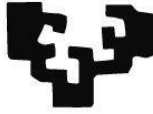


eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

**Neurosonografía fetal avanzada:
análisis del desarrollo del cerebro fetal mediante
ecografía volumétrica tridimensional**

Tesis doctoral

Álvaro Gorostiaga Ruiz-Garma

Bajo la Dirección de:

Dr. José Luis Bueno López

Dr. Pedro Rolando Grandes Moreno

Departamento de Neurociencias

Facultad de Medicina y Odontología

Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea

Leioa, 2018

(INSERT TABLE OF CONTENTS)

I. INTRODUCCIÓN.....	17
1 Ecografía en Neurología fetal. Historia e importancia actual.....	17
2 Ecografía. Diagnóstico por ultrasonidos.....	24
2.1 Física de los ultrasonidos	24
2.1.1 Características de las ondas de ultrasonido	24
2.1.2 Frecuencia.....	25
2.1.3 Velocidad de propagación	25
2.1.4 Reflexión	25
2.1.5 Longitud de onda	26
2.1.6 Ángulo de incidencia.....	27
2.1.7 Atenuación.....	27
2.1.8 Frecuencia de repetición de pulsos	28
2.1.9 Resolución.....	29
2.2 Seguridad de los ultrasonidos.....	29
2.3 Instrumentación.....	29
2.3.1 Adquisición de datos: el transductor.....	30
2.3.2 Creación de la imagen: tratamiento y transformación de los datos.....	30
2.3.3 Procesador: el ecógrafo	31
2.4 La imagen: Modalidades de la ecografía.....	32
2.4.1 Modo A.....	32
2.4.2 Modo M	32
2.4.3 Modo B.....	32
2.4.4 Modo tridimensional	33
2.5 Ecografía del II y III trimestres de la gestación	34
2.5.1 Guías de actuación en ecografía obstétrica.....	34
2.5.1.1 Condiciones previas a la ecografía de cribado del II trimestre	35

2.5.1.2	Estimación de la edad gestacional y del crecimiento fetal	35
2.5.1.3	Medidas utilizadas para realizar la biometría fetal.....	35
2.5.1.4	Estudio de la placenta.....	38
2.5.1.5	Cantidad de líquido amniótico.....	38
2.5.1.6	Movimientos fetales	39
2.5.2	Estudio anatómico básico fetal.....	39
2.5.2.1	Sistemática de la exploración.	40
2.5.2.2	Estudio de la anatomía fetal	40
2.5.3	Consentimiento informado.....	41
3	Neurosonografía normal en el II y III trimestres de la gestación: desarrollo ecográfico normal mediante ecografía. Aspectos básicos de la anatomía cerebral.....	42
3.1	Introducción	42
3.2	Desarrollo anatómico del cerebro fetal en el II y III trimestres	42
3.3	Planos anatómicos de estudio	43
3.3.1	Planos axiales	43
3.3.1.1	Corte axial transventricular.....	44
3.3.1.2	Corte axial transtalámico	47
3.3.1.3	Corte axial transcerebelar.....	47
3.3.2	Planos coronales	49
3.3.2.1	Corte coronal transfrontal	49
3.3.2.2	Corte coronal transcaudado	50
3.3.2.3	Corte coronal transtalámico	51
3.3.2.4	Corte coronal transcerebelar	51
3.3.3	Planos sagital y parasagital	52
3.3.3.1	Corte sagital	52
3.3.3.2	Corte parasagital (parasagital oblicuo).	54
3.4	Aspectos básicos de la anatomía cerebral fetal.....	55
3.4.1	Sistema ventricular	55

3.4.2	Cavum del septum pellucidum	58
3.4.3	Cuerpo calloso.....	60
3.4.4	Cisternas y espacio subaracnoideo	61
3.4.5	Fosa posterior y cerebelo	62
3.4.6	Corteza cerebral.....	64
3.4.7	Tronco del encéfalo y tentorio	67
4	Neuroanatomía y neuroecografía prenatal en el II y III trimestres de gestación. Evaluación prenatal del desarrollo cerebral. Cortes necesarios para la evaluación de surcos y cisuras.	69
4.1	Introducción	69
4.2	Neurosonografía	69
4.2.1	Neurosonografía básica. Factores a tener en cuenta.....	69
4.2.2	Requisitos mínimos.....	70
4.2.2.1	Cráneo	71
4.2.2.2	Mediciones incluidas en neurosonografía básica	71
4.2.2.3	Cerebro	71
4.2.3	Neurosonografía avanzada	72
4.2.3.1	Indicaciones de neurosonografía avanzada.....	72
4.2.3.2	Sistemática de exploración	73
4.3	Evaluación del desarrollo de la corteza cerebral. Evaluación prenatal de los surcos y circunvoluciones del cerebro	76
4.3.1	Cortes necesarios para la evaluación de surcos y cisuras del cerebro fetal.....	83
4.3.1.1	El corte axial	83
4.3.1.2	El corte coronal	85
4.3.1.3	Cortes sagital y parasagital	85
5	Aspectos técnicos de la ecografía tridimensional	87
5.1	Adquisición de la imagen	87
5.2	Reconstrucción de la imagen 3D.....	87
5.3	Visualización de las imágenes tridimensionales	88

5.3.1	Modo superficie	88
5.3.2	Modo multiplanar	88
5.3.3	Modo render	88
5.3.4	Modo VOCAL (Virtual Organ Computer Aided anaLysis)	89
5.3.5	Modo en tiempo real o 4D	89
5.4	Reproducibilidad	90
6	Aspectos técnicos de Omniview	91
7	Ecografía 3D en Neurosonografía	93
7.1	Introducción	93
7.2	Adquisición de volumen	93
7.3	Ajustes en ecografía volumétrica (3D)	95
7.3.1	Factores controlables por el ecografista	95
7.3.2	Factores no controlables por el ecografista	96
7.4	Ventajas de la ecografía 3D	97
7.5	Almacenamiento de los datos	97
7.6	Procesado de los datos	97
7.6.1	Modo o imagen multiplanar	98
7.6.2	Neuronavegación desde el plano axial	99
7.6.3	Mejora de las imágenes tridimensionales: VCI	101
7.6.4	Omniview	101
7.6.5	Display multiplanar tomográfico: TUI	102
II.	Justificación	105
III.	Hipótesis y objetivos	106
1	Hipótesis	106
2	Objetivos generales	106
3	Objetivos específicos	107
IV.	Material y métodos	109
1	Introducción. Selección de casos	109
2	Grupos de estudio	110

3	Criterios de inclusión	111
4	Criterios de exclusión.....	111
5	Características de la muestra.....	112
6	Adquisición de datos.....	112
6.1	Criterios de consideración de visualización adecuada de cortes cerebrales.....	113
6.2	Biometrías cerebrales obtenidas	114
7	Ecografía 3D.....	115
7.1	Requerimientos y ajustes previos	115
7.2	Ángulos de barrido en los diferentes bloques de edad gestacional.....	116
7.3	Procesado de las imágenes	116
7.4	Cortes y estructuras cerebrales estudiadas.....	117
7.5	Técnica de manipulación de volúmenes: neuronavegación desde el plano axial	118
7.6	Técnica de manipulación de volúmenes con Omniview.....	122
7.7	Recogida y almacenamiento de datos	124
7.8	Análisis de los datos	124
7.8.1	Variables cuantitativas evaluadas.....	124
7.8.2	Variables cualitativas evaluadas	124
7.8.3	Variabilidad intraobservador	125
7.9	Análisis estadístico	125
V.	Resultados.....	128
1	Características de la población estudiada, IMC y localización de la placenta.....	128
2	Análisis de la biometría de la estructuras cerebrales en 2D y su relación con la edad gestacional: valoración de su incremento en relación a la edad gestacional	129
3	Análisis de la biometría de la estructuras cerebrales en 3D y su relación con la edad gestacional: valoración de su incremento en relación a la edad gestacional	134
4	Evaluación de la capacidad de la ecografía 3D para establecer biometrías comparables con la ecografía 2D: comparación de las biometrías cerebrales obtenidas mediante ecografía 2D y 3D entre sí y valoración de la significación en sus diferencias.....	138
5	Tasación del tiempo invertido en las exploraciones.	141
6	Identificación anatómica de cortes y estructuras del cerebro fetal, valorando la calidad de las imágenes obtenidas y, con ello, la capacidad de la ecografía 2D y 3D para el estudio cualitativo del cerebro fetal (índices de visualización).....	141
6.1	Valoración de la visibilidad de cortes y estructuras cerebrales en ecografías 2D, 3D y Omniview	141

6.2	Comparación de la visibilidad de cortes y estructuras cerebrales entre ecografías 2D, 3D y Omniview.	144
6.3	Comparación del porcentaje de estructuras que se pueden medir en ecografía 2D y 3D	147
7	Objetivación de la influencia de ciertos parámetros biométricos y antropométricos en la calidad de la ecografía 3D.....	147
7.1	Valoración de la influencia de la edad gestacional en la calidad de la ecografía 3D (visibilidad de cortes y estructuras cerebrales)	148
7.2	Valoración de la influencia de la localización de la placenta en la calidad de la ecografía 3D	149
7.3	Valoración de la influencia del IMC en la calidad de la ecografía 3D	149
8	Comprobación de la variabilidad intraobservador al realizar la ecografía 3D en dos momentos diferentes	150
8.1	Comprobación de la variabilidad intraobservador en la valoración cuantitativa de biometrías cerebrales en ecografía 3D	151
8.2	Comprobación de la variabilidad intraobservador en la valoración cualitativa de cortes y estructuras cerebrales en ecografía 3D (visualización de cortes y estructuras cerebrales).....	152
9	Comprobación de la utilidad de la valoración cuantitativa de ciertas estructuras en relación a la edad gestacional.....	154
9.1	Valoración cuantitativa de ciertas estructuras cerebrales (distancia LMInsula/Cisterna Magna/Longitud del cuerpo caloso/Diámetro Cerebelar) con el DBP como marcador de edad gestacional.	154
9.2	Relación de la valoración cuantitativa de la distancia LM-Ínsula con el atrio ventricular	156
9.3	Valoración cuantitativa del resto de biometrías cerebrales con respecto de la distancia LM-Ínsula para averiguar cuál tiene mayor relación con esta última.	157
10	Establecimiento de un mapa cronológico del desarrollo del cerebro fetal	159
10.1	Evaluación de la aparición de la visualización de las estructuras cerebrales fetales con el crecimiento de la edad gestacional fetal	159
10.2	Cronología de aparición de surcos, cisuras y estructuras cerebrales.....	162
VI.	Discusión	164
1	Relación de biometrías con la edad gestacional y comparación entre ecografías bi- y tridimensionales	164
1.1	Diámetro biparietal (DBP)	164
1.2	Cavum septum pellucidum (CSP)	165
1.3	Atrio.....	166
1.4	Cerebelo y vermis.....	167

1.5	Cisterna magna	169
1.6	Cuerpo calloso.....	169
1.7	Distancia Silvio-Hueso-Parietal (SPB) y distancia línea media ínsula (LM-Ínsula)	171
1.8	Fuerza de la asociación	172
2	Comparación cuantitativa ECO 2D/3D.....	173
3	Variabilidad intraobservador (reproducibilidad de la técnica).....	176
4	Tiempo invertido.....	178
5	Visualización de cortes y estructuras	179
6	Cronología.....	184
7	Concluyendo	192
8	Influencia de la edad gestacional, IMC y placenta	193
9	Cisura lateral (Silvio) y distancia LM-ínsula	195
10	Acotaciones finales	198
11	Limitaciones	201
VII.	Conclusiones	203
	Anexos.....	206
	Listado de abreviaturas.....	219
	Bibliografía	221

I. INTRODUCCIÓN

1 Ecografía en Neurología fetal. Historia e importancia actual

El origen de las aplicaciones prácticas de los ultrasonidos se remite a 1928, cuando Sergey Y. Sokolov, en el Instituto de Electrotecnología V.I. Uliánov (Lenin) de Leningrado, comenzó a trabajar en aparatos de ultrasonidos para detectar grietas en estructuras metálicas (Sokolov, 1929). La resolución de sus aparatos era pobre y de poca aplicación práctica, pero demostró que las ondas de sonido se podían usar como una nueva forma de “microscopio”, utilizando frecuencias de 3000 MHz. Más adelante, Floyd A. Firestone, en los EEUU, siguiendo sus trabajos patentó una primera unidad con el nombre de “Supersonic reflectoscope” (Firestone FA, 1945; Firestone FA, 1945).

Por esa misma época, comenzó a experimentarse el ultrasonido con posibles fines médicos: Karl T. Dussik, en Viena, es reconocido como el primero en emplear los ultrasonidos con fines de diagnóstico médico. Dussik intentó localizar tumores cerebrales, presentando sus primeros trabajos en 1942. Al método lo llamó “hyperphonography” (Dussik, 1942; Dussik et al., 1947). Más adelante, Douglas Howry desarrolló un método que puede considerarse el primer ecógrafo en modo B (Howry, 1952; Howry et al. 1952; Holmes et al., 1955) (Fig.1)

Sin embargo, el origen de la aplicación de los ultrasonidos a fines médicos se considera que se debe a Ian Donald, nacido en Escocia en 1910, quien puso en práctica sus ideas con éxito desde 1955, publicando en el Lancet su trabajo llamado “Investigación de masas abdominales por ultrasonidos” (Donald et al, 1958). Esta publicación se considera la más importante jamás escrita sobre ecografía en Obstetricia y Ginecología (Fig. 2).

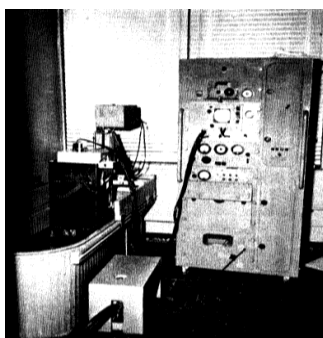


Fig. 1. Somascopio de Holmes (tomado de Holmes et al., 1955)



Fig. 2. Portada del trabajo original de Donald et al. en The Lancet (1958)

Sus trabajos fueron el pistoletazo de salida para la investigación y el desarrollo de aplicaciones de los ultrasonidos con fines médicos. Alfred Kratochwil, en la Universidad de Viena, comenzó trabajando con un modelo heredado de Paul Kretz, fundador de KretzTechnik AG en Zipf, Austria. Partiendo de los trabajos de Ian Donald, A. Kratochwil desarrolló un modelo, el 4100, publicando varios estudios y colaborando al desarrollo de KretzTechnik, una de las empresas clave en el desarrollo futuro de la tecnología tridimensional (Kratochwil, 1975).

De todas formas, la tecnología de imagen por ultrasonido se desarrolló comercialmente en los años 80 del pasado siglo, con el inicio de los equipos en tiempo real. A mediados de esa década, se introducen las sondas curvas o convex que se adaptan mejor al abdomen obstétrico y conducen al desarrollo del ultrasonido portátil como arma diagnóstica. Acuson Corporation® lanzó al mercado su primer modelo Acuson 128 System en 1983, modelo que vino a revolucionar el mercado de la ecografía por su buena resolución y precio asequible. Para mediados de los citados años 80 del pasado siglo, había ya un número creciente de fabricantes por todo el mundo.

Sin embargo, el verdadero salto de calidad de la imagen comenzó a principios de los años 90 del pasado siglo, acompañando el desarrollo de otras áreas de la ciencia y la tecnología como los radares, teléfonos móviles, ordenadores personales, HD TVs, etc. Si no hubiese sido por esa tecnología, el mercado de la ecografía no hubiese soportado por sí mismo el coste del desarrollo.

Los obstetras y radiólogos comenzaron a tener acceso a la ecografía y aprendieron a “mirar dentro” del útero. Pero los estándares eran variables y los errores diagnósticos no eran infrecuentes. Por ello, se fueron creando centros de formación y las sociedades científicas comenzaron a crear títulos de capacitación. Así, en 1981 se puso en marcha el primer programa de acreditación en ecografía por la *Joint Review Committee on Education in Diagnostic Medical Sonography* (JRC-DMS) y el AIUM (*American Institute in Ultrasound in Medicine*) fue más allá, desarrollando gradualmente guías y estableciendo programas de acreditación (<http://www.aium.org/>).

Superados estos primeros contactos con los ultrasonidos, en los que los profesionales se limitaban a ver la situación de la placenta, la cantidad de líquido amniótico y el número de fetos y su actividad cardíaca, comienzan a crearse nuevas aplicaciones a la exploración por ultrasonidos, siendo la primera la biometría fetal. Los primeros parámetros, que además han soportado perfectamente el paso del tiempo, ya que siguen empleándose hoy en día, son la longitud cráneo-caudal del embrión, el diámetro biparietal (DBP), la circunferencia cefálica (CCef), la longitud del fémur (LF) y la circunferencia abdominal (CA). Campbell, en Londres, publicó las primeras tablas del DBP en 1971 (Campbell & Newman, 1971). La CA, descrita por el mismo autor en 1975 (Campbell & Wilkin, 1975), permanece hoy día como la medida más fiable en la evaluación del crecimiento fetal. En 1977 se publicó uno de los artículos fundamentales en este campo de la biometría fetal: "*Estimation of fetal weight by computer-assisted analysis*", que abrió una búsqueda global para crear modelos de cálculo del peso fetal basado en múltiples parámetros (Warsof et al., 1977).

Así, en el campo de la neurosonografía surgieron nuevas tablas para biometrías cefálicas, demostrando la utilidad de la medición del diámetro cerebelar transverso (D Cereb) como parámetro independiente para valorar la edad gestacional (Reece et al., 1987; Goldstein et al., 1987).

En cuanto al diagnóstico de malformaciones fetales, el progreso fue creciente, especialmente a partir de los 80 del pasado siglo, comenzando a describirse muchas anomalías que pueden diagnosticarse por ultrasonidos. Ian Donald ya incluyó un caso de hidrocefalia en una de sus primeras publicaciones en 1961 (Donald & Brown, 1961). En 1964, se publicó un diagnóstico de anencefalia en el III trimestre de la gestación (Sunden, 1964) y poco después se comunicó un diagnóstico prenatal de un caso de riñones poliquísticos (Garrett et al., 1970). Estos artículos fueron quizá los más tempranos describiendo el diagnóstico de anomalías morfológicas con ecografía. La detección prenatal de un feto de 17 semanas con anencefalia fue publicada por el grupo de Campbell en 1972 en Lancet (Campbell et al., 1972). Más adelante, el mismo equipo publicó un diagnóstico prenatal de espina bífida, también publicado en el Lancet (Campbell et al., 1975).

Fueron los primeros casos en los que un correcto diagnóstico por ecografía llevó a una terminación del embarazo. Muchos otros autores comenzaron a publicar malformaciones

diagnosticables mediante ultrasonidos y, en una revisión se recogían cerca de 90 diferentes malformaciones fetales detectadas prenatalmente por ecografía que incluían anencefalia, hidrocefalia, espina bífida y otros (Stephenson & Weaver, 1981).

La capacidad diagnóstica fue aumentando con la mayor experiencia y la mejora en los equipos. Ello condujo a que los obstetras iniciaran un nuevo aprendizaje sobre malformaciones congénitas, de algunas de las cuales apenas habían tenido conocimiento hasta entonces. El estudio del corazón, como órgano complejo para estudiar, lo mismo que el cerebro, también supuso un avance, ya desde los trabajos iniciales de Lindsay Allan, del King's College de Londres (Allan et al., 1980). Esta autora, cardióloga pediátrica, describió sistemáticamente la anatomía normal y anormal del corazón fetal, lo que condujo a estudios posteriores más avanzados, que incluso han relacionado la presencia de cardiopatías con la evolución del cerebro fetal (Peng et al., 2016; Koning et al., 2017).

De los estudios antes citados de Allan, surgieron otros en relación al flujo color intracardíaco (Maulik et al., 1985; Maulik et al., 1986) que posteriormente se extendieron a otras regiones del feto y permitieron diagnósticos prenatales de patología cerebral como un aneurisma de la vena de Galeno (Reiter et al., 1986).

La eficacia de la ecografía para diagnosticar malformaciones fetales se comunicó ya desde inicios de los 80 del pasado siglo, con trabajos clásicos como los de Kurjak en Croacia, Campbell en Londres y Sabbagha en EEUU (Kurjak et al., 1980; Campbell & Pearce, 1983; Sabbagha et al., 1985).

Otra área en la que la ecografía progresa en estos años es en el papel de los movimientos fetales a la hora de definir patrones neurológicos. En este campo, algunos trabajos de investigación (Birnholtz et al., 1978) tuvieron una importancia relevante, aunque los resultados fueran algo equívocos, por lo que no fueron prácticos como test clínicos. Ni siquiera cuando se popularizan los métodos de trabajos como los de Manning y Platt, quienes llevaron a cabo estudios sobre los movimientos respiratorios y su relación con el bienestar fetal (Manning & Platt, 1979; Manning et al., 1979; Manning et al., 1980).

Por otro lado, la introducción de la velocimetría Doppler y su evolución, en estos años, condujo a aplicaciones acerca de los flujos cerebrales y su relación con una posible hipoxia. Así, en 1986, se comprueba la utilidad de la valoración de las ondas de velocidad de flujo

de la arteria cerebral media en fetos en situación de hipoxia (Wladimirof et al., 1986), acuñando términos como el de “*brain sparing effect*” (protección cerebral) en fetos con redistribución de flujo sanguíneo al cerebro (Scherjon et al., 1993).

Con la continua mejora de la resolución de los equipos y la introducción paulatina de la ecografía transvaginal, la posibilidad de diagnóstico de malformaciones se fue adelantando al I trimestre de desarrollo intrauterino, comunicándose una serie amplia de anomalías congénitas detectadas en dicho trimestre (Cullen et al., 1990), lo que marcó por primera vez la importancia del estudio del desarrollo del embrión. Otros autores (Timor-Tritsch et al., 1988; Rottem & Bronshtein, 1990; Timor-Tritsch et al., 1992) fueron trabajando en la anatomía fetal y embrionaria en el I trimestre, abriendo una nueva era en la ecografía, la sonoembriología (Timor-Tritsch et al., 1990).

A medida que la ecografía se iba convirtiendo en un método asequible y de fácil acceso, fueron implantándose progresivamente varios programas de cribado poblacional de anomalías fetales entre finales de los años 70 y 90 del pasado siglo. Tras los programas de cribado de espina bífida mediante los niveles séricos de alfa-proteína (Brock & Sutcliffe, 1972; Brock et al., 1973; Brock et al., 1974; Wald 1974), que fueron pioneros en cribado poblacional, un segundo tipo de cribado se introdujo posteriormente: el cribado de la ecografía de la semana 20, que se ha convertido en parte integral y fundamental del cuidado antenatal desde los 90.

Se publicaron numerosos estudios, aunque dos fueron los más ambiciosos: el estudio *Eurofetus* en Europa y el *Radius* en los EEUU que ofrecieron, en global, cifras relativamente bajas de sensibilidad (61% y 35% respectivamente) (LeFevre et al., 1993; Ewigman et al., 1993; Grandjean et al., 1999). A raíz de estos trabajos, en 1997 tuvo lugar una conferencia en la Universidad Rockefeller en Nueva York, organizada por la *New York Academy of Sciences*, en la que se llegó a la conclusión de que éticamente merece la pena hacer el cribado ecográfico en la semana 20 (Evans & Lampinen, 1998). Este cribado se ha convertido, quizá, en la más importante contribución de la ecografía al cuidado prenatal en los últimos 40 años, juntamente con el hallazgo de la translucencia nucal como marcador de cromosomopatía (Nicolaidis et al., 1992).

Finalmente, una de las últimas contribuciones de la tecnología en ultrasonidos al diagnóstico prenatal es la aparición de la tridimensión (3D). La posibilidad de ver al feto en 3D ha estado siempre en la mente de investigadores: Tom Brown en Glasgow desarrolló un “3D Multiplanar scanner” con el nombre de *Sonicaid Venture*, que salió al mercado en 1975, aunque no tuvo éxito (Campbell, 1977). Pero su legado quedó y otros grupos continuaron su labor, creando algoritmos de trabajo en 3D (Brinkley et al., 1982; Fredfelt et al., 1984). El principio técnico consistía en sumar imágenes paralelas sucesivas relacionadas con su posición en un ordenador. Autores del Instituto de Electrónica Médica de Tokio, fueron unos de los pioneros en comunicar un sistema de ecografía 3D (Eco 3D) con éxito, en 1989 (Baba et al., 1989). En su trabajo, usaban una sonda convex de Aloka® y las imágenes de Eco 3D eran sensiblemente inferiores en calidad a las de ecografía 2D (Eco 2D) y, además, cada imagen tardaba al menos 10 minutos para adquirir los datos, lo que hacía el procedimiento poco práctico para el uso clínico rutinario. En otras partes del mundo, la Eco 3D siguió su desarrollo (King et al., 1990; Kuo et al., 1992). Este último grupo comunicó la visualización en Eco 3D del cerebelo y las vértebras cervicales usando tecnología de Kretztechnik, Zipf, Austria (*Combison 330*), que fue el primer ecógrafo 3D en salir al mercado. Otros autores mejoraron otros equipos (Feichtinger, 1993; Kelly et al., 1994; Hamper et al., 1994).

En la Universidad de California se consiguieron avances importantes, publicando varios trabajos sobre la visualización del feto con Eco 3D (Pretorius & Nelson, 1991; Pretorius et al., 1992; Nelson & Pretorius, 1992; Nelson & Elvins, 1993; Pretorius & Nelson, 1994; Pretorius & Nelson, 1995; Nelson et al., 1996). En 1995, Eberhard Merz en Alemania demostró la utilidad de la imagen multiplanar ortogonal, comunicando grandes series de casos de patologías fetales diagnosticadas con la ayuda de la tecnología en tres dimensiones (Merz et al., 1995; Merz et al, 1995; Merz et al, 1997).

En el momento actual, los transductores más populares y de mayor éxito comercial son los montados en las sondas volumétricas de la empresa austríaca antes citada, Kretztechnik. Su técnica apareció descrita en el artículo “3D-Ultrasound-The Kretztechnik Voluson approach” (Kirbach & Whittingham, 1994) y es la que hemos empleado, con sus últimas mejoras, en el trabajo objeto de esta tesis doctoral.

En 1996 Baba comunicó, en una carta al editor del Lancet, su experiencia inicial con Eco 3D en tiempo real, con un algoritmo técnico cada vez más simple (Baba et al., 1996). La calidad de las imágenes era más alta y requería un ordenador ya no tan caro para hacer los cálculos. Otros fabricantes han desarrollado sus propios modelos, creando la “necesidad” de la ecografía tridimensional, abriendo así un debate interesante acerca del beneficio de la Eco 3D en el diagnóstico prenatal. Fue otra vez Campbell uno de los pioneros en proponer la Eco 3D en tiempo real (“ecografía 4D”) como importante vínculo de unión entre la madre y el feto, introduciendo conceptos como el de “*Scanning for entertainment*” (Campbell, 2002). En este campo, se reportó que ese vínculo madre-hijo podía ayudar a la madre a evitar comportamientos o hábitos dañinos para el feto (Maier et al., 1997).

