

Síndrome de respuesta inflamatoria fetal: aproximación ultrasonográfica

*Jeiv Gómez Marín¹, Carlos Cabrera Lozada², Alexandra Rivero Fraute³,
Yeyderli Robayo Rodríguez⁴, Carla Lozada⁵, Pedro Faneite Antique⁶*

DOI: <https://doi.org/10.59542/CRANM.2023. XXIX.9>

ORCID: 0000-0003-4833-5160¹

ORCID: 0000-0002-3133-5183²

ORCID: 0000-0003-3171-6100³

ORCID: 0009-0000-0293-0648⁴

ORCID: 0000-0002-1136-7364⁵

ORCID: 0000-0003-1924-7663⁶

¹M.Sc. en bioética, especialista en obstetricia y ginecología, medicina materno fetal. Coordinador de investigación del programa de especialización en medicina materno fetal. Universidad Central de Venezuela.

²MD.PhD. Especialista en obstetricia y ginecología. Director fundador emérito del programa de especialización en medicina materno fetal. Universidad Central de Venezuela. Miembro Correspondiente Nacional puesto 16 de la Academia Nacional de Medicina.

³Especialista en obstetricia y ginecología, perinatología. Directora del programa de especialización en medicina materno fetal.

⁴Especialista en obstetricia y ginecología. Residente del programa de especialización en medicina materno fetal. Universidad Central de Venezuela.

⁵Especialista en medicina interna. Profesora asociada de la Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Docente asistencial del programa de especialización en medicina materno fetal. Universidad Central de Venezuela.

⁶MD.PhD. Especialista en obstetricia y ginecología. Individuo de Número de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela. Profesor Titular. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Director fundador del programa de especialización de Perinatología, Hospital Dr. Adolfo Prince Lara, Puerto Cabello, Universidad de Carabobo.

RESUMEN

El síndrome de respuesta inflamatoria fetal (FIRS) es una condición caracterizada por presencia de una respuesta inflamatoria sistémica con compromiso multiorgánico, frecuentemente resultado de la activación de la respuesta inmune innata, en ausencia de evidencia de infección intraamniótica. Está relacionado con alteración de la programación fetal y aumento del riesgo de resultados perinatales adversos, incluyendo alteraciones del neurodesarrollo. Su diagnóstico convencional ha sido mediante amniocentesis o cordocentesis prenatalmente y el estudio histopatológico placentario postnatal. Se realizó revisión narrativa de la literatura encontrando que se han descrito marcadores ultrasonográficos de utilidad clínica en la detección del feto en riesgo de FIRS en corazón, timo, bazo, glándulas suprarrenales y riñones. Particularmente, aquellos marcadores realizables en ecografía bidimensional y *doppler* permitirían instaurar una metodología práctica para los residentes en formación y los especialistas en obstetricia y ginecología, medicina materno fetal y perinatología. Es necesario realizar investigación clínica nacional en relación a la aproximación ultrasonográfica del feto en riesgo de FIRS.

Palabras clave: Síndrome de respuesta inflamatoria fetal, aproximación, marcadores, ultrasonido.

SUMMARY

The fetal inflammatory response syndrome (FIRS) is a condition characterized by presence of a systemic inflammatory response with a multi-organ involvement, frequently as result of innate immune response activation, in absence of evidence of intra-amniotic infection. It is related to fetal programming alterations and increase of adverse perinatal outcomes, including neurodevelopment disorders. Prenatal diagnosis testing for FIRS has been conventionally performed by amniocentesis or cordocentesis, and postnatal diagnosis by placental histopathological study. A narrative review of literature was performed

with findings of research on fetal heart, thymus, spleen, adrenal glands and kidney ultrasound markers with clinical utility on detection of the fetus at risk for FIRS. Particularly, those markers obtained by two-dimensional and doppler ultrasound would allow to set up a practical methodology for residents in training and specialists on obstetrics and gynecology, maternal fetal medicine and perinatology. It is necessary to perform national clinical research related to an ultrasonographic approach of the fetus at risk for FIRS.

Key words: Fetal inflammatory response síndrome, approach, ultrasound, markers.

INTRODUCCIÓN

El feto humano puede producir una respuesta inflamatoria cuando está expuesto a invasión microbiana con bacterias, virus, hongos, parásitos o estímulos no infecciosos (1-3). Dicha respuesta inflamatoria puede limitarse a un órgano o volverse sistémica cuando los mediadores inflamatorios entran a la circulación sanguínea. El término “síndrome de respuesta inflamatoria fetal” (FIRS por sus siglas en inglés) fue acuñado por Romero y col., (4) en 1998, mientras estudiaban el rol de la infección intraamniótica en la rotura prematura de membranas (RPM) y el parto pretérmino (PP), para describir una condición caracterizada por evidencia de una respuesta inflamatoria sistémica con compromiso multiorgánico, frecuentemente resultado de la activación de la respuesta inmune innata, en ausencia de evidencia de infección intraamniótica (1,4).

El FIRS es equivalente al síndrome de respuesta inflamatoria sistémico materno (SIRS por sus siglas en inglés), el cual se describió originalmente en pacientes con manifestaciones clínicas de sepsis en pacientes sin infección que resultaron de un proceso inflamatorio sistémico, como por ejemplo en caso de trauma, quemaduras, pancreatitis, isquemia, lesión inmunomediada (1,5). En relación con el SIRS también se describió el síndrome de falla multiorgánica, para

referirse a la alteración funcional de múltiples órganos en pacientes con enfermedad aguda (1,5).

El término FIRS se definió operativamente para diagnóstico por pruebas de laboratorio como una elevación de la concentración plasmática fetal de la interleuquina 6 (IL-6) por encima de valores de 11 pg/mL, mientras que a nivel histológico el criterio diagnóstico viene dado por la presencia de hallazgos de funisitis y corioamnionitis aguda. La IL-6, glucoproteína secretada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos, como parte de la hiperrespuesta inflamatoria, con respuesta disminuida de las células T descrita en la literatura tanto en sepsis materna y neonatal, así como en SIRS y FIRS, con términos como “tormenta de citoquinas”, “síndrome de liberación de citoquinas”, “síndrome hemofagocítico” o “síndrome de activación macrófago-like”.

La IL-6 se mide tanto en líquido amniótico como en sangre de cordón umbilical, a diferencia de otros marcadores como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleuquina 1 beta (IL-1 β), interleuquina 8 (IL-8), el receptor soluble activado de la interleuquina 2 (sIL-2Ra), el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), el interferón gamma (IFN- γ) o la proteína atrayente de monocitos 1 (MCP-1), que no se detectaban consistentemente en sangre periférica con las pruebas de laboratorio disponibles para el momento en que se describió el FIRS inicialmente. Se han descrito cambios fisiopatológicos ocasionados por el FIRS en el sistema hematopoyético, timo, sistema nervioso central (SNC), corazón, pulmones, hígado, bazo, glándulas suprarrenales, riñones, tiroides, intestino, ojos, oídos y piel (1).

Adicionalmente, la IL-6 es un mediador mayor de la fase aguda en respuesta a la infección o el daño tisular, por ejemplo, induce la producción de proteína C reactiva (PCR), reactante de fase aguda ampliamente utilizado para detectar la inflamación sistémica (1-5). La PCR, sintetizada a nivel hepática en respuesta a aumento de la IL-6, es detectable a partir del rango de 0,5-10 mg/mL en las pruebas disponibles actualmente, las cuáles se pueden realizar de sangre de cordón umbilical, sin requerir venopunción del neonato, bien sea por

enzimoinmunoanálisis de absorción (ELISA), inmunoturbidimetría o pruebas nefelométricas basadas en anticuerpos (1).

A mayores valores de IL-6 y PCR se han correlacionado con etapas más graves de funisitis y la vasculitis coriónica asociada a la corioamnitis aguda histológica en ausencia de infección, así como tendencia a mayor gravedad en la sepsis neonatal (1). La funisitis se caracteriza por la presencia de neutrófilos fetales en la pared de la vena umbilical (etapa 1 o flebitis umbilical), presencia de dichos neutrófilos en una o ambas arterias umbilicales (etapa 2 o arteritis umbilical) con o sin invasión de la gelatina de Wharton. Cuando la funisitis es necrotizante (etapa 3 o funisitis necrotizante) se distingue por la presencia de neutrófilos fetales o detritus celular en un anillo concéntrico alrededor de al menos uno de los vasos umbilicales (1).

