

**ASOCIACIÓN ENTRE LAS ALTERACIONES DEL ÍNDICE DE PULSATILIDAD DEL
DUCTUS VENOSO DETECTADO EN PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN Y LOS
DESENLACES MATERNO-PERINATALES ENTRE 2017 Y 2021 EN UN HOSPITAL
UNIVERSITARIO EN BOGOTÁ, COLOMBIA**

Dr. Jorge Eduardo Robayo Serrano

Residente Programa Ginecología y Obstetricia

Trabajo de investigación para optar al título de Especialista en Ginecología y Obstetricia

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

DIVISIÓN DE POSTGRADOS

ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá

Facultad de Medicina – División De Postgrados

Programa de Ginecología y Obstetricia

Bogotá, D.C enero de 2023

Hoja de identificación

Título de la investigación	“Asociación entre las alteraciones del índice de pulsatilidad del ductus venoso detectado en primer trimestre de la gestación y los desenlaces materno-perinatales entre 2017 y 2021 en un hospital universitario en Bogotá, Colombia”
Instituciones participantes	Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá Universidad El Bosque
Investigador	Dr. Jorge Eduardo Robayo Serrano Médico residente de Ginecología y Obstetricia E-mail: jrobayos@unbosque.edu.co
Asesor clínico	Dr. Mauricio Carrillo Rozo Ginecólogo y Obstetra Especialista en Medicina Materno Fetal E-mail: mcarrillor@uniandes.edu.co
Asesor metodológico	Dra. Lina María Prieto Garzón Médico Epidemiólogo E-mail: prietolina@unbosque.edu.co
Asesor estadístico	Nicolas Rodríguez niño Médico Magister en Epidemiología Email: juan.rodriguez@fsfb.org.co

NOTA DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

Ni la Universidad El Bosque ni el jurado serán responsables de las ideas propuestas por los autores de este trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Artículo 017 del 14 de diciembre de 1989.

Agradecimientos

A mi familia por el apoyo incondicional durante tantos años, a todos los profesores, compañeros y personas que hicieron parte de mi formación académica. A mis tutores Dr. Mauricio Carrillo y Dr. Nicolas Rodríguez que hicieron posible la realización de este trabajo de investigación, al Dr. Juan Diego Blanco, PhD y a la Dra. Lina Prieto por su asesoría y recomendaciones.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	11
1. INTRODUCCIÓN	13
2. MARCO TEÓRICO	14
2.1 EMBRIOLOGÍA DEL DUCTUS VENOSO.....	14
2.2 ANATOMÍA DEL DUCTUS VENOSO	15
2.3 FISIOLÓGÍA DEL DUCTUS VENOSO.....	15
2.4 MALFORMACIONES CONGÉNITAS RELACIONADAS CON EL DUCTUS VENOSO.....	17
2.5 CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS ECOGRÁFICA DE LA ONDA DE VELOCIDAD DE FLUJO	18
2.6 MEDICIÓN DEL DUCTUS VENOSO DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE.....	18
2.7 VALORES DE REFERENCIA DEL ÍNDICE DE PULSATILIDAD DEL DUCTUS VENOSO	19
2.8 DUCTUS VENOSO EN EL SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRE	21
2.9 ANEUPLOIDÍAS ASOCIADAS A DUCTUS VENOSO	21
2.10 EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR Y DUCTUS VENOSO.....	22
2.11 EFECTOS DEL GÉNERO FETAL EN LA EVALUACIÓN DEL DUCTUS VENOSO.....	22
2.12 DUCTUS VENOSO Y EMBARAZO GEMELAR	22
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	25
5. JUSTIFICACIÓN	25
6. ESTADO DEL ARTE	26
7. OBJETIVOS	28
7.1 OBJETIVO GENERAL	28
7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
8. HIPÓTESIS	29
8.1 HIPÓTESIS ALTERNA.....	29
8.2 HIPÓTESIS NULA.....	29
9. PROPÓSITO.....	29
10. ASPECTOS METODOLÓGICOS.....	30
10.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.....	30
10.2 POBLACIÓN Y MUESTREO	30
10.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	32
10.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	32

10.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	32
10.4 FUENTES DE INFORMACIÓN Y RECOLECCIÓN DE DATOS	32
10.4.1 FUENTES DE INFORMACIÓN	32
10.4.2 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN Y PROCESAMIENTO	33
10.6 CONTROL DE SESGOS Y ERRORES	39
11. ASPECTOS ESTADÍSTICOS Y PLAN DE ANÁLISIS	39
12. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	41
13. CRONOGRAMA	43
14. PRESUPUESTO	44
15. ORGANIGRAMA.....	45
16. RESULTADOS	46
17. DISCUSIÓN	69
18. CONCLUSIONES.....	73
19. BIBLIOGRAFÍA.....	75

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. MATRIZ DE VARIABLES	34
TABLA 2. CRONOGRAMA	43
TABLA 3. PRESUPUESTO	44
TABLA 4. DESCRIPTIVOS PARA IP DUCTUS VENOSO EMBARAZOS NORMALES	48
TABLA 5. PERCENTILES PARA IP DUCTUS VENOSO EMBARAZOS NORMALES	49
TABLA 6. PRUEBAS DE NORMALIDAD PARA IP DUCTUS VENOSO EMBARAZOS NORMALES	49
TABLA 7. DESCRIPTIVOS PARA IP DUCTUS VENOSO TODOS LOS EMBARAZOS	51
TABLA 8. PERCENTILES PARA IP DUCTUS VENOSO TODOS LOS EMBARAZOS	51
TABLA 9. PRUEBAS DE NORMALIDAD PARA IP DUCTUS VENOSO TODOS LOS EMBARAZOS.....	51
TABLA 10. CORRELACIÓN IP DUCTUS VENOSO Y EDAD GESTACIONAL	53
TABLA 11. CORRELACIÓN IP DUCTUS VENOSO Y TRANSLUCENCIA NUCAL	54
TABLA 12. CORRELACIÓN IP DUCTUS VENOSO Y LCC	55
TABLA 13. CORRELACIÓN IP DUCTUS VENOSO E IMC.....	56
TABLA 14. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.....	61
TABLA 15. DESENLACES ADVERSOS MATERNOS	62
TABLA 16. DESENLACES ADVERSOS PERINATALES	63
TABLA 17. PRUEBAS DE CHI-CUADRADO IP DUCTUS ANORMAL VS CARDIOPATÍA CONGÉNITA.....	64
TABLA 18. PRUEBAS DE CHI-CUADRADO IP DUCTUS ANORMAL VS COAGULOPATÍA NEONATAL	64
TABLA 19. PRUEBAS DE CHI-CUADRADO IP DUCTUS ANORMAL VS ALTERACIÓN CROMOSÓMICA	65
TABLA 20. PRUEBAS DE CHI-CUADRADO IP DUCTUS ANORMAL BAJO VS CARDIOPATÍA CONGÉNITA.....	65
TABLA 21. PRUEBAS DE CHI-CUADRADO IP DUCTUS ANORMAL ALTO VS ABORTO.....	66
TABLA 22. PRUEBAS DE CHI-CUADRADO IP DUCTUS ANORMAL ALTO VS PREECLAMPSIA.....	66

TABLA 23. PRUEBAS DE CHI-CUADRADO IP DUCTUS ANORMAL ALTO VS COAGULOPATÍA NEONATAL	67
TABLA 24. PRUEBAS DE CHI-CUADRADO IP DUCTUS ANORMAL ALTO VS ALTERACIÓN CROMOSÓMICA NEONATAL	67
TABLA 25. PRUEBAS DE CHI-CUADRADO IP DUCTUS ANORMAL ALTO VS OTRA ALTERACIÓN NEONATAL	68
TABLA 26 VALORES DE REFERENCIA IP DUCTUS VENOSO EN EMBARAZOS NORMALES Y FETOS SIN MALFORMACIONES.....	72

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. DIAGRAMA DE FLUJO POBLACIONAL	46
FIGURA 2. HISTOGRAMA IP DUCTUS VENOSO EMBARAZOS NORMALES.....	49
FIGURA 3. GRÁFICO DE NORMALIDAD IP DUCTUS VENOSO EMBARAZOS NORMALES .	50
FIGURA 4. GRÁFICO DE DISTRIBUCIÓN IP DUCTUS VENOSO EMBARAZOS NORMALES	50
FIGURA 5. HISTOGRAMA IP DUCTUS VENOSO TODOS LOS EMBARAZOS.....	52
FIGURA 6. GRÁFICA DE DISPERSIÓN ENTRE DVIP Y EDAD GESTACIONAL.....	53
FIGURA 7. GRÁFICA DE DISPERSIÓN ENTRE DVIP Y TRANSLUCENCIA NUCAL	54
FIGURA 8. GRÁFICA DE DISPERSIÓN ENTRE DVIP Y LA LONGITUD CEFALO CAUDAL ..	55
FIGURA 9. GRÁFICA DE DISPERSIÓN ENTRE DVIP Y EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL ...	56

LISTA DE SIGLAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ACOG	Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras
BPN	Bajo peso al nacer
BPEG	Bajo peso para la edad gestacional
CPN	Controles prenatales
CC	Centímetro cubico
DV	Ductus venoso
DVIP	Índice de pulsatilidad del Ductus venoso
FPEG	Feto pequeño para la edad gestacional
IMC	Índice de masa corporal
IC	Intervalo de confianza
ILA	Índice de líquido amniótico
IP	Índice de pulsatilidad
LCC	Longitud céfalo caudal
MmHg	Mililitros de mercurio
ML	Mililitros
OR	Odds ratio
OMS	Organización Mundial De La Salud
RCIU	Restricción de crecimiento intrauterino
RN	Recién nacido
RPM	Ruptura prematura de membranas
SAP	Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
TN	Translucencia nuchal

Resumen

Introducción: La evaluación fetal del ductus venoso es esencial dentro de la tamización ecográfica de primer trimestre en todos los embarazos. Para nuestra población los rangos de normalidad del índice de pulsatilidad del ductus venoso (DVIP), así como los desenlaces materno-perinatales no han sido descritos. Establecer estos valores mejoraría la precisión del diagnóstico de diferentes patologías y serviría como herramienta dentro de la valoración ecográfica de primer trimestre. **Objetivo Principal:** Establecer los rangos de normalidad para el DVIP y evaluar la asociación entre las alteraciones del DVIP y los desenlaces materno-perinatales. **Métodos:** Se realizó un estudio carácter observacional de tipo cohorte retrospectiva. Se evaluaron 1620 pacientes que fueron llevadas a tamización ecográfica entre semana 11 y 13,6 en la unidad de medicina materno fetal de la Fundación Santa Fe de Bogotá. 722 pacientes fueron incluidas en el presente estudio. **Resultados:** El rango de normalidad para el DVIP en embarazos fue de 0,68 a 1,24, los valores alterados de DVIP (<0.69 , >1.238) se asocian con la presencia de cardiopatía neonatal ($p<0,01$), coagulopatía neonatal ($p<0,01$) y alteraciones cromosómicas ($p\ 0,014$), los valores disminuidos de DVIP ($<0,69$) se asocian con la presencia de cardiopatía neonatal ($p\ 0,013$) y los valores elevados de DVIP ($>1,238$) se asocian con la presencia de aborto ($p<0,01$), preeclampsia ($p\ 0,011$), coagulopatía neonatal ($p<0,01$), alteraciones cromosómicas ($p<0,01$) y otras patologías neonatales descritas ($p\ 0,04$). **Conclusión:** Existe asociación entre el DVIP alterado y algunos desenlaces algunos materno-perinatales.

Palabras clave:

Ductus Venoso

Complicaciones del embarazo

Diagnóstico prenatal

Enfermedades fetales

Abstract

Introduction: Fetal evaluation of the ductus venosus is essential within first trimester ultrasound screening in all pregnancies. For our population the normal ranges of the ductus venosus pulsatility index (DVIP), as well as the maternal-perinatal outcomes have not been described. Establishing these values would improve the accuracy of diagnosis of different pathologies and would serve as a tool for first trimester ultrasound assessment. Main Objective: To establish the normality ranges for DVIP and to evaluate the association between PIPV alterations and maternal-perinatal outcomes. Methods: A retrospective cohort observational study was performed. We evaluated 1620 patients who underwent ultrasound screening between 11 and 13.6 weeks at the maternal-fetal medicine unit of the Fundación Santa Fe de Bogotá. 722 patients were included in the present study. Results: The range of normality for DVIP in pregnancies was 0.68 to 1.24, altered values of DVIP ($<0.69, >1.238$) are associated with the presence of neonatal heart disease ($p<0.01$), neonatal coagulopathy ($p<0.01$) and chromosomal alterations ($p\ 0.014$), decreased DVIP values (<0.69) are associated with the presence of neonatal heart disease ($p\ 0.013$) and elevated DVIP values (>1.238) are associated with the presence of miscarriage ($p<0.01$), preeclampsia ($p\ 0.011$), neonatal coagulopathy ($p<0.01$), chromosomal alterations ($p<0.01$) and other described neonatal pathologies ($p\ 0.04$). Conclusion: There is an association between altered DVIP and some maternal-perinatal outcomes.

Key words:

Ductus Venosus

Pregnancy complications

Prenatal diagnosis

Fetal diseases.

1. Introducción

El Ductus Venoso (DV) es un pequeño vaso sanguíneo fetal que permite a la sangre altamente oxigenada que proviene de la vena umbilical ser desviada del hígado a la vena cava inferior y alcanzar la aurícula derecha.[1] El DV es el único shunt que lleva sangre altamente oxigenada a la circulación cerebral y coronaria fetal y es útil dentro de la evaluación de los trastornos de la función cardíaca, de ahí su importancia durante la vida fetal.[2]

La evaluación ecográfica del DV fue introducida hace 30 años y desde entonces se ha convertido en una herramienta de uso rutinario dentro de la práctica clínica en unidades de medicina materno fetal.[3,4] La medición y evaluación de los parámetros ecográficos asociados a patrones patológicos que sugieren enfermedades tanto de la madre como del feto, varían dependiendo del trimestre de evaluación, una correcta valoración del flujo sanguíneo en esta estructura requiere de experticia y amplio entrenamiento.

El primer marcador ecográfico descrito durante el primer trimestre es la translucencia nuchal (TN) que en conjunto con la edad materna pueden identificar 75-80% de los embarazos con anomalías cromosómicas con una tasa de falsos positivos del 5%.[2] La utilidad del DV en el primer trimestre del embarazo se ha estudiado ampliamente como predictor de anomalías cromosómicas fetales y defectos cardiovasculares mayores.[5,6] La evaluación conjunta del DV y la TN mejoran las tasas de detección.[5–8] Dentro de la evaluación del DV los principales patrones alterados del flujo sanguíneo están determinados por la morfología de la onda-a (reversa o ausente) y el índice de pulsatilidad del ductus venoso (DVIP) que puede estar disminuido o aumentado.[9] La valoración específica del DVIP parece tener una sensibilidad mayor para la detección de anomalías cromosómicas en comparación con la onda-a llegando hasta un 80% en el caso de DVIP y 68% en el caso de alteraciones morfológicas de onda-a.[10]. Los resultados en la valoración DV para otros desenlaces maternos y perinatales son limitados por la ausencia de ensayos

clínicos. Algunos países han estandarizado los puntos de corte normales y patológicos del DVIP en su población, lo cual proporciona un mayor entendimiento sobre su relación con diferentes anomalías del embarazo.[7,11–19] En la actualidad aún existe desconocimiento sobre la utilidad e impacto que tiene el DV en el diagnóstico y pronóstico materno y fetal. Es necesario realizar una correcta medición del DVIP en todas las pacientes en el primer trimestre de gestación, así como determinar los puntos de corte normales y patológicos para nuestra población para posteriormente evaluar si existe asociación con desenlaces adversos perinatales.

2. Marco teórico

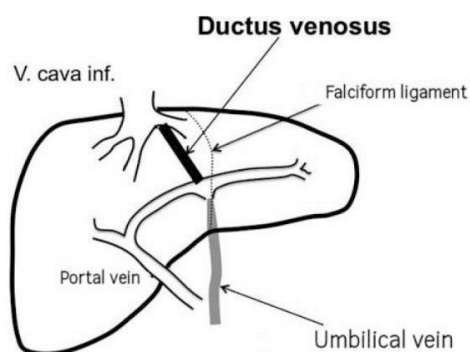
2.1 Embriología del ductus venoso

El desarrollo embriológico normal de la vena umbilical y su relación con el hígado y las venas vitelinas son conocidos, la vena umbilical derecha normalmente se oblitera y desaparece los días 33-34, mientras la parte de la vena umbilical izquierda normalmente persiste hasta la vida fetal como el DV.[20]

En humanos, el desarrollo del DV incluye 2 etapas, La primera etapa implica el establecimiento del DV como vaso principal en la disposición simétrica bilateral de las sinusoides hepáticas. Desde el saco vitelino la sangre fluye a través de las venas ónfalo-mesentéricas y el hígado hasta el seno venoso, mientras que la sangre procedente de las vellosidades coriónicas evita el hígado y desemboca en el seno a través de la vena umbilical derecha e izquierda. En la segunda etapa, la simetría de la primera etapa se transforma en la condición asimétrica definitiva, en la que el DV conecta la vena umbilical izquierda con la vena hepato-cardíaca derecha, posteriormente destinada a convertirse en la vena cava inferior.[21]

2.2 Anatomía del Ductus venoso

El anatomista Giulio Cesare Aranzi (1530-1589) es quien confiere el nombre de Ductus venosus Arantii a esta estructura, la cual describe como un shunt venoso intrahepático fetal que conecta la vena porta izquierda con la vena cava inferior. La sangre que proviene del cordón umbilical pasa a través de la vena umbilical al llamado recessus umbilicalis de la vena porta izquierda, la cual se conecta con el DV.[22]



Tomado de Born, M. The Ductus Venosus. *Rofo* **193**, 521–526 (2021).

