

Utilidad de la espectroscopia por resonancia magnética en fetos con resistencias arteriales normales y resistencias arteriales elevadas

Drs. Finita Mayobre¹, Patxi Ariztoy², Victor Godigna¹, Connie Peñalver¹, Freddy Guevara², Salvador Itriago¹

¹Instituto de Resonancia Magnética La Florida. ²Unidad de Perinatología, Hospital Universitario de Caracas.

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la espectroscopia por resonancia magnética puede utilizarse en la evaluación del desarrollo cerebral de fetos con resistencias arteriales normales y resistencias arteriales elevadas y predecir daño neuronal.

Ambiente: Unidad de Perinatología del Hospital Universitario de Caracas.

Métodos: Estudio prospectivo. Se midieron las resistencias arteriales del cordón umbilical y de la arteria cerebral media a nivel del segmento M₂ a sesenta embarazadas de edad de gestación entre 26 y 36 semanas. Imágenes sagitales coronales y axiales del cuerpo y cerebro se obtuvieron de todos los fetos. La espectroscopia cerebral se realizó con la técnica del univoxel, con tiempo de eco corto e intermedio. Se analizaron las relaciones N-acetil aspartato/creatina, N-acetil aspartato/colina, colina/creatina, colina/N-acetil aspartato, mioInositol/N-acetil aspartato e mioInositol/creatina. La prueba estadística se realizó mediante frecuencias absolutas, porcentajes, medias, desviaciones estándar y el test de Fisher. **Resultados:** Treinta presentaron resistencias arteriales normales (fetos control) y treinta presentaron resistencias elevadas. Las resistencias del cordón umbilical fueron significativamente mayores en fetos con resistencias arteriales elevadas que en fetos control. La morfo-anatomía fue normal en todos los fetos. En los fetos control, N-acetil aspartato/colina y N-acetil aspartato/creatina aumentaron con la edad gestacional y colina/N-acetil aspartato, mioInositol/N-acetil aspartato y mioinositol/creatina disminuyeron. Las relaciones en fetos con resistencias arteriales elevadas presentaron mucha variabilidad y un 69 % de los espectros presentaron lactato.

Conclusión: La espectroscopia por resonancia magnética puede evaluar el desarrollo cerebral de fetos y la presencia de lactato cerebral refleja una condición de hipoxia que puede predecir daño neurológico.

Palabras clave: Espectroscopia por resonancia magnética fetal. Lactato cerebral. Eco-Doppler fetal. Imagen por resonancia magnética fetal. Resistencias arteriales en fetos. Resistencias arteriales del cordón umbilical.

SUMMARY

Objective: To determine if proton magnetic resonance spectroscopy could be used to evaluate fetal brain development with normal and high arterial resistances, and to predict neurological damage.

Setting: Unidad de Perinatología del Hospital Universitario de Caracas

Methods: Umbilical cord and brain median artery at M₂ segment level arterial resistances were measured to sixty pregnant women with gestation age of 26 to 36 weeks. Thirty had normal arterial resistances (control fetuses) and thirty had high arterial resistances. Body and cerebral axial, coronal and sagittal images were obtained from all fetuses. Cerebral spectroscopy was performed with short and medium-length echo time. Single voxel was located in the basal ganglia. N-acetylaspartate/creatine, N-acetylaspartate/choline, choline/creatine, choline/N-acetylaspartate, mio-inositol/N-acetylaspartate and mio-inositol/creatine ratios were analyzed. Absolute frequencies, percentages, median, standard deviations and Fisher test were used for statistical analysis.

Results: Fetuses with high umbilical cord arterial resistances were significant higher than the obtained for control fetuses. Anatomical images were normal in all fetuses. N-acetylaspartate/choline and N-acetylaspartate/creatine increased and choline/N-acetylaspartate, myo-inositol/N-acetylaspartate and myo-inositol/creatine decreased with gestational age in control fetuses. Large variability resulted on metabolite ratios of fetuses with high umbilical cord arterial resistances. No significant differences on metabolites ratios were found between control fetuses and fetuses with high umbilical cord arterial

* Este trabajo fue realizado gracias a fondos otorgados por el

FONACIT, Fondo Nacional de Ciencia Tecnología e Innovación.

UTILIDAD DE LA ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNÉTICA

*resistances. Lactate was detected in 68 % of brain fetuses with high umbilical cord arterial resistances. **Conclusion:** Proton magnetic resonance spectroscopy is able to evaluate fetal brain development and brain lactate, which is indicative of hypoxia, might predict neurological damage.*

Key words: Fetus brain proton magnetic resonance spectroscopy. Brain lactate. Fetus eco-Doppler. Fetus magnetic resonance imaging. Arterial resistances in fetuses. Arterial resistances in umbilical cord.

INTRODUCCIÓN

Muchas patologías que se diagnostican en el nacimiento o posteriormente pueden ser originadas en el período fetal, estas podrían ser evitadas al realizar controles periódicos a las embarazadas. Cualquier problema que presente el feto debe diagnosticarse antes de que ocurra cualquier cambio irreversible. Diversos métodos no invasivos están disponibles para el uso médico. La ecosonografía y eco-Doppler (ED), usados comúnmente, dan excelente información sobre el desarrollo fetal. El ED mide resistencias arteriales a nivel de arterias umbilicales, cerebrales y corazón (1,2). Resistencias arteriales elevadas del cordón umbilical producen una disminución del flujo sanguíneo al feto lo que trae como consecuencia una disminución en el paso de nutrientes y oxígeno produciéndose un menor desarrollo del mismo. Elevadas resistencias en las arterias cerebrales medias pudieran generar en algunos casos retardo en la madurez y desarrollo cerebral.

La imagen por resonancia magnética permite evaluar morfológica y anatómicamente al feto por medio de cortes en tres sentidos: axiales, coronales y sagitales (3). La aparición progresiva de fisuras y surcos en la corteza cerebral es un indicio de maduración cerebral y la relación de la señal entre la sustancia blanca y sustancia gris es un índice de mielinización; ambos se visualizan por imagen por resonancia magnética (4).

La espectroscopia por resonancia magnética de hidrógeno es una técnica inocua, no invasiva que puede detectar alteraciones bioquímicas; es utilizada ampliamente en el estudio metabólico del tejido cerebral de adultos y niños (5). Estos estudios se realizan por la evaluación de las concentraciones absolutas (mmol/kg) de varios metabolitos: N-acetil aspartato, colina, creatina, lactato, lípidos, glutamato-glutamina, y mio-inositol y/o por relaciones calculadas a partir de los valores absolutos o arbitrarios aportados por el equipo de resonancia magnética. En el área pediátrica ha sido de gran utilidad en varios campos, por ejemplo, en la identificación y seguimiento de tumores cerebrales (6,7), encefalopatías hepáticas

(8), encefalopatías hipóxicas (9,10) y desórdenes metabólicos (11). Pocos estudios se han realizado en la etapa fetal debido a la dificultad que presenta el movimiento del feto en el útero y la incomodidad de la madre dentro del resonador. Kok y col. (12,13) y Heerschap y col. (14) determinaron los cambios metabólicos que ocurren en cerebros fetales entre las 30 y 40 semanas de gestación. Girard y col. (15) estudiaron los cambios comenzando a una edad de gestación más temprana, 22 a 39 semanas.

En los últimos años se ha comenzado a aplicar la espectroscopia por resonancia magnética para estudiar fetos de alto riesgo. Se han realizado estudios de fetos con hipoxia, la mayor causa de daño y muerte fetal (16-18), con problemas cardíacos (19), con gastrosquisis (20). El presente trabajo utiliza la espectroscopia para evaluar la bioquímica del tejido cerebral de fetos con resistencias arteriales elevadas en el último trimestre de desarrollo.

El objetivo de este trabajo fue determinar si la espectroscopia por resonancia magnética puede utilizarse para la evaluación del desarrollo cerebral de fetos con resistencias arteriales normales y con resistencias arteriales elevadas en el tercer trimestre de gestación y la utilidad de esta técnica en predecir daño neurológico.