La correlación de la PCR y la IL-6 en el diagnóstico de infección intraamniótica tiene sensibilidad de 52 % y 57 % con especificidad de 76 y 73 %, sepsis neonatal con sensibilidad de 82 % en ambos marcadores y especificidad de 74 % y 69 % en infección intramniótica, funisitis de 62 % y 67 % y especificidad de 83 % y 76 %. A medida que aumentan las concentraciones de la PCR y la IL-6, la respuesta inflamatoria es más grave y la morbimortalidad fetal y neonatal aumenta. El estudio de la eficacia diagnóstica de otros marcadores de respuesta inflamatoria, como la procalcitonina o las metaloproteinasas de matriz (MMP) como la MMP-8, también se ha utilizado ampliamente en el diagnóstico de sepsis neonatal (1,6).

El FIRS presenta una fuerte correlación con el PP y bajo peso al nacer, se ha relacionado hasta en un 39 % de los casos, la RPM en un 50 %. Se ha evidenciado en presencia de FIRS el síndrome de dificultad respiratoria neonatal con un riesgo relativo (RR) aumentado en 2,4 veces, así como en sepsis neonatal (RR 3,1), neumonía (RR 3,1), displasia broncopulmonar (RR 5,9), hemorragia ventricular (RR 4,9), leucomalacia periventricular (RR 3,3), enterocolitis necrotizante (RR 1,2-3,2), muerte neonatal (RR 7,0), con aumento del riesgo de resultados perinatales adversos de parálisis cerebral infantil (RR 7,0) y otras alteraciones del neurodesarrollo (RR de 2,0 a 5,0), incluyendo

trastornos del espectro autista, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, síndrome de Tourette, trastornos neuropsiquiátricos, déficit sensorial (ocular, auditivo) (1,7,8).

Del estudio del transcriptoma y el proteoma relacionado con FIRS, heterogéneo en cuanto a los mediadores relacionados en la respuesta inflamatoria se ha reportado la presencia de dos tipos de FIRS, el tipo I y el tipo II (1). El FIRS tipo I se da en presencia de lesiones histopatológicas agudas como corioamnionitis aguda y funisitis y con aumento de la IL-6 y cuya etiología se relaciona con infección intramniótica/inflamación. El FIRS tipo II, relacionada con una reacción aloinmune de rechazo materno fetal, cuyo impacto a corto, mediano y largo plazo en la vida fetal, neonatal, infantil, adolescente y adulta, se encuentra en investigación, se da en presencia de lesiones histopatológicas crónicas como corioamnionitis crónica, villitis de etiología desconocida, deciduitis crónica y con aumento de una citoquina producida por las células T y los monocitos, la citoquina motivada C-X-C ligando 10 (CXCL-10), también conocida como la proteína 10 inducida por el interferón gamma (IP-10) (1).

La activación inmune materna (MIA por sus siglas en inglés), que no amerita la presencia de hiperrespuesta inflamatoria sistémica que es lo que la diferencia conceptualmente del SIRS, se ha relacionado en la etiología de la hiperrespuesta inflamatoria placentaria y fetal del FIRS tanto tipo I, como tipo II (1, 7-14), con respuesta disminuida de las células T. Entre las entidades que precipitan la secuencia MIA-FIRS y que por ende constituyen factores de riesgo para la aparición del FIRS están los trastornos hipertensivos del embarazo (THE), diabetes gestacional y pregestacional, la infección materna, el asma y las enfermedades inmunomediadas. Por último, pero no menos importante, está descrito la relación de la secuencia MIA-FIRS con el exposoma, definido como todas las exposiciones ambientales a las que el ser humano está sometido desde el nacimiento lo que incluye además de agentes químicos-físicos contaminantes a elementos relacionados al nivel socioeconómico-entorno social y estilo de vida (estrés, sedentarismo, obesidad, desnutrición, salud mental) (1,7-14).

Según la teoría de Barker (1,6,8-10), los efectos nocivos de diferentes estímulos durante los primeros mil días de vida, esto es durante el embarazo (programación fetal) y los primeros dos años de vida extrauterina, pueden modificar el ambiente epigenético del ácido desoxirribonucleico (ADN), a través de procesos de metilación y desmetilación que activan y desactivan genes, que eventualmente pueden ocasionar cambios fenotípicos en el individuo con aumento del riesgo de patologías más tarde en la vida, estableciendo entre sus postulados un origen fetal de enfermedades del adulto, con complicaciones cardiorrespiratorias, endocrinas, metabólicas, así como alteraciones del neurodesarrollo (8-10,13-24).

En lo referente a la programación fetal ocasionada por el FIRS (1,13-24), en que se ha descrito tanto activación de respuesta proinflamatoria con aumento de citoquinas como IL-6, IL-8, TNF- α , sIL-2Ra, CXCL-10/IP-10, GM-CSF, IFN- γ y MCP-1, como activación de la respuesta antiinflamatoria con aumento de la IL-10, lo que explicaría la mejoría aparente de casos con FIRS inicialmente en el período neonatal y la posterior aparición de sepsis neonatal de inicio tardío, similar a las dos etapas de actividad proinflamatoria y posteriormente antiinflamatoria con mayor susceptibilidad a infecciones y falla multiorgánica descritas en el SIRS materno (1). En FIRS está reportada *upregulation* de 296 genes y *downregulation* de 252 genes, lo que explica su papel en el aumento de riesgo de parálisis cerebral infantil y otras alteraciones del neurodesarrollo (1), con lesiones histopatológicas demostradas en FIRS de gliosis, daño axonal y de la sustancia blanca (incluyendo leucomalacia periventricular) producidas por la neuroinflamación, así como potencialmente en complicaciones cardiorrespiratorias, endocrinas, metabólicas (1,11,12).

La gravedad de la patología materna durante el embarazo que provoca la MIA, no se correlaciona con la gravedad del FIRS y SIRS neonatal que se produce como consecuencia de la MIA. Esto se evidenció en la pandemia ocasionada por la enfermedad causada por coronavirus de 2019 (COVID-19), durante la cual el FIRS y el SIRS neonatal ocasionado por la MIA ante la presencia de infección por el

coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) en la madre gestante, se presentó aún en casos de infección asintomática materna por SARS-CoV-2 o casos de afectación leve de COVID-19 (25-27). En casos de COVID-19 durante la gestación, se demostró que la respuesta inflamatoria placentaria y fetal puede variar desde mínimas alteraciones de parámetros de laboratorio sin repercusión clínica, hasta el desarrollo de falla multiorgánica con el consiguiente aumento de la morbimortalidad perinatal (27).

Entre las estrategias reportadas en el manejo del FIRS entre las que están la resolución obstétrica con balance riesgo/beneficio de las complicaciones asociadas con el PP, la antibioticoterapia y la inmunomodulación de la respuesta inflamatoria (1). Entre los fármacos descritos con acción terapéutica sobre el FIRS están la claritromicina, la dexametasona, la indometacina, anticuerpos monoclonales, la N-acetilcisteína y productos derivados de células madres de cordón umbilical como las células mesenquimales.

El estándar de oro para el diagnóstico de FIRS prenatal, está dado por la medición de IL-6 por procedimientos invasivos cordocentesis o amniocentesis (1,5), no exentos de complicaciones, como el PP, la RPM, el desprendimiento prematuro de placenta, el compromiso del bienestar fetal y la muerte perinatal. Por tanto, para poner en práctica las estrategias de manejo del FIRS, el uso prenatal métodos no invasivos, como el ultrasonido o el monitoreo fetal no estresante, se han planteado como una aproximación diagnóstica a esta entidad y con ello mejorar los resultados perinatales y disminuir el impacto sobre la programación fetal y el origen fetal de las enfermedades del adulto (5,13-24).

Por ello, se realizó la presente revisión narrativa con la finalidad de analizar los distintos marcadores ultrasonográficos propuestos para una aproximación diagnóstica de FIRS y su utilidad clínica.

DESARROLLO

Se han descrito hallazgos ultrasonográficos directamente relacionados con la presencia de funisitis y, subsecuentemente, corioamnionitis histológica, criterios histopatológicos posnatales de

diagnóstico de FIRS, como las calcificaciones placentarias y de las paredes de la vena umbilical, engrosamiento heterogéneo de la gelatina de Wharton, con aumento de la ecogenicidad interna heterogénea, como los descritos por Katsura y col. (28) y Wang y col. (29), como una aproximación ultrasonográfica a la relación entre las tres etapas de funisitis y cuya progresión histopatológica tiene una asociación directa con el aumento proporcional de la gravedad de FIRS y la sepsis neonatal, así como con el incremento de marcadores inflamatorios como la IL-6 y la PCR, descrita por Oh y col. (30).

Sin embargo, en la práctica clínica pareciera que la sensibilidad de marcadores ultrasonográficos específicos de las diversas etapas de funisitis y su relación con corioamnionitis histológica es baja para la detección de fetos en riesgo de FIRS, ya que se limitan a reportes de casos aislados (28-30). Por ello, la utilización de marcadores indirectos de FIRS en relación a cambios histopatológicos en placenta y órganos blanco es más plausible que mejore la detección de fetos en riesgo de FIRS (2,3,6,24,31,32).