En cualquier caso, es la ecografía volumétrica o tridimensional una aportación enorme al diagnóstico prenatal, especialmente en el estudio del desarrollo del cerebro fetal, que es el campo en el que quizá más se está trabajando estos últimos años (Steiner et al., 1994; Merz et al., 2007; Rizzo et al., 2016; Rizzo et al., 2016).

2 Ecografía. Diagnóstico por ultrasonidos.

2.1 Física de los ultrasonidos

En este capítulo, se hará una exposición general para mejor comprender las características principales de los ultrasonidos y su aplicabilidad al diagnóstico médico. Para ampliar la información ofrecida aquí, se puede recurrir a los trabajos de Hangiandreou y de Aldrich (Hangiandreou, 2003; Aldrich, 2007).

El sonido es una onda mecánica que se propaga a través de la materia. Un eco se produce al chocar un sonido contra una superficie que la puede reflejar. Los ultrasonidos son una serie de ondas mecánicas, generalmente longitudinales, originadas por la vibración de un cuerpo elástico (cristal piezoeléctrico) y propagadas por un medio material (tejidos corporales), cuya frecuencia supera la del sonido audible por el humano: 20.000 ciclos/segundo o 20 kilohertzios (20 KHz). Como se ha dicho, el ultrasonido necesita materia para propagarse, en este caso el cuerpo humano o la propia cabeza del feto, que contiene diversas densidades y composiciones (líquidas, sólidas, etc.). La velocidad media del ultrasonido en el cuerpo humano varía según el componente, pero oscila en valores medios de 1540 m/s. Es también importante la intensidad de las ondas, que se mide en w/cm^2 . Cuando aumenta la intensidad de emisión, aumenta el desplazamiento de partículas y la distancia que se desplazan, con lo que el riesgo de dañar el tejido está incrementado, y con ello sus riesgos biológicos.

2.1.1 Características de las ondas de ultrasonido

Los sonidos son ondas cuyo trayecto entre dos puntos idénticos es lo que se conoce como un ciclo (Fig. 3).

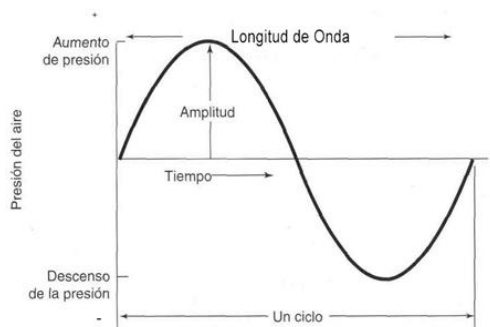


Fig. 3. Ciclo del ultrasonido.

Algunos de los parámetros que se utilizan a menudo en ultrasonidos son: frecuencia, velocidad de propagación, reflexión, longitud de onda, ángulo de incidencia, atenuación, frecuencia de repetición de pulsos y resolución. A continuación se describen brevemente cada una de estas variables.

2.1.2 Frecuencia

La frecuencia de una serie de ondas de ultrasonidos consiste en el número de ciclos de cambios de presión que ocurren en un segundo (el número de veces que se comprime y distiende una molécula) y se mide en ciclos por segundo o hercios: un hercio es un ciclo por seg (1 KHz : 1.000 ciclos por seg; 1 MHz: 1.000.000 de ciclos por seg). La frecuencia la determina la fuente emisora del sonido y el medio a través del cual está viajando. Se ubica por encima de 20 KHz en la práctica clínica. Las frecuencias más altas (30 MHz) se usan para estructuras superficiales, por ejemplo para valorar la piel y estructuras vasculares portadoras de vías de cateterización; para fines experimentales se manejan frecuencias superiores a 50-200 MHz.

2.1.3 Velocidad de propagación

Es la velocidad a la que el sonido viaja a través de un medio y típicamente se considera de 1.540 m/seg para los tejidos blandos. Varía dependiendo del tipo y características del material atravesado, especialmente en relación a su densidad y dureza.

2.1.4 Reflexión

Al atravesar las ondas de ultrasonido los tejidos de un medio, hay una reflexión o rebote de los haces ultrasónicos hacia el transductor emisor, lo que se conoce como «eco». Esta reflexión sucede en el límite (interfase) entre dos materiales diferentes. Esto último se conoce como la impedancia acústica, producto de la densidad y la velocidad de propagación (Fig. 4).

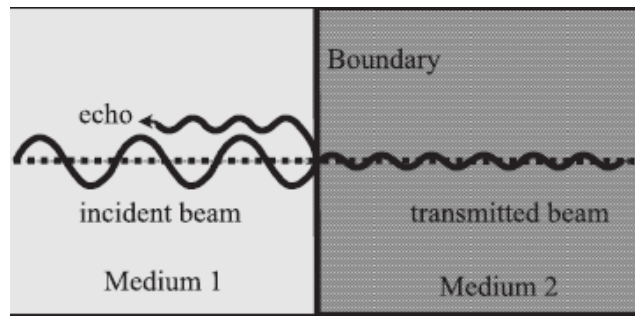


Fig. 4. Si dos materiales tienen la misma impedancia acústica, su límite o interfase no produce un eco. Si la diferencia de la impedancia es pequeña, se produce un eco débil y la mayoría del ultrasonido continúa viajando. Si la diferencia es grande, se produce un eco fuerte y el ultrasonido es reflejado completamente. Tomado de Aldrich, ·2007·

Cuando hay contacto entre dos materiales con diferente impedancia acústica, aparece una interfase entre ellos y un eco. Si tienen la misma impedancia, no se produce un eco. Si la diferencia en la impedancia acústica es pequeña, se produce un eco débil. Si la diferencia es amplia, se produce un eco fuerte y si aquella es muy grande, es todo el haz de ultrasonido el que se refleja. Cuando se emplea la escala de grises, las reflexiones más intensas o ecos reflejados se observan en tono blanco (hiperecoicos) y las más débiles en diversos tonos de gris (hipoecoicos). Si no hay reflexiones, se muestran en negro (anecoico). Esto es lo que crea la escala de grises en la imagen digital. El agua, el elemento orgánico más homogéneo y que por tanto menos altera los ultrasonidos, producirá una imagen sin ecos (anecoica, negra). Los tejidos fibrosos, al haber más interfases entre ellos, son hiperecoicos.

Aquí juega un papel importante la pericia del usuario de ultrasonidos, pues hay que evitar áreas de hueso o aire para poder insonar zonas profundas del cuerpo humano.

2.1.5 Longitud de onda

La energía acústica se mueve a través de los tejidos mediante ondas longitudinales y las moléculas del medio de transmisión oscilan en la misma dirección. Estas ondas sonoras corresponden básicamente a la rarefacción y compresión periódica del medio en el cual se desplazan. La distancia de una compresión a la siguiente (distancia entre picos de la onda

sinusal) constituye la longitud de onda (λ) (Fig. 3), la cual se obtiene al dividir la velocidad de propagación entre la frecuencia. ($v=f \times \lambda$).

2.1.6 Ángulo de incidencia

Al igual que le sucede a la luz en un espejo, la intensidad con la que un haz de ultrasonido se refleja depende del ángulo de incidencia o insonación (Fig. 5).

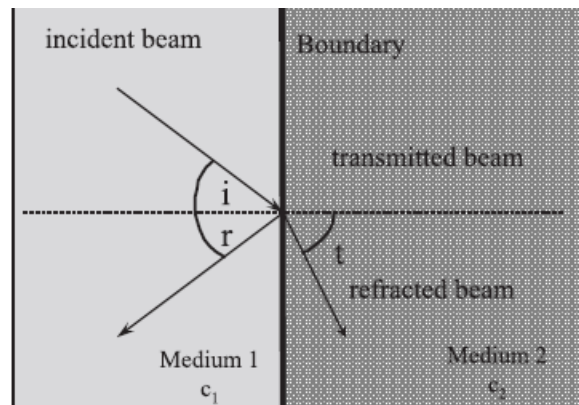


Fig 5. Reflexión y refracción de las ondas de ultrasonido. Cuando el ultrasonido incide de manera oblicua a la interfase de dos materiales de diferente impedancia acústica, la onda se refleja y se transmite como se muestra: i : ángulo de incidencia; r : ángulo de reflexión; t : ángulo de refracción; c_1 : velocidad del sonido en el medio 1; c_2 : velocidad del sonido en el medio 2. Tomado de Aldrich, 2007

En la Fig. 5 se ve cómo el eco vuelve de la interfase o límite entre los tejidos con un ángulo igual al de incidencia. Así, la reflexión es máxima cuando la onda sonora incide de forma perpendicular a la interfase entre dos tejidos. Si el haz ultrasónico se aleja sólo unos cuantos grados de la perpendicular, el sonido reflejado no regresa al centro de la fuente emisora y se detecta sólo parcialmente, o bien, no lo detecta el receptor (transductor).

Es necesario tener en cuenta, como aplicación práctica, que más del 99,9% de las ondas son reflejadas por una interfase aire-tejido, de manera que ninguna será útil para crear una imagen más allá de la interfase. Por ello, los transductores deben acoplarse a la piel del paciente sin capa de aire; para ello se utiliza el gel de ecografía.

2.1.7 Atenuación

La onda de ultrasonido pierde potencia al propagarse por los diferentes tejidos y sus interfases, disminuyendo progresivamente su intensidad a medida que viaja a mayor

profundidad. Es lo que se conoce como atenuación, que puede ser secundaria a dos situaciones: la absorción o la dispersión. La primera supone una transformación de la energía mecánica en calor; la segunda supone que la dirección de propagación de la energía se desvía progresivamente en los tres planos espaciales (se dispersa). Los líquidos no atenúan y crean “ventanas acústicas” por debajo de ellos y el aire absorbe enormemente, dispersando la energía en todas direcciones. A efectos prácticos en el ultrasonido médico, el hueso de la calota fetal, por ejemplo, crea una atenuación importante por absorción y dispersión.

La cantidad de la atenuación varía con la frecuencia del ultrasonido. Una frecuencia alta se atenúa más que una frecuencia baja. Esto significa que, si el examinador quiere penetrar y obtener una imagen de una estructura profunda en el cuerpo, tendrá que usar un transductor de baja frecuencia. Tiene que haber un balance entre la resolución y la penetración en cada una de las diferentes aplicaciones de imagen, porque las frecuencias más altas permiten detalles más finos.

2.1.8 Frecuencia de repetición de pulsos

Los transductores, como luego veremos, contienen cristales piezoeléctricos que, estimulados por la energía eléctrica, emiten ultrasonidos, pero no de forma continua sino en forma de pulsos (grupos o ciclos de ultrasonido): es una secuencia de fases sucesiva en la que el transductor emite ultrasonidos, recibe ecos, emite ultrasonidos, recibe ecos.... Los pulsos eléctricos se producen con una frecuencia de pulsos por segundo (frecuencia de repetición de pulsos). En los ecógrafos de uso médico, la terminología empleada viene del idioma inglés, y se conoce como “PRF” (*Pulse Repetition Frequency*) que corresponde con un número de veces que los cristales piezoeléctricos de la sonda o transductor son estimulados en cada segundo. Es importante que este tiempo comprendido entre la emisión y la recepción del ultrasonido sea coordinado, para que un pulso de ultrasonido llegue a una profundidad adecuada y su eco retorne al transductor antes de la emisión del siguiente pulso.

En tecnología médica, esta frecuencia de repetición de pulsos oscila habitualmente entre 1.000 KHz y 10.000 KHz, dependiendo de la profundidad de la imagen. Cada pulso que se

recibe se digitaliza, se procesa y se presenta a modo de puntos brillantes en una pantalla (el monitor), con secuencias hoy en día que permiten ser vistas en tiempo real.

2.1.9 Resolución

En una materia cualquiera o específicamente en el cuerpo humano, los diferentes componentes o tejidos que los ultrasonidos atraviesan ofrecen reflexiones individuales. Cuando se habla de resolución, se hace de una capacidad de diferenciar las diferentes partículas que reflejan el ultrasonido y ello se relaciona con la nitidez y el detalle de la imagen. En el campo de la ultrasonografía, la resolución lineal marca que dos componentes o tejidos reflejados se puedan diferenciar como puntos separados. La resolución de contraste determina cómo tiene que ser, antes de asignar una escala de grises, la diferencia de amplitud que deben tener dos ecos.

2.2 Seguridad de los ultrasonidos

Por las cantidades de energía que se manejan, la ecografía prenatal se considera una técnica segura. Aun así, se recomienda reducir al mínimo necesario el tiempo de exploración de la gestante y por tanto su exposición a los ultrasonidos (principalmente el Doppler en el primer trimestre) y utilizar la potencia acústica más baja posible para obtener una adecuada imagen e información para el diagnóstico. Esta norma básica sigue el principio conocido como ALARA (*“As Low As Reasonably Achievable”*) (lo más bajo que sea razonablemente posible) (Salomon et al., 2011). En cualquier caso, como se ha dicho líneas más arriba, la ecografía es segura, pues no se ha comunicado en la literatura científica que existan efectos nocivos de ella en la obstetricia (Abramowicz, 2003; Torloni, 2009; Salvesen et al., 2011).

2.3 Instrumentación

Los equipos de ecografía están compuestos de tres partes principales: el transductor (sonda) que es la que emite y adquiere los datos, el procesador electrónico, que trata y transforma los datos que se obtienen y el monitor, que nos presenta los datos e imágenes en la pantalla (Figs. 6 y 7)



Fig. 6. Sonda de ultrasonidos.



Fig. 7. Monitor de un equipo de US.

2.3.1 Adquisición de datos: el transductor.

En la ecografía médica, la onda de sonido proviene de un pequeño instrumento que se conoce como transductor. Estos aparatos convierten la energía eléctrica en mecánica y trabajan con el principio piezoléctrico. Los materiales piezoléctricos producen un campo eléctrico que restaura la forma del material tras sufrir éste una deformación mecánica. Contrariamente, si a un material piezoléctrico se le aplica un campo eléctrico, a modo de un pulso con voltaje, el material se deformará físicamente.

En el caso de las sondas transductoras de ultrasonido, los cristales piezoléctricos que contienen tienen la capacidad de transformar la energía eléctrica en sonido y viceversa, de tal manera que el transductor es alternativamente el emisor y el receptor de ultrasonidos. Existen varios materiales piezoléctricos como el polivinilideno (PVDF) o el trifluoroetileno (TrFE) que han demostrado ser útiles para la producción de frecuencias sónicas altas (> 100 MHz). Los diferentes tipos de transductores que existen se diferencian en cómo están dispuestos sus componentes. Los transductores lineales se caracterizan por tener un amplio plano de contacto, ideal para pequeñas estructuras, los sectoriales tienen una ventana pequeña con un ángulo ancho de emisión y los convexos permiten una mejor visión a distancia, con el tamaño de ventana de emisión adecuado al campo requerido.

2.3.2 Creación de la imagen: tratamiento y transformación de los datos

Las imágenes ecográficas se generan por la sumación visual de los ecos, cuando regresan al transductor como elementos fotográficos (píxeles). El brillo del eco depende de la intensidad del eco que es captado por el transductor. Como se ha explicado antes, la sonda

se coloca sobre la superficie corporal del paciente a través de una capa de gel para eliminar el aire entre las superficies (transductor-piel) (Fig. 8).

Al aplicar un pulso eléctrico de pequeño voltaje a los electrodos del cristal piezoeléctrico, éstos empiezan a vibrar (sería como golpear una campana con un martillo) comenzando a transmitir un haz ultrasónico de corta duración, el cual se propaga por dentro del cuerpo humano explorado, donde se refleja parcialmente y se transmite por los límites entre los tejidos o interfases tisulares que se va encontrando a su paso produciendo ecos, los cuales regresan al transductor y producen vibraciones en el cristal. Estas vibraciones se transforman en corriente eléctrica y se amplifican y procesan para transformarse en imágenes. En el cuerpo humano es posible calcular la profundidad del tejido reflectante si se conoce el tiempo del recorrido, teniendo en cuenta la constante de la velocidad del sonido en el cuerpo, citada anteriormente. Como también se ha explicado ya, la amplitud de la onda de retorno determina el tono de gris que se asigna: los ecos muy débiles dan una imagen tirando a negro en una escala de grises, mientras que los ecos más fuertes crean, en dicha escala, una imagen más cerca del blanco. Así, la escala viene determinada por la potencia de los ecos del ultrasonido.

2.3.3 Procesador: el ecógrafo

El procesador electrónico trata y transforma los datos que se obtienen en imágenes, con diferentes modos de presentación: es el ecógrafo, presente en las unidades de diagnóstico médico (Fig. 9).



Fig. 8. Interfase sonda-piel con gel.

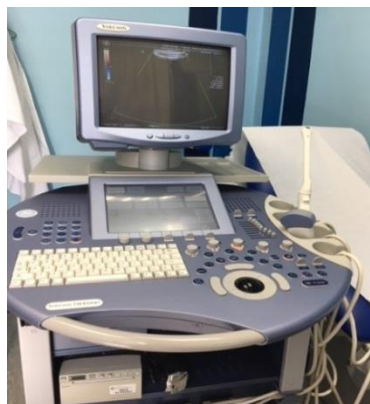


Fig. 9. Equipo de ultrasonidos actual.

2.4 La imagen: Modalidades de la ecografía

Existen diferentes modos básicos de presentar las imágenes ecográficas.

2.4.1 Modo A

Hoy en día es se emplea de manera muy excepcional; casi únicamente para comprobar los parámetros técnicos viendo la amplitud a distintas profundidades. Este modo A o de amplitud se empleó inicialmente para distinguir entre estructuras quísticas y sólidas, y se utilizó para representar gráficamente una señal.

2.4.2 Modo M

En el modo M se realiza una representación gráfica de la señal: el tiempo y la profundidad son el eje horizontal y la amplitud es el eje vertical; se emplea especialmente en exploraciones de órganos en movimiento, especialmente el corazón (Fig. 10).



Fig. 10. Modo M de ultrasonografía. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R-G. (CEGYMF).

2.4.3 Modo B

Es la representación en imagen de la suma de los ecos en diferentes direcciones: el equipo reconoce la posición espacial y la dirección del haz. Es el modo más utilizado en medicina (es la modalidad empleada en los equipos de ecografía en tiempo real). Las señales de eco detectadas por el transductor son procesadas y convertidas en luminosidad (un brillo en una pantalla). Cuanta más reflexión, más brillo en la pantalla. Es una imagen estática en dos

dimensiones. El modo B dinámico es una imagen en tiempo real que obtiene varias imágenes por segundo, lo que permite tener una percepción acorde a la velocidad de procesamiento cerebral de la información visual (Fig. 11).



Fig. 11. Modo B de ultrasonografía. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R-G. (CEGYMF).

2.4.4 Modo tridimensional

La cantidad enorme de datos que se necesita para una imagen 3D ya no es un muro infranqueable. En un sistema 3D, existen los mismos elementos que en un sistema convencional, con la diferencia de que el transductor tiene que ofrecer datos en tres planos, permitiendo la representación de tres planos simultáneos (presentación multiplanar u ortogonal) o en representación volumétrica o tridimensional pura (Fig. 12). Los detalles de este modo de exploración se detallan en el capítulo acerca de la Eco 3D.

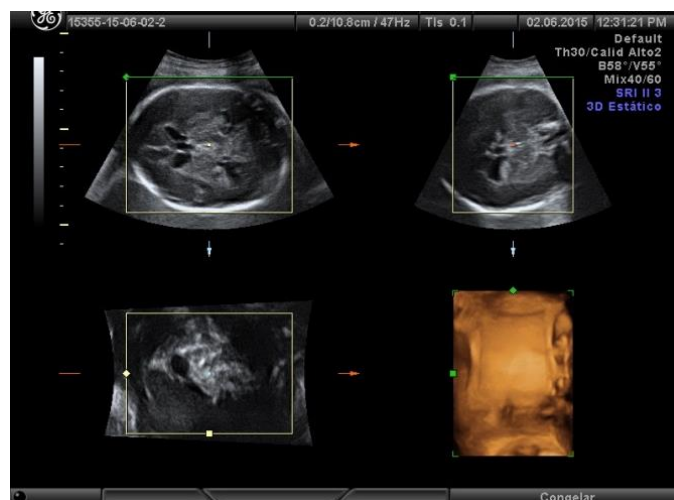


Fig. 12. Modo multiplanar. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R-G. (CEGYMF).

2.5 Ecografía del II y III trimestres de la gestación

2.5.1 Guías de actuación en ecografía obstétrica

En la mayoría de los países se realiza una ecografía en el segundo trimestre como parte del control habitual del embarazo. En nuestro ámbito y según las recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), es recomendable realizar tres estudios ecográficos, el ya citado, otro en el primer trimestre y otro en el tercer trimestre (<https://sego.es>).

El control mediante ecografía en el primer trimestre se realiza entre las semanas 11-14 de gestación. Sus objetivos son el diagnóstico de embarazo, la estimación de la edad gestacional y si la determinación de ésta es acorde a la fecha de la última regla (FUR). Así, se data la gestación con la medición de la longitud craneocaudal del embrión, se valora la corionicidad en casos de embarazo múltiple, se comprueba la presencia de latido cardiaco fetal y se detectan posibles malformaciones estructurales y marcadores ecográficos de cromosomopatía como la translucencia nucal (Fig. 13). Finalmente se exploran el útero y los anejos para descartar patología a ese nivel.



Fig. 13. Medida de la translucencia nucal. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

La ecografía del III trimestre es una ecografía que se realiza para evaluar el crecimiento y el bienestar fetal, pero también permite el diagnóstico de malformaciones de presentación tardía (hidrocefalia, lesiones destructivas, hemorrágicas o isquémicas cerebrales y otras).

La ecografía del II trimestre o de cribado de malformaciones fetales tiene como objetivo no sólo diagnosticar malformaciones fetales, sino proporcionar información diagnóstica fiable

para conseguir un adecuado control prenatal y lograr los mejores resultados posibles tanto para la madre como para su hijo o hijos (Salomon et al., 2011). Esta ecografía nos ayuda además a determinar la edad gestacional al realizar la biometría fetal, permitiendo la detección de alteraciones del crecimiento.

2.5.1.1 Condiciones previas a la ecografía de cribado del II trimestre

Antes de realizar una ecografía, el ecografista tiene la obligación de obtener un consentimiento informado tras informar a la gestante y a su pareja de los beneficios y limitaciones de esta exploración. Lo ideal es que el profesional esté entrenado y tenga los certificados adecuados de experto en ecografía que emiten las sociedades científicas. La edad gestacional con mejores resultados para llevar a cabo la ecografía de cribado del II trimestre se encuentra en el periodo entre la semana 19 y 22 de embarazo.

Las guías de la Sociedad Internacional de Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología (ISUOG) remarcan que los equipos para realizar estas exploraciones deben cumplir ciertas características, como tener un transductor transabdominal, control de ajuste de potencia acústica con visualización en la pantalla, tiempo real con escala de grises, capacidad de congelar y almacenar imágenes y un mantenimiento periódico (Salomon et al., 2011). Actualmente, otras características como tener tecnología Doppler color o ecografía tridimensional se están convirtiendo también en necesarias.

2.5.1.2 Estimación de la edad gestacional y del crecimiento fetal

Para estimar la edad gestacional y evaluar el crecimiento fetal, se utilizan parámetros ecográficos que reflejen el crecimiento de ciertas partes fetales y, con ello, el aumento biométrico global.

2.5.1.3 Medidas utilizadas para realizar la biometría fetal

Para evaluar el crecimiento fetal y poder estimar correctamente la edad gestacional, se utilizan las siguientes mediciones: el diámetro biparietal (DBP), la circunferencia cefálica (CCef), la circunferencia abdominal (CA) y la longitud del fémur (LF) (Fig. 14), siguiendo normas establecidas por las sociedades científicas (ISUOG, 2007; Salomon et al., 2011).

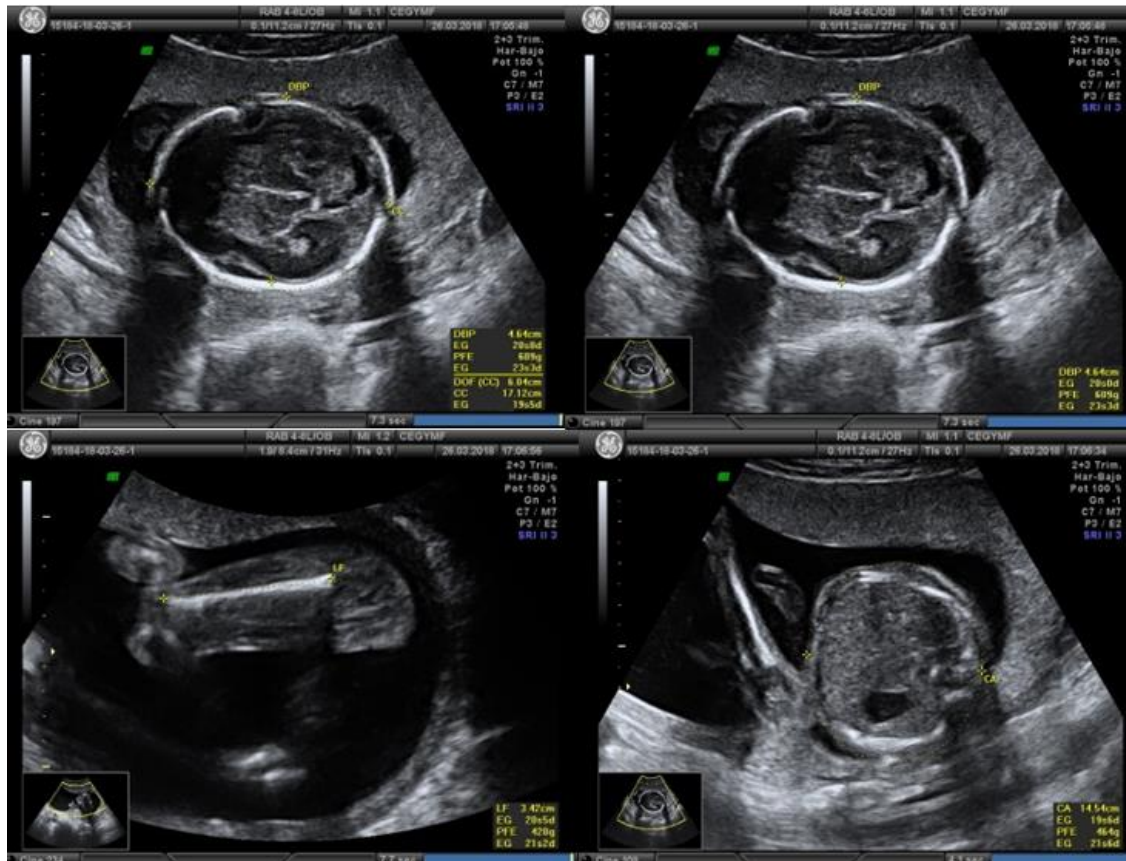


Fig. 14. Parámetros para la realizar la biometría fetal en una gestación de 21 semanas: circunferencia cefálica (CCef), diámetro biparietal (DBP), longitud del fémur (LF) y circunferencia abdominal (CA). Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A·G·R·G· (CEGYMF).