MÉTODOS

Es un estudio prospectivo que se realizó en sesenta pacientes embarazadas fueron seleccionadas en la Unidad de Perinatología del Hospital Universitario de Caracas para la realización de este estudio entre enero de 2005 y diciembre de 2006. La edad de gestación se encontró entre 26 y 36 semanas, la cual se calculó a través de la fecha de la última menstruación (FUM) si se encontraba acorde con la biometría fetal o se estimó por la ecografía del primer trimestre cuando la paciente desconocía la FUM. La edad de las pacientes se encontró entre 17 y 42 años. A todas se les explicó en detalle los estudios que se realizarían y posteriormente firmaron el consentimiento informado.

A cada embarazada se le realizó el examen

rutinario, la evaluación ecográfica de segundo nivel para descartar anomalías estructurales y la evaluación hemodinámica a través de la ecografía Doppler con el cual se midieron las resistencias arteriales del cordón umbilical, a nivel de placenta, libre y fetal y de la arteria cerebral media a nivel del segmento M_2 . El índice sístole/diástole (s/d) se utilizó como medida de resistencia arterial. El valor normal internacional para el índice s/d de resistencias arteriales umbilicales se encuentra alrededor de 2 (21-23) y para las resistencias arteriales de la arteria cerebral media alrededor de 3 (22,23). Índices mayores a estos valores representan resistencias elevadas en la arteria correspondiente. El ED se realizó con un equipo de ultrasonido Siemens® Sonoline G 50. Se midieron también la frecuencia cardíaca y el tiempo de aceleración y eyección de las válvulas pulmonar y aorta.

Treinta embarazadas presentaron la ecografía de segundo nivel, resistencias arteriales y demás parámetros dentro de los límites normales; requisitos para ser seleccionadas como el grupo de fetos con resistencias arteriales normales denominado fetos control (FC). De las 30 embarazadas con fetos control, 15 regresaron a las 4 o 5 semanas para una segunda evaluación y ninguna regresó para un tercer estudio.

Treinta embarazadas que presentaron resistencias arteriales elevadas en la evaluación hemodinámica con ED conformaron el grupo denominado fetos con resistencias arteriales elevadas (FRAE). Estos fetos no presentaron anomalías estructurales en la evaluación ecográfica de segundo nivel, requisito para ser incluido en esta investigación. Las resistencias arteriales elevadas podían presentarse en cualquiera de los tres niveles del cordón umbilical (placenta, libre y fetal) y/o en la arteria cerebral media a nivel del segmento M_2 .

Luego de realizar los estudios expuestos anteriormente, las pacientes fueron remitidas al Instituto de Resonancia Magnética para la realización de la imagen por resonancia magnética y la espectroscopia por resonancia magnética de hidrógeno donde de nuevo fueron informadas sobre los estudios que se iban a realizar.

Imagen por resonancia magnética (IRM): El estudio anatómico del feto se realizó por medio de imágenes captadas en un equipo de resonancia magnética modelo Avanto 1,5 Tesla, Siemens Erlangen®. Las imágenes permiten estudiar los órganos internos y determinar cualquier anomalía que pueda presentarse. La paciente se colocó en la camilla del equipo en posición supina y sobre su abdomen, cercano a la cabeza del feto, se situó la bobina para una mejor

recepción de la imagen fetal. Luego de introducir a la paciente dentro del resonador se procedió a ajustar el transmisor de radio frecuencia con el receptor y a saturar las grasas que pudieran provenir de la madre. Posteriormente se procedió a realizar cortes axiales, coronales y sagitales del cuerpo y el cerebro fetal con los siguientes parámetros: Tiempo de repetición (TR) = 1 000 milisegundos (ms), tiempo de eco (TE) = 87 ms, tiempo de adquisiciones (TA) = 0,59 segundos y ancho de banda = 390 (BW). Se utilizaron secuencias ultra-rápidas para evitar artefactos de movimiento del feto (secuencias turbo spin-eco Haste). Los cortes se realizaron con un espesor de 3 a 5 milímetros. Este estudio permitió observar la morfología y anatomía interna de los fetos en el último trimestre de gestación.

Espectroscopia por resonancia magnética de hidrógeno (ERMH): Para realizar el estudio de ERMH se utilizó el mismo equipo que se utilizó para la IRM. Luego de realizar los cortes para el estudio morfo-anatómico se obtuvieron imágenes del cerebro fetal en las tres orientaciones, axial, coronal y sagital para seleccionar el volumen de interés (VOI: biopsia virtual de un tamaño específico). Se utilizó la técnica del univoxel (SVS, por single voxel spectroscopy). El tamaño del voxel seleccionado fue de $5,8 \text{ cm}^3$ ($1,8 \text{ cm} \times 1,8 \text{ cm} \times 1,8 \text{ cm}$) y se ubicó a nivel de los ganglios basales del cerebro del feto. Los parámetros utilizados fueron: tiempo de repetición de 1 500 milisegundos (TR), número de adquisiciones = 192, tiempo de adquisición (TA) = 4 minutos 48 segundos, y dos tiempos de eco: uno corto de 30 milisegundos (TE = 30 ms) y uno intermedio de 135 milisegundos (TE = 135 ms).

Los metabolitos que se consideraron en este estudio fueron N-acetil aspartato, creatina, colina, mio-inositol y lactato. La diferencia en la resonancia de los núcleos de hidrógeno presentes en los metabolitos permite recibir una señal diferente para cada uno de ellos. El resultado es un espectro con picos que representan a cada uno de los metabolitos; estos picos se sitúan a una distancia determinada y fija de una señal estándar. La distancia se señala en partes por millón (ppm). El área debajo de cada pico corresponde a la concentración de cada compuesto que se expresa en unidades arbitrarias. A continuación una pequeña descripción de los metabolitos:

N-acetil aspartato (NAA): Aparece en el espectro a 2 ppm. Se encuentra en las neuronas y señala la viabilidad y funcionamiento bioquímico neuronal; por ello es considerado el marcador neuronal (5,25). A partir de los 2 años, cuando el cerebro está desarrollado, es el pico más prominente de la curva.

En fetos, la señal de NAA se encuentra reducida debido a la inmadurez del mismo. A medida que el cerebro fetal se desarrolla aumenta la cantidad de mielina lo que se traduce en un aumento progresivo de la señal del NAA (12-15).

Creatina (Cre): Aparece en el espectro a 3 ppm. La Cre está involucrada en el metabolismo energético por la producción de ATP vía la creatina quinasa (5,25). En cerebros maduros es el segundo pico dominante. La Cre es considerada la señal referencial por presentar las concentraciones más estables entre los metabolitos visibles con ERMH. En fetos esta señal es pequeña y aumenta con la edad de gestación.

Colina (Col): Aparece en el espectro a 3,2 ppm y es la tercera señal dominante en cerebros sanos desarrollados. La señal de la Col está relacionada con la síntesis y degradación de membranas (5,25). En fetos, la Col es la señal dominante. A medida que el cerebro fetal madura la señal de Col disminuye (12-15).

Mioinositol (Ins): presente en las células gliales donde es un osmolito importante, regulador del volumen celular (5,25). La señal disminuye con la edad fetal. Solo es visible en el espectro cuando se utiliza TE corto (usualmente entre 20 a 40 ms).

Lactato (Lac): Normalmente su concentración en el cerebro es de 0,4 mmol/kg. Esta concentración es muy baja para ser detectada por la ERMH; solo metabolitos con concentraciones igual o mayores de 1 mmol/kg pueden ser observadas en el espectro. Cuando la concentración de Lac aumenta a este o un mayor valor, se observa un pico con dos puntas a 1,3 ppm. El Lac es el producto del metabolismo anaeróbico (5,25). Una mayor concentración de Lac se produce por el cambio parcial en el metabolismo energético de aeróbico (oxidación del carbono vía el ciclo de los ácidos tricarbóxicos y fosforilación oxidativa) al anaeróbico. Con TE cortos la señal puede estar enmascarada por lípidos ya que estos aparecen en el espectro entre 0,9 a 1,4 ppm; con TE intermedios (entre \pm 120 a 150 ms) su señal se invierte lo que facilita su visualización.