Se ha descrito el papel del ultrasonido transfontanelar postnatal en el diagnóstico de FIRS. Los hallazgos de estudios neuroimagen postnatales, como el ultrasonido transfontanelar y la resonancia magnética, en fetos con FIRS, PP y RPM, descritos por Goncalves, Cornejo y Towbin (32) son inespecíficos, entre los que destacan los cambios de ecogenicidad cerebrales especialmente en la sustancia blanca y lesiones quísticas relacionadas con la leucomalacia periventricular, la hemorragia ventricular y parenquimatosa, la ventriculomegalia, y las calcificaciones corticales. Dichos hallazgos se superponen a otras entidades que afectan el SNC neonatal como encefalopatía hipóxica-isquémica (EHI), las enfermedades metabólicas y las infecciones de SNC, particularmente en casos con ausencia de evento centinela causante de asfisia perinatal. La resonancia magnética tiene mayor sensibilidad y especificidad que el ultrasonido transfontanelar en la detección de daños de la sustancia blanca y hemorragias.

Por ello, Goncalves, Cornejo y Towbin (32) concluyen que, en presencia de hallazgos inespecíficos, el FIRS debe ser la primera

opción a considerar en PP con o sin RPM, así como debe considerarse en los diagnósticos diferenciales en neonatos a término en que no estén presentes las características más comunes de la EHI y otras entidades como las enfermedades metabólicas y las infecciones de SNC. Por ende, además de considerar el estudio histopatológico placentario y el uso de marcadores inflamatorios como la IL-6, la PCR y la procalcitonina postnatales, es necesaria la investigación clínica e implementación basada en la evidencia de marcadores ultrasonográficos prenatales para el diagnóstico de FIRS. Entre los órganos en los que se han descrito marcadores ultrasonográficos de FIRS tenemos, corazón, timo, bazo, glándulas suprarrenales y riñones (2,3,6,24,31).

En hígado fetal y placenta a la fecha no se han descrito estudios con hallazgos significativos de marcadores ultrasonográficos de FIRS (31), si bien se ha sugerido que pudiera ser de utilidad investigar la utilidad clínica de evaluar un potencial aumento del índice de pulsatilidad en *doppler* de vasos sistema portal y la utilización de nomogramas de longitud hepática en relación a hepatomegalia, está en etapa de investigación la aplicación de la resonancia magnética placentaria en imágenes en T2 para caracterizar potencialmente patrones característicos de corioamnionitis histológica que puedan asociarse a diagnóstico prenatal de esta entidad. En Venezuela, Cegarra, Aular y Rivero, realizaron un nomograma por percentiles del lóbulo hepático derecho fetal (33).

Es de destacar que en Venezuela, al realizar revisión de literatura en obstetricia y ginecología, medicina materno fetal (MMF) y perinatología (34-37) no se encontraron artículos de investigación en el país con descripción de marcadores ultrasonográficos en directa relación al FIRS, en los archivos del programa de especialización en MMF, de la Universidad Central de Venezuela (UCV) (34,35) con sede en la Maternidad “Concepción Palacios” (MCP), en la Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela (ROGV) (36), órgano divulgativo de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela (SOGV), la Revista Venezolana de Ultrasonido en Medicina (RVUM) (37), órgano divulgativo de la Sociedad Venezolana de Ultrasonido en Medicina

(AVUM) y la Revista Latinoamericana de Perinatología (Rev Latin Perinat), órgano divulgativo de la Federación Latinoamericana de Asociaciones de Medicina Perinatal (FLAMP), cuyo editor el Dr. Dalton Ávila Gamboa, de Ecuador, es docente asistencial por la FLAMP del programa de especialización en MMF-UCV con sede en la MCP(34,35).

Corazón

Varios parámetros se han propuesto en la literatura para el estudio de la función cardíaca del feto afectado por FIRS (2,3,6,24,38-53):

Cociente E/A (2,3,6,38-44), un marcador ampliamente utilizado para la evaluación de la función diastólica ventricular. Se calcula posterior a la insonación *doppler* de las válvulas aurículoventriculares en un corte axial de la vista apical de las cuatro cámaras de corazón fetal, dividiendo la velocidad pico de la onda E que refleja el llenado ventricular temprano, por la onda A que refleja el llenado ventricular tardío dado por los cambios en la velocidad sanguínea durante la contracción atrial (Figura 1).

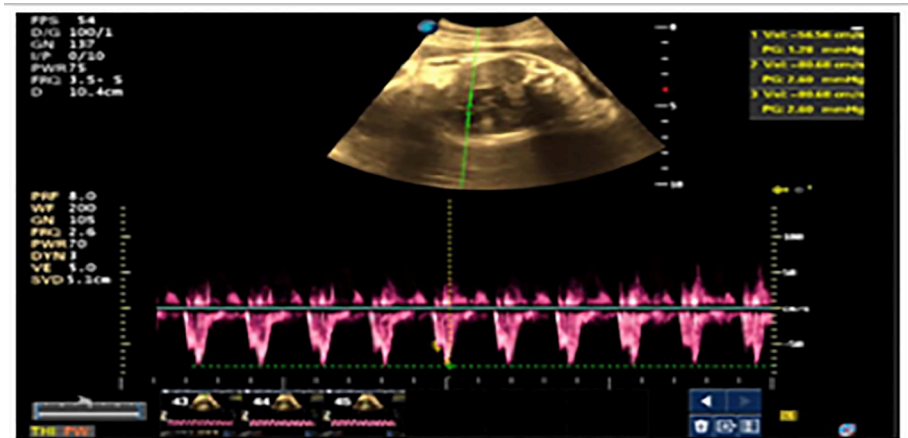


Figura 1. Cociente E/A.

Integral velocidad/tiempo (IVT) (6, 41), que es una medida del área bajo la curva de la onda E y A y que se utiliza para estudiar el flujo sanguíneo durante el llenado ventricular temprano y tardío (41).

Índice Tei (6,45-52), un método que fue propuesto para la evaluación global diastólica y sistólica de la función cardíaca, sin embargo, hoy se sabe que es de función ventricular izquierda, principalmente sistólica (38). Posterior a la insonación simultánea mitroaórtica en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, que se puede obtener en un corte axial tanto de vista apical como subcostal de corazón fetal. Se obtiene mediante la sumatoria del tiempo de contracción isovolumétrica y el tiempo de relajación isovolumétrica, cuyo resultado se divide por el tiempo de eyección (Figura 2).

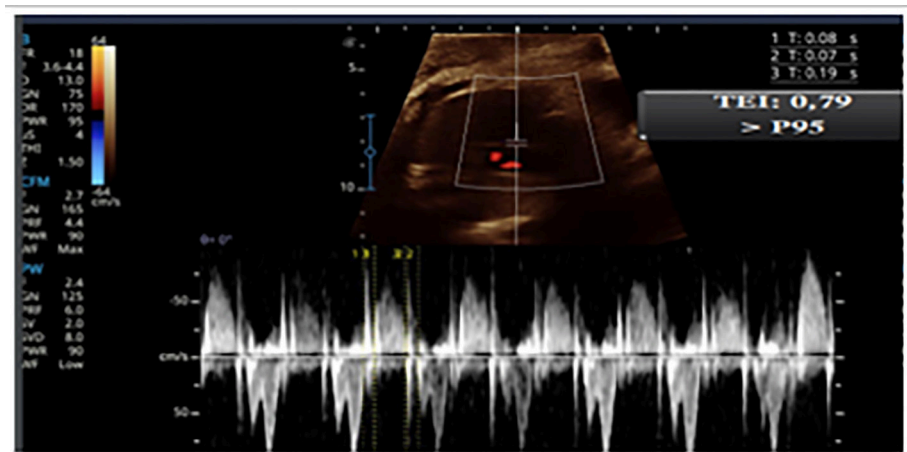


Figura 2. Índice Tei.

Deformación miocárdica (*strain*) (6,53,54), mediante *doppler* tisular en un corte axial de la vista apical de cuatro cámaras de corazón

fetal utilizando un *software* especial y la tecnología de ecocardiografía con *speckle tracking*, con la colocación de marcadores intracavitarios en ambos ventrículos, se realiza medición de la velocidad de movimiento de la pared miocárdica y la magnitud de la deformación miocárdica.

Tasa de deformación miocárdica (*strain rate*) (6,53,54), mediante *doppler* tisular en un corte axial de la vista apical de cuatro cámaras de corazón fetal utilizando un software especial y la tecnología de ecocardiografía con *speckle tracking*, con la colocación de marcadores intracavitarios en ambos ventrículos, se realiza medición de la tasa de deformación miocárdica en función del tiempo.

