidad de Ecografía del Servicio de Obstetricia y Ginecología del CHUC durante los últimos años ha realizado una media anual de 530 cribados del primer trimestre para la detección de aneuploidías. Se recogieron de forma consecutiva durante 18 meses una muestra inicial incidental de 400 pacientes, que acudieron a la realización del cribado del primer trimestre a la Unidad de Ecografía, a las cuales posteriormente se le aplicaron criterios de exclusión.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Criterios de Inclusión

- Gestantes consecutivas que acudieron a realizarse el cribado de aneuploidías del primer trimestre en semanas 11 a 13 y 6 días en el Hospital Universitario de Canarias desde noviembre de 2014 hasta mayo de 2016. Ecografías realizadas por el mismo operador.
- Aceptación de la realización de la prueba. Consentimiento informado.
- Gestaciones únicas con embrión activo con CRL entre 45 mm y 84 mm.
- Ausencia de anomalías estructurales fetales o cromosómicas.
- Seguimiento y parto en nuestro Centro, historia clínica completa.

Criterios de Exclusión

- Translucencia nucal por encima del percentil 95.
- Diagnóstico de aneuploidía fetal.
- Todo tipo de anomalía fetal congénita, malformativa o cromosómica.
- Embarazos múltiples.
- Gestantes con malformaciones uterinas o miomas que podrían interferir con la medición de los volúmenes.
- Pacientes con hemorragia del primer trimestre activa o con evidencia de hematoma subcoriónico.

Casos perdidos

- Pacientes perdidas al seguimiento.
- Fallos en la recogida de las imágenes y volúmenes. Placentas de difícil acceso (posteriores y previas), pacientes obesas mórbidas, entre otras.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Variables

Variables demográficas y clínicas

Se obtuvieron de la historia clínica obstétrica, la edad, grupo étnico, el peso (kg) y la talla (cm) al momento de la realización del cribado del primer trimestre. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) de cada paciente y se agruparon en 4 grupos, bajo peso con un IMC menor de 18, normopeso entre 18 y 24,9, sobrepeso entre 25 y 29,9 y obesidad igual o mayor a 30.

Se recogieron los antecedentes personales de interés, hábitos tóxicos como tabáquicos, alcohol o drogas y profesiones de las gestantes y si se encontraban en situación laboral activa.

Variables obstétricas

A partir de las historias clínicas se obtuvo: paridad, abortos, complicaciones e ingresos durante la gestación.

Del cribado del primer trimestre se recogió la semana en la que se realizó la prueba y de los resultados del cribado de aneuploidías, edad gestacional, el tamaño del embrión (CRL), la TN y su MoM, los niveles de b-hCG y PAPP-A y sus MoM, el IP de las uterinas derecha e izquierda, calculando el IP medio.

Datos de la Ecografía selectiva de la semana 20: edad gestacional y percentil de peso fetal estimado. De la ecografía del tercer trimestre: Doppler de la arteria umbilical.

Posterior al parto se recopilaron de las historias clínicas los resultados obstétricos de todas las gestantes.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Edad gestacional al parto en semanas y en días (dividiéndolas en prematuro, por debajo de la semana 34, pretérmino por debajo de la 37, y a término), diagnóstico al momento del ingreso, modalidad de parto (parto normal, parto instrumental, cesárea), peso al nacer (en gramos), Apgar a los 5 y 10 minutos y pH de arteria umbilical, así como cualquier complicación o reseña especial de eventualidades que pudo haber presentado la paciente durante durante su ingreso y puerperio.

Resultados adversos de la gestación:

- Pérdidas fetales (éxitus intrauterinos),
- Retraso del crecimiento intrauterino (CIR) (Doppler anómalo de la arteria umbilical o peso fetal estimado por debajo del percentil 3),
- Pequeño para la edad gestacional (PEG) (fetos con peso entre percentil 3 y percentil 10 y Doppler umbilical normal),
- Macrosomía fetal (recién nacido con peso superior a 4000 gramos o recién nacido con peso mayor al percentil 95 para su edad gestacional),
- Enfermedad hipertensiva gestacional (presión arterial diastólica superior o igual a 90mmHg después de la semana 20 de gestación en dos tomas separadas por lo menos 4 horas en una paciente previamente normotensa, sin proteinuria asociada),
- Preeclampsia (hipertensión más proteinuria significativa asociada (más de 300mg/L en 24 horas o en su defecto superior a 1g/L en toma aislada), considerando preeclampsia precoz aquella de inicio antes de la semana 37, y tardía cuando se inició por encima de esta semana), desprendimiento de placenta (DPPNI),
- Placenta previa, diabetes gestacional (divididas en DG con dieta y con

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

insulina, definida como dos valores de glucemia alterados tras una sobrecarga oral de glucosa (100 gramos) en una gestante no diagnosticada previamente de diabetes mellitus, determinadas de forma basal, a los 60,120 y 180 minutos de la toma, siendo los valores de referencia: Basal: 105; 60 minutos: 190 ;120 minutos: 165; 180 minutos: 145 mg/dl),

- Parto pretérmino y parto prematuro (el que ocurre antes de la semana 37 y antes de la 34 respectivamente), patología del líquido amniótico (oligoamnios e hidramnios).

Para el cálculo de pesos y para la determinación de percentiles se utilizaron las calculadoras del Clinic de Barcelona (https://medicinafetalbarcelona.org/calc/).

Determinación de marcadores bioquímicos

La extracción analítica sanguínea para la determinación de b-hCG y PAPP-A se realizó el mismo día de la ecografía en el Laboratorio central del Hospital Universitario de Canarias. Las determinaciones de los marcadores bioquímicos se obtuvieron del análisis de sangre con un inmunoensayo Immulite (Roche) y los cálculos se hicieron en el software Prisca. Los valores absolutos de cada marcador sérico se convierten en múltiplos de la mediana para cada edad gestacional.

Adquisición de ecografía convencional y power Doppler bidimensionales

Las imágenes se obtuvieron realizando la ecografía abdominal con un Voluson 730 Expert (General Electric Healthcare, Milwaukee, WI) equipado con un transductor de 4-8 MHZ y otro de 9 MHZ, con los datos pre-establecidos (ajustes de obstetricia) para todos los casos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Se practicó el estudio bidimensional convencional fetal y placentario, realizándose la valoración del líquido amniótico, biometría fetal y estudio morfológico fetal. Se comprobó actividad cardíaca, se realizó la medición de la longitud craneocaudal (CRL) fetal, translucencia nucal, longitud femoral, Doppler de arterias uterinas (presencia de notch e índice de pulsatilidad).

Adquisición del Doppler de las uterinas

Para la medición del IP de las arterias uterinas se practicó la ecografía Doppler de cada una de las arterias uterinas. Se identificó cada arteria uterina por mapa Doppler color al nivel en el que las uterinas cruzan ecográficamente las arterias ilíacas externas. Se recogieron al menos 5 ciclos pulsados de Doppler. Se realizó el cálculo del IP medio, que es obtenido promediando los valores izquierdo y derecho. Una media elevada se definió como IP por encima del percentil 75 para cada edad gestacional.

Adquisición de volúmenes

La visión de la placenta entera se realizó con ecografía 2D y para la volumetría de la placenta y del saco gestacional se seleccionó el área de captura que incluya la totalidad del saco gestacional, activándose el power Doppler y la volumetría 3D, sin realizar cambios en los parámetros del equipo. Las imágenes obtenidas se guardaron en un disco externo extraíble para el análisis y cálculo posterior offline de volumetría de placenta, embrión y saco gestacional y de los índices vasculares.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Cálculo de volúmenes

Se obtuvieron los datos ecográficos tridimensionales off-line con el programa SonoDview por un mismo operador (la doctoranda) y ciega al resultado de la gestación.

Se procesaron los volúmenes con el programa 4D View, utilizando la herramienta VOCAL (Virtual Organ Computer-aided Analysis; GE Healthcare, Milwaukee, Wis) con 6 y 30 grados de rotación y realizando el contorno manual de feto (delineado a lo largo del borde exterior), amnios y de la placenta en 6 planos secuenciales cada uno, obteniéndose posteriormente de forma automática una imagen 3D de la reconstrucción de la placenta, el amnios y el embrión, con su volumen correspondiente en cm^3.

Cálculo de Índices de vascularización

Para la obtención de los índices de vascularización placentaria, se utilizó el histograma a partir del volumen vascular placentario, en un plano sagital con zoom, se seleccionó como referencia cada extremidad de la placenta, siendo delineada manualmente a lo largo de su borde exterior. Después de obtener los seis planos secuenciales, el equipo muestra automáticamente una imagen 3D reconstruida de la placenta, con su volumen en cm^3. Se activa el botón de "histogram" y se despliegan automáticamente los índices vasculares, obteniéndose los índices de volumen (IV), de flujo (IF) y de volumen/flujo (IVF), así como la escala de grises (MG).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Obtención de volumetría e índices vasculares:

Paso 1: Trazado manual del feto, amnios y placenta de 6 planos secuenciales con rotación de 30 grados.

Figura 3-8. Trazado manual del embrión.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Paso 2: obtención automática del volumen embrionario, amniótico y de la placenta a través del programa VOCAL.

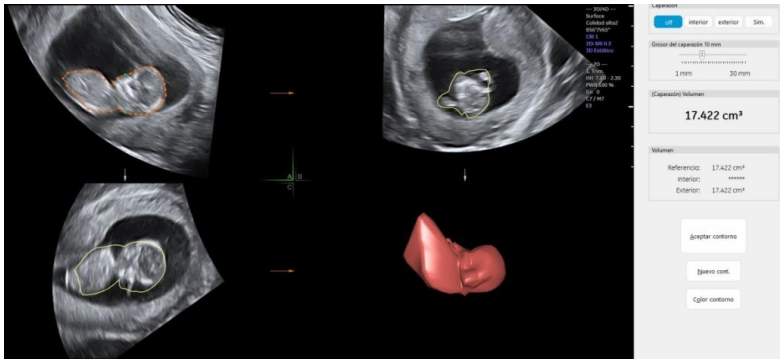


Figura 9. Volumen embrionario.

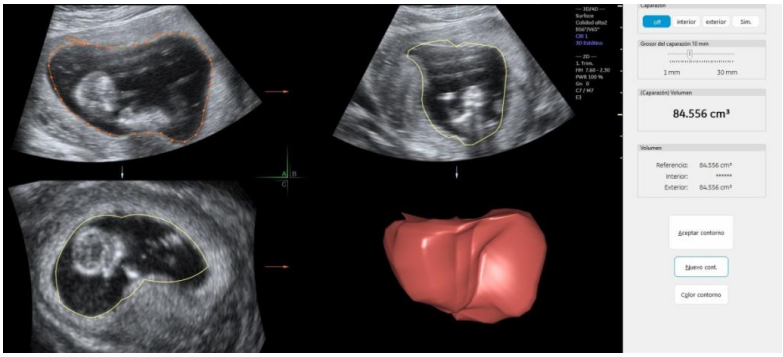


Figura 10. Volumen del saco gestacional.

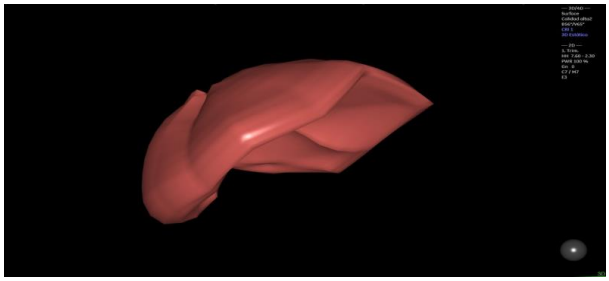


Figura 11. Volumen placentario.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Paso 3: Obtención del volumen vascular placentario.

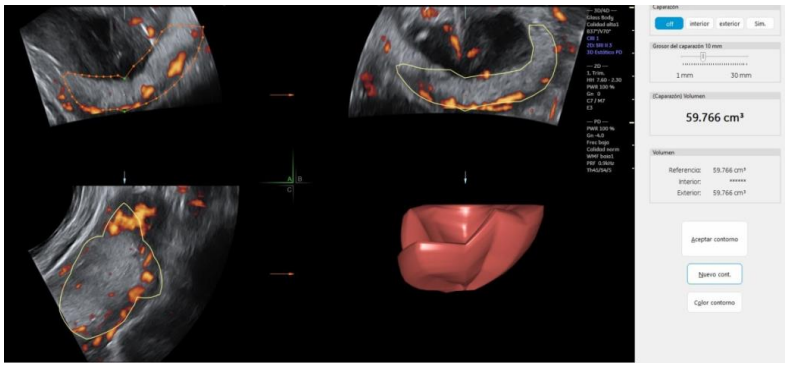


Figura 12. Volumen vascular placentario.

Paso 4: Resultados de índices de vascularización placentaria (IV, IF, IVF) y MG calculados y presentados como histograma.

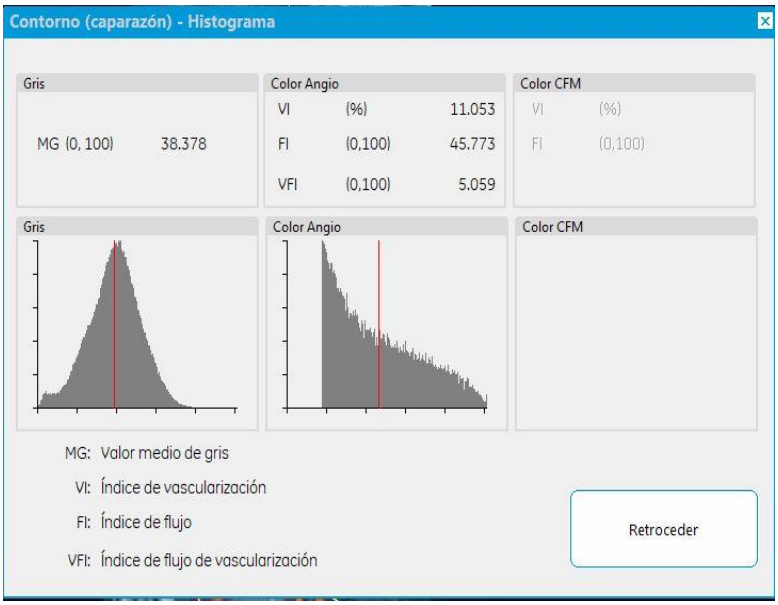


Figura 13. Histograma.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Análisis de datos

El análisis estadístico se hizo con el programa SPSS 21 (Chicago Il, USA) proporcionado por la ULL. La distribución normal de las variables se testó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se empleó la t de student para comparar medias entre grupos en las variables normales y la U-Mann Whithney para no paramétricas. El análisis de correlaciones se realizó usando el índice de correlación de Pearson y Spearman en las no paramétricas.

El análisis descriptivo de las variables se realizó mediante medidas de media, IC95% y sd en el caso de las variables cualitativas y medidas de tendencia central (media o mediana) y rango intercuartílico en las no paramétricas. Para comparar variables cualitativas se utilizó el test de Chi cuadrado. Para la regresión múltiple se emplearon variables significativas en el análisis univariante o de reconocida importancia clínica. La significación estadística se estableció con una $p < 0,05$ y el IC del 95%.

El estudio estadístico ha sido hecho con la colaboración del estadístico de la Unidad de Investigación de nuestro Centro.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Estudio De Costes

En el estudio de costes empleamos la perspectiva social, incluyendo tanto costes directos sanitarios como los costes soportados por las pacientes debido al tiempo requerido en la realización de la ecografía. En este estudio de costes se identificaron, midieron y valoraron monetariamente los recursos sanitarios y de las pacientes necesarios para la realización de las ecografías 3D y power Doppler tridimensional.

Para ello, se identificó aquello que podría conllevar un incremento en los gastos sanitarios y para la paciente por la realización de la ecografía y power Doppler tridimensional. Una vez identificados, se midió en unidades naturales el uso de dichos recursos, tales como el tiempo de realización de las ecografías así como los tiempos invertidos en el estudio offline, etc. Finalmente se investigó el coste monetario de cada uno de los recursos, que incluían: el software empleado, el salario de los profesionales implicados, y el tiempo de ausencia de su puesto de trabajo por parte de la paciente. Para evaluar esta pérdida de productividad se recogieron de las historias clínicas la profesión de las gestantes, así como si se encontraban en situación de desempleo o en actividad en el momento de la realización del cribado.

La cuantificación monetaria de los costes asociados a un seguimiento más intensivo, así como los posibles ahorros futuros debido a una intervención temprana sobre las complicaciones detectadas por la realización de la ecografía y power Doppler tridimensional quedan fuera del alcance de esta tesis. No obstante, se discutirán estos aspectos en detalle en el apartado de Discusión.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Aspectos Éticos

El proyecto de Tesis fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CEIC).

El tratamiento de los datos de carácter personal requeridos en este estudio se rige por la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999, sólo tuvieron acceso a los mismos la investigadora y la directora.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

RESULTADOS

Se han reclutado 400 gestantes, de forma consecutiva, que acudieron a la realización del cribado de aneuploidías del primer trimestre entre las semanas 11 a 13 y 6 días, de las cuales se excluyeron 66, incluyéndose finalmente 334 gestantes como "n" del estudio. Figura 14.

Las ecografías han sido recogidas por un único operador especialista en Ecografía de la Unidad de Ecografía del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias desde noviembre de 2014 hasta mayo de 2016.

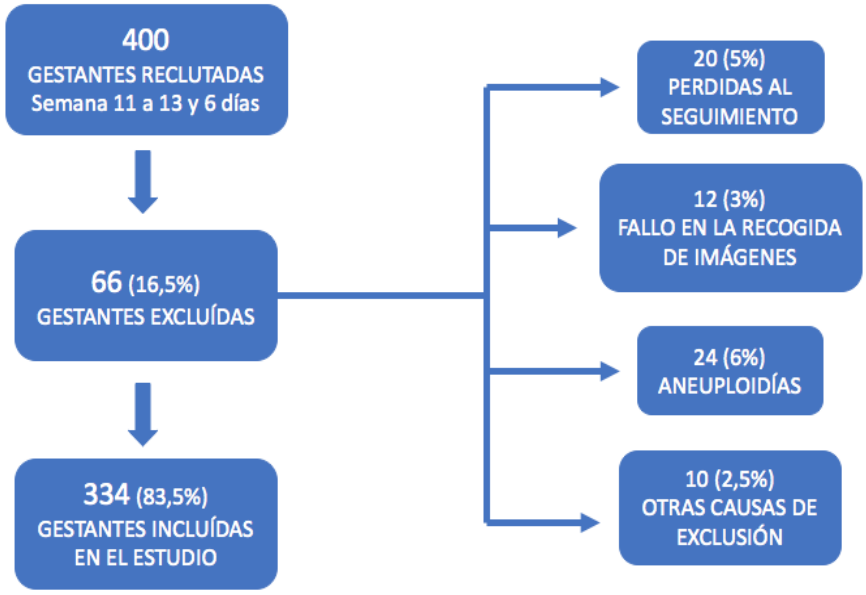


Figura 14. Diagrama de flujo de pacientes del estudio.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Resultados demográficos y clínicos

La edad media de la muestra fue de 32,8 años (IC95%: 32,25-33,32), el peso medio materno al inicio de la gestación fue de 70,6 Kg, con un índice de masa corporal medio (IMC) de 26,5 (IC95% 25,81-27,1). TABLA 5.