Si no se ha tenido la oportunidad o no se ha podido realizar el cálculo de la edad gestacional en el I trimestre del embarazo, se puede determinar en la ecografía del segundo trimestre estimando la biometría cefálica (DBP y/o CCef) y la LF, aunque añadir la circunferencia abdominal mejora la exactitud en comparación con la predicción de la edad gestacional basada solamente en la circunferencia cefálica (Hohler, 1984). Para las biometrías de la cabeza fetal, y por ende el cerebro, el DBP y la CCef son las mediciones ideales (Deter et al., 1982).

2.5.1.3.1 El diámetro biparietal

El DBP representa la medida transversa más grande de la cabeza fetal y se realiza en una sección axial del cráneo a nivel transtalámico, donde se ve el eco medio (cisura interhemisférica o longitudinal; en la terminología anatómica, esta cisura sería el surco interhemisférico, pero nosotros emplearemos aquí los términos usados en ecografía),

interrumpido por una zona anecoica en su zona media que se corresponde con el cavum del septum pellucidum (CSP) (Campbell & Thoms, 1977), y los tálamos. (Fig. 14). En la imagen, la cabeza fetal aparece como un ovoide. Según Hadlock et al. (1982), este plano representa una sección a lo largo del eje suboccipitobregmático, angulado unos 40° sobre la línea cantomeatal. Ambos *calipers* (los puntos de medición) deberán ubicarse en la parte más ancha del cráneo, con un ángulo perpendicular al eco medio y acorde a las guías publicadas (ISUOG, 2007).

2.5.1.3.2 La circunferencia cefálica

Representa el perímetro externo de la calota fetal, en el nivel donde se mide el DBP. Idealmente, se usaría la fórmula de cálculo de la circunferencia de una elipse (Ott, 1984).

$$CCef = \sqrt{(\text{diámetro transverso})^2 + (\text{diámetro longitudinal})^2} \times \pi$$

aunque también se puede calcular según la fórmula: $CCef = 1.57 \times (DBP + DFO)$ (Jeanty, 2002). Esta circunferencia se calcula tras medir el DBP como se describe más arriba y el diámetro frontoccipital (DFO) (diámetro longitudinal) colocando los *calipers* entre los ecos externos del hueso frontal y occipital a nivel de la línea media (Kurtz & Kurtz, 1989) (Fig. 15). Hoy en día, como la mayoría de los equipos permiten realizar una elipse, los *calipers* se deben colocar en el borde externo de los ecos producidos por la calota y rodear la cabeza por fuera del borde óseo (Fig. 14).



Fig. 15. Medición del diámetro fronto-occipital (DFO). Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

2.5.1.3.3 La circunferencia abdominal

Es otro parámetro útil para determinar la biometría fetal (Deter et al., 1982; Hadlock et al., 1982). Para su medición se requiere un corte transversal del abdomen fetal en el que se vea la vena umbilical y el estómago (Fig. 14). Se puede calcular también utilizando dos medidas perpendiculares entre sí, el diámetro anteroposterior del abdomen (DAP) y el diámetro transversal del abdomen (DT), calculando entonces la CA utilizando la siguiente fórmula (descrita anteriormente en la referencia a la circunferencia cefálica): $CA = 1.57 (DAP + DT)$. También puede hacerse de manera automatizada mediante una elipse que incluya la circunferencia completa (Fig. 14).

2.5.1.3.4 La longitud del fémur

La longitud del fémur es otro parámetro excelente para determinar la edad gestacional (Hohler 1982; Hadlock, 1982; Jeanty, 1984). Se mide únicamente la longitud de las diáfisis osificadas, sin incluir las epífisis femorales distales (Fig. 14), con un ángulo de insonación entre 45° y 90° .

2.5.1.3.5 Peso fetal estimado

El peso fetal se estima con una combinación de biometrías, siendo la más utilizada la fórmula de Hadlock (Hadlock et al., 1985).

2.5.1.4 Estudio de la placenta

Se debe estudiar la placenta, su aspecto y grado de madurez (Grannum et al., 1979), su localización y relación con el orificio cervical interno para descartar placentas de inserción baja o previas, en las que es necesario utilizar la vía transvaginal para caracterizarlas mejor.

2.5.1.5 Cantidad de líquido amniótico

La cantidad de líquido amniótico se puede estimar de manera subjetiva o bien empleando medidas objetivas (Phelan et al., 1987; Magann et al., 2001; Magann et al., 2002; Nabhan & Abdelmoula, 2008) (Fig. 16). La estimación subjetiva tiene la misma eficacia que las técnicas cuantitativas en estas semanas de gestación (medición de la máxima columna vertical o el índice de líquido amniótico).



Fig. 16. Medición de la máxima columna de líquido amniótico. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

2.5.1.6 Movimientos fetales

Los fetos normales suelen realizar movimientos regulares, adoptando una postura relajada. No se han descrito patrones de movimientos específicos en estas semanas de la gestación, y una reducción de los movimientos fetales durante la exploración ecográfica no está considerada como factor de riesgo (De Vries & Fong, 2006). En cualquier caso, la ausencia de movimientos fetales, o una postura anómala fetal, puede hacer sospechar la presencia de patologías como la espina bífida o distrofias musculares.

2.5.2 Estudio anatómico básico fetal

La necesidad de efectuar una exploración ecográfica alrededor de la semana 20 (19-22) ya no es motivo de controversia y su trascendencia es reconocida por todas las sociedades científicas. Esta ecografía del II trimestre (llamada de la "semana 20") ha quedado claramente definida en cuanto a sus exigencias mínimas y en cuanto a sus resultados (Cargill et al., 2009; Salomon et al., 2011; AIUM *practice guideline*, 2013); así, los requisitos propuestos por la SEGO para llevarla a cabo se sustentan en tres puntos:

- Adecuada preparación del ecografista (titulación de experto en ecografía).
- Equipos dotados tecnológicamente.
- Tiempo suficiente para realizarlas con las debidas garantías.

La mayoría de las anomalías congénitas se presentan en fetos sin factores de riesgo, por lo que hay consenso en que esta ecografía debe ser ofrecida a todas las gestantes.

2.5.2.1 Sistemática de la exploración.

La sistemática se inicia con la confirmación del latido cardiaco fetal y a continuación se realiza:

1. Valoración de la cantidad de líquido amniótico y placenta.
2. Estudio protocolizado de la anatomía fetal.
3. Evaluación del crecimiento fetal.
4. Identificación de patología uterina y de los anejos.
5. Identificación del número de fetos (caso de gestación múltiple), diagnóstico de corionicidad y amnionicidad y estimación de la edad gestacional (medida de biometrías fetales).
6. Medición de la longitud cervical que si es menor de 25 mm indica riesgo alto de parto pretérmino.
7. Medición del Doppler de arterias uterinas (IPmUt). En caso de que el Doppler resulte patológico (superior al percentil 95), deberá procederse a realizar un control obstétrico de alto riesgo.

2.5.2.2 Estudio de la anatomía fetal

En cuanto a la anatomía fetal, en la Tabla I se resume la exploración básica recomendada en la exploración morfológica fetal en el II trimestre de gestación (Salomon et al., 2011).

Tabla I. Exploración ecográfica recomendable en el II trimestre. Modificado de: Salomon et al., 2011.

Exploración ecográfica recomendada entre la 19-22 semanas	
Cabeza	Integridad ósea y de la línea media. Ventrículos laterales (plexos coroideos). Cavum septum pellucidum. Tálamos. Cerebelo. Cisterna magna. Cisura de Silvio.
Cara	Órbitas con cristalinos. Labio superior. Perfil. Hueso nasal.
Cuello	Excluir masas-colecciones líquidas. Edema nual.
Columna	Integridad y alineación vertebral. Piel intacta.

Tórax	Pulmones simétricos y de ecogenicidad homogénea. Descartar derrames y tumores. Diafragma íntegro.
Corazón	Ritmo regular. Situs. Tamaño. Eje. Presencia de las cuatro cámaras. Tractos de salida. Corte de 3VT (3 vasos/tráquea)
Abdomen	Estómago intraabdominal izquierdo (situs). Vesícula biliar. Intestino delgado y grueso. Riñones y vejiga. Vasos del cordón umbilical.
Pared	Inserción umbilical normal, con pared íntegra.
Extremidades	Presencia de los 3 segmentos de los 4 miembros: integridad, alineación, y movilidad.
Anejos	Localización y ecoestructura placentaria. Cordón con 3 vasos. Líquido

2.5.3 Consentimiento informado

La SEGO aconseja que el consentimiento para esta ecografía debe ser firmado en todos los casos (preceptivo documento de consentimiento informado) y ampliado con información verbal a la gestante y su pareja de forma comprensible en aquellos casos que así lo solicite.

3 Neurosonografía normal en el II y III trimestres de la gestación: desarrollo ecográfico normal mediante ecografía. Aspectos básicos de la anatomía cerebral

3.1 Introducción

La ecografía es el método habitual aceptado para el estudio del desarrollo del cerebro fetal. El avance progresivo de la tecnología nos ha permitido acercarnos cada vez más a la comprensión de la evolución de aquél. Cuando se introdujeron los ultrasonidos, apenas podía verse el cráneo óseo, lo que tan sólo permitía el diagnóstico de anomalías groseras del tipo de anencefalia (Sunden, 1964), pero se fueron introduciendo avances como la medición de estructuras cefálicas (Hadlock et al. 1981; Hadlock et al. 1982; Hadlock et al. 1982; Kurmanavicius et al, 1999).

Al principio sólo se utilizaban transductores transabdominales, por lo que lo común era obtener únicamente cortes axiales (de Vlieger, 1980; Slovis & Kuhns, 1981). Este método tenía el problema de que la osificación craneal progresiva en el feto produce sombras acústicas que dificultan la visión del hemisferio más cercano a la sonda, lo que no permite la obtención de imágenes tan claras como aquéllas del hemisferio más distal. La aparición de las sondas endovaginales permitió un acceso mejor y la utilización de ventanas acústicas (fontanelas) aceleró la calidad de las imágenes obtenidas, suponiendo, de esa manera, un complemento a la ecografía transabdominal (Monteagudo et al., 1991).

3.2 Desarrollo anatómico del cerebro fetal en el II y III trimestres

Durante el II y III trimestres de la gestación, el cerebro fetal disminuye su ritmo de desarrollo, pero se caracteriza por un crecimiento desproporcionadamente grande de su volumen. Muchas estructuras continúan evolucionando y cambian su aspecto; algunas de ellas no adquieren su desarrollo aparente completo hasta incluso el periodo postnatal. Son cambios característicos de esta época el desarrollo de los hemisferios cerebelosos, una migración neuronal progresiva en la corteza cerebral, el desarrollo del cuerpo calloso y la aparición sucesiva de surcos y fisuras (Chi et al., 1977; Dorovini-Zis & Colman, 1977; O'Rahilly & Müller, 2006; Nishikuni & Ribas 2013). Muchos de estos cambios se aprecian por ultrasonidos, especialmente los que se relacionan con el desarrollo de estructuras

cerebrales visibles con fuertes contrastes interferenciales, como el cavum del septum pellucidum, los ventrículos laterales o el cerebelo. Revisaremos a continuación los hallazgos neurosonográficos en el desarrollo del cerebro fetal durante el II y III trimestres de gestación.

Para estudiar la anatomía del cerebro fetal, tenemos que tener en cuenta que el desarrollo de éste es tridimensional y que, para poder comprenderlo, necesitamos estudiar láminas y cortes anatómicos o imaginar en nuestra mente una recreación tridimensional de las estructuras cerebrales. Un grupo investigador noruego de Trondheim (Blaas et al., 1995) ha creado modelos por ordenador del sistema ventricular entre las semanas 8 y 12 del embarazo. De todas formas, hasta que se creen modelos anatómicos fiables con todas las estructuras cerebrales, tendremos que seguir obteniendo secciones seriadas del cerebro para poder examinarlo, y en cualquier caso los cortes siempre serán necesarios para una representación mental complementaria. Por ello, pasaremos a describir los diferentes planos anatómicos con sus correspondientes estructuras. Haremos la descripción con los cortes que obtenemos por pruebas de imagen (ecografía) y las estructuras fundamentales que pueden verse ellos en un estudio básico.

3.3 Planos anatómicos de estudio

3.3.1 Planos axiales

Estos planos axiales (también anatómicamente llamados transversales) son los más frecuentemente usados en obstetricia, pues son los que empleamos para obtener las medidas de biometrías cefálicas. Entre ellos, los planos más representativos y clínicamente útiles son: el transventricular (TV), el transtalámico (TT) y el transcerebelar (TCereb) (Fig. 17).

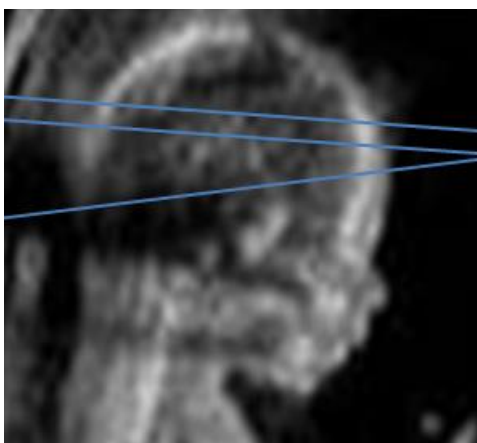


Fig. 17. Imagen sagital de un feto con los niveles de corte para obtener los planos axiales. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R-G. (CEGYMF).

3.3.1.1 Corte axial transventricular

En el plano de corte transventricular, el más superior, observaremos las siguientes estructuras de delante hacia detrás: la cisura interhemisférica (CIH), el surco y cuerpo calloso (CC), el cavum del septum pellucidum (CSP), las astas anteriores de los ventrículos a cada lado y, en la parte más posterior, las astas posteriores de los ventrículos laterales con los plexos coroideos en su interior (Fig. 18).

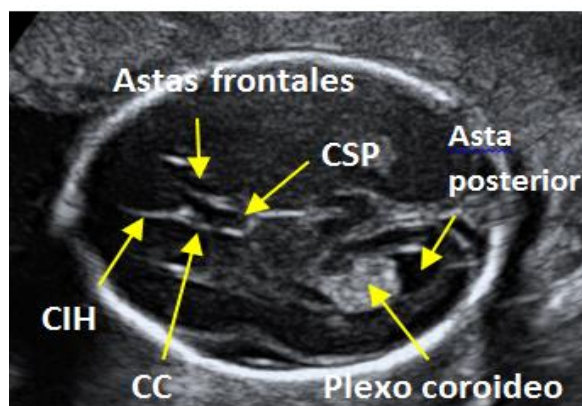


Fig. 18. Corte transventricular. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R-G. (CEGYMF).

La CIH es el surco que divide los dos hemisferios, interrumpida en su plano anterior por el cuerpo calloso. Contiene un pliegue vertical de duramadre denominado hoz del cerebro. Las astas frontales son dos estructuras hipocóicas en forma de coma, separadas por el medio por el CSP, el cual interrumpe el eco medio de la CIH. Es un espacio anecoico de forma cuadrangular o triangular de base anterior, con dos líneas paralelas que lo delimitan que no

se deben confundir con las columnas del fórnix (Callen et al, 2008). El CSP es visible desde la semana 16 y su ausencia o sus alteraciones, se relacionan con patología cerebral (Pilu et al, 1993; Pilu et al, 1993; Malinger et al, 2005; Malinger et al, 2012; Pugash et al; 2013; Sundarakumar et al, 2015).

Los ventrículos laterales tienen las paredes finas, ecogénicas y bien delimitadas. A nivel de las astas posteriores, se identifica muy bien el atrio (con el glomus del plexo coroideo en su interior), que corresponde a la región de intersección del cuerno temporal y occipital. Aquí se mide la anchura del atrio para comprobar que no está dilatado (Fig. 19).



Fig. 19. Medición del atrio en la semana 28. Se observa la cisura parieto-occipital (CPO).
Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

Hay muchos trabajos publicados acerca de la medición del ventrículo lateral a este nivel, que ofrecen una media entre 5,4 y 7,6 mm y que se muestran en la Tabla II.

Tabla II. Medida del atrio ventricular en poblaciones sin anomalías fetales según diferentes series (Cardoza et al., 1988; Pilu et al., 1989; Heiserman et al., 1991; Achiron et al., 1993; Patel et al., 1995; Hilpert et al., 1995; Farrell et al., 1994; Alagappan et al., 1994; Almog et al., 2003).

Anchura del ventrículo lateral (mm)					
Autores	Nº de casos	Media	DE	3DE>media	4DE>media
Achiron et al.	5400	6.6	1,2	10,2	11,4
Alapaggan et al	500	6,6	1,4	10,8	12,2
Almog et al	427	6,2	1,2	9,8	11
Cardoza et al	100	7,6	0,6	9,4	10
Farrell et al	739	5.4	1,2	9	19,2
Heiserman et al	52	6,5	1,3	10,4	11,7
Hilpert et al	608	6,5	1,5	11	12,5
Patel et al	219	6,1	1,3	10	11,3
Pilu et al	171	6,9	1,3	10,8	12,1

Como se ve, las medidas muestran ligeras diferencias según los diferentes autores, quizá debido a la falta de estandarización del plano exacto de medida, lo que se ha solucionado desde que Guibaud propuso un método estándar para medir el atrio ventricular (Guibaud, 2009), admitido como el plano de elección por la Sociedad Internacional de Ultrasonidos (ISUOG, 2007) (Figs. 19 y 20). En general, se acepta como normal toda medición inferior a 10 mm en este plano. Si la medición es superior a 10 mm, se considera que existe una ventriculomegalia; éste es uno de los marcadores más fiables de que existe patología cerebral (Melchiorre et al, 2009).

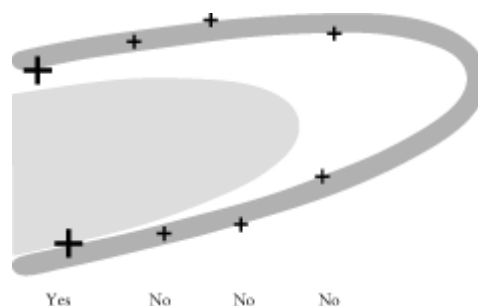


Fig. 20. Medición del atrio en el II trimestre. Situación correcta de los calipers para medir el atrio según normas de la ISUOG. Los calipers se colocan "on-to-on" y perpendiculares al eje del ventrículo. Imagen tomada de Guibaud L. (2009)

Las guías actuales de exploración en ecografía recomiendan solo el estudio en el hemisferio distal (o inferior en relación a la sonda en la exploración transabdominal) (pues en el proximal las sombras sónicas a veces dificultan mucho la visión), dando por supuesto que existe una simetría entre los dos hemisferios y que las lesiones graves crearían una distorsión o desviación evidente de la línea media. Sin embargo, es recomendable estudiar también el hemisferio proximal, pues algunas lesiones severas afectan tan sólo a un hemisferio (Viñals & Correa, 2016).

3.3.1.2 Corte axial transtalámico

Por debajo del anterior, el plano transtalámico muestra de delante hacia detrás: la CIH, el surco y cuerpo caloso (CC), el CSP, astas anteriores de los ventrículos laterales, CSP, tálamos, III ventrículo y el giro del hipocampo (Fig. 21). Es en este plano en el que clásicamente se toman las medidas de biometrías cefálicas como el DBP, la CCef y el DFO (ISUOG, 2007) (Fig. 14).

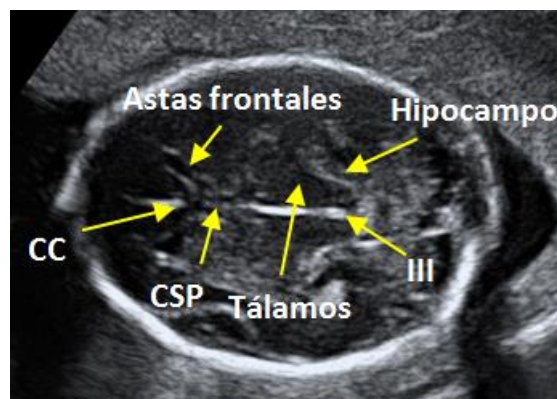


Fig. 21. Corte transtalámico. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R-G. (CEGYMF).

3.3.1.3 Corte axial transcerebelar

Más inferior al anterior y ligeramente inclinado hacia abajo en relación a él, tenemos el corte transcerebelar, cuya misión fundamental es permitir el estudio de la fosa posterior. De delante a atrás, podemos ver: la CIH, el surco y cuerpo caloso (CC), astas anteriores de los ventrículos laterales, CSP, tálamos, cerebelo y cisterna magna (C Magna). (Fig. 22)

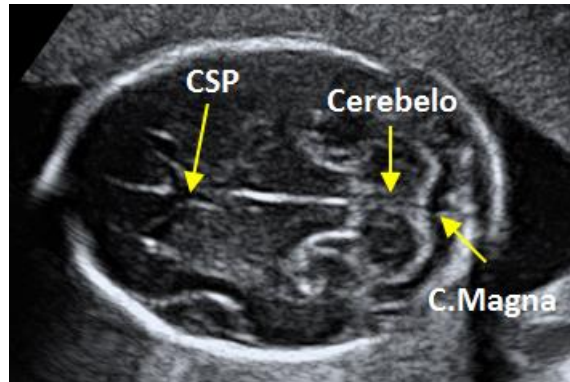


Fig. 22. Corte transcerebelar. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R-G. (CEGYMF).

La cisterna magna es un espacio de contenido líquido que se localiza entre la superficie ínfero-posterior del cerebelo y la superficie posterior del bulbo raquídeo, pudiéndose ver algún eco lineal en su interior, que corresponden a restos de la bolsa de Blake. Una cisterna magna mayor de 10 mm se considera anormal (Haimovici et al., 1997), así como la falta de visualización de ésta, que sugiere la presencia de una espina bífida, ya en el I trimestre (Van den Hof et al, 1990; Chaoui et al.,2009; Chaoui & Nicolaidis, 2010; Chaoui et al.,2011; Lachmann et al.,2011; García-Posada et al.,2013).

El cerebelo es una estructura que se ve con bordes ecogénicos, formada por los dos hemisferios y el vermis en el centro. La medida del diámetro cerebelar transverso (D Cereb) se utiliza para ver el desarrollo del cerebelo durante la gestación (Snijders & Nicolaidis, 1994; Vinkesteijn et al, 2000) (Fig. 23).

Con estudios con Doppler color, en planos axiales podemos ver el polígono de Willis en la base del cerebro, ubicado a nivel del tronco del encéfalo. Se identifican las arterias cerebrales anterior, media y posterior superior e inferior, y las arterias comunicantes (Fig. 24). En comparación con los planos axiales, los siguientes planos coronales y sagitales son más difíciles de conseguir por vía transabdominal.

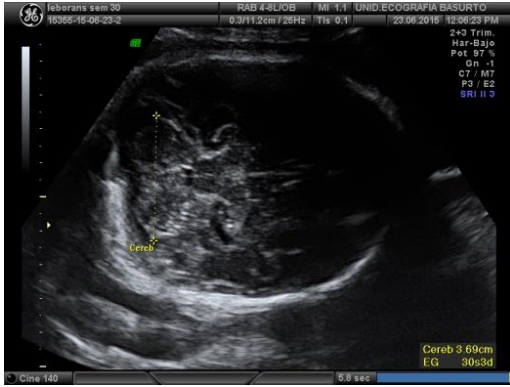


Fig. 23. Medición del diámetro cerebelar transverso (D Cereb). Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

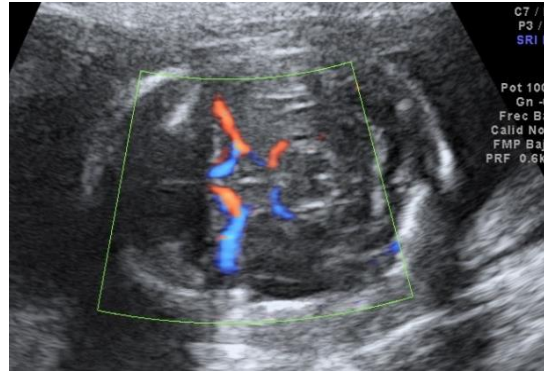


Fig. 24. Polígono de Willis. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

3.3.2 Planos coronales

En un estudio anatómico, existen cuatro cortes clásicos que describimos de delante atrás, como se puede ver en la Fig. 25.

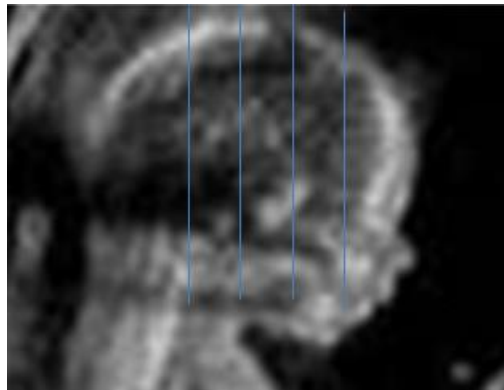


Fig. 25. Planos para ver los cortes coronales. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

3.3.2.1 Corte coronal transfrontal

Transfrontal, a través de las astas frontales de los ventrículos laterales. Incluye la CIH, las órbitas, el espacio subaracnoideo (Fig. 26).



Fig. 26. Corte transfrontal. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R-G. (CEGYMF).

3.3.2.2 Corte coronal transcaudado

Transcaudado, algo más posterior y a la altura de la rodilla del cuerpo calloso, en el que pueden verse: la CIH, el surco y las fibras del cuerpo calloso cruzando entre ambos hemisferios, el CSP con las astas anteriores a cada lado y los núcleos caudados por debajo y, finalmente, la cisura lateral o de Silvio (CL). (Fig. 27).

En este plano, el CSP se ve en ecografía como una estructura hipo/anecoica de morfología trapecoidal, siendo su límite superior el cuerpo calloso (la rodilla). A este nivel puede medirse el grosor de la rodilla del CC (Achiron & Achiron, 2001; Pashaj et al, 2013) (Fig. 28).

