

AYUDAS DIAGNÓSTICAS EN OBSTETRICIA

ECOGRAFÍA OBSTÉTRICA

La aplicación del ultrasonido diagnóstico en medicina va de la mano de los adelantos en la electrónica. A principios del siglo XX se utilizaron en Francia cristales de cuarzo para producir ultrasonidos con el objeto de encontrar cuerpos sumergidos. Durante la Segunda Guerra Mundial se perfeccionó el sonar y con este avance comienza el uso en medicina del ultrasonido, primero en ecoencefalografía y en 1958 por el escocés Ian Donald, quien aportó los primeros estudios del uso de la ultrasonografía en modo A (amplitud), diferenciando en la pelvis femenina lesiones quísticas y sólidas. Rápidamente este método se aplicó en obstetricia. La obstetricia ha evolucionado al ritmo del avance en ultrasonografía. Pasando por la ecografía en 2 dimensiones, 3 dimensiones multiplanar, sobre planos ortogonales y el Doppler pulsado, se ha producido una aproximación no invasiva a mínimos detalles anatómicos embrionarios y fetales¹.

En este momento la ley que rige el control prenatal (CPN) en Colombia ordena que todas las gestantes de bajo riesgo tengan por lo menos 2 ecografías obstétricas en su embarazo, la primera entre las semanas 11 y 14 y la segunda entre las semanas 19 y 24².

Ecografía de primer trimestre

En términos generales la ecografía del primer trimestre, antes de la semana 11 de gestación, sólo está indicada en condiciones especiales, como³:

- Dolor pélvico importante.
- Masa anexial.
- Sospecha de embarazo ectópico.
- Sangrado vaginal.
- Presencia de dispositivos intrauterinos.
- Sospecha de embarazo múltiple.
- Diagnósticos previos de alteraciones de la anatomía uterina como defectos müllerianos, miomatosis.

En esa ecografía, dependiendo de la edad gestacional, se debe establecer:

- Presencia de embarazo intra o extra uterino.
- Medidas del saco gestacional, del saco vitelino.
- La calidad de la reacción coriodescidual.
- La longitud craneocaudal del embrión.
- El número de embriones.
- Frecuencia cardíaca embrionaria.
- La presencia de los polos craneal y caudal del embrión, y de las cuatro extremidades.

De rutina, en toda embarazada, se debe realizar la primera ecografía obstétrica entre las semanas 11 a 14, en la cual se debe hacer la medición de la longitud craneocaudal (LCC), para establecer la edad gestacional por ecografía; la sonolusencia nucal (SN), la cual corresponde al espacio debajo de la piel de la nuca del feto (fig. 10.1), considerándose positiva cuando supera el percentil 95, según la estimación obtenida a través de comparar la LCC y la medida de la SN; en términos generales es anormal por encima de 2.5 mm. También se debe establecer si el hueso nasal (HN) está presente o ausente. Tanto la ausencia del HN como la SN positiva clasifican al feto como de alto riesgo para alteraciones cromosómicas y de defectos congénitos en general.⁴ Además se debe realizar una valoración anatómica fetal, observando la integridad del sistema nervioso central, la presencia de las cuatro extremidades con sus segmentos, también se pueden descartar defectos de la pared abdominal, entre otros. Existen otros marcadores como la insuficiencia tricuspídea, alteración en el ductus venoso, alteración del ángulo frontomaxilar^{4,5}.

Entre las semanas 9 y 12 pueden cuantificarse dos proteínas del embarazo, la fracción Beta de la Gonadotropina Coriónica Humana (β -hGC), y la PAPP-A (proteína plasmática asociada al embarazo A), cuyo aumento o disminución está relacionado con algunas enfermedades cromosómicas^{4,6,7}. La suma de estudios ultrasonográficos con pruebas bioquímicas en



Figura 10.1. Ecografía de un feto de longitud craneocaudal de 62 mm. En la imagen se señala la sonolusencia nucal (SN) de 1,3 mm.

una combinación sistematizada es la aconsejada, para establecer la probabilidad de alteraciones cromosómicas numéricas y la necesidad de procedimientos invasivos como amniocentesis o cordocentesis para realizar un cariotipo.