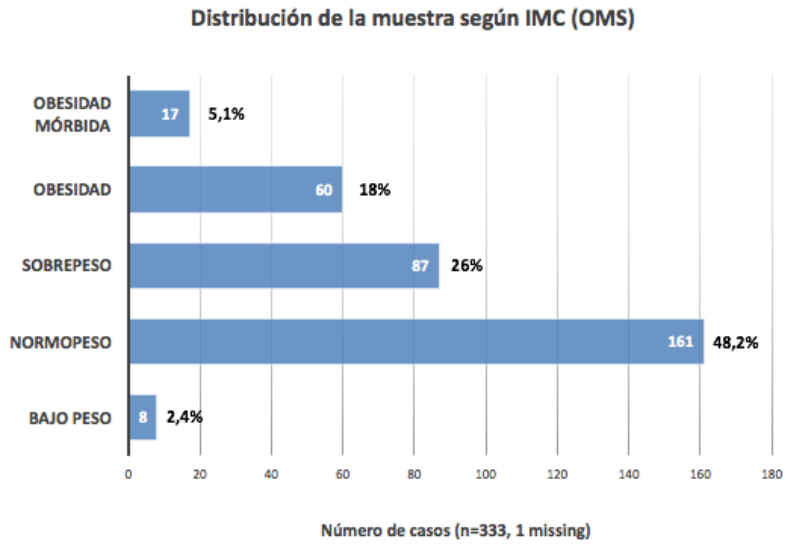
Tabla 5. Descriptivo según edad e índice de masa corporal.

CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA	n	%	MEDIA	MEDIANA	SD (+/-)	IC 95%	VALOR MÍNIMO	VALOR MÁXIMO
EDAD (años)	334	100	32,79	33	5	32,25-33,32	18	47
IMC (Kg/m2)	334	100	26,49	24,96	6,26	25,81-27,17	16,44	47,47

IMC (índice de masa corporal).

La distribución según el IMC (según OMS) de las gestantes al inicio de la gestación se muestra en el siguiente gráfico.

Gráfico 1. Distribución de la muestra según peso materno.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por: DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
Fecha: 17/05/2018 21:30:53

Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
17/05/2018 21:46:44

Laura Vallejo Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

La mayoría de las gestantes eran de raza caucásica (99,7%), nulíparas (53%) y con gestaciones espontáneas (94,3%). TABLA 6.

Tabla 6. Características demográficas y clínicas de la muestra.

Características de la muestra (n=334)	n	%
Raza caucásica	333	99,7
Nulíparas	177	53
Multíparas	157	47
Mayores de 35 años	122	36,5
Hábito tabáquico	41	12,3
Gestaciones espontáneas	315	94,3
TRA	19	5,7
HTA crónica	19	5,7
Diabetes pre-gestacional	13	3,9
Enfermedades hematológicas	9	2,7
Conectivopatías	8	2,4

TRA (terapia de reproducción asistida), HTA (hipertensión arterial).

Se dividió la muestra en dos subgrupos según la presencia de factores de riesgo de insuficiencia placentaria. Se definió al grupo con factores de riesgo a aquellas gestantes añosas (mayores de 35 años) n=122 (36,52%), obesas n=77 (23,1%), fumadoras n=41 (12,3%), con antecedentes personales de diabetes pregestacional n=13 (3,9%), hipertensión crónica n=19 (5,7%), enfermedades hematológicas n=9 (2,7%), conectivopatías n=8 (2,4%) y

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por: DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
Fecha: 17/05/2018 21:30:53

Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
17/05/2018 21:46:44

Laura Vallejo Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

gestaciones obtenidas por técnicas de reproducción asistida n=19 (5,70%), representando el 65% (n=217) del total de la muestra. Tabla 6 y Figura 15.

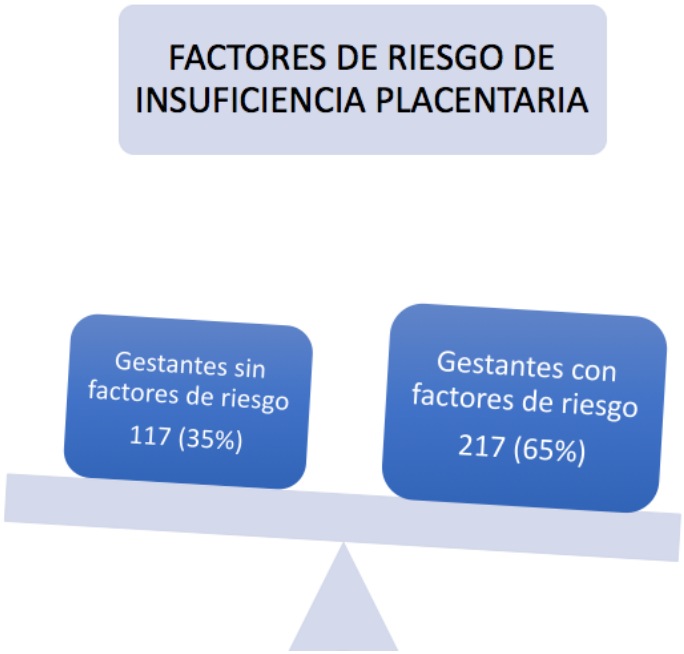


Figura 15. Distribución según factores de riesgo de insuficiencia placentaria

Cribado del primer trimestre

La edad media de edad gestacional para el cribado del primer trimestre fue de 12 semanas y 4 días +/- 0,5, con una media de CRL de 61,55 mm. Los puntos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

de corte del Pc 5 del MoM PAPPA y MoM bhCG en nuestra muestra fue de 0,37 y 0,32 MoM respectivamente. Se obtuvo el IP medio de las uterinas de 167 gestantes (50% de la población) en el primer trimestre, de las cuales 8 (5%) fueron patológicas, por encima del P95 (punto de corte=2,23). TABLA 7.

Tabla7 . Descriptivo de resultados del cribado del primer trimestre.

Cribado Primer Trimestre	n	%	Media	Mediana	SD (+/-)	IC 95%	Pc5	Pc 95
EG (días)	334	100	86,90	87	3,64	86,50-87,29	-	-
CRL (cm)	334	100	61,55	62	7,02	60,79-62,31	-	-
Longitud femoral(mm)	277	52,4	7,94	7,84	1,70	7,69-8,19	5,35	11,08
IP medio Uterinas	167	50	1,38	1,36	0,43	1,31-1,44	0,69	2,23
PAPP-A (MoM)	325	97,30	1,29	1,14	0,86	1,20-1,39	0,37	2,78
b-hCG (MoM)	327	97,90	1,33	1,06	1,13	1,21-1,46	0,32	3,13

EG (edad gestacional), CRL (longitud cráneo caudal), IP (índice de pulsatilidad), PAPP-A (Proteína Plasmática Asociada al Embarazo), b-hCG (fracción beta de la gonadotropina coriónica humana).

No se encontró relación estadística entre marcadores bioquímicos y el IP medio de las uterinas ni el IP patológico.

Ecografía semana 20

La media de peso fetal estimado en la semana 20 fue de 403,64 g, con un percentil (P) medio de 64. Estos datos se obtuvieron de 254 pacientes (76%), ya que en las restantes no fue recogido el PFE durante la ecografía selectiva o

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por: DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA* Fecha: 17/05/2018 21:30:53

Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA* 17/05/2018 21:46:44

Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA* 18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

se realizaron la prueba en otro Centro y solo se contaba con el dato "satisfactorias" en la historia clínica. Se encontró una relación positiva entre el percentil del PFE en la semana 20 y el IMC (p=0,02) así como con el percentil de peso al nacer (*p*=0,003).

Ecografía Doppler del tercer trimestre

Se obtuvo el Doppler del tercer trimestre de 282 gestantes (84,43%), el cual se recogió retrospectivamente de la historia clínica. El IPAU se realiza rutinariamente en la ecografía programada en la Unidad de Ecografía a las pacientes que se controlan en el CHUC a partir de la semana 32.

Se encontró correlación entre el Doppler del tercer trimestre con VEe y VVPe, así como con los índices placentarios IV e IVF. Esta relación es lineal con el volumen del embrión (regresión lineal p=0,013), con el volumen vascular placentario (p=0,15), y lineal negativa con el IV e IVF (p=0,001 y 0,006 respectivamente). Tabla 8.

Tabla 8. Correlación entre volúmenes e índices hemodinámicos y el Doppler de la umbilical del tercer trimestre.

Volúmenes e índices hemodinámicos	Rho de Spearman	p*
VEe	0,148	0,013
VVPe	0,145	0,015
IV	-0,2	0,001
IVF	-0,2	0,006

VEe (volumen embrionario estandarizado), VVPe (Volumen vascular placentario estandarizado), IV (índice de vascularización), IVF (índice de vascularización flujo).
* Estadísticamente significativo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por: DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
Fecha: 17/05/2018 21:30:53

Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
17/05/2018 21:46:44

Laura Vallejo Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Resultados obstétricos

La edad gestacional media al momento del parto fue de 39 semanas (273,21 +/- 18,83 días), excluyendo las pérdidas fetales tempranas (1,8%).

Al 32,63% de las gestantes se les indujo el parto, principalmente tras diagnóstico de CIR, seguido por oligoamnios y GCP entre otras. El 61% de las gestaciones finalizaron con un parto normal, el 15% con parto instrumental y el 24% por cesárea (10% de ellas electivas). Los partos pretérminos constituyeron un 11,67% de las gestaciones. El peso al nacer medio fue de 3.191 g, un P medio de 47,95 según la edad gestacional al parto, con una media de Apgar al primer minuto de 8,6 y de 9 a los 5 minutos y una media de pH de cordón umbilical de 7,26. La distribución por sexo de los recién nacidos fue de 47,9% de mujeres y 52,1% de varones. Se determinaron los volúmenes e índices placentarios según el sexo fetal y tras la aplicación de la U de Mann Whithney no se encontraron diferencias significativas.

Complicaciones de la gestación.

De las 334 pacientes 138 (41,3%) presentaron complicaciones de la gestación, como se muestra en la TABLA 9.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Tabla 9. Incidencia de complicaciones de la gestación en la muestra.

Complicaciones de la gestación	*n (138)*	*% (41,3)*
PEG (<P10)	45	13,5
Partos Pretérminos < 37 semanas	39	11,7
Oligoamnios	31	9,3
Macrosomía	29	8,7
DG	29	8,7
CIR (<P3)	24	7,2
PEG (P3 - P10)	21	6,3
Estados Hipertensivos (EHG + PE)	20	6
Partos Prematuros < 34 semanas	15	4,5
EHG	14	4,2
Hidramnios	9	2,7
Preeclampsia	6	1,8
Pérdidas Fetales	6	1,8
Exitus Fetal	4	1,2
Placenta Previa	3	0,9
Patología Tiroidea	3	0,9
Aborto	.2	0,6
DPPNI	1	0,3

PEG (pequeño para edad gestacional), CIR (retraso del crecimiento intrauterino), DG (Diabetes gestacional), EHG (enfermedad hipertensiva gestacional), PE (preeclampsia), DPPNI (desprendimiento de placenta normoinserta).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Se evaluó si existía relación entre factores de riesgo de insuficiencia placentaria y complicaciones de la gestación. Aplicando el test estadístico Chi^2 se encontró una diferencia significativa en pacientes con riesgo de insuficiencia placentaria con respecto a una mayor probabilidad de desarrollar DG con un riesgo relativo de 2,785 (IC95% 1,034-7,506) y *p*=0,041.

Al estudiar los factores de insuficiencia placentaria cada uno por separado con complicaciones de la gestación, se demostró que existe una correlación estadísticamente significativa entre obesidad materna y macrosomía fetal y desarrollo de DG y PE, así como entre edad materna mayor de 35 años y DG. La nuliparidad se relacionó con mayor riesgo para desarrollo de estados hipertensivos del embarazo. Todas las gestantes que desarrollaron PE eran nulíparas. Tabla 10.

Tabla 10. Complicaciones de la gestación según factores de riesgo de insuficiencia placentaria.

Factor de Riesgo	Complicación de la Gestación	ODDS RATIO (IC95%)	*p**
Obesidad Materna	Macrosomía Fetal	3,008 (1,37-6,57)	0,006
	Diabetes Gestacional	4,82 (2,2-10,55)	<0,001
	Preeclampsia	6,86 (1,23-38,22)	0,028
Nuliparidad	Estados Hipertensivos	3,54 (1,21-10,38)	0,01
Edad materna mayor de 35 años	Diabetes Gestacional	2,31 (1,07-4,98)	0,025

p*= Pearson Chi-cuadrado.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por: DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
Fecha: 17/05/2018 21:30:53

Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
17/05/2018 21:46:44

Laura Vallejo Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Volúmenes e índices hemodinámicos

Los valores descriptivos de volúmenes e índices hemodinámicos en nuestra muestra se muestran en la Tabla 11. El volumen femoral presentó dificultad técnica para su medición y se obtuvo en 277 pacientes (83%).

Tabla 11. Descriptiva de volúmenes e índices hemodinámicos en el primer trimestre.

Volúmenes e Índices Hemodinámicos	Mediana	Rango Intercuartílico	Valor mínimo	Valor máximo
VE	23,54	9,73	9,36	52,38
VLA	71,75	37,94	1,51	205,6
VF (n=277)	0,32	0,36	0,04	1,60
VS	157,11	76,79	39,89	375,32
VP	55,91	39,51	3,2	163
VVP	35,68	37,13	1,49	140
IV	12,19	12,50	0,09	77
IF	48,82	11,25	28,13	71
IVF	5,67	7,12	0,02	46
MG	46,79	14,49	17	74

VE (volumen embrionario), VF (Volumen femoral), VLA (volumen líquido amniótico), VP (volumen placentario), VS (volumen saco), VVP (Volumen vascular placentario), IV (índice de vascularización), IF (índice de flujo), IVF (índice de vascularización flujo), MG (grises).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por: DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
Fecha: 17/05/2018 21:30:53

Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
17/05/2018 21:46:44

Laura Vallejo Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Al relacionar los volúmenes se observó que el volumen embrionario, de líquido amniótico, volumen placentario y el de saco gestacional se relacionaron todos entre sí (p<0,001).

Tabla 12. Correlación entre volúmenes del primer trimestre de la gestación.

Volúmenes gestación primer trimestre	**VE**	**VLA**	**VP**	**VS**
VE ***p*** ***Spearman Rho***	-	<0,0001* 0,478	<0,0001* 0,383	<0,0001* 0,587
VLA ***p*** ***Spearman Rho***	<0,0001* 0,478	-	<0,0001* 0,491	<0,0001* 0,825
VP (PQ) ***p*** ***Spearman Rho***	<0,0001* 0,383	<0,0001* 0,491	-	<0,0001* 0,865
VS ***p*** ***Spearman Rho***	<0,0001* 0,587	<0,0001* 0,825	<0,0001* 0,865	-

VE (volumen embrionario), VLA (volumen líquido amniótico), VP (volumen placentario), VS (volumen saco).

Se obtuvieron valores de referencia de toda la cohorte según semanas de gestación al momento del cribado, lo que permitió obtener una media de valores para cada semana, habiéndose realizado la mayoría durante la semana 12 (67,5%). Tabla..

Al distribuir los volúmenes e índices hemodinámicos según semanas de gestación, se obtuvieron volúmenes que se van incrementando a medida que pasan las semanas, siendo estadísticamente significativas las diferencias entre

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

semanas de todos los volúmenes, excepto por el volumen femoral, el cual se obtuvo de 277 casos (83%) de los 334 de la muestra total por la dificultad técnica de su adquisición. Tabla 13 y gráfico 2.

Tabla 13. Descriptiva de volúmenes e índices hemodinámicos según semanas de gestación.

Volúmenes e Índices **(n=334)	***Semana 11-11+6 días Mediana (rango)*** **n=**58 (17,3%)	***Semana 12-12+ 6 días Mediana (rango)*** **n=**222 (67,5%)	***Semana 13-13+ 6 días Mediana (rango)*** **n=**54 (16,2%)	***ANOVA de Kruskal-Wallis***
VE*	16,6 (20,46)	23,63 (37,89)	30,27 (34,11)	p<0,001
VF (n=277)	0,34 +/- 0,22	0,41 +/- 0,26	0,42 +/- 0,22	p=0,294
VLA*	55,23 (136,73)	71,62 (173,17)	95,27 (123,39)	p<0,001
VP*	43,94 (94,60)	56,42 (159,80)	67,91 (131,67)	p<0,001
VS*	118,12 (197,31)	155,89 (307,72)	196,31 (213,48)	p<0,001
VVP	30,77 (73,89)	34,46 (138,65)	32,75 (108,02)	p=0,056
IV	13,07 (59,91)	12,64 (76,85)	11,09 (65,68)	p=0,577
IF	47,54 (55,85)	46,78 (43,92)	45,22 (30,61)	p=0,199
IVF	6,62 (45,98)	5,85 (36,97)	5,10 (31,53)	p=0,245
MG	47,58 (57)	46,79 (48,42)	44,41 (37,01)	p=0,227

VE (volumen embrionario), VF (Volumen femoral), VLA (volumen líquido amniótico), VP (volumen placentario), VS (volumen saco), VVP (Volumen vascular placentario), IV (índice de vascularización), IF (índice de flujo), IVF (índice de vascularización flujo), MG (grises).
* Estadísticamente significativo. **Sin estandarizar.

Al valorar los índices hemodinámicos, se objetivó que hay una tendencia a que disminuyan según aumentan las semanas de gestación en nuestra población, sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Ver Tabla 13 y Gráfico 3.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

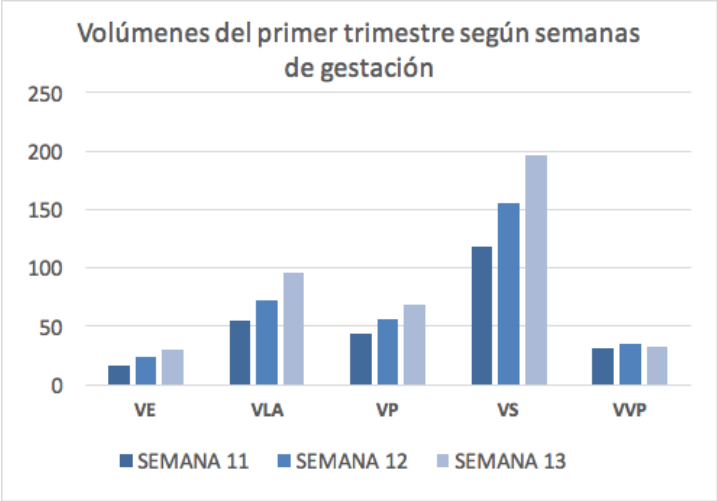
Firmado por: DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA* Fecha: 17/05/2018 21:30:53

Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA* 17/05/2018 21:46:44

Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA* 18/05/2018 10:04:30

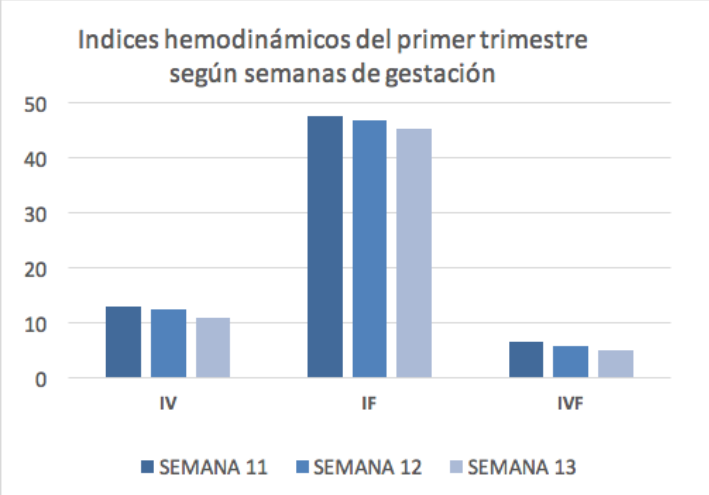
Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Gráfico 2. Distribución de volúmenes por semanas de gestación.