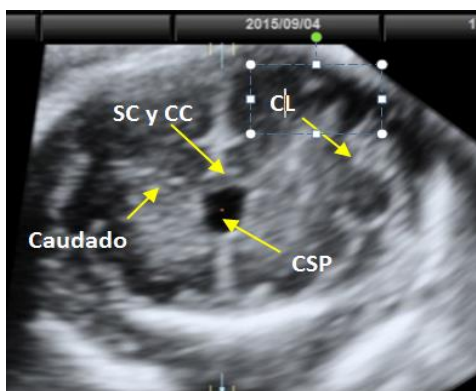


Fig. 27. Corte transcaudado (CL: cisura lateral; SC y CC: surco y cuerpo calloso). Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R-G. (CEGYMF).



Fig. 28. CSP con el cuerpo calloso (CC) por encima. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R-G. (CEGYMF).

3.3.2.3 Corte coronal transtalámico

Es un plano de corte inferior y permite la detección de muchas patologías. Las estructuras son similares al corte anterior, pero se ven los tálamos en lugar del núcleo caudado. El III ventrículo (IIIv) puede también verse entre los tálamos (Fig. 29).

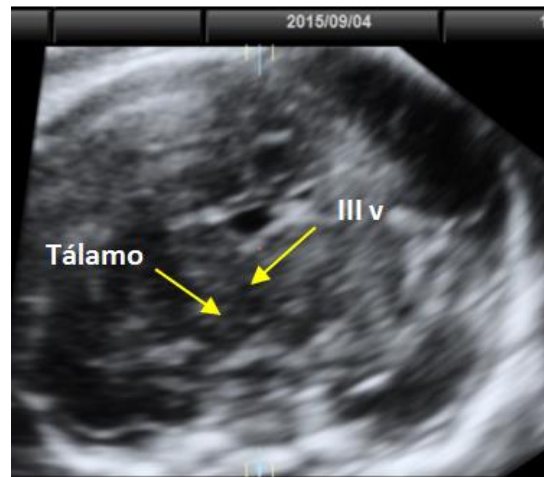


Fig. 29. Corte transtalámico. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

En el borde medial de la CL, puede verse el lóbulo de la ínsula, cuya operculización (fenómeno por el que se cubre por los lóbulo temporal parietal y frontal), va cambiando la morfología de la CL durante la evolución de la gestación. (Govaert et al., 2004)

Por encima del CSP, se ve el esplenio del CC. Cerca de la base del cráneo y a la altura de la línea media, se ha descrito la visión del quiasma óptico (Bault et al., 2011).

3.3.2.4 Corte coronal transcerebelar

Este último corte coronal se lleva a cabo en un plano occipital y es, por tanto, el más posterior de esta serie. Permite ver: CIH, astas posteriores de los ventrículos laterales, tentorio, hemisferios cerebelosos, vermis, cisterna magna y también la cisura calcarina (Ccalc) desde la semana 19-20 (Fig. 30). Es el plano más útil para el estudio de la patología de la fosa posterior.

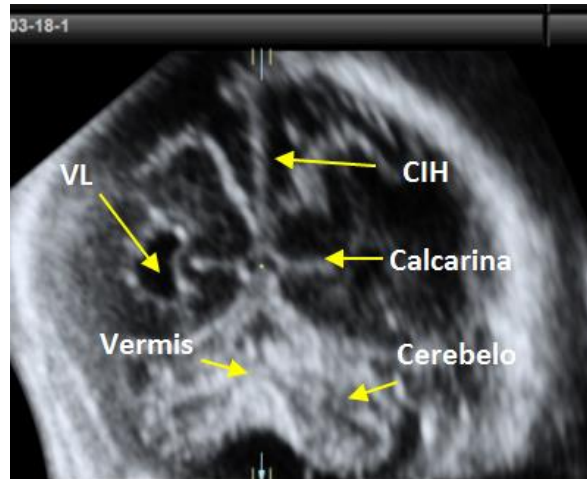


Fig. 30. Corte transcerebelar. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R-G. (CEGYMF).

3.3.3 Planos sagital y parasagital

Perpendicularmente a los planos coronales descritos anteriormente, tenemos dos cortes fundamentales: uno central (sagital) que nos permitirá estudiar la línea media y los parasagitales, de los que el principal o más útil es el parasagital oblicuo, a través de las astas posteriores de los ventrículos laterales (Fig. 31).

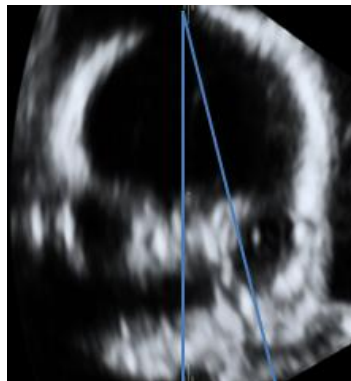


Fig. 31. Planos para ver los cortes sagital y parasagital. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R-G. (CEGYMF).

3.3.3.1 Corte sagital

Como se ha dicho anteriormente, permite estudiar la línea media cerebral e incluye el CC completo, el CSP y el cavum vergae, la corteza cerebral, el III ventrículo, la región intertalámica y la tela coroidea del III ventrículo, la lámina cuadrigémina, las cisternas supracerebelares, el tronco del encéfalo y el puente, la fosa posterior con el vermis, el IV

ventrículo y la cisterna magna, y el tentorio. (Fig. 32). Además, depende de la edad gestacional, puede verse el surco cingulado, por encima del cuerpo calloso (Fig. 33).

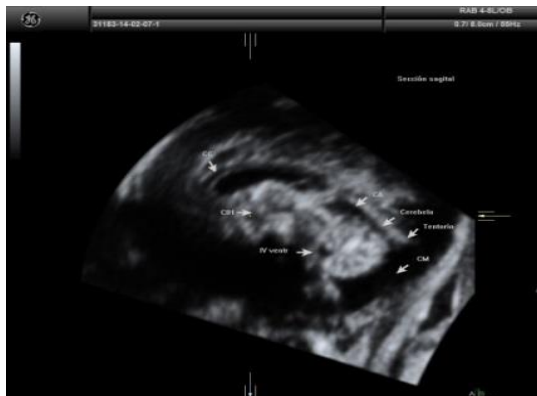


Fig. 32. Corte sagital. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

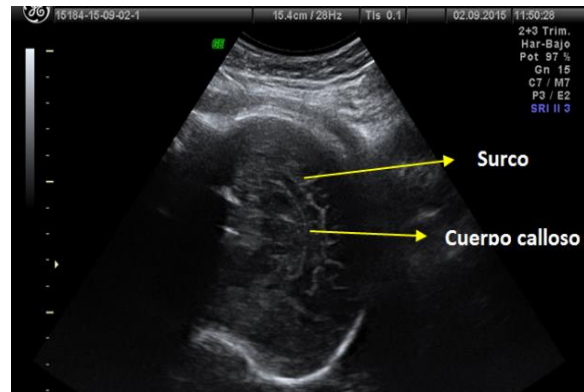


Fig. 33. Surco cingulado en corte sagital. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

Según avanza la gestación, van apareciendo los diferentes surcos y giros, de los que hablaremos más adelante. Este plano sagital es dependiente de la edad gestacional y lo discutiremos en la exposición, al hablar del desarrollo en ecografía. Precisa un abordaje transfontanelar para su visualización en ecografía bidimensional.

El corte sagital es útil para obtener imágenes diagnósticas y biometrías del CC y el vermis cerebeloso (Achiron & Achiron, 2001; Malinger et al, 2001; Visentin et al., 2001; Viñals et al., 2007; Pasahj et al, 2013; Cignini et al, 2014; Cignini et al, 2016). La tela coroidea está por debajo del CSP, formada por piamadre y cubierta internamente por epitelio endimario. La lámina y la cisterna cuadrigémina también se ven en un plano posterior.

Si utilizamos Doppler color, podremos ver las arterias pericallosas y la vena de Galeno, que nos ayudarán en la identificación de patología del CC y de un aneurisma de la vena de Galeno (Youssef et al., 2013; De Keersmaecker et al., 2018) (Figs. 34,35 y 36). Más posterior y en un plano inferior, se ve el IV ventrículo, el fastigio y el vermis, con la fisura primaria en ciertas edades gestacionales (Fig. 37).

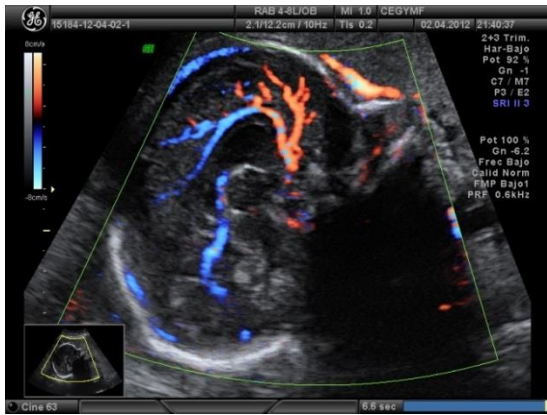


Fig. 34. Arteria pericallosa y vena de Galeno.
Fuente: Biblioteca de imágenes del autor,
A.G.R.G. (CEGYMF).

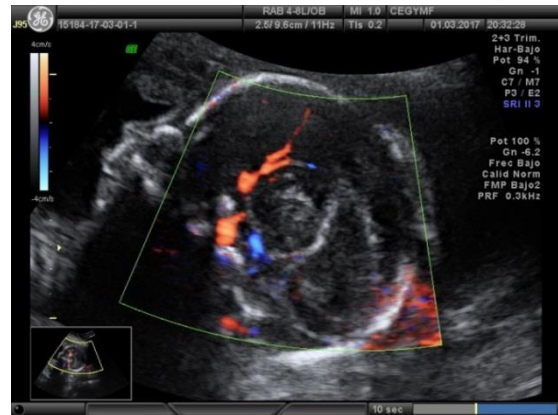


Fig. 35. Ausencia de arteria pericallosa.
Fuente: Biblioteca de imágenes del autor,
A.G.R.G. (CEGYMF).



Fig. 36. Aneurisma de la vena de Galeno.
Fuente: Biblioteca de imágenes del autor,
A.G.R.G. (CEGYMF).

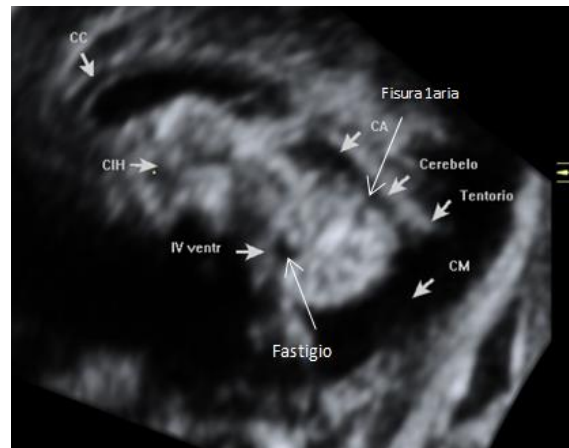


Fig. 37. Detalle de la fosa posterior.
Fuente: Biblioteca de imágenes del autor,
A.G.R.G. (CEGYMF).

3.3.3.2 Corte parasagital (parasagital oblicuo).

Muestra las astas posteriores y anteriores de los ventrículos laterales y, a veces, las frontales, conformando en la ecografía el corte de los 3 cuernos ("three-horn view") (Timor-Tritsch et al., 2000). Este corte es útil para estudiar la relación de la corteza cerebral con el espacio subaracnoideo y el desarrollo de la sulcación (surcos de la convexidad) (Fig. 38).

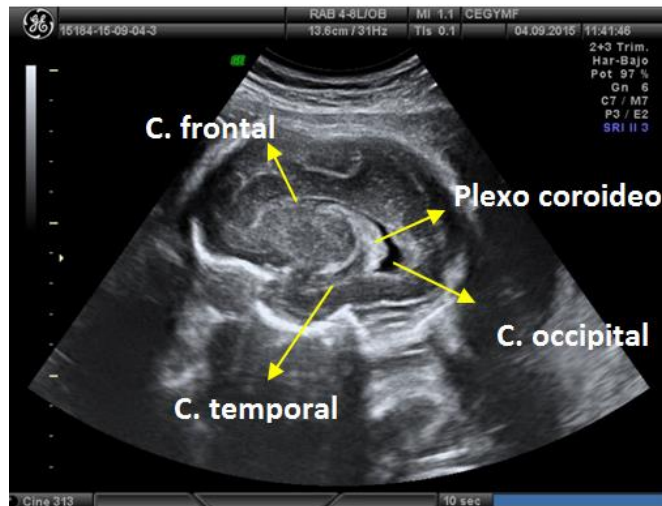


Fig. 38. Corte parasagital con la imagen de los 3 cuernos. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

3.4 Aspectos básicos de la anatomía cerebral fetal

Con los planos antes citados, podemos estudiar la neuroanatomía fetal, base de los estudios neurosonográficos que permiten comprobar el desarrollo del cerebro en el feto humano normal. En las siguientes secciones, descubriremos aspectos básicos de la anatomía cerebral fetal:

3.4.1 Sistema ventricular

El sistema ventricular fetal está compuesto por las siguientes estructuras interconectadas: los ventrículos laterales (cuerno anterior, cuerpo, atrio, cuerno posterior (occipital) e inferior (temporal)), el agujero interventricular de Monro, el III ventrículo, el acueducto de Silvio, el IV ventrículo y las aperturas medial (Magendie) y laterales (Luschka) que conectan el IV ventrículo con el espacio subaracnoideo de la cisterna magna y con el espacio subaracnoideo de la cisterna de la gran vena cerebral (Moore ed., 1986) (Bault & Loeuillet, 2015) (Fig. 39).

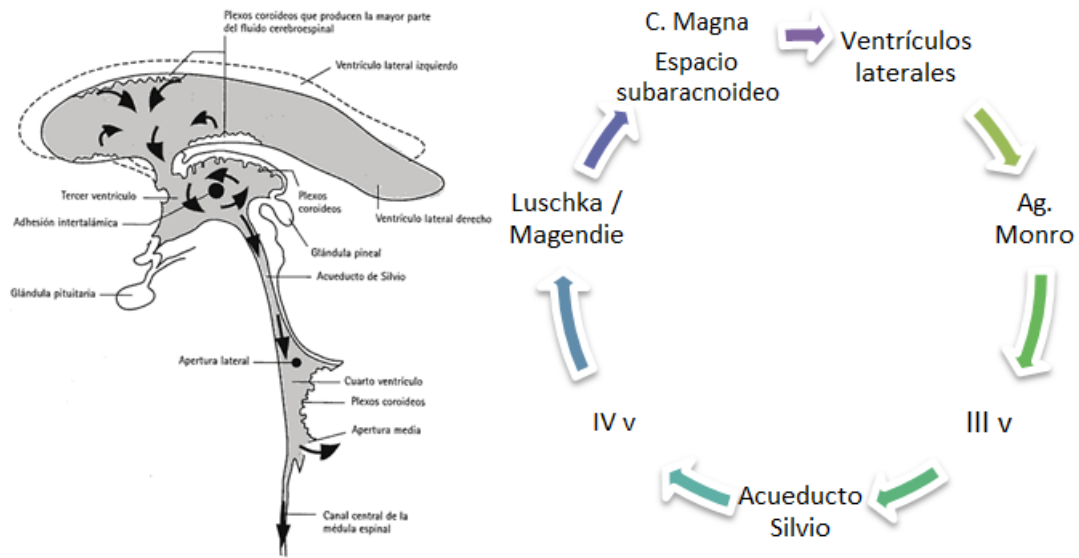


Fig. 39. Sistema ventricular. Modificada de <https://radiodiagnosticando.com/2014/09/23/caso-hidrocefalia/>. Acceso el 15-05-18.

Los ventrículos laterales recorren el interior de los hemisferios cerebrales. Como se ha dicho más arriba, tienen tres cuernos, anterior (frontal), inferior (temporal) y posterior (occipital), un cuerpo y un atrio de morfología triangular y son los más visibles cuando hacemos ecografías del feto. En las diferentes partes de los ventrículos laterales ocurren cambios significativos en su forma y tamaño, pasando a ser más finos en proporción al volumen del hemisferio en el periodo fetal que en el embrionario. Se han creado ejemplos de moldes de los ventrículos que cuadran perfectamente con lo que observamos en la visión ecográfica (Day, 1959).

Al ser los ventrículos laterales los más grandes de todos los ventrículos, se ven bien mediante ecografía transabdominal y puede medirse su anchura para descartar ventriculomegalia e hidrocefalia. Para ello, como se ha comentado anteriormente, se ha determinado que el sitio más correcto para su medición es a nivel del atrio ventricular (Guibaud, 2009; Perlman et al., 2014; ISUOG, 2007). Esta medición ha permitido obviar la falta de estandarización y hace que los ventrículos que “parecen” dilatados, puedan beneficiarse de una verdadera y correcta medición cuantitativa, que normalmente es siempre menor de 10 mm. La medición del atrio es relativamente constante durante el embarazo, tal y como han demostrado diferentes autores (Chinn et al., 1983; Cardoza et

al.,1988; Pilu et al.,1989; Goldstein et al.,1990). La dilatación de los ventrículos laterales puede ser un marcador de patologías severas como la espina bífida o la agenesia del cuerpo calloso. El tamaño de los ventrículos laterales tiene una ligera desviación relacionada con el sexo, teniendo los fetos masculinos una ligera tendencia a tener ventrículos mayores de 10 mm a nivel del atrio (Signorelli et al, 2004; Gaglioti et al., 2005).

El tercer ventrículo puede insonarse la gran mayoría de las veces durante la gestación. Al principio del II trimestre, el aspecto del III ventrículo es el de una línea ecogénica entre los tálamos, imagen que cambia a la de un espacio hipo/anecoico entre dos líneas que refleja que el líquido ceforraquídeo ha llenado su cavidad y la hace visible a los transductores de baja frecuencia (Sari et al., 2005) (Fig. 40).

El cuarto ventrículo se localiza posterior al puente troncoencefálico, por delante del cerebelo y en la parte superior del bulbo raquídeo. Tiene una forma característica romboidea en secciones transversales (Toi et al., 2004). Se encuentra en la conexión entre el acueducto de Silvio y los orificos de Magendie y Luschka. El cuarto ventrículo es casi siempre visible con su aspecto anecoico en ecografía, por estar lleno de líquido. Los orificios de Luschka y Magendie no son visibles durante el II y III trimestres de gestación.

Los plexos coroideos son también una parte del sistema ventricular, y están compuestos de múltiples vellosidades con un rico aporte sanguíneo, que ofrece una gran superficie para segregar líquido ceforraquídeo en el sistema ventricular. Al principio de la gestación, los plexos coroideos llenan por completo los ventrículos laterales. Sin embargo, a medida que la gestación avanza, en el II y III trimestre disminuye notablemente su tamaño en relación al tamaño del ventrículo. Además, así como en el I trimestre los plexos coroideos ocupan un lugar predominante cercano a las astas anteriores de los ventrículos laterales, más adelante se desplazan posteriormente y ocupan su lugar predominante a nivel del atrio, algo obvio especialmente en cortes axiales y parasagittales en ecografía (Fig. 41). El cuerno occipital del ventrículo lateral queda libre de plexo coroideo.



Fig. 40. III ventrículo. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).



Fig. 41. Plexos coroideos ocupando los ventrículos laterales. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

Las anomalías de los plexos coroideos, como los quistes o los plexos colgantes o adelgazados, pueden asociarse a cromosomopatía o a ventriculomegalia e hidrocefalia (Gross et al., 1995; Snijders et al., 1994; Fong et al., 2011), habiéndose descrito nomogramas de la separación entre la pared del ventrículo y el plexo coroideo (Bronsteen et al., 2006).

3.4.2 Cavum del septum pellucidum

El CSP es un espacio lleno de líquido teniendo como límites el cuerpo calloso por encima y lateralmente las dos láminas finas del septum pellucidum y los fórnices (Fig. 42). En ocasiones, especialmente en el I y II trimestre, puede verse su prolongación, conocida como cavum vergae (Nakajima et al., 1986) (Fig. 43).



Fig. 42. Cavum del septum pellucidum. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).



Fig. 43. CSP y cavum vergae. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

Estrictamente, el CSP y el cavum vergae no son parte del sistema ventricular y se ha publicado su presencia o ausencia en función de la edad (Shaw & Alvord, 1969), detectando en este estudio que el 100% de fetos prematuros disecados, tenían un CSP mayor de 1 mm. El CSP habitualmente se fusiona de atrás hacia delante ya en el periodo fetal, motivo por el cual, es más habitual no visualizar el cavum vergae y sí el CSP que generalmente no se fusiona completamente hasta el periodo neonatal. De hecho, el CSP debería verse en todos los fetos entre las semanas 18 y 37. Es muy útil en ecografía prenatal como marcador de situación de las estructuras cerebrales y porque su patología se asocia a muchos procesos como la agenesia del cuerpo caloso y otras (Malingier et al., 2005).

El CSP se hace ya detectable desde la semana 16-17 mediante ecografía y se oblitera en el periodo neonatal. El aspecto del CSP en ecografía es el de un espacio anecoico de aspecto rectangular situado entre las astas anteriores de los ventrículos laterales. No se debe confundir con las columnas de los fórnices, que también muestran un aspecto hipoecoico en ecografía prenatal: tienen una línea central ecogénica y se ven en un plano ligeramente inferior al CSP (Callen et al., 2008) (Fig. 44).



Fig. 44. Columnas de los fórnices. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

El tamaño del CSP se incrementa ligeramente con la edad gestacional, especialmente hasta la semana 27-28, a partir de cuando se mantiene más o menos constante. Existen nomogramas publicados con sus medidas (Falco et al., 2000). Su falta de visualización debe hacer siempre sospechar que está ausente y obliga a descartar patología asociada (agenesia del cuerpo caloso, holoprosencefalia lobar, displasia septoóptica, esquizencefalia,

porencefalia) y su dilatación se considera también patológica y se ha comunicado incluso relación a trisomía 21 (Bronshtein & Weiner, 1992; Jou et al., 1998; Sherer et al., 2004; Pilu et al., 2005; Callen et al., 2008; Morales-Roselló & Lázaro-Santander, 2012; Tao et al., 2013; Sundarakumar et al., 2015).

3.4.3 Cuerpo calloso

Esta estructura se desarrolla en íntima relación con el surco cingulado y el CSP: se encuentra situado por debajo del primero y por encima del CSP. El CC es un conjunto de fibras nerviosas que conectan los hemisferios cerebrales entre sí. Inicialmente es una masa compacta de tejido, junto a la comisura blanca anterior, que se va alargando a medida que el embarazo progresa. Se desarrolla, al contrario que el CSP, de delante a atrás, creando un techo sobre la parte superior del III ventrículo (O’Rahilly & Muller, 1996).

El desarrollo del CSP está íntimamente relacionado con el del CC; no puede haber un CSP sin un techo de CC, aunque puede haber un CC en ausencia de CSP, como ocurre en la displasia septoóptica (Lepinard et al., 2005).

En ecografía, el CC se muestra hipoecoico con las arterias pericallosas discurriendo por encima de él (se pueden ver si se aplica tecnología Doppler color) (Fig. 34). El CC se divide anatómicamente en cuatro partes: rostrum (pico), genu (rodilla), cuerpo o tronco y el esplenio (Fig. 45).

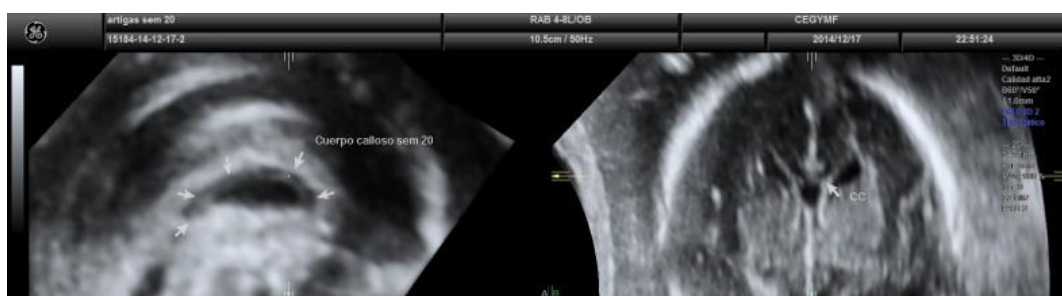


Fig. 45. CC en visión sagital y coronal. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

El CC puede verse ya con su desarrollo completo desde la semana 19-20 de gestación y se puede controlar su desarrollo por ecografía (Pilu et al., 1993), pues sigue creciendo hasta alcanzar su aspecto como el adulto sobre la semana 28 (Malinge & Zakut, 1993). Se han

publicado nomogramas con la longitud y grosor del CC (Achiron & Achiron, 2001; Rizzo et al, 2011; Pashaj et al., 2013).

3.4.4 Cisternas y espacio subaracnoideo

En el cerebro fetal, como en el del adulto, existen espacios de diferentes formas y tamaños entre la corteza y el hueso o entre las estructuras del cerebro entre sí. La aracnoides, los vasos sanguíneos y las granulaciones aracnoideas producen, en ecografía, una variedad de ecos en el interior de estos espacios (Fig. 46). Se han publicado también nomogramas con evaluaciones cuantitativas y cualitativas del espacio subaracnoideo en fetos y neonatos (Pilu et al., 1986; Malinger et al., 2000; Armstrong et al., 2002; Watanabe et al., 2005; Narli et al., 2006; Corbacioglu et al., 2016). Los ecos que se ven en la Fig. 46, pueden corresponder a vasos sanguíneos o también a granulaciones aracnoideas (Maligner et al., 2000). En dicho espacio subaracnoideo, hay otras muchas cisternas que pueden verse mediante neurosonografía. Estas cisternas están dispersas alrededor y entre los pliegues cerebrales, y se ha descrito su visualización mediante ecografía (Mahony et al., 1984; Pilu et al., 1986). La cisterna magna es fácilmente visible por ecografía, tanto en planos axiales como coronales o sagitales (Fig. 47). Usando un abordaje posterior, a través de la fosa posterior, otras cisternas pueden detectarse como son la cisterna cuadrigémina y la ambiens, ésta prolongando la primera por ambos lados del mesencéfalo (Fig. 48). La dilatación de la cisterna ambiens se asocia potencialmente a patología cerebral como la hipoplasia del cerebelo (Guidini et al., 1996).