Ecografía de segundo y tercer trimestre

En Colombia está reglamentada por la ley que rige el CPN una ecografía básica o de nivel I entre las semanas 19 y 24, y si en esta se encontrara algún defecto debería realizarse una ecografía avanzada, de detalle anatómico o nivel III.⁷ Algunos protocolos de CPN sugieren realizar una tercera ecografía obstétrica en el último trimestre del embarazo, esto basado en que algunas anomalías pueden ser visualizadas más fácilmente cuando el feto tiene un mayor tamaño, como malformaciones urinarias, gastrointestinales, hidrocefalia de presentación tardía. Además de verificar el crecimiento y desarrollo fetal^{2, 8, 9, 10, 11,12}.

En la ecografía básica o de nivel I, de segundo y tercer trimestres, el médico deberá revisar totalmente el informe, verificando:

1. Vitalidad, número y presentación fetal.
2. Volumen del líquido amniótico, si es normal o anormal, o reportar el valor del índice de líquido amniótico. Este último usualmente calculado a través de la medición del líquido en cada uno de los cuatro cuadrantes, en la ventana libre de cordón y partes fetales.
3. Evaluación de la placenta: localización, grado de maduración, relación con el orificio cervical interno uterino.
4. Evaluación del cordón umbilical: número de vasos (usualmente una

- vena y dos arterias), inserción fetal, inserción placentaria (central, excéntrica o marginal).
5. Antropometría fetal y su comparación con la edad gestacional a través de los percentiles: diámetro biparental, perímetro cefálico, perímetro abdominal, longitud del fémur y del húmero, perímetro abdominal.
 6. Cálculo del peso fetal.
 7. Evaluación anatómica fetal:
 - En el sistema nervioso central: en la línea media, el cavum del septo pelúcido, cuerpo calloso, tálamos, ventrículos cerebrales; en la fosa posterior, el cerebelo y la cisterna magna.
 - Cráneo: integridad, alineación.
 - Cara: órbitas, integridad de los labios, paladar.
 - Cuello: la movilidad y presencia de masas
 - Tórax: la reja costal, del corazón: vista de 4 cámaras, 5 cámaras, ejes largo y corto, tracto de salida de grandes vasos, ritmo y modo M; pulmones: ecogenicidad e imágenes patológicas.
 - Abdomen: diafragma, estómago, intestino, hígado y sus vasos, riñones, vejiga, presencia o ausencia de ascitis.
 - Columna vertebral: integridad (corte longitudinal y transversal, movilidad).
 - Extremidades: verificación de existencia de las cuatro extremidades con sus segmentos, movimientos de flexión y extensión.
 - Movimientos respiratorios, a través de la observación del movimiento del diafragma.
 8. Describir explícitamente la evaluación del perfil biofísico, que incluye: Tono fetal, movimientos corporales, movimientos respiratorios y el volumen del líquido amniótico. A cada parámetro se le asigna un valor de 2 puntos cuando es normal o 0 cuando es anormal. Cuando todas las variables están dentro de los parámetros normales, se describe con PBF 8/8. Usualmente usado después de la semana 26 de gestación.
 9. Del útero y anexos: anomalías del contorno, si existen miomas, malformaciones uterinas, y la longitud del cérvix. Tumores anexiales.

En los casos en los que se haya detectado algún defecto congénito fetal o una alteración materna, idealmente se deberá realizar una ecografía de nivel III o de detalle anatómico, que deberá ser realizada por un ginecobs-

tetra con entrenamiento en perinatología, medicina materno-fetal, con un equipo de alta resolución y sistemas informáticos que permitan manipular las imágenes obtenidas produciendo ángulos de observación de estructuras en movimiento que facilitan hacer una descripción detallada del órgano con alguna anomalía anatómica o funcional. Además, usualmente proponen un plan diagnóstico complementario o de seguimiento.