VE (volumen embrionario), VLA (volumen líquido amniótico), VP (volumen placentario), VS (volumen saco), VVP (Volumen vascular placentario),

Gráfico 3. Distribución de índices hemodinámicos por semanas de gestación.



IV (índice de vascularización), IF (índice de flujo), IVF (índice de vascularización flujo).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

De los volúmenes, sólo el de la placenta sigue una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov). En cuanto a los índices hemodinámicos, IF y MG siguen una distribución normal, IV e IVF una distribución no paramétrica. Se han empleado pruebas no paramétricas, más robustas, Spearman y U Mann-Whithney para el tratamiento de todos los volúmenes e índices.

La correlación de Spearman de volúmenes de la gestación en el primer trimestre con CRL y EG es significativa, lo que demuestra su relación. Se realizó una regresión lineal entre volúmenes con el CRL, tomando como variable dependiente los volúmenes. Se obtuvo significación estadística con todos, por tanto, los volúmenes (variables dependientes) aumentan con el CRL (variable independiente) y lo hacen de forma progresiva y lineal, excepto por el volumen femoral que tiene correlación, pero no es lineal. Tabla 14, gráfico 4.

Tabla 14. Correlación entre volúmenes gestacionales y CRL.

Volúmenes	***CRL***		
Correlaciones	***Rho de Spearman***	***p***	***Regresión lineal***
Volumen Embrión	0,578	<0,0001	<0,0001
Volumen Líquido Amniótico	0,457	<0,0001	<0,0001
Volumen Saco Gestacional	0,435	<0,0001	<0,0001
Volumen Placentario	0,248	<0,0001	<0,0001
Volumen Vasos Placentarios	0,110	0,045	0,028
Volumen Fémur (N=277)	0,123	0,040	0,168**

**REGRESIÓN LINEAL NO SIGNIFICATIVA

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por: DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
Fecha: 17/05/2018 21:30:53

Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
17/05/2018 21:46:44

Laura Vallejo Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Gráfico 4. Gráficos de dispersión que muestran la regresión lineal entre las variables volúmenes y CRL.

CRL (longitud cráneo-rabadilla).

Ante estos resultados se decidió estandarizar los volúmenes, dividiéndolos por el CRL del embrión, para poder controlar los volúmenes en distintas edades gestacionales, evitando el sesgo de que fetos más grandes tengan mayores volúmenes que dificulten la interpretación de la relación de estos volúmenes con los resultados adversos tales como PEG y CIR. Para hacer las comparaciones se denominaron ***"volúmenes estandarizados",*** representados

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

por la añadidura de la letra ***"e"***. Se decidió no estandarizar el volumen femoral ya que no sigue una relación lineal con el CRL.

Los volúmenes estandarizados así como los reales se relacionan todos entre sí (p<0,0001).

En cuanto a los índices hemodinámicos de nuestra muestra, se observó que disminuyen con la edad gestacional y no se correlacionan con el volumen placentario en nuestra muestra (p>0,05). La correlación de Spearman de los índices placentarios con CRL es significativa y negativa. Por tanto, están relacionados negativamente, a mayor CRL, menor es el valor de los índices, es decir, los índices disminuyen con la edad gestacional. Lo hacen de forma lineal el IF y el IVF (p=0,017 y p=0,027. MG no tiene relación con EG ni con el CRL. Ver Tabla 15 y gráfico 5.

Tabla 15. Correlación y regresión lineal de índices hemodinámicos con CRL.

Índices Hemodinámicos	CRL	
	Correlación de Spearman p (Rho)	Regresión lineal
IV	0,022* (-0,125)	0,087
IF	0,019* (-0,128)	0,017*
IVF	0,013* (-0,136)	0,027*
MG	0,486 (-0,038)	0,224

CRL (longitud cráneo rabadilla), IV (índice de vascularización), IF (índice de flujo), IVF (índice de vascularización flujo), MG (escala de grises). **p* estadísticamente significativa.

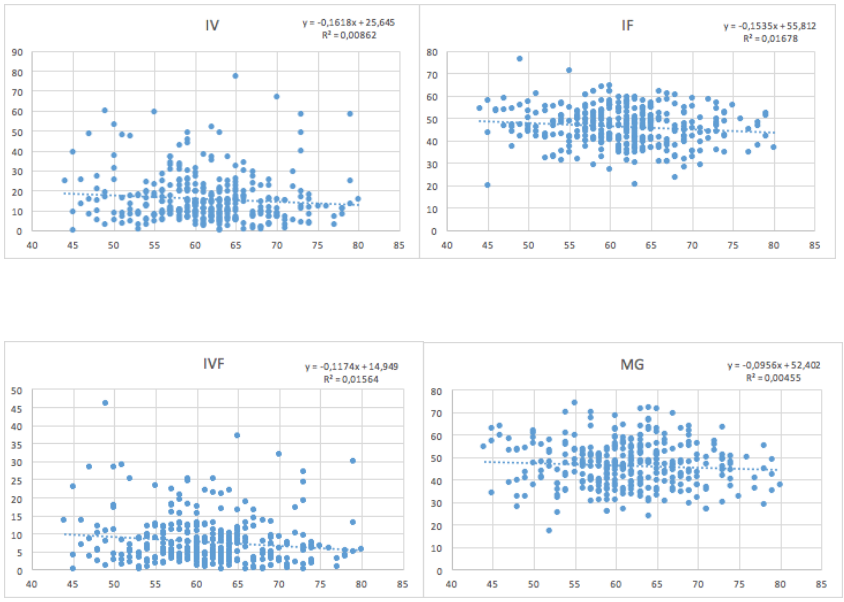
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Gráfico 5. Gráficos de dispersión entre las índices hemodinámicos y CRL.



IV (Índice de vascularización), IF (índice de flujo), IVF (índice de flujo-vascularización), MG (escala de grises).

Se encontró correlación estadística entre el VPe y el IV (p=0,040). Así mismo, se encontró correlación entre VVPe y el IV e IVF (Rho de Spearman=-0,2 y *p*<0,001). Los índices hemodinámicos se correlacionan todos entre sí (p<0,001). Con el MG solo se encontró correlación con el IF e IVF. Tabla 16.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Tabla 16. Correlación entre volúmenes placentario y volumen vascular placentario e índices hemodinámicos.

Volúmenes placentarios e Índices hemodinámicos	**IV**	**IF**	**IVF**	**MG**
VPe ***p*** ***Spearman Rho***	**0,040*** **(0,112)**	0,357 (-0,051)	0,056 (0,104)	0,846 (-0,11)
VVPe ***p*** ***Spearman Rho***	**<0,0001*** **(-0,215)**	0,906 (0,006)	**<0,0001*** **(-0,191)**	0,458 (-0,041)
IV ***p*** ***Spearman Rho***	-	**<0,0001*** **(0,48)**	**<0,0001*** **(0,96)**	0,222 (0,066)
IF ***p*** ***Spearman Rho***	**-**	-	**<0,0001*** **(0,603)**	**<0,0001*** **(0,201)**
IVF ***p*** ***Spearman Rho***	**-**	**-**	-	0,031*

VPe (volumen placentario estandarizado), VVPe (volumen vascular placentario estandarizado), IV (índice de vascularización), IF (índice de flujo), IVF (índice de vascularización flujo), MG (escala de grises).

**p* estadísticamente significativa.

Se determinaron medias, medianas, rangos y percentiles de volúmenes e índices hemodinámicos para nuestra población con el fin de aportar datos de rangos y valores normales. No hubo diferencias entre los valores de índices hemodinámicos y de volúmenes en las pacientes con y sin factores de riesgo de insuficiencia placentaria excepto por el IF (*p*=0,011). La mediana del IF es significativamente menor en el grupo con factores de riesgo. Como se describe más adelante, esta diferencia, una vez analizados los factores de riesgo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por: DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
Fecha: 17/05/2018 21:30:53

Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
17/05/2018 21:46:44

Laura Vallejo Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

mediante regresión múltiple, se aprecia que es a expensas de la obesidad (p<0,001). Por tanto, se decidió calcular los valores del IF tomando en cuenta sólo las pacientes "sin factores de riesgo de insuficiencia placentaria. Tabla 17.

Tabla 17. Descriptivo de volúmenes estandarizados e índices.

Volúmenes e Índices Hemodinámicos (N=334)	Media (Ic95%)	Mediana	Rango Intercuartílico	Valor Mínimo	Valor Máximo	Pc5	Pc95
VEe	0,4 (0,38-0,41)	0,38	0,13	0,17	0,85	0,23	0,62
VLAe	1,23 (1,19-1,27)	1,17	0,44	0,03	3,11	0,70	1,92
VF (n= 277)	0,43 (0,38-0,49)	0,32	0,36	0,04	1,60	0,11	0,96
VSe	2,58 (2,5-2,7)	2,48	1,10	0,8	6,3	1,50	3,90
VPe	0,96 (0,91-1,01)	0,92	0,72	0,05	2,76	0,33	1,92
VVPe	0,61(0,56-0,65)	0,55	0,4	0,00001	2,2222	0,11	1,40
IV	15,69 (14,37-17,02)	12,19	12,50	0,09	77	2,74	43,01
IF* (n= 117)	47,97	48,82	11,25	28,13	71	35,47	60,34
IVF	7,74 (7,03-8,45)	5,67	7,12	0,02	46	1,01	22,05
MG	46,52 (45,45-47,57)	46,79	14,49	17	74	31,03	63,48

VEe (volumen embrionario estandarizado), VF (Volumen femoral), VLAe (volumen líquido amniótico estandarizado), VPe (volumen placentario estandarizado), VSe (volumen saco estandarizado), VVPe (Volumen vascular placentario estandarizado), IV (índice de vascularización), IF (índice de flujo), IVF (índice de vascularización flujo), MG (grises). * Calculado con pacientes sin "factores de riesgo de insuficiencia placentaria".

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por: DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
Fecha: 17/05/2018 21:30:53

Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
17/05/2018 21:46:44

Laura Vallejo Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Influencia de las características demográficas en Volúmenes e índices hemodinámicos.

La edad materna no influyó significativamente en índices y volúmenes.

En las gestantes multíparas encontramos que las medianas de los índices IF e IVF son mayores que en las primigestas (p<0,0001 y *p*=0,019 respectivamente); los volúmenes no se vieron afectados. Tabla 18.

Tabla 18. Diferencias de índices hemodinámicos según la paridad.

Volúmenes e Índices Hemodinámicos	*Gestantes Multíparas (N=157)*		*Gestantes Primigestas (N=177)*		*Sig. Estadística*
	Mediana	*Rango*	*Mediana*	*Rango*	*p*
IF	48,6	12	45	11	<0,0001
IVF	6,88	7,44	4,94	6,76	0,019

IF (índice de flujo), IVF (índice de vascularización flujo).

En las gestantes obesas el volumen vascular placentario (VVPe) resultó ser mayor (*p*=0,023) y los índices hemodinámicos (excepto MG) fueron más bajos en obesas que en gestantes con IMC normal. Tabla 19.

Tabla 19. Diferencias de volúmenes e índices hemodinámicos según obesidad.

Volúmenes e Índices Hemodinámicos	*Gestantes Obesas (N=78)*		*Gestantes No Obesas (N=256)*		*Sig. Estadística*
	Mediana	*Rango*	*Mediana*	*Rango*	*p*
VVPe	0,65	0,61	0,51	0,57	0,023
IV	10,27	13,91	13	12,03	0,005
IF	42,25	10,44	47,75	11,52	<0,0001
IVF	4,14	7,03	6,24	6,68	0,001

VVPe (Volumen vascular placentario estandarizado), IV (índice de vascularización), IF (índice de flujo), IVF (índice de vascularización flujo).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por: DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA* Fecha: 17/05/2018 21:30:53

Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA* 17/05/2018 21:46:44

Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA* 18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en volúmenes e índices hemodinámicos placentarios en las gestantes fumadoras, las que obtuvieron la gestación por TRA ni en las que tenían antecedentes de hipertensión crónica, diabetes pregestacional, coagulopatías ni conectivopatías.

Volúmenes del primer trimestre y complicaciones de la gestación.

Se investigó la relación entre volúmenes de embrión, amnios, líquido amniótico, placenta, vasos placentarios e índices hemodinámicos placentarios (IV, IF, IVF y MG) del primer trimestre de la gestación con el desarrollo de complicaciones obstétricas.

Al estudiar la relación entre volúmenes y resultados adversos en nuestra muestra se encontró una diferencia significativa en el volumen de líquido amniótico (VLAe) como predictor de oligoamnios y parto prematuro, como lo describimos a continuación:

- El volumen de LAe por debajo del Pc5 (0,699 cm^3) se correlacionó con oligoamnios (Coeficiente de Spearman 0,122; p=0,026).
- El VLAe por encima del percentil 75 (1,44 cm^3) se relacionan mediante regresión logística binaria con prematuridad (p=0,015). Se determinó la sensibilidad (10,7% e IC95% de 5.5-19,7%) y especificidad (97,3%).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el volumen de líquido amniótico en pacientes que desarrollaron hidramnios y tampoco se encontró relación significativa entre macrosomía, volúmenes e índices hemodinámicos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

El volumen embrionario se relaciona mediante regresión lineal con el peso fetal estimado en la semana 20 (p<0,001), pero no con el peso al nacer.

Mediante test de Spearman se encontró correlación entre la longitud femoral y volumen embrionario (p<0,0001), sin embargo, no se encontró correlación significativa entre volumen femoral y parto pretérmino ni prematuro (p=0,748), tampoco con el peso al nacer (p=0,264).

No se encontró correlación entre volumen placentario, embrionario ni femoral con resultados adversos.

Índices hemodinámicos del primer trimestre y complicaciones de la gestación.

En el análisis de relación entre índices hemodinámicos y resultados adversos se encontraron las correlaciones descritas en la Tabla 20.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Tabla 20. Índices hemodinámicos y complicaciones de la gestación.

Complicaciones de la gestación	Índice	*Mediana (U Mann Withney)*			*Rango*	*Pc 5*	*Pc 95*	Rho de Spearman
		CASOS	*NO CASOS*	*P*				
CIR (n=24)	IF	41,60	47	0,005*	12,46	30,51	67,21	-0,153
PEG (n=21)	IF	46,56	47,36	0,005*	11,25	30,68	60,28	-0,154
EHG (n=14)	IF	41,53	46,9	0,046*	11,48	27	56,46	-0,109
EHG + PE (n=20)	IV IF IVF	8,58 41,19 3,69	12,45 47 5,85	0,015* 0,007* 0,006*	13,26 13,32 6,61	0,83 27,17 0,26	25,26 56,86 12,77	-0,134 -0,148 -0,149
Oligoamnios (n=31)	IV IF IVF	7,84 42,20 5,21	12,29 47 5,8	0,022* 0,039* 0,050	10,31 12,92 5,83	1,38 24,93 0,48	25,04 56,12 12,34	-0,126 -0,113 -0,107

CIR (retraso del crecimiento intrauterino) PEG (pequeño para edad gestacional), EHG (enfermedad hipertensiva gestacional), PE (preeclampsia), IV (índice de vascularización), IF (índice de flujo), IVF (índice de vascularización flujo).
**p* estadísticamente significativa.

- En nuestra muestra el IF predice el CIR y el PEG con valores menores en el grupo que desarrolló el resultado adverso. Al comparar el IF de las pacientes que tuvieron un recién nacido PEG con las de peso AEG se obtuvieron diferencias significativas en las medianas (ver Tabla 20).
- Un IF por debajo del pc25 se relacionó con PEG (*p*=0,015), con una sensibilidad del 21,4% (IC 95% 14-31,3%) y especificidad del 89,1%. La exactitud del IF para predecir el CIR muestra un área bajo la curva de 0,67, y de 0,63 para PEG.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

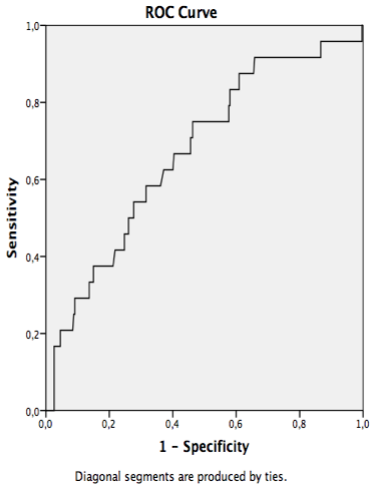
Firmado por: DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON — Fecha: 17/05/2018 21:30:53
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez — 17/05/2018 21:46:44
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

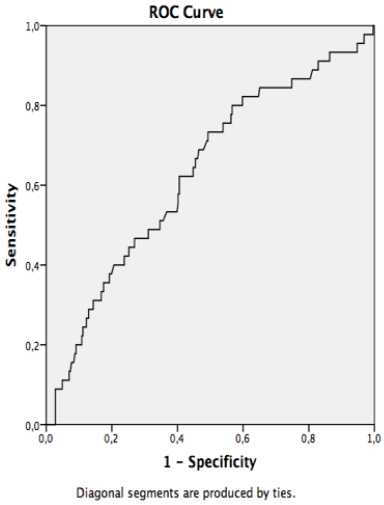
Laura Vallejo Torres — 18/05/2018 10:04:30
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Área bajo la curva ROC. Exactitud diagnóstica de IF para CIR



Área bajo la curva ROC. Exactitud diagnóstica de IF para PEG



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

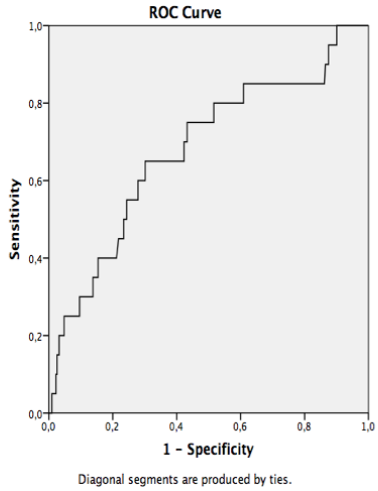
Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

- El IF por debajo del pc25 (37) predice la EHG (*p*=0,014) con una sensibilidad del 11,8% (IC 95% 6,5-20,3%) y especificidad del 96%. El test U de Mann-Whithney muestra mediana de IF de las gestantes que desarrollaron EHG menor (*p*=0,046) que la de las que no lo hicieron (ver tabla...). El área bajo la curva muestra una exactitud de IF para predecir EHG de 0,657.

Área bajo la curva ROC. Exactitud diagnóstica de IF para EHG



- El IVF no predijo la preeclampsia (p=0,050 e índice de correlación de -0,107).
- Las medianas de los índices hemodinámicos fueron todas significativamente más bajas en las pacientes con estados hipertensivos del embarazo (EHG + PE). La exactitud del IF para predecir EHG+PE está representada por un área bajo la curva de 0.679, la del IV 0,662 y la del IVF 0,681. Un modelo de regresión que incluya los tres índices tendría una exactitud de 0.699 para predecir EHG+PE.