El DV es uno de los 3 Shunts fisiológicos en el feto, es una comunicación delgada y sin ramas entre dos venas de gran calibre, la vena umbilical y la vena cava inferior. Cuenta con un patrón en forma de trompeta que comienza con una entrada estrecha en la vena umbilical. El diámetro de la entrada crece de una media de 0,7 a 1,5 mm durante la segunda mitad del embarazo, además el diámetro de la vena umbilical es 4 veces mayor (rango, 2-6) que la entrada del ductus venoso, un hecho importante a la hora de entender la propagación de las ondas en esta sección del sistema venoso.[23]

2.3 Fisiología del Ductus venoso

Su función es el transporte prenatal de la sangre venosa umbilical altamente oxigenada hasta alcanzar la aurícula derecha, en fetos humanos, 20-40% de la sangre venosa umbilical alcanza el DV en la segunda mitad del embarazo. Debido a las condiciones hemodinámicas, el flujo sanguíneo del DV se mezcla en

la vena cava inferior con la sangre de las extremidades inferiores y termina depositándose en el foramen ovale, a través del cual entran en la aurícula izquierda y por ende a circulación sistémica, la sangre que llega a las extremidades inferiores del feto es menos rica en oxígeno ya que está mezclada con la región caudal del arco aórtico.[22]

Dentro de la circulación fetal, el porcentaje de saturación de oxígeno será distinto dependiendo del vaso de referencia, teniendo inicialmente la vena umbilical como el vaso más rico en oxígeno con un 80% de saturación, un 67% en la vena cava superior, un 52% en el arco aórtico, un 58% en la aorta descendente y un 40% en la arteria umbilical, además teniendo en cuenta que el lóbulo hepático izquierdo estará perfundido casi exclusivamente por la vena umbilical, mientras que el lóbulo hepático derecho estará perfundido por una mezcla entre la circulación portal (27% saturación) y el flujo de la vena umbilical.[24]

La localización anatómica del DV reflejan el gradiente de presión entre la vena umbilical y la aurícula derecha y la medición de las ondas de velocidad de flujo reflejan la función cardiaca y su bienestar.[25]

En neonatos a término, el cierre del DV ocurre en el primer día o semanas después del nacimiento.[22]

El flujo de presión normal a través del DV varía, en promedio de 40-60 ml/min/kg a las 20 semanas de gestación y menos de 20 ml/min/kg en embarazos a término, correspondiendo a una reducción del 20-30% durante este periodo, el cual es relativamente bajo.[23]

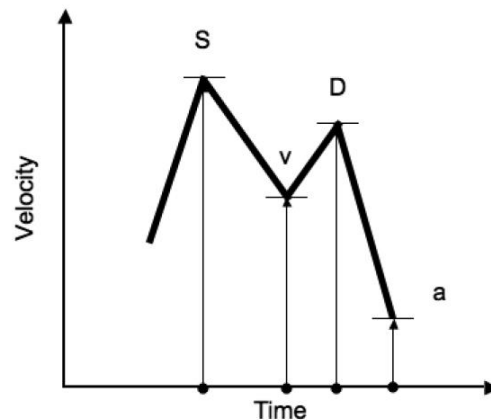
En casos de hipoxia fetal o retorno venoso reducido por la placenta, la fracción dentro del shunt de sangre umbilical del DV incrementará significativamente.[20] Por otra parte, el resultado de la hipoxia también será reflejado como un incremento en la tasa de derivación del DV, más que todo en orden de lograr un adecuado suplemento de oxígeno y glucosa a órganos vitales como el cerebro y el corazón. Estos mecanismos de redistribución entre el hígado fetal y el DV aún continúan siendo materia de debate.[26]

2.4 Malformaciones congénitas relacionadas con el Ductus venoso

- **Agenesia del Ductus Venoso:** Ausencia de DV, puede ocurrir como fallo en el desarrollo de las venas primitivas o nuevos vasos y las anastomosis pueden producir anomalías en la circulación umbilical-portal que algunas veces se relacionan con agenesia del DV. Se conoce poco acerca de la incidencia e implicación clínica. Se pueden identificar 3 patrones; la vena umbilical no pasa por el hígado y llega directamente a la aurícula derecha (46%); la vena umbilical no pasa por el hígado y se conecta con la vena cava inferior por la vena iliaca o renal (25%); la vena umbilical conecta la circulación portal sin dejar registro del DV (21%).[27]
- **Atresia del Ductus Venoso:** Obliteración secundaria posterior a un desarrollo inicial normal.[28]
- **Ductus venoso persistente:** Se considera que ocurre cuando hay falla en el cierre espontáneo dentro de la primera semana de vida, está relacionado además con incremento en las enzimas hepáticas, hiperamonemia y disfunción hepática, la hipertensión pulmonar también ha sido observada en el 25% de los casos y dependiendo de los síntomas el ductus puede ser cerrado de forma quirúrgica.[22]

2.5 Características morfológicas ecográfica de la onda de velocidad de flujo

La velocidad de flujo del DV ecográficamente es caracterizado por un pico durante la sístole ventricular (onda-S), otro pico durante la diástole ventricular (onda-D) y la profundidad en la parte más baja de la contracción auricular durante la diástole tardía (onda-A).[3]



Tomado de Turan OM et al. J Ultrasound Med. 2014 Feb;33(2):329-36.

2.6 Medición del Ductus venoso durante el primer trimestre

La prevalencia del patrón de flujo anormal del Ductus venoso es de 1.1%.[15] De acuerdo con el protocolo del Fetal Medicine Foundation, la toma ecográfica del DV por ecografía debe realizarse en inactividad fetal, en ausencia de movimientos. Para una adecuada observación del DV, se debe magnificar la imagen hasta ver el tórax fetal y el abdomen en la misma imagen. Se debe obtener una vista sagital media, ventral derecha del tronco fetal. Debe realizarse un Doppler color para visualizar la vena umbilical, el DV y el corazón del feto. El volumen de muestra del Doppler pulsado debe ser pequeño (0,5-1,0 mm en el primer trimestre y 1,0-2,0 mm en el segundo y tercer trimestre) para evitar la contaminación de las venas adyacentes, y debe situarse en la zona más amarillenta del vaso. El ángulo de insonación debe ser inferior a 30 grados y el filtro debe ajustarse a una frecuencia baja (50-70 Hz)

para que la onda-a no se oculte. La velocidad de barrido debe ser alta (2-3cm/s) para que las formas de onda se extiendan, permitiendo una mejor evaluación de la onda-a. Cuando se cumplen estos criterios, es posible evaluar la onda-a y determinar cualitativamente si el flujo es positivo, ausente o invertido. El índice de pulsatilidad del VD (DV-PIV), que es la relación Doppler más utilizado en la práctica clínica diaria para la evaluación de la impedancia del DV, es medido por el equipo y su software tras el trazado del contorno de la onda.[29]

$$DVPI = \frac{\text{Systole velocity} - \text{End diastole velocity}}{\text{Average maximum velocity during one heart beat}}.$$

Tomado de A Borrell, et al. J Med Screen 2009;16:112–118

2.7 Valores de referencia del índice de pulsatilidad del Ductus venoso

La medición del DVIP en el primer trimestre puede ser una herramienta útil dentro de la evaluación cardiovascular fetal y algunos estudios también han relacionado su alteración con desenlaces adversos materno-perinatales, sin embargo, hay que tener en cuenta que antes de determinar un nuevo parámetro debemos tener establecido un rango de normalidad.[12] Son pocos los estudios que han determinado o calculados los valores de normalidad para el DVIP en sus poblaciones. En América Latina, se han realizado algunos estudios en Brasil donde se han determinado estos valores, en el 2004 un estudio prospectivo con 276 pacientes calculó los valores de DVIP en el primer trimestre por semanas, determinando que los valores eran constantes independientes de la semana gestacional, el valor mínimo encontrado para el percentil 5 fue de 0.99 y el valor máximo en percentil 95 fue de 1.39.[30] Otro estudio pero de carácter retrospectivo con 430 gestantes con embarazo único determinó los rangos de referencia de normalidad para el DVIP durante la tamización de primer trimestre, la medida establecida de DVIP fue de 1.1+/-2 (rango 0,8-3,7).[17] Varios estudios han comparado los valores dependiendo de la semana

en que hay sido estudiado durante el primer trimestre sin encontrar asociaciones estadísticamente significativas.[13,14] Un estudio demostró que los valores normales de DVIP podrían disminuir en relación con las semanas gestacionales.[31] Mientras que otros estudios han correlacionado el valor de DVIP con la longitud cefalocaudal sin encontrar diferencias significativas entre cada medida dentro del primer trimestre.[32]

Un estudio determinó los valores de referencia de DVIP para embarazos sanos, así como para aquellos que cursaban con aneuploidías en especial trisomía 21, la media del rangos de normalidad establecida fue de 1.0 y para embarazos sanos y de 1.7 para embarazos con trisomía 21.[18] Algunos estudios han determinado los valores de normalidad para el DVIP utilizando parámetros Gaussianos del DVIP en embarazos sano y en aquellos con trisomía 21. Para un total de 14.044 embarazos sanos la media de DVIP fue de 1, mientras que para los embarazos con trisomía 21 fue de 1,62. Los rangos establecidos de normalidad fueron de 0.7 a 1.5.[11]

Un estudio que incluyó 374 pacientes con embarazos de bajo riesgo determinó la media de DVIP en 0.91 y para embarazos de alto riesgo 1.13 haciendo seguimiento durante 22 semanas para realizar control gestacional, se determinó que no habían diferencias estadísticamente significativas entre el IP de embarazos de bajo riesgo y alto riesgo, además los valores de IP se comportaron de forma homogénea cuando se analizaron según las diferentes semanas de gestación del primer trimestre.[15] Otro estudio que ha utilizado la distribución gauseana incluyó 458 pacientes y estableció una media de DVIP de 0,98 con rangos de normalidad de 0,73-1.22.[12]

2.8 Ductus venoso en el segundo y tercer trimestre

La utilidad de la valoración del DV en el segundo y tercer trimestre radica dentro del seguimiento de fetos con restricción de crecimiento intrauterino y dentro de la valoración de bienestar fetal, teniendo en cuenta los parámetros que pueden alterar la distribución hemodinámica en el feto.

Es importante evaluar el flujo del DV utilizando el nomograma correcto ya que valores anormales están asociados con fetos con riesgo de hipoxia y acidemia secundario a anemia, enfermedad cardíaca congénita, falla cardíaca congestiva y restricción de crecimiento intrauterino, un estudio realizó una comparación por género para los valores de DVIP entre semanas 17 y 37 estableciendo un nomograma de referencia con hallazgos que identificaban una disminución del DVIP en referencia a la edad gestacional pero sin diferencias estadísticamente significativas cuando se realizó la comparación por género.[33]

2.9 Aneuploidías asociadas a ductus venoso

La utilidad del DV en el primer trimestre del embarazo se ha estudiado ampliamente como predictor de anomalías cromosómicas fetales y defectos cardiovasculares mayores.[5,6] El aumento en el índice de pulsatilidad del DV se ha correlacionado con una mayor incidencia de aneuploidías, en particular en trisomía 21, 18 y 13.[34–38] Las alteraciones en el DV también se han relacionado con el síndrome triple X, el síndrome de Turner y la triploidía.[39] La trisomía autosómica más frecuente al nacer es la trisomía 21, con una prevalencia, en ausencia de diagnóstico prenatal y aborto terapéutico, de 1-2 por 1000 en países desarrollados, mientras que para la trisomía 18 es de 5,45 por 10.000 y para la trisomía 13 es de 2,45 por 10.000.[40]

Trisomía 21 aproximadamente la mitad de los fetos afectados presentes al final del primer trimestre sobrevivirán y aproximadamente las tres cuartas partes a partir de la mitad del trimestre. Las trisomías

18 y 13 (síndromes de Edwards y Patau) tienen, respectivamente, una décima parte y una vigésima parte de la prevalencia al nacer. Otras trisomías autosómicas están asociadas con la pérdida temprana del embarazo.[40]

2.10 Evaluación cardiovascular y ductus venoso

Para el 2017 la prevalencia mundial de defectos congénitos cardíacos fue de 1787 por 100.000, siendo la carga de enfermedad y la mortalidad mayor países en desarrollo.[41]

Cada año nacen aproximadamente 1,35 millones de recién nacidos con defectos cardíacos congénitos.[42]

2.11 Efectos del género fetal en la evaluación del ductus venoso

La evaluación comparativa del DV en el primer trimestre teniendo en cuenta el género como punto de comparación se ha estudiado muy poco, un estudio que incluyó 152 pacientes con embarazo único normal, sin alteraciones cromosómicas ni estructurales, para una media de edad de 12+2 semanas, se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre fetos hombres y mujeres en el DVIP y velocidad de onda-S pero no en la velocidad de onda-A ni en la translucencia nuchal, por otro lado los hombres mostraron valores más bajos de DVIP y onda-S.[43] Estos resultados se han correlacionado con los resultados obtenidos en otro estudio retrospectivo que incluyó 932 pacientes con gestaciones sanas y donde no hubo diferencias estadísticamente significativas entre género cuando se compararon los valores de DVIP, onda-S, onda-A y onda-D.[44]

2.12 Ductus venoso y embarazo gemelar

La frecuencia de embarazos gemelares monocoriales ha aumentado en los últimos 20 años, con un correspondiente incremento en la morbilidad materno perinatal. Entre 1980 y 2006, el número de embarazos gemelares aumentó a más del doble.[45] Este incremento está relacionado con factores como

la edad materna avanzada y el uso cada vez más frecuente de técnicas de reproducción asistida (TRA).[46]

El principal parámetro del DV evaluado está relacionado con la morfología de la onda. Un estudio que incluyó 516 pacientes con embarazo gemelar bicoriónicos y 179 embarazos gemelares monocoriónicos, estudiados entre semanas 11 y 13 de gestación, determinó que la onda-A reversa está asociada con un mayor riesgo de aneuploidías, aborto y mal resultado perinatal dado por síndrome de transfusión feto - fetal, sin embargo, hay que tener en cuenta que cerca del 75% de los embarazos bicoriónicos y 40% de los monocoriónicos tuvieron resultados materno-perinatales favorables.[47] Así mismo se ha determinado que la presencia de al menos un patrón de forma de onda anormal aumenta el riesgo de desarrollar síndrome de transfusión feto-fetal RR 11.86 (IC 3.05-57.45), determinando una sensibilidad del 75% y una especificidad del 92%.[48] Además el incremento en la translucencia nuchal así como un patrón de onda de flujo del DV anormal en embarazos gemelares monocoriónicos puede ser una manifestación temprana de un desbalance hemodinámico entre el feto donante y el receptor.[49] Se han reportado algunos casos de secuencia perfusión arterial reversa o secuencia TRAP donde se ha correlacionado el incremento de la translucencia nuchal y el patrón de flujo patológico del DV con el pronóstico de resultados en el embarazo.[50]

3. Planteamiento del problema

La utilidad del DV en el primer trimestre del embarazo se ha descrito ampliamente como predictor de anomalías cromosómicas fetales y defectos cardiovasculares mayores.[5,6] Sin embargo la evaluación del DV para otros desenlaces materno y fetales es limitada. Algunos estudios han relacionado la alteración del DVIP con el bajo peso al nacer, la restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), aborto y óbito fetal.[51,52] Otros estudios han demostrado que existe evidencia que relaciona el DV alterado

con desenlaces fetales desfavorables como un APGAR bajo al nacer, bajo peso al nacer y parto pretérmino, incluso en fetos con estudios de TN normal.[53] Otros estudios han determinado las alteraciones del DV de forma independiente y no han encontrado una relación directa con la RCIU, incluso antes de las 32 semanas de gestación con compromiso placentario severo.[54] Existe controversia por la variedad de resultados entre diferentes estudios para patologías como la diabetes y la preeclampsia donde algunos estudios no muestran una asociación directa.[51,55] Otro parámetro de importancia en la evaluación de DV es la onda-a reversa o ausente ya que ha sido asociada con incremento en el riesgo de anomalías cromosómicas, defectos cardiacos y muerte fetal.[56]

Para la población colombiana no se cuenta con datos suficiente ni estudios que determinen los valores y rangos de normalidad del DVIP. Se considera que existe un profundo desconocimiento entre la utilidad y el valor que tiene como predictor de desenlaces materno-perinatales. Es necesario la realización de estudios que ayuden a estandarizar los valores de corte y rangos de normalidad del DVIP para nuestra población. Con base en el presente estudio, se plantea estandarizar los valores de corte normales del DVIP en las gestantes colombianas que son llevadas a ecografía de tamización entre las 11 y 13,6 semanas de gestación. El objetivo principal de este estudio es determinar si las alteraciones del DVIP se asocian con desenlaces maternos y perinatales adversos.