Ultrasonografía Doppler

La ecografía Doppler se ha convertido en un instrumento diagnóstico de gran aplicación en el campo de la medicina materno-fetal. Es utilizado en tamizaje de varias condiciones que afectan el embarazo: aneuploidias (en el primer trimestre del embarazo), restricción de crecimiento intrauterino fetal (RCIU) y preeclampsia. Es clave para el diagnóstico y seguimiento de fetos con anemia, RCIU, anomalías cardíacas, vasculares. También en el diagnóstico del acretismo placentario, entre otros. Ha disminuido de manera importante los procedimientos invasivos. Además ha contribuido significativamente a esclarecer los procesos fisiológicos en la unidad fetoplacentaria.^{5, 13}

Existen diferentes tipos de Doppler de onda continua: pulsado, color, power angio. La evaluación con el ultrasonido Doppler de la vasculatura fetal refleja el funcionamiento hemodinámico de determinados sistemas, así: la evaluación de la arteria uterina refleja la perfusión útero-placentaria, la arteria umbilical la circulación fetoplacentaria y los órganos fetales seleccionados reflejan los cambios hemodinámicos en respuesta a la hipoxia fetal.

Para realizar las evaluaciones del flujo sanguíneo se han utilizado diferentes índices que pretenden describir las formas de la onda de una manera cuantitativa basándose en el cambio máximo probable de la onda comparándolo con el hallado en el vaso evaluado. Los más conocidos son el índice de resistencia, la relación sístole/diástole y el índice de pulsatilidad, este último es el más utilizado. Otro parámetro frecuente será la velocidad máxima en la arteria cerebral media.

Usos del Doppler

Tamizaje de aneuploidias: Primer trimestre: Doppler del ductus venoso (Morfología de onda), observación de regurgitación tricuspídea (velocidad aumentada 80 cm/segundo).

Tamizaje de Restricción del Crecimiento Intrauterino (RCIU). Trastornos hipertensivos, resultado perinatal adverso y muerte fetal: Doppler de arteria uterina entre las semanas 20 y 26, considerándose patológico

cuando existe presencia de incisura protodiastólica bilateral (notch), o un índice de pulsatilidad (IP) promedio elevado. Sin embargo, recientemente se ha propuesto que la misma prueba realizada entre las 12 a 14 semanas del embarazo también es útil en la predicción de RCIU y preeclampsia, sugiriendo que se debería realizar de rutina^{14, 15, 16}.

Diagnóstico y seguimiento de RCIU: Doppler de arteria umbilical, considerándose patológico cuando el IP es mayor al percentil 95, mostrando un mayor grado de compromiso cuando, además existe ausencia de flujo en diástole o el flujo diastólico es reverso (fig. 10.2); en la arteria cerebral media cuando el IP es menor de percentil 5, siendo un signo de redistribución hemodinámica; en el ductus venoso se valora la morfología de onda y si existiera ausencia de flujo atrial o presencia de onda “a” reversa se consideraría patológica, significando una alteración hemodinámica grave.

Diagnóstico y seguimiento de anemia fetal (usualmente por isoimmunización Rh o infección por parvovirus B19): Doppler de arteria cerebral media, velocidad pico (mayor de percentil 95).¹⁴

Feto pequeño para edad gestacional: Es aquel cuyo peso fetal está entre el percentil 3 y el 10, con una valoración anatómica por ultrasonido normal, sin compromiso hemodinámico (evaluado a través de ecografía Doppler de la arteria umbilical y cerebral media), y al realizar una valoración prospectiva persiste en similares percentiles de crecimiento de peso estimado entre el percentil 3 y el 10 para la edad gestacional, sin compromiso hemodinámico.