Se han encontrado cambios tanto del cociente E/A (aumento) tanto tricúspide como mitral como de la IVT E/A (aumento) mitral en fetos con RPM y corioamnionitis, como cambios adaptativos de la función diastólica con efecto protector, debido a que dichos cambios se han relacionado con mayor distensibilidad (*compliance*) miocárdica (2,3,6,24). Similar a adultos con SIRS, el FIRS se ha relacionado a alteración de la *compliance* cardíaca con disminución subsecuente del volumen/latido y el gasto cardíaco izquierdos, lo que deviene en hipoperfusión e isquemia del SNC, lo que predispone a daño de sustancia blanca y leucomalacia periventricular, amén de otras alteraciones del neurodesarrollo relacionadas con el FIRS, es indeterminado el mecanismo de alteración de la *compliance* ventricular derecha (6).

Por su parte el índice Tei, se considera un predictor útil de la función cardíaca fetal ampliamente estudiado (2,3,6,24,45-52), independiente tanto de la frecuencia cardíaca como de la geometría ventricular, que no es afectado por la presión sanguínea o las condiciones de carga ventricular. Por ello, el aumento del índice Tei, se ha relacionado con disfunción ventricular en fetos con FIRS (2,3,6,24,38), derivado del hecho que en presencia de corioamnionitis a diferencia de otros tipos de distrés fetal, se produce aumento en vez de disminución de la resistencia de la arteria cerebral media para impedir la llegada de oxígeno y proteger contra las endotoxinas el SNC, lo que resulta en

una disminución del flujo y del tiempo de eyección ventricular, sin alteración de los tiempos isovolumétricos (6).

Por otra parte, el estudio del *strain* y el *strain rate* en pacientes y RPM con infección/inflamación documentada por amniocentesis (6,53), demostró tanto alteración de la función diastólica como sistólica especialmente del ventrículo derecho, responsable de aproximadamente dos tercios del gasto cardíaco, con inversión y positividad de picos sistólicos, relacionando la funisitis con movimientos paradójicos de expansión longitudinal en sístole, sugiriendo disquinesia de la pared libre del ventrículo derecho. También se demostró picos más altos en el *strain rate* en la diástole temprana.

En Venezuela, la investigación clínica de los marcadores mencionados anteriormente se relaciona principalmente con la evaluación de funcionalismo cardíaco en THE, diabetes gestacional y pregestacional, crecimiento fetal restringido (CFR). García y García (43) elaboraron tablas percentiladas del cociente E/A. En el programa de especialización MMF-UCV, con sede en la MCP, Rodríguez (44) demostró cambios en la valoración ecocardiográfica del llenado ventricular en casos de CFR, mediante la medición del índice E/A.

Por su parte, Cadena y col. (45) demostraron aumento del índice Tei en casos de CFR, Salas, Narváez y González (55) demostraron su aumento en casos de THE, Gómez y col. (56) demostraron su incremento en diabetes pregestacional, recordando que los THE y la diabetes pregestacional están en los factores relacionados con que se desencadene la secuencia MIA-FIRS y la mala adaptación vascular relacionada con la etiopatogenia del CFR (recordando que el FIRS se asocia en un 39 % a bajo peso al nacer) (1,7-14), también puede conllevar a activación de la secuencia MIA-FIRS. Sosa, Zurita y Giugny (54), por su parte trabajaron en la utilidad del *strain* y *strain rate* en el cálculo del gasto cardíaco y su aumento significativo a lo largo del embarazo demostrando que el *strain* tiene progresión ascendente durante el embarazo mientras que el *strain rate* presenta fluctuaciones.

El comité académico del programa de especialización en MMF-UCV (34,35), con sede en la MCP, compuesto por las doctoras Alexandra Rivero (directora del programa), Marvina Romero (coordinadora docente del programa), Carmen Sarmiento (coordinadora del primer año del programa) Yanine Palacios (representante profesoral y docente asistencial del programa) y Yanireth Rodríguez (representante estudiantil y residente del segundo año del programa), posterior a recomendación de los doctores Jeiv Gómez (coordinador de investigación del programa) y Carlos Cabrera (director fundador emérito del programa), reflejando una honda preocupación al constatar la ausencia de marcadores ultrasonográficos de detección de FIRS en la práctica clínica del equipo de salud perinatal en Venezuela (34,35), propuso, por su fácil reproducción y relativa curva corta de aprendizaje para los residentes en formación y especialistas en obstetricia y ginecología, MMF y perinatología, de uso rutinario actualmente en la evaluación del funcionalismo cardíaco fetal, el uso del cociente E/A y el índice Tei, marcadores utilizados en ecografía *doppler*, que permitirían instaurar una metodología práctica en la detección del feto en riesgo de FIRS.

Timo

El timo es uno de los órganos principales involucrados en el desarrollo del sistema inmune fetal, habiéndose demostrado que su tamaño está disminuido en fetos con THE, CFR, FIRS y fetos con aneuploidías, con fuerte asociación a PP, RPM y sepsis neonatal (2,3,6,24,40,57-62). Está comprobada la presencia de timo de tamaño disminuido en presencia de infección/inflamación. La involución tímica se atribuye a una disminución de la relación corticomedular, acompañada de un cambio a un estado de microambiente proinflamatorio y migración linfocitaria a órganos afectados, o aun mecanismo de apoptosis de los timocitos, que lleva a involución de la glándula. Todo ello, producto de una activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal fetal.

La evaluación ultrasonográfica del timo, convencionalmente realizada bien sea a través de la medición de su perímetro (Figura 3) o

de diámetro transverso por nomogramas ajustados a edad gestacional, se realiza en un corte axial de mediastino superior con visualización del timo anteriormente a los tres vasos (cava, aorta y pulmonar) y la tráquea (57-62). También se ha descrito la relación timo-torácica, la medición del área y la estimación de su volumen mediante ecografía bidimensional o tridimensional en su evaluación (31,62-64). Se ha encontrado en presencia de diámetro transverso y perímetro del timo por debajo del percentil 5, RPM y PP, funisitis e incremento de la IL-6 y el TNF- α , con sepsis neonatal. El valor predictivo positivo reportado para sepsis neonatal es de 55 %, con valor predictivo negativo de 100 %, mientras que para FIRS y corioamnionitis es de 69 % con un valor predictivo negativo de 100 % (63,64).



Figura 3. Perímetro del timo.

En Venezuela, en el programa de especialización MMF-UCV, con sede en la MCP, recientemente Figueredo (62) realizó un nomograma para población entre las veinte y cuarenta semanas de gestación de la relación timo-torácica fetal (entre 0,0 y 0,30), y, medición de diámetro anteroposterior del timo evidenciando un incremento del triple de su valor a lo largo del embarazo (de 6,7 a 20,8 mm) para población nacional.

El comité académico del programa de especialización en MMF-UCV, con sede en la MCP, propuso, por su fácil reproducción y relativa curva corta de aprendizaje para los residentes en formación y especialistas en obstetricia y ginecología, MMF y perinatología, la utilización del marcador de medición del perímetro del timo, utilizado en ecografía bidimensional, que permitiría instaurar una metodología práctica en la detección del feto en riesgo de FIRS.

Bazo

El bazo como órgano del sistema inmune y hematopoyético fetal, está fuertemente involucrado en la respuesta inmune a la infección/inflamación (2,3,6,24,31,40,65). Alteraciones morfológicas se han demostrado en el bazo de neonatos fallecidos con corioamnionitis histológica al estudio *post mortem* (6). El hallazgo de una marcada depleción del bazo, que involucra tanto linfocitos B como linfocitos T, indica una marcada reacción inflamatoria en FIRS, similar a la que ocurre en el SIRS en adultos.

La investigación clínica de la evaluación de la arteria y vena esplénica en corte axial de abdomen superior fetal, ha descrito el hallazgo de pulsatilidad de la vena esplénica en relación con FIRS (Figura 4), contrario a la ausencia de pulsatilidad de dicha vena en condiciones de normalidad (2,3,6,24,31,40,65). La fisiopatología tras este hallazgo está dada por cambios del sistema venoso fetal en fetos con FIRS, transmitidos a través de la vena portal principal produciendo cambios en la *compliance* de la vena esplénica, y, por ende, el hallazgo ultrasonográfico de pulsatilidad (6,24). La sensibilidad reportada de este marcador para FIRS es de 47 %, especificidad de 96 %, valor predictivo positivo de 64 % y valor predictivo negativo de 50 %.