En este estudio se utilizaron dos TE: uno corto (30 ms) ya que permite obtener mayor número de señales, entre ellas el Ins, y uno intermedio (135 ms) que permite visualizar mejor el lactato, que como se dijo anteriormente, su curva se invierte en el espectro.

El dato que suministra el equipo de resonancia es el cálculo del área de la curva correspondiente a cada metabolito y lo expresa en unidades arbitrarias. El área de la curva representa la cantidad presente del metabolito en el tejido dentro del voxel seleccionado. En los estudios de espectroscopia se acepta utilizar

estos datos cuando no se tienen los valores absolutos (concentraciones en mmol/kg). En estos casos, los resultados se representan y se analizan en base a relaciones calculadas a partir de los valores arbitrarios. Los valores arbitrarios obtenidos para NAA, Cre, Col e Ins se utilizaron para calcular las relaciones NAA/Cre, NAA/Col, Col/Cre, Col/NAA, Ins/Cre y Ins/Col. También se determinó la presencia o no de Lac. La edad de gestación se expresó en semanas.

La prueba estadística se realizó mediante frecuencias absolutas, porcentajes, medias y desviaciones estándar comparadas mediante diferencias de medias y de proporción, cuyos valores críticos son $1,96 \pm 1,94$ para una $P < 0,05$ respectivamente. La utilidad clínica de cada metabolito se determinó a través del Test de Fisher. Se realizó un análisis prospectivo, transversal, con los datos calculados con base a la fórmula para poblaciones finitas con proporción conocida (50 %) para un error estándar de 5 % y límite de confianza de 95 %.

RESULTADOS

Ecografía y Eco Doppler: La ecografía de segundo nivel practicada a los fetos de las 60 embarazadas presentó estructuras sin anomalías. Fetos control (FC): Treinta embarazadas presentaron el índice sístole/diástole de las resistencias arteriales del cordón umbilical, a nivel de placenta, libre y fetal entre 2,4 y 2,89 con una media de 2,69, 2,7 y 2,76 respectivamente y el de la ACM entre 3,7 y 5,5 con una media de 4,33. La frecuencia cardíaca se obtuvo entre 125 y 149. El tiempo de aceleración y eyección de la válvula pulmonar se encontró entre 48/200 y 136/240 y el de la válvula aorta entre 40/144 y 80/184. Estos valores se encontraron dentro de los parámetros de normalidad. El Cuadro 1 muestra los datos obtenidos de las resistencias arteriales del cordón umbilical y ACM expresadas como índice s/d del grupo FC. Los valores representan la media y la desviación estándar (\pm) obtenida para cada edad de gestación expresada en semanas.

Fetos con resistencias arteriales elevadas (FRAE): Treinta embarazadas presentaron el índice sístole/diástole de las resistencias arteriales del cordón umbilical, a nivel de placenta, libre y fetal entre 3,32 y 6,57, con una media de 3,79, 3,78 y 4,05 respectivamente. El índice s/d de la ACM se encontró entre 3,5 y 5,5, con una media de 4,6 y la frecuencia cardíaca entre 125 y 156. El tiempo de aceleración y eyección de la válvula pulmonar entre 40/118 y 88/184 y el de la válvula aorta entre 32/128

Cuadro 1

Índice sístole/diástole de resistencias arteriales del cordón umbilical a nivel de placenta, libre y fetal y de la arteria cerebral media de fetos control

Gestación (en semanas)	Nº de estudios	Índice S/D de resistencias arteriales			ACM
		Placenta	Libre	Fetal	
26	1	2,61	3,32		4,33
27	4	2,75 ± 0,3	2,9 ± 0,6	3 ± 0,3	3,8 ± 1
28	6	2,64 ± 0,3	2,8 ± 0,3	2,68 ± 0,4	4,71 ± 1,16
29	6	2,59 ± 0,33	2,8 ± 0,24	2,7 ± 0,33	4,5 ± 1,31
30	2	2,89 ± 0,07	2,46 ± 0,51	3,22 ± 0,17	FTDB
31	3	2,4 ± 0,4	2,7 ± 0,11	2,9 ± 0,11	3,7 ± 0,25
32	4	2,7 ± 0,17	2,3 ± 0,42	2,5 ± 0,39	4,96 ± 1,35
33	4	2,73 ± 0,05	2,23 ± 0,31	2,24 ± 0,24	4,5 ± 1,1
34	4	2,62 ± 0,41	2,61 ± 0,37	2,9 ± 0,35	4,2 ± 0,9
35	2	2,51 ± 0,38	2,7 ± 0,23	2,8 ± 0,41	5,4 ± 1,5
36	3	2,66 ± 0,31	2,09 ± 0,36	2,4 ± 0,19	5,5 ± 2,07
	media	2,69	2,7	2,76	4,33
	des. est.	0,27	0,39	0,36	1,61

Índice sístole / diástole = S/D

Arteria cerebral media = ACM

y 80/184. El Cuadro 2 muestra los datos obtenidos de las resistencias arteriales del cordón umbilical y ACM expresadas como índice s/d del grupo FRAE. Los valores representan la media y la desviación estándar (\pm) obtenida para cada edad de gestación expresada en semanas.

El estudio prospectivo en base a la fórmula para poblaciones finitas con proporción conocida (50 %) indica que solo el índice s/d obtenidos en las resistencias arteriales umbilicales presentaron diferencia significativa entre los dos grupos (FC y FRAE) en todas las edades de gestación. (Cuadro 3). El índice s/d presentó una eficacia muy alta en la detección y seguimiento de los embarazos de alto riesgo. No se observó diferencia significativa en los otros parámetros medidos: ACM, frecuencia cardíaca ni en los tiempos de aceleración y eyección.

Las imágenes sagitales por resonancia magnética (de derecha a izquierda), coronales (de atrás hacia delante) y axiales (de arriba abajo) permitieron observar el cerebro, cuerpo fetal y el cordón umbilical de cada uno de los fetos estudiados. Se determinó la posición espacial de la placenta y del feto. Todos eran fetos únicos: cuarenta y nueve con presentación cefálica y cinco con presentación podálica. Los

cerebros fetales se observaron estructuralmente bien conformados con adecuada visualización de la sustancia gris y sustancia blanca, se observaron los ventrículos en línea media, de morfología y tamaño dentro de lo normal. Los cerebelos se evidenciaron sin lesiones. No se demostraron deformidades del cuerpo fetal. El hígado, pulmones, corazón y riñón se observaron sin alteraciones, igualmente la columna. No se observaron anomalías del cordón umbilical. Se observó una cantidad adecuada de líquido amniótico. La Figura 1 muestra la incidencia sagital en T1 del cuerpo de un feto en el vientre materno. Se observan los pulmones, el corazón, el cerebro y parte de los miembros. En la Figura 2 se aprecia la incidencia coronal en T1 del corte de la cabeza del feto y partes torácicas, abdominales y de los miembros. La Figura 3 muestra la incidencia axial en T1 de la cabeza fetal.

Una embarazada del grupo control (FC) y cinco del grupo con resistencias arteriales altas (FRAE) no pudieron permanecer dentro del equipo por el tiempo que requería el estudio, por lo tanto el grupo de FC fue conformado por veintinueve embarazadas y el grupo de FRAE por veinticinco.