La tasa de detección cuando se evalúa el DV en combinación con TN es de aproximadamente un 85% y cuando se evalúa en conjunto con marcadores séricos puede llegar a ser del 92%.[18]

En américa latina, solo en Brasil se ha conseguido determinar los rangos de referencia de normalidad para el DVIP durante la tamización de primer trimestre. [17]

4. Pregunta de investigación

¿Existe asociación entre las alteraciones del índice de pulsatilidad del ductus venoso detectado en primer trimestre de la gestación y los desenlaces materno-perinatales?

5. Justificación

La tamización universal ecográfica entre semana 11 y 13,6 es obligatoria en toda gestante y es de gran ayuda diagnóstica y de predicción de las principales anomalías cromosómicas y cardíacas fetales.[5,6]

La medición del DVIP mejora las tasas de detección para trisomía 21 y reduce la tasa de falsos positivos en la tamización de primer trimestre, estos resultados han sido confirmados dentro de los modelos de predicción multivariados cuando el DV fue valorado como un marcador cuantitativo.[7,10] Se considera también un marcador ecográfico que en conjunto con otros marcadores como la translucencia nuchal, mejoran el rendimiento diagnóstico y predictor.[7,57,58] En embarazos gemelares monocoriónicos se han relacionado las alteraciones del DV con defectos cromosómicos, cardiovasculares y con aumento del riesgo de síndrome de transfusión feto-fetal.[59]

Las anomalías cromosómicas y los defectos cardíacos congénitos confieren una alta carga de enfermedad y morbilidad en el mundo por lo cual es necesaria una detección oportuna.[41,42] Algunos estudios han determinado los rangos de normalidad del DVIP específicos para cada población y han asociado parámetros como la morfología de onda-a y el aumento de la impedancia o DVIP con desenlaces adversos perinatales.[2,5,51] Se considera IPDV se encuentra aumentado cuando los valores que previamente están estandarizados dentro de la normalidad, se encuentran por encima del percentil 95, mientras que se considera disminuido cuando su valor se encuentra por debajo del percentil 5, los rangos de normalidad pueden variar dependiendo de la población a estudio, son pocos los estudios que han correlacionado la disminución del DVIP con desenlaces adversos materno perinatales.[13]

La valoración de DV ha sido tema de amplia discusión en la literatura y para nuestra población los rangos de normalidad del DVIP no han sido determinados. Por lo tanto, establecer los rangos de normalidad del DVIP para la población colombiana mejoraría la precisión en el cálculo de riesgo de defectos cromosómicos o aneuploidías y malformaciones cardíacas fetales. La evaluación del DV podría estar implicado en algunos desenlaces maternos y fetales adversos, por lo que diferenciar aquellos valores anormales de DVIP en nuestra población, podría ayudar a predecir otros desenlaces relacionados con el embarazo y que aún no han sido estudiados. Una adecuada tamización podría llevar al uso de estrategias que ayuden a disminuir el riesgo de morbilidad materna y fetal en los casos donde es evidente un DV patológico. Se requieren estudios adicionales que evalúen la utilidad del DV tomado en semanas 11-13,6 para dar recomendaciones sólidas y que mejoren los desenlaces.

6. Estado del arte

Algunos países han estandarizado los puntos de corte normales y patológicos del DVIP en su población, lo cual proporciona un mayor entendimiento sobre su relación con diferentes anomalías del embarazo.[11–17]

Posterior a la introducción del ultrasonido para la tamización en los años 90, el DV fue una estrategia para la predicción de anomalías cromosómicas y cardíacas fetales. Los primeros estudios que se encargaron de evaluar los patrones de anomalía del DV se realizaron a través de la valoración de la variabilidad de las características morfológicas de la onda-a.[3–6,38] Mientras que los primeros estudios que estandarizaron los rangos de normalidad del DVIP se realizaron en los años 2000.[7,18,32]

Un estudio que evaluó 3706 embarazos sanos y 25 embarazos con trisomía 21, describió una media de DVIP de 1.0 y 1.7 respectivamente, además concluyó que dentro de los modelos de predicción estadística, la tasa de detección y diagnóstico podría mejorar sustancialmente cuando se evalúa el DV en combinación con TN, pasando de un 76% a un 85% y cuando se evalúa en conjunto con marcadores

séricos de un 88 a un 92%.[18] La tasa de falsos positivos también se ha demostrado que disminuye de un 8,5% a un 4,6% cuando se utiliza el test combinando, mientras que para el test integrado esta tasa disminuye de un 2.0 a un 1,1%, para este estudio la media de DVIP en embarazos sanos fue de 1.1 y para los embarazos con anomalías cromosómicas fue de 1.7.[7] Algunos estudios han correlacionado el valor de DVIP con la longitud cefalocaudal sin encontrar diferencias significativas entre cada medida dentro del primer trimestre.[32]

Mediante métodos Gaussianos se han determinado los rangos de normalidad para algunas poblaciones en específico. Un estudio determinó los parámetros Gaussianos del DVIP en embarazos sano y en aquellos con trisomía 21. Para un total de 14.044 embarazos sanos la media de DVIP fue de 1, mientras que para los embarazos con trisomía 21 fue de 1,62. Los rangos establecidos de normalidad fueron de 0.7 a 1.5.[11] En américa latina, un estudio brasilero retrospectivo con 430 pacientes con embarazo único determinó los rangos de referencia de normalidad para el DVIP durante la tamización de primer trimestre, estableciendo los percentiles 5, 50 y 95 de DVIP para cada medición de LCC entre 45 y 84 mm, la medida establecida de DVIP fue de 1.1 ± 2 (rango 0,8-3,7).[17] Otros estudios han determinado los rangos de referencias del DVIP para gestaciones de bajo riesgo teniendo en cuenta la edad gestacional sin tener diferencias estadísticamente significativas entre los valores de primer trimestre.[13]

Un estudio que incluyó 374 pacientes con embarazos de bajo riesgo determinó la media de DVIP en 0.91 y para embarazos de alto riesgo 1.13 haciendo seguimiento durante 22 semanas para realizar control gestacional, se determinó que no habían diferencias estadísticamente significativas entre el IP de embarazos de bajo riesgo y alto riesgo, además los valores de IP se comportaron de forma homogénea cuando se analizaron según las diferentes semanas de gestación del primer trimestre.[15] Otro estudio mediante distribución Gauseana incluyó 458 pacientes y estableció una media de DVIP de 0,98 y rangos de normalidad de 0,73-1.22.[12]

Dentro de los desenlaces materno-perinatales, algunos estudios han relacionado la alteración del DVIP con el bajo peso al nacer, RCIU, aborto y óbito fetal.[51,52] Otros estudios han demostrado que existe evidencia que relaciona el DV alterado con desenlaces fetales desfavorables como un APGAR bajo al nacer, bajo peso al nacer y parto pretérmino, incluso en fetos con estudios de TN normal.[53] Estos desenlaces adversos y su relación con alteraciones del DVIP no se pueden extrapolar a nuestra población, algunos estudios han evaluado no solo alteraciones del DVIP aumentado sino también cuando se encuentra disminuido y no han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las alteraciones del DVIP y desenlaces adversos.[55] La preeclampsia y la diabetes gestacional no se ha asociado a alteraciones en el DV.[51,55] Las anomalías del tracto renal y muerte perinatal se han asociado también con alteraciones en el DVIP.[60]

En la actualidad aún existe desconocimiento sobre la utilidad e impacto que tiene el DV en el diagnóstico y pronóstico materno y fetal. Es necesario realizar una correcta medición del DVIP en todas las pacientes en el primer trimestre de gestación, así como determinar los puntos de corte normales y patológicos para nuestra población. El objetivo de este estudio es determinar si existe asociación entre un DVIP alterado y desenlaces adversos materno-perinatales, así como establecer los límites de corte de normalidad para el DVIP en nuestra población.

7. Objetivos

7.1 Objetivo general

Establecer si existe asociación entre las alteraciones en el índice de pulsatilidad de ductus venosos y los desenlaces materno-perinatales

7.2 Objetivos específicos

- Describir las características demográficas de las pacientes gestantes evaluadas

- Conocer los rangos de normalidad del índice de pulsatilidad del ductus venoso para la población colombiana
- Describir los desenlaces materno-perinatales presentados por la población en estudio

8. Hipótesis

8.1 Hipótesis alterna

El ductus venoso no se asocia con desenlaces materno-perinatales adversos

8.2 Hipótesis nula

Las alteraciones en el índice de pulsatilidad del ductus venoso se asocian con desenlaces materno-perinatales adverso

9. Propósito

La evaluación del índice de pulsatilidad del Ductus Venoso en el primer trimestre debe realizarse de forma estándar como tamización y es una herramienta importante dentro de la predicción de aneuploidías y defectos cardiovasculares. Actualmente no se conoce de forma concreta su asociación con distintas patologías que son causa importante de morbilidad materna como los trastornos hipertensivos, la diabetes gestacional y de predictores de mal pronóstico neonatal como parto pretérmino, la ruptura prematura de membranas o los trastornos de adaptación neonatal, por lo tanto el enfoque principal y el propósito es llevar a cabo un estudio con un tamaño muestral significativo y que nos permite identificar si existe alguna asociación entre las alteraciones del DVIP y los desenlaces adversos materno-perinatales.

Este trabajo servirá de base para determinar los rangos de normalidad del IPDV para la población colombiana, los cuales no han sido descritos hasta el momento y se espera que a futuro pueda mejorar los índices de diagnóstico de diferentes enfermedades maternas.

10. Aspectos metodológicos

10.1 Tipo y diseño del estudio

Estudio observacional, tipo cohortes con una recolección de muestra retrospectiva de los datos de las pacientes gestantes que fueron a ecografía de tamización entre semana 11 y 13,6 en la unidad de medicina materno fetal de la Fundación Santa Fe de Bogotá

Cohorte expuesta: Gestantes donde se evidencio alteraciones en el índice de pulsatilidad del ductus venoso detectado a partir de la ecografía de tamización.

Cohorte no expuesta: Gestantes donde no se evidencio alteraciones en el índice de pulsatilidad del ductus venoso detectado a partir de la ecografía de tamización

10.2 Población y muestreo

Mujeres en estado de embarazo que asisten a ecografía de tamización entre las 11 y 13,6 semanas de gestación al hospital universitario Fundación Santa Fe de Bogotá durante un periodo comprendido entre 2017 y 2021

Cálculo de tamaño muestral: Se realizó a partir de los siguientes factores:

Nivel de significación de dos lados (1-alpha) (95)

Potencia (1-beta, % probabilidad de detección) (80)

Razón de tamaño de la muestra, expuesto/no expuesto (1)

Porcentaje de no expuesto positivo (5)

Porcentaje de expuestos positivos (15)

Odds Ratio (3.4)

Razón de riesgo/prevalencia (3)

Diferencia riesgo/prevalencia (10)

Esto permitió generar un cálculo:

Tamaño de muestra – expuestos (160)

Tamaño de muestra – No expuestos (160)

Tamaño total de la muestra (320)

Se realiza un cálculo de pérdidas del 15%

Nivel de significación de dos lados(1-alpha)	95		
Potencia (1-beta,% probabilidad de detección)	80		
Razón de tamaño de la muestra, Expuesto/No Expuesto	1		
Porcentaje de No Expuestos positivos	5		
Porcentaje de Expuestos positivos	15		
Odds Ratio:	3.4		
Razón de riesgo/prevalencia	3		
Diferencia riesgo/prevalencia	10		
		KelseyFleiss	Fleiss con CC
Tamaño de la muestra - Expuestos	142	141	160
Tamaño de la muestra- No expuestos	142	141	160
Tamaño total de la muestra	284	282	320

10.3 Criterios de selección

10.3.1 Criterios de inclusión

- a) Gestación en primer trimestre con una Longitud céfalo caudal entre 45 y 84 mm
- b) Disponibilidad de los datos del reporte de tamizaje y de nacimiento.

10.3.2 Criterios de exclusión

- a) Embarazo múltiple o heterotópico
- b) Presencia de anomalías (malformaciones) estructurales ecográficas
- c) Sospecha de anomalías cromosómicas
- d) Cervicometría <25 mm
- e) Productos de concepción In Vitro o bajo técnicas de reproducción asistida

10.4 Fuentes de información y recolección de datos

10.4.1 Fuentes de información

El presente estudio se desarrollará con autorización del comité de investigación del departamento de Ginecología, Obstetricia y Reproducción Humana del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

Prevía autorización del Comité de ética de la Fundación Santa Fe de Bogotá, se realizará una búsqueda de los datos que se encuentran almacenados dentro del software del Fetal Medicine Foundation, el cual posee los principales hallazgos ecográficos y poblacionales de las pacientes gestantes que asistieron a la ecografía de tamización de primer trimestre entre semanas 11 y 13,6 de gestación para un periodo comprendido entre agosto de 2018 y julio de 2021. Para los datos requeridos para la medición de los desenlaces materno-perinatales se realizará una búsqueda y rastreo en la historia clínica de la paciente y el neonato.

Se garantizará la calidad del dato extraído por medio de una valoración de la calidad de la información obtenida por parte del investigador principal Dr. Mauricio Carrillo por cada 20 pacientes ingresados a la base de datos.

La valoración ecográfica fue realizada por diferentes especialistas en medicina materno fetal y expertos en ecografía con un Voluson E8 (5- to 8-MHz 3D transducer; General Electric Healthcare, Little Chalfont, UK) vía transabdominal. La edad gestacional se encuentra establecida acorde con la medición de LCC dentro de la ecografía de tamización. El Doppler color y el Doppler de pulso para el DV fue tomado en la porción distal del seno umbilical en todas las pacientes utilizando diferentes cortes dependiendo del observador hasta lograr detectar al menos 3 ondas típicas del DV.

10.4.2 Técnicas de recolección de la información y procesamiento

Los responsables de la recolección de datos serán los Doctores Mauricio Carrillo, especialista en medicina materno fetal del Hospital Universitario de la Fundación Santa Fe de Bogotá y el Dr. Jorge Eduardo Robayo Serrano, residente de cuarto año del programa de Ginecología y Obstetricia de la Universidad El Bosque.

Posterior a la aprobación por parte del comité de ética junto al acompañamiento de la subdirección de estudios clínicos realizaremos un formulario en REDCAP con las siguientes variables: fecha de realización, fecha de nacimiento, paridad, peso, talla, tipo de concepción, frecuencia cardíaca fetal (FCF), longitud céfalo raquídea (LCC), translucencia nuchal (TN), edad gestacional (EG), índice de pulsatilidad del ductus venoso (DVIP), índice de pulsatilidad de arteria uterina (IPAUt). Los desenlaces maternos perinatales se evaluarán dentro de las historias clínicas mediante el programa HIS-ISIS y posteriormente se adjuntarán a la base de datos, la presencia de parto pretérmino, restricción de crecimiento intrauterino,

preeclampsia, diabetes gestacional, aborto, óbito fetal, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, parto pretérmino, alteraciones cromosómicas, ingreso a unidad de cuidado intensivo neonatal, patologías neonatales y la evaluación APGAR de nacimiento como resultados materno perinatales adversos.