Fig. 46. Espacio subaracnoideo con granulaciones en su interior. Corte coronal. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

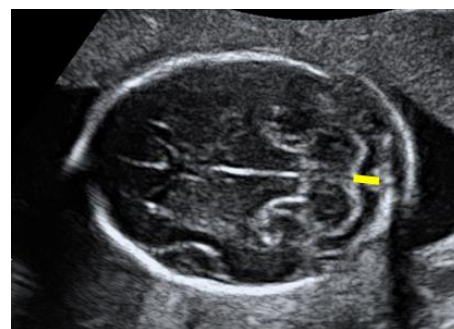


Fig. 47. Cisterna magna. Corte axial. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

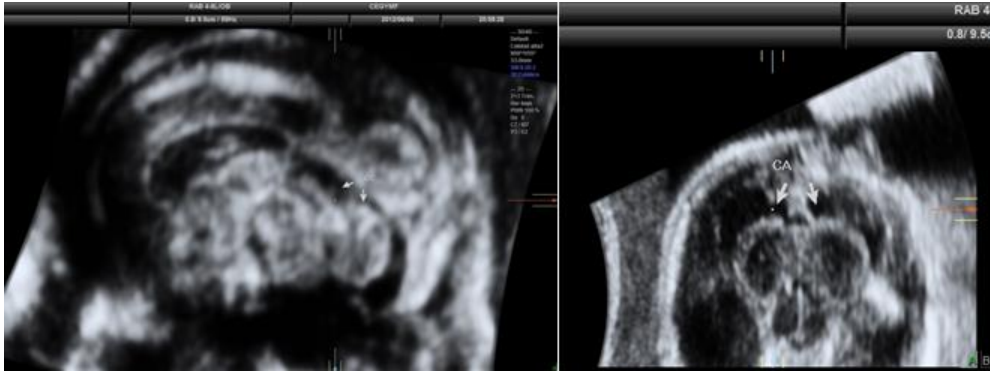


Fig. 48. Cisternas supra-cerebelares en cortes sagital y coronal oblicuo. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

3.4.5 Fosa posterior y cerebelo

La fosa posterior incluye el puente y bulbo encefálicos, el cerebelo con su vermis, el IV ventrículo y sus plexos coroideos, la cisterna magna o cerebelo-medular y la conexión entre ésta y el IV ventrículo, es decir los orificios de Magendie y Luschka. La fosa posterior se explora muy bien en ecografía en planos axiales y sagitales. La cisterna magna puede presentar finos septos en su interior, que no indican patología (Fig. 49). El desarrollo del vermis cerebelar, prominente y por tanto muy visible, ocurre desde craneal a caudal y se puede apreciar una comunicación aparente entre el IV ventrículo y la cisterna magna (la tela coroidea de separación es muy fina para ser vista) hasta que el desarrollo del vermis es completo (Bromley et al., 1994; Babcock et al., 1996; Malinger et al, 2001; Chapman et al., 2015), pudiendo crear una imagen falsa de hipoplasia o ausencia del cerebelo (Fig. 50).



Fig. 49. Septos en el interior de la cisterna magna. Corte axial. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

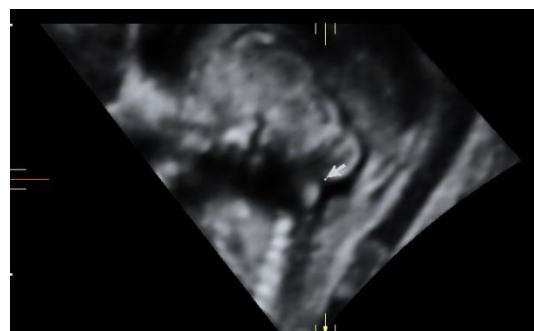


Fig. 50. Falsa imagen de hipoplasia de cerebelo. Corte sagital. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

Es importante también constatar la presencia de la cisterna magna, pues su ausencia se asocia a la existencia de espina bífida (malformación de Arnold-Chiari tipo II) (Nicolaides et al., 1986; Penso et al., 1987; Ball et al., 1993).

Existen también nomogramas con las medidas del vermis y de los hemisferios cerebelosos (Goldstein et al., 1987; Hill et al., 1990; Mirlesse et al., 2010) (Fig. 23), así como de los ángulos pontovermiano y tegmentovermiano, útiles en el estudio de patología de la fosa posterior (Paladini et al., 2006; Ghi et al., 2011; Volpe et al., 2012; Contro et al., 2014; Meng & Xie, 2014; Pinto et al., 2016; Kozlova et al., 2017; Illescas et al., 2017) (Fig. 51). El tronco del encéfalo se puede ver en planos axiales delante de la fosa posterior y también en planos sagitales (Fig. 52).

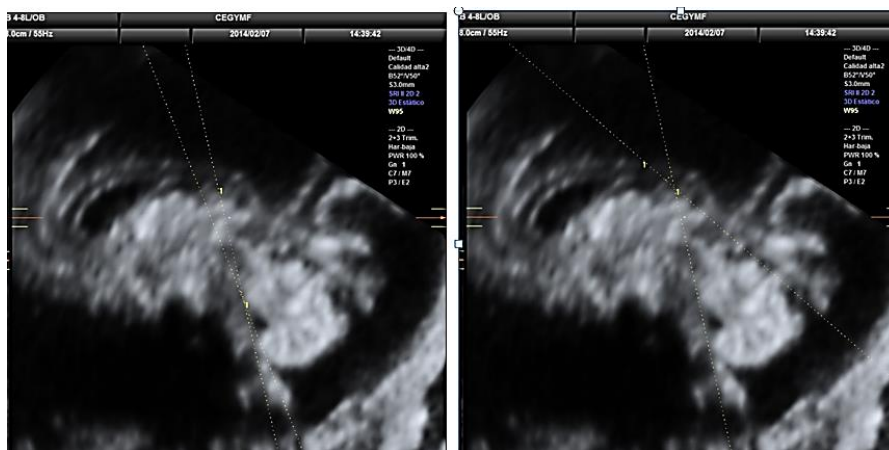


Fig. 51. Medición de los ángulos pontocerebelar y pontovermiano. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).



Fig. 52. Tronco del encéfalo en cortes axial y sagital. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

3.4.6 Corteza cerebral

La corteza cerebral tiene una superficie lisa al inicio del II trimestre de la gestación, sin surcos ni giros. Entonces tiene lugar un impulso en su crecimiento. Ello conduce a la aparición y desarrollo progresivo de giros y surcos, que dan al cerebro su típico aspecto, siendo la semana 28 la de mayor actividad en términos de ecografía con respecto al desarrollo cortical (Chi et al., 1977; Dorovini-Zis & Colman, 1977; Monteagudo et al., 1991; Toi et al., 2004; Malinger et al., 2006; Cohen-Sacher et al., 2006).

Como los surcos y cisuras aparecen y se profundizan, hay un aumento de ecos lineales brillantes en la superficie del cerebro. Ello se debe a la ecogenicidad de la piamadre y el complejo pia-aracnoides. Con la resolución actual de los aparatos de ecografía, los surcos y cisuras más importantes se pueden ver en las siguientes edades gestacionales: el surco calloso en la semana 14, la cisura parieto-occipital (CPO) y calcarina (Ccalc) desde la semana 18 y el surco cingulado y el giro homónimo desde la semana 24 a la semana 26 (Fig. 53).

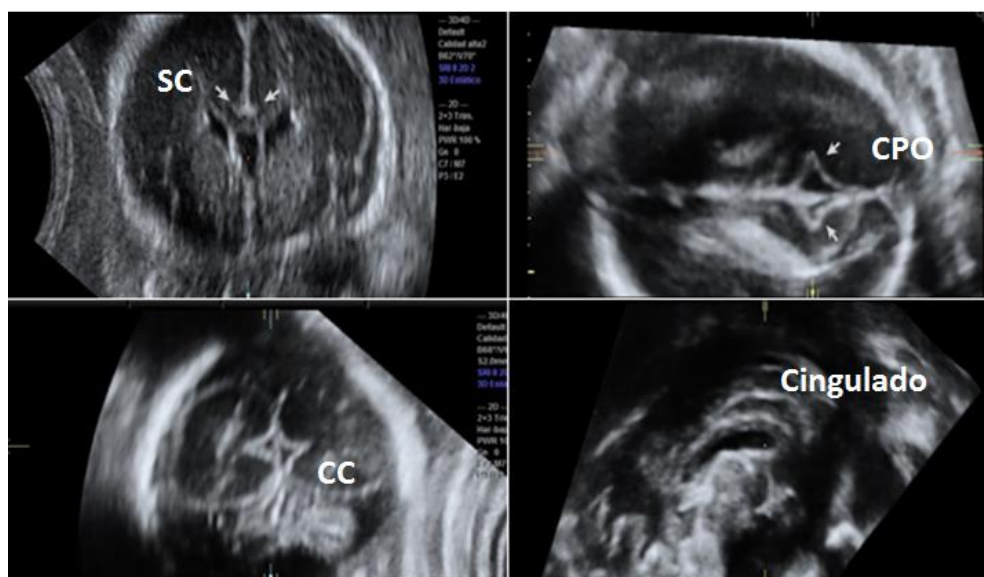


Fig. 53. Surcos y cisuras principales: calloso (SC), parietooccipital (CPO), calcarina (CC) y cingulado. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

La región de la ínsula y la CL se pueden ver ya desde el final del I trimestre, siendo claramente identificables en la semana 18 (Feess-Higgins et al., 1987; Monteagudo & Timor-Tritsch, 1997; Cohen-Sacher et al., 2006; Afif et al., 2007) (Fig. 54). La forma de la ínsula en relación al surco de Silvio que se va profundizando a medida que la gestación avanza

(proceso conocido como operculización), adquiere la forma de un ángulo obtuso que va transformándose a un ángulo agudo (Toi et al., 2004) (Fig. 55).



Fig. 54. Cisura lateral al inicio del II trimestre. Corte axial. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R-G. (CEGYMF).



Fig. 55. Cisura lateral a mitad del II trimestre. Corte axial. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R-G. (CEGYMF).

Con el impulso de crecimiento y desarrollo cerebral, la ínsula va quedando enterrada entre los opérculos frontal, parietal y temporal, lo que ocurre de manera progresiva y no se completa hasta el término (Govaert et al., 2004).

El desarrollo de la corteza cerebral también se ha mostrado útil para valorar la edad gestacional, especialmente entre las semanas 22 y 34 de gestación (Worthen et al., 1986). En la Tabla III puede verse la aparición secuencial de cisuras, surcos y giros en función del aumento de la edad gestacional, tomados de los trabajos en piezas anatómicas de Chi et al. (1977).

Tabla III. Aparición de surcos y cisuras en piezas anatómicas. Modificada de Chi et al., 1977.

CL: cisura lateral; CPO: cisura parieto-occipital.

<i>Edad gestacional</i>	<i>Surcos y cisuras</i>
<i>10-15 semanas</i>	<i>CIH, CL, surco calloso</i>
<i>16-19 semanas</i>	<i>CPO, cingulado, calcarina y surco olfatorio</i>
<i>20-23 semanas</i>	<i>Surcos central y temporal superior</i>
<i>24-27 semanas</i>	<i>Surcos precentral y postcentral</i>
<i>28-31 semanas</i>	<i>Surcos temporal inferior y frontal inferior</i>
<i>>32 semanas</i>	<i>Surcos secundarios y terciarios</i>

También en ese mismo año de 1977, en un estudio con 80 cerebros entre la semana 22 y un mes tras el parto observaron que, a las 22 semanas, el cerebro era casi liso y que las cisuras laterales (Silvio) estaban completamente abiertas (Dorovini-Zis & Colman, 1977). Las cisuras parieto-occipital y calcarina estaban presentes y, en la semana 24, el surco central comenzaba a formarse y se detectaba el surco cingulado. Hacia la semana 26, estos surcos se hacían más profundos, mientras que había un gran brote de crecimiento cerebral entre las 28 y 30 semanas, con mayor desarrollo y complejidad en la formación de surcos y cisuras. La Figura 56 muestra el desarrollo de surcos y cisuras del trabajo original de Dorovini-Zis & Colman (1977).

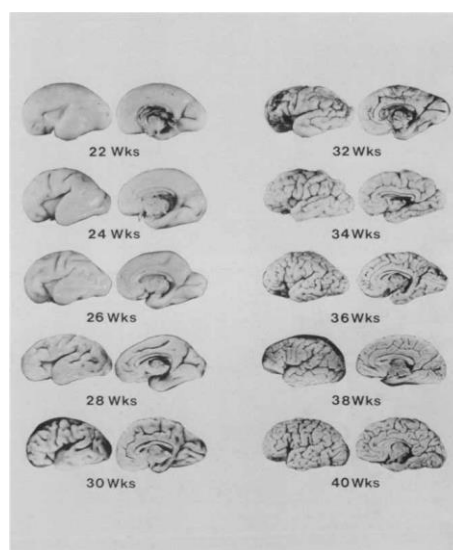


Fig. 56. Desarrollo de surcos y cisuras. Tomada de Dorovini-Zis & Colman (1977).

En el trabajo antes citado (Chi et al. 1977), los autores examinaron secciones seriadas de 209 cerebros de fetos desde la semana 10 a la 44 de gestación. En su investigación, concluyeron que los giros principales se desarrollan casi en su totalidad durante un periodo corto (entre las semanas 26 y 28). A partir de ese momento, sólo unos pocos giros principales se desarrollan. Así, durante el último trimestre de gestación, los surcos y giros se hacen más prominentes y profundos, apareciendo los surcos secundarios y terciarios.

Por fin, en los estudios con ecografía prenatal citados previamente (Monteagudo & Timor-Tritsch., 1997) se reportó que, hasta la semana 24, el cerebro muestra una superficie bastante lisa, con las cisuras calcarina, CPO y CL completamente abiertas y que, entre la semana 28 y la 30, hay un significativo desarrollo de estos surcos y cisuras, con mayor profundidad y aparición de cisuras secundarias. Desde la semana 30 en adelante, aparecen muchas más cisuras secundarias y, en la semana 38, pueden verse ya terciarias.

El significado que para la clínica pueden tener estos hallazgos no está todavía perfectamente establecido. La visualización de las cisuras y surcos viene determinada por la ecogenicidad alta de la piamadre y la aracnoides que los recubre, y de la duramadre, muy ecogénica, en la hoz del cerebro y el tentorio. Hay sitios, como el cerebelo, que hace muy evidente su superficie, con multitud de pliegues que crean imágenes fáciles de interpretar y otras, como la superficie cerebral de la convexidad, donde es difícil ver áreas pequeñas de giros y surcos. En cualquier caso, la exploración cerebral del feto por ecografía es un método útil y no invasivo para valorar el desarrollo del cerebro y su maduración en el feto. Esto ha sido demostrado también en neonatos haciendo analogías con la ecografía prenatal.

3.4.7 Tronco del encéfalo y tentorio

El tronco del encéfalo (TE) se encuentra situado entre la médula y el cerebro. Incluye los pedúnculos cerebrales, el puente y el bulbo. El TE (que comprende los cerebros inferior y medio) es un conjunto de centros nerviosos fundamentales para el control de funciones vitales esenciales como son la respiración, el ritmo cardíaco, el equilibrio, la postura corporal, la activación general muscular y de movimientos reflejos tanto oculares como corporales, el gobierno del sistema nervioso autónomo y la activación general del cerebro superior, entre muchas otras. Al tronco del encéfalo lo atraviesan numerosos tractos axonales de interconexión entre las subdivisiones mayores del encéfalo, a saber, la médula espinal y los

cerebros inferior, medio y superior. Además, es el origen nuclear de la mayor parte de los nervios craneales. Aunque la exploración mediante ultrasonidos es posible durante el estudio de la fosa posterior, no es habitual realizarla, quizá porque no se ha descrito nunca un diagnóstico prenatal de hipoplasia pontocerebelar mediante ultrasonidos (Ajibola et al., 2009). Hasta ahora, para el diagnóstico es precisa la RMN, tras indicación por sospecha de anomalía de la fosa posterior.

En los cortes sagital y axial, puede verse el tronco del encéfalo por delante del cerebelo, con las estructuras circundantes (Fig. 57).

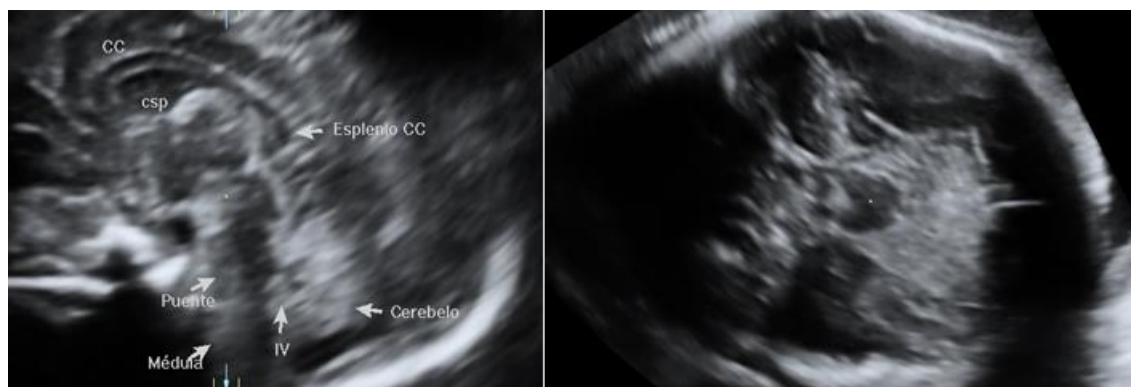


Fig. 57 Tronco del encéfalo en cortes sagital y axial. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R-G. (CEGYMF).

4 Neuroanatomía y neuroecografía prenatal en el II y III trimestres de gestación. Evaluación prenatal del desarrollo cerebral. Cortes necesarios para la evaluación de surcos y cisuras.

4.1 Introducción

Para estudiar el desarrollo del cerebro fetal, no sólo es necesario conocer los planos de corte anatómicos y las estructuras cerebrales, sino que también es preciso estudiar la evolución antes del nacimiento de los surcos y circunvoluciones. Más adelante explicaremos qué son las cisuras y surcos y cómo se forman. Hay que decir que la mayoría de estudios publicados hasta la fecha son del cerebro postnatal y que también actualmente hay un impulso para estudiar a fondo el desarrollo del cerebro fetal con ecografía prenatal. Para ello, será necesario pensar en cómo se pueden estudiar estas estructuras. Habrá también que tener en cuenta la evolución progresiva del cerebro fetal y el hecho de que éste no está completamente maduro hasta años después del nacimiento. Previamente, analizaremos los protocolos actuales y en qué consisten los estudios neurosonográficos básicos y avanzados.

Los planos de corte ecográfico que permiten ver el desarrollo cerebral se han descrito en el capítulo anterior y en ellos se basan las guías y protocolos actuales de neurosonografía (ISUOG, 2007).

4.2 Neurosonografía

La neurosonografía fetal es la aplicación del diagnóstico médico por ultrasonido para el estudio del cerebro del feto. Durante el periodo prenatal, el estudio básico se aplica de rutina en las ecografías de cribado de malformaciones. Los estudios avanzados se realizan cuando se sospecha patología o hay datos indirectos de ella. Explicaremos a continuación los conceptos de neurosonografía básica y avanzada.

4.2.1 Neurosonografía básica. Factores a tener en cuenta.

Pretende confirmar la normalidad y la ausencia de imágenes que sugieran patología. Su contenido no se limita a la ecografía de las 20-22 semanas, sino que se extiende a todas las ecografías realizadas durante el embarazo. Se lleva a cabo en planos axiales básicamente, estudiando todas las estructuras visibles en dichos planos (cap. 3; págs. 43-48). El protocolo

de estudio se incluye en el de la ecografía de cribado del II trimestre (estudio del sistema nervioso central) y también en guías clínicas de actuación en neurosonografía básica (ISUOG, 2007; Salomon et al., 2011).

¿Qué es necesario tener en cuenta al realizar el neurosonograma básico?

1. Factores propios del embarazo: la situación de la placenta, el índice de masa corporal y la posición del feto.
2. Factores técnicos: la resolución o la calidad que ofrece el equipo que se maneja.
3. Vía de exploración empleada: la exploración básica se hace por vía transabdominal, pero a veces es necesario usar la transvaginal, por ejemplo en la presentación cefálica muy profunda en la pelvis (Monteagudo et al., 1991; Monteagudo & Timor-Tritsch, 1997; Malinger et al., 2006). Para la vía transabdominal, lo mejor es emplear entre 3-5 MHz de frecuencia para la sonda abdominal.
4. Edad gestacional: lo ideal es alrededor de la semana 20, pero, como el encéfalo se va desarrollando y varía durante el embarazo y hay alteraciones progresivas o de aparición en el III trimestre (lesiones infecciosas o isquémico-hipóxicas), debería de ser estudiado en todas las exploraciones ecográficas durante la gestación.

La neurosonografía básica se realiza por vía transabdominal, siendo la vía vaginal más complicada de manejar, aunque aporte mayor calidad en la exploración. Los planos de corte en ambas vías son diferentes, pues en la vía transvaginal son en muchos casos oblicuos, al no disponer del movimiento en los tres planos del espacio. Es objeto de esta tesis, como se ha explicado, la valoración de la aportación de la ecografía tridimensional realizada por vía transabdominal al estudio neurosonográfico.

4.2.2 Requisitos mínimos

A continuación se presentan los requisitos mínimos de un estudio anatómico básico del cráneo y cerebro fetal en el II-III trimestres de gestación. En relación al cráneo, se exponen cuatro características a explorar de manera rutinaria: la morfología, la integridad, la densidad ósea y el tamaño (las biometrías).

4.2.2.1 Cráneo

Morfología: normalmente tiene una forma ovalada, sin protrusiones o defectos. Las alteraciones de su morfología pueden asociarse a diversas patologías y precisan estudios a fondo (Aubry et al., 2003) (Fig. 58).

Integridad: Hay que descartar la presencia de defectos óseos, así como la protrusión de tejido cerebral (encefaloceles, principalmente occipital y frontal) (Fig. 59).



Fig. 58. Feto acráneo. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).



Fig. 59. Encefalocele. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

Densidad ósea-mineralización: El cráneo aparece como una línea continua hiperecogénica (solo interrumpida por las suturas craneales) que no se deforma al hacer presión con el transductor sobre el abdomen materno. La pérdida de esta hiperecogenicidad, su deformación con la compresión o una visualización demasiado buena del cerebro fetal puede hacernos sospechar condiciones de mala mineralización.

Tamaño: Es necesario la toma de biometrías (Hadlock et al., 1985; Kurmanavicius et al., 1999).

4.2.2.2 Mediciones incluídas en neurosonografía básica

En un estudio de neurosonografía básica, las mediciones que han de hacerse son: el diámetro biparietal (DBP), la circunferencia cefálica (CCef), el diámetro transverso del cerebelo (DCereb), la cisterna magna y el atrio ventricular (Figs. 14,19,20 y 47).

4.2.2.3 Cerebro

Dado que el objetivo de la exploración básica es confirmar la normalidad de las estructuras, será suficiente hacer el estudio de los tres planos axiales, descritos por la ISUOG (ISUOG,

2007) y explicados en capítulos anteriores (cap 3; p. 43-48). Si se detectaran anomalías, sería preceptiva la inclusión de planos sagitales y coronales a los planos axiales estudiados en la exploración básica, realizando una neurosonografía avanzada. Ésta requiere el estudio del cerebro en todos los planos y su exploración también está recogida en guías clínicas (ISUOG, 2007).

4.2.3 Neurosonografía avanzada

Está centrada en la identificación y diagnóstico preciso de las anomalías. Es realizada por especialistas en el estudio del SNC fetal que cuenten con el apoyo de radiólogos, genetistas, especialistas en neurología pediátrica, neonatólogos, anatomopatólogos, etc. Se pretende adecuar la información del diagnóstico, pronóstico, planteamiento de las diferentes opciones y asesoramiento genético de cara a futuros embarazos.

4.2.3.1 Indicaciones de neurosonografía avanzada

En la Tabla IV podemos ver la síntesis de las indicaciones actuales de neurosonografía.

Tabla IV. Indicaciones de neurosonografía avanzada. Fuente: Guía de actuación clínica en neurosonografía. Unidad de Medicina Fetal y Ecografía. CEGYMF.

Antecedente propio o familiar de una anomalía del desarrollo del SNC
Sospecha de anomalía del SNC detectada en las ecografía de cribado
Retraso de crecimiento intrauterino (CIR) precoz y severo (<p3)
Malformaciones fetales en otros órganos y sistemas
Sospecha de infección fetal por Citomegalovirus, Toxoplasma, Rubéola o Varicela
Patología hematológica fetal: anemia moderada y severa, trombocitopenia y otras situaciones de riesgo hipóxico-isquémico
Complicaciones de la gestación monocorial: síndrome de transfusión feto-fetal, restricción del crecimiento intrauterino selectivo de un gemelo o muerte intrauterina de uno de los fetos
Consumo de tóxicos (alcohol y drogas) y fármacos neurotóxicos

4.2.3.2 Sistemática de exploración

Se realiza mediante ecografía transabdominal y transvaginal y puede requerir apoyo de ecografía volumétrica tridimensional. Comprende la evaluación de los planos axiales, coronales y sagitales de la cabeza fetal. Se estudia la morfología, disposición, ecogenicidad y tamaño de las diferentes estructuras intracraneales. La sistemática incluye la exploración en profundidad de los planos axiales, coronales y sagitales, descritos previamente (cap. 3; págs. 43-55), con exploraciones añadidas que se detallan a continuación:

- a) Exploración completa de la cabeza fetal en sentido rostro-occipital, cráneo-caudal y latero-lateral, con el objetivo de evaluar la morfología e integridad del cráneo y el grado de osificación. Comprobación de la presencia de cisura interhemisférica y de la simetría de las estructuras intracraneales en todos los planos.
- b) Cortes axiales
 - Corte axial transventricular (Fig. 18).
 - Corte axial transtalámico (Fig. 21). En un estudio avanzado, se deben añadir al estudio básico la identificación del giro del hipocampo y la medición del III ventrículo (Fig. 60).

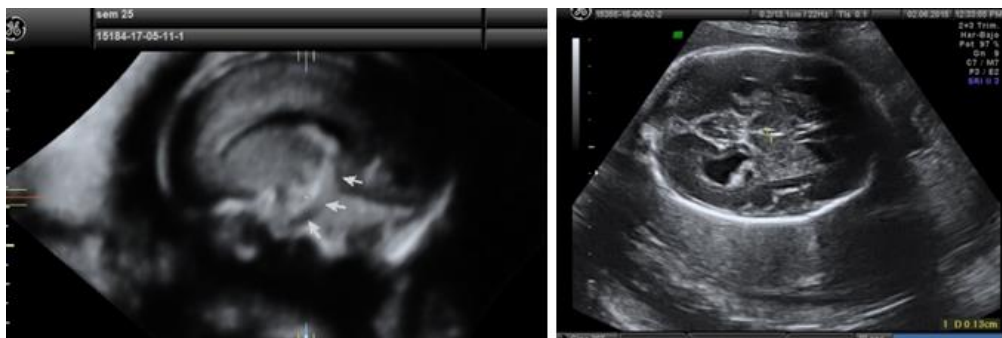


Fig. 60. Evaluación del hipocampo (izquierda, corte parasagital) y el III ventrículo (derecha, corte axial). Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A·G·R·G· (CEGYMF).