UTILIDAD DE LA ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNÉTICA

Cuadro 2

Índice sístole/diástole de resistencias arteriales del cordón umbilical a nivel de placenta, libre y fetal y de la arteria cerebral media de fetos con resistencias arteriales elevadas

Gestación (en semanas)	Nº de estudios	Índice S/D de resistencias arteriales			ACM
		Placenta	Cordón umbilical Libre	Fetal	
26	1	3,88 ± 0,4	4,07 ± 0,45	4,28 ± 0,5	FTDB
27	2	4,59 ± 1,3	4,92 ± 0,9	4,22 ± 0,45	3,8 ± 1
28	3	3,79 ± 0,33	3,81 ± 0,19	4,19 ± 1,05	5,1 ± 0,86
29	2	4,15 ± 0,33	3,92 ± 0,24	4,93 ± 0,33	3,95 ± 1,31
30	2	3,78 ± 0,43	4,06 ± 0,52	6,57 ± 0,18	6,19 ± 0,96
31	2	3,58 ± 0,42	3,58 ± 0,37	3,53 ± 0,5	3,5 ± 1,38
32	2	3,94 ± 0,57	3,64 ± 0,41	4,09 ± 0,43	5,37 ± 1,42
33	2	3,95 ± 0,5	4,04 ± 0,36	4,37 ± 0,82	4,93 ± 0,46
34	4	3,59 ± 0,41	3,39 ± 0,43	3,62 ± 0,99	4,6 ± 0,9
35	1	4,41 ± 0,38	3,57 ± 0,23	3,98 ± 0,41	5,4 ± 1,5
36	3	3,78 ± 0,28	3,78 ± 0,26	4,05 ± 0,26	5,35 ± 1,91
	media	3,79	3,78	4,05	4,6
	des. est.	0,49	0,61	1,04	1,09

Índice sístole / diástole = S/D
Arteria cerebral media = ACM

Cuadro 3

Significancia de las resistencias arteriales umbilicales y de la arteria cerebral media por edad de gestación entre fetos control y fetos con resistencias arteriales elevadas

Semanas de EG	Resistencias umbilicales	Resistencias en cerebral media
	Valor de t	Valor de t
26 - 27	3,78**	1,50*
28 - 29	5,09**	1,58*
30 - 31	6,06**	2,78*
32 - 33	2,50**	0,53*
34 - 36	18,03**	0,05*

*P> 0,05

**P< 0,05

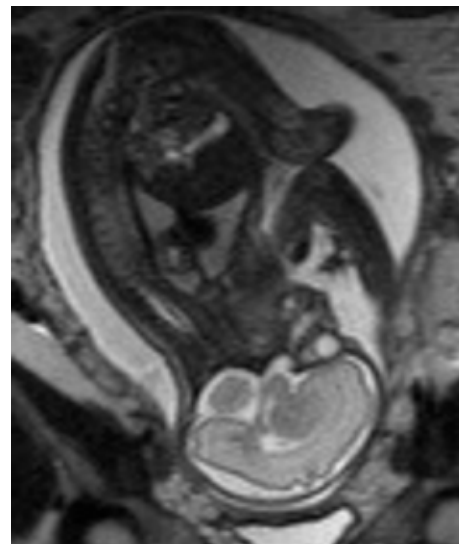


Figura 1. Incidencia sagital en T1 del cuerpo completo fetal.

Espectroscopia de hidrógeno por resonancia magnética: Con TE de 135 ms, la mayor señal en todos los espectros de los cerebros de fetos con resistencias arteriales normales (FC) fue la de Col. Las señales de NAA y Cre aparecen más pequeñas que la Col. Con TE de 30 ms, la señal de la Col es dominante pero también es dominante la señal de Ins. La Figura 4 muestra el espectro cerebral de un FC de 32 semanas de gestación. Se uso la técnica del

univoxel con un TE de 135 ms. La señal de la Col es 2,7 veces mayor que la de NAA y no se observa señal de Lac. La Figura 5 muestra el espectro cerebral de un FC de 34 semanas de gestación. El TE utilizado fue de 30 ms. Se evidencia la señal de Ins. Las señales de Col y Ins son mayores que las de NAA y Cre y no se observa Lac.

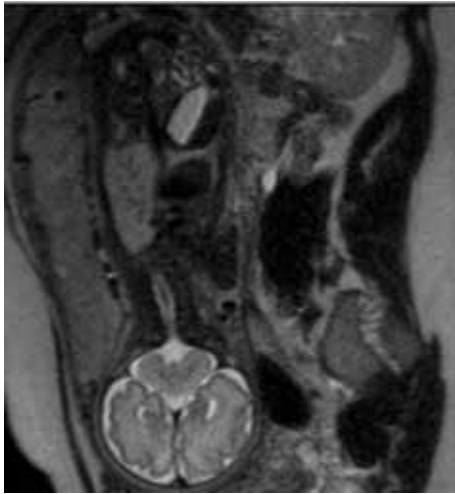


Figura 2. Incidencia coronal en T1 de la cabeza fetal y paracoronal materna.

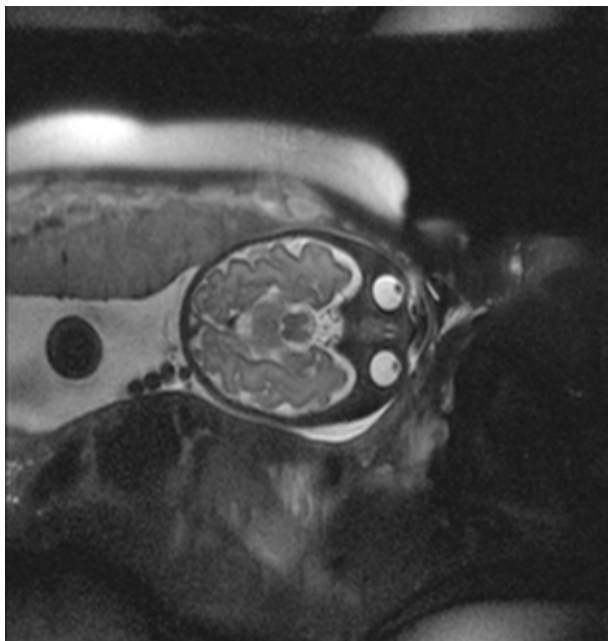


Figura 3. Incidencia axial en T1 de la cabeza fetal.

Los valores obtenidos de las relaciones calculadas para cada edad de gestación en los FC se presentan en la Figura 6. Cada punto representa una muestra (en 26 semanas de gestación) o la media 2 a 5 muestras. Los resultados fueron similares para los dos TE utilizados. El valor de las relaciones NAA/Col y NAA/Cre tiende a aumentar y el valor de las

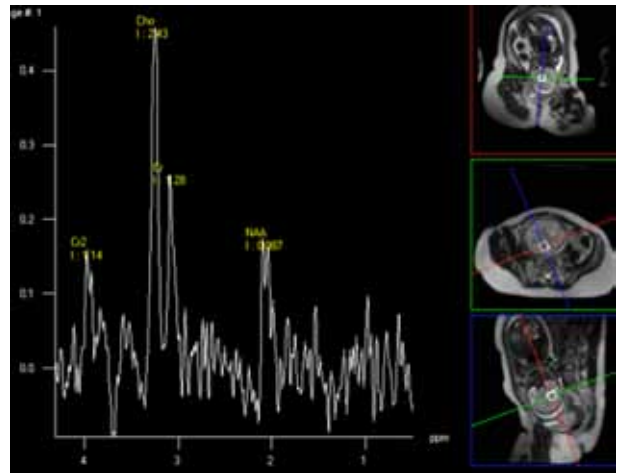


Figura 4. Espectro cerebral de un feto con resistencias arteriales normales de 32 semanas de gestación. Univoxel con un TE = 135 ms.

NAA = N-acetil aspartato, Cho = colina, Cre = creatina.

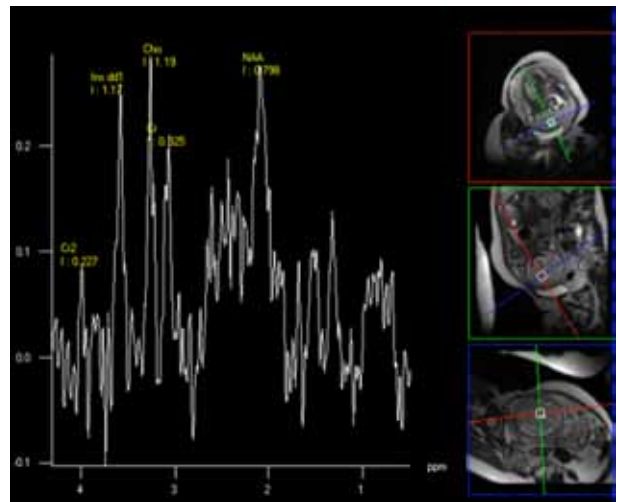


Figura 5. Espectro cerebral de un feto con resistencias arteriales normales de 34 semanas de gestación. Univoxel con un TE = 30 ms.