Tabla 1. Matriz de variables

Nombre	Definición conceptual y operativa	Naturaleza de la variable	Escala de medición
Edad materna	Duración de existencia de un individuo/ Último año cumplido.	Cuantitativa continua	Años
Paridad	Cantidad de veces que ha estado en gestación/ Número de gestaciones cursadas	Cuantitativa discreta	Número de gestaciones
Índice de masa corporal materno	Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo/ Peso en kilogramos dividido por la estatura en metros cuadrados.	Cualitativas ordinales	1. Sobrepeso 2. Obesidad grado I 3. Obesidad Grado II 4. Obesidad grado III

Tipo de concepción	Forma en la que se logra la fecundación e implantación de un óvulo fertilizado en el endometrio / Diferenciar la concepción natural de la in vitro	Cualitativas nominales	1. Natural 2. In vitro
Longitud céfalo caudal (LCC)	Medida de longitud del embrión o feto humano / Medida entre la coronilla y la rabadilla en un plano sagital	Cuantitativa continua	Varía en su medición
Translucencia nuchal	Acúmulo de líquido en la zona cervical y dorsal posterior del feto que es observable antes de las 14 semanas / Medición del espacio sonoluscente o econegativo situado en la zona posterior de la nuca del feto en un plano sagital	Cuantitativa continua	1. Normal 2. Alterada

Edad Gestacional al estudio	Semana de gestación en el momento del estudio/ Semanas de gestación determinadas por la medición de LCC en la ecografía de tamización	Cuantitativa continua	Varía en su medición
Índice de pulsatilidad del ductus venoso	Medida tomada a través del Doppler de flujo sanguíneo en el ductus venoso fetal/ Índice de pulsatilidad obtenido a través de Doppler fetal en un plano sagital entre semanas 11-13,6 de gestación	Cuantitativa continua	1. Normal 2. Anormal
Edad gestacional al nacer	Número de semanas cumplidas al momento del nacimiento/ Número de semanas cumplidas al momento del nacimiento	Cuantitativa discreta	Varía en su medición
Peso al nacer	Peso de un individuo inmediatamente después de su nacimiento/ Medida en	Cuantitativa continua	Varía en su medición

	gramos de un individuo al nacer		
Tipo de parto	Tipo o forma en la que se nace / Vía de nacimiento de un individuo	Cualitativas nominales	1. Vaginal 2. Cesárea
Aborto	Pérdida gestacional temprana / Pérdida gestacional antes de las 20 semanas de gestación o con menos de 500 g	Cualitativas nominales	1. Si 2. No
Desenlace materno adverso	Todo evento nocivo prevenible o no prevenible en el embarazo dependiente de la madre / Patología o eventos adversos dependientes de la madre	Cualitativas nominales	1. Preeclampsia 2. Feto pequeño para la edad gestacional 3. Restricción de crecimiento intrauterino 4. Diabetes 5. Ruptura prematura de membranas 6. Lupus eritematoso sistémico

			7. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos 8. Parto pretérmino 9. Alteración cromosómica 10. Otra 11. Ninguna
Desenlace perinatal	Todo evento nocivo prevenible o no prevenible en el embarazo con afectación directa del feto / Patología o eventos adversos dependientes del feto en estudio	Cualitativas nominales	1. Patología respiratoria 2. Displasia broncopulmonar 3. Hemorragia intraventricular 4. Asfixia 5. Cardiopatía 6. Sepsis neonatal 7. Coagulopatía 8. Otra 9. Ninguna
APGAR	Examen clínico que se realiza al recién nacido después del parto, en	Cualitativas Ordinales	1. Normal 2. Apgar min 1 <5 3. Apgar min 5 <7

	donde se realiza una prueba en la que se evalúan cinco parámetros para obtener una primera valoración simple y clínica sobre el estado general del neonato después del parto.		
--	--	--	--

10.6 Control de sesgos y errores

Sesgo de selección: Para mitigar el sesgo de selección se cumplirá con los criterios de inclusión y exclusión del estudio, se valorarán estos criterios de forma periódica en los pacientes ingresados en la base de datos

Sesgo de información: Para mitigar el sesgo de información se valorará continuamente la calidad de los datos ingresados en el estudio con la intención de blindar los resultados obtenidos de esta investigación

Sesgo de publicación: Para mitigar el sesgo de publicación se presentarán los os resultados obtenidos en una revista de interés científico nacional y/o internacional. Estos resultados serán publicados así sean los esperados o no por esta propuesta de investigación

11.Aspectos estadísticos y plan de análisis

Se realizó un análisis descriptivo de acuerdo con la naturaleza de las variables. Las variables cualitativas fueron analizadas con medidas de frecuencia y porcentaje. Las variables cuantitativas se estudiaron teniendo en cuenta las medidas de tendencia central como media o mediana y de dispersión, desviación

estándar o rango (de acuerdo con su distribución evidenciada con la prueba de normalidad Kolmogórov-Smirnov por tener una muestra super a 50) y así se establecieron los rangos de normalidad del ductus.

Las diferencias entre las variables cuantitativas se examinaron con el estadístico o prueba de Spearman la cual se utilizó dentro de la población evaluada por no cumplir con una distribución normal, a través de esta prueba se hizo una evaluación de variables cuantitativas mediante correlaciones entre el DVIP y otras variables como la edad gestacional, el LCC, la translucencia nuchal y el IMC. Las diferencias entre las variables cualitativas se examinarán con el estadístico de prueba Chi cuadrado. Las diferencias entre la variable cualitativas versus cuantitativa se examinaron a partir de los estadísticos apropiados de acuerdo con su origen, de tratarse de datos independientes o relacionados y de acuerdo con la distribución de los datos.

Se realizó un análisis exploratorio de los desenlaces materno-perinatales para establecer sus posibles asociaciones con los valores de anormalidad obtenidos en el ductus venoso.

Para evaluar la asociación entre las variables cualitativas se realizó la prueba Ji-cuadrado de Pearson y se calcularon las Razones de Odds (OR) con los intervalos de confianza del 95%. Para las variables cuantitativas se utilizó inicialmente la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y la homogeneidad de varianzas se evaluó con el Test de Levene, en caso de que no se cumplieran los supuestos, se utilizará la prueba no-paramétrica U de Mann-Whitney para comparación de grupos. Para evaluar la relación entre las variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman (ρ). Se consideró significativo un valor $p < 0.05$. Los datos fueron digitados y el análisis se realizó a través del software SPSS versión 22.

12. Consideraciones éticas

Cumpliendo con las recomendaciones internacionales dadas en el Código de Nüremberg, el informe Belmont[61] y por la Declaración de Helsinki (Brasil, Octubre de 2013)[62] se tiene claro que la investigación médica con seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico y otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente (art. 12). Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación (art. 8).

De igual manera se preservarán con exactitud los datos de los resultados obtenidos, en concordancia con los principios reconocidos científicamente. Los investigadores del estudio deben garantizar la protección de los datos recolectados. Se seguirán los artículos 9 y 24 de la declaración de Helsinki que determina: “En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.” Esto se garantizará omitiendo información que pudiese revelar la identidad de la persona y limitando el acceso a los datos.

Así mismo, se seguirán las recomendaciones nacionales establecidas en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de salud de Colombia, se considera una investigación sin riesgo debido a que no se realizará una intervención a pacientes. Esta investigación estará basada en análisis de datos por lo que no se plantean riesgos derivados de este desarrollo.

El presente estudio tuvo aprobación el comité de ética médica de la Fundación Santa Fe de Bogotá el 14 de diciembre de 2022 a través del comunicado CCEI-14856-2022, donde se aprobó el protocolo versión 1.1 del 5 de diciembre de 2022. La aprobación de esta investigación se expidió por 1 año y se informó que los resultados del presente estudio fueran positivos, negativos o inconclusos debe ser publicados de acuerdo a la declaración de Helsinki Artículo 36 y donde recomiendan realizar una lectura de las condiciones de sostenimiento de la aprobación, incluyendo la mención de ley de protección de datos personales e información de base de datos. El comité de ética realizó una verificación sobre los documentos de los investigadores donde incluyó hoja de vida, el certificado de buenas prácticas clínicas y la declaración de intereses.

13. Cronograma

Tabla 2. Cronograma

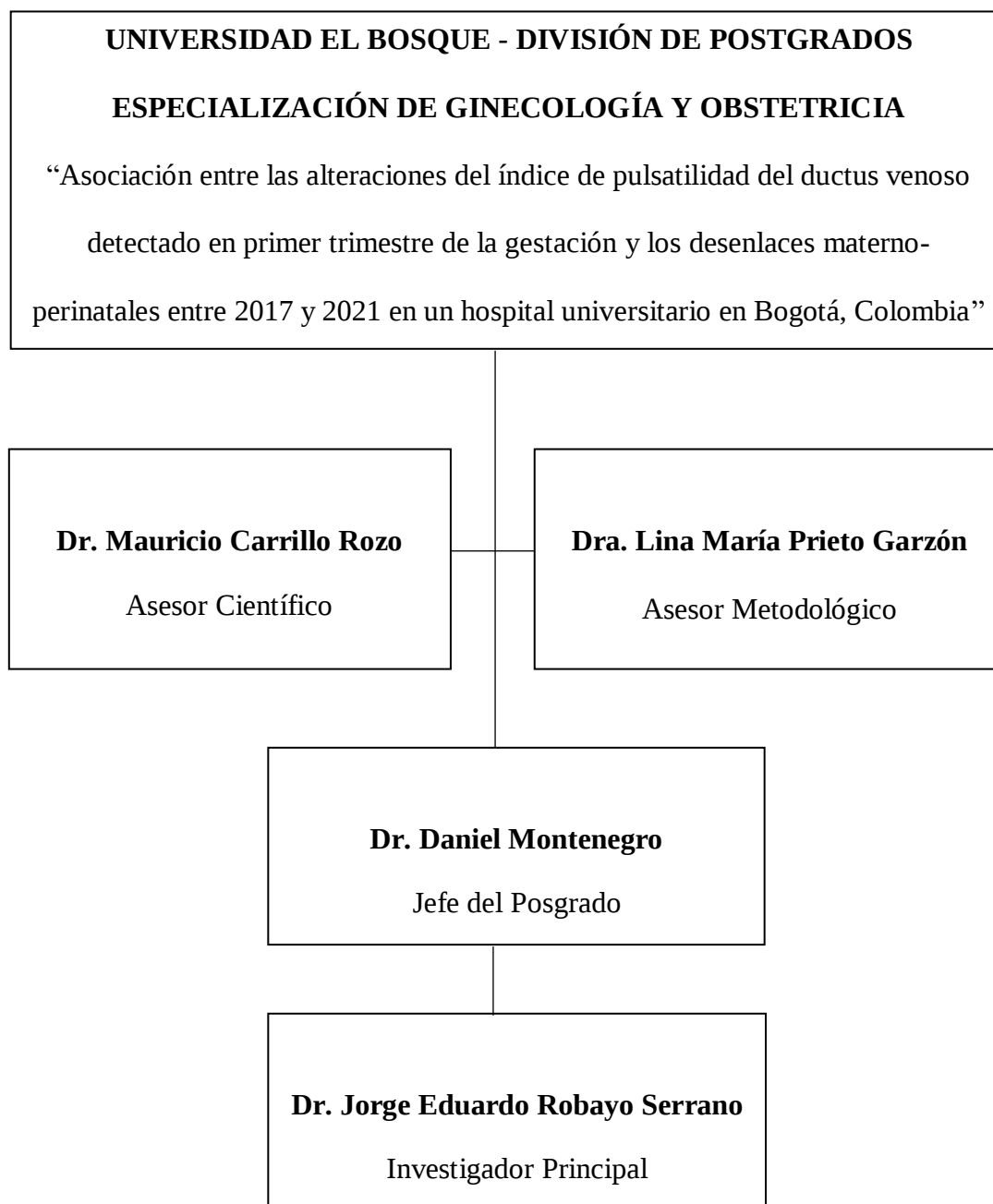
No.	Descripción de la actividad	Mes de inicio	Duración
1	Revisión bibliográfica de la literatura	Julio 2022	4 semana
2	Preparación anteproyecto	Agosto 2022	4 semanas
3	Aprobación	Noviembre 2022	2 semana
4	Recolección de datos	Noviembre 2022	2 semana
5	Análisis	Noviembre 2022	2 semanas
6	Resultados	Noviembre 2022	2 semanas
7	Preparación manuscrito tesis	Diciembre 2022	2 semanas
8	Sustentación	Enero 2023	1 semana
9	Publicación	Enero 2023	1 semana

14. Presupuesto

Tabla 3. Presupuesto

Fuente	Cantida	Valor Individual	Valor Total
PERSONAL			
Inv. Principal	1	2.000.000	2.000.000
Tutor Epidemiológico	1	3.000.000	3.000.000
Tutor Clínico	1	5.000.000	5.000.000
TOTAL PERSONAL		10.000.000	10.000.000
MATERIALES			
PAPELERÍA			
Computador portátil	1	1.200.000	1.500.000
CD	5	10.000	10.000
Cartucho impresora	2	70.000	140.000
Impresión protocolo grado	2	50.000	100.000
USB	1	10.000	40.000
Fotocopias	1	100	10.000
Análisis estadístico	1	500.000	500.000
Transporte a	10	20.000	200.000
TOTAL GENERAL			12.500.000

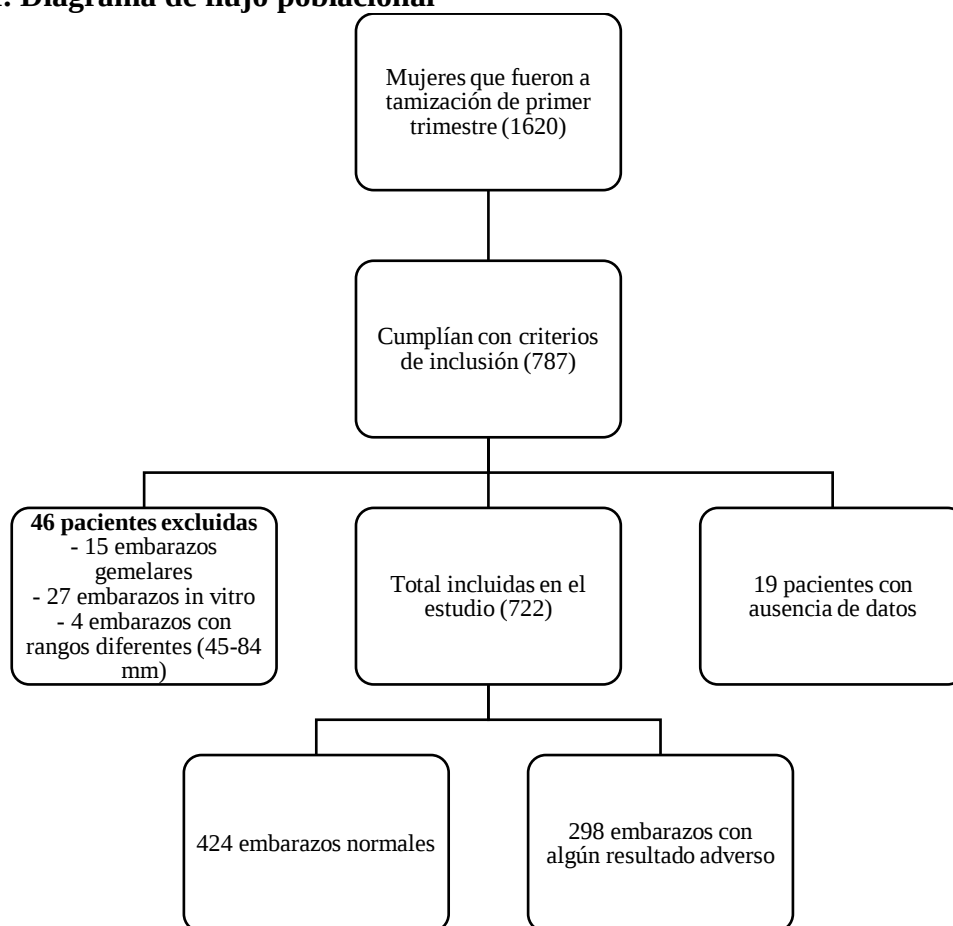
15. Organigrama



16. Resultados

En total 1620 mujeres fueron llevadas a estudio de tamización de primer trimestre de las cuales 787 cumplían con criterios de inclusión, 46 pacientes fueron excluidas de las cuales 15 correspondían a embarazos gemelares o múltiples, 27 a productos de concepción in vitro y 4 embarazos se encontraban fuera del rango de evaluación establecido para la ecografía de tamización. En total se seleccionaron 722 embarazos de los cuales 424 se consideraron embarazos normales o sin resultados adversos y 298 se consideraron embarazos con algún resultado adverso materno-perinatal (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo poblacional



Durante un periodo de 5 años (2017-2021) 722 embarazos fueron incluidos en el presente estudio, inicialmente se consideró realizar el cálculo de los rangos de normalidad del índice de pulsatilidad del Ductus Venoso, mediante distribución gaussiana se seleccionaron los rangos del percentil 5 y 95 como límites de normalidad teniendo en cuenta los datos de embarazos normales, es decir se excluyeron embarazos que hubiesen cursando con patologías o resultados adversos materno perinatales para el cálculo del DVIP. Se excluyeron embarazos que hubiesen cursando con preeclampsia, parto pretérmino, restricción de crecimiento intrauterino, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, bajo peso al nacer, otras patologías maternas y neonatales, además de resultados adversos neonatales como ingreso a UCI, la presencia de patología respiratoria del recién nacido, sepsis neonatal, abortos, mortinatos y patologías cardiovasculares, por lo que se incluyeron solo 424 embarazos para calcular el rango de normalidad DVIP el cual correspondió al rango entre 0,68 y 1,24. (Tabla 4 y 5). La media encontrada para DVIP de embarazos normales fue de 0,99081, se calculó un intervalo de confianza del 95% entre 0,97254 y 1,00909, la mediana fue de 1, con una desviación estándar de 0,191473 y un rango mínimo y máximo entre ,410 y 2. (Tabla 4)

Se aplicó la prueba o Kolmogorov-Smirnov para evaluar si la muestra de estudio presenta distribución normal, el resultado tuvo una significancia de 0 lo cual sugiere que los valores obtenidos del DVIP no cuentan con distribución normal (Tabla 6). Los valores del DVIP de embarazos normales se representan en el histograma y gráficos de las figuras 2 y 3 mientras que la distribución se encuentra mejor reflejado en la figura 4.