Restricción de crecimiento intrauterino:

- Crecimiento fetal por debajo del percentil 10 para la edad gestacional, con signos de compromiso fetal que incluyen anomalías de la circulación fetoplacentaria identificadas por Doppler, disminución del líquido amniótico o alteraciones en las pruebas de bienestar fetal (perfil biofísico fetal, monitoreo no estresante - NST).
- El feto con un peso inferior al percentil 3 para la edad gestacional calculado por ecografía.
- Feto con circunferencia abdominal por debajo del percentil 2,5 para la edad gestacional sin alteraciones de otros parámetros biométricos^{14, 15}.

Biopsia de vellosidad coriónica

Consiste en obtener una muestra de vellosidad coriónica proveniente del corión frondoso (tejido placentario), guiada por ultrasonido (fig. 10.3), el cual tiene la misma composición bioquímica y genética del feto¹⁷. Este

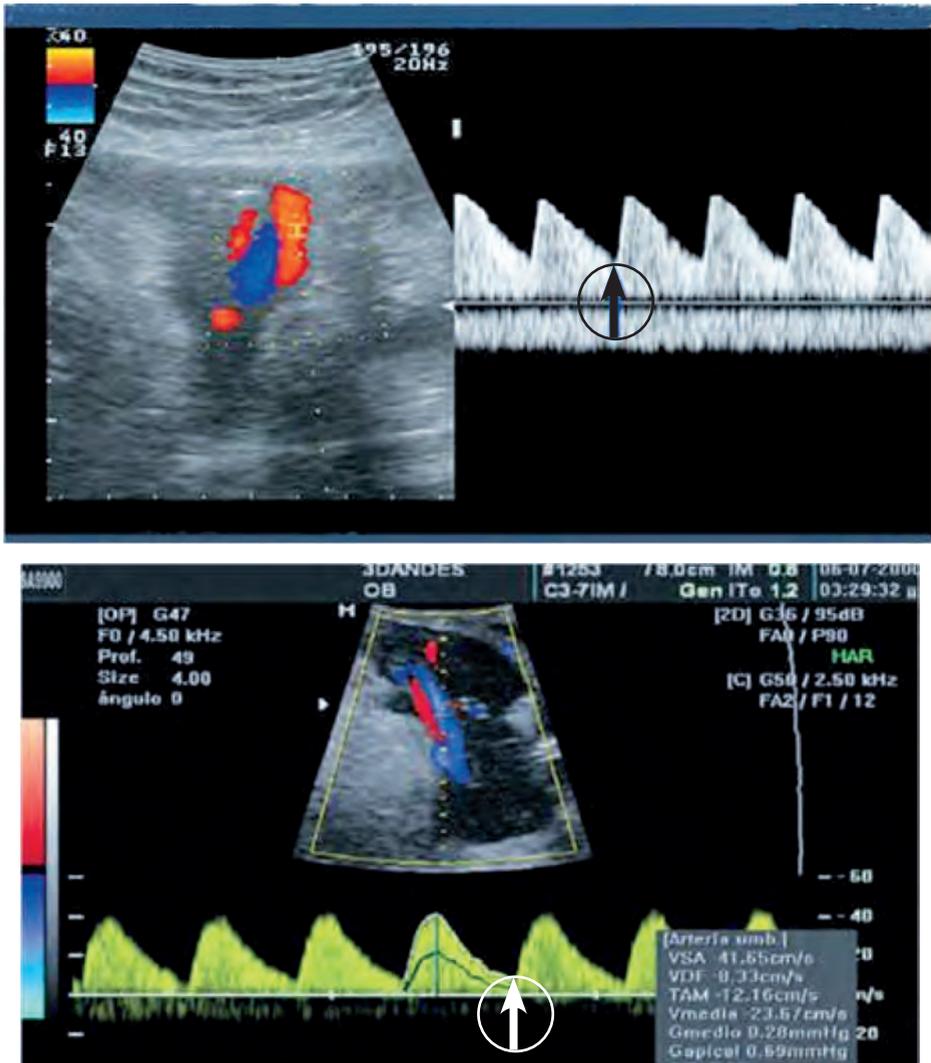


Figura 10.2. Doppler de la arteria umbilical. Arriba: Morfología normal de las ondas Doppler de la arteria umbilical, con flujo diastólico elevado (flecha) y con índice de pulsatilidad y relación S/D bajos. Abajo: Patrón anormal de doppler en la arteria umbilical. Nótese el flujo diastólico disminuido (flecha) y los índices anormalmente altos: S/D 5 e IP 1,41 (Tomado de: Victoria P. Valoración por ultrasonografía Doppler en medicina materno fetal. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología Vol. 57 No. 3. 2006. pp. 190-200).