NAA = N-acetil aspartato, Cho = colina, Cre = creatina,

relaciones Col/NAA, Ins/Cre e Ins/NAA tiende a disminuir con la edad de gestación. La relación Col/Cre se mantiene más o menos constante, aunque se observa una ligera tendencia a disminuir con la edad de gestación.

UTILIDAD DE LA ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNÉTICA

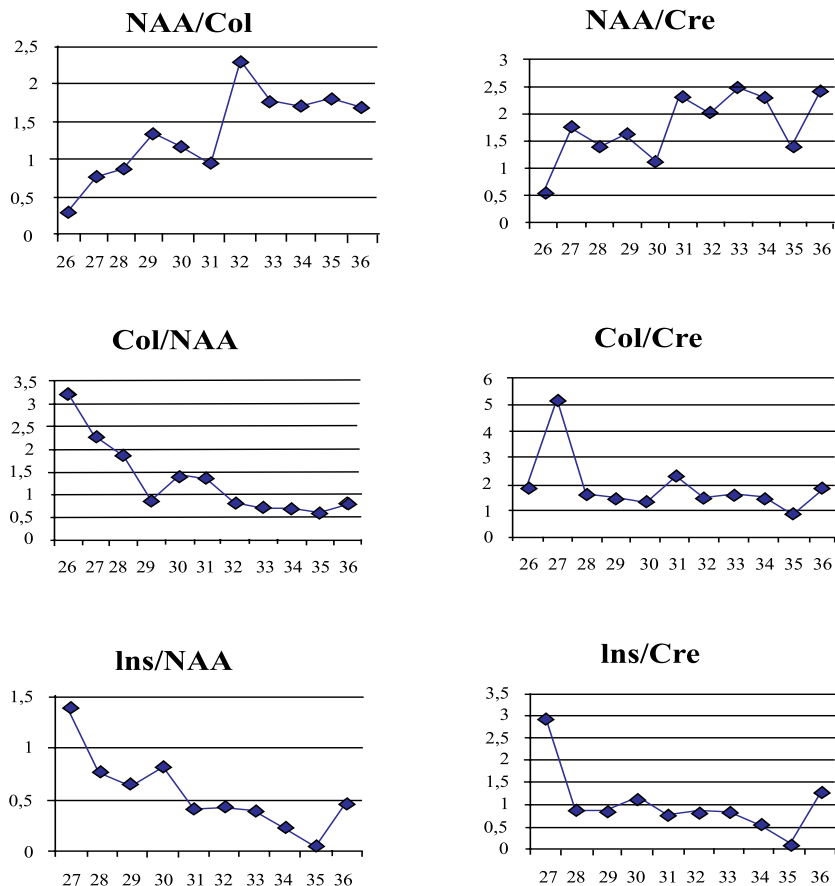


Figura 6. Valor de las relaciones NAA/Col, NAA/Cre, Col/NAA, Col/Cre, Ins/NAA e Ins/Cre en cerebros de fetos control. Cada punto representa la media de los valores obtenidos para cada edad de gestación. NAA = N-acetil aspartato, Col = colina, Cre = creatina, Ins = mioinositol

Un factor limitante en la obtención de un espectro fetal es el movimiento del feto dentro del vientre materno. El movimiento produce mucho ruido y las señales son muy débiles, esto se expresa por un cociente denominado señal sobre ruido (S/R). Si el cociente S/R es muy bajo el espectro no puede ser interpretado. Por este motivo de los veinticinco estudios de FRAE se excluyeron nueve, por lo tanto el grupo de FRAE fue conformado por 16 fetos.

Los espectros cerebrales de los FRAE mostraron el mismo aspecto que los espectros de FC: la señal de Col como la dominante en todos los espectros y en los TE de 30 ms aparece la señal de Ins dominando junto a la Col. En un 69 % de los espectros obtenidos y en ambos TE se aprecia la señal de Lac. La Figura 7 muestra el espectro del cerebro de un feto de 34 semanas de gestación. Se usó la técnica del univoxel

con un TE = 135 ms. Se observa la señal de Col 3,5 veces mayor que la de NAA y la presencia de la señal de Lac. La Figura 8 muestra un espectro cerebral fetal con un TE de 30 ms. Se observan las señales de Col e Ins mayores que la de NAA y Cre y la presencia de Lac.

Las relaciones calculadas a partir de los valores obtenidos de los espectros de los FRAE se presentan en la Figura 9. Cada punto representa una muestra (a las 26 semanas de gestación) o la media de 2 a 5 muestras. Los datos presentan mucha variabilidad; ninguna de ellas presenta una curva donde se observe una tendencia a aumentar o disminuir con la edad de gestación. No se observa un patrón de comportamiento definido que se pueda utilizar para evaluar el desarrollo bioquímico cerebral de estos fetos. Al comparar los valores a través de la media y desviación estándar, no

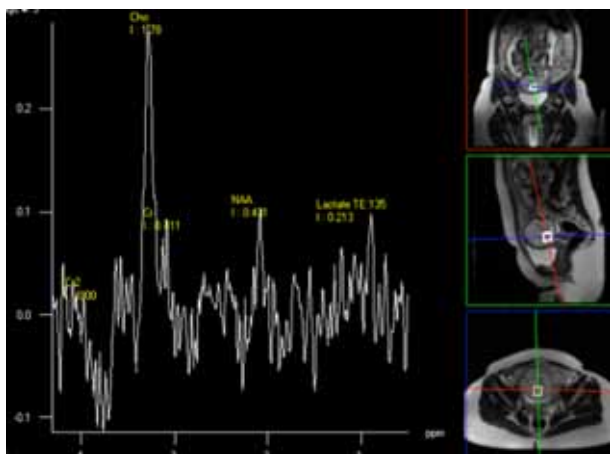


Figura 7. Espectro cerebral de un feto con resistencias arteriales elevadas de 34 semanas de gestación. Univoxel con un TE = 135 ms.
NAA = N-acetil aspartato, Cho = colina, Cre = creatina.

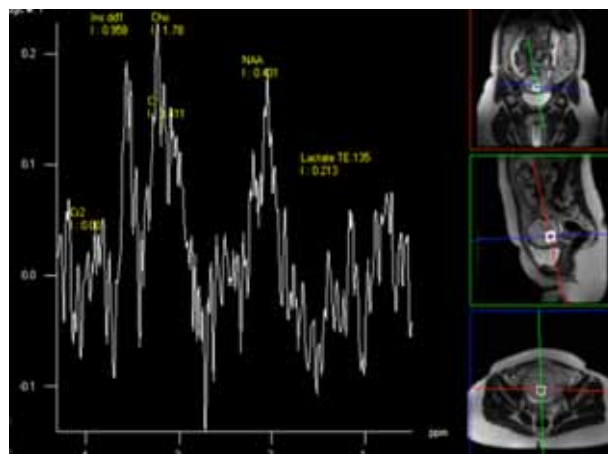


Figura 8. Espectro cerebral de un feto con resistencias arteriales elevadas con 34 semanas de gestación. Univoxel con TE = 30 ms.
NAA = N-acetil aspartato, Cho = colina, Cre = creatina, Ins = mioinositol