El rango de normalidad del DVIP para todos los embarazos fue de 0,69 a 1,25 para los percentiles 5 y 95, (tablas 7 y 8). La media encontrada para DVIP en todos los embarazos del

estudio fue de 0,99898, el intervalo de confianza del 95% para la media fue de 0,98447 a 1,01349, la mediana fue de 1, con una desviación estándar de 0,198616 y el rango mínimo y máximo se situó entre 0,310 y 2. (tabla 7). Se evaluó la distribución de normalidad para todas las pacientes del estudio a través del cálculo de Kolmogorov-Smirnov y se consideró que la muestra no cuenta con una distribución normal dado su valor de significancia de 0 (tabla 9).

Tabla 4. Descriptivos para IP Ductus Venoso Embarazos normales

			Estadístico	Error estándar
IP DUCTUS Estudio Embarazos normales	Media		,99081	,009299
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	,97254	
		Límite superior	1,00909	
	Media recortada al 5%		,98993	
	Mediana		1,00000	
	Varianza		,037	
	Desviación estándar		,191473	
	Mínimo		,410	
	Máximo		2,000	
	Rango		1,590	
	Rango intercuartil		,220	
	Asimetría		,629	,119
	Curtosis		4,484	,237
	Percentiles	5	,68250	
		95	1,24000	

Tabla 5. Percentiles para IP Ductus Venoso Embarazos normales

		Percentiles						
		5	10	25	50	75	90	95
Promedio ponderado(Definición 1)	IP DUCTUS Estudio	,68250	,76000	,88000	1,00000	1,10000	1,19500	1,24000
Bisagras de Tukey	IP DUCTUS Estudio			,88000	1,00000	1,10000		

Tabla 6. Pruebas de normalidad para IP Ductus Venoso Embarazos normales

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
IP DUCTUS Estudio	,064	424	<,001	,942	424	<,001

a. Corrección de significación de Lilliefors

Figura 2. Histograma IP Ductus Venoso Embarazos normales

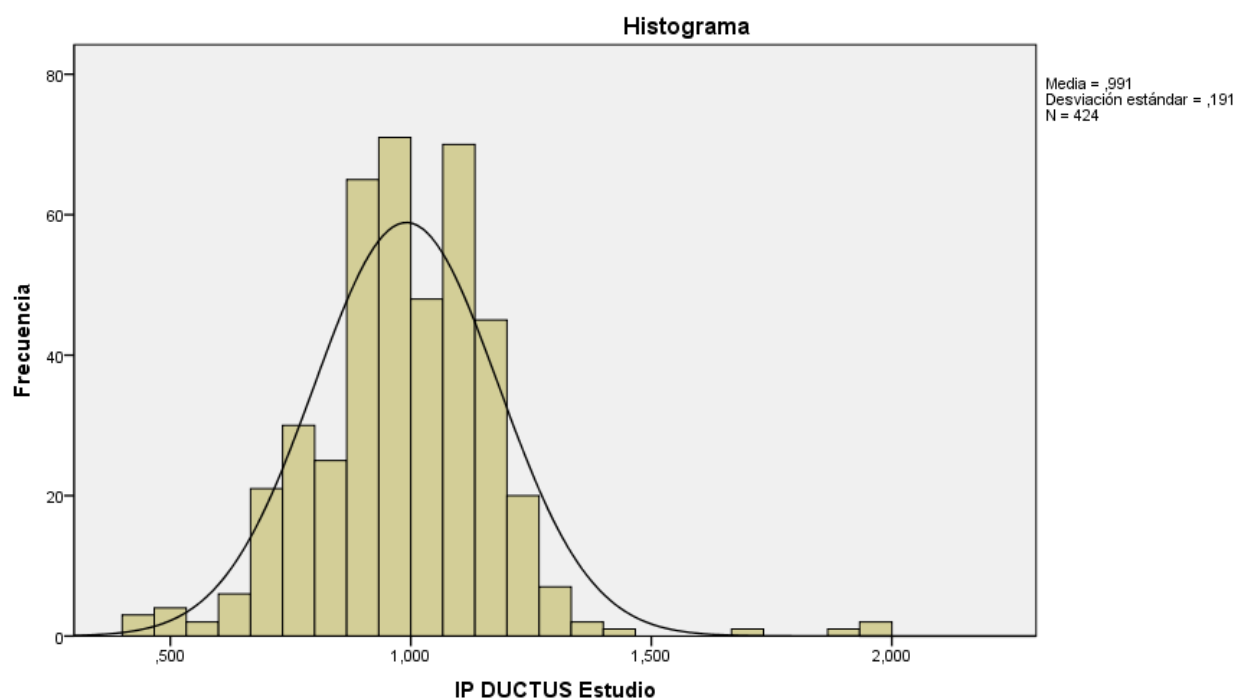


Figura 3. Gráfico de normalidad IP Ductus Venoso Embarazos normales

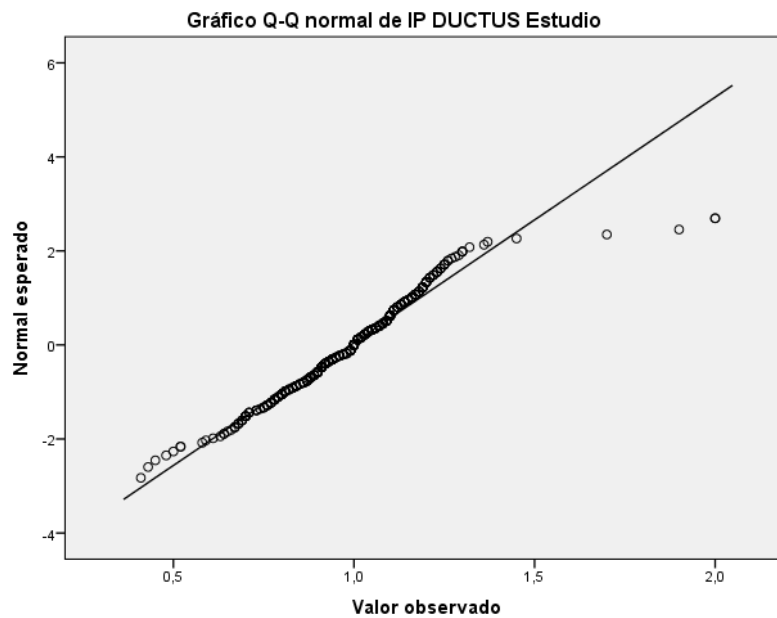


Figura 4. Gráfico de distribución IP Ductus Venoso Embarazos normales

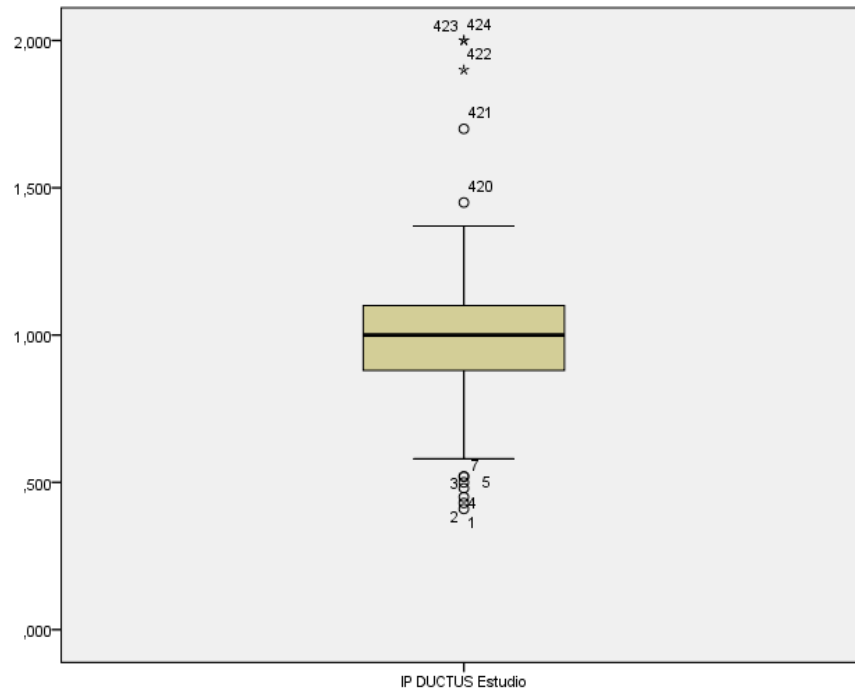


Tabla 7. Descriptivos para IP Ductus Venoso todos los embarazos

			Estadístico	Error estándar
IP DUCTUS Estudio	Media		,99898	,007392
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior Límite superior	,98447 1,01349	
	Media recortada al 5%		,99589	
	Mediana		1,00000	
	Varianza		,039	
	Desviación estándar		,198616	
	Mínimo		,310	
	Máximo		2,000	
	Rango		1,690	
	Rango intercuartil		,230	
	Asimetría		,793	,091
	Curtosis		4,792	,182
	Percentiles	5	,69150	
		95	1,25000	

Tabla 8. Percentiles para IP Ductus Venoso todos los embarazos

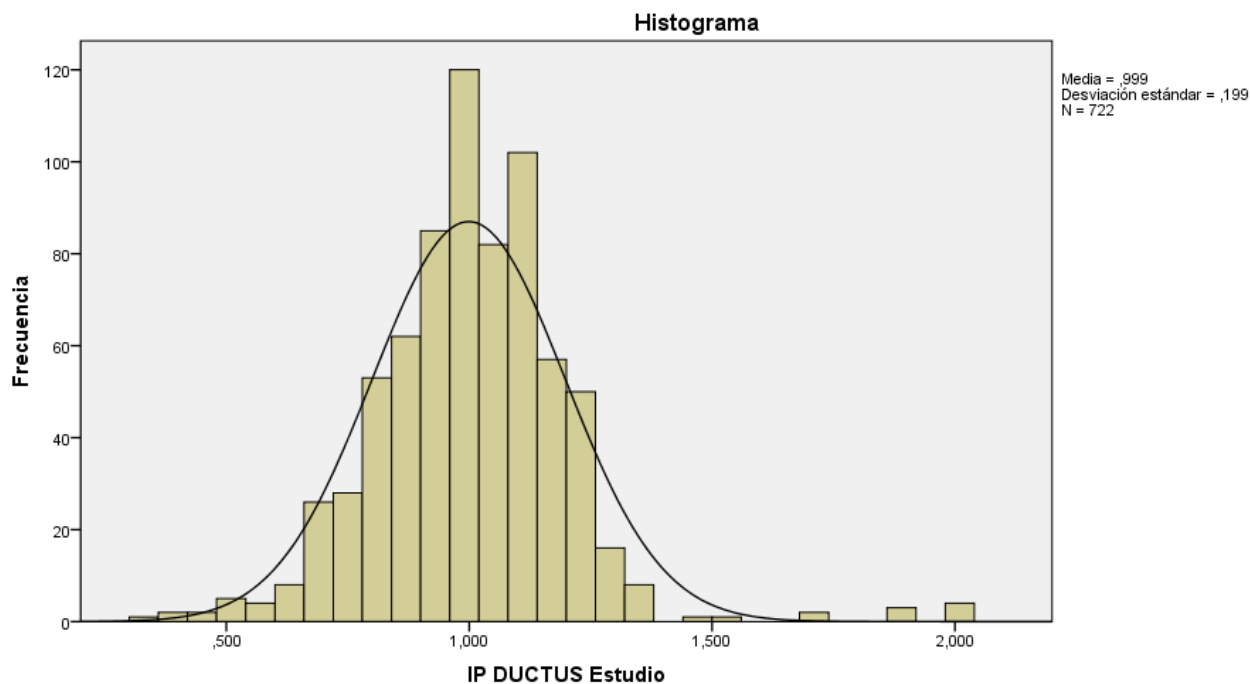
		Percentiles						
		5	10	25	50	75	90	95
Promedio ponderado (Definición 1)	IP DUCTUS Estudio	,69150	,77000	,88000	1,00000	1,11000	1,20000	1,25000
Bisagras de Tukey	IP DUCTUS Estudio			,88000	1,00000	1,11000		

Tabla 9. Pruebas de normalidad para IP Ductus Venoso todos los embarazos

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
IP DUCTUS Estudio	,062	722	<,001	,934	722	<,001

a. Corrección de significación de Lilliefors

Figura 5. Histograma IP Ductus Venoso todos los embarazos



Se evaluó la correlación entre el DVIP y otras variables cuantitativas como la edad gestacional, la translucencia nucal, la longitud céfalo caudal y el índice de masa corporal, se consideró que no hubo correlación estadísticamente significativa entre el DVIP y estas variables. Debido a que los valores del DVIP no tenían una distribución de comportamiento normal, se utilizó el estadístico de Spearman.

Mediante gráficas de dispersión se visualizó la distribución de variables cuantitativas para establecer si existe correlación alguna entre DVIP y otras variables como la edad gestacional, la translucencia nucal, la longitud céfalo caudal y el índice de masa corporal (Figura 6-9).

El coeficiente de correlación entre el DVIP y la edad gestacional fue de -0,064 lo que indica una correlación negativa muy baja (Tabla 10), el coeficiente de correlación entre el DVIP y la translucencia nucal fue de 0,029 lo cual indica correlación positiva muy baja (Tabla 11), el coeficiente de correlación entre el DVIP y la longitud céfalo causal fue de -0.049 lo cual

indica una correlación negativa muy baja (Tabla 12) y el coeficiente de correlación entre el DVIP y el índice de masa corporal fue de 0,033 concluyendo una correlación positiva muy baja (Tabla 13).

Figura 6. Gráfica de dispersión entre DVIP y edad gestacional

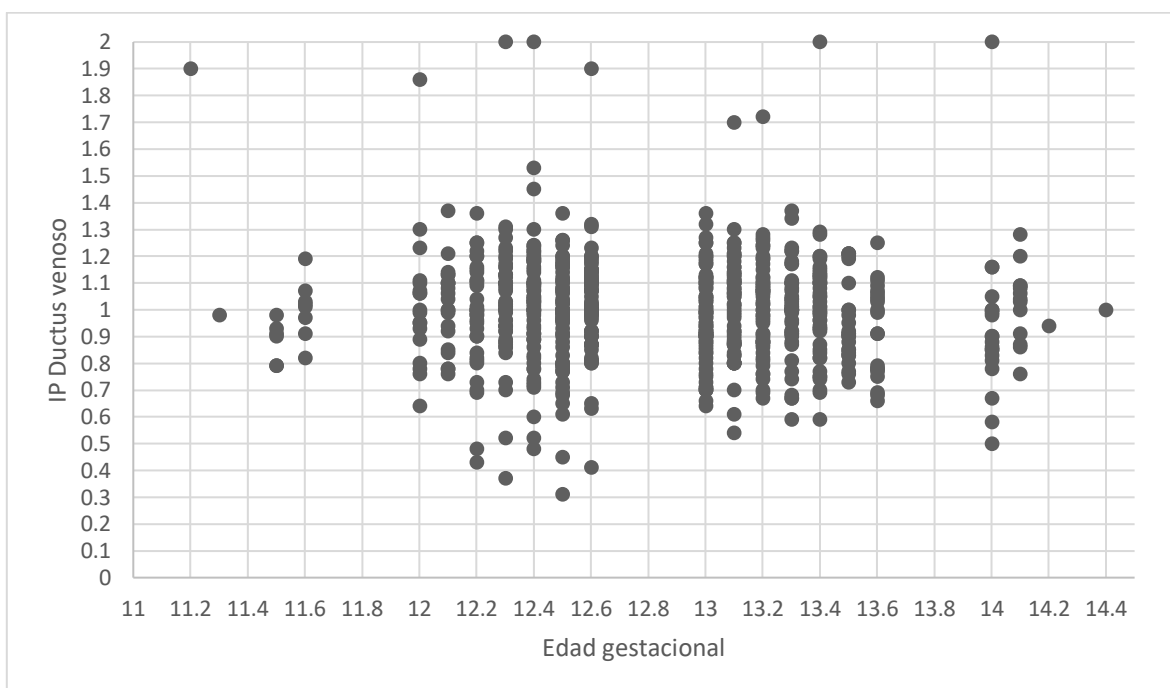


Tabla 10. Correlación IP Ductus venoso y edad gestacional

			IP DUCTUS Estudio	EG
Rho de Spearman	IP DUCTUS Estudio	Coeficiente de correlación	1,000	-,064
		Sig. (bilateral)		
	EG	N	722	722
		Coeficiente de correlación		
		Sig. (bilateral)	-,064	1,000
		N	722	722