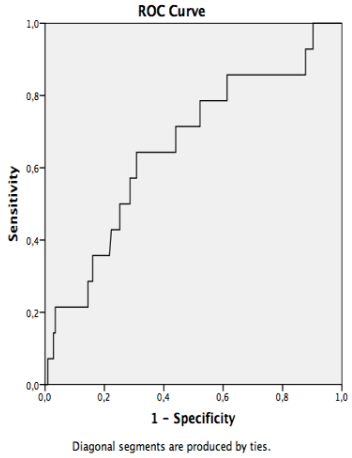
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

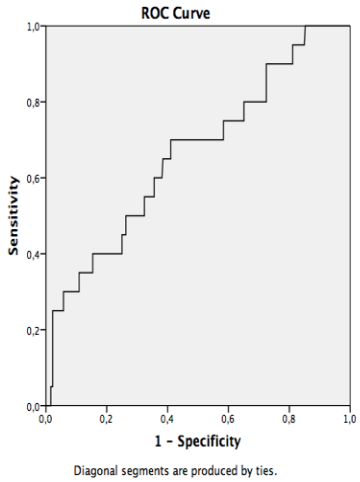
Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Área bajo la curva ROC. Exactitud diagnóstica de IF para EHG + PE



Área bajo la curva ROC. Exactitud diagnóstica de IV para EHG + PE



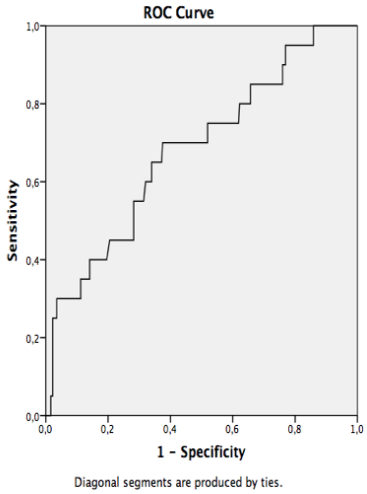
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Área bajo la curva ROC. Exactitud diagnóstica de IVF para EHG + PE



- Existe una diferencia en IV en las pacientes que desarrollaron oligoamnios de las que no lo hicieron. El test U Mann Withney es significativo (*p*=0,022), por tanto, la distribución de IV no es la misma en las gestantes con oligoamnios y sin oligoamnios (ver tabla). El área bajo la curva muestra una exactitud de IV para predecir oligoamnios de 0,625.
- Existe también una diferencia en IF en las pacientes que desarrollaron oligoamnios de las que no lo hicieron. El test U Mann Withney es significativo (*p*=0,039), por tanto, la mediana del IF no es la misma en las gestantes con oligoamnios y sin oligoamnios (ver tabla). El área bajo la curva muestra una exactitud de IF para predecir oligoamnios de 0,613.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Volúmenes e índices hemodinámicos y Doppler de las arterias uterinas del primer trimestre.

El IP de arterias uterinas del primer trimestre en nuestra muestra no se relaciona con el desarrollo de complicaciones de la gestación.

El IP medio de las uterinas presentó una correlación con el IV e IVF, siendo el cociente de correlación de Spearman negativo y significativo para IV (p=0,004 y Rho= -0,224) y para IVF (p=0,009 y Rho= -0,201). Esto se traduce que a mayor IP medio de uterinas menores son IV e IVF.

Se encontró relación del Doppler del tercer trimestre con el IP de las uterinas (p= 0,045 y r=0,171), a mayor IP más restrictivo es el flujo y las uterinas también lo son, con una tendencia a que la relación sea lineal (p=0,056).

Volúmenes e índices hemodinámicos y Marcadores bioquímicos del primer trimestre.

Se determinó la correlación entre marcadores bioquímicos (b-hCG y PAPP-A) del primer trimestre y volúmenes embrionarios, volumen placentario e índices hemodinámicos placentarios.

Se encontró una correlación positiva entre el MoM PAPP-A y el VVPe (p=0,018 r=0,13), sin embargo, no hubo diferencia de los volúmenes e índices hemodinámicos entre gestantes con PAPP-A patológica y PAPP-A normal.

El MoM de la BHCG también se correlacionó positivamente con el VVPe (p=0,016 y r=0,132).

En cuanto a la predicción de eventos adversos, el MOM de la PAPP-A patológico (por debajo del Pc 5) en el primer trimestre de la gestación se

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

relacionó con la predicción de CIR con una *p*=0,035 con Sb del 21,1%, SP del 93,9%, VPP 18,2% y VPN 94,9%. TABLA 21.

No se encontró relación entre MoM de b-hCG y complicaciones de la gestación.

Tabla 21. Percentiles de Marcadores bioquímicos e IP de arterias uterinas del primer trimestre.

Percentiles	*P5*	*P10*	*P 25*	*P 50*	*P 75*	*P 90*	*P 95*
IP Medio Uterinas	0,69	0,85	1,06	1,36	1,63	1,97	**2,23**
PAPP-A (MoM)	**0,37**	0,47	0,73	1,12	1,61	2,23	2,78
b-hCG (MoM)	**0,32**	0,47	0,70	1,06	1,69	2,51	3,13

IP (índice de pulsatilidad), PAPP-A (Proteína Plasmática Asociada al Embarazo), b-hCG (fracción beta de la gonadotropina coriónica humana).

Tabla 22. Correlación Rho de Spearman de índices hemodinámicos, MoM PAPP-A.

ÍNDICES HEMODINÁMICOS	IF	IVF	MoM PaPP-A
IV **Rho de Spearman** **p**	0,480 <0,0001	0,96 <0,0001	-0,106 0,053
IF **Rho de Spearman** **p**	-----	0,603 <0,0001	0,057 0,299
IVF **Rho de Spearman** **p**	-----	-----	-0,063 0,252

p= significación estadística.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por: DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
Fecha: 17/05/2018 21:30:53

Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
17/05/2018 21:46:44

Laura Vallejo Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Al dividir la población de estudio en recién nacidos con peso adecuado a edad gestacional y recién nacidos PEG y CIR se encontró que de las variables estudiadas, la única diferencia estadísticamente significativa fue el IF, que resultó ser menor en el grupo de gestaciones complicadas. Ver tabla 23.

Tabla 23. Características de gestaciones con resultado CIR y PEG frente a gestaciones con un desarrollo adecuado.

Variables	AEG (>P10 y <P90) n=289	PEG Y CIR (<P10) n=45	*p*
Edad materna	32,86	32,46	0,625
IMC	26,45	26,96	0,610
CRL	61,39	61,94	0,629
VEe	0,39	,037	0,210
VSe	2,59	2,56	0,864
VLAe	1,22	1,26	0,596
VPe	0,96	0,92	0,625
VVPe	0,60	0,64	0,589
IF	**47,04**	**44,38**	**0,007****
IV	16	15	0,422
IVF	8	7	0,190
MG	46,54	46,78	0,938
MOM PAPPA	1,27	1,12	0,169
IP Medio Uterinas	1,37	1,45	0,391
PFE Semana 20 (g)	405,95	387,24	0,096

AEG (adecuado a edad gestacional), PEG (pequeño para edad gestacional), CIR (retraso del crecimiento intrauterino), IMC (índice de masa corporal), CRL (longitud cráneo rabadilla), VEe (volumen embrionario estandarizado), VLAe (volumen líquido amniótico estandarizado), VPe (volumen placentario estandarizado), VSe (volumen saco estandarizado), VVPe (Volumen vascular placentario estandarizado), IV (índice de vascularización), IF (índice de flujo), IVF (índice de vascularización flujo), MG (escala de grises), PAPP-A (Proteína Plasmática Asociada al Embarazo), IP (índice de pulsatilidad), PFE (peso fetal estimado). ** *p* significativa.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por: DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA* Fecha: 17/05/2018 21:30:53

Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA* 17/05/2018 21:46:44

Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA* 18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

En un modelo de regresión lineal el CIR se relaciona con IF y MOM pappa (p=0,017 y p=0,044 respectivamente).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en IMC, IV, IF e IVF entre pacientes con y sin estados hipertensivos de la gestación. Siendo el IMC de 33 en el grupo que desarrolló EHG ó PE, que se encuentra dentro del rango de obesidad. Los índices hemodinámicos resultaron ser más bajos en el grupo complicado con estado hipertensivo en la gestación. Ver Tabla 24.

Se realizó una regresión múltiple para determinar si influyen los marcadores bioquímicos y el IP de uterinas en estados hipertensivos de la gestación. Se introdujeron en el modelo junto con el IF, IV, IVF que se había relacionado con EHG+preeclampsia y no se observó contribución del marcador PaPP-A ni uterinas (p=0,34 y p=0,68 respectivamente).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Tabla 24. Características de gestaciones que desarrollaron estados hipertensivos del embarazo frente a desarrollo normal de la gestación.

Variables	Gestaciones no complicadas (n=314)	Gestaciones complicadas con EHG + PE (n=20)	*p*
Edad materna	32,9	30,8	0,069
IMC	**26,07**	**33,19**	**<0,001****
CRL	61,35	62,99	0,314
VEe	0,397	0,399	0,967
VSAe	2,57	2,69	0,747
VLAe	1,22	1,26	0,964
VPe = PQ	0,95	1,03	0,510
VPPe	0,60	0,71	0,132
IF	**46,71**	**41,34**	**0,007****
IV	**15,93**	**9,82**	**0,015****
IVF	**7,90**	**4,43**	**0,007****
MG	46,63	45,12	0,575
MOM PAPPA	1,26	1,17	0,554
IP medio uterinas	1,37	1,53	0,224
PFE Semana 20 (g)	400,48	445,17	0,069

EHG (enfermedad hipertensiva gestacional), PE (preeclampsia), IMC (índice de masa corporal), CRL (longitud cráneo rabadilla), VEe (volumen embrionario estandarizado), VLAe (volumen líquido amniótico estandarizado), VPe (volumen placentario estandarizado), VSe (volumen saco estandarizado), VVPe (Volumen vascular placentario estandarizado), IV (índice de vascularización), IF (índice de flujo), IVF (índice de vascularización flujo), MG (escala de grises), PAPP-A (Proteína Plasmática Asociada al Embarazo), IP (índice de pulsatilidad), PFE (peso fetal estimado). ** *p* significativa.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por: DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON — Fecha: 17/05/2018 21:30:53
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez — 17/05/2018 21:46:44
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Laura Vallejo Torres — 18/05/2018 10:04:30
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Estudio de costes

Se determinaron los costes de la adición de la volumetría e índices placentarios al Screening del primer trimestre para el cribado de complicaciones obstétricas. Para ello, se identificaron, midieron y valoraron monetariamente los recursos necesarios para la realización de la ecografía 3D y power Doppler 3D. Además, se discutirán los costes y ahorros futuros que dependerán de la capacidad de detección de complicaciones de la ecografía 3D y power Doppler 3D. Figura 16.

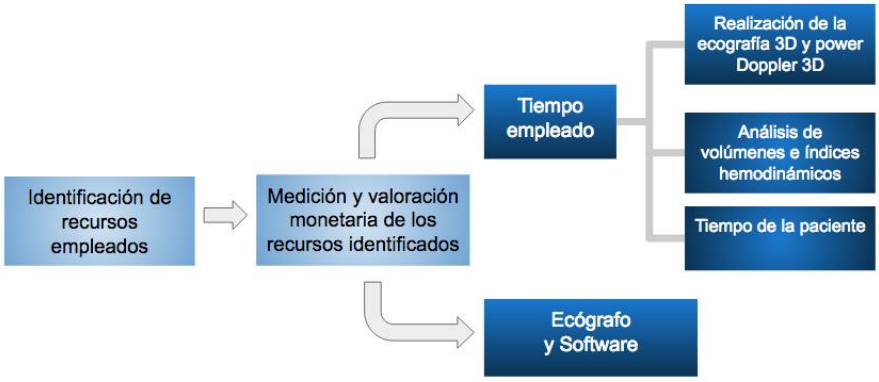


Figura 16. Diagrama de flujo de estudio de coste.

Identificación de recursos empleados

De acuerdo al Boletín Oficial de Canarias (2017-067-1616), el coste de la ecografía del primer trimestre está estimado en 44 euros por paciente, siendo el mismo para todas las ecografías de diagnóstico prenatal. Para estimar el coste adicional de la ecografía 3D y power Doppler 3D para el cribado de complicaciones de la gestación en el primer trimestre, se identificaron los

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

siguientes recursos adicionales: el tiempo adicional invertido para la recogida de las ecografías, el tiempo adicional de análisis offline, el uso del equipo de ecografía y del Software específico, y el tiempo invertido por la paciente.

Medición y valoración monetaria de los recursos identificados

Tiempo empleado en la realización de ecografía y análisis de volúmenes

Para el cribado del primer trimestre el especialista dispone en nuestro medio de 15 minutos, a lo que hay que sumarle el tiempo extra invertido en la adquisición de volúmenes e índices power Doppler 3D.

El tiempo calculado invertido en la recogida de los volúmenes 3D y power Doppler para cada paciente fue de 3 a 10 minutos, con una media de 6,5 minutos. Al tomar en cuenta el tiempo total para 400 ecografías recogidas, se invirtió un total de entre 20 y 67 horas (1200-4000 min) extras del tiempo habitual de cribado. Al tiempo calculado de recogida de volúmenes hay que sumarle el tiempo que invierte el especialista offline para el cálculo de volúmenes e índices índices hemodinámicos (histograma) con una media de 44,53 horas (2.672 minutos); lo que equivale a un tiempo de 6,7 minutos por paciente/ecografía.

Valoramos monetariamente el tiempo del especialista de acuerdo al coste salarial por hora en actividades sanitarias de acuerdo a los datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística. Este coste por hora para Actividades Sanitarias (CNAC-09 86) se estimó en 2017 en 20,43 euros (www.ine.es/dynt3/inebase/es/index.htm?padre=952&capsel=935).

Por tanto el coste adicional por el tiempo extra del profesional empleado en la realización y en el análisis de la ecografía 3D y power Doppler tridimensional se

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

situaría en 0,34 euros el minuto (6,5 + 6,7 minutos=13,2 min)*(20,43/60) = 4,5 euros.

El coste anual estimado por el tiempo extra dedicado por el especialista, considerando que el número de ecografías del primer trimestre se sitúa en torno a las 530, ascendería a los 2.374 euros.

Equipo de ecografía y de software específico

El software trata la imagen de una forma que en la práctica clínica habitual no lo hace. Al comprar el ecógrafo viene acompañado por un CD con el Programa 4D view a instalar en un ordenador y por un "Pendrive", que es como una "mochila" en donde están incluidas todas las herramientas para trabajar las imágenes y volúmenes offline. Por cada ecógrafo solo 3 operadores tienen acceso a dichas herramientas, por tanto, está limitado su uso en la Plataforma de la Compañía. Dicho Pendrive se puede conseguir por alrededor 5.000-6.000 euros en el mercado. El CD con el software a instalar en sí mismo no genera un gasto, además de estar incluido con la compra del ecógrafo se pueden descargar versiones "demo", pero el uso de las herramientas estará limitado. A día de hoy en el mercado de los ecógrafos para diagnóstico prenatal se cuenta con nuevas ediciones con tecnologías y herramientas más avanzadas, sin embargo, para la recogida y tratamiento de los volúmenes y determinación de índices offline con el equipo con el que cuenta la Unidad de Ecografía del CHUC, no son necesarios nuevas inversiones, quizás solo para la actualización del software del equipo.

El coste del uso del Software específico por ecografía, considerando una vida útil de al menos 5 años de dicho Software, se situaría en torno a los 2 euros por ecografía, considerando una media anual de 530 ecografías del primer

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

trimestre. El coste anual, de nuevo asumiendo una vida útil de al menos 5 años, se estimaría entre 1.000 y 1.200 euros por año, resultando un coste por paciente por la utilización del Software de 2,07 euros.

Tiempo invertido por la paciente

Como señalamos anteriormente, el tiempo en consulta invertido en la recogida de los volúmenes 3D y power Doppler para cada paciente fue de 3 a 10 minutos, con una media de 6,5 minutos. Empleamos el salario medio de la población española de acuerdo al coste salarial promedio por hora efectiva publicado en el INE para 2017, que asciende a 19,78 euros, por tanto el coste aproximado del tiempo invertido por la paciente viene a ser de 2,14 euros que anualmente sería de 1134,20 euros.

A través de la historia clínica se determinó la situación laboral de las pacientes de nuestra muestra, la cual se aprecia en el siguiente gráfico.

Para calcular el coste perdido por las empresas en salario utilizamos el tiempo que "perdió la paciente" del número de gestantes que se encontraban trabajando para el momento de la ecografía, que era el 81% de la muestra (272 gestantes), con una pérdida aproximada del empleador de 8 horas de trabajo, por lo que la Jornada perdida se traduciría en un coste de 158,24 euros por cada gestante.

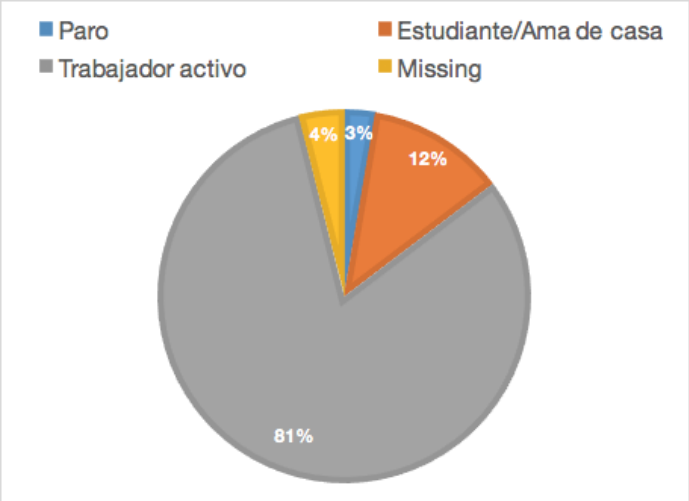
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Gráfico 6. Distribución de la muestra por estado de actividad laboral.



Tras medir y valorar monetariamente cada uno de los recursos identificados en el estudio de coste de este trabajo, hemos determinado a partir de nuestra muestra, que el coste adicional de la realización de la ecografía 3D y power Doppler 3D así como su análisis es de 8,64 euros por paciente, anualmente se traduce a un coste anual promedio de 4.579,73 euros, que dependerá del número de cribados que se realicen en la Unidad de ecografía.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

DISCUSIÓN

El estudio de volúmenes tridimensionales e índices hemodinámicos en el primer trimestre de la gestación pueden constituir, junto con variables demográficas, marcadores bioquímicos e IP de las uterinas, una herramienta para cribar a las pacientes que van a desarrollar complicaciones en la gestación. Sin embargo, los volúmenes e índices hemodinámicos tridimensionales tienen baja sensibilidad para predecir resultados adversos en el primer trimestre.

Los resultados de este trabajo señalan que del estudio de volumetría del primer trimestre sólo el volumen de líquido amniótico se correlaciona con dos resultados adversos: oligoamnios y parto prematuro, con una baja sensibilidad y una alta especificidad.

Se han analizado volúmenes que según nuestro conocimiento no se han reportado anteriormente como posibles predictores de complicaciones de la gestación, como lo son el volumen del líquido amniótico y el del saco gestacional. Estos volúmenes se recogen en una misma ecografía en conjunto con el volumen embrionario y el de la placenta. Se encontró correlación entre todos los volúmenes recogidos.

En cuanto a la predicción de parto prematuro a través de la medición del VLA no encontramos literatura que justifique su relación biológica, sin embargo, es del conocimiento general,- que el aumento del volumen del LA en una gestante, como ocurre en el hidramnios, puede producir irritación por distensión uterina y así desencadenar dinámica uterina, lo que podría iniciar un trabajo de parto antes del tiempo. Sin embargo, consideramos la necesidad de realizar

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

estudios específicos ampliando la muestra de gestantes con partos prematuros, para intentar demostrar su utilidad como predictor de esta complicación.

Nuestros datos proporcionan evidencia adicional de que un VLA por debajo de 0,699cm^3 se relaciona con oligoamnios. Un VLA bajo e índices vasculares placentarios bajos en el primer trimestre predicen la complicación de la gestación con oligoamnios. Sin embargo, el oligoamnios lo consideramos una entidad que acompaña a otras complicaciones de la gestación como lo son el CIR o los estados hipertensivos, expresándose como una manifestación de la alteración de la perfusión placentaria, aunque bien es cierto que en ocasiones nos encontramos con oligoamnios idiopáticos, que llevan a tomar decisiones de inducción del parto antes del término, valorando riesgo-beneficio. Consideramos que son precisos estudios más amplios para demostrar que no se trata de una correlación espúrea.