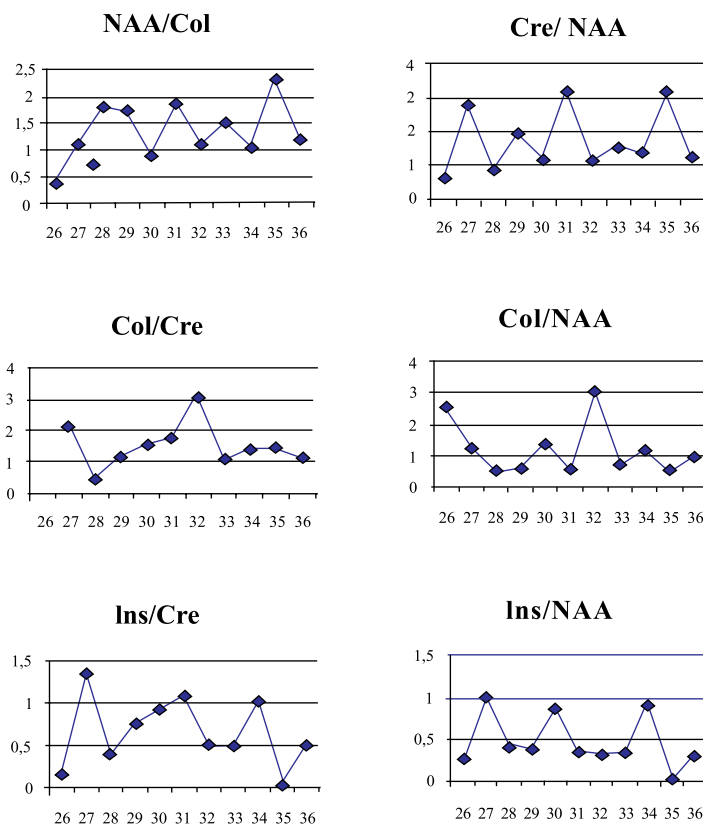


Figura 9. Valor de las relaciones NAA/Col, NAA/Cre, Col/NAA, Col/Cre, Ins/NAA e Ins/Cre para cerebros de fetos con resistencias arteriales elevadas. Cada punto representa la media de los valores obtenidos para cada edad de gestación.
NAA = N-acetil aspartato, Col = colina, Cre = creatina, Ins = mioinositol

UTILIDAD DE LA ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNÉTICA

se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ellas. (Cuadro 4). La diferencia evidente entre ambos grupos es la presencia de lactato en un 69 %

de los espectros cerebrales de los FRAE. La utilidad clínica para cada metabolito determinado a través del test de Fisher se muestra en la Cuadro 5.

Cuadro 4

Significancia de las relaciones de los metabolitos cerebrales por edad gestación entre fetos control y fetos con resistencias arteriales elevadas

Relación Semanas de EG	NAA/Col Valor de t	NAA/Cre Valor de t	Col/NAA Valor de t	Col/Cre Valor de t	INS/NAA Valor de t	Ins/Cre Valor de t
26-27	0,93*	0,81*	1,12*	1,74*	0,89*	0,06*
28-29	0,16*	0,81*	0,02*	0,28*	1,96**	1,29*
30-31	0,32*	1,43*	0,43*	0,79*	0,85*	1,10*
32-33	0,90*	0,30*	0,53*	0,12*	1,36*	1,63*
34-36	0,22*	0,26*	0,005*	0,51*	1,04*	0,25*

*P> 0,05

**P< 0,05

NAA = N-acetil aspartato, Col = colina, Cre = creatina, Ins = mioinositol
EG = Edad de gestación

Cuadro 5

Test de Fisher: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para las diferentes relaciones calculadas

	NAA/Col	NAA/Cre	Col/NAA	Col/Cre	Ins/NAA	Ins/Cre
Sensibilidad	13 %	6,66 %	0 %	0 %	38,46 %	33 %
Especificidad	85,71 %	85,70 %	85 %	85 %	100 %	71 %
Valor predictivo positivo	66,66 %	50 %	0 %	0 %	100 %	71 %
Valor predictivo negativo	31,57 %	30 %	28,57 %	28,57 %	52,90 %	33 %

NAA = N-acetil aspartato, Col = colina, Cre = creatina, Ins = mioinositol

DISCUSIÓN

El objetivo de los avances de la ciencia y la tecnología en la vigilancia de la vida intrauterina es detectar y disminuir a tiempo factores que influyan en la morbilidad y mortalidad fetal. Si bien se ha logrado reducir la mortalidad fetal con pruebas de valoración de bienestar fetal de rutina, la morbilidad no se ha logrado reducir de manera significativa. En este trabajo se utilizaron tres técnicas inocuas, no invasivas para determinar la salud del feto en el tercer trimestre de embarazo: La evaluación hemodinámica con ED, la IRM y la ERMH. El ED

es la técnica que se aplica regularmente. La IRM y la ERMH en fetos se realiza muy poco en Venezuela y solo cuando se conoce, por otros métodos, de una alteración anatómica, morfológica o bioquímica. Para aplicar estas dos técnicas se necesita de centros especializados.

El ED informa cómo la sangre, la cual lleva los nutrientes y el oxígeno, fluye de la madre al feto por el cordón umbilical. Elevadas resistencias arteriales umbilicales disminuyen el flujo, lo que trae como consecuencia un menor desarrollo del feto e inclusive

su muerte si las resistencias son muy altas. Igualmente, el desarrollo del cerebro puede retardarse por elevadas resistencias en la arteria cerebral media (ACM). Elevadas resistencias arteriales afectan el bienestar fetal por ello es importante utilizar la técnica en las pruebas prenatales. Ortega y col. (24) fueron los primeros en publicar datos sobre ED en Venezuela y desde entonces se utiliza en los hospitales y clínicas privadas.

Los índices s/d de las resistencias arteriales umbilicales obtenidas en FC se encontraron entre 2,0 y 3,0 y de la ACM entre 3 y 5. Estos valores representan los valores medios normales para un grupo de la población venezolana los cuales son ligeramente mayores que los reportados como valores internacionales normales (21-23). Los índices s/d de las resistencias arteriales umbilicales obtenidas en los tres niveles en los FRAE (entre 3,32 y 6,67) fueron superiores que en los FC (Cuadros 1 y 2). Los índices s/d de ACM, la frecuencia cardíaca y los tiempos de aceleración y eyección de las válvulas fueron semejantes en ambos grupos (FC y FRAE). El análisis estadístico indica que solo el índice s/d obtenido en las resistencias arteriales umbilicales presentaron diferencia significativa entre los dos grupos, en todas las edades de gestación. El índice s/d para arterias umbilicales presentó una eficacia muy alta en la detección y seguimiento de los embarazos de alto riesgo. No se observó diferencia significativa en los otros parámetros medidos: ACM, frecuencia cardíaca, los tiempos de aceleración y eyección.

Las imágenes por RM permitieron estudiar la morfo-anatomía de los fetos ya que para este estudio se requería de fetos sin anomalías estructurales; las variables debían ser solamente las resistencias arteriales y los metabolitos detectados por ERMH. Por lo tanto, los fetos incluidos en este estudio presentaron una morfo-anatomía sin alteraciones.

El avance tecnológico de la resonancia magnética permitió el desarrollo de la espectroscopía por RM clínica (5,25) ya que permite evaluar el estado bioquímico del cerebro mediante la detección de los diversos metabolitos. Los primeros estudios cerebrales en sujetos vivos se realizaron en adultos, luego en niños y no es hasta 1994 cuando se publica una investigación en fetos humanos (14). Anteriormente, en 1989, se publicó un trabajo en fetos vivos de ratones (26).

Antes de realizarse estudios de fetos en útero, varios grupos de trabajo publicaron sus resultados de ERMH en neonatos prematuros sanos y extrapolaron sus resultados a fetos de la misma edad de gestación

(27-29). Según varios autores (15,30) estos datos no reflejan en su totalidad el comportamiento de los fetos en útero; un aspecto importante es que los neonatos prematuros presentaron valores de Lac no identificados en fetos sanos. Varios FRAE de este estudio nacieron prematuramente pero no se realizó la ERMH ya que el proyecto no incluía neonatos. Sin embargo, la señal de Lac se aprecia en la ERMH realizada a 11 de los 16 fetos.

Las embarazadas que colaboraron en este estudio no fueron sedadas por ello la movilidad del feto fue un factor de disturbio en muchos espectros, sobre todo en los fetos de menor edad de gestación y en los que presentaron posición podálica. A pesar de este factor pocos estudios fueron eliminados por esta causa ya que en la mayoría el cociente señal/ruido fue suficiente para un resultado confiable.