Figura 7. Gráfica de dispersión entre DVIP y translucencia nual

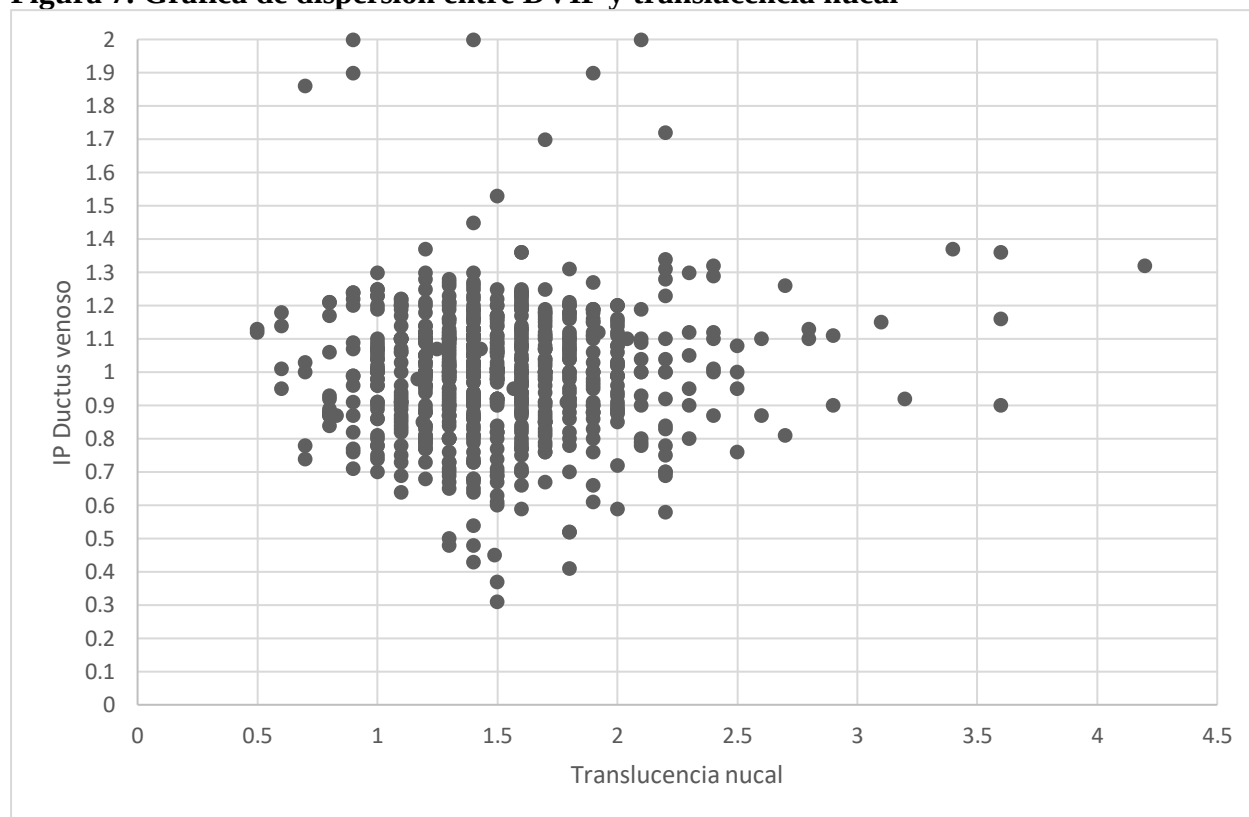


Tabla 11. Correlación IP Ductus venoso y translucencia nual

			IP DUCTUS Estudio	NT
Rho de Spearman	IP DUCTUS Estudio	Coeficiente de correlación	1,000	,029
		Sig. (bilateral)		
		N		
	NT	Coeficiente de correlación	,029	1,000
		Sig. (bilateral)	,437	
		N	721	

Figura 8. Gráfica de dispersión entre DVIP y la longitud céfalo caudal

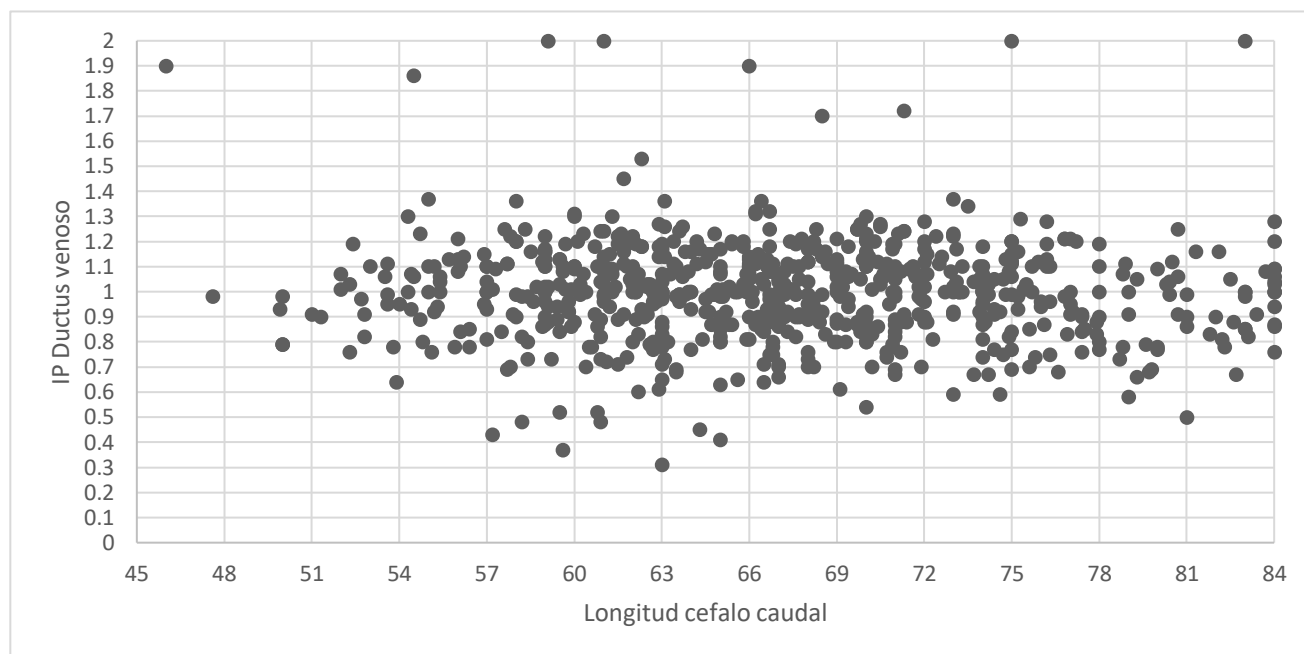


Tabla 12. Correlación IP Ductus venoso y LCC

			IP DUCTUS Estudio	LCC
Rho de Spearman	IP DUCTUS Estudio	Coeficiente de correlación	1,000	-,049
		Sig. (bilateral)		,188
		N	722	722
	LCC	Coeficiente de correlación	-,049	1,000
		Sig. (bilateral)	,188	
		N	722	722

Figura 9. Gráfica de dispersión entre DVIP y el índice de masa corporal

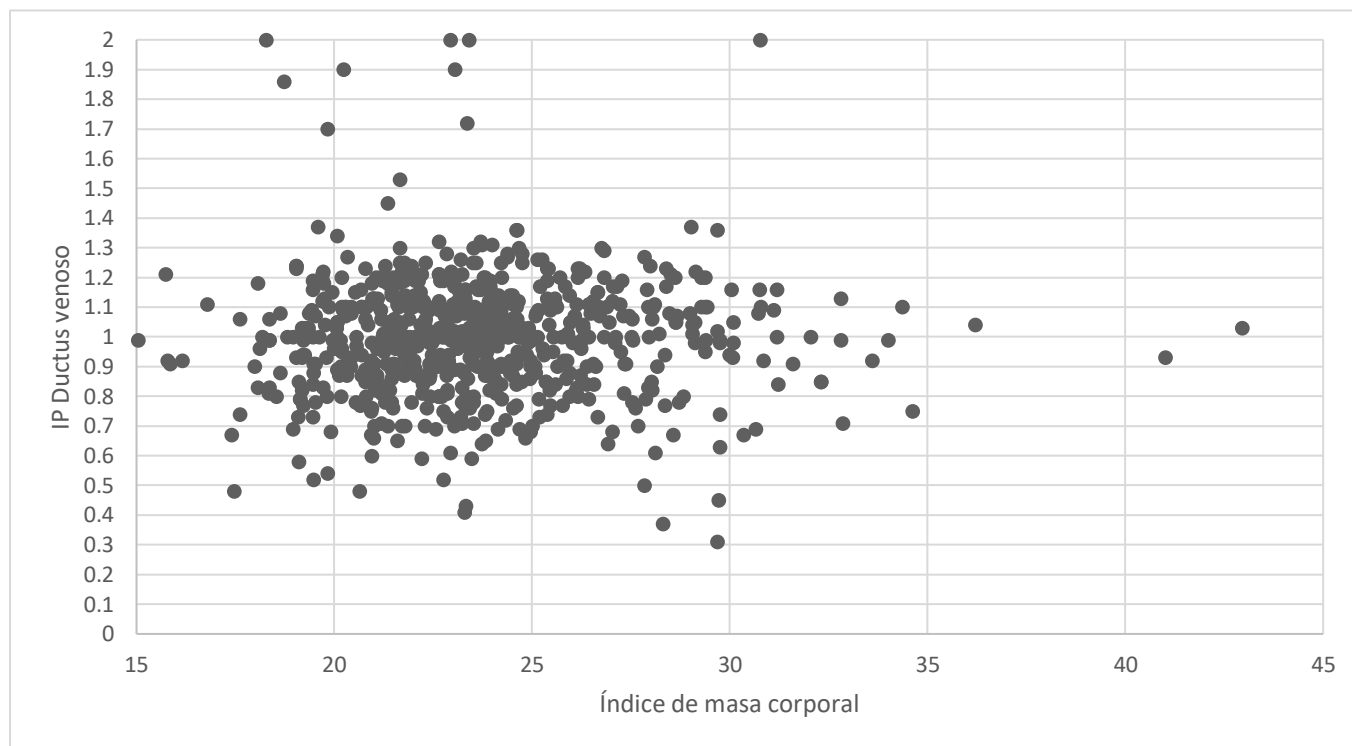


Tabla 13. Correlación IP Ductus venoso e IMC

			IP DUCTUS Estudio	IMC
Rho de Spearman	IP DUCTUS Estudio	Coeficiente de correlación	1,000	,033
		Sig. (bilateral)		,380
		N	722	722
	IMC	Coeficiente de correlación	,033	1,000
		Sig. (bilateral)	,380	
		N	722	722

En total se estudiaron 722 pacientes, la media de edad fue de 33,7 años, la edad mínima registrada fue de 21 años y la edad máxima fue de 48 años con una media de 33,96 años en pacientes sin alteraciones del DVIP y de 33,58 años en paciente con alteraciones del DVIP, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estos 2 grupos de edad ($p = 0,58$).

Con respecto a la paridad de las pacientes evaluadas 414 (57,3%) se encontraban en su primera gestación mientras que 308 (42,7%) habían tenido al menos 1 embarazo previo registrado.

La vía de parto fue predominantemente por cesárea 515 (71,32%) comparado con la vía vaginal 201 (27,8%), dentro de la distribución de pacientes con ductus alterado se encontró que 61 (80%) finalizaron la gestación por cesárea mientras que en pacientes con DVIP normal solo 454 (70,9%) finalizaron la gestación por cesárea, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la vía del parto entre embarazos con DVIP normal comparado con alteración del DVIP.

El peso materno registrado en el momento de la evaluación ecográfica de primer trimestre tuvo una media de 62,1 kg con un peso mínimo registrado de 40,6 kg y uno máximo de 110 kg, la media de peso para embarazos con DVIP normal fue de 62 kg y para DVIP alterado fue de 62,26 sin encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos evaluados ($p=0,99$)

La talla registrada en el momento de la evaluación ecográfica de primer trimestre tuvo una media de 162,31 cm, con una talla mínima registrada de 141 cm y máxima de 180 cm, la media de talla para pacientes con DVIP normal fue de 162,2 cm y para pacientes con DVIP anormal fue de 161 cm, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre

estos 2 grupos evaluados ($p=0,95$). Así mismo, el IMC tuvo una media en las gestantes de 23,6 con valores similares entre el grupo de pacientes con ductus normal (23,7) y el grupo de ductos alterado (23,68) con un valor mínimo de 15,05 un valor máximo de 42,9, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el IMC entre el grupo de ductus normal y anormal ($p=0,97$).

Las variables fetales evaluadas fueron la longitud céfalo caudal (LCC), la translucencia nucal (TN), el índice de pulsatilidad del ductus venoso (DVIP), el índice de pulsatilidad de la media de las arterias uterinas (AUtIP), la edad gestacional al nacer y el peso fetal al nacer. La media de LCC fue de 66,97, para la TN fue de 1,52, para el DVIP fue de 0,99, para el AUtIP fue de 1,45, para la edad gestacional al nacer fue de 38,21 semanas y la media para el peso fetal al nacer fue de 3000 g, al evaluar cada grupo de forma independiente no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con ductus normal y el grupo de pacientes con ductus anormal ($p > 0,05$ en todos los grupos evaluados).

Para la evaluación de asociación entre el DVIP y desenlaces adversos maternos se tuvieron en cuenta los siguientes desenlaces o condiciones clínicas: Aborto, preeclampsia, feto pequeño para la edad gestacional (FPEG), Restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), diabetes gestacional, ruptura prematura de membranas (RPM), síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, parto pretérmino y cualquier resultado adverso materno, el cual se consideró positivo si algún resultado individual o grupal se encontraba presente en el embarazo.

Se incluyó además un ítem con otras patologías obstétricas dentro de las cuales se tuvieron en cuenta la colestasis intrahepática, el oligohidramnios, la trombocitopenia gestacional, la porfiria, linfoma, los trastorno hipertensivos distintos a la preeclampsia con o sin criterios de severidad (hipertensión arterial crónica e hipertensión gestacional), el síndrome HELLP, la

deficiencia del factor V, placenta previa o placenta oclusiva total, polihidramnios, la presencia de hemangiomas, la hemorragia obstétrica, el síndrome de Sjögren y la anemia, todas estas patologías fueron incluidas dentro del ítem correspondiente a otras patologías obstétricas. La miomatosis uterina y el hipotiroidismo gestacional no fueron incluidos por tratarse de patologías altamente prevalentes y de diagnóstico común.

Para la evaluación de asociación entre las alteraciones del DVIP y los desenlaces adversos maternos-perinatales se evaluaron 722 pacientes, distribuidas entre aquellas que tenían DVIP normal ($\geq 0.69, \leq 1.238$) 644 pacientes y aquellas con DVIP anormal ($< 0.69, > 1.238$) 78 pacientes, de las cuales 31 pacientes DVIP bajo (< 0.69) y 47 pacientes contaban con DVIP elevado (> 1.238) (Tabla 15 y 16). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes que presentaron DVIP elevado y aborto ($p < 0,01$) (tabla 21) comparado con aquellas pacientes con DVIP normal. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes que presentaron DVIP elevado y preeclampsia ($P < 0,011$) (tabla 22) comparado con aquellas pacientes con DVIP normal. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el DVIP bajo y las condiciones clínicas maternas evaluadas ($p > 0,05$), cuando se evaluó en conjunto el DVIP anormal con las condiciones clínicas maternas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$). Con excepción al aborto y a la preeclampsia, todos las demás asociaciones entre DVIP elevado y condición clínica no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$) (Tabla 15).

Para la evaluación de asociación entre el DVIP y desenlaces adversos perinatales se tuvieron en cuenta los siguientes desenlaces o condiciones clínicas: el bajo peso al nacer, el ingreso a UCI neonatal, patologías respiratorias neonatales dentro de las cuales se incluye la membrana hialina, taquipnea y el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, otros desenlaces

perinatales evaluados fueron la displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, asfisia, presencia de cardiopatía congénita, la sepsis, coagulopatías y otros resultados adversos neonatales.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes que presentaron DVIP anormal con cardiopatía congénita ($p < 0,01$) (tabla 17), DVIP anormal con coagulopatía neonatal ($p < 0,01$) (tabla 18) y aquellas con DVIP anormal y alteración cromosómica ($p = 0,014$) (tabla 19), para la evaluación específica por valores de DVIP, aquellas pacientes con DVIP bajo y cardiopatía congénita tuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,013$) (tabla 20) comparado con aquellas pacientes con DVIP normal, los demás resultados no mostraron asociación entre el DVIP bajo y las diferentes condiciones clínicas neonatales ($p > 0,05$) (tabla 16).

La asociación entre DVIP elevado y desenlaces como coagulopatía ($p < 0,01$) (tabla 23), alteración cromosómica ($p < 0,01$) (tabla 24) y otras patologías neonatales ($p = 0,04$) (tabla 25), encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo de DVIP normal, las demás características clínicas neonatales y el DVIP elevado no fueron estadísticamente significativa ($p > 0,05$). (Tabla 16).