procedimiento se realiza entre las semanas 10 y 12 de gestación y requiere la extracción transcervical o transadabdominal de la muestra^{6,2,17}. La realización de una biopsia de vellosidad coriónica requiere de un estudio ecográfico previo para determinar el lugar indicado para realizar la punción y

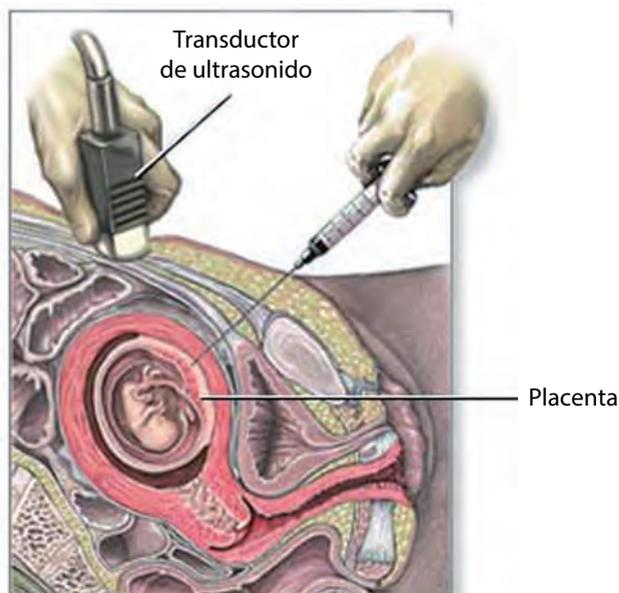


Figura 10.3. Biopsia de vellosidad coriónica. En la imagen se muestra el procedimiento por el cual se extrae una muestra de las vellosidades terciarias del corión frondoso trans-abdominalmente. En este procedimiento se requiere guía ecográfica (Tomado de: <http://www.floridahospital.com/DesktopModules/AHSIS.HealthContent//graphics/images/es/19166.jpg>).

uno posterior para evaluar la viabilidad fetal^{6,2,17,18}. A partir de la muestra obtenida se pueden realizar cultivos celulares para determinar cariotipo, o extracción de DNA para pruebas de biología molecular. La principal ventaja de esta técnica es la obtención de resultados más tempranos que con la amniocentesis de segundo trimestre, sin embargo a esta edad gestacional no es posible realizar ciertos análisis bioquímicos que pueden ser útiles en el diagnóstico de anomalías congénitas. El análisis cromosómico con esta técnica tiene un éxito mayor al 99%, al igual que la amniocentesis; no obstante, existe un aproximado del 2% de biopsias con resultados confusos debido a mosaicismos; en estos casos se recomienda hacer una amniocentesis para confirmar las anomalías cromosómicas¹⁷. El riesgo de pérdida fetal del procedimiento se aumenta en un 1% sobre el riesgo basal para esta etapa (2-5%)^{6, 2, 17,18}.

AMNIOCENTESIS

Es un procedimiento que consiste en obtener líquido amniótico a través de una punción abdominal guiada por ultrasonido¹⁷. Del líquido amniótico se pueden realizar diferentes pruebas diagnósticas. Una de las indicaciones más frecuentes para realizar el procedimiento será la necesidad de confirmar o descartar alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales del feto; del líquido amniótico se pueden aislar y cultivar células fetales (epidérmicas) y/o amnioblastos para realizar cariotipo. Existe controversia so-

bre el momento de la gestación adecuado para hacer la prueba; tradicionalmente se ha realizado entre las 14 y 16 semanas, sin embargo en algunos centros se lleva a cabo entre las semanas 10 y 14 por lo cual se denomina amniocentesis precoz^{6, 2, 17, 18}. Algunos estudios señalan que la extracción de líquido amniótico en el primer trimestre aumenta el riesgo de pérdida fetal y de pie equinovaro. Cuando la extracción del líquido amniótico se hace después de las 24 semanas de gestación se disminuye la posibilidad de crecimiento de los cultivos celulares y se recomienda realizar cordocentesis.