Según estudios anteriores se ha considerado que el volumen placentario está disminuido en gestaciones complicadas con PE (118), (80), (119), así como también con CIR y aneuploidías, partiendo desde el principio de que la invasión defectuosa del trofoblasto podría dar como resultado la reducción del crecimiento y por ende alteración del tamaño placentario (101). También se ha considerado al volumen placentario como predictor de PEG en madres con y sin PE (98), (119). Sin embargo, en el estudio del volumen placentario encontramos resultados controvertidos como la conclusión a la que llegaron (95), quienes estudiaron la evolución del volumen placentario entre las semanas 12 a la 22 en pacientes con PEG y PE, observaron una gran variabilidad en los resultados, concluyendo que la volumetría no es aplicable como herramienta clínica pero que sí aporta información de la fisiología

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

placentaria. Esta variabilidad en los resultados de la volumetría placentaria se ha informado previamente y ha sido atribuida a tamaños muestrales pequeños (119). En esta cohorte de gestantes no se encontraron diferencias entre el volumen placentario ni el volumen vascular placentario en las que presentaron complicaciones de la gestación. A pesar de que existe evidencia de que el volumen placentario y su tasa de crecimiento influye en la medida del feto (120), no encontramos relación con el percentil del feto ni con el peso al nacer.

El volumen embrionario en nuestra muestra tampoco resultó ser predictor de complicaciones obstétricas. Encontramos relación entre el volumen embrionario con todos los volúmenes recogidos, así como con el peso fetal estimado en la semana 20 y con la longitud femoral, pero no con el peso al nacer ni con la edad gestacional al nacer. La media de VE fue de 23,54cm^3 (RIC 9,73) y un P5 de 13,20cm^3. Resultados similares a los nuestros presenta un estudio que se realizó para predecir Parto prematuro y recién nacidos con bajo peso al nacer en 410 gestantes del primer trimestre, en el que compararon gestaciones normales con gestaciones complicadas (PP 22% y bajo peso al nacer 12,5%), sin encontrar diferencias significativas en los grupos de estudio. La media de VE fue de 19.6cm^3 +/- SD=5.8cm^3 (121). Por el contrario, Torky y col. (103) 2017 estudiaron 100 gestaciones en el primer trimestre, de las cuales 4 se complicaron con PP (4%) y 13 con bajo peso al nacer (13%). La media de VE de las gestaciones que se complicaron fue de 8.3 mm^3, por lo que tomaron como punto de corte para VE 9 mm^3 asociándose con 100% de sensibilidad para la detección de parto pretérmino, mientras que un punto de corte de 9.15 mm3 para FV se asoció con sensibilidad del 100% para la detección del peso al nacer. Posiblemente las diferencias entre los resultados de los distintos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

estudios radiquen en que además de una diferencia muestral y de incidencia de las patologías, existe cierta dificultad en la delimitación del embrión por el poco contraste entre el feto y su entorno como fue comentado por Smeets y col. (121). Llama la atención que en el estudio de Torky y col. (103) con una prevalencia de complicaciones tan baja del 4% para PP, las diferencias hayan sido significativas y sin embargo, en nuestra muestra que el PP tuvo una prevalencia de 11,7% no se encontró significancia estadística al igual que en la de Smeets (121) que fue del 22%.

Del VE se obtuvo del volumen femoral, que se relacionó con el CRL, pero no de forma lineal. No se encontró relación del volumen femoral ni de la longitud femoral con resultados adversos, como lo que está descrito por Pokorny (122), que una LF aislada menor del P5 se asocia a un mayor riesgo de PEG y PP. Otros autores relacionaron la LF y el VF con la detección de parto pretérmino (OR 1,8) y con CIR (OR 1,8), con un punto de corte por debajo del P10 en el segundo trimestre de la gestación (123). Si bien es cierto, estos estudios se realizaron en el segundo trimestre del embarazo y nuestros datos fueron obtenidos en el primer trimestre, quizás más adelante en la gestación el volumen femoral sea mejor predictor de complicaciones, sí presente diferencias en su desarrollo en gestaciones complicadas y resulte más fácil su medición. Nos planteamos que este resultado probablemente se deba a una cuestión metodológica, considerando como sesgo que la LF y el VF se pudo determinar solo en el 83% de la muestra debido a la dificultad técnica de su medición en el primer trimestre, ya que no fue recogido como un volumen aparte y con mayor aumento para tal fin, sino que fue determinado a partir del volumen embrionario, recomendación para estudios a posteriori.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

En cuanto a los índices hemodinámicos encontramos que el IF parece ser el mejor predictor de resultados adversos, relacionado con CIR, PEG, EHG, EHG+PE y oligoamnios en nuestra cohorte de pacientes. El índice de flujo se correlaciona negativamente con estados que reflejan insuficiencia placentaria. Se decidió calcular el IF con pacientes sin riesgo de insuficiencia placentaria porque fue el único de los índices que difería estadísticamente. El IV y el IVF en nuestra muestra tienen relación con EHG+PE y con oligoamnios.

El presente estudio, indica en concordancia con otros estudios que el IF es un buen predictor de complicaciones de la gestación en el primer trimestre, como también lo describieron Araujo y col. (9), quienes estudiaron 41 gestaciones normales de la semana 7 a la 10^6, concluyendo que el IF resulta ser más útil que el IV e IVF por su mayor capacidad de proporcionar información sobre el flujo sanguíneo placentario local a principios del embarazo. Confirmando los hallazgos histológicos descritos en placentas de gestaciones complicadas con CIR, PEG y estados hipertensivos de la gestación, que comparten un denominador común: la alteración de la placentación, con la consecuente disminución de su vascularización desde etapas tempranas de la gestación.

Para CIR se ha descrito una disminución de los índices de vascularización en el primer trimestre, resultando todos los índices más bajos (82), (124). La mayoría de los autores hablan de una disminución de todos los índices hemodinámicos, sin embargo, en nuestra muestra solo el IF resultó ser significativo. Gonzalez-Gonzalez y col. (18) llegaron a la conclusión de que la inclusión del volumen de la placenta e índices vasculares en modelos combinados para la predicción de CIR mejoraron su eficacia, sin embargo, la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

sensibilidad de estos modelos era demasiado baja para ser considerados útiles en la práctica clínica.

Odibo (40) y col. encontraron que los índices que disminuyen en gestaciones complicadas con CIR son el IV e IVF, en contraposición a lo descrito por Rosner (94) y col. en 2014 quienes no encontraron diferencias en los índices en gestantes complicadas con CIR.

En nuestra cohorte de pacientes solo el IF fue significativo para PEG, acorde con la literatura que expresa que las gestaciones que se complican con PEG tienen índices hemodinámicos más bajos en el primer trimestre (40, 125), en controversia con los datos referidos en un metanálisis de Fariña y col. quienes concluyeron que los índices vasculares no resultan útiles para la predicción de CIR.

En los estados hipertensivos gestacionales encontramos una disminución de los tres índices vasculares, con una capacidad media de discernir entre desarrollo de la complicación y no desarrollo. Si separamos la EHG de la PE el IF es predictor de EHG con una baja sensibilidad y el IVF tiene una tendencia para predecir PE, sin embargo ningún índice fue significativo para PE. Según la literatura los índices vasculares del primer trimestre están disminuidos en gestaciones complicadas con PE (126), (127), (128), (129) (119). Igual que con otros valores encontramos autores que encontraron diferencias en cuanto a cuál es el índice que es el mejor predictor de PE, como Hafner y col. y Odeh y col. que concluyen ambos que el IV presenta niveles más bajos en gestaciones que se complican con PE.

No encontramos diferencias en los índices vasculares de las gestantes que desarrollaron DG. Se ha descrito que los índices de vascularización en

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

gestantes que desarrollan DG está disminuidos (130), sin embargo estos estudios han sido en segundo y tercer trimestre. Pala y col. (87) compararon gestantes sanas con gestantes que desarrollaron DG, encontraron que el volumen placentario era mayor y los índices más bajos en las que desarrollan DG, probablemente debido a un mal control glucémico, hallazgo que sí encontramos en las gestantes obesas. En concordancia con nuestros hallazgos un estudio en gestantes complicadas con DG no consiguió diferencias en volumen placentario e índices hemodinámicos, excepto en aquellas que además se complicaron con PE o CIR (107). Además no encontraron diferencias significativas en gestantes diabéticas pregestacionales en comparación con gestantes complicadas con DG.

Nuestros hallazgos, sobretodo con el IF, apoyan la teoría de que los índices hemodinámicos en el primer trimestre pueden considerarse predictores de complicaciones de la gestación, ya que se considera que en el embarazo patológico, el flujo a través de la placenta es considerablemente menor (131). Dichas complicaciones como estados hipertensivos de la gestación, CIR, PEG y DG comparten mecanismos fisiopatológicos y tienen su origen en la disfunción de la unidad feto-placentaria como se ha descrito en trabajos anteriores (119).

Hemos descrito valores de referencia para población gestante representativa de nuestro medio, con la intención de aportar información a futuras investigaciones, que permitan definir si un valor está dentro de la normalidad o alterado, para catalogar a la gestación como de riesgo teniendo en consideración la baja sensibilidad de muchos de estos predictores.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Los valores normales de los volúmenes de la gestación en el primer trimestre en nuestra muestra fueron medias de volumen embrionario de 23,54 +/- 9,73cm^3; de líquido amniótico 71,75 +/- 39,94cm^3; de saco gestacional 157,11 +/- 76,79cm^3; de volumen placentario 55,91 +/- 39,51cm^3 y de volumen vascular placentario 35,68 +/- 37,13cm^3. Para estudios futuros se podrían establecer ecuaciones de predicción a partir del CRL con nuestros datos.

Al compararlo con los valores normales descritos en estudios previos para volumen placentario, se evidencia que dichos valores son concordantes con la mayoría de ellos. Pala y col. (87) en 2014 en una muestra de 334 gestantes entre la semana 11 y 13^6 publicaron que el volumen normal de la placenta en estas semanas de gestación oscila entre 37.21 cm3 y 222.05 cm^3, con una media de 77.04 +/- 35.74 cm^3 y en otro estudio con una n mayor fue de 63.62 ± 20.74cm^3 (119) en concordancia con medias descritas en estudios previos de 63,1 ± 28,9cm^3 (93), 65,01 +/- 19,54cm^3 (101) con un volumen medio placentario de 67.5 ml +/- 26.7cm^3 en embarazos entre 11 y 13^6 semanas. El valor medio para VVP en la muestra fue de 35,68cm^3 (RIC 37,13), encontrando en el trabajo de Huster y col. (77) que fue de 38cm^3 (IC95% -15.7 a 16.8).

En cuanto a los rangos de valores normales de índices hemodinámicos para nuestra muestra, encontramos que el IV fue de 12,5 (RIQ 12,50), el IF de 48,82 (RIQ 11,25), el IVF de 5,67 (RIQ 7,12). En 2007 Rizzo y col. estudiaron la vascularización power Doppler 3D para detectar fetos aneuploides, a pesar de que su conclusión rechazó la hipótesis del trabajo, aportaron rangos normales de índices vasculares placentarios entre la 11 y 13^6 semanas de gestación, en 100 gestantes normales, cuyos valores fueron muy parecidos a los nuestros,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

para el IV de 10.534 +/- 3.037; IF de 32.837 +/- 10.752 y para el IVF de 4.362 +/- 2.062.

Los datos de Rizzo y col. (132) fueron criticados porque se habían analizado con los mismos ajustes predeterminados del ecógrafo para todas las pacientes, sin tomar en cuenta las distintas posiciones placentarias, de manera que sus resultados podrían estar influidos por la diferencia de la profundidad de la recogida de la imágen y por otros ajustes del ecógrafo, dando como resultado índices menores, mostrando indirectamente un flujo más bajo. También se criticó porque miraron 12 secciones de la placenta para el cálculo de su volumen, reduciendo la ventaja del análisis de imágenes en 3D (133).

Según Rizzo (132) al evaluar los datos, conocían los posibles efectos de la posición placentaria en la atenuación de señales power Doppler. Sin embargo, cuando analizaron la vascularización placentaria, no encontraron ninguna relación entre la posición de la placenta y la distribución de la índices vasculares, sugiriendo que, al menos de la semana 11 a la 13^6, no es necesario estandarizar las medidas vasculares según la posición de la placenta. Así mismo, probaron en 20 placentas consecutivas, el efecto de variar el número de secciones placentarias en los que se calcularon los índices vasculares en una secuencia de 12, 20 y 30 secciones, obtenidas después de rotaciones de 15◦, 9◦ y 6◦, respectivamente. Estos análisis de la varianza para las mediciones repetidas no mostraron diferencias significativas entre los tres métodos, por lo que eligieron el de menor cantidad de secciones para reducir el tiempo requerido para el análisis offline de los volúmenes.

A nuestro entender, los valores aportados por Rizzo (132) son válidos, ya que demostraron que no había diferencias significativas en cuanto a la posición de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

la placenta y metodología de la adquisición de los volúmenes e índices, así como nuestros datos, han sido recogidos de la misma manera, con los mismos grados de rotación y secciones de imágenes, al comparar los valores se aprecia que las medias de los índices hemodinámicos son similares en ambos estudios.

Araujo y col. (9) publicaron valores normales para una población de 40 gestantes con un desarrollo normal entre las semanas 7 y 10^6 de gestación, aportando valores de IV de 8,66 +/- 12,04; IF 68,83 +/- 43,61 e IVF de 9,52+/- 22,97. Estos valores difieren de los rangos publicados por Rizzo y col. (132) y de los nuestros, atribuibles a que fueron realizados en distintas semanas de gestación, en un primer trimestre más temprano y en un grupo poblacional de diferentes características.

Un valor que nace del histograma que se obtiene del VOCAL con la volumetría placentaria es la media de escala de grises (MG), cuyo valor medio fue de 46,79% (RIQ 14,49), no se encontró correlación con ninguna complicación de la gestación, por lo que parece no tener utilidad clínica en nuestra cohorte de gestantes. En la bibliografía hay pocos datos previos sobre el histograma volumétrico de escala de grises en el primer trimestre (24). Representa la cuantificación de la ecogenicidad de la placenta, lo que según autores como Pala (87) y col. sugieren que es un dato indirecto para identificar disfunción placentaria temprana, ya que se considera que las calcificaciones placentarias son fisiológicas, pero por ejemplo, en placentas disfuncionales, como lo es en la preeclampsia las calcificaciones aparecen de forma temprana. El MG entonces aporta información de ecogenicidad placentaria, al detectar calcificaciones placentarias mayor es la ecogenicidad y mayor o más temprana

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

será la disfunción placentaria. Han descrito un valor medio para MG de 34,38 +/- 8,02% (similar al nuestro) y encontraron correlación entre MG y edad materna, a mayor edad materna mayor es el MG, más ecogénica resulta ser la placenta. Otro estudio sin embargo, reporta que el valor de MG no varía en las placentas estudiadas, independientemente de la edad materna y la paridad entre 1 y 25 semanas de gestación (44). Continuamos sin conocer a ciencia cierta la importancia, traducción y aplicación clínica del MG como valor que aporta el histograma.

Múltiples estudios del power Doppler tridimensional fetal manifiestan que brinda una evaluación cualitativa de los pequeños vasos placentarios y cuantitativa del flujo sanguíneo a través de los índices que se derivan de él, el IV, IF e IVF (76), (86), (131). A pesar de los estudios que aportan valores de referencia para pacientes con desarrollo normal de la gestación, al tomar en cuenta la absorción del ultrasonido y que ésta va a depender del tejido del abdomen de la paciente, del espesor de las capas y de la posición de la placenta, sigue existiendo dificultad en la estandarización de los parámetros de 3D angio power Doppler (133), (134). En nuestro estudio, dentro de las pacientes reclutadas, hubo ecografías que tuvieron que ser excluidas posterior a ser reclutadas por mala calidad o pérdida de imágenes indispensables para la obtención de datos completos, así como también encontramos dificultad para la obtención de volúmenes en placentas de difícil acceso, sumándose la dificultad técnica por el alto porcentaje de obesas de la población (23,1%), con una disminución de la calidad de las imágenes y posible distorsión de las mediciones.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Al correlacionar los volúmenes del primer trimestre con CRL y EG encontramos una correlación positiva y lineal de los volúmenes placentario, embrionario, de líquido amniótico y de saco gestacional. Metzenbauer y col. (85) encontraron correlación entre la CRL y el volumen de la placenta, como también lo hicieron Rizzo y col. (135). Esto corrobora que los volúmenes gestacionales del primer trimestre aumentan con la edad gestacional. Por este motivo, nos planteamos en este trabajo la estandarización, no solo del volumen placentario con el PQ, como lo propusieron Hafner y col. (72), que ha sido posteriormente utilizado por otros autores (101), sino también se decidió estandarizar con el CRL el volumen embrionario, el de líquido amniótico y el del saco gestacional, volúmenes que se recogieron en la misma ecografía tridimensional de la gestación en el primer trimestre. Consideramos que, al estandarizar los volúmenes controlamos sus valores para distintas edades gestacionales y podemos así hacer comparaciones entre fetos de distintos tamaños y de edades gestacionales del primer trimestre comprendidas entre la semana 11 y la 13 y 6 días.

El volumen placentario estandarizado denominado índice PQ (125), que representa un método simple con el que controlar la placenta en diferentes edades gestacionales (85), ha sido reportado en trabajos anteriores con una media de 0,93 (101) coincidiendo con la media encontrada en nuestra muestra de 0,96 (IC95% de 0,01-1,01). Dicho estudio fue realizado en una muestra de 310 gestantes del primer trimestre, donde también encontraron correlación entre el volumen placentario y los índices de vascularización.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Con respecto a los volúmenes del líquido amniótico y de saco gestacional no encontramos valores normales en trabajos anteriores con los cuales comparar los nuestros.

Entre los índices hemodinámicos y la edad gestacional encontramos una correlación negativa en nuestra muestra, es decir, a mayor edad gestacional, menor es el índice hemodinámico. Se decidió no estandarizar los índices con el CRL para su estudio porque no parece biológicamente plausible, ya que no representan el mismo concepto que los volúmenes. Parecía entonces más correcto estandarizarlos con el volumen placentario o con el volumen de vasos placentarios, de los cuales dependen, sin embargo, al correlacionarlos con el volumen placentario y con el volumen de vasos placentarios, no todos los índices hemodinámicos tenían relación, por tanto, se decidió utilizar los valores reales sin estandarizarlos, al igual que en otras publicaciones (95), (85).

El hecho de que la correlación de índices hemodinámicos con edad gestacional y el CRL resultara negativa, resulta contradictorio con estudios como el de Rizzo y col. (136), que como se ha mencionado estudiaron 100 gestaciones normales, encontraron que todos los índices vasculares aumentaron significativamente al avanzar la gestación entre las semanas 11 y 13[6] (VI: r = 0.482, P <0.001; FI: r = 0.295, P = 0.0029; VFI, r = 0.484, P < 0.001). Recientemente Cabezas y col. (82), coinciden en que los índices de vascularización angio-Power Doppler tridimensional van aumentando a lo largo de la gestación en su población (216 gestantes), comparando gestantes del primer, segundo y tercer trimestre.