Tabla 14. Características de la población a estudio

Muestra	n 722 (%)	Total media ± (min-max)	Ductus normal media ± (min-max)	Ductus alterado media ± (min-max)	Valor-p
Edad		33,7 ± 4,05 (21-48)	33,96 ± 4,05 (21-48)	33,58 ± 4,03 (23-43)	0,58
Paridad					
Nulíparas	414 (57,3%)				
Múltiparas	308 (42,7%)				
Tipo de parto					
Parto vaginal	201 (27,8%)		186 (29,1%)	15 (20%)	0,74
Parto cesárea	515 (71,32%)		454 (70,9%)	61 (80%)	0,10
Peso materno		62,1 ± 9,43 (40,6-110)	62,09 ± 9,43 (40,6-110)	62,26 ± 9,55 (44,2-86)	0,99
Talla materna		162,31 ± 5,95 (141-180)	162,2 ± 6 (141-180)	161 ± 5,3 (148-176)	0,95
IMC		23,6 ± 3,32 (15,05-42,9)	23,57 ± 3,34 (15-42,9)	23,68 ± 3,24 (17,4-30,78)	0,97
Bajo peso	21 (2,9%)				
Normal	508 (70,3%)				
Sobrepeso	164 (22,7%)				
Obesidad	29 (4%)				
LCC		66,97 ± 7,53 (46-84)	67,11 ± 7,46 (47,6-84)	66,89 ± 7,87 (46-84)	0,74
TN		1,52 ± 0,53 (0,5-10)	1,5 ± 0,41 (0,5-3,6)	1,73 ± 1,11 (0,7-10)	0,07
EG exam		12,84 ± 0,55 (11,2-14,4)	12,84 ± 0,54 (11,3-14,4)	12,82 ± 0,58 (11,2-14,1)	0,75
DVIP		0,99 ± 0,19 (0,31-2)	0,98 ± 0,13 (0,69-1,23)	1,07 ± 0,45 (0,31-2)	0,09
AUtIP		1,45 ± 0,5 (0,23-4,4)	1,46 ± 0,5 (0,23-4,4)	1,39 ± 0,53 (0,43-3,28)	0,57
EG nacer		38,21 ± 1,49 (27-42)	38,21 ± 1,51 (27-42)	38,16 ± 1,35 (34-40,1)	0,36
Peso al nacer (g)		3000 ± 435 (1130-4200)	3006 ± 435 (1130-4200)	2984 ± 427 (1720-3870)	0,70

Tabla 15. Desenlaces adversos maternos

	IP Ductus venoso normal ($\geq 0.69, \leq 1.238$) n=644		IP Ductus venoso anormal ($< 0.69, > 1.238$) n=78			IP Ductus venoso bajo (< 0.69) n=31			IP Ductus venoso elevado (> 1.238) n=47		
	TOTAL		TOTAL			TOTAL			TOTAL		p-
Condición clínica materna	n =644	(%)	n=78	(%)	p-valor	n = 31	(%)	p- valor	n = 47	(%)	valor
Aborto	4	0,62%	2	2,56%	0,074	0	0,00%	0,602	2	4,26%	<0,01
Preeclampsia	37	5,75%	8	10,26%	0,12	1	3,23%	0,479	7	14,89%	0,011
Feto pequeño para la edad gestacional	10	1,55%	0	0,00%	0,268	0	0,00%	0,5	0	0,00%	0,932
Restricción de crecimiento intrauterino	40	6,21%	4	5,13%	0,706	1	3,23%	0,495	3	6,38%	0,401
Diabetes gestacional	14	2,17%	2	2,56%	0,825	1	3,23%	0,696	1	2,13%	0,966
Ruptura prematura de membranas	32	4,97%	4	5,13%	0,951	1	3,23%	0,645	3	6,38%	0,649
Síndrome de anticuerpo antifosfolípido	3	0,47%	0	0,00%	0,546	0	0,00%	0,713	0	0,00%	0,647
Parto pretérmino	51	7,92%	8	10,26%	0,444	4	12,90%	0,308	4	8,51%	0,901
Otras patologías obstétricas	100	15,53%	11	14,10%	0,742	5	16,13%	0,905	6	12,77%	0,608
Cualquier resultado adverso materno	225	34,94%	31	39,74%	0,402	10	32,26%	0,704	21	44,68%	0,172

Tabla 16. Desenlaces adversos perinatales

	IP Ductus venoso normal ($\geq 0.69, \leq 1.238$) n=644		IP Ductus venoso anormal ($< 0.69, > 1.238$) n=78			IP Ductus venoso bajo (< 0.69) n=31			IP Ductus venoso elevado (> 1.238) n=47		
	TOTAL		TOTAL			TOTAL			TOTAL		p-
Condición clínica neonatal	n = 644	(%)	n = 78	(%)	p-value	n = 31	(%)	p-value	n = 47	(%)	valor
Bajo peso al nacer	64	9,94%	10	12,82%	0,393	4	12,90%	0,618	6	12,77%	0,556
Ingreso UCI neonatal	107	16,61%	15	19,23%	0,508	4	12,90%	0,644	11	23,40%	0,218
Patología respiratoria neonatal	44	6,83%	7	8,97%	0,486	3	9,68%	0,562	4	8,51%	0,689
Cardiopatía neonatal	1	0,16%	2	2,56%	<0,01	1	3,23%	0,013	1	2,13%	0,059
Sepsis neonatal	4	0,62%	0	0,00%	0,485	0	0,00%	0,671	0	0,00%	0,597
Coagulopatía neonatal	0	0,00%	1	1,28%	<0,01	0	0,00%	0,832	1	2,13%	<0,01
Alteración cromosómica	5	0,78%	3	3,85%	0,014	0	0,00%	0,547	3	6,38%	<0,01
Otras patologías neonatales	19	2,95%	5	6,41%	0,107	1	3,23%	0,975	4	8,51%	0,04
APGAR <5 al min 1	2	0,31%	1	1,28%	0,201	0	0,00%	0,712	1	2,13%	0,053
APGAR <7 al min 5	0	0,00%	0	0,00%	-	0	0,00%	-	0	0,00%	-
Muerte perinatal	1	0,16%	0	0,00%	0,728	0	0,00%	0,832	0	0,00%	0,792
Cualquier resultado adverso neonatal	133	20,65%	18	23,08%	0,619	4	12,90%	0,262	14	29,79%	0,122
Cualquier resultado adverso materno-perinatal	264	40,99%	34	43,59%	0,66	10	32,26%	0,297	24	51,06%	0,159

Tabla 17. Pruebas de chi-cuadrado IP Ductus anormal vs cardiopatía congénita

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	9,756 ^a	1	,002	,032	,032
Corrección de continuidad ^b	4,803	1	,028		
Razón de verosimilitud	5,352	1	,021		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	9,743	1	,002		
N de casos válidos	722				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,32.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 18. Pruebas de chi-cuadrado IP Ductus anormal vs coagulopatía neonatal

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	8,268 ^a	1	,004	,108	,108
Corrección de continuidad ^b	1,597	1	,206		
Razón de verosimilitud	4,462	1	,035		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	8,256	1	,004		
N de casos válidos	722				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,11.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 19. Pruebas de chi-cuadrado IP Ductus anormal vs alteración cromosómica

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	5,983 ^a	1	,014	,046	,046
Corrección de continuidad ^b	3,510	1	,061		
Razón de verosimilitud	3,977	1	,046		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	5,975	1	,015		
N de casos válidos	722				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,86.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 20. Pruebas de chi-cuadrado IP Ductus anormal bajo vs cardiopatía congénita

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	6,182 ^a	1	,013	,124	,124
Corrección de continuidad ^b	1,122	1	,289		
Razón de verosimilitud	2,678	1	,102		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	6,174	1	,013		
N de casos válidos	722				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,13.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 21. Pruebas de chi-cuadrado IP Ductus anormal alto vs aborto

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	7,153 ^a	1	,007	,053	,053
Corrección de continuidad ^b	3,399	1	,065		
Razón de verosimilitud	3,888	1	,049		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	7,143	1	,008		
N de casos válidos	722				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,39.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 22. Pruebas de chi-cuadrado IP Ductus anormal alto vs preeclampsia

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	6,453 ^a	1	,011	,021	,021
Corrección de continuidad ^b	4,965	1	,026		
Razón de verosimilitud	4,876	1	,027		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	6,444	1	,011		
N de casos válidos	722				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,93.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 23. Pruebas de chi-cuadrado IP Ductus anormal alto vs coagulopatía neonatal

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	14,382 ^a	1	,000	,065	,065
Corrección de continuidad ^b	3,112	1	,078		
Razón de verosimilitud	5,484	1	,019		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	14,362	1	,000		
N de casos válidos	722				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,07.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 24. Pruebas de chi-cuadrado IP Ductus anormal alto vs alteración cromosómica neonatal

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	12,766 ^a	1	,000	,012	,012
Corrección de continuidad ^b	8,136	1	,004		
Razón de verosimilitud	6,623	1	,010		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	12,748	1	,000		
N de casos válidos	722				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,52.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 25. Pruebas de chi-cuadrado IP Ductus anormal alto vs otra alteración neonatal

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	4,208 ^a	1	,040	,064	,064
Corrección de continuidad ^b	2,659	1	,103		
Razón de verosimilitud	3,063	1	,080		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	4,202	1	,040		
N de casos válidos	722				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,56.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

17. Discusión

Dentro de la evaluación ecográfica rutinaria en el primer trimestre no se incluye la medición del DVIP ni la valoración morfológica de la onda del Ductus venoso y su importancia clínica genera amplio debate dentro de la literatura.[63,64] Algunos estudios han evaluado el DV en el primer trimestre del embarazo y lo han asociado con defectos cardiacos congénitos lo que sugiere que su medición y evaluación podría llegar a convertirse en una herramienta útil dentro de la tamización ecográfica de semana 11 a 13,6 [12]. El fetal medicine Foundation proporciona instrucciones y certificación online para la evaluación ecográfica del ductus venoso, la presencia de hueso nasal y el flujo tricúspideo.[29]

La mayoría de los estudios que ha evaluado si existe correlación entre variables como la edad gestacional, la longitud céfalo caudal, la translucencia nucal o el índice de masa corporal con el índice de pulsatilidad de ductus venoso, no han encontrado que se correlacionen o que tengan una distribución lineal.[14,15,32,65] Estos resultados se asemejan a los encontrados en nuestro estudio, donde mediante la utilización del coeficiente de correlación de Spearman para variables que no cumplen con distribuciones normales, no encontramos que existiera correlación positiva o negativa entre índice de pulsatilidad del ductus venoso y la edad gestacional, la TN, la LCC y el IMC. Sin embargo, algunos estudios si han encontrado correlaciones significativas o patrones que cumplen con la distribución línea.

Un estudio que incluyó 14.444 embarazos en 2 centros de medicina materno fetal españoles encontró que la media del DVIP mostraba una tendencia a la disminución a medida que aumentaba el valor de longitud céfalo caudal y esta misma tendencia se mantenía a través de los años en que fue realizado el estudio, dentro de las posibles razones que podría explicar

este evento se encontraban una mejora técnica por los nuevos equipos de ultrasonografía que permitían una magnificación de la imagen, un mejor mapeo del flujo del DV y la cantidad de expertos en ecografía que contribuyeron dentro del estudio a pesar de que se encontraron en centros de alta experiencia.[11] Otro estudio que incluyó 66 pacientes con síndrome de Down y 7184 embarazos no afectados entre 1999 y 2007 determinó una media de DVIP 1.1 para embarazos no afectados por trisomía 21, mientras que aquellos con embarazos con trisomía 21 la media de DVIP fue de 1.71, situándose el 58% de estos embarazos afectados por encima de un valor de DVIP de 1.5, en este mismo estudio se realizó una correlación entre DVIP y TN, para aquellos embarazos expuestos se encontró una correlación moderada (coeficiente de correlación 0.3855) (P , 0.01), mientras que en embarazos no afectados, la correlación fue muy baja.[7]. Nuestro estudio no encontró que el DVIP se correlacionara con la TN (coeficiente de correlación 0,029) y no se evaluó si existía correlación escalonando los grupos a solo aquellos con trisomía 21 como desenlace. Por otra parte, al evaluar la asociación del DVIP con cromosomopatías en las cuales se incluyó la trisomía 21, se encontró que el DVIP alterado o elevado se asocia de forma estadísticamente significativa ($p < 0,01$) con alteraciones cromosómicas cuando se compara con pacientes con DVIP normal.

En nuestro medio, los estudios sobre DVIP en el primer trimestre tanto para Colombia como para América Latina son limitados y aun no existe un consenso establecido sobre los rangos de normalidad del DVIP, son pocos los estudios que han incluido la media del DVIP y han establecido los rangos de normalidad, para América Latina, un estudio brasileño de corte transversal en 2016, se incluyeron 430 pacientes en gestación que se encontraban entre semana 11 y 13,6 con una LCC entre 45 y 84 mm y ausencia de anomalías estructurales o cromosómicas, la media de DVIP encontrada fue de 1,1 (SD $\pm$ 0.2) y los rangos de

normalidad fueron distribuidos dependiendo de la LCC encontrando un rango mínimo para los 84 mm de 0,7 en percentil 5 y para los 45 mm un máximo de 1,4 en el percentil 95.[17]

Algunos estudios han determinado los rangos de normalidad para DVIP (Tabla 26). Los primeros estudios que se realizaron en los años 90 y a comienzos de los años 2000 determinaron una media para el DVIP de 1,3 y 1,06 sin establecer rangos de normalidad y con un número de casos limitado.[65,66] Posteriormente llegarían otros estudios con tamaños de muestra significativos y que darían una mayor precisión de los rangos de referencia para el DVIP. En 2005 un estudio que incluyó 3706 pacientes sin trisomía 21, se determinó una media de DVIP 1 ($SD \pm 0.075$) con un rango de normalidad entre 0.67 – 1.5 percentil 5 y 95, mientras que para pacientes con trisomía 21 la media de DVIP fue de 1,7 ($SD \pm 0.193$). [18] El estudio mas grande hasta la fecha incluyó 44.756 con embarazos entre 11+0 - 13+6 semanas, la media de DVIP fue de 1,566 ($SD \pm 0.5$) con un rango de normalidad de entre 1.52 – 1,6 después de utilizar un ajuste de regresión logística. [16]

Tabla 26 Valores de referencia IP Ductus venoso en embarazos normales y fetos sin malformaciones

Referencia y año	Número de casos	Edad gestacional	Media DVIP embarazos normales	Rangos de normalidad
Montenegro [66] 1997	61	10 – 13 semanas	1,3 (SD $\pm$ 0.2)	-
Prefumo [65] 2002	201	10,4 – 14,1 semanas	1,06 (SD $\pm$ 0.21)	-
Borrel [18] 2005	3706	10 – 14 semanas	1 (SD $\pm$ 0.075)	0.67 – 1.5
Sadowski [15] 2007	374	11+0 - 13+6 semanas	0.91 (SD $\pm$ 0.32)	0.91 – 1.13
Borrel [7] 2009	1789	10+0 - 13+6 semanas	1.1 (SD $\pm$ 0.079)	0.9 – 1.5
Sabria [11] 2012	14.444	11+0 - 13+6 semanas	1 (SD $\pm$ 0.095)	0.8 – 1.5
Tseng [14] 2012	252	11+0 - 13+6 semanas	1,37	-
Maiz [16] 2012	44.756	11+0 - 13+6 semanas	1,566 (SD $\pm$ 0.5)	1.52 – 1,6
Pruksanusak [19] 2014	304	11+0 - 13+6 semanas	0,92	0,69 – 1,13
Peixoto [17]2016	430	11+0 - 13+6 semanas	1,1 (SD $\pm$ 0.2)	0,7 – 1,4
Kalayci [12]2020	458	11+0 - 13+6 semanas	0,98 (SD $\pm$ 0.14)	0.73 – 1.22
Gürses [13]2021	1279	11+0 semanas	0,93	0,52 – 1,13
Robayo 2023 [Este estudio]	424	11+0 - 13+6 semanas	0,99 (SD $\pm$ 0.19)	0.68 – 1.24

18. Conclusiones

- Para estudio se determinó que el rango de normalidad para el índice de pulsatilidad del ductus venoso en embarazos normales el cual tuvo un rango entre 0,68 y 1,24
- No se encontró que existiera una correlación positiva o negativa significativa cuando se comparó el DVIP con la edad gestacional, la TN, la LCC y el IMC.
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la edad, el tipo de parto, la media de peso materno, la la media de talla materna y la media de IMC cuando se compararon pacientes con DVIP normal y anormal.
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la media hallada para la LCC, TN, la edad gestacional del examen, los valores de DVIP, AUtIP, la edad gestacional al nacer y el peso al nacer cuando se compararon pacientes con DVIP normal y anormal.
- Los valores alterados de DVIP ($<0.69, >1.238$) se asocian de forma estadísticamente significativa con la presencia de cardiopatía neonatal ($p < 0,01$), coagulopatía neonatal ($p < 0,01$) y alteraciones cromosómicas ($p 0,014$)
- Los valores disminuidos de DVIP ($<0,69$) se asocian de forma estadísticamente significativa con la presencia de cardiopatía neonatal ($p 0,013$)
- Los valores elevados de DVIP ($>1,238$) están asociados de forma estadísticamente significativos con la presencia de aborto ($p < 0,01$), preeclampsia ($p 0,011$), coagulopatía neonatal ($p < 0,01$), alteraciones cromosómicas ($p < 0,01$) y otras patologías neonatales descritas ($p 0,04$).
- Los valores alterados de DVIP ($<0.69, >1.238$) no se asocian de forma estadísticamente significativa con la presencia de aborto, preeclampsia, feto pequeño

para la edad gestacional (FPEG), Restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), diabetes gestacional, ruptura prematura de membranas (RPM), síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, parto pretérmino, cualquier resultado adverso materno, bajo peso al nacer, ingreso a UCI neonatal, patología respiratoria neonata, sepsis neonatal, APGAR bajo al nacer, muerte perinatal o cualquier resultado adverso neonatal o materno-perinatal.