La realización de una amniocentesis requiere de un estudio ecográfico previo para determinar el lugar indicado para realizar la punción y uno posterior para evaluar la viabilidad fetal^{6, 2, 17, 18}. En cuanto al riesgo de pérdida fetal, en el caso de la amniocentesis del segundo trimestre se aumenta del 0.5 al 1% sobre el riesgo basal en esta etapa (2-3%). Algunos estudios señalan incremento en el riesgo de aborto espontáneo después del procedimiento, con cifras de 2.6% para la amniocentesis precoz y 0.8% para la del segundo trimestre⁶. También se ha reportado la ruptura prematura de membranas hasta en un 2.4%¹⁹.

A partir del líquido amniótico se pueden realizar múltiples análisis además del cariotipo, entre otros: extracción de DNA fetal para pruebas de biología molecular. También cuantificación de alfafetoproteína, acetilcolinesterasa, en casos de sospechas de defectos congénitos con exposición a líquido amniótico.

Cuando se sospecha infección intramniótica con membranas integras se puede medir la concentración de glucosa, proteína C reactiva, realizar coloración de Gram y cultivo para bacterias aerobias o anaerobias, estearasa leucocitaria, conteo de leucocitos, test de acridina naranja en un microscopio de inmunofluorescencia.

Reacción en cadena de polimerasa para microorganismos como toxoplasma, citomegalovirus, parvovirus B 19, entre otros.

CORDOCENTESIS

Esta prueba se utiliza para extraer sangre fetal desde el cordón umbilical con el propósito de hacer análisis hematopoyéticos o genéticos. En la medida en que avanza la gestación es menos probable el crecimiento de cultivos celulares de amnioblastos y por tanto en casos de una probabilidad importante de alteraciones cromosómicas y con edad gestacional mayor a 24 semanas se debe proponer a la pareja este procedimiento. En múltiples ocasiones patologías fetales sólo podrán ser confirmadas a través de análisis directo de sangre como la anemia fetal. Las pruebas bioquímicas

para enfermedades metabólicas son más sensibles en sangre que en líquido amniótico. Este procedimiento se realiza entre las semanas 19 y 34 de gestación si fuera necesario y se estima que las pérdidas fetales secundarias a la técnica varían entre el 2 y el 3%. Otras complicaciones descritas son el sangrado por el lugar de la punción en el cordón umbilical, hematoma, con posible taponamiento del cordón; y la ruptura de membranas. Existiendo mayor probabilidad de complicaciones a menor edad gestacional. Otro factor determinante será la indicación del procedimiento; por ejemplo, mayor probabilidad de muerte en casos de infección, púrpura trombocitopénica e hidrops no inmune¹⁹.

Como se mencionó anteriormente, la obtención de muestras de derivados placentarios y/o fetales permite realizar múltiples estudios no solamente un cariotipo fetal; por ejemplo, a partir de una muestra de líquido amniótico extraída por amniocentesis se pueden realizar mediciones específicas para marcadores de defectos del tubo neural –Alfafetoproteína (AFP) y Acetilcolinesterasa (AChE)–, hiperplasia adrenal congénita (17- α - hidroxiprogesterona)².

También por extracción de DNA de muestras de vellosidad corial, amniocentesis o sangre fetal se puede realizar reacción en cadena de la polimerasa para enfermedades genéticas y en enfermedades infecciosas, secuenciación de genes específicos en enfermedades familiares conocidas, realizar *Fluorescent In Situ Hibridization* (FISH) en síndromes por microdelección o alteraciones cromosómicas reemplazando el cariotipo con el beneficio de obtener resultados en menor tiempo.