Al separar la muestra por semanas (semanas 11, 12 y 13 de gestación), los índices continúan teniendo una tendencia a disminuir a medida que aumenta la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

edad gestacional, aunque resultó ser no significativa. Acorde con nuestros resultados encontramos a Guiot y col. (13) quienes encontraron una tendencia no significativa de descenso de los índices hemodinámicos a medida que avanza la gestación, aunque el estudio se realizó en gestaciones del segundo y tercer trimestre.

Al contrario de nuestros resultados, Mercé y col. (137) demostraron, en 100 gestantes del primer trimestre, que el flujo sanguíneo intervelloso y uteroplacentario aumenta a lo largo del primer trimestre de embarazos normales y Rizzo y col. (132) refieren también un aumento en la vascularización placentaria con el progreso de la gestación consistente con datos histológicos, con un aumento progresivo en los índices de flujo placentario durante el segundo trimestre del embarazo.

Sin embargo, Araujo y col. (9) no encontraron correlación entre índices y CRL, sólo una tendencia del IF con la edad gestacional. Compararon los índices entre semanas desde la semana 7 a la 11 y no se demostró ascenso o descenso lineal, de la semana 7 a la 9 parecía haber una tendencia al ascenso de los índices cada semana, pero los valores a partir de la semana 9 descendían, excepto por el IF, siendo no significativos.

Consideramos que el aumento de los valores de los índices hemodinámicos descrito, se debe a la primera ola de invasión trofoblástica por las arterias espirales, que es un fenómeno típico del primer trimestre. Los índices como el IF que refleja la intensidad de la señal Doppler en el espacio intervelloso dependen de la perfusión y el flujo sanguíneo, aumentando en esta área, se espera que sus valores muestren un aumento progresivo en la gestación normal. Sin embargo, en nuestra muestra se aprecia un descenso progresivo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

en los valores de los índices hemodinámicos desde la semana 11 a la 13. Esta variabilidad de los índices vasculares es justificada por las diferencias en la metodología de adquisición de los volúmenes, los ajustes del ecógrafo y los tamaños muestrales de los estudios (137),(135),(138). Nos hemos planteado que en nuestra cohorte de gestantes, estos resultados inesperados del descenso de los índices con el avance de la gestación, pueden ser explicados por la alta prevalencia de obesidad, que podría afectar las diferencias de los valores de los índices, ya que está demostrado una dispersión de sus valores por múltiples factores como el grosor y ubicación de la placenta, la densidad vascular, el calibre del vaso, entre otros (138).

Las características de la muestra estudiada y sus resultados obstétricos son representativos de la población que atendemos en nuestro Centro, concuerdan con las de estudios más amplios en la misma población (65). En los años del estudio se han asistido un promedio de 2.597 partos, de los cuales el 57-62% fueron partos normales, 17-20% partos instrumentales y entre el 21-23% cesáreas, datos similares a los descritos para nuestra muestra.

La población Canaria tiene peculiaridades ya descritas en trabajos anteriores (46, 65), como lo es la alta prevalencia de obesidad en la población general. La prevalencia de obesidad en gestantes en Canarias reportada en la literatura va del 17,1% al 20,7%, siendo mayor de la esperada en nuestro estudio (23,1%).

Observamos en nuestra muestra que un elevado porcentaje de gestantes tienen factores de riesgo de insuficiencia placentaria, como podría ser edad materna avanzada, obesidad, hábito tabáquico, patologías de base o gestaciones obtenidas por TRA. En el grupo de gestantes con factores de riesgo de insuficiencia placentaria se observó una mayor probabilidad de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

desarrollar DG (OR 2,78), la razón de esta influencia es el elevado porcentaje de pacientes obesas en la muestra. La obesidad materna compromete el metabolismo de la placenta que impacta fuertemente en el equilibrio feto-placentario. La prevalencia de la DG es significativamente mayor en mujeres obesas que en la población obstétrica general, y el riesgo aumenta al aumentar el peso materno y el IMC. En nuestra muestra el porcentaje de DG se corresponde con el observado en el reciente estudio de Méndez y col., con una prevalencia alrededor del 8-9%, que se encuentran dentro de los rangos descritos en población española que según las estadísticas nacionales (INE) llega hasta el 16,1%. El mayor riesgo de DG se relaciona con un aumento exagerado de la resistencia a la insulina en la obesidad. En una revisión sistemática de los estudios sobre el IMC antes del embarazo y el riesgo de DG, su prevalencia aumentó en un 0,92% por cada 1 kg/m2 de aumento en el IMC (51). En gestantes obesas se ha demostrado que hay una mayor prevalencia de recién nacidos PEG y de macrosómicos, además de tener un aumento del período de la gestación. También se ha asociado con el desarrollo de DG (OR 4,82) y de PE (OR 6,86) (51). Esto explicaría la incidencia de complicaciones gestacionales en nuestra muestra asociadas a la obesidad, como lo son la macrosomía fetal y la preeclampsia, con una incidencia de 8,7% y 1,8% respectivamente, siendo mayores a las descritas en estudios previos (65, 139).

En el grupo de gestantes obesas apreciamos que el volumen de vasos placentarios (p=0,023) es mayor que el de las no obesas. Este hallazgo puede explicarse por la alteración del metabolismo placentario, secundario al mal control y altos niveles glucémicos que estimulan una neoangiogénesis placentaria exagerada. Encontramos una revisión sistemática de DG donde se

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

objetivó un aumento de la inmadurez vellosa y de la angiogénesis, definida ésta última como la formación de nuevos vasos sanguíneos que surgen de los preexistentes, es esencial para el crecimiento normal del feto y el desarrollo de la placenta. Múltiples estudios informan un aumento en el número de capilares por vellosidades en mujeres con DG (32). Estos cambios podrían justificarse también en la gestante obesa y explicar así el mayor volumen de vasos placentarios objetivado en la muestra.

Los índices hemodinámicos en gestantes obesas presentaron una diferencia significativa, siendo medias más bajas con respecto a las no obesas, sugiriendo que en la placenta de la gestante obesa a pesar de tener un volumen mayor, la vascularización, la intensidad de flujo y la perfusión placentaria están alteradas desde el inicio de la gestación, por tanto va a repercutir en el desarrollo fetal desde temprana edad.

En cuanto a la edad materna al momento de la gestación, nos encontramos con madres que cada vez retrasan más la maternidad. En nuestra muestra la edad materna se corresponde a la descrita a nivel Nacional, cuya media es de 32 años, siendo para Canarias, más alta que la descrita en estudios previos, que es de 30-31 años de edad (65). Se encontró relación entre edad materna mayor de 35 años con el desarrollo de DG y no se observó influencia de este factor en volúmenes e índices hemodinámicos en nuestro estudio. La edad materna como factor de riesgo para desarrollar DG está establecido dentro del control prenatal en la práctica clínica habitual, motivo por el cual dentro de la atención de una gestante de 35 años o más se encuentra el despistaje de DG en la rutina del primer trimestre. Sin embargo, la alteración de la vasculatura placentaria por la edad ha generado controversia. Zalud y col. (88) encontraron

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

que el volumen de la vasculatura espiral uterina fue mayor en mujeres menores de 25 años en comparación con mujeres de 35 años en adelante (p<0,05), sin embargo, el volumen placentario, el MG y los índices hemodinámicos no fueron influenciados por la edad. Ting y col. (16) no encontraron diferencias significativas en la edad y la paridad materna entre los grupos estudiados.

En nuestra cohorte encontramos asociación entre nuliparidad y mayor riesgo de desarrollo de estados hipertensivos del embarazo (OR 3,54). De hecho, todas las gestantes que desarrollaron PE eran nulíparas. Además, las gestantes nulíparas presentaron índices hemodinámicos (IF e IVF) más bajos que las multíparas sin afectación de los volúmenes. Está demostrado que la nuliparidad es un factor de riesgo para PE (National Institute for Health). En un estudio previo donde compararon 84 gestantes con preeclampsia y 904 sanas, la multiparidad mostró un efecto negativo en el grupo de pacientes con PE en contraste con el grupo de sanas donde la multiparidad tuvo un efecto protector, como se ha observado con anterioridad (119). Estudios de hemodinamia placentaria muestran que la paridad influye en los índices 3D con índices más altos en gestantes multíparas sin afectar los volúmenes hemodinámicos (95, 140). Por tanto, podemos decir que en concordancia con hallazgos anteriores, las primigestas tienen índices más bajos que las multíparas (IF e IVF) y en ese grupo se desarrollaron más PE, pudiendo estar relacionado por una vascularización más o mejor desarrollada en las mujeres que han tenido gestaciones previas por la propia exposición del útero a los cambios vasculares fisiológicos debidos a la gestación.

En nuestra cohorte las gestantes con hábito tabáquico y patologías preexistentes tienen volúmenes e índices hemodinámicos similares a los de las

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

gestantes sin factores de riesgo en el primer trimestre. Podríamos inferir que estos factores no actúan de forma temprana en la gestación, lo que cobra importancia, ya que permitiría la intervención precoz y mejorar el control prenatal de las gestantes cuando todavía tenemos una placenta y un embrión "sano", quedando por demostrar con estudios posteriores en que momento esos factores que influencian el desarrollo placentario comienzan a hacer un cambio irreversible, que se traduciría en resultados adversos.

Odibo y col. (81) no encontraron diferencias significativas en índices hemodinámicos en gestantes fumadoras, en cambio, Rizzo y col. (98) encontraron valores más bajos de IVF entre las mujeres que fumaban más de 10 cigarrillos por día. En nuestro estudio al igual que el de Odibo (81), no se recogió información sobre el número de cigarrillos que fumaban las gestantes, por lo tanto, no pudimos evaluar como lo hicieron Rizzo y col. (106) un posible efecto de dosis-respuesta.

Se ha sugerido que la hemodinamia placentaria en la gestación obtenida por TRA pueda tener diferencias con respecto a gestaciones espontáneas, presentando una alteración de la perfusión placentaria y por tanto del intercambio materno-fetal desde una fase muy temprana de la gestación, que tendría su origen en cambios precoces que ocurren en el trofoblasto temprano de estas gestaciones por probables cambios epigenéticos. Sellers y col. (6) estudiaron la relación entre esterilidad y parámetros de volumen y vascularización placentaria en la semana 20 en 130 gestantes, concluyeron que las gestaciones obtenidas por TRA presentan índices de vascularización más bajos (IF e IVF). Estos hallazgos no se corresponden con los resultados de nuestra cohorte, ya que no encontramos diferencias significativas en

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

volúmenes e índices hemodinámicos al comparar gestaciones obtenidas por TRA (5,7%) con gestaciones espontáneas, tampoco se relacionaron con resultados adversos. Ahora bien dichas comparaciones las hicimos en el grupo general sin corregir un factor que podría ser influyente como lo es la obesidad y pensamos que los índices disminuidos de las obesas en el grupo de gestaciones espontáneas compensaron los índices disminuidos de las TRA, pero al comparar ambos grupos quitando del análisis a las gestantes obesas de igual manera no encontramos diferencias significativas entre ellos. Este subgrupo de pacientes de por sí es catalogado como un grupo de riesgo moderado en nuestro medio, por lo que podemos considerar que son pacientes que serán vigiladas de forma más exhaustiva durante la gestación y se podrán prevenir complicaciones mayores, ya que está demostrado que tienen peores resultados obstétricos-neonatales, aunque en nuestra muestra no se asociaron especialmente a ninguna complicación.

Los marcadores bioquímicos (b-hCG y PAPP-A) se correlacionaron positivamente con el volumen de vasos placentarios, demostrando su origen placentario y relación con el desarrollo de la unidad feto-placentaria, así como sus funciones ya mencionadas reguladoras del crecimiento placentario. Metzenbauer y col. (85) establecieron una correlación entre el volumen placentario y PAPP-A y b-hCG al investigar la viabilidad de medir el volumen placentario al final del primer trimestre mediante ecografía 3D. Al contrario, Pala y col. 2014 no encontraron relación entre volumen placentario y marcadores bioquímicos en una cohorte de 334 gestantes del primer trimestre.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Sin embargo, en nuestro estudio los niveles bajos de PAPP-A no se relacionaron con diferencias significativas en los índices hemodinámicos como era de esperar, ya que se ha descrito anteriormente (141), que embarazos con baja PAPP-A se caracterizan por un volumen placentario más pequeño y menor vascularización placentaria cuando se compara con los controles. Lo mismo describieron en un estudio reciente, prospectivo en 216 gestantes, que concluye que niveles de PAPP-A baja se asocian a placentas más pequeñas en el primer trimestre, y tienen índices de vascularización más bajos en el primer y en el segundo trimestre. Niveles bajos de PAPP-A en suero materno se han asociado con una reducción significativa del volumen de la placenta y de su vascularización así como en patologías asociadas con la alteración de la función placentaria como son la preeclampsia, CIR, PP, abortos y éxitus perinatal (82).

Inferimos que nuestros resultados se deben al bajo número de gestantes con marcadores patológicos de nuestra muestra. A pesar de ello, niveles de PAPP-A bajos se relacionaron con CIR y el IF con CIR también.

Los puntos de corte del Pc 5 del MoM de PAPP-A y b-hCG en nuestro trabajo fueron de PAPP-A <0,37 y b-hCG <0,32 MoM, acordes a los validados por trabajos anteriores en población Canaria y de nuestro medio (65) que fueron para el MoM de la PAPPA <0,41 y el de la BhCG <0,35 MoM.

Se demostró que el MoM de la PAPP-A por debajo del Pc 5 es predictor de CIR como también se encontró en nuestro medio recientemente (65). Al estudiar la relación entre niveles bajos de PAPP-A y b-hCG con malos resultados obstétricos en una población con alta prevalencia de obesidad, concluyeron que los niveles bajos de PAPP-A se relacionan con abortos, preeclampsia, CIR,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

PEG, parto pretérmino y diabetes gestacional y los niveles de b-hCG por debajo del P5 se relacionan con la enfermedad hipertensiva gestacional. Estos resultados se ven apoyados por estudios anteriores en grandes poblaciones, asociándose siempre que gestantes con PAPP-A por debajo del P5 son más propensas a que se complique la gestación. Esta relación se ha justificado desde el punto de vista fisiopatológico en el orígen común que tienen, tanto las complicaciones como la hormona PAPP-A: la placenta, además del gran valor de la PAPP-A durante las etapas de desarrollo fetal y placentario (101). Se sabe que la alteración de la vascularización placentaria va a dar como resultado gestaciones complicadas, pero el reto ha sido relacionarlas y saber por qué, cómo y cuándo se generan esos cambios que llevan a la insuficiencia placentaria (142).

No encontramos relación entre niveles de b-hCG en el primer trimestre con resultados adversos en nuestra cohorte de pacientes. Se han asociado niveles bajos de b-hCG en el primer trimestre a EHG (65), abortos (139), CIR (142) y éxitus fetales (64), sin embargo, los resultados son dispares y algunos con OR bajas que no demuestran una correlación fuerte. Se desconoce la etiología de los cambios de la b-hCG en el primer trimestre, aunque se ha explicado como consecuencia de un deterioro en la placentación con disminución de la masa placentaria (85), (84), (100).

Se han realizado muchos intentos para encontrar parámetros capaces de detectar gestaciones en riesgo en el primer trimestre. La hipótesis común se basa en que complicaciones como el CIR o la PE son consecuencia de un flujo placentario disminuido por una alteración en la invasión de trofoblasto. Se han realizado esfuerzos para evaluar esta reducción del flujo sanguíneo placentario

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

mediante Doppler de la arteria uterina, sin embargo, los estudios muestran que la sensibilidad de este método es limitado si se utiliza como una herramienta de detección en una población de bajo riesgo (100).

En nuestra cohorte de gestantes el IP de las uterinas no se relacionó con complicaciones de la gestación, creemos que debido al bajo número de gestantes con uterinas patológicas y que no fueron recogidas en el 100% de las gestantes, constituyendo ésta una limitación del estudio. Sin embargo, sí tuvo correlación con los índices hemodinámicos (IV e IVF). Tal correlación fue negativa, es decir, a mayor IP de uterinas menores son los valores de IV y de IVF, por tanto se puede inferir que esas pacientes que tienen una uterina patológica tienen menor cantidad de vasos en el área seleccionada (IV) y una menor perfusión placentaria (IVF). Trabajos anteriores (100) han concluído que el IP de uterina patológico puede predecir un resultado obstétrico adverso, sin embargo, esto ha sido demostrado con el IP de uterinas del segundo trimestre. Algunos autores concluyen que el segundo trimestre es demasiado tarde para que las pacientes se beneficien del tratamiento. Los estudios de vascularización placentaria en cambio pueden reflejar un patrón de vascularización anormal y, por lo tanto, puede predecir embarazos de alto riesgo a una edad gestacional temprana, especialmente cuando las intervenciones aún pueden ser efectivas (101).

A pesar del bajo número de uterinas patológicas en la muestra, al correlacionarlas con el IP de la arteria umbilical del tercer trimestre, encontramos una correlación positiva, a mayor IP más restrictivo es el flujo y las uterinas también lo son, con una tendencia a que la relación sea lineal.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Durante la realización de nuestra búsqueda bibliográfica, encontramos publicaciones que resultan controvertidas con respecto a lo que realmente mide el power Doppler 3D y su significado, interpretación e importancia clínica que se le ha dado a los índices hemodinámicos, que para algunos resulta inadecuada (143). No está claro si la ecografía 3D power Doppler puede representar el deterioro temprano de la proliferación, la migración y la invasión de trofoblastos en la decidua y el miometrio maternos (Noguchi J y col, 2015). Principalmente estos trabajos critican que el Power Doppler mide la amplitud de dispersión de ondas de ultrasonido y es influenciado por una gran cantidad de factores (ajustes de la máquina, ganancia, filtro, trayectoria del haz de luz, entre otros). Explican que el desarrollo de ecógrafos capaces de generar imágenes impresionantes y números (índices hemodinámicos), no tienen necesariamente el significado que se les ha dado, sosteniendo que los valores derivados del power Doppler 3D no son útiles para reflejar "perfusión y flujo" de un tejido. Por tal motivo insisten en que los índices deben ser estandarizados dentro de cada imagen obtenida y que esto no se puede hacer a través del Programa VOCAL, el utilizado en nuestro trabajo, así como en múltiples trabajos previos (95), (106), (76). Refiriendo que, puede ser aceptable para la imagen ginecológica, en la que la proximidad de ovarios y endometrio a la sonda transvaginal casi elimina la trayectoria del haz, lo que no sucede con la ecografía obstétrica. Sostienen que la ecografía Doppler permite la evaluación de las partículas en movimiento dentro de la circulación fetal, pero aún no se ha demostrado que sea útil para la medición directa de la perfusión regional, donde los vasos sanguíneos son tortuosos y multidireccionales, lo que impide la medición precisa del diámetro vascular o el ángulo de corrección de la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

insonación para el cambio de frecuencia Doppler. Señalan también que es ideal para la medición de valores que se aproximan a la perfusión, aunque no son, por definición, mediciones de perfusión en sí mismas y que en su lugar da una medida de la cantidad de glóbulos rojos y su amplitud dentro del tejido. Los experimentos in vitro han demostrado que la intensidad se correlaciona con el flujo de fluidos (133). Para superar estas “limitaciones” del power Doppler para la determinación de la perfusión de un tejido han propuesto la estandarización de las medidas obtenidas por power Doppler con una medida que se realice bajo las mismas condiciones de obtención de la imagen y con la misma profundidad, utilizando una región de vascularización 100% conocida, como lo puede ser el centro de un gran vaso sanguíneo, para definir el máximo valor permisible para la dispersión de la amplitud vascular, de manera que cualquier medida regional podría ser comparada con este máximo local como una perfusión "fraccional" de este tejido, expresada en un escala de 0 a 1 o como un valor porcentual contra el máximo de 100%. De la estandarización del power Doppler ha surgido un índice denominado “fractional moving blood volume” (FMBV), que ha demostrado correlacionarse bien con la perfusión tisular (74). Han propuesto también estandarizarlo con un método en dos etapas, tomando en cuenta un punto de inflexión en el histograma de valores de píxel acumulados en el vaso, sin embargo, el FMBV requiere mayor investigación, que debe centrarse en examinar la reproducibilidad y validez antes de determinar los valores normales y anormales para el feto y la placenta (144).