- Los valores elevados de DVIP ($>1,238$) no se asociaron de forma estadísticamente significativa con la presencia de feto pequeño para la edad gestacional (FPEG), Restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), diabetes gestacional, ruptura prematura de membranas (RPM), síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, parto pretérmino, cualquier resultado adverso materno, bajo peso al nacer, ingreso a UCI neonatal, patología respiratoria neonata, cardiopatía neonatal, sepsis neonatal, APGAR bajo al nacer, muerte perinatal o cualquier resultado adverso neonatal o materno-perinatal.

19. Bibliografía

- [1] Kiserud T. Physiology of the fetal circulation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:493–503. <https://doi.org/10.1016/J.SINY.2005.08.007>.
- [2] Matias A, Montenegro N. Ductus venosus blood flow in chromosomally abnormal fetuses at 11 to 14 weeks of gestation. *Semin Perinatol* 2001;25:32–7. <https://doi.org/10.1053/SPER.2001.22893>.
- [3] Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HGK, Hellevik LR. Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. *Lancet* 1991;338:1412–4. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92720-M](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)92720-M).
- [4] Huisman TWA, Stewart PA, Wladimiroff JW. Ductus venosus blood flow velocity waveforms in the human fetus--a Doppler study. *Ultrasound Med Biol* 1992;18:33–7. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(92\)90005-U](https://doi.org/10.1016/0301-5629(92)90005-U).
- [5] Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:380–4. <https://doi.org/10.1046/J.1469-0705.1998.12060380.X>.
- [6] Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:307–10. <https://doi.org/10.1046/J.1469-0705.1999.14050307.X>.
- [7] Borrell A, Borobio V, Bestwick JP, Wald NJ. Ductus venosus pulsatility index as an antenatal screening marker for Down's syndrome: use with the Combined and Integrated tests. *J Med Screen* 2009;16:112–8. <https://doi.org/10.1258/JMS.2009.009043>.
- [8] Bilardo CM, Mller MA, Zikunig L, Schipper M, Hecher K. Ductus venosus studies in fetuses at high risk for chromosomal or heart abnormalities: relationship with nuchal translucency measurement and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:288–94. <https://doi.org/10.1046/J.1469-0705.2001.00387.X>.
- [9] Braga M, Moleiro ML, Guedes-Martins L. Clinical Significance of Ductus Venosus Waveform as Generated by Pressure- volume Changes in the Fetal Heart. *Curr Cardiol Rev* 2019;15:167–76. <https://doi.org/10.2174/1573403X15666190115142303>.
- [10] Timmerman E, Oude Rengerink K, Pajkrt E, Opmeer BC, van der Post JAM, Bilardo CM. Ductus venosus pulsatility index measurement reduces the false-positive rate in

- first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:661–7. <https://doi.org/10.1002/UOG.7706>.
- [11] Sabria J, Comas C, Barceló-Vidal C, Garcia-Posada R, Echevarria M, Gomez-Roig MD, et al. Updated reference ranges for the ductus venosus pulsatility index at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther* 2012;32:271–6. <https://doi.org/10.1159/000339413>.
- [12] Kalayci H, Yilmaz Baran Ş, Doğan Durdağ G, Yetkinel S, Alemdaroğlu S, Özdoğan S, et al. Reference values of the ductus venosus pulsatility index for pregnant women between 11 and 13 +6 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33:1134–9. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1517152>.
- [13] Gürses C, Karadağ B, Erol O, İsenlik BS, Karadağ C. Reference ranges for flow velocities and the indices of the ductus venosus in low-risk pregnancies. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2021;22:300–11. <https://doi.org/10.4274/JTGGA.GALENOS.2021.2020.0232>.
- [14] Tseng CC, Wang HI, Wang PH, Yang MJ, Juang CM, Horng HC, et al. Ductus venosus Doppler velocimetry in normal pregnancies from 11 to 13 + 6 weeks' gestation - a Taiwanese study. *J Chin Med Assoc* 2012;75:171–5. <https://doi.org/10.1016/J.JCMA.2012.02.015>.
- [15] Sadowski K, Cnota W, Czuba B, Borowski D, Wielgos M, Kaminski P, et al. Blood flow in ductus venosus in early uncomplicated pregnancy:713-716 INTRODUCTION MATERIAL AND METHODS. vol. 28. 2007.
- [16] Maiz N, Wright D, Ferreira AFA, Syngelaki A, Nicolaides KH. A mixture model of ductus venosus pulsatility index in screening for aneuploidies at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther* 2012;31:221–9. <https://doi.org/10.1159/000337322>.
- [17] Peixoto AB, Caldas TMR da C, Martins WP, Ferreira PC, Nardoza LMM, Costa FDS, et al. Reference range for the pulsatility index ductus venosus Doppler measurement between 11 and 13 + 6 weeks of gestation in a Brazilian population. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:2738–41. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1103730>.
- [18] Borrell A, Gonce A, Martinez JM, Borobio V, Fortuny A, Coll O, et al. First-trimester screening for Down syndrome with ductus venosus Doppler studies in addition to nuchal translucency and serum markers. *Prenat Diagn* 2005;25:901–5. <https://doi.org/10.1002/PD.1203>.

- [19] Pruksanusak N, Kor-Anantakul O, Suntharasaj T, Suwanrath C, Hanprasertpong T, Pranpanus S, et al. A reference for ductus venosus blood flow at 11-13+6 weeks of gestation. *Gynecol Obstet Invest* 2014;78:22–5. <https://doi.org/10.1159/000362273>.
- [20] Maruotti GM, Saccone G, Ciardulli A, Mazzarelli LL, Berghella V, Martinelli P. Absent ductus venosus: case series from two tertiary centres. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;31:2478–83. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1344637>.
- [21] Tchirikov M, Schroder HJ, Hecher K. Ductus venosus shunting in the fetal venous circulation: regulatory mechanisms, diagnostic methods and medical importance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:452–61. <https://doi.org/10.1002/UOG.2747>.
- [22] Born M. The Ductus Venosus. *Rofo* 2021;193:521–6. <https://doi.org/10.1055/A-1275-0984>.
- [23] Kiserud T. The ductus venosus. *Semin Perinatol* 2001;25:11–20. <https://doi.org/10.1053/SPER.2001.22896>.
- [24] Meschia G. Fetal oxygenation and maternal ventilation. *Clin Chest Med* 2011;32:15–9. <https://doi.org/10.1016/J.CCM.2010.11.007>.
- [25] Gürses C, Karadağ B, İsenlik BS. Normal variants of ductus venosus spectral Doppler flow patterns in normal pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33:1288–94. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1517323>.
- [26] Tchirikov M, Schroder HJ, Hecher K. Ductus venosus shunting in the fetal venous circulation: regulatory mechanisms, diagnostic methods and medical importance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:452–61. <https://doi.org/10.1002/UOG.2747>.
- [27] Contratti G, Banzi C, Ghi T, Perolo A, Pilu G, Visentin A. Absence of the ductus venosus: report of 10 new cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:605–9. <https://doi.org/10.1046/J.0960-7692.2001.00599.X>.
- [28] Baller SE, Reinehr M, Haslinger C, Restin T, Fauchère JC. Case report of neonatal ductus venosus atresia. *J Neonatal Perinatal Med* 2021;14:307–12. <https://doi.org/10.3233/NPM-190398>.
- [29] Fetal Medicine Foundation. Ductus venosus flow FMF Certification n.d. <https://fetalmedicine.org/fmf-certification-2/ductus-venosus-flow> (accessed December 16, 2022).
- [30] Carvalho FHC, Moron AF, Mattar R, Murta CGV, Santana RM, Vasques FAP, et al. Valores dos parâmetros da dopplerfluxometria do ducto venoso entre a 10^a e a 14^a

- semana de gestações normais. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 2004;26:15–20. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032004000100003>.
- [31] Turan OM, Turan S, Sanapo L, Wilruth A, Berg C, Gembruch U, et al. Reference ranges for ductus venosus velocity ratios in pregnancies with normal outcomes. *J Ultrasound Med* 2014;33:329–36. <https://doi.org/10.7863/ULTRA.33.2.329>.
- [32] Teixeira LS, Leite J, Viegas MJBC, Faria MML, Chaves AS, Teixeira RC, et al. Ductus venosus Doppler velocimetry in the first trimester: a new finding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:261–5. <https://doi.org/10.1002/UOG.5245>.
- [33] Effect of fetal gender on ductus venosus pulsatility index and diameter at gestational age 17-37 weeks - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19459516/> (accessed September 7, 2022).
- [34] Tang Y, Luo H, Mu D, Yang T, Zhu Q, Yang F, et al. Early diagnosis of trisomy 21, trisomy 18 and trisomy 13 using nuchal translucency thickness and ductus venosus blood flow waveform in West China. *Mol Med Rep* 2019;19:1349–55. <https://doi.org/10.3892/MMR.2018.9756>.
- [35] Ekelund CK, Petersen OB, Sundberg K, Pedersen FH, Vogel I, Tabor A. Screening performance for trisomy 21 comparing first trimester combined screening and a first trimester contingent screening protocol including ductus venosus and tricuspid flow. *Prenat Diagn* 2012;32:783–8. <https://doi.org/10.1002/PD.3902>.
- [36] Wagner P, Sonek J, Klein J, Hoopmann M, Abele H, Kagan KO. First-trimester ultrasound screening for trisomy 21 based on maternal age, fetal nuchal translucency, and different methods of ductus venosus assessment. *Prenat Diagn* 2017;37:680–5. <https://doi.org/10.1002/PD.5065>.
- [37] Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by fetal nuchal translucency and ductus venosus flow and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:42–7. <https://doi.org/10.1002/UOG.14691>.
- [38] Borrell A, Antolin E, Costa D, Farre MT, Martinez JM, Fortuny A. Abnormal ductus venosus blood flow in trisomy 21 fetuses during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1612–7. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(98\)70034-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(98)70034-1).
- [39] Murta CGV, Moron AF, Avila MAP, Weiner CP. Application of ductus venosus Doppler velocimetry for the detection of fetal aneuploidy in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2002;17:308–14. <https://doi.org/10.1159/000063185>.

- [40] Cuckle H, Benn P. Review of epidemiological factors (other than maternal age) that determine the prevalence of common autosomal trisomies. *Prenat Diagn* 2021;41:536–44. <https://doi.org/10.1002/PD.5822>.
- [41] Liu Y, Chen S, Zühlke L, Black GC, Choy MK, Li N, et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol* 2019;48:455–63. <https://doi.org/10.1093/IJE/DYZ009>.
- [42] van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2241–7. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2011.08.025>.
- [43] Prefumo F, Venturini PL, de Biasio P. Effect of fetal gender on first-trimester ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:268–70. <https://doi.org/10.1002/UOG.205>.
- [44] Teixeira LS, Leite J, Castro Viegas MJB, Faria MML, Pires MC, Teixeira HC, et al. Non-influence of fetal gender on ductus venosus Doppler flow in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:12–4. <https://doi.org/10.1002/UOG.5330>.
- [45] Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E, et al. Twins: prevalence, problems, and preterm births. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2010;203:305–15. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2010.04.031>.
- [46] Harris BS, Bishop KC, Kemeny HR, et al. Risk Factors for Birth Defects. *Obstet Gynecol Surv* 2017;72:123–35. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000405>.
- [47] Maiz N, Staboulidou I, Leal AM, Minekawa R, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler at 11 to 13 weeks of gestation in the prediction of outcome in twin pregnancies. *Obstetrics and Gynecology* 2009;113:860–5. <https://doi.org/10.1097/AOG.0B013E31819C9F66>.
- [48] Matias A, Montenegro N, Loureiro T, Cunha M, Duarte S, Freitas D, et al. Screening for twin-twin transfusion syndrome at 11-14 weeks of pregnancy: the key role of ductus venosus blood flow assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:142–8. <https://doi.org/10.1002/UOG.7533>.
- [49] Matias A, Ramalho C, Montenegro N. Search for hemodynamic compromise at 11-14 weeks in monochorionic twin pregnancy: is abnormal flow in the ductus venosus predictive of twin-twin transfusion syndrome? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;18:79–86. <https://doi.org/10.1080/14767050500232565>.

- [50] Meyberg H, Groß C. Increased nuchal translucency and pathological ductus venosus flow: two cases of TRAP sequence with different outcomes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:72–4. <https://doi.org/10.1046/J.1469-0705.2002.00728.X>.
- [51] Yılmaz Baran Ş, Kalaycı H, Doğan Durdağ G, Yetkinel S, Arslan A, Bulgan Kılıçdağ E. Does abnormal ductus venosus pulsatility index at the first-trimester effect on adverse pregnancy outcomes? *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020;49. <https://doi.org/10.1016/J.JOGOH.2020.101851>.
- [52] Tsuchiya M, Kikuchi A, Takakuwa K, Tanaka K. Increased pulsatility of the ductus venosus blood velocity in the first trimester is associated with the delivery of small for gestational age or low birth weight infants. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36:1151–60. <https://doi.org/10.1111/J.1447-0756.2010.01299.X>.
- [53] Seckin KD, Karşlı MF, Baser E, Yeral MI, Tasin C, Ozgu Erdinc AS, et al. Obstetric outcomes in pregnancies with normal nuchal translucency and abnormal ductus venosus Doppler in the first trimester ultrasonography. <https://doi.org/10.3109/01443615.2015.1060210> 2015;36:440–3.
- [54] Ritter S, Jörn H, Weiss C, Rath W. Importance of ductus venosus Doppler assessment for fetal outcome in cases of intrauterine growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2004;19:348–55. <https://doi.org/10.1159/000077964>.
- [55] Sekielska -Domanowska MI, Myszkowski B, Czuba B, Pietryga M, Cnota W, Dubiel M. The role of individual blood flow parameters through ductus venosus in the first and second trimesters of pregnancy in predicting the condition of the fetus and newborn. *Ginekol Pol* 2022. <https://doi.org/10.5603/GP.A2021.0220>.
- [56] Maiz N, Valencia C, Emmanuel EE, Staboulidou I, Nicolaides KH. Screening for adverse pregnancy outcome by ductus venosus Doppler at 11-13+6 weeks of gestation. *Obstetrics and Gynecology* 2008;112:598–605. <https://doi.org/10.1097/AOG.0B013E3181834608>.
- [57] Wiechec M, Nocun A, Matyszkiewicz A, Wiercinska E, Latała E. First trimester severe ductus venosus flow abnormalities in isolation or combination with other markers of aneuploidy and fetal anomalies. *J Perinat Med* 2016;44:201–9. <https://doi.org/10.1515/JPM-2014-0323>.
- [58] Gollo CA, Murta CGV, Bussamra LC, Santana RM, Moron AF. Valor preditivo do resultado fetal da dopplervelocimetria de ducto venoso entre a 11^a e a 14^a semanas de gestação. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 2008;30:5–11. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032008000100002>.

- [59] Maiz N, Nicolaides KH. Ductus venosus in the first trimester: contribution to screening of chromosomal, cardiac defects and monochorionic twin complications. *Fetal Diagn Ther* 2010;28:65–71. <https://doi.org/10.1159/000314036>.
- [60] Oh C, Harman C, Baschat AA. Abnormal first-trimester ductus venosus blood flow: a risk factor for adverse outcome in fetuses with normal nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:192–6. <https://doi.org/10.1002/UOG.4034>.
- [61] Comisión Nacional para la protección. Informe Belmont Principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación. Natl Institutes Heal 2003.
- [62] Helsinki D De. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. *Asoc Médica Mund* 2008:1–8.
- [63] Salomon LJ, Alfievic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, et al. ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2013;41:102–13. <https://doi.org/10.1002/UOG.12342>.
- [64] Practice Bulletin No. 175: Ultrasound in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2016;128:e241–56. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001815>.
- [65] Prefumo F, Risso D, Venturini PL, de Biasio P. Reference values for ductus venosus Doppler flow measurements at 10–14 weeks of gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2002;20:42–6. <https://doi.org/10.1046/J.1469-0705.2002.00710.X>.
- [66] Montenegro N, Matias A, Areias JC, Barros H. Ductus venosus revisited: A Doppler blood flow evaluation in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Med Biol* 1997;23:171–6. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(96\)00202-5](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(96)00202-5).