Para el diagnóstico prenatal de patologías genéticas recientemente se han implementado y evaluado tecnologías como la hibridación genómica comparativa (CGH) y los microarreglos de ADN, que a través de una más detallada evaluación del genoma pueden identificar en un único ensayo miles de polimorfismos de un único nucleótido (SNPs), aneuploidías, microdelecciones y microduplicaciones incluyendo rearrreglos subteloméricos¹⁹.

Para realizar este tipo de pruebas se necesita una pequeña cantidad de ADN fetal usualmente extraído de biopsia de vellosidad corial o líquido amniótico, aunque se espera que en un futuro cercano no sean necesarias técnicas invasivas sino que baste con ADN obtenido de células fetales de sangre materna. En estudios clínicos se ha demostrado que estos procedimientos son reproducibles y confiables además de obtenerse resultados en un corto periodo (aproximadamente 5 días)²⁰, lo que hace que estas nuevas tecnologías emerjan como una importante herramienta para ampliar el abanico de pruebas diagnósticas en familias cuidadosamente escogidas^{20, 21}.

OTRAS PRUEBAS

Papel de Nitracina

Como el pH del LA es alcalino (7,0 - 7,5), se coloca este papel durante 15 segundos en el fondo del saco vaginal posterior (pH de 4,5 - 5,5) y si cambia de amarillo a azul es bastante probable el diagnóstico de ruptura prematura de membranas (RPM). Puede haber falsos negativos si el tiempo transcurrido entre la RPM y la realización de la prueba es mayor de 4 horas y falsos positivos si hay presencia de sustancias alcalinas como semen, sangre, exceso de moco cervical, orina, jabones, etc. Esta prueba tiene una sensibilidad del 97%¹.

Test de arborización de líquido amniótico

Por su contenido de mucina y cloruro de sodio al secarse cristaliza en forma de hoja de helecho. Se coloca una gota del fondo de saco vaginal posterior en una lámina de vidrio y se deja secar al aire durante 10 minutos y se observa al microscopio la formación de hojas de helecho. Esta prueba puede dar falsos negativos si han pasado más de 4 horas después de la RPM y falsos positivos si la muestra se obtiene del cérvix o si hay la presencia de elementos que cristalizan igual como orina.

La sensibilidad de esta prueba es del 96%. Con un porcentaje de falsos negativos de 4,8% y falsos positivos de 4,4%, mientras que con el papel de nitracina son 12,7% y 16,2%, respectivamente²².

Otra ayuda diagnóstica frecuentemente utilizada en obstetricia es la monitoríaa electrónica fetal, la cual escapa los objetivos de este libro, por lo que recomendamos la lectura de documentos específicos sobre el tema^{23,24,25}.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rumack C, Wilson S, Charboneau W. Ecografía obstétrica y fetal. Marban Libros. 2a. edición. 2000.
2. Norma técnica para la detección temprana de las alteraciones del embarazo. Ministerio de Protección Social. Bogotá DC. 2000.
3. Briceño F. Evaluación por ultrasonido en el primer trimestre. En: Cifuentes R, Lomanto A. Obstetricia y ginecología: Basadas en la evidencia. Distribuna. 1a. edición. 2004.
4. Shaw S, Hsu J, Lee C, Hsiao C, Chen C, Hsieh T, Cheng P. First- and Second- trimester Down Syndrome screening: current strategies and clinical guidelines. Taiwan J Obstet Gynecol. 2008 Jun; 47 (2): 157-62.
5. Souka A, Molina F, Nicolaidis K. Ecografía de primer trimestre (11 a 14