El power Doppler se ha utilizado para evaluar los volúmenes de flujo en grandes vasos únicos, combinando la medición precisa del diámetro del vaso

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

con el cálculo Doppler espectral de la velocidad de movimiento de las células sanguíneas dentro de ese vaso, como de hecho se realiza en la práctica clínica habitual. Pero también se ha demostrado su utilidad para la valoración de la hemodinámica placentaria, apoyándose en la ecografía 3D con power Doppler cuantificando las señales Doppler en un volumen obtenido por 3D, evaluando la circulación placentaria y, lo más importante, mediante correlaciones entre los índices hemodinámicos y la histología placentaria (141).

Según nuestro conocimiento y opinión personal, ambas técnicas, power Doppler 3D y FMBV, pueden ser reflejo de la hemodinamia placentaria y fetal. El FMBV al parecer puede proporcionar una estimación más robusta de la vascularización y ha surgido como alternativa para compensar los efectos de la configuración del ecógrafo, la atenuación, la posición del órgano y otros factores de confusión. Al comparar el FMBV con el IVF produjeron resultados significativamente diferentes. El FMBV se comportó mejor que el IVF en estudios de repetibilidad, sin embargo, se necesitan más estudios para evaluar la precisión frente a un estándar de referencia (Stevenson GN y col. 2015).

Ambas, power Doppler 3D y FMBV tienen sus limitaciones, sobretodo para aportar valores normales que sirvan de guía para determinar si un tejido tiene una perfusión normal o alterada y, se necesitan mayores estudios para determinarlos, los cuales creemos deben estar basados en hallazgos histológicos en placentas sanas y placentas de gestaciones complicadas con patologías con fallo de la perfusión placentaria.

Encontramos entre las fortalezas de nuestro estudio que a nuestro conocimiento no se han realizado estudios previos con población del centro de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

tercer nivel al cual prestamos servicio, con gestantes con las características particulares de la población Canaria, así como que presentamos la novedad de la medida de otros volúmenes que nos ofrece la volumetría de la gestación del primer trimestre aportando datos desde el punto de vista académico.

Nuestro estudio no está exento de limitaciones, incluido el tamaño relativamente pequeño de la muestra; sin embargo, dentro de la literatura encontrada es una n considerable en el estudio de la volumetría e índices hemodinámicos. También encontramos la falta de recogida de un porcentaje de la muestra de datos como el IP de las uterinas, el volumen femoral, el PFE y el IPAU del tercer trimestre, así como la no recogida de la ubicación de la placenta. Así mismo, a pesar de que es del conocimiento la buena reproductibilidad de los volúmenes e índices hemodinámicos, no se ha calculado para nuestra cohorte de pacientes la variabilidad intraoperador al haber sido un solo observador. Apreciamos que la incidencia de PE y EHG en nuestra población es más alta de lo que se esperaría en una población general. Esto puede reflejar las características de alto riesgo de nuestro estudio demográfico, ya que el Centro Hospitalario donde se ha llevado a cabo el estudio, es uno de los dos centros de referencia provinciales.

Son necesarios más estudios para evaluar la utilidad real de este método en la evaluación de volumetría de la gestación y del flujo sanguíneo uteroplacentario al inicio del embarazo como predictores de complicaciones.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Costes y ahorros futuros

Para determinar ahorros futuros en la predicción de complicaciones de la gestación mediante el uso de la ecografía 3D en primer lugar debemos identificar a las pacientes que en primera instancia son de bajo riesgo, pero que finalmente presentan complicaciones durante la gestación, con la intención de controlarlas de una forma más intensiva para evitar problemas médicos de mayor envergadura y que tienen un coste superior.

Con respecto a las patologías que tenemos la intención de detectar precozmente con esta tecnología, como ya se ha mencionado, tienen un denominador común, el hecho de ser derivadas de la disfunción placentaria. Como obstetras contamos con pocas herramientas para intervenir en la prevención de tales complicaciones. Para la preeclampsia se utiliza el ácido acetilsalicílico a bajas dosis desde la semana 16, demostrando que reduce de forma significativa las formas severas de la enfermedad, así como también el CIR, EHG y parto prematuro en gestantes de riesgo (145). También se utiliza la administración de heparina de bajo peso molecular y calcio demostrando que mejora los resultados. Para el parto prematuro la progesterona ha demostrado utilidad, así como el pesario cervical en gestantes de riesgo (65). Ahora bien, el bajo costo de estas intervenciones podría hacernos pensar en tratar a todas las pacientes con Aspirina sin cribar a nadie, pero no resulta éticamente correcto (Stefan C., 2016). Refiere que los argumentos económicos para el cribado de la preeclampsia resulta difícil de determinar y los análisis limitados que se han realizado sobre las estrategias de detección de preeclampsia hasta el momento no han demostrado un beneficio económico consistente.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Existe poca evidencia sobre estudio coste-efectividad de las intervenciones a nivel preventivo de estas complicaciones en el embarazo, lo que dificulta la determinación del ahorro tras su aplicación a pesar de determinar el coste aproximado de su adición al cribado del primer trimestre, lo que queda por investigar en estudios futuros.

Consideramos que con la introducción de la volumetría de la gestación y del power Doppler Tridimensional de la placenta en el estudio del primer trimestre, podemos representar de forma objetiva la arquitectura placentaria, fetal, del saco gestacional y la vascularización placentaria. Sin embargo, su utilidad para la predicción de complicaciones a la vista de los resultados encontrados, los resultados heterogéneos descritos en la literatura, así como la controversia en su interpretación y el incremento en los costes de salud, resulta difícilmente justificado su uso y aplicabilidad a la práctica clínica habitual. Creemos que estudios futuros se centrarán en la búsqueda de imágenes a tiempo real, que disminuyan la variabilidad de las mediciones y quizás la utilización de softwares destinados a este fin con la capacidad de disminuir el tiempo empleado para su análisis y reproducción que faciliten la predicción de complicaciones de la gestación de manera de poder intervenir precozmente en dichas gestaciones.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

CONCLUSIONES

1. Los volúmenes embrionarios, placentario, del saco gestacional y del líquido amniótico aumentan de forma progresiva y lineal según la edad gestacional y los índices hemodinámicos tienden a disminuir según aumenta la edad gestacional.
2. El IF por su consistencia podría tener un papel en la detección de retraso del crecimiento intrauterino, pequeño para edad gestacional y estados hipertensivos de la gestación.
3. El MoM PAPP-A por debajo del percentil 5 puede ser empleado en la práctica clínica para la predicción del CIR por su consistencia y disponibilidad.
4. Son necesarios estudios histológicos de placentas para determinar el significado de los índices hemodinámicos placentarios en situaciones de CIR y EHG, y su relación con la fisiopatología de la placenta.
5. La prevención primaria y secundaria de los factores que influyen en la placentación, especialmente la obesidad, podrían mejorar los índices hemodinámicos y disminuir las complicaciones de la gestación.
6. A falta de estudios de coste-efectividad, no parece aconsejable de forma rutinaria la medición de volúmenes tridimensionales en el primer trimestre de la gestación dado el incremento de los costes.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

BIBLIOGRAFÍA

1. W.J. BJDaH. The human placenta. Cambridge [England] Heffer. 1970.

2. Arroyo JA, Winn VD. Vasculogenesis and angiogenesis in the IUGR placenta. Semin Perinatol. 2008;32(3):172-7.

3. Hata T, Tanaka H, Noguchi J, Hata K. Three-dimensional ultrasound evaluation of the placenta. Placenta. 2011;32(2):105-15.

4. Moll W KW, Herberger J. Hemodynamic implications of hemochorial placentation.: Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol.; 1975. p. 67-74.

5. Campbell S. Placental vasculature as visualized by 3D power Doppler angiography and 3D color Doppler imaging. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007;30(6):917-20.

6. Sellers, López F MB, Palacios A, Bernabeu R. Estudio de la vascularización placentaria mediante Power Doppler tridimensional en la semana 20 en gestaciones espontáneas y tras técnicas de reproducción asistida.: Revista Iberoamericana de Fertilidad y reproducción humana; 2016.

7. Jurkovic D, Jauniaux E, Kurjak A, Hustin J, Campbell S, Nicolaides KH. Transvaginal color Doppler assessment of the uteroplacental circulation in early pregnancy. Obstet Gynecol. 1991;77(3):365-9.

8. Pijnenborg R BJ, Robertson WB,, I. B. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. 1983. p. 397-414.

9. Araujo Junior E, Nardozza LM, Nowak PM, Rolo LC, Guimaraes Filho HA, Moron AF. Three-dimensional power Doppler placental vascularisation indices in early pregnancy: a pilot study. J Obstet Gynaecol. 2011;31(4):283-5.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

10. Wright E, Audette MC, Ye XY, Keating S, Hoffman B, Lye SJ, et al. Maternal Vascular Malperfusion and Adverse Perinatal Outcomes in Low-Risk Nulliparous Women. Obstet Gynecol. 2017;130(5):1112-20.

11. Figueras F, Gratacos E. Stage-based approach to the management of fetal growth restriction. *Prenatal diagnosis*. p. 655-9.

12. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. BMJ. 1990;301(6761):1111.

13. 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;31(2):171-6.

14. Haeussner E, Schmitz C, Frank HG, Edler von Koch F. Novel 3D light microscopic analysis of IUGR placentas points to a morphological correlate of compensated ischemic placental disease in humans. Sci Rep. 2016;6:24004.

15. Madden JV, Flatley CJ, Kumar S. Term small-for-gestational-age infants from low-risk women are at significantly greater risk of adverse neonatal outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(5):525 e1- e9.

16. Yuan T, Zhang T, Han Z. Placental vascularization alterations in hypertensive disorders complicating pregnancy (HDCP) and small for gestational age with HDCP using three-dimensional power doppler in a prospective case control study. BMC Pregnancy Childbirth. 2015;15:240.

17. Schwartz N, Mandel D, Shlakhter O, Coletta J, Pessel C, Timor-Tritsch IE, et al. Placental Morphologic Features and Chorionic Surface Vasculature at Term Are Highly Correlated With 3-Dimensional Sonographic Measurements at 11 to 14 Weeks. Journal of Ultrasound in Medicine. 2011;30(9):1171-8.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

18. Gonzalez-Gonzalez NL, Gonzalez-Davila E, Gonzalez Marrero L, Padron E, Conde JR, Plasencia W. Value of placental volume and vascular flow indices as predictors of intrauterine growth retardation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;212:13-9.

19. CY. S. Timing of indicated late-preterm and early-term birth.: Obstet Gynecol.; 2011.

20. Blencowe H CS, Chou D, Oestergaard M, Say L,, Moller AB KM, Lawn J. Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births.: *Reprod Health.*; 2013.

21. of LCO, birth. pla. Overview of preterm labor and birth. http://www.uptodate.com/contents/overview-of-preterm-labor-and-birth?source=search_result&search=preterm+labor&selectedTitle=1~150 . 2015.

22. Roberts D DS. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth.: The Cochrane database of systematic reviews.; 2006.

23. Lin S LD, Co MA, Mukhopadhyay D, Giri B,, Perger L BM, Kuehl TJ, Uddin MN. 2014, 32:454–46. Pre-eclampsia has an adverse impact on maternal and fetal health.: *Journal of Hypertension*; 2014. p. 454-60.

24. Frank HG KP. Nonvillous parts and trophoblast invasión.: Pathology of the human placenta; 2000. p. 171-2.

25. Roberts JM BM. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? 2013. p. 1-9.

26. Eastwood KA, Patterson C, Hunter AJ, McCance DR, Young IS, Holmes VA. Evaluation of the predictive value of placental vascularisation indices

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

derived from 3-Dimensional power Doppler whole placental volume scanning for prediction of pre-eclampsia: A systematic review and meta-analysis. Placenta. 2017;51:89-97.

27. Falco ML, Sivanathan J, Laoreti A, Thilaganathan B, Khalil A. Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;50(3):295-301.

28. Orabona R, Donzelli CM, Falchetti M, Santoro A, Valcamonico A, Frusca T. Placental histological patterns and uterine artery Doppler velocimetry in pregnancies complicated by early or late pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;47(5):580-5.

29. Mitanchez D YC, Simeoni U. What neonatal complications should the pediatrician be aware of in case of maternal gestational diabetes? : Journal of Diabetes; 2015. p. 734-43.

30. Benirschke K KP, Baergen RN: Benirschke K, Kauffman P, Baergen RN, editors. Eds. New York,, Springer Science and Business Media, p. 584– 656. Maternal diseases complicating pregnancy: diabetes, tumors, pre-eclampsia, lupus anticoagulant. In Pathology of the Human Placenta; 2006. p. 584-656.

31. Gonzalez Gonzalez NL, Gonzalez Davila E, Castro A, Padron E, Plasencia W. Effect of pregestational diabetes mellitus on first trimester placental characteristics: three-dimensional placental volume and power Doppler indices. Placenta. 2014;35(3):147-51.

32. Huynh J, Dawson D, Roberts D, Bentley-Lewis R. A systematic review of placental pathology in maternal diabetes mellitus. Placenta. 2015;36(2):101-14.

33. Modanlou HD DW, Thorosian A, Freeman RK. Macrosomia--maternal, fetal, and neonatal implications.: Obstet Gynecol; 1980. p. 420.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

34. Mayer, C. & Joseph KS*UOG,* 136–145 (2013). Fetal growth: A review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics.: *Ultrasound Obstet. Gynecol*; 2013. p. 136-45.

35. Abramowicz JS, Sheiner E. In utero imaging of the placenta: importance for diseases of pregnancy. Placenta. 2007;28 Suppl A:S14-22.

36. Harman CR. Amniotic fluid abnormalities. Semin Perinatol. 2008;32(4):288-94.

37. Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, Nicolaides KH. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;42(6):634-43.

38. Huang L, Sauve R, Birkett N, Fergusson D, van Walraven C. Maternal age and risk of stillbirth: a systematic review. CMAJ. 2008;178(2):165-72.

39. Joseph KS, Allen AC, Dodds L, Turner LA, Scott H, Liston R. The perinatal effects of delayed childbearing. Obstet Gynecol. 2005;105(6):1410-8.

40. Odibo AO, Nelson D, Stamilio DM, Sehdev HM, Macones GA. Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction. Am J Perinatol. 2006;23(5):325-8.

41. Bianco A, Stone J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz G, Berkowitz RL. Pregnancy outcome at age 40 and older. Obstet Gynecol. 1996;87(6):917-22.

42. Dulitzki M, Soriano D, Schiff E, Chetrit A, Mashiach S, Seidman DS. Effect of very advanced maternal age on pregnancy outcome and rate of cesarean delivery. Obstet Gynecol. 1998;92(6):935-9.

43. Berkowitz GS, Skovron ML, Lapinski RH, Berkowitz RL. Delayed childbearing and the outcome of pregnancy. N Engl J Med. 1990;322(10):659-64.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

44. Zalud I, Shaha S. Three-dimensional sonography of the placental and uterine spiral vasculature: influence of maternal age and parity. J Clin Ultrasound. 2008;36(7):391-6.

45. Aranceta J, Perez-Rodrigo C, Serra-Majem L, Bellido D, de la Torre ML, Formiguera X, et al. Prevention of overweight and obesity: a Spanish approach. Public Health Nutr. 2007;10(10A):1187-93.

46. Bautista-Castano I, Henriquez-Sanchez P, Aleman-Perez N, Garcia-Salvador JJ, Gonzalez-Quesada A, Garcia-Hernandez JA, et al. Maternal obesity in early pregnancy and risk of adverse outcomes. PLoS One. 2013;8(11):e80410.

47. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. Obes Rev. 2015;16(8):621-38.

48. Ramsey P SR. Obesity in pregnancy: Complications and maternal management.: www.uptodate.com ©2018 UpToDate, Inc.

49. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, Schmid CH, Lau J, England LJ, et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2007;30(8):2070-6.

50. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. Epidemiology. 2003;14(3):368-74.

51. Gross T, Sokol RJ, King KC. Obesity in pregnancy: risks and outcome. Obstet Gynecol. 1980;56(4):446-50.

52. Kalra SK, Molinaro TA. The association of in vitro fertilization and perinatal morbidity. Semin Reprod Med. 2008;26(5):423-35.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

53. Turkgeldi E, Yagmur H, Seyhan A, Urman B, Ata B. Short and long term outcomes of children conceived with assisted reproductive technology. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;207:129-36.

54. Vincent-Rohfritsch A, Marszalek A, Santulli P, Gayet V, Chapron C, Goffinet F, et al. [Risk of perinatal complication and egg donation: Role of resorting to cross-border care?]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2016;45(8):866-75.

55. Allen VM, Wilson RD, Cheung A, Genetics C, Reproductive E, Infertility C. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. J Obstet Gynaecol Can. 2006;28(3):220-33.

56. Sellers Lopez F, Orozco-Beltran D, Gil-Guillen V, Lozano JM, Palacios A, Bernabeu R. Analysis of placental vascularization by means of 3D Power Doppler in women pregnant following oocyte donation. Reprod Sci. 2010;17(8):754-9.

57. De Rycke M, Liebaers, I. , and Van Steirteghem, A. Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies.: Hum. Reprod; 2002. p. 2487–94.

58. Kuc S WE, Van Rijn BB, Franx A, visser GH,, Schielen PC. Obstet. Gynecol. Surv., pp. 225-239. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review.: Obstet. Gynecol. Surv.,; 2011. p. 225-39.

59. Endres LK KS, Grobman WA. Isolated low second-trimester maternal serum beta-human chorionic gonadotropin is not associated with adverse pregnancy outcome.: *Am J Obstet Gynecol*; 2003. p. 755-7.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

60. Newman RB, Richmond GS, Winston YE, Hamer C, Katz M. Antepartum uterine activity characteristics differentiating true from threatened preterm labor. Obstet Gynecol. 1990;76(1 Suppl):39S-41S.

61. Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. Am J Obstet Gynecol. 2004;190(3):745-50.

62. Smith GC, Smith MF, McNay MB, Fleming JE. First-trimester growth and the risk of low birth weight. N Engl J Med. 1998;339(25):1817-22.

63. RE L, willian MA CE, Resta R,Zingheim R,, *Obstet* HDea*AJ*, 1993 *G*, 48:827-30. An association between elevated levels of human chorionic gonadotropin in the midtrimester and adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*; 1993. p. 827-30.

64. Spencer K YC, Cowans NJ,, Otigbah C NK*P*, Oct *D*, 25(10):949-53. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler.: *Prenat Diagn.*; 2005. p. 949-53.

65. Méndez Y AdlR, M PL, Coloma M, Padilla AI, Troyano J. Marcadores séricos del primer, de tyroeupcap, Rev. o, 2017 cogvnSa. Marcadores séricos del primer trimestre y riesgo obstétrico en una población con alta prevalencia de obesidad. Rev. chil. obstet. ginecol.; 2017.

66. Dane B, Dane C, Kiray M, Cetin A, Koldas M, Erginbas M. Correlation between first-trimester maternal serum markers, second-trimester uterine artery doppler indices and pregnancy outcome. Gynecol Obstet Invest. 2010;70(2):126-31.