En Venezuela, no hay trabajos publicados a la fecha en relación con la pulsatilidad de la vena esplénica (34-37), si bien se está planteando como línea de investigación en casos de THE y prematuridad en el programa de especialización MMF-UCV con sede en la MCP, en vista de descripciones anecdóticas de hallazgos de pulsatilidad de vena esplénica en casos de THE lejos del término (34,35). El comité

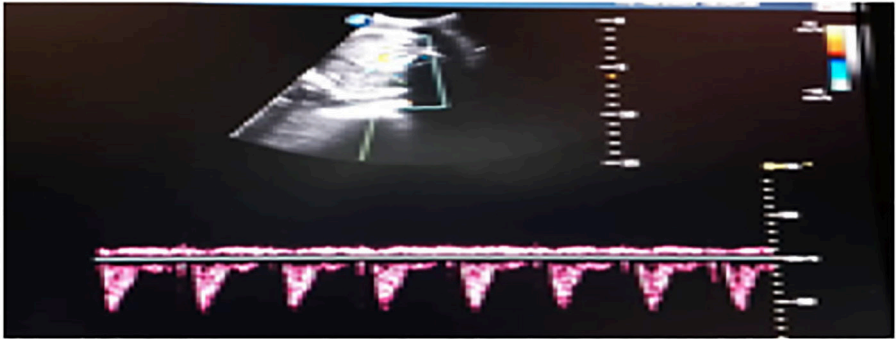


Figura 4. Pulsatilidad de la vena esplénica.

académico del programa de especialización en MMF-UCV (34,35), con sede en la MCP, propuso, por su fácil reproducción y relativa curva corta de aprendizaje para los residentes en formación y especialistas en obstetricia y ginecología, MMF y perinatología, el uso del marcador de pulsatilidad en vena esplénica, utilizado en ecografía *doppler*, que permitiría instaurar una metodología práctica en la detección del feto en riesgo de FIRS.

Glándulas suprarrenales

La activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal fetal y el cruce con la activación de muchas vías de señalización placentarias y suprarrenales juegan un rol importante en el inicio del proceso de parto normal (2,3,6,24,66-70). La activación bioquímica causa incremento de la producción hormonal en la zona central de la glándula suprarrenal fetal (zona fetal).

Acorde a estos cambios, la glándula aumenta de tamaño, debido a un significativo crecimiento de la zona fetal (6,66-68). Se ha descrito como marcadores ultrasonográficos un aumento de volumen de la glándula, mediante su estimación en cortes axiales y sagitales, por

encima de 405 mm^3 y una zona fetal mayor al 50 % (Figura 4) como marcadores de FIRS y PP con sensibilidad de 92.6 %, especificidad de 95.8%, valor predictivo positivo de 92.6 % y valor predictivo negativo de 95.8 %. En la comparación de la ecografía tridimensional (punto de corte de $420 \text{ mm}^3/\text{kg}$) versus la corrección de ecografía bidimensional (punto de corte de $433 \text{ mm}^3/\text{kg}$), demostró diferencias importantes entre sensibilidad (85 % versus 75 %) y especificidad (95 versus 89 %) en favor de la ecografía tridimensional además de tener menor variabilidad intraobservador, con un punto de corte de $422 \text{ mm}^3/\text{kg}$ dentro de los siguientes 5 días de la medición para predicción de PP.

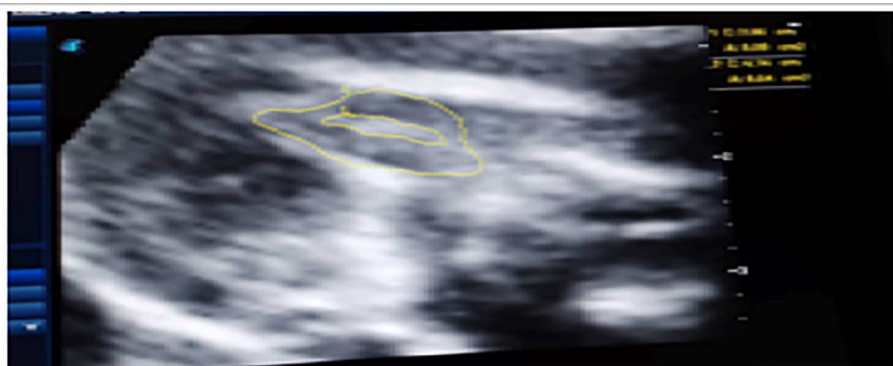


Figura 5. Porcentaje de la zona fetal de la glándula suprarrenal.

Pese a que estos estudios no estudiaron la correlación con criterios diagnósticos de FIRS, la relación conocida de FIRS con PP y bajo peso al nacer de 39 % (1), hacen que tomar en cuenta los marcadores ultrasonográficos relacionados con el aumento de tamaño de la glándula y la zona fetal sean pertinentes en cuanto a la consideración de predicción de FIRS.

En Venezuela, destaca en esta área el trabajo de Crespo y col. (69), donde utilizando el nomograma descrito por Van Vuuren y col. (70), con la fórmula utilizada para evaluar la longitud suprarrenal fetal (Figura 6), en la cual se resta la longitud del riñón a la longitud de la glándula suprarrenal más el riñón, evidenciaron aumento en la longitud suprarrenal fetal como predictor de hipoxia crónica en trastornos de mala adaptación vascular materna diagnosticados con índice de pulsatilidad de arterias uterinas mayor al percentil 95. Los trastornos de mala adaptación vascular materna que clínicamente desencadenan complicaciones como THE y el CFR están relacionados fuertemente con la activación de la secuencia MIA-FIRS (1,7-14).

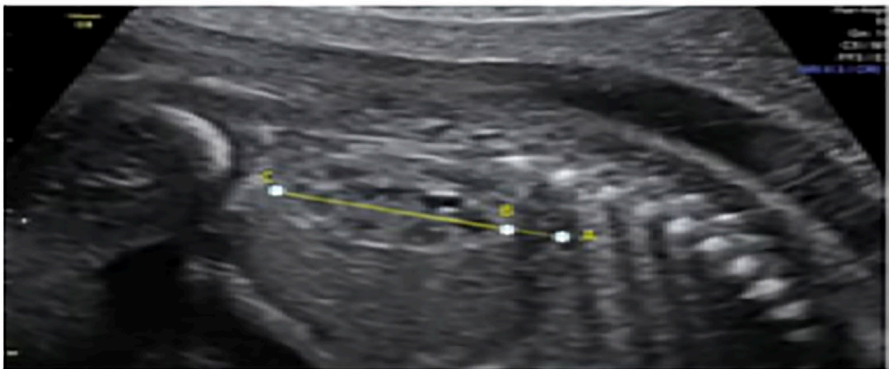


Figura 6. Longitud de la glándula suprarrenal.

El comité académico del programa de especialización en MMF-UCV (34,35), con sede en la MCP, propuso, por su fácil reproducción y relativa curva corta de aprendizaje para los residentes en formación y especialistas en obstetricia y ginecología, MMF y perinatología, el uso de los marcadores de medición del porcentaje de la zona fetal de la

glándula suprarrenal y la longitud de la glándula suprarrenal, utilizados en ecografía bidimensional, que permitirían instaurar una metodología práctica en la detección del feto en riesgo de FIRS.

Riñones

El involucramiento de los riñones en términos de disfunción renal relacionada con FIRS se ha descrito, toda vez que la disminución del índice de líquido amniótico (ILA) u oligohidramnios, obtenido a través de la medición de los bolsillos verticales en cada cuadrante del abdomen materno y su valoración mediante la utilización de puntos de corte o tablas percentiladas por edad gestacional (Figura 7), es uno de los marcadores ultrasonográficos más conocidos de la alteración del estado de salud fetal anteparto (71-76). La fisiopatología como marcador ultrasonográfico de FIRS, viene dada por la disminución de la producción de orina fetal por alteración del funcionalismo renal, como consecuencia del daño multiorgánico producido por la respuesta inmunitaria exacerbada de esta entidad, que produce redistribución de flujo con hipoperfusión renal como respuesta del huésped a la infección/inflamación (1-3,6,24).

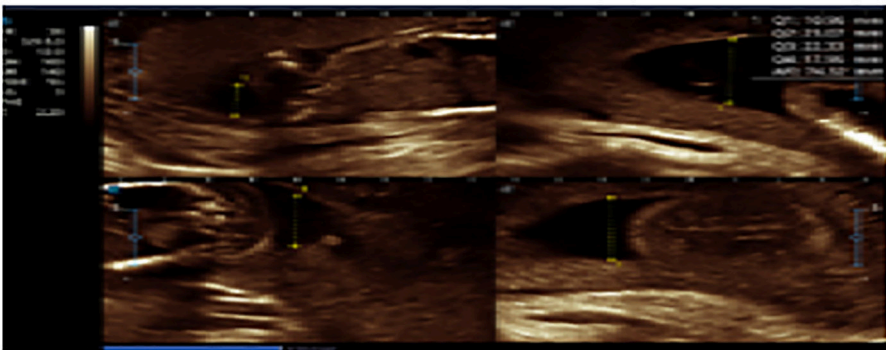


Figura 7. Índice de líquido amniótico por tablas percentiladas.