Kok y col. (12) en un trabajo realizado con fetos sanos de 30 a 40 semanas de gestación reportan aumento del NAA y disminución de la Col con la edad de gestación lo cual está en concordancia con nuestras observaciones. Kok y col. (12) reportan, al igual que en este trabajo, aumento de la relación NAA/Cr y disminución de Col/Cre con el desarrollo fetal. No observaron cambios en el Ins ni en la relación Ins/Cre; en los FC de esta investigación se observó disminución del Ins y de la relación Ins/Cre. También sugieren que la síntesis del NAA se inicia a comienzos del tercer trimestre; en el presente estudio se analizó el comportamiento de los metabolitos cerebrales en fetos con menor edad de gestación (de 26 a 36 semanas) ya que estudios posteriores (15) indican que la síntesis de NAA comienza a partir de las 20 semanas. Girard y col. (15) reportan aumento de NAA y disminución de Col e Ins con la edad de gestación. Ellos utilizaron fetos de menor edad de gestación que los citados anteriormente (22 a 39 semanas de gestación). Los FC de nuestro estudio presentaron el mismo comportamiento de los metabolitos que lo reportado por estos autores (15).

Las relaciones calculadas en este trabajo para FC presentaron la misma tendencia que lo reportado en otras publicaciones (12-15,31,33), las relaciones NAA/Cre y NAA/Col tienden a aumentar y las relaciones Col/NAA y Ins/Cre tienden a disminuir con la edad de gestación y no se observa la señal de Lac. El comportamiento de estas relaciones se propone como reflejo de la maduración del cerebro fetal.

Se ha demostrado que la ERMH puede utilizarse para el estudio de fetos sin ningún riesgo para ellos. En un estudio con treinta y cinco niños entre 1 y 3 años y nueve entre 8 y 9 años, los cuales en su tercer trimestre

de su etapa fetal sirvieron para determinar patrones normales de metabolitos de ERMH se les realizaron pruebas neurológicas, auditivas y visuales. Todos los resultados se encontraron dentro de los límites normales, ningún efecto adverso fue observado (34).

El factor resaltante en los FRAE es la presencia de Lac en los espectros de 11 de los 16 fetos estudiados (69 %). Al igual que en este trabajo otros estudios han reportado la presencia de Lac en fetos sometidos a diferentes estrés (16-20,30,35). Para citar algunos, Azpurua y col. (17) reportaron Lac en el espectro cerebral de un feto de 25 semanas de gestación con hipercoagulación, flujo diastólico ausente en el cordón umbilical y restricción de crecimiento. Alvarado y col. (35) reportaron Lac en seis fetos de alto riesgo de 30 a 31 semanas de gestación, a la madre se le administró verapamin por 4 semanas y se repitió la ERMH, la señal de Lac se redujo o desapareció. Limperopopus y col. (19) en un estudio en fetos con problemas cardíacos señalan que los espectros cerebrales presentaron Lac y Wolfberg y col. (20) reportaron un elevado nivel de Lac en un feto con gastrosquisis. En estudios experimentales con fetos de corderos sometidos a hipoxia (36,37) también se identificó la señal de Lac; la señal no fue observada en los fetos controles.

El lactato es un indicador de hipoxia, principal causa de daño y muerte intrauterina. La asfixia perinatal es un factor determinante en el desarrollo neurológico. La magnitud del daño y sus consecuencias son difíciles de precisar. La presencia de Lac en el espectro indica que las células cerebrales están desviando su metabolismo energético a la vía anaeróbica cuyo producto final es el Lac. La glucosa que llega a las células cerebrales debe metabolizarse vía aeróbica, la cual produce un mayor número de ATP por molécula de glucosa (entre 30 a 38 ATP) que la glucólisis anaeróbica (solo 2 ATP). La ERMH es de gran utilidad para diagnosticar una posible deficiencia de oxigenación o alteración metabólica cerebral en fetos con deficiencias en su desarrollo. Charles-Eduards y col. (38) reportan un protocolo para detectar y cuantificar el nivel de lactato en cerebro de fetos en alto riesgo. Ellos utilizaron un TE largo (288 ms) para evitar la supresión de la señal de Lac por interferencia espacial y TE corto para determinar la contaminación por Lip.

Las relaciones de los metabolitos para los FRAE presentaron mucha variabilidad. Solo se observa una ligera tendencia de la relación NAA/Col a aumentar con la edad fetal. Debido a la variabilidad no se pudo conformar un patrón bioquímico para el desarrollo de estos fetos. La razón fundamentalmente de esta

variabilidad se debe probablemente a que el estudio se realizó con diferentes fetos y la muestra fue muy pequeña. Lo ideal es monitorear un mismo feto dos o tres veces durante el tercer trimestre de desarrollo y evaluar los resultados individualmente ya que cada uno representa una entidad diferente.

Al comparar los resultados de las relaciones de los FRAE con los publicados por otros autores se observa que Alvarado y col. (16) sí obtuvieron diferencia entre su grupo control y el experimental. Ellos reportaron disminución de las relaciones NAA/Col y NAA/Col+Cre en seis fetos entre 32 y 38 semanas de gestación con elevadas resistencias a nivel de la arteria cerebral media comparado sus seis fetos controles y no reportaron variabilidad en sus datos como la obtenida en esta investigación. Los FRAE del presente trabajo no presentaron altas resistencias en ACM, probablemente esa sea la causa de la diferencia con los resultados de Alvarado y col. (16). Estos autores sugieren que la combinación de ED y ERMH puede predecir daño neurológico en fetos de alto riesgo. Azpurua y col. (17) reportaron que el valor de la relación NAA/Col+Cre fue menor en el feto de crecimiento restringido que el de fetos controles. Limperopopus y col. (19) en el estudio en fetos con problemas cardíacos señalan que la relación NAA/Col, a pesar que aumentó con la edad de gestación, la tasa de aumento fue menor que los controles. Niños recién nacidos con esta patología presentan cerebros poco desarrollados en cuanto a su tamaño, función y estructura lo que muchas veces produce su muerte por ello la importancia de ERMH para el estudio cerebral de estos fetos y de los que se sospeche cualquier problema que afecte su normal crecimiento y desarrollo.

Los valores de las relaciones de los dos grupos, FC y FRAE, se analizaron estadísticamente a través de la media y desviación estándar y no se encontró diferencia significativa entre ellas. No se pudo definir un patrón para diferenciar el comportamiento bioquímico entre los dos grupos fetales. En los FC las relaciones NAA/Col y NAA/Cre tienden a aumentar con la edad fetal y las relaciones Col/NAA, Col/Cre e Ins/Cre de disminuir. Si se estudia un feto con la ERMH estas deben ser las tendencias de las relaciones. En los FRAE los resultados presentaron mucha variabilidad. Las resistencias arteriales en la ACM fueron similares en los dos grupos, probablemente por esta razón no se encontraron diferencias significativas en las relaciones entre los dos grupos.

CONCLUSIÓN

La ERMH tiene el potencial de evaluar el estatus metabólico cerebral fetal y permite diagnosticar el estrés antes de que cambios irreversibles ocurran. Esta investigación representa una contribución al control prenatal ya que demuestra que la deficiencia en la oxigenación del feto puede ser detectada por la ERMH. Muchos problemas pueden solventarse en edades tempranas de desarrollo fetal, la cual es, después de la embrionaria, la etapa más crítica en la formación global del individuo.

Dos aspectos son importantes: 1. Se puede monitorear el desarrollo fetal por el aumento progresivo de la señal de NAA y la disminución de las señales de Col e Ins y 2. La presencia de Lac en el espectro, el cual es indicativo de hipoxia, puede predecir un futuro daño neurológico que podría ser solventado con un tratamiento adecuado.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer:

- A FONACIT por el otorgamiento de los fondos para realizar la investigación.

- A los técnicos del Instituto de Resonancia Magnética La Florida: Francisco Paceta, Ana María Guitian, Nelson Isava, José Andrés Guitian por su colaboración en la adquisición de las imágenes y los espectros para los estudios de IRM y ERMH.