67. Salomon LJ AZ, Berghella V, et al. Practice

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. Ultrasound
Obstet Gynecol 2011; 37:116. 2011.

68. Jan NK, PubMed -dp, 21210477. P. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment.: *Prenat Diagn.*; 2011. p. 3-6.

69. Szabo J, Gellen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester. Lancet. 1990;336(8723):1133.

70. Falcón Ny. La ecografía de las 11–13+6 semanas.: Fetal Medicine Foundation; 2014.

71. Silva D, Colvin L, Hagemann E, Bower C. Environmental risk factors by gender associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics. 2014;133(1):e14-22.

72. Hafner E, Metzenbauer 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(6):652-7.

73. Cnossen J MR, Riet G,, Mol B VdPJ, Coomarasamy A, Zwinderman A, Robson S, Bindels P,, Kleijnen J KKUouaDutp, bivariable p-eaigrasra, meta-analysis. *CMAJ*. March 11, 178(6). Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis.: CMAJ; 2008. p. 6.

74. Hernandez-Andrade E, Jansson T, Ley D, Bellander M, Persson M, Lingman G, et al. Validation of fractional moving blood volume measurement

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

with power Doppler ultrasound in an experimental sheep model. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004;23(4):363-8.

75. Todros T, Ronco G, Fianchino O, Rosso S, Gabrielli S, Valsecchi L, et al. Accuracy of the umbilical arteries Doppler flow velocity waveforms in detecting adverse perinatal outcomes in a high-risk population. Acta Obstet Gynecol Scand. 1996;75(2):113-9.

76. Merce LT, Barco MJ, Bau S. Reproducibility of the study of placental vascularization by three-dimensional power Doppler. J Perinat Med. 2004;32(3):228-33.

77. 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;29(6):911-6.

78. Pairleitner H, Steiner H, Hasenoehrl G, Staudach A. Three-dimensional power Doppler sonography: imaging and quantifying blood flow and vascularization. Ultrasound Obstet Gynecol. 1999;14(2):139-43.

79. Alcazar JL. Three-dimensional power Doppler derived vascular indices: what are we measuring and how are we doing it? Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;32(4):485-7.

80. Odeh M, Ophir E, Maximovsky O, Grinin 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. Prenat Diagn. 2011;31(4):367-71.

81. Odibo AO, Goetzinger KR, Huster KM, Christiansen JK, Odibo L, Tuuli MG. Placental volume and vascular flow assessed by 3D power Doppler and adverse pregnancy outcomes. Placenta. 2011;32(3):230-4.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

82. Cabezas Lopez E, Martinez-Payo C, Engels Calvo V, San Frutos Llorente L, Perez-Medina T. Reproducibility of first trimester three-dimensional placental measurements. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;201:156-60.

83. Jarvela IY, Ruokonen A, Tekay A. Effect of rising hCG levels on the human corpus luteum during early pregnancy. Hum Reprod. 2008;23(12):2775-81.

84. Hafner E, Metzenbauer M, Dillinger-Paller B, Hoefinger D, Schuchter K, Sommer-Wagner H, et al. Correlation of first trimester placental volume and second trimester uterine artery Doppler flow. Placenta. 2001;22(8-9):729-34.

85. Metzenbauer M HE, Hoefinger D, et al., early T-dumotpvi, parameters. pmacwbp, 2001 P, 22:602.

86. Guimaraes Filho HA, Araujo Junior E, Mattar R, Da Costa LL, de Mello Junior CF, Nardozza LM, et al. Placental blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound at 26 to 35 weeks gestation in normal pregnancies. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010;23(1):69-73.

87. Pala HG, Artunc Ulkumen B, Uyar Y, Koyuncu FM, Bulbul Baytur Y. Three-dimensional placental volume and mean grey value: Normal ranges in a Turkish population and correlation with maternal serum biochemistry and Doppler parameters. J Obstet Gynaecol. 2015;35(3):259-62.

88. Zalud I, Shaha S. Evaluation of the utero-placental circulation by three-dimensional Doppler ultrasound in the second trimester of normal pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2007;20(4):299-305.

89. Hannaford KE, Tuuli M, Goetzinger KR, Odibo L, Cahill AG, Macones G, et al. First-trimester 3-dimensional power Doppler placental vascularization indices from the whole placenta versus the placental bed to predict

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

preeclampsia: does pregnancy-associated plasma protein a or uterine artery Doppler sonography help? J Ultrasound Med. 2015;34(6):965-70.

90. Bukowski R SG, Malone FD, Ball RH, Nyberg DA,, Comstock CH HG, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Craigo SD,, Timor-Tritsch IE CS, Wolfe HM, D'Alton ME: Fetal growth in early, cohort parodlbwip, study. *BMJ* 2007 db, AE.

91. Mook-Kanamori DO SE, Eilers PH, Raat H,, Hofman A JVRfaoawf-t, fetal growth restriction. *JAMA* 2010, 303:527–534.

92. Rizzo G CA, Pietrolucci ME, Capece A, Arduini, by DF-tpvavm, serum - dpDsipwl, Dec p-appal*JUM*, 19933473. -PP. 2009.

93. Bozkurt N, Basgul Yigiter A, Gokaslan H, Kavak ZN. Correlations of fetal-maternal outcomes and first trimester 3-D placental volume/3-D power Doppler calculations. Clin Exp Obstet Gynecol. 2010;37(1):26-8.

94. Rosner M, Dar P, Reimers LL, McAndrew T, Gebb J. First-trimester 3D power Doppler of the uteroplacental circulation space and fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2014;211(5):521 e1-8.

95. Hafner E, Metzenbauer M, Stumpflen I, Waldhor T. Measurement of placental bed vascularization in the first trimester, using 3D-power-Doppler, for the detection of pregnancies at-risk for fetal and maternal complications. Placenta. 2013;34(10):892-8.

96. Molnar A, Suranyi A, Nyari T, Nemeth G, Pal A. Examination of placental three-dimensional power Doppler indices and perinatal outcome in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. Int J Gynaecol Obstet. 2015;129(1):5-8.

97. Pomorski M 1 ZM, Florjanski J , Michniewicz J , Wiatrowski A , Fuchs T , Milnerowicz-Nabzdyk E . Comparative analysis of placental

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

vasculature and placental volume in, with naIp, Feb tuot-dPDAGO, doi: -, 9. s---EJ.

98. Rizzo G CA, Peitrolucci ME ADEomcsop, Doppler vavmb-dp, Gynecol uatwogAJO, 2009, 200:415.e1e5. 2009.

99. Rizzo G SE, Capponi A, Servadei F,, Pietrolucci ME CA, Pisa R, Arduini D. Histomorphometric characteristics, serum oftcvipwl, placental p-app-Alrw, 2011 t-dpDuv*JMFNM*, Feb, et al. 2010.

100. Hafner E, Metzenbauer M, Stumpflen I, Waldhor T, Philipp K. First trimester placental and myometrial blood perfusion measured by 3D power Doppler in normal and unfavourable outcome pregnancies. Placenta. 2010;31(9):756-63.

101. Basgul A KZ, Durukan B, Isci H, Uzuner A, Uyar, E GHPvavfibDp, Doppler US using VOCAL technique and correlation with IGF-1 fb-h, PAPP-A auaDa-wop*JPM*M, 39(2):137-41., 21241202. dJEJPP.

102. Neto RM, Ramos JG. 3D power Doppler ultrasound in early diagnosis of preeclampsia. Pregnancy Hypertens. 2016;6(1):10-6.

103. Torky HA, Moussa AA, Ahmad AM, Dief O, Eldesoouky MA, El-Gayed AS. Three-dimensional ultrasound first trimester fetal volume measurement and its relation to pregnancy outcome. J Perinat Med. 2017;45(9):1039-44.

104. Surabhi Nanda MS, Argyro Syngelaki, Ranjit, mellitus AaKHNPogd, Library bmfabatw*PD*PoiWO, 10.1002/pd.2636. wcD.

105. Suranyi A, Kozinszky Z, Molnar A, Nyari T, Bito T, Pal A. Placental three-dimensional power Doppler indices in mid-pregnancy and late pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus. Prenat Diagn. 2013;33(10):952-8.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

106. Rizzo G, Pietrolucci ME, Aiello E, Dijmeli E, Bosi C, Arduini D. Are there any differences in three-dimensional placental vascular indices obtained using conventional power Doppler and high-definition flow imaging? J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25(9):1664-7.

107. Magd E. Mohamed AM, Elhelaly MHAFTPVaV, Diabetic IbDUaDPDiP, Medicine aN-DPPTEJoH, (October 2017) Vol.69 (3) P-.

108. Drummond, MF SM, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the Economic, Press EoHCPOU, p.

109. Vintzileos AM AC, Smulian JC, Beazoglou T,, a KRRs-tuitUS, 2000 c-baAJOG, 182(3):655.

110. Leivo T, Tuominen R, Saari-Kemppainen A, Ylostalo P, Karjalainen O, Heinonen OP. Cost-effectiveness of one-stage ultrasound screening in pregnancy: a report from the Helsinki ultrasound trial. Ultrasound Obstet Gynecol. 1996;7(5):309-14.

111. Geerts LT BE, Theron GB. Routine obstetric, perinatal ueiSAcaeo, J o--aprctB, 1996 OG, 103(6):501.

112. Roberts T HJ, Mugford M, Bricker L,, Neilson J GJAusffaa, BJOG. srosocace, 2002, 109(1):44.

113. Vanara F, Bergeretti F, Gaglioti P, Todros T. Economic evaluation of ultrasound screening options for
structural fetal malformations. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004;24(6):633-9.

114. Benacerraf BR, Shipp TD, Bromley B. Three-dimensional US of the fetus: volume imaging. Radiology. 2006;238(3):988-96.

115. Rizzo G, Aiello E, Pietrolucci ME, Arduini D. The feasibility of using 5D CNS software in obtaining standard fetal head measurements from volumes

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

acquired by three-dimensional ultrasonography: comparison with two-dimensional ultrasound. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(14):2217-22.

116. Benacerraf BR. J Ultrasound Med. 2005;24(12).

117. 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;28(9):1094-8.

118. 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(2):147-51.

119. Plasencia W, Gonzalez-Davila E, Gonzalez Lorenzo A, Armas-Gonzalez M, Padron E, Gonzalez-Gonzalez NL. First trimester placental volume and vascular indices in pregnancies complicated by preeclampsia. Prenat Diagn. 2015;35(12):1247-54.

120. 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(6):894-900.

121. Smeets NA, Winkens B, Prudon M, de Ven J, Gondrie VP, van Deursen F, et al. The predictive value of first trimester fetal volume measurements, a prospective cohort study. Early Hum Dev. 2013;89(5):321-6.

122. Mailath-Pokorny M, Polterauer S, Worda K, Springer S, Bettelheim D. Isolated Short Fetal Femur Length in the Second Trimester and the Association with Adverse Perinatal Outcome: Experiences from a Tertiary Referral Center. PLoS One. 2015;10(6):e0128820.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

123. Goetzinger K, Alison G. CAHILL GAMaAOOIS, Restriction FLoM-TUAMfFG, & aOAPODoO, Gynecology WUiSL*JUM*D, 1935–1941.

124. 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;200(4):415 e1-5.

125. Hafner E, Metzenbauer M, Hofinger D, Munkel M, Gassner R, Schuchter K, et al. Placental growth from the first to the second trimester of pregnancy in SGA-foetuses and pre-eclamptic pregnancies compared to normal foetuses. Placenta. 2003;24(4):336-42.

126. de Almeida Pimenta EJ, Silva de Paula CF, Duarte Bonini Campos JA, Fox KA, Francisco R, Ruano R, et al. Three-dimensional sonographic assessment of placental volume and vascularization in pregnancies complicated by hypertensive disorders. J Ultrasound Med. 2014;33(3):483-91.

127. Mihu CM, Drugan T, Mihu D. Contribution of 3D power Doppler ultrasound to the evaluation of placental circulation in normal pregnancies and pregnancies complicated by preeclampsia. J Perinat Med. 2012;40(4):359-64.

128. Chen CY, Wang KG, Chen CP. Alteration of vascularization in preeclamptic placentas measured by three-dimensional power Doppler ultrasound. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013;26(16):1616-22.

129. Costa J, Rice H, Cardwell C, Hunter A, Ong S. An assessment of vascularity and flow intensity of the placenta in normal pregnancy and pre-eclampsia using three-dimensional ultrasound. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010;23(8):894-9.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

130. Surányi ZK, A., Molnár TN, T. Bitó and A. Pál. Placental three-dimensional power Doppler, diabetes iim-palpcbg, mellitus. Prenatal Diagnosis 2013, 952–958.

131. Dubiel M, Breborowicz GH, Ropacka M, Pietryga M, Maulik D, Gudmundsson S. Computer analysis of three-dimensional power angiography images of foetal cerebral, lung and placental circulation in normal and high-risk pregnancy. Ultrasound Med Biol. 2005;31(3):321-7.

132. 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(3):259-62.

133. Welsh AW. A caution regarding standardization of power Doppler to measure perfusion in placental tissue. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;31(1):111-2; author reply 2-3.

134. Chang CH, Tsai PY, Yu CH, Ko HC, Chang FM. Prenatal detection of fetal growth restriction by fetal femur volume: efficacy assessment using three-dimensional ultrasound. Ultrasound Med Biol. 2007;33(3):335-41.

135. Rizzo G CA, Cavicchioni O VM, Arduini D. Placental vascularization measured by, in t-dpDuatwg, 2007 naafUOG, 259–262. 2007.

136. Rizzo G, Capponi A. Effects of chorionic villus sampling on placental hemodynamic assessed by three-dimensional power Doppler ultrasonography. Prenat Diagn. 2007;27(6):581-2.

137. Merce LT, Barco MJ, Alcazar JL, Sabatel R, Troyano J. Intervillous and uteroplacental circulation in normal early pregnancy and early pregnancy loss

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

assessed by 3-dimensional power Doppler angiography. Am J Obstet Gynecol. 2009;200(3):315 e1-8.

138. Guimaraes Filho HA, da Costa LL, Araujo Junior E, Nardozza LM, Nowak PM, Moron AF, et al. Placenta: angiogenesis and vascular assessment through three-dimensional power Doppler ultrasonography. Arch Gynecol Obstet. 2008;277(3):195-200.

139. Dugoff L HJ, Malone FD, Porter TF, Luthy D,, Comstock CH HG, Berkowitz RL, Merkatz I, Craigo SD, Timor-Tritsch IE,, Carr SR WH, vidaver J, D'Alton, chorionic MF-tmsP-Aaf-bsh, with gcantaa, Trial). ocap-bsstF, et al.

140. Zalud I, Shaha S. Placental and spiral artery volume and gray-scale value assessment via 3-dimensional sonography in the second trimester. J Clin Ultrasound. 2007;35(9):504-8.

141. 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;24(2):253-7.

142. 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;87(4):1762-7.

143. Raine-Fenning NJ, Welsh AW, Jones NW, Bugg G. Methodological considerations for the correct application of quantitative three-dimensional power Doppler angiography. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;32(1):115-7; author reply 7-8.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

144. Hernandez-Andrade E, Jansson T, Figueroa-Diesel H, Rangel-Nava H, Acosta-Rojas R, Gratacos E. Evaluation of fetal regional cerebral blood perfusion using power Doppler ultrasound and the estimation of fractional moving blood volume. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007;29(5):556-61.

145. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 2010;116(2 Pt 1):402-14.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

ANEXOS

Anexo 1: Consentimiento informado

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE (versión 1, 24 de agosto 2015)

TÍTULO DEL ESTUDIO: Ecografía volumétrica y power Doppler tridimensional en el primer trimestre de la gestación para la detección precoz de complicaciones obstétricas y perinatales.

INVESTIGADOR PRINCIPAL ***Danízar Vásquez Carlón.***

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Planta 3. Extensión 34300.

CENTRO: CHUC

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

La investigadora principal (Dra. Danízar Vásquez Carlon) analizará con un software informático los datos de la ecografía del I trimestre que se le va a realizar a usted con motivo del cribado de aneuploidías y para la cual se adjunta un consentimiento informado con el fin de determinar si las características ecográficas guardan relación con los resultados de la gestación.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

INFORMACIÓN ADICIONAL

Tal y como exige la ley, para participar deberá firmar y fechar el documento de consentimiento informado.

El investigador principal de este estudio en este centro es la Dra. Danízar Vásquez Carlon.

Si durante la realización de este estudio le surge alguna cuestión relacionada con el puede consultar con el Dr J. M. Troyano Luque ó Dra. M. Alvarez de la Rosa del Servicio de Ginecología, unidad de ecografía del hospital Universitario de Canarias.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

Dra. Danízar Vásquez Carlon

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Nombre:

Fecha:

Firma del investigador:

Nombre: Dra. Vásquez Carlon

Fecha:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Anexo 2: Compromiso del investigador

COMPROMISO DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL Y COLABORADORES

Dr. Dña. Danízar M. Vásquez Carlón

Hace constar:

Que conoce y acepta participar como Investigador Principal en el Estudio titulado: **Ecografía volumétrica y power Doppler tridimensional en el primer trimestre de la gestación para la detección precoz de complicaciones obstétricas y perinatales.**

Código del Promotor: ……...……..

Que el citado estudio respeta las normas éticas aplicables.

Que acepta participar como investigador principal en este estudio.

Que cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el estudio, sin que ello interfiera en la realización de otro tipo de estudios ni en otras tareas que tiene habitualmente encomendadas.

Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica.

Que respetará las normas éticas y legales aplicables a este tipo de estudios.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Se cuenta con la colaboración de: promotor Prof. Margarita Alvarez de la Rosa

Rodríguez como directora de tesis doctoral

En La laguna, ___ de _____ de 201__

Dra. D. Vasquez

Investigador Principal

Dra. Alvarez de la Rosa

Investigador Colaborador

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30

Universidad de La Laguna
Oficina de Sede Electrónica
Entrada
Nº registro: 2018/18744
Nº reg. oficina: OF002/2018/15874
Fecha: 18/05/2018 13:03:01

Anexo 3: Visto bueno del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Canarias.

Servicio Canario de la Salud
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS

Servicio Canario de la Salud
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS
10 MAR 2016
COMITE DE ÉTICA E INVESTIGACION CLÍNICA - C.E.I.C
ENVIADO [X] RECIBIDO [ ]
Nº

Gobierno de Canarias

El estudio de investigación titulado: **"Ecografía volumétrica y power Doppler tridimensional en el primer trimestre de la gestación para la detección precoz de complicaciones obstétricas y perinatales"**, con código **2015_64**, del que es Investigador Principal la Dra. **DANIZAR VASQUEZ CARLON**, ha sido evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Canarias en su sesión del **28 de enero de 2016**, y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo con los objetivos del estudio.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos y el consentimiento informado, **versión 1, de 24 de agosto de 2015,** es adecuado.

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por todo ello, el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Canarias **Autoriza** la realización de este estudio.

La Laguna, a 28 de enero de 2016.

Firmado:

Servicio Canario de la Salud
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS
COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN CLÍNICA
C.E.I.C

Dra. CONSUELO MARIA RODRIGUEZ JIMENEZ
Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica
Hospital Universitario de Canarias

Ofra, s/n. La Cuesta
38320 La Laguna. Santa Cruz de Tenerife.
Tel.: 922 67 80 00 - Fax: 922 65 38 08

261259

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/

Identificador del documento: 1277152 Código de verificación: UYncvhgc

Firmado por:	DANIZAR MARIA VASQUEZ CARLON *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	Fecha: 17/05/2018 21:30:53
	Margarita Álvarez de la Rosa Rodríguez *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	17/05/2018 21:46:44
	Laura Vallejo Torres *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*	18/05/2018 10:04:30