En este corte se realiza también la medición del Índice Cefálico (IC) (Cociente DBP/Diámetro occipito-frontal). Límites normales entre 75-85%. Cifras inferiores a 75 advierten de dolicocefalia y superiores a 85 de braquicefalia (Gray et al., 1989).

- Corte axial transcerebelar: Evaluación del cuarto ventrículo y su relación con la fosa posterior. No debe apreciarse comunicación entre la fosa posterior y el IV ventrículo (Fig. 22).

c) Cortes coronales (Fig. 61).

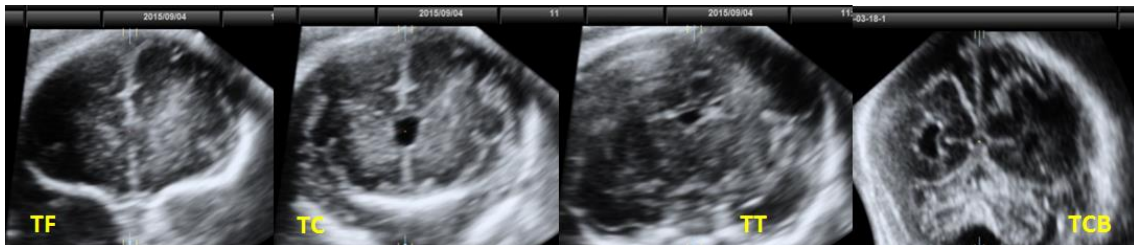


Fig. 61. Cortes coronal transfrontal, transcaudado, transtalámico y transcerebelar (de izquierda a derecha). Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

- Corte transfrontal. Valorar el espacio subaracnoideo.
- Corte transcaudado: se estima el tamaño de las astas frontales de ambos ventrículos laterales y el espacio subaracnoideo (Figs. 62 y 63). Se evalúa también la zona periventricular de las astas anteriores, que se muestra como un tejido ligeramente más ecogénico.

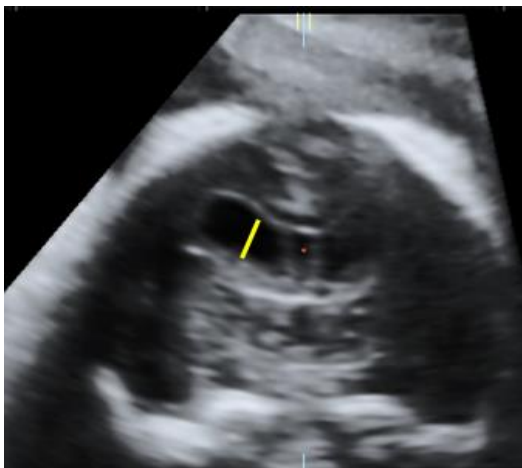


Fig. 62. Astas frontales. Corte coronal. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

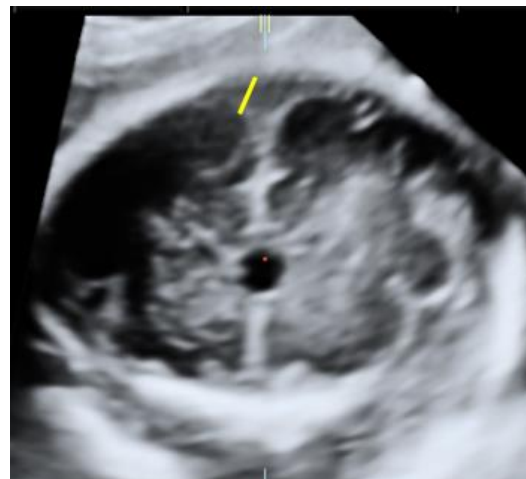


Fig. 63. Espacio subaracnoideo. Corte coronal. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

- Corte transtalámico

- Corte transcerebelar
- d) Planos sagitales:
- Corte sagital medio: se miden el cuerpo calloso y el vermis. Hay que intentar visualizar la cisura cingulada y la disposición de las circunvoluciones de la cara medial (Fig. 64).

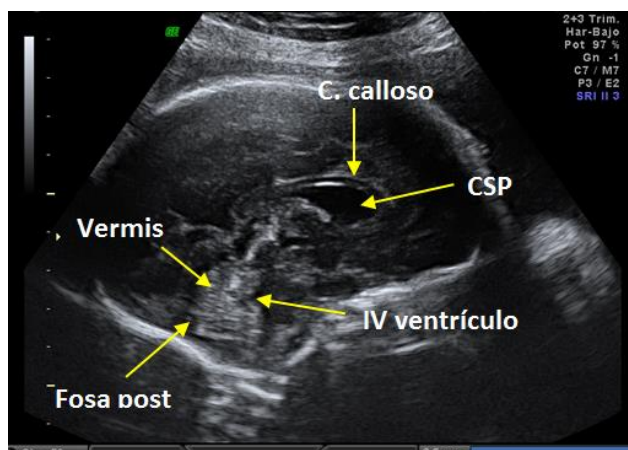


Fig. 64. Corte sagital medio. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R-G. (CEGYMF).

La medida de la longitud y el grosor del cuerpo calloso se realizará desde la parte más anterior de la rodilla a la parte más posterior del esplenio (Fig. 65). En caso de impresión subjetiva de engrosamiento o adelgazamiento del cuerpo calloso, puede medirse su grosor.

Hay que valorar el aspecto y morfología del vermis cerebeloso, incluyendo la fisura primaria y el fastigio (Fig. 37). La altura o diámetro craneocaudal del vermis se toma desde la porción más craneal del culmen a la porción más caudal de la úvula (Fig. 66).

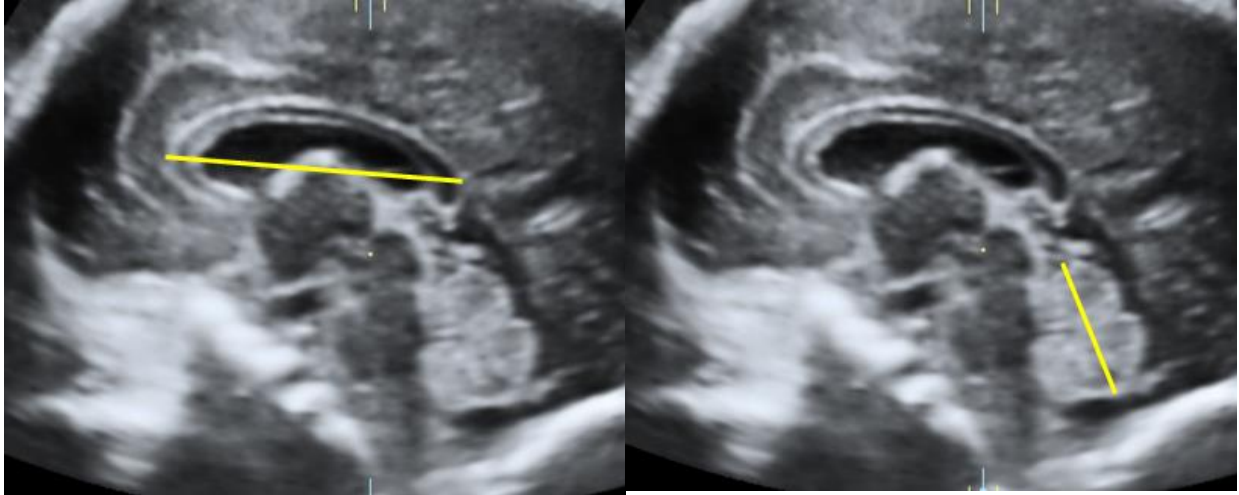


Fig. 65. Longitud del cuerpo calloso. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

Fig. 66. Longitud craneocaudal del vermis cerebeloso. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

La aplicación del Doppler color facilita el estudio de la vascularización arterial y venosa para, cuando sea necesario, identificar el trayecto de las arterias cerebral anterior, pericallosa, calloso-marginal y de la vena de Galeno (Fig. 34).

- Planos parasagitales: Corte de los 3 cuernos (Fig. 38) que permite evaluar la morfología y contenido de los ventrículos laterales, los plexos coroideos y las áreas periventriculares y surcos de la convexidad.

4.3 Evaluación del desarrollo de la corteza cerebral. Evaluación prenatal de los surcos y circunvoluciones del cerebro

La evaluación de las circunvoluciones debe realizarse a lo largo de toda la exploración neurosonográfica en los diferentes planos del espacio. Las cisuras y circunvoluciones principales son la cisura lateral o de Silvio, la cingulada, la parieto-occipital, la calcarina, la temporal superior y los surcos de la convexidad (central, precentral y postcentral) (Fig. 67).

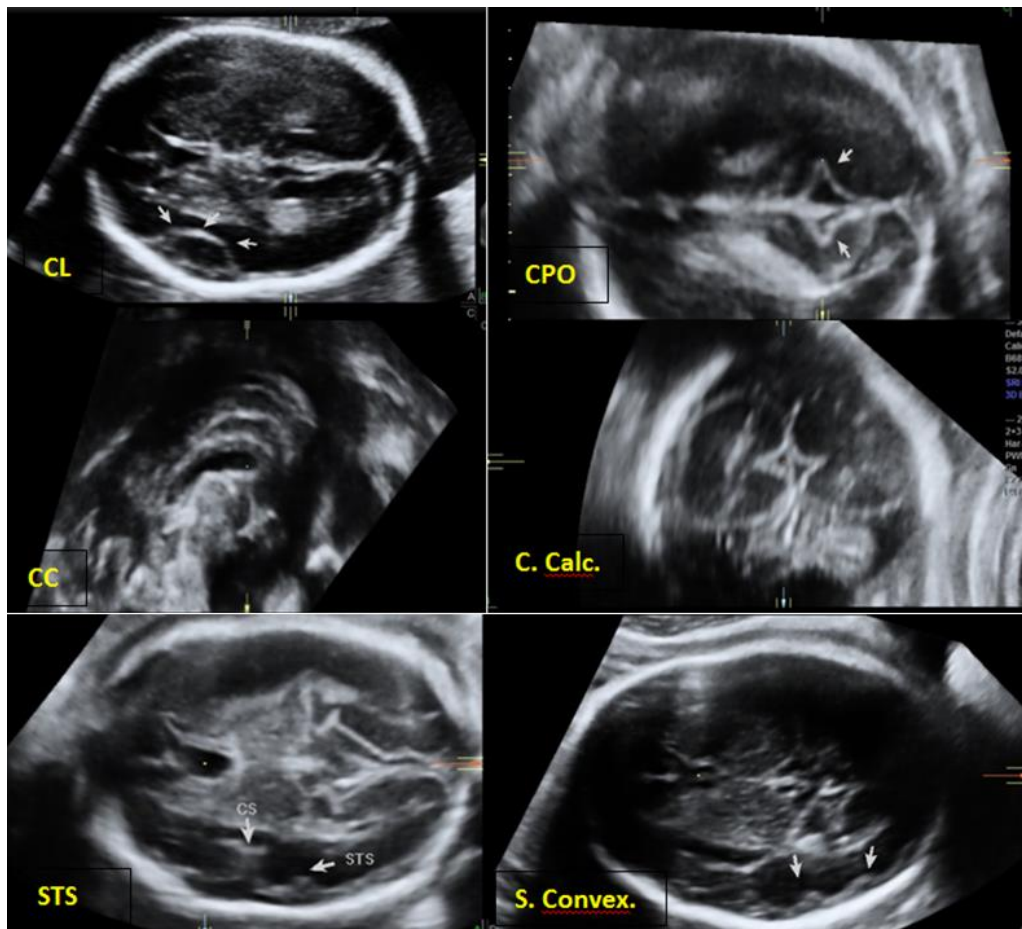


Fig. 67. Cisuras y surcos primarios del cerebro: CL, cisura lateral; CPO, cisura parieto-occipital; CC, cuerpo calloso; C.Calc., cisura calcarina; STS, surco temporal superior; S.Convex., surcos de la convexidad. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

Es muy importante tener en cuenta que tanto la aparición de los surcos como sus características morfológicas guardan relación con la edad gestacional. La corteza cerebral de los humanos es una estructura muy compleja en la que aparecen surcos y circunvoluciones que permiten un aumento de la superficie de corteza cerebral en relación al cráneo óseo (es decir, permite un mayor desarrollo de las sustancias cerebrales gris y blanca una característica de los humanos) (Welker, 1990; White et al., 2010; Mota & Herculano-Houzel, 2012).

El término índice de girificación se emplea para medir el grado de plegado y el índice o ratio entre la superficie externa cortical enterrada en un surco o cisura y la parte superficialmente expuesta de la superficie externa cortical (Zilles et al., 2013). Estos índices de girificación se han descrito también con reconstrucciones desde resonancias magnéticas tridimensionales

(Van Essen & Drury, 1997). Las medidas de este índice de girificación muestran claramente que el cerebro humano es el cerebro más intensamente plegado entre los de cualquier animal encefalizado, incluidos claro está los primates (Zilles et al., 1988; Zilles et al., 1989; Pillay & Manger, 2007; Yoshida et al., 2017).

La formación de la corteza cerebral se inicia en la séptima semana de gestación. La superficie cerebral es lisa hasta las 12-14 semanas de gestación; posteriormente van apareciendo elevaciones o circunvoluciones (giros), separadas unas de otras por las citadas cisuras y surcos, la mayoría de los cuales hacen su aparición durante los meses sexto o séptimo de la vida fetal (O'Rahilly & Müller, 1996; Zilles et al., 1988; Armstrong et al., 1995) (Fig. 68).

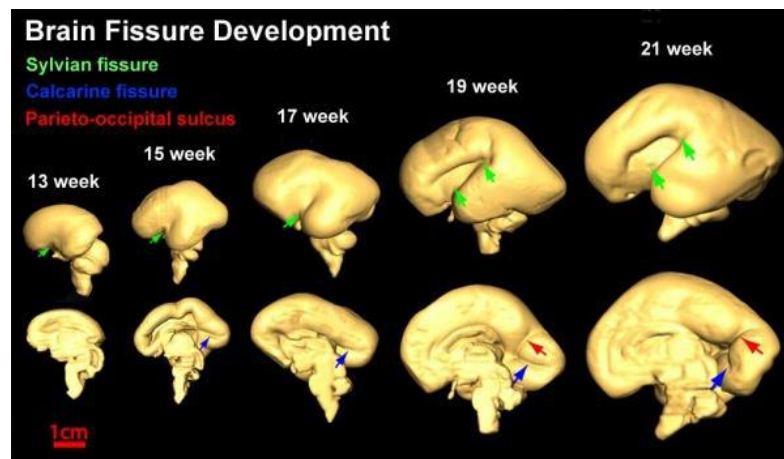


Fig. 68. Desarrollo de las cisuras del cerebro. Tomada de Hill, M.A. https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/File:Brain_fissure_development_02.jpg. (Acceso 26 Marzo 2018).

En el capítulo anterior se ha descrito la evolución anatómica de estos surcos y cisuras (cap. I.4; págs. 76-86). Los métodos de estudio por imagen, ya sean mediante ecografía o por RMN, ha ayudado al estudio del desarrollo del cerebro fetal, analizando cuáles son los cortes más óptimos para ver las citadas estructuras y los momentos cronológicos de su visualización en ecografía, más tardía que la anatómica (Monteagudo & Timor-Tritsch, 1997; Levine & Barnes, 1999; Garel et al., 2003; Toi et al., 2004; Cohen-Sacher et al., 2006). En la medida que comprendamos más y mejor esta evolución del cerebro, podremos establecer relaciones fijas entre la edad gestacional y el desarrollo o aparición de estructuras cerebrales. Si no se cumplen adecuadamente, sospecharemos que, o bien la edad

gestacional es menor, o que hay algún retraso en la maduración cerebral, teniendo que estudiar más a fondo el cerebro (Toi et al., 2004; Alonso et al., 2010; Chen X et al., 2017).

En la figura 69, se describe el patrón cronológico de aparición de surcos y cisuras en ecografía 2D descrito por Toi et al. (2004).

Cisura o surco	Visible	Debe verse
Lateral (Silvio)	18	20
Parieto-occipital	18	20
Calcarina	18-19	22
Cingulado	23	24
Surcos convexidad*	23	28

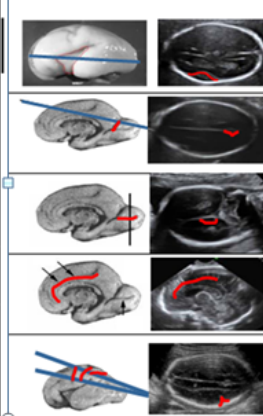


Fig. 69. Patrón de aparición de surcos y cisuras en ecografía 2D. Modificada de Toi et al. (2004). *Primer surco de la convexidad (central, precentral, postcentral o temporal superior).

La cisura lateral merece que profundicemos un poco más en su descripción, pues es un marcador preciso de evaluación del desarrollo cerebral (Chi et al., 1977; Pistorius et al, 2010). Separa los lóbulos frontal y parietal del lóbulo temporal. Se inicia como un pequeño hundimiento en la superficie lateral del hemisferio cerebral y puede detectarse en piezas anatómicas desde el tercer mes de embarazo (Chi et al., 1977) (Fig. 70).

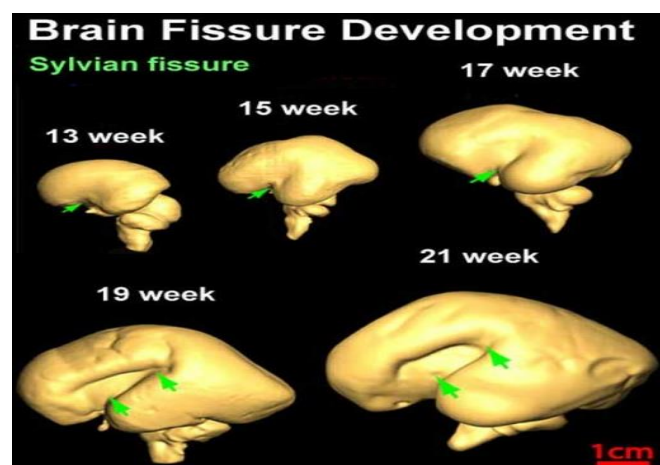


Fig. 70. Desarrollo de la cisura lateral o de Silvio. Tomada de Hill MA. https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/File:Brain_fissure_development_03.jpg (Acceso 26 Marzo, 2018).

En su fondo, se forma la ínsula. Los lóbulos cerebrales que rodean la ínsula crecen de manera gradual y la van cubriendo (fenómeno de operculización de la ínsula), lo que se completa hacia el primer año de vida postnatal (Hill, 2015).

La visión de la cisura lateral por ultrasonidos es factible ya desde la semana 12 (Mittal et al., 2007) y se ha descrito su identificación mediante RMN de fetos humanos entre la semana 13 y 14 (Hansen et al., 1993; Huang et al., 2009; Zhang et al., 2013).

Esa operculización crea una angulación fisiológica en la visión de la cisura lateral durante su desarrollo y el patrón morfológico de éste en relación con la edad gestacional ha sido descrito (Droulle et al., 1984) y se muestra en la Figura 71, siendo lo más característico:

1. Indentación suave de la superficie cerebral hacia la semana 15-16.
2. Hendidura con forma angular obtusa hacia la semana 21-24
3. Cambio a ángulo agudo, cada vez más marcado, desde la semana 24.



Fig. 71. Evolución de la cisura de Silvio durante el II trimestre. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

Se ha propuesto una graduación de ese desarrollo de 1 a 5, lo que ayuda a evaluar de manera semicuantitativa el desarrollo de la cisura lateral según la edad gestacional. (Pistorius et al., 2010). La Figura 72 muestra el desarrollo en grados de la cisura lateral.

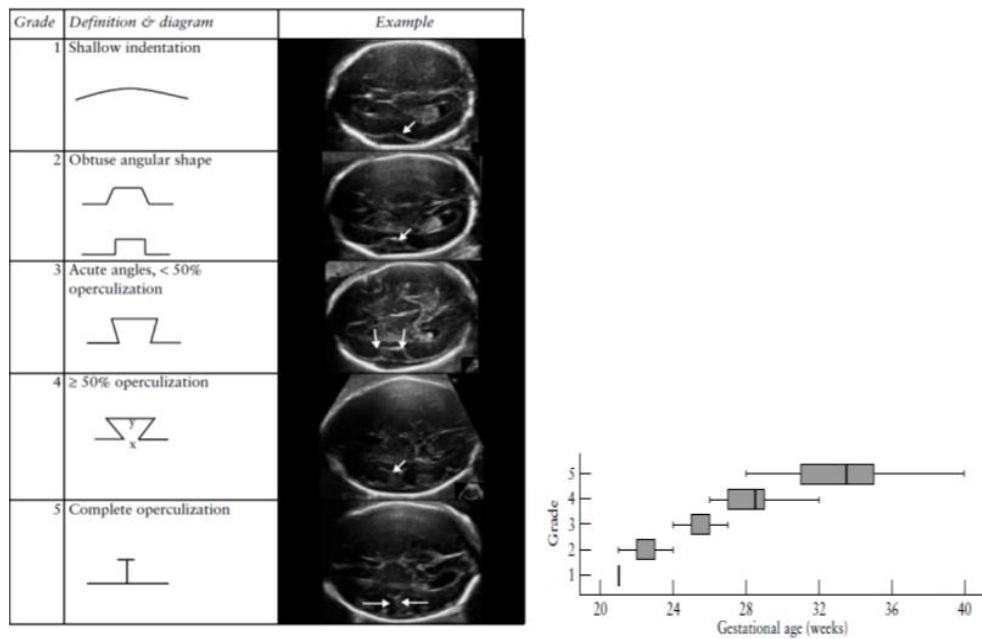


Fig. 72. Gradación en escala semicuantitativa de 1 a 5 del desarrollo de la cisura lateral. Tomada de Pistorius et al., (2010).

Otros autores han propuesto una escala de 1 a 10 para medir la operculización, creando una escala para su evaluación subjetiva (Quarello et al., 2008) (Fig. 73)

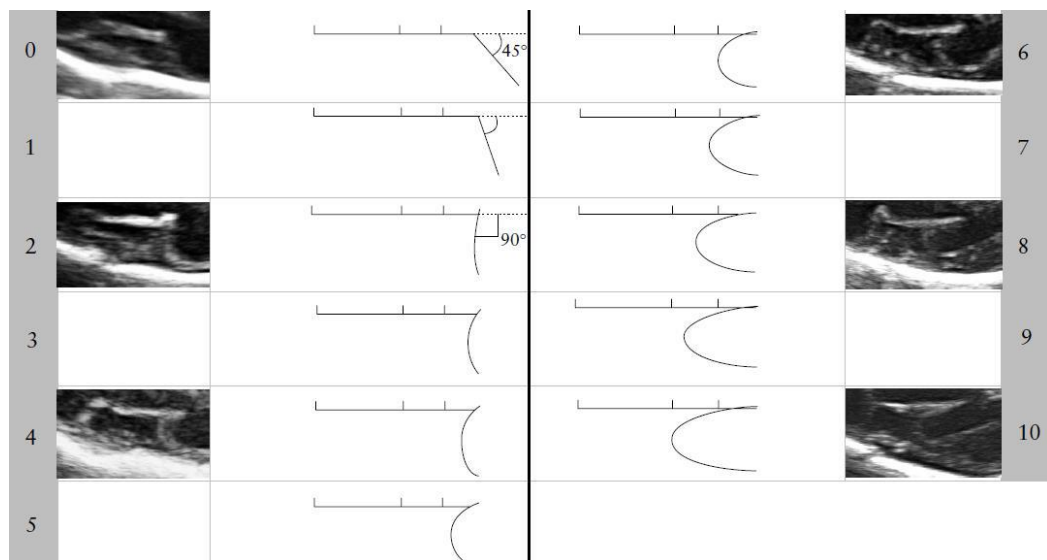


Fig. 73. Gradación en escala subjetiva de 1 a 10 de la operculización de la ínsula. Tomada de Quarello et al., (2008).

En las Figuras 74-76, se muestra la evolución morfológica de las cisuras calcarina y parieto-occipital y del surco cingulado (Pistorius et al, 2010). La cisura parieto-occipital y el surco cingulado muestran una gradación similar a la de la cisura calcarina.

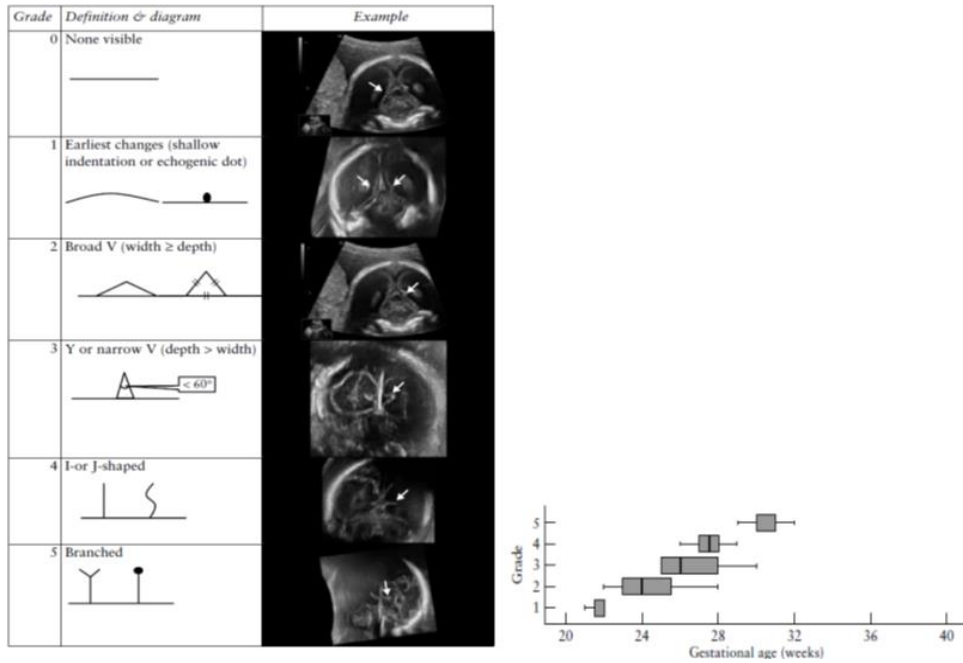


Fig. 74. Estimación de la evolución de la cisura calcarina. Tomada de Pistorius et al., (2010).

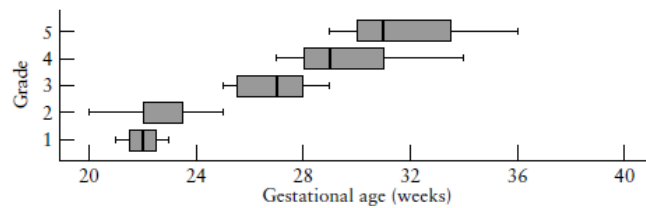


Fig. 75. Estimación de la evolución de la cisura parieto-occipital, según la gradación similar a la de la cisura calcarina. Tomada de Pistorius et al., (2010).