- Al Dr. Francisco C. Herrera por la corrección del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Arduini D, Rizzo G. Prediction of fetal outcome in small for gestational age fetuses: Comparison of Doppler measurements obtained from different fetal vessels. *J Perinat Med.* 1992;20:29-38.
2. Kurmanavicius J, Florio I, Wisser J. Reference resistances indices of the umbilical fetal middle cerebral and uterine arteries at 24-42 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10:112-120.
3. Girard N, Raybaud Ch, Gambarelli, D, Figarella-Branger D. Fetal brain MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2001;9:19-56.
4. Levine D, Barnes PD. Cortical maturation in normal and abnormal fetuses as assessed with prenatal MR Imaging. *Radiology.* 1999;210:751-758.
5. Danielsen ER, Ross BD. Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases. Inc. Nueva York, Basel: Marcel Dekker, editor. 1999.
6. Norfray JF, Tomita T, Byrd S, Ross B, Berger P, Miller R. Clinical impact of MR spectroscopy when MR imaging is indeterminate for pediatric brain tumors. *Am J Roentgenol.* 1999;173:119-125.
7. Tzika AA, Vajapeyam S, Barnes PD. Multivoxel proton MR spectroscopy and hemodynamic MR imaging of childhood brain tumors: Preliminary observations. *Am J Neuroradiol.* 1997;18:203-218.
8. Kreis R, Farrow N, Ross BD. Localized 1-H NMR spectroscopy in patients with chronic hepatic encephalopathy analysis of changes in cerebral glutamine, choline and inositols. *NMR Biomed.* 1991;4:109-116.
9. Dubowitz DJ, Bluml S, Arcinue E, Dietrich RB. MR of hypoxic encephalopathy in children after near drowning: Correlation with quantitative proton MR spectroscopy and clinical outcome. *Am J Neuroradiol.* 1998;19:1617-1627.
10. Kreis R, Arcinue E, Ernst T, Shonk T, Flores R, Ross B. Hypoxic encephalopathy after near-drowning studied by quantitative ¹H-Magnetic resonance spectroscopy. *J Clin Invest.* 1996;97:1-13.
11. Cecil KM. MR spectroscopy of metabolic disorders. *Neuroimaging Clin N Am.* 2006;16:87-116.
12. Kok RD, van den Bergh AJ, Heerschap A. Metabolic information from the human fetal brain obtained with proton magnetic resonance spectroscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:1011-1015.
13. Kok RD, van den Berg PP, van den Bergh AJ, Nijland R, Heerschap A. Maturation of the human fetal brain as observed by ¹HMR spectroscopy. *Magn Reson Med.* 2002;48:611-616.
14. Heerschap A, van den Berg PP. Proton magnetic resonance spectroscopy of human fetal brain. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:1150-1151.
15. Girard N, Confort S, Viola A, Le Fur Y, Viout P, Chaumoitre K, et al. Assessment of normal fetal brain maturation in utero by proton magnetic resonance. *Magnet Res Med.* 2006;56:768-775.
16. Alvarado A, Ortega R, Mayobre F, Itriago S, Hernandez N, Itriago P. ¹H Magnetic resonance spectroscopy and Doppler ultrasound (US) on the brains of human fetuses in high-risk pregnancies. *Radiology.* 2000;217(Suppl):464.
17. Azpúrua H, Alvarado A, Mayobre F, Salom T, Copel JA, Guevara-Zuloaga F. Metabolic assessment of the brain using proton magnetic resonance spectroscopy in a growth restricted human fetus. *Am J Perinatol.* 2008;25:305-309.
18. van Rijn AMR, Groenendaal F, Stoutenbeek P, van der Grond J. Lactate in the foetal brain: Detection and implications. *Acta Paediatr.* 2004;93:937-940.
19. Limperopoulos C, Tworetzky W, McElhinney D, Newburger J, Brown D, Robertson R, et al. Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease. *Circulation.* 2010;121:26-33.
20. Wolfberg AJ, Robinson JN, Mulkern R, Rybicki F, Du Plessis AJ. Identification of fetal cerebral lactate using magnetic resonance spectroscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;196:e9-11.

21. Arduini D. Normal values of pulsatility Index from fetal vessels: A cross-sectional study on 1556 healthy fetuss. *J Perinat Med.* 1990;18:165-172.
22. Alfirevicz, NJ. Doppler ultrasonography in high risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:1379-1387.
23. Divon M, Ferber A. Doppler evaluation of fetus. *Clinical Obstet Gynecol.* 2002:1015-1025.
24. Ortega R, Clarenbaux J, Guevara F, Briceño R, Ortega JP, Weisinger K. Circulación materno fetal en gestaciones de alto riesgo. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1992;52:27-33.
25. Mayobre F. Principios básicos de la espectroscopía por resonancia magnética (ERM). En: Comisión de Estudios Interdisciplinarios Publicaciones, Universidad Central de Venezuela. Seminario Física Médica, Bioingeniería y Neurociencia. 2006;24:93-147.
26. Nakada T, Kwee IL, Suzuki N, Houkin K. Intrauterine fetal brain NMR spectroscopy: ¹H and ³¹P studies in rats. *Magn Reson Med.* 1989;12:172-180.
27. Ross B, Bluml S. Magnetic resonance spectroscopy of the human brain. *Anat Rec.* 2001;265:54-84.
28. Viola A, Chabrol B, Nicoli F, Confort-Gouny S, Viout P, Cozzone PJ. Magnetic resonance spectroscopy study of glycine pathways in nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Res.* 2002;52:292-300.
29. Toft PB, Leth H, Lou HC, Pryds O, Henriksen O. Metabolic concentrations in the developing brain estimated with proton MR spectroscopy. *J Magn Reson Imaging.* 1994;4:674-680.
30. Girard N, Fogliarini C, Viola A, Confort-Gouny S, Fur YL, Viout P, et al. MRS of normal and impaired fetal brain development. *Eur J Radiol.* 2006;57:217-225.
31. Heerschap A, Kok RD, van den Berg PP. Antenatal proton MR spectroscopy of human fetal brain in vivo. *Childs Nerv Syst.* 2003; 19: 418-421.
32. Brighina E, Bresolin N, Pardi G, Rango M. Human fetal brain chemistry as detected by proton magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Neurol.* 2009;40:327-342.
33. Pugash D, Krssak M, Kuleman V, Prayer D. Magnetic resonance spectroscopy of the fetal brain. *Prenat Diagn.* 2009;29:439-441.
34. Kok R, de Vries M, Heerschap A, van den Berg P. Absence of harmful effects of magnetic resonance exposure at 1.5 T in uterus during the third trimester of pregnancy: A follow-up study. *Magn Reson Imaging.* 2004;22:851-854.
35. Alvarado A, Ortega R, Mayobre F, Hernandez N, Martin M, Guevara F, et al. Effect of verapamil administration on human brain fetuses in high risk pregnancy after lactate detection by ¹H Magnetic Resonance Spectroscopy (¹HMRS). *Proc Intl Soc Mag Reson Med.* 2002:1141.
36. van Cappellen van Walsum AM, Heerschap A, Nijhuis J, Oeseburg B, Jongsma H. Proton magnetic resonance spectroscopy of fetal lamb brain during hypoxia. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:756-757.
37. van Cappellen van Walsum AM, Heerschap A, Nijhuis J, Oeseburg B, Jongsma H. Hypoxia, the subsequent systemic metabolic acidosis, and their relationship with cerebral metabolite concentrations: An in vivo study in fetal lambs with proton magnetic resonance spectroscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:1537-1545.
38. Charles-Eduards GD, Jan W, To M, Maxell D, Keevil SF, Robinson R. Non-invasive detection and quantification of fetal brain lactate in utero by MRS. *Prenat Diagn.* 2010;30:260-266.



FUNDASOG DE VENEZUELA

Brazo educativo e informativo de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela

Informa a los Miembros Afiliados de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, que las próximas pruebas de conocimiento de la especialidad para optar a la categoría de Miembro Titular, se realizarán en el marco de la:

- **XXV Jornada Nacional de Obstetricia y Ginecología**, que se llevará a cabo del 6 al 8 de octubre de 2011, en el Lagunamar Hotel Resort en la ciudad de Pampatar, Estado Nueva Esparta

Características del examen:

1. Prueba escrita.
2. Un total de 100 preguntas de selección simple, 50 de Obstetricia y 50 de Ginecología.
3. Puntuación mínima para aprobación: 15/20 puntos.

Información:

Sede de la SOGV y FUNDASOG de Venezuela, Maternidad Concepción Palacios, Avenida San Martín, Caracas.

Tele-Fax: +58-212-451.08.95