Se ha determinado la presencia de concentraciones elevadas de la IL-6 y el TNF- α , en presencia de ILA menor a 5 cm en ausencia de RPM, sin embargo, la data es inconsistente en determinar si es un marcador de FIRS fiable, debido a que el ILA menor a 5 cm se evidencia en pacientes con cultivos de líquido amniótico positivos en mayor medida que aquellos casos en que los cultivos de líquido amniótico están negativos, así como en aumento de riesgo de morbimortalidad perinatal en presencia de oligohidramnios que es un elemento característico de la presencia de FIRS (6).

En Venezuela, destaca el trabajo de González, Salazar y Faneite (75) sirvió para demostrar que el resultado perinatal en embarazos de alto riesgo obstétrico era más desfavorable en aquellos casos en que se aplicaba el criterio de diagnosticar oligohidramnios como un ILA menor al percentil 5 para la edad gestacional en vez de ILA menor a 5 cm. Dicho estudio amén de la revisión de las estadísticas del Servicio de MMF de la MCP y la autopsia clínica de la morbimortalidad perinatal del servicio hizo que Gómez, Cabrera y Faneite (75) propusieran un perfil biofísico extendido dentro de su modelo de integración de las pruebas de bienestar fetal anteparto en pacientes hospitalizadas en cuidados intermedios con la inclusión del parámetro de líquido amniótico dentro del puntaje con 1 punto en presencia de ILA mayor al percentil 5 para la edad gestacional y 0 puntos en presencia de ILA menor al percentil 5 para la edad gestacional.

El comité académico del programa de especialización en MMF-UCV (34,35), con sede en la MCP, propuso, por su fácil reproducción y curva corta de aprendizaje para los residentes en formación, y su uso rutinario en la actualidad por especialistas en obstetricia y ginecología, MMF y perinatología, el uso del marcador de medición del ILA, utilizado en ecografía bidimensional, que permitiría instaurar una metodología práctica en la detección del feto en riesgo de FIRS.

Por ende, para la práctica clínica del equipo de salud perinatal es prudente sintetizar lo previamente expuesto en relación con marcadores ultrasonográficos de FIRS, el órgano afectado, el tipo de alteración del marcador y la fisiopatológica de la alteración (Cuadro 1) (2,3,6,24,31).

Cuadro 1. Marcadores ultrasonográficos del síndrome de respuesta inflamatoria fetal en razón de órgano afectado, tipo de alteración del marcador y fisiopatología de la alteración (2,3,6,24,31)

Marcador ultrasonográfico	Órgano afectado	Tipo de alteración del marcador	Fisiopatología
Cociente E/A Integral velocidad tiempo del	Corazón	Aumento	Aumento en la compliance ventricular izquierda como efecto protector para evitar hipoperfusión, en vista de no poderse mantener el volumen/latido y el gasto cardíaco. Mecanismo indeterminado en la alteración de la compliance ventricular derecha.
Índice Tei	Corazón	Aumento	Disfunción ventricular izquierda debido a aumento de la resistencia arterial cerebral y protección contra las endotoxinas, llevando a disminución del flujo y disminución del tiempo de eyección.

Continúa en la pág. 110...

...continuación del Cuadro 1.

Marcador ultrasonográfico	Órgano afectado	Tipodealteración del marcador	Fisiopatología
<i>Strain</i> y <i>strain rate</i>	Corazón	Inversión y picos sistólicos positivos en <i>Strain</i> y <i>strain rate</i> . Picos más altos en diástole temprana en <i>strain rate</i> .	Relajación ventricular a predominio derecho aumentada asociada con invasión microbiana de la cavidad amniótica, llevando a movimientos miocárdicos paradójicos con expansión longitudinal en sístole.
Timo	Perímetro del timo Diámetro transverso del timo Volumen tímico por ecografía bidimensional o tridimensional	Disminución	Relación cortico-medular disminuida acompañada de un cambio a un estado de microambiente inflamatorio y migración linfocitaria hacia los órganos afectados o un mecanismo de apoptosis de los timocitos.
Glándulas suprarrenales	Medición de la zona medular (zona fetal) Volumen de la glándula	Alargamiento de la zona fetal mayor a 50 % Aumento de volumen	Aumento de producción hormonal en la zona fetal de la glándula suprarrenal por activación

Continúa en la pág. 111...

...continuación del Cuadro 1.

Marcador ultrasonográfico	Órgano afectado	Tipo de alteración del marcador	Fisiopatología
			en la respuesta inflamatoria del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal fetal y vías de señalización placentarias y suprarrenales
Riñones	Índice de líquido amniótico por tablas percentiladas por edad gestacional o puntos de corte	Disminución	Disminución producción de orina fetal por redistribución de flujo e hipoperfusión renal como parte de la respuesta del huésped a la infección/inflamación.

Debido a que el FIRS presenta está asociado con síndromes de mala adaptación vascular que activan la secuencia MIA-FIRS, con alta relación con la prematuridad, cuyas complicaciones constituyen la primera causa de mortalidad infantil en el Servicio de MMF de la MCP (76), como los THE y el CFR, así como otras entidades frecuentemente evaluadas por el programa como la diabetes gestacional y pregestacional, las enfermedades inmunomediadas, el asma bronquial, la infección materna y el exposoma, el comité académico del programa de especialización en MMF-UCV, con sede en la MCP, propuso estimular la investigación clínica e implementar el uso de los marcadores descritos en la presente revisión narrativa en ecografía bidimensional y *doppler*, en pacientes ingresadas en cuidados intermedios del Servicio de MMF de la MCP o evaluadas en la Unidad de Ecografía del Servicio de MMF,

tomando en cuenta los parámetros antes mencionados en corazón, timo, bazo, glándulas suprarrenales y riñones (Figuras 1, 2, 3, 4, 5 y 6) (34,35). De igual forma el comité académico del programa de especialización, recomendó estudiar la posibilidad de adicionar otros marcadores a futuro.

CONCLUSIONES

El FIRS es una condición caracterizada por evidencia de una respuesta inflamatoria sistémica con compromiso multiorgánico, equivalente al SIRS descrito en el adulto, frecuentemente resultado de la activación de la respuesta inmune innata, en ausencia de evidencia de infección intraamniótica. Aumentando el riesgo de resultados perinatales adversos, incluyendo alteraciones del neurodesarrollo, así como la programación fetal, con aumento de la morbimortalidad perinatal e infantil, así como el desarrollo de patologías en la infancia, adolescencia y edad adulta.

Se han descrito 2 fenotipos, el tipo I se da en presencia de lesiones histopatológicas agudas y cuya etiología se relaciona con infección intramniótica/inflamación, el tipo II, se da en presencia de lesiones histopatológicas crónicas y cuya etiología se relaciona con relacionada con una reacción aloinmune de rechazo materno fetal. El diagnóstico del FIRS se ha realizado convencionalmente de forma prenatal por medio de procedimientos invasivos, y de forma postnatal por medio del estudio histopatológico de la placenta.

La relación de la presencia de la activación secuencia MIA-FIRS en presencia de diversas patologías maternas presentes en embarazos de alto riesgo obstétrico, incluyendo al exposoma, hace necesario tomar en cuenta la necesidad de realizar una aproximación ultrasonográfica a través del uso de marcadores aplicables en la práctica clínica cotidiana de residentes en formación y especialistas en obstetricia y ginecología, MMF y perinatología para detección del feto en riesgo de FIRS y poder realizar acciones programadas del equipo de salud perinatal que lleven a mejoramiento de los resultados perinatales.

Se han descrito marcadores ultrasonográficos prenatales de utilidad clínica en corazón, timo, bazo, glándulas suprarrenales y riñones, en la revisión narrativa de la literatura realizada en el presente trabajo. Si bien existen publicaciones nacionales o líneas de investigación en curso relacionadas con dichos marcadores, no hay publicaciones en los que se evalúe su relación con FIRS. Particularmente la utilidad de aquellos realizables con ecografía bidimensional o *doppler* permitirían instaurar una metodología práctica en la detección del feto en riesgo de FIRS por su fácil reproducción y relativa curva corta de aprendizaje para los residentes en formación y especialistas en obstetricia y ginecología, MMF y perinatología. Es necesario realizar investigación clínica nacional en relación a la aproximación ultrasonográfica del feto en riesgo de FIRS.