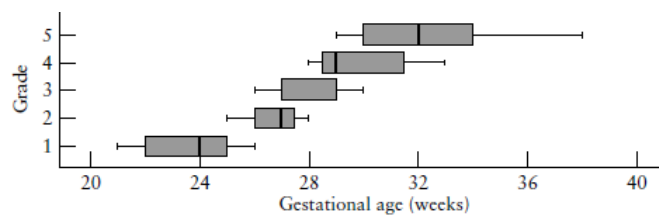


Fig. 76. Estimación de la evolución del surco cingulado, según la gradación similar a la de la cisura calcarina. Tomada de Pistorius et al., (2010).

En casos seleccionados, la adición del Doppler color puede mejorar la capacidad diagnóstica de la neurosonografía por lo que estaría indicado en imágenes quísticas, sospecha de aneurismas o anomalías arterio-venosas y ante imágenes heterogéneas intra o extraparenquimatosas.

Está claro que la evolución tecnológica en ultrasonidos, con el añadido de la posibilidad de añadir la vía transvaginal, permite un estudio con mayor definición del encéfalo fetal, pero, en la práctica, la gran mayoría de ecografías de rutina se realizan por vía transabdominal con sondas de baja frecuencia. La ecografía tridimensional permite la adquisición de volúmenes cefálicos para su posterior análisis en diferido por el mismo equipo o para ser remitido a expertos, habiendo mostrado un potencial diagnóstico considerable y un importante avance para la docencia y comprensión de las anomalías. Ha de llevarse a cabo con el software 4D-View tras adquisición de un volumen y análisis *off-line* (a posteriori).

4.3.1 Cortes necesarios para la evaluación de surcos y cisuras del cerebro fetal

4.3.1.1 El corte axial

Este corte es el que permite una valoración más temprana de la corteza cerebral y en él podemos ver fundamentalmente 2 cisuras, además de la *cisura interhemisférica*, visible ya en el primer trimestre de la gestación. Las cisuras añadidas son la cisura lateral y la cisura parieto-occipital.

La CL es especialmente visible en el plano transtalámico aunque también es visible en otros planos axiales (Fig. 77). La CL delimita la superficie del lóbulo de la ínsula y lleva un trayecto relativamente paralelo a la cisura interhemisférica (y por ello perpendicular al haz de ultrasonidos). La distancia LM-Ínsula mide la distancia entre la línea media y la ínsula, obtenida en un corte axial (Fig. 77).



Fig. 77. Cisura lateral con la medición de la distancia LM-Ínsula (semana 26). Altura del plano e imagen ecográfica en el corte axial. Fuentes: Imagen izquierda: Tomada de Hill MA. https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/File:Brain_fissure_development_03

.jpg (Acceso 26 marzo, 2018). Imágenes central y derecha: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

La CPO se ve especialmente en un plano transventricular, craneal al anterior (Fig. 78).

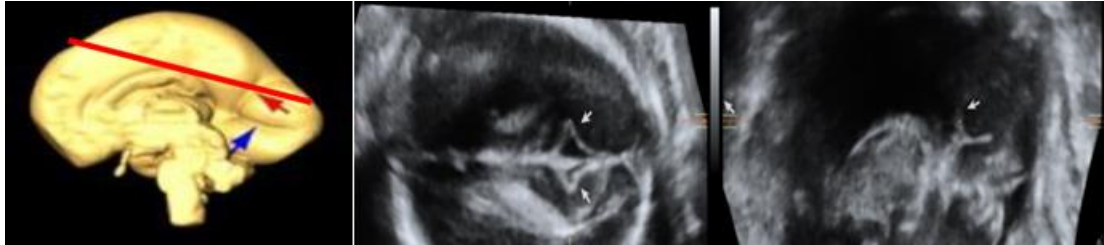


Fig. 78. Cisura parieto-occipital (semana 26). Altura del plano e imagen ecográfica en el corte axial y sagital. Fuentes: Imagen izquierda: Tomada de Hill MA. https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/File:Brain_fissure_development_02.jpg (Acceso 26 marzo, 2018). Imágenes central y derecha: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

Los surcos de la convexidad pueden también verse en planos axiales, pero ya más tardíamente, durante el tercer trimestre (Chi et al., 1977) (Fig. 79).



Fig. 79. Surcos de la convexidad (semana 28). Altura del plano e imagen ecográfica en el corte axial. Fuentes: Imagen izquierda: Tomada de Hill MA. https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/File:Human_Fetus_CRL240mm_brain.jpg (Acceso 26 Marzo, 2018). Imágenes central y derecha: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

El surco temporal superior también es visible en este corte (Fig. 80).



Fig. 80. Surco temporal superior (STS) en un plano axial. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

4.3.1.2 El corte coronal

La *cisura interhemisférica* es también visible en este corte, que permite, además, la visualización de la *cisura calcarina* (Fig. 81) sobre el cerebelo.

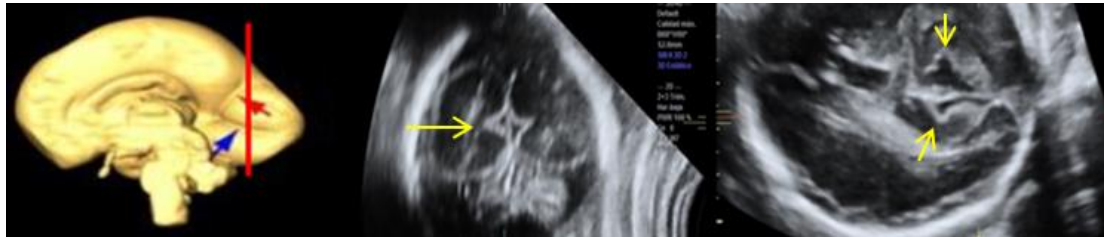


Fig. 81. Cisura calcarina (semana 23). Altura del plano e imagen ecográfica en el corte coronal y axial. Fuentes: Imagen izquierda: Tomada de Hill MA. https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/File:Brain_fissure_development_02.jpg (Acceso 26 marzo, 2018). Imágenes central y derecha: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

Más anterior puede verse el surco cingulado (Fig. 82)



Fig. 82. Surco cingulado (semana 23). Altura del plano e imagen ecográfica en cortes coronales. Fuentes: Imagen izquierda: Tomada de Hill MA. https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/File:Brain_fissure_development_02.jpg (Acceso 26 marzo, 2018). Imagen central y derecha: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

4.3.1.3 Cortes sagital y parasagital

El corte sagital permite obtener un plano de la línea media cerebral, útil para estudiar alteraciones a ese nivel (Wang et al., 2000). El surco cingulado se puede ver en un plano superior al cuerpo calloso. (Fig. 83). Cuando el feto está en presentación cefálica, es difícil

obtener su imagen, interviniendo aquí la pericia del usuario, pudiendo ayudarse de la ecografía transvaginal y la tridimensión.

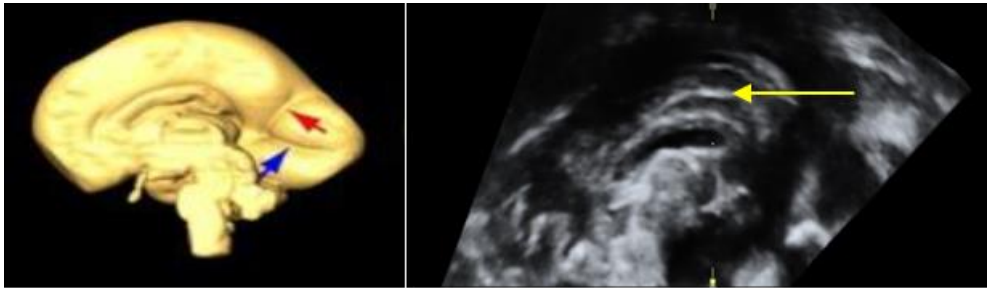


Fig. 82. Surco cingulado en sección sagital (semana 26). Fuentes: Imagen izquierda: Tomada de Hill MA.

https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/File:Brain_fissure_development_02.jpg (Acceso 26 marzo, 2018). Imagen derecha: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

Los surcos centrales y temporales son también visibles en estos cortes (Fig. 67).

5 Aspectos técnicos de la ecografía tridimensional

5.1 Adquisición de la imagen

Las imágenes de la ecografía 3D se pueden obtener mediante dos métodos: manual o automático (Bega et al., 2001). El método manual (el ecografista mueve manualmente la sonda a través del volumen a procesar a modo “manos libres”), utiliza unos sensores con el transductor (la sonda del ecógrafo) que permiten orientarse en el espacio. Las imágenes obtenidas, junto con los datos de posición, se almacenan en un ordenador y luego se reconstruye la imagen tridimensional.

En la actualidad, la obtención de volúmenes se realiza de forma automática, gracias a las sondas estacionarias que permiten un “barrido” del órgano a estudio (en nuestro caso el cerebro fetal), sin necesidad de mover la sonda (Bega et al., 2003): es el transductor el que realiza el barrido. La velocidad y el ángulo del barrido se pueden ajustar con el fin de obtener una mayor calidad. El tiempo que tarda en hacer el barrido depende de la velocidad y el ángulo y limitará más o menos la calidad de la reconstrucción, como se ha explicado anteriormente en otro capítulo.

El conjunto de imágenes obtenidas se conoce como “volumen 3D” o “caja de volumen” y se compone de voxels. Cada voxel (conjunto 3D de píxels) tiene un valor en la escala de grises (Fig. 84).

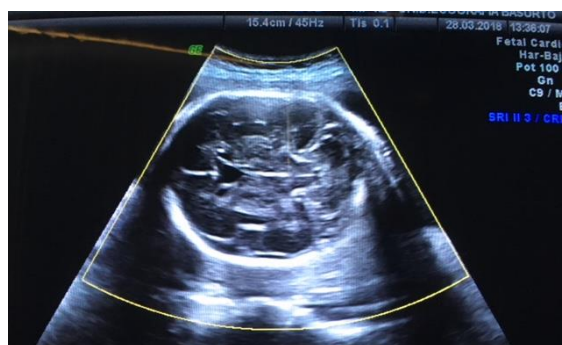


Fig. 84. Caja de volumen. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

5.2 Reconstrucción de la imagen 3D

Con el modo automático, el empleado hoy día, se utilizan las imágenes 2D para reconstruir un volumen basado en los voxel. Lo que se hace es situar cada pixel de la imagen 2D en la

localización geométrica de la matriz de volumen 3D. Así, no se pierde información original. De todas formas, si el volumen no se explora adecuadamente (es decir, se explora con baja resolución), entre las imágenes adquiridas pueden quedar “espacios” que se rellenan con información que no representaría la anatomía real.

5.3 Visualización de las imágenes tridimensionales

El volumen obtenido se almacena y se puede estudiar posteriormente sin que las pacientes estén presentes (“*off-line*”). Hay diferentes formas o modos de representar los datos del volumen en la pantalla que se comentan a continuación.

5.3.1 Modo superficie

Extrae solo los ecos más grises, proyectando la imagen tridimensional de la superficie del volumen. Permite obtener una reconstrucción de una superficie (muy útil en la cara fetal) (Fig. 85) o la pared interna de un quiste o un ventrículo cerebral fetal. Las imágenes pueden mejorarse con herramientas como el “bisturí” electrónico, para eliminar estructuras que interfieren con la imagen principal u objeto de nuestro estudio (Merz et al., 2000).

5.3.2 Modo multiplanar

Permite ver simultáneamente en los tres planos del espacio la región que hemos captado (caja de volumen), lo que nos permite navegar en ella (Fig. 86).

Es el modo más utilizado en Obstetricia y Ginecología. Dentro de la imagen con los planos obtenidos, es importante saber que el panel C (Fig. 86) es una reconstrucción por ordenador desde los otros dos planos y no es una visualización directa durante la exploración. El punto marcador es un punto que se muestra simultáneamente en los tres planos y asegura la correspondencia y la orientación entre planos.

5.3.3 Modo render

Ofrece diferentes imágenes de reconstrucción 3D de un órgano y nos da la posibilidad de movernos e investigar dentro de las estructuras, proporcionando información sobre la profundidad y las relaciones espaciales (Fig. 87).

5.3.4 Modo VOCAL (Virtual Organ Computer Aided analysis)

Se basa en el uso de trazados de la caja de volumen sobre un plano mediante rotaciones sucesivas (Bega et al., 2003). Permite reconstrucciones 3D volumétricas (Fig. 88).

Es útil para el cálculo de volúmenes. La estimación del volumen de un órgano por ecografía 3D es muy precisa (Farrell et al., 2001), más fiable que las de 2D (Yaman et al., 2003), incluso para estructuras irregulares (Prakash et al., 2004). Además, es una técnica altamente reproducible (Raine-Fenning et al., 2003).

5.3.5 Modo en tiempo real o 4D

Muestra imágenes 3D en movimiento.



Fig. 85. Modo superficie de una cara fetal. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R-G. (CEGYMF).

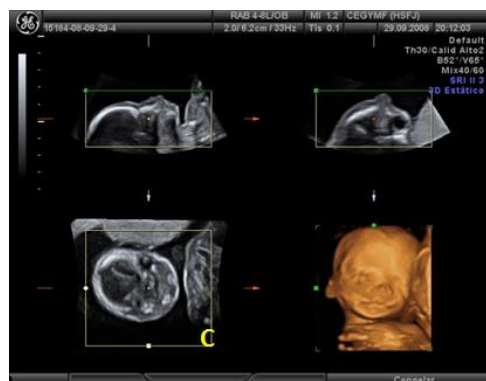


Fig. 86. Modo multiplanar. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R-G. (CEGYMF).

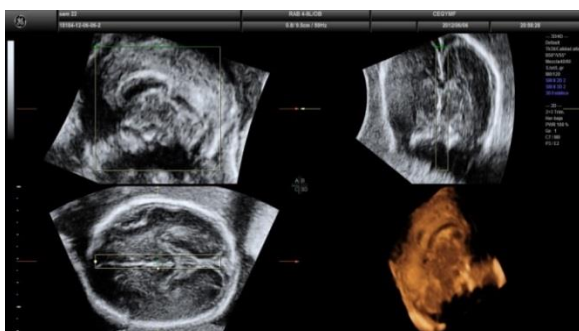


Fig. 87. Modo render. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R-G. (CEGYMF).

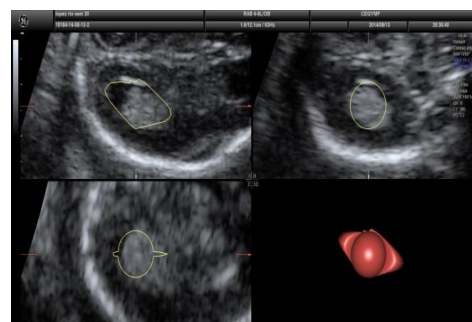


Fig. 88. Modo VOCAL. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R-G. (CEGYMF).

5.4 Reproducibilidad

La ecografía tridimensional tiene en teoría aportaciones y ventajas evidentes sobre la bidimensional, como son que permite analizar volúmenes en cualquier plano y así “mirar por dentro” cualquier punto (p.e. obtener un plano de perfil o sagital del feto en posiciones que dificultan su visión o determinar la asociación entre una fisura palatina y labio leporino (Lee et al., 2000)). En cierto modo, es comparable a una resonancia llevada a la cama del paciente (de “bolsillo”), con la ventaja de ser más barata y accesible. Además, pueden almacenarse imágenes y estudiarlas tranquilamente a posteriori y compartirlas con colegas.

En cuanto a los problemas o limitaciones, tenemos en primer lugar que, al funcionar con los mismos principios físicos que la Eco 2D, tiene las mismas limitaciones que ella, como se ha visto en capítulos anteriores. Hay, además, otras limitaciones propias como artefactos en la adquisición de volúmenes o artefactos en la edición de imágenes (Nelson et al., 2000).

Hay otra desventaja, en principio inherente a la técnica, que es la demora en la captura de la imagen y en los cálculos que hacen falta para las reconstrucciones, lo que limita el estudio de órganos o estructuras móviles como el corazón: sin embargo, con el desarrollo y avance de los microprocesadores, este problema se está superando (Sklansky et al, 1999; Meyer-Wittkopf et al., 2000). El último inconveniente es el costo superior de la tecnología y la curva de aprendizaje, mayor que para la Eco 2D.

Por todo lo anterior, es innegable que la ecografía tridimensional promete ampliar nuestra visión del feto aunque queda por demostrar si realmente es aplicable a la práctica clínica diaria y si aporta hechos relevantes al diagnóstico prenatal. Ello es, en parte, el objeto de esta tesis doctoral.

6 Aspectos técnicos de Omniview

Omniview[®] (GE Medical Systems, Kretztechnik GmbH, Zipf, Austria) es un término que combina una palabra inglesa (*view=ver*) con el elemento prefijal de origen latino que entra en la formación de nombres con el significado de totalidad. Es una nueva forma de visión de los datos recogidos en 3D. Permite el estudio de volúmenes y el “*display*” simultáneo de hasta tres planos independientes, no ortogonales, de cualquier órgano a estudiar. El software permite al operador trazar o dibujar planos de sección libremente para reconstruir la anatomía. Estos planos son comparables a las secciones obtenidas usando tomogramas seriados por Tomografía Axial Computarizada o Resonancia Magnética. Tiene el potencial de simplificar aún más el estudio del volumen 3D. Esta técnica ha mostrado éxito en el análisis de volúmenes cardíacos (Yeo et al., 2011) y cerebrales fetales. Se han estudiado 106 fetos normales entre las semanas 18 y 24, con índices de visión con Omniview[®] de planos sagitales y coronales entre 71,7% y 96,2% para planos sagitales y 76,4% y 90,6% para planos coronales (Rizzo et al., 2011). En este estudio (Rizzo et al., 2011) se obtuvieron tasas de variabilidad interobservador de 0,93 y 0,89 para los planos sagital y coronal respectivamente. También se han analizado la visión de estructuras de la línea media cerebral en cortes sagitales de 300 fetos normales mediante Eco 2D y 3D con Omniview[®] entre las semanas 19 y 23, con índices de visualización del 98,5% y 96% respectivamente. Nuestro grupo (Gorostiaga et al., 2016) ha comunicado previamente resultados con esta tecnología en 72 fetos normales entre las semanas 19 y 22, mostrando altas tasas de visualización de cortes coronales (84,3%) y sagitales (90,6%) (Fig. 89).

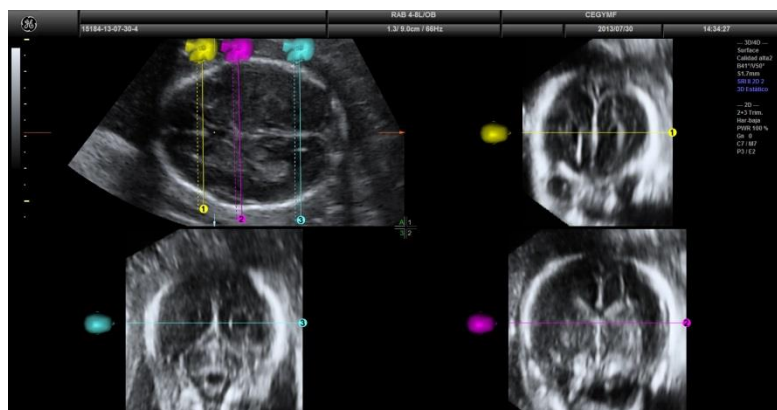


Fig. 89. Visión de cortes coronales con Omniview. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

El estudio actual demuestra que es posible estudiar volúmenes cerebrales mediante esta tecnología, obteniendo resultados comparables al modo de reconstrucción multiplanar. Se ha comunicado además, que esta tecnología es útil para el diagnóstico con precisión de patología cerebral (Rizzo et al., 2011; Barreto et al., 2017).

Una vez abierto el volumen a estudio en el software 4D View (GE Medical Systems, Kretztechnik, Zipf, Austria), se activa la tecnología Omniview[®] y se pueden dibujar líneas de corte en cualquier lugar de la anatomía, en cualquier dirección y ángulo e incluso pueden ser curvas, lo que ha resultado útil en el diagnóstico de ciertas patologías de órganos con superficies curvas, como el paladar fetal (Tonni & Lituania, 2012).

Omniview[®] se puede utilizar en conjunción con VCI (GE Medical Systems, Kretztechnik, Zipf, Austria), un software que muestra una lámina de corte fina de un volumen adquirido, en donde el grosor de la lámina se puede ajustar para incrementar la resolución de contraste (Pilu et al., 2007). El VCI (*Volume Contrast Imaging*) es una aplicación de la ecografía volumétrica que, mediante la adición y superimposición de diferentes “capas” de tejido, permite que los píxeles de ruido y las motas se reduzcan e incluso eliminen, mientras que la estructuras se refuerzan (Fig. 90).

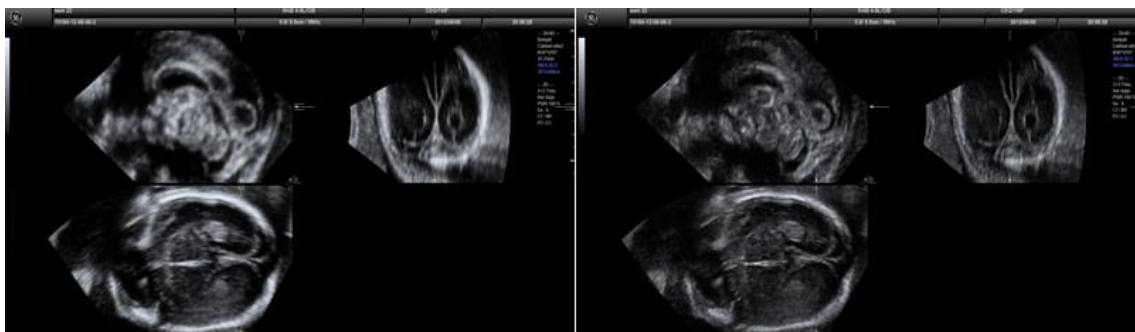


Fig.90. Imágenes con y sin aplicación de VCI (izquierda-derecha respectivamente). Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

Ello resulta en una imagen con menos píxeles de ruido y más contraste en su resolución. Las imágenes son algo más definidas y más adecuadas a la visión del ojo real. Se puede cambiar el grosor del VCI estático, modificando el grosor de los filetes que se fusionan. El grosor habitual empleado oscila entre 1-3 mm. Las características técnicas del VCI se han descrito más pormenorizadamente en el apartado de consideraciones técnicas de la Eco 3D.

7 Ecografía 3D en Neurosonografía

7.1 Introducción

En este apartado, nos vamos a centrar en los 3 pasos básicos a hacer cuando llevamos a cabo un estudio en ecografía volumétrica o tridimensional: la adquisición del volumen, la custodia y el estudio en sí. No pretendemos hacer una descripción intensa de la física de los ultrasonidos, el equipamiento o su funcionamiento, lo que se ha explicado en apartados anteriores y que se puede profundizar en su estudio con la lectura de trabajos recientes (Bonilla-Musoles et al., 1995; Nelson & Pretorius, 1998; Kratochwil et al., 2000).

Al describirse el uso de las sondas tridimensionales (Blaas et al, 1995; Blaas et al., 1998), se abrieron las puertas a los estudios espaciales del cerebro fetal. Antes de llevar a cabo un estudio volumétrico del cerebro fetal, se debe practicar un estudio en 2D, cuya sistemática se ha explicado anteriormente. A continuación, ha de plantearse la adquisición del volumen y, para ello, se decide inicialmente el plano de abordaje. Las características técnicas de la adquisición y manejo de imágenes concretas en este proyecto se explican de manera detallada en el apartado de material y métodos. En este capítulo, pasaremos a explicar las líneas generales en que se fundamenta una exploración volumétrica del cerebro fetal.

7.2 Adquisición de volumen

Este es quizá el paso más importante en el proceso de crear imágenes de calidad para poder explorar el cerebro fetal u otras estructuras. Los transductores actuales proporcionan la posibilidad de llevar a cabo un barrido mecánico de la región o volumen de interés, evitando el barrido manual, con lo que se reduce el movimiento de la sonda y con ello se mejora la calidad de las imágenes.

Una vez que la zona a estudiar (en este caso el cerebro fetal) está bien localizada en la pantalla del ecógrafo en visión 2D, se activa la caja de volumen en la imagen 2D, que nos dejará ver una región de interés acotada o delimitada por dicha caja (Fig. 83). Se activa el transductor que inicia el barrido de la zona que se ha seleccionado y que se encuentra entre los límites de la caja descrita. La sonda 3D crea una secuencia rápida de múltiples imágenes que automáticamente se almacenan como un volumen, en un fichero “.vol”. Esto se puede repetir para obtener más volúmenes que se almacenan de manera independiente. Los

volúmenes guardados consisten en un conjunto de datos estáticos 3D que contienen múltiples imágenes 2D, por lo que es posible crear la imagen que queramos haciendo secciones por el volumen en cualquier plano del espacio (axial, coronal y sagital), así como en cualquier otro plano oblicuo (Fig. 91)

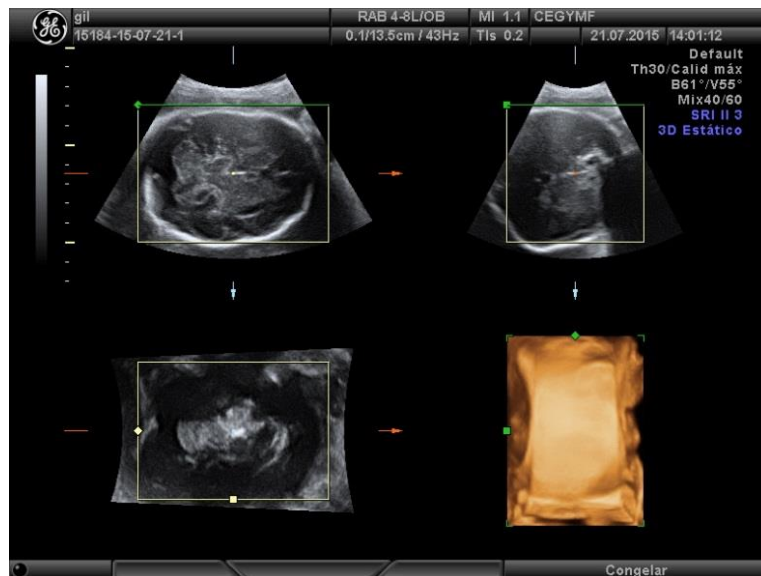


Fig. 91. Presentación en pantalla inicial de imágenes (modo multiplanar). Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

El primer *display* de imágenes, lo que se conoce como imagen multiplanar, aparece de manera automática en la pantalla de los equipos. Si la calidad del volumen es buena, lo que viene determinado por varios factores, se almacenará el volumen para el estudio futuro. Esta adquisición de volúmenes de calidad es la base de cualquier análisis 3D. Muchos de los factores que influyen en la calidad pueden ser controlados por la persona que lleva a cabo la exploración, como pueden ser los ajustes previos, la escala de grises, la velocidad de adquisición, el tamaño de la caja o incluso las sombras acústicas. Sin embargo, otros factores como el índice de masa corporal (IMC), la situación de la placenta, la posición o los movimientos fetales o la presencia o no de líquido suficiente no son controlables por el ecografista y pueden afectar a la calidad del volumen, como también lo hacen en 2D (Shamley & Landon, 1994; Fuchs et al., 2013; Huber et al., 2014).