- semanas). En: Gratacos E, Gómez R, Nicolaides K, Romero R, Cabero L. *Medicina Fetal*. Panamericana. 1a. edición. 2007.
6. Hernández A. *Guía práctica en diagnóstico prenatal*. Wyeth. 1998.
 7. Verroti C, Caforio E, Gramellini D, Nardelli G. Ultrasound screening in second and third trimester of pregnancy: An update. *Acta Biomed*. 2007; 78: 229-32.
 8. Van den Veyver IB, Beudet AL. Comparative genomic hybridization and prenatal diagnosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006; 18(2):185-91.
 9. Vásquez G. Evaluación por ultrasonido en el segundo y tercer trimestre. En: Cifuentes R, Lomanto A. *Obstetricia y ginecología: Basadas en la evidencia*. Distribuna. 1a. edición.
 10. Molina F, De Paco K, Nicolaides K. Ecografía en el segundo trimestre (18 - 23 semanas). En: Gratacos E, Gómez R, Nicolaides K, Romero R, Cabero L. *Medicina Fetal*. Panamericana. 1a. edición. 2007.
 11. Agnieszka S, Slezak R, Pesz K, Gil J, Sasiadek M. Prenatal diagnosis – principles of diagnostic procedures and genetic counseling. *Folia Histochem Cytobiol*. 2007; 45 (1): 11-6.
 12. Benson C, Doubliet P. Mediciones fetales. Crecimiento normal y anormal del feto. En: Rumack C, Wilson S, Charboneau W. *Ecografía obstétrica y fetal*. Marban Libros. 2a. edición. 2000.
 13. Nimord C, Nicholson S. Valoración del embarazo mediante Doppler. En: Rumack C, Wilson S, Charboneau W. *Ecografía obstétrica y fetal*. Marban Libros. 2a. edición. 2000.
 14. Sanín-Blair J, Gómez J, Ramírez J, Mejía C, Medina O, Vélez J. Diagnóstico y seguimiento del feto con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y del feto pequeño para la edad gestacional (PEG): Consenso Colombiano. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2009; 60(3): 247-61.
 15. Victoria P. Valoración por ultrasonografía Doppler en medicina materno fetal. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2006; 57(3): 190-200.
 16. Mari G, Hanif F, Kruger M. Sequence of cardiovascular changes in IUGR in pregnancies with and without preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2008; 28:377-83.
 17. Boulet S, Parker C, Atrash H. Preconceptional care in international settings. *Matern Child Health J*. 2006; 10(5): S29-S35.
 18. Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. *JAMA* 1983;249(15):2034-38 (ages 33-49). *Obstet Gynecol* 1981;58(3):282-85.
 19. Gratacos E, Delgado J. Procedimientos invasivos ecoguiados en Medicina Fetal. En: Gratacos E, Gómez R, Nicolaides K, Romero R, Cabero L. *Medicina Fetal*. 1a. edición. Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana; 2007. pp. 129-135.
 20. Turan O, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, Nicolaides K, Harman C, Baschat A. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine

- growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32:160-7.
21. Kashork CD, Theisen A, Shaffer LG.. *Methods Mol Biol.* 2008;444:59-69.
 22. Creasy and Resnik, *Premature Rupture of the Membranes. Maternal Fetal Medicine.* 4th. edition. W.B. Saunders Company, 2000.
 23. Ordóñez O. Vigilancia fetal electrónica anteparto: prueba de no estrés. En: Cifuentes R, Lomanto A. *Obstetricia y ginecología: Basadas en la evidencia.* Distribuna. 1a. edición. 2004.
 24. Quintero C. Vigilancia fetal electrónica anteparto: prueba de estrés. En: Cifuentes R, Lomanto A. *Obstetricia y ginecología: Basadas en la evidencia.* Distribuna. 1a. edición. 2004.
 25. Gómez I. Vigilancia fetal electrónica intraparto. En: Cifuentes R, Lomanto A. *Obstetricia y ginecología: Basadas en la evidencia.* Distribuna. 1a. edición. 2004.
 26. Society of obstetrics and gynaecologists of Canada. British Columbia Perinatal Health Program. Fetal health surveillance: antepartum and intrapartum consensus guideline. *J Obstet Gynaecol.* 2007 Nov; 29(11):909.