REFERENCIAS

1. Jung E, Romero R, Lami Yeo L, Diaz-Primera R, Marin-Concha J, Para R, et al. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(4):101146. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101146.
2. Molina-Giraldo S, Franco-Torres V, Torres-Valencia N. Síndrome de respuesta inflamatoria fetal: fisiopatología, desenlaces y estudio ecográfico prenatal. *Ginecol Obstet Mex.* 2022;90(8):664-681. doi: 10.24245/gom.v90i8.7817.
3. Muro-Barragán S. Síndrome de respuesta inflamatoria fetal. *Rev Latin Perinat.* 2019;22(1):1-14.
4. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(1):194-202. DOI: 10.1016/s0002-9378(98)70272-8.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical

- Care Medicine. Chest. 1992;101(6):1644-1655. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644.
6. Mastrolia SA, Erez O, Loverro G, Di Naro E, Weintraub AY, Tirosh D, et al. Ultrasonographic approach of fetal inflammatory response syndrome: A tool for at-risk fetuses?. Am J Obstet Gynecol. 2016;215(1):9-20. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.01.164.
 7. Petit de Molero N. Programación fetal y modificaciones epigenéticas relacionadas con el maltrato intrauterino. En: Nézer de Landaeta I, Sorgi-Venturoni M, editores. Colección Razetti. Volumen XXVIII. Caracas: Editorial Ateproca; 2023.p.149-189. DOI: 10.59542/CRANM.2023.XVIII.8.
 8. Han VX, Patel S, Jones HF, Nielsen TC, Mohammad SS, Hofer MJ, et al. Maternal acute and chronic inflammation in pregnancy is associated with common neurodevelopmental disorders: A systematic review. Transl Psychiatry. 2021;11(1):71. DOI: 10.1038/s41398-021-01198-w.
 9. Cuadros-Mendoza CA, Ignorosa-Arellano KR, Zárate-Mondragón FE, Toro-Monjaraz E, Cervantes-Bustamante R, Montijo-Barrios E, et al. La influencia del exposoma en los primeros 1 000 días de vida y la salud gastrointestinal. Acta pediatri. Méx. 2018;39(3):265-277. DOI: 10.18233/apm39no3pp265-2771611.
 10. Godfrey K, Barker D. Fetal programming and adult health. Public Health Nutrition. 2001;4(2B):611-624. DOI: 10.1079/phn2001145
 11. Hernández-Rojas P, Canache L. Covid-19 y la programación fetal. Rev Obstet Ginecol Venez. 2020;80(Sup1):S70-S78.
 12. Hernández-Rojas P, Caraballo A, Martínez H. Etapa fetal de la programación. Estrategias para un buen control preconcepcional y prenatal. Rev Obstet Ginecol Venez. 2022;82(2):228-241. DOI: 10.51288/00820212.
 13. Carvajal de Carvajal A, Cabrera-Lozada C, Gómez-Marín J, Rodríguez B. Impacto del cambio climático en la gestante. Caracas: SABER UCV [Internet]; 2023 [consultado 09 de noviembre de 2023]. Disponible en: http://caelum.ucv.ve/handle/10872/16/browse?type=title&sort_by=1&order=ASC&rpp=20&etal=-1&null=&offset=64.

14. Ha S. The Changing Climate and Pregnancy Health. *Curr Environ Health Rep.* 2022;9(2):263-275. DOI: 10.1007/s40572-022-00345-9.
15. Barker DJ, Osmond C. infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet.* 1986;1(8489):1077-1081. DOI: 10.1016/s0140-6736(86)91340-1.
16. Barker D, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth MD. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ.* 1989;298(6673):564-567. DOI: 10.1136/bmj.298.6673.564.
17. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): Relation to reduced fetal growth. *Diabetologia.* 1993;36(1):62-67. DOI: 10.1007/BF00399095.
18. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ.* 1995;311(6998):171-174. DOI: 10.1136/bmj.311.6998.171.
19. Bove I, Mardones F, Klaps L, Domínguez A. Asociaciones entre el crecimiento prenatal y la antropometría materna en el Uruguay. *Nutr Hosp.* 2014;30(3):643-649. DOI: 10.3305/nh.2014.30.3.7648.
20. Cardona A, Romero S, Esquivel J. Programacion fetal. Aspectos clínicos y epidemiológicos de las enfermedades del adulto. En: Avila D, Bianchi A, Fescina R, Karchmer S, Romero R, editores. *Bienestar fetal. Libro homenaje al Prof Dr. Roberto Caldeyro Barcia.* Guayaquil, Ecuador: Edit. Eduquil; 2015.p.192-200.
21. Daoud G, Navarro D, Díaz JJ. Microbiota intestinal en los primeros 1 000 días de vida. *Arch Venez Puer Ped.* 2020;83(1):4-12.
22. Castro MJ, Macías-Tomei C, García F, Taboada MC, Díaz J, Márquez JC. Crecimiento, desarrollo y microbiota intestinal en la etapa prenatal. *Arch Venez Puer Ped.* 2020;83(Supl 4):1-11.
23. Cabrera C. Síndrome HELLP: resultado materno-perinatal. En: Ávila D, Karchmer S, Mardones F, Salazar L, editores. *Origen fetal de las enfermedades del adulto. Primera edición.* Guayaquil, Ecuador: Editorial ECUASALUD S.A.; 2019.p.344-348.

24. Muro S. Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal. En: Ávila D, Karchmer S, Mardones F, Salazar L, editores. *Origen fetal de las enfermedades del adulto*. Guayaquil, Ecuador: Editorial ECUASALUD S.A.; 2019.p.115-131.
25. Gashimova NR, Pankratyeva LL, Bitsadze VO, Khizroeva JK, Tretyakova MV, Grigoreva KN, et al. Inflammation and Immune Reactions in the Fetus as a Response to COVID-19 in the Mother. *J Clin Med*. 2023;12(13):4256. DOI: 10.3390/jcm12134256.
26. Martín del Campo D, Cabrera Lozada C, Faneite P, Cabrera Figallo C, Gómez J. COVID-19 y placenta: afectación histopatológica y materno fetal. *Gac Méd Caracas*. 2022;130(3):555-576. DOI: 10.47307/GMC.2022.130.3.6.
27. Cabrera-Lozada C, Martín-Del Campo D, Faneite P, Gómez J. COVID-19 y cerebro fetal: afectación y secuelas. *Gac Méd Caracas*. 2022;130(4):805-816. doi: 10.47307/GMC.2022.130.4.15.
28. Katsura D, Takahashi Y, Iwagaki S, Chiaki R, Asai K, Masako K, et al. Prenatal diagnosis of funisitis: two case reports. *J Med Ultrason* (2001). 2018;45(4):629-632. DOI: 10.1007/s10396-018-0864-3.
29. Wang W, Zhang M, Gong L, Wu Q. Necrotizing funisitis and calcification of umbilical vein: Case report and review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):296. DOI: 10.1186/s12884-021-03743-3.
30. Oh JW, Park CW, Moon KC, Park JS, Jun JK. The relationship among the progression of inflammation in umbilical cord, fetal inflammatory response, early-onset neonatal sepsis, and chorioamnionitis. *PLoS One*. 2019;14(11):e0225328. DOI: 10.1371/journal.pone.0225328.
31. Hall M, Hutter J, Suff N, Avena-Zampieri C, Tribe RM, Shennan A, et al. Antenatal diagnosis of chorioamnionitis: A review of the potential role of fetal and placental imaging. *Prenat Diagn*. 2022;42(8):1049-1058. DOI: 10.1002/pd.6188.
32. Goncalves L, Cornejo P, Towbin R. Neuroimaging findings associated with the fetal inflammatory response syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(4):101143. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101143.

33. Cegarra-Meza D, Aular-Barrios A, Rivero-Fraute A. Lóbulo hepático derecho fetal: nomograma por percentiles. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2023;83(1):46-53. DOI: 10.51288/00830108.
34. Cabrera C; Comité Académico del programa de especialización en Medicina Materno Fetal. Programa 2023. Caracas: MMF; 2023.
35. Cabrera C; Comité Académico del programa de especialización en Medicina Materno Fetal. Archivo del programa de especialización. Caracas: MMF; 2023.
36. Sociedad Venezolana de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. *Rev Obstet Ginecol Venez.* Caracas: ROGV [Internet]; 2023 [consultado 30 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.sogvzla.org/revista-2>.
37. Sociedad Venezolana de Ultrasonido en Medicina. *Rev Venez Ultrason Med.* Caracas: AVUM [Internet]; 2023 [consultado 30 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://avum.org/wp-content/uploads/2022/10/revista-AVUM-portada-vol-1-3.pdf>
38. Arreaza-Graterol M, Rojas-Barrera JD, Molina-Giraldo S. Síndrome de respuesta inflamatoria fetal (FIRS): adaptación cardiovascular. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* [Internet]. 2011 [consultado 19 de noviembre de 2023]; 62(1): 71-8. Disponible en: <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/240>.
39. Zurita J, Sosa A, Zielinsky P. Evaluación ecográfica de la función cardíaca fetal. *Rev Latin Perinat.* 2017;20(2):113-124.
40. Špaček R, Musilová I, Magdová K, Šimetka O, Kacerovský M. [Ultrasound diagnosis of fetal inflammatory response syndrome in women with preterm premature rupture of membrane]. *Ceska Gynecol.* 2017;82(2):145-151. Checo.
41. Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Fetal Doppler echocardiography: Principles, technique and reference limits. En: Arduini D, Romanini C, editors. *Fetal Cardiac Function.* New York (NY): Parthenon Publishing; 1995.p.33-41.
42. Veille JC, Smith N, Zaccaro D. Ventricular filling patterns of the right and left ventricles in normally grown fetuses: A longitudinal follow-up