7.3 Ajustes en ecografía volumétrica (3D)

Describimos a continuación los factores que influyen en la calidad de una exploración volumétrica y los ajustes más adecuados cuando ésta se realiza.

7.3.1 Factores controlables por el ecografista

- 1 Ajustes previos. El ángulo de rotación determina el número de cortes o secciones que se obtienen durante un barrido de adquisición. Cuanto más grande es el ángulo de la rotación predeterminada, más grande será el volumen (mayor número de secciones o imágenes) y por tanto más largo el tiempo que se necesita. Esto último puede limitar la calidad de las imágenes, pues si bien el tiempo de adquisición hará que la imagen sea de más calidad, aumenta la posibilidad de que aparezcan artefactos. Por tanto, es muy importante ajustar bien previamente tanto el tiempo de adquisición como el tamaño de volumen adquirido. De manera estándar, es recomendable un ángulo de adquisición de $45\text{-}60^{\circ}$ en captaciones axiales (Merz et al., 2007).
- 2 Tiempo y calidad de adquisición: cuanto mayor es el volumen, mayor el tiempo que se tarda en adquirir. En teoría, ello producirá imágenes más nítidas. Sin embargo, se aumenta la posibilidad de aparición de artefactos de movimiento. Así, como la resolución se correlaciona inversamente con la velocidad de adquisición, es importante tomarse tiempo antes de solucionarlo, lo mismo que con el tamaño del volumen.
- 3 Ajustes de escala de grises: es fundamental seleccionar ajustes adecuados en 2D, pues de ello depende la calidad de 3D.
- 4 Sombras acústicas. La osificación que comienza ya a aparecer a partir de la semana 15-16, produce sombras acústicas en 2D, como se ha explicado previamente, lo que se traducirá en las mismas sombras en 3D (Nelson et al., 2000). Por ello, es importante obtener los volúmenes a través de “ventanas acústicas”. Cuando la ecografía se practica por vía transabdominal, la imagen clásica 2D y, por ello, el volumen 3D, se obtienen generalmente utilizando un acceso axial, usando 2 planos: uno axial puro aprovechando la sutura escamosa (Fig. 92) y otro angulado para estudiar la fosa posterior (Fig. 93), con una rotación cercana a 45° , evitando así la sombra del mastoides (Shen et al., 2011).



*Fig. 92. Captación de un volumen axial.
Fuente: Biblioteca de imágenes del autor,
A.G.R.G. (CEGYMF)*



*Fig. 93. Volumen capturado con angulación
sobre el eje axial. Fuente: Biblioteca de
imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).*

Pueden utilizarse otros accesos como el sagital, a través de la sutura metópica, que permitirá un buen acceso a cortes sagitales o parasagitales y a través de las fontanelas mayor y menor, obteniendo buenas imágenes de cortes coronales.

- 5 Tener en cuenta el plano que queremos obtener. Es importante recordar que el plano que tenemos en la imagen es el que nos da la mejor imagen y por ello la mejor información, mientras que las reconstruidas son de peor calidad (Blaas et al., 2000). Por ello, invertir tiempo para obtener el plano adecuado es ganar tiempo a largo plazo.

7.3.2 Factores no controlables por el ecografista

- 1 Posición fetal. Es un factor que puede comprometer la calidad de la imagen. Y no sólo la posición pura de la cabeza (presentación de cabeza o nalgas), sino que ésta se encuentre muy pegada a la pared uterina, que haya poco líquido o que haya pequeñas partes sobre la cara (por ejemplo las extremidades). Esto podemos solventarlo parcialmente mediante la manipulación de la cabeza fetal con la mano o incluso practicando una versión externa si sospechamos patología grave, procedimiento de manejo seguro (Grootscholten et al., 2008).
- 2 Movimientos fetales. Los movimientos fetales durante la adquisición son el principal motivo de la presencia de artefactos que disminuyen la calidad de la exploración volumétrica, que crea distorsión de las imágenes en todos los planes de la imagen multiplanar. Para disminuir su presencia, lo ideal es obtener las imágenes en apnea

fetal y materna y en ausencia de movimientos fetales y adecuar el tiempo de adquisición.

- 3 Presencia de fluido adecuado como interfase. El oligoamnios o la ausencia de líquido alrededor de la región a estudiar dificultan mucho la adquisición de volúmenes de calidad.
- 4 Situación de la placenta. La situación anterior de la placenta coloca al feto más lejos de la sonda por lo que puede hacer que la imagen pierda calidad.

7.4 Ventajas de la ecografía 3D

Las ventajas que puede aportar la ecografía 3D sobre la 2D son fundamentalmente dos:

- a. La posibilidad de poder obtener buenos cortes sagitales y coronales partiendo de un corte axial de fácil obtención y reconocimiento (además de que se trata del corte fundamental para obtener la biometría cefálica fetal y, por tanto, siempre conseguido).
- b. La posibilidad que ofrece la ecografía 3D de hacer un “fileteado” o barrido con planos paralelos, lo que presenta un plano más real, especialmente si las imágenes las queremos presentar a un especialista en neurología o neurocirugía pediátrica para evaluar la patología representada en la imagen.

7.5 Almacenamiento de los datos

Una vez que los volúmenes se almacenan en el ecógrafo, pueden emplearse para estudiar las imágenes a través del software del equipo o pueden enviarse a un disco duro externo en un PC. Ello permitirá el análisis posterior (“*off-line*”).

7.6 Procesado de los datos

Los ficheros de imágenes se guardan en directorios a modo de ficheros de volumen (.vol), dependiendo del fabricante, como puede ser 4DView (GE Healthcare), QLAB (Philips Electronics) o Sonoview (Samsung Medison America, Cypress). Lamentablemente, en el momento actual, sus lenguajes no son intercambiables. A la hora de analizar y trabajar los datos, el manejo inicial parte del modo multiplanar, a pesar de que hay múltiples formatos que se han descrito en la literatura (Abuhamad, 2005; Goncalves et al., 2005; Merz et al., 2007; Timor-Tritsch & Monteagudo, 2007). De esa modalidad multiplanar, pueden derivarse

otros como el *display* o formato tomográfico (TUI, *Tomographic Ultrasound Imaging*) o la renderización de estructuras (reconstrucción en 3D), como se ha explicado anteriormente.

7.6.1 Modo o imagen multiplanar

Como se ha dicho, esta es la primera modalidad de trabajo que usamos y la principal en neurosonografía fetal. Permite una vista simultánea de 3 planos del espacio, el axial, coronal y sagital (Figs. 12 y 86).

Los 3 planos se denominan A (panel situado arriba a la izquierda), que contiene un plano paralelo al plano de adquisición (axial si ha sido axial, por ejemplo), B (arriba a la derecha) y C (abajo a la izquierda); estos dos últimos son los que contienen los planos reconstruidos. Una cuarta imagen 3D (abajo a la derecha) (panel D) puede aparecer si seleccionamos la opción de renderización.

Esta visión, fundamentalmente con los planos A, B y C, permite hacerse una idea de una reconstrucción espacial o volumétrica del cerebro fetal. Y hay otra “arma” importante, que es el punto de referencia o marcador. Este punto indica la misma localización anatómica en los 3 planos ortogonales simultáneamente. Así, moviendo este punto podemos analizar las estructuras y su visión en los 3 planos simultáneamente.

La ecografía volumétrica ofrece un gran apoyo a la 2D pues permite obtener planos que a veces son difíciles de obtener en 2D (p.e. en corte sagital en presentación cefálica), aunque sea por vía transvaginal. Además, al poder moverse libremente en los 3 planos, el ecografista puede en teoría obtener cualquier plano que desee. Es verdad que este concepto de neuronavegación puede resultar difícil para ecografistas no iniciados. Por ello, se han propuesto modelos de manipulación de los volúmenes que pretenden facilitar el proceso y disminuir así la posibilidad de cometer errores de interpretación. Diferentes autores han publicado modelos de estandarización de movimientos a través del volumen obtenido (Monteagudo et al., 2000; Timor-Tritsch, 2003; Merz et al., 2007). En nuestro grupo de trabajo, partimos de la obtención de 3 cortes axiales, 3 coronales y 2 sagitales, siguiendo las guías y recomendaciones actuales de la ISUOG (ISUOG 2007; Merz et al., 2007), pero es posible obtener planos adicionales. Según el plano de inicio (el plano en el que hemos hecho la captación), la metodología para el manejo de imágenes será diferente.

La metodología de valoración en 3 dimensiones de volúmenes obtenidos desde un plano de inicio axial, fue propuesta inicialmente por Monteagudo et al. (2000). Esta metodología, con pequeñas modificaciones como luego veremos en el apartado de Material y Métodos, es la de elección en nuestro estudio debido a que lo más habitual es encontrar a los fetos en posición horizontal en el II y III trimestre del embarazo. Hay que tener en cuenta que los ecografistas están muy habituados a los planos axiales pues son la parte fundamental de obtención de biometrías cefálicas y, además, no suele ser complicado obtener buenos volúmenes desde dichos planos (Benacerraf et al., 2005; Abuhamad, 2005; Pilu et al., 2007).

7.6.2 Neuronavegación desde el plano axial

Como hemos dicho, el método de navegación básico está descrito (Monteagudo et al., 2000; Pilu et al., 2007). Remitimos a las aportaciones bibliográficas citadas para detalles más profundos acerca de la metodología de navegación, que introducimos a continuación. Más adelante, en el capítulo de Material y Métodos, la describiremos con profundidad.

El plano inicial axial es un corte transcerebelar (Fig. 94).

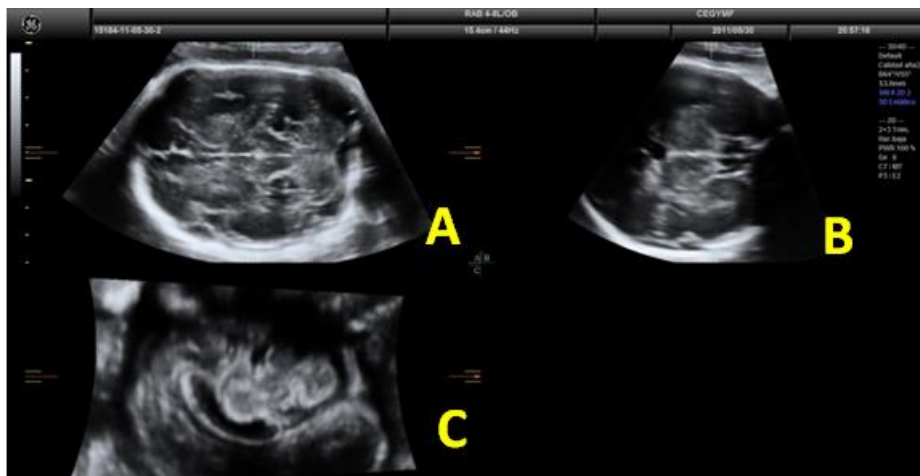


Fig. 94. Plano inicial axial (A) con visión coronal en el panel B y sagital en C. Fuente:

Biblioteca de imágenes del autor, A·G·R·G· (CEGYMF).

El volumen se manipula mediante rotaciones y giros. En los diferentes paneles se sitúan los cortes axiales, coronales y sagitales, lo que permitirá estudiarlos, lo que es especialmente útil para los planos de la línea media (Correa et al., 2006; Fratelli et al., 2009; Monteagudo & Timor-Tritsch, 2012).

Cuando se adquiere la imagen en el plano axial, la visión del cuerpo calloso es incompleta: se ve una línea ecogénica que corresponde a la transición entre el cuerpo calloso y el CSP, quedando el primero por debajo (Fig. 95). En ciertos volúmenes de muy alta calidad, puede verse el cuerpo calloso como una pequeña cuerda entre el CSP y la línea media superior ecogénica (Fig. 96).



Fig. 95. Visualización del cuerpo calloso. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).



Fig. 96. Visualización del cuerpo calloso. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

Por otro lado, la visión de la fosa posterior está obstaculizada por las sombras acústicas de los peñascos de la base del cráneo (Fig. 97).

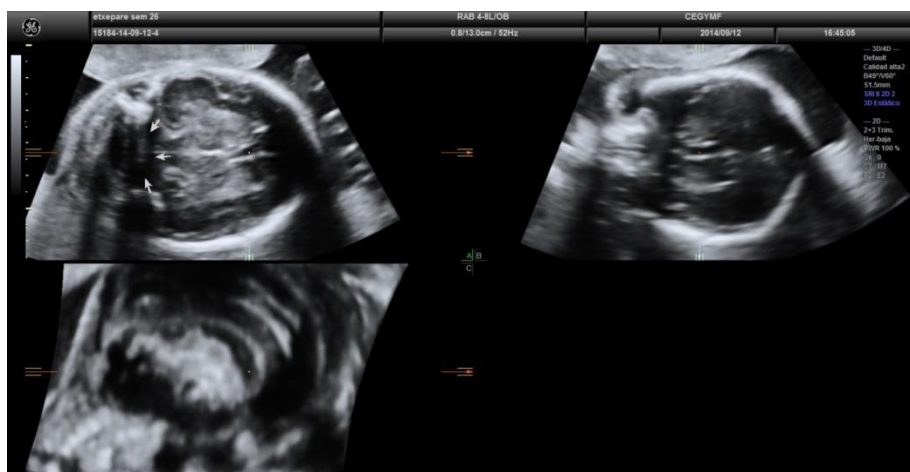


Fig. 97. Sombras sónicas oscureciendo la fosa posterior. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

Estas sombras habitualmente dejan ver el cerebelo, pero casi siempre “oscurecen” el tronco del encéfalo, impidiendo una adecuada valoración de estas estructuras. Para ello, resulta útil obtener un segundo volumen con un ángulo de adquisición de 45⁰ entre la línea de insonación y la línea media (Fig. 93). Ello, aunque no siempre, permite ver las estructuras por delante del cerebelo, aunque sea parcialmente (y al menos se ve el contorno posterior de ellas), lo que ayuda a estudiar las relaciones de la fosa posterior y el tronco del encéfalo, muy útiles en patología a dicho nivel.

El cerebelo muestra una representación muy buena en 3D (Malingier et al., 2001), con los 3 planos que pueden verse si se pone el punto de referencia o marcador sobre él, siendo especialmente útil para ver la presencia e integridad del vermis (Figs. 37,64 y 66). Moviendo el *roll* (“*scrolling*”), podemos ver, por ejemplo, el plano de los 3 cuernos (Timor-Tritsch et al., 2000), que permite ver los cuernos frontal, temporal y occipital cerebrales en la misma imagen parasagital oblicua (Fig. 38).

7.6.3 Mejora de las imágenes tridimensionales: VCI

VCI (GE Medical Systems, Kretztechnik, Zipf, Austria) es una aplicación de la ecografía volumétrica que pretende disminuir los artefactos de los ultrasonidos (Ruano et al., 2004; Viñals et al., 2005; Pilu, 2009). Mediante la adición y superposición de diferentes capas de tejido, los pixeles de ruido y las motas se reducen o se eliminan, mientras que la estructuras se refuerzan (Fig. 90).

Ello resulta en una imagen con menos pixeles de ruido y más contraste en su resolución. Las características técnicas del VCI se han descrito más pormenorizadamente en el apartado de consideraciones técnicas de la Eco 3D.

7.6.4 Omniview

La tecnología Omniview es una buena alternativa para el estudio mediante ultrasonidos. Permite, tras llevar a cabo pequeños ajustes de la imagen, identificar cortes y estructuras de interés y “dibujar” en el volumen líneas rectas o curvas y conseguir simultáneamente imágenes reconstruidas de dichas líneas (Pilu, 2009). Como la “imagen de Omniview” reconstruida aparece simultáneamente, se puede ajustar al momento la línea. Pueden

dibujarse hasta 3 líneas a la vez y se reconocen con claridad porque se les asigna diferentes colores (Fig. 89). Una vez que la línea se ha dibujado, se puede mover o curvar. Una línea Omniview se puede trazar o dibujar de manera recta, curva o de trazo libre. Para mejorar la imagen, se recomienda reducir artefactos utilizando el modo VCI descrito anteriormente.

Es una herramienta que facilita mucho la navegación multiplanar, ya que, de un modo rápido e intuitivo, permite obtener múltiples cortes no estándar trazando líneas que automáticamente despliegan el corte perpendicular. Resulta muy útil en la exploración de estructuras irregulares o curvas (Rizzo et al., 2011). Se ha demostrado útil un algoritmo estandarizado para obtener cortes sagitales y coronales de volúmenes a través de un empleo “*off-line*” (a posteriori) utilizando 4D View (4DView v10.5.BT12, GE Healthcare. Austria. GmbH & Co. OG) y aplicando la tecnología Omniview, cuyos aspectos técnicos se han expuesto en un apartado anterior (Rizzo et al., 2011) y que citamos brevemente a continuación, pues se explica con detalle en el apartado de Material y Métodos, más adelante.

1. Tras abrir el programa 4DView y seleccionar el volumen a estudio, se ve en el panel A la vista axial de referencia del cerebro fetal.
2. Para obtener planos coronales se trazan tres líneas verticales sobre este plano axial, a la altura de la región que queramos estudiar.
3. Se borran las líneas Omniview seleccionadas y, dibujando otras líneas paralelas o ligeramente oblicuas al eje axial podemos obtener planos sagitales y parasagitales oblicuos.

7.6.5 Display multiplanar tomográfico: TUI

TUI (*Tomographic Ultrasound Images*) es un modo de presentación multiplanar a modo de líneas paralelas, similar a las imágenes tomográficas obtenidas de una tomografía axial (TAC) ó RMN. Se ha utilizado para estudiar el corazón fetal tanto en fetos sanos como en fetos con defectos congénitos (De Vore & Polanco, 2005; Espinoza et al., 2006; Paladini et al., 2006) y encuentra ya utilidad en el estudio del SNC fetal (Benacerraf et al., 2005; Viñals et al., 2008).

Tras elegir la región de interés a estudiar, se pueden controlar el número de planos (“filetes”) que aparecen en la pantalla, así como la distancia entre ellos, juntamente con la

imagen de referencia. La distancia entre líneas es ajustable y variable. En este modo, todas las utilidades de manipulación se pueden emplear, tales como la navegación con el punto de intersección o referencia, la rotación de planos o el desplazamiento por el volumen (“scrolling”). Para mejorar las imágenes, es recomendable añadir el modo VCI, descrito anteriormente. En las figuras 98,99 y 100 se ven ejemplos de la aplicación TUI.



Fig. 98. Exploración mediante TUI de cortes coronales. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).



Fig. 99. Exploración mediante cortes TUI sagitales y parasagitales. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

II. Justificación

Un gran número de malformaciones del desarrollo del cerebro fetal se detectan durante el estudio ecográfico del II trimestre. El diagnóstico de estas patologías se basa en el cribado de malformaciones fetales realizado con ecografía 2D, apoyado por otras técnicas como la resonancia magnética. Sin embargo, otras muchas de esas patologías, de aparición inevitable más tardía, no se detectan hasta el III trimestre y pueden pasar inadvertidas incluso a un ecografista con mucha experiencia.

Las patologías cerebrales pueden ser de una relativa fácil detección (hidrocefalia o tumores), pero muchas son raras y difíciles de diagnosticar, como las malformaciones del desarrollo cortical. A pesar de esto, las guías internacionales de práctica clínica no incluyen los estudios de neurosonografía avanzada ni la ecografía 3D en los protocolos de ecografías de cribado de malformaciones (ISUOG, 2007).

Creemos que la ecografía 3D realizada por vía transabdominal puede ser de gran ayuda en el diagnóstico de patología cerebral fetal. Sí se han comunicado numerosos trabajos de la aportación de la ecografía 3D en este campo. Sin embargo, la mayoría de los centros que hacen ecografía de cribado no tienen todavía acceso a estas técnicas.

En nuestra opinión, incorporar la valoración añadida de ciertos cortes y estructuras cerebrales en los protocolos de práctica clínica de nuestros centros, ampliando la visión “básica” recomendada actualmente (ISUOG, 2007) no sólo de manera cualitativa (ver que las estructuras cerebrales están presentes y estudiar su morfología), sino también cuantitativa (toma de medidas de ciertas estructuras), podría aumentar la tasa de detección de las anomalías cerebrales fetales y de su desarrollo anormal, permitiendo seleccionar mejor las indicaciones de pruebas como la Resonancia Magnética o las evaluaciones genéticas, con el fin de mejorar el asesoramiento clínico de estos casos.

III. Hipótesis y objetivos

1 Hipótesis

1. **Concepto:** el cerebro fetal presenta un desarrollo cronológico durante la vida fetal que permite su estudio mediante ultrasonidos
2. **Hipótesis:** mediante ecografía tridimensional o volumétrica, podemos mejorar el estudio de la neuroanatomía fetal. Esta hipótesis se basa en dos hechos principales:
 - a. Permite una navegación simultánea a través de los tres planos espaciales clásicos (coronal, sagital y axial), lo que es virtualmente imposible empleando ecografías bidimensionales.
 - b. El estudio tridimensional permite examinar con la misma calidad que la ecografía bidimensional más detalles anatómicos.

2 Objetivos generales

- Analizar la biometría de las estructuras cerebrales vistas en Eco 2D y 3D para valorar su incremento en relación con la edad gestacional
- Evaluar la capacidad de la Eco 3D para establecer biometrías comparables a la Eco 2D
- Tasar el tiempo invertido en las exploraciones
- Identificar anatómicamente cortes y estructuras del cerebro fetal, valorando la calidad de las imágenes obtenidas y, con ello, la capacidad de la Eco 2D y la 3D para el estudio cualitativo del cerebro fetal (índices de visualización).
- Objetivar si ciertos parámetros biométricos y antropométricos influyen en la calidad de la Eco 3D
- Comprobar si hay variabilidad intraobservador al realizar la Eco 3D en dos momentos diferentes
- Comprobar si existe utilidad en la valoración cuantitativa de ciertas estructuras en relación con la edad gestacional
- Establecer un mapa cronológico básico del desarrollo del cerebro fetal

3 Objetivos específicos

- 1. Analizar la biometría de la estructuras cerebrales en Eco 2D y 3D y su relación con la edad gestacional: valoración de su incremento en relación con la edad gestacional**
 - a. Analizar la biometría de las estructuras cerebrales vistas en Eco 2D para valorar su incremento en relación con la edad gestacional
 - b. Analizar la biometría de las estructuras cerebrales vistas en Eco 3D para valorar su incremento en relación con la edad gestacional
- 2. Evaluar la capacidad de la Eco 3D para establecer biometrías comparables a la Eco 2D**
 - a. Comparación de las biometrías cerebrales obtenidas mediante ecografías 2D y 3D entre sí y valoración de la significación en sus diferencias
- 3. Tasar el tiempo invertido en las exploraciones.**
- 4. Identificar anatómicamente cortes y estructuras del cerebro fetal, valorando la calidad de las imágenes obtenidas y, con ello, la capacidad de la Eco 2D y la 3D para el estudio cualitativo del cerebro fetal (índices de visualización).**
 - a. Valorar la visibilidad de cortes y estructuras cerebrales en ecografías 2D, 3D y Omniview
 - b. Comparar la visibilidad de cortes y estructuras cerebrales en ecografías 2D, 3D y Omniview
 - c. Comparar el porcentaje de estructuras que se pueden medir en ecografías 2D y 3D
- 5. Objetivar si ciertos parámetros biométricos y antropométricos influyen en la calidad de la Eco 3D**
 - a. Valorar si la edad gestacional influye en la calidad de la Eco 3D (visibilidad de cortes y de estructuras cerebrales)
 - b. Valorar si la localización de la placenta influye en la calidad de la Eco 3D
 - c. Valorar si el IMC influye en la calidad de la Eco 3D
- 6. Comprobar si hay variabilidad intraobservador al realizar la Eco 3D en dos momentos diferentes**
 - a. Comprobar si hay variabilidad intraobservador en la valoración cuantitativa de biometrías cerebrales en Eco 3D
 - b. Comprobar si hay variabilidad intraobservador en la valoración cualitativa de la visualización de cortes y estructuras cerebrales en Eco 3D

7. Comprobar si existe utilidad en la valoración cuantitativa de ciertas estructuras cerebrales en relación con la edad gestacional

- a. Relacionar la valoración cuantitativa de estructuras cerebrales como la distancia LM-Ínsula/Cisterna-Magna/Longitud del cuerpo caloso/D Cerebelar con el DBP como marcador de edad gestacional
- b. Relacionar la valoración cuantitativa de la distancia LM-Ínsula con el atrio ventricular
- c. Relacionar la valoración cuantitativa del resto de biometrías cerebrales con la distancia LM-Ínsula.

8. Establecer un mapa cronológico básico del desarrollo del cerebro fetal

- a. Evaluar la aparición de la visualización de las estructuras cerebrales fetales en la edad gestacional fetal
- b. Cronología de aparición de surcos, cisuras y otras estructuras cerebrales.

IV. Material y métodos

1 Introducción. Selección de casos.

El estudio se diseñó para estudiar el cerebro fetal y su desarrollo durante el II y III trimestres de gestación. Durante el periodo de trabajo (2013-2015), acudieron a consulta de cribado de anomalías morfológicas fetales en el II trimestre (semana 19-22) en la Unidad de Medicina Fetal del Centro de Ginecología y Medicina Fetal (CEGYMF), Bilbao, un total de 193 pacientes, sin selección previa, a las que se les ofreció entrar en el estudio. De ellas, por razones diversas, finalmente se estudiaron 167 pacientes que cumplían los criterios de inclusión más adelante descritos, realizándose en ellas finalmente un total de 405 exploraciones ecográficas. Todas las pacientes tenían una edad gestacional correctamente datada por su fecha de última regla (FUR), o por ecografía del I trimestre en caso de ciclos irregulares o inadecuada datación previa. Es, por tanto, un estudio prospectivo durante el periodo 2013-2015, que pretende evaluar el desarrollo del cerebro fetal mediante ecografía bidimensional y ecografía volumétrica (tridimensional). El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de CEGYMF y el de la Universidad del País Vasco (CEID). Todas las pacientes dieron su consentimiento informado al estudio y la ecografía. En la anamnesis, se recogió la edad y la talla y el peso de cada paciente para la obtención del índice de masa corporal (IMC).

La distribución de las ecografías practicadas por edad gestacional se refleja en la Figura 101.