- study from early intrauterine life to age 1 year. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(4):849-858. DOI: 10.1016/s0002-9378(99)70655-1.
43. García C, García M. Función diastólica cardíaca fetal a través del cociente E/A. *Salus.* 2022;26(2):18-24.
 44. Rodríguez R. Crecimiento fetal restringido: valoración ecocardiográfica del llenado ventricular mediante el índice E/A [Trabajo Especial de Grado]. Caracas (DC): Universidad Central de Venezuela; 2023.
 45. Cadena L, Cabrera C, Gómez J, Cadena G, García F. Valoración doppler del crecimiento intrauterino restringido: comportamiento del índice de rendimiento miocárdico modificado. *Gac Méd Caracas.* 2022;130(1):53-65. DOI:10.47307/GMC.2022.130.1.7.
 46. Hernández-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Kottman C, Illanes S, Arraztoa J, Acosta-Rojas R, et al. Gestational-age-adjusted reference values for the modified myocardial performance index for evaluation of fetal left cardiac function. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(3):321-325. doi: 10.1002/uog.3947. PMID: 17290412.
 47. Hernández-Andrade E, Benavides-Serralde JA, Cruz-Martínez R, Welsh A, Mancilla-Ramírez J. Evaluation of conventional Doppler fetal cardiac function parameters: E/A ratios, outflow tracts, and myocardial performance index. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(1-2):22-29. doi: 10.1159/000330792.
 48. Cruz-Martínez R, F Figueras, Bennasar M, García-Posadas R, Crispi F, E Hernández-Andrade, et al. Normal reference ranges from 11 to 41 weeks' gestation of fetal left modified myocardial performance index by conventional Doppler with the use of stringent criteria for delimitation of the time periods. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(1-2):79-86. DOI: 10.1159/000330798.
 49. Eidem BW, Edwards JM, Cetta F. Quantitative assessment of fetal ventricular function: Establishing normal values of the myocardial performance index in the fetus. *Echocardiography.* 2001;18(1):9-13. DOI: 10.1046/j.1540-8175.2001.t01-1-00009.x.
 50. Ichizuka K, Matsuoka R, Hasegawa J, Shirato N, Jimbo M, Otsuki K, et al. The Tei index for evaluation of fetal myocardial performance in

- sick fetuses. *Early Hum Dev.* 2005;81(3):273-279. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2004.07.003.
51. Pellett AA, Tolar WG, Merwin DG, Kerut EK. The Tei index: Methodology and disease state values. *Echocardiography.* 2004;21(7):669-672. DOI: 10.1111/j.0742-2822.2004.04052.x.
 52. Friedman D, Buyon J, Kim M, Glickstein JS. Fetal cardiac function assessed by Doppler myocardial performance index (Tei Index). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21(1):33-36. DOI: 10.1002/uog.11.
 53. Di Naro E, Cromi A, Ghezzi F, Giocolano A, Caringella A, Loverro G. Myocardial dysfunction in fetuses exposed to intraamniotic infection: New insights from tissue Doppler and strain imaging. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:459.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.06.033.
 54. Sosa A, Zurita J, Giugny G. Índice y tasa de deformación biventricular del corazón fetal durante el embarazo y su utilidad en el cálculo del gasto cardíaco fetal. *Rev Latin Perinat.* 2021;21(1):42-46.
 55. Salas G, Narváez T, González M. Índice de rendimiento miocárdico fetal en madres con preeclampsia. *Rev Latin Perinat.* 2021;24(1):41-48.
 56. Gómez I, Reina J, Sarmiento C, Gómez J, González M, Cabrera C. Índice de función miocárdica fetal en hijos de madres con diabetes mellitus pregestacional. *Rev Latin Perinat.* 2020;23(1):33.
 57. Zalel Y, Gamzu R, Mashiach S, Achiron R. The development of the fetal thymus: An in utero sonographic evaluation. *Prenat Diagn.* 2002;22(2):114-117. DOI: 10.1002/pd.257.
 58. Cromi A, Ghezzi F, Raffaelli R, Bergamini V, Siesto G, Bolis P. Ultrasonographic measurement of thymus size in IUGR fetuses: A marker of the fetal immunoendocrine response to malnutrition. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(4):421-426. DOI: 10.1002/uog.6320.
 59. Mohamed N, Eviston DP, Quinton AE, Benzie RJ, Kirby AC, Peek MJ, et al. Smaller fetal thymuses in pre-eclampsia: A prospective cross-sectional study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(4):410-415. DOI: 10.1002/uog.8953.

60. Karl K, Heling KS, Sarut-Lopez A, Thiel G, Chaoui R. Thymic-thoracic ratio in fetuses with trisomy 21, 18 or 13. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(4):412-417. DOI: 10.1002/uog.11068.
61. Sciaky-Tamir Y, Hershkovitz R, Mazor M, Shelef I, Erez O. The use of imaging technology in the assessment of the fetal inflammatory response syndrome-imaging of the fetal thymus. *Prenat Diagn.* 2015;35(5):413-419. DOI: 10.1002/pd.4560.
62. Figueredo C. Nomograma de timo fetal [Trabajo Especial de Grado]. Caracas (DC): Universidad Central de Venezuela; 2023.
63. Cetin O, Dokurel-Cetin I, Uludag S, Sen C, Ferda-Verit F, Guralp O. Serial ultrasonographic examination of the fetal thymus in the prediction of early neonatal sepsis in preterm premature rupture of membranes. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;78(3):201-207. DOI: 10.1159/000364871.
64. Yinon Y, Zalel Y, Weisz B, Mazaki-Tovi S, Sivan E, Schiff E, et al. Fetal thymus size as a predictor of chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(6):639-643. DOI: 10.1002/uog.4022.
65. Musilova I, Kacerovsky M, Andrys C, Kostal M, Slaba K, Jacobsson B. The fetal splenic vein flow pattern and fetal inflammatory response in the preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(8):770-774. DOI: 10.3109/14767058.2013.843665.
66. Turan OM, Turan S, Funai E, Buhimschi IA, Copel JA, Buhimschi CS. Fetal adrenal gland volume: A novel method to identify women at risk for impending preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2007;109(4):855-862. DOI: 10.1097/01.AOG.0000258282.47919.41.
67. Turan OM, Turan S, Buhimschi IA, Funai EF, Campbell KH, Bahtiyar OM, et al. Comparative Analysis of 2-D Versus 3-D Ultrasound Estimation of the Fetal Adrenal Gland Volume and Prediction of Preterm Birth. *Am J Perinatol.* 2012;29(9):673-680. DOI: 10.1055/s-0032-1314887.
68. Turan OM, Turan S, Buhimschi IA, Funai EF, Campbell KH, Bahtiyar OM, et al. Ultrasound measurement of fetal adrenal gland enlargement: An accurate predictor of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4):311.e1-10. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.11.034.

69. Crespo M, Rodríguez L, Márquez D, Pérez J, Riani M, Veroes J. Biometría adrenal fetal como predictor de hipoxia crónica en trastornos de mala adaptación vascular materna. *Rev Latin Perinat.* 2018;21(3):150-154.
70. Van Vuuren SH, Damen-Elias HAM, Stigter RH, van der Doef R, Goldschmeding R, de Jong TPVM, et al. Size and volume charts of fetal kidney, renal pelvis and adrenal gland. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(6):659-664. DOI: 10.1002/uog.11169.
71. Phelan J, Smith C, Broussard P, Small M. Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36 – 42 weeks' gestation. *J Reprod Med.* 1987;32(7):540-542.
72. Phelan J, Anh M, Smith C, Rutherford S, Anderson E. Amniotic fluid index measurements during pregnancy. *J Reprod Med.* 1987;32(8):601-604.
73. Moore T, Cayle J. The amniotic fluid index in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(5):1168-1173. DOI: 10.1016/0002-9378(90)90009-v.
74. Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(5):1130-1136. DOI: 10.1067/mob.2001.117680.
75. González X, Salazar G, Faneite P. Índice de Líquido Amniótico (ILA): II comparación de dos criterios diagnósticos de oligoamnios y el resultado perinatal. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2001;61(3):163-168.
76. Gómez J, Cabrera C, Faneite P. Integración de las pruebas de bienestar fetal anteparto: propuesta de un perfil biofísico extendido. *Gac Méd Caracas.* 2022;130(2):246-263. doi: 10.47307/GMC.2022.130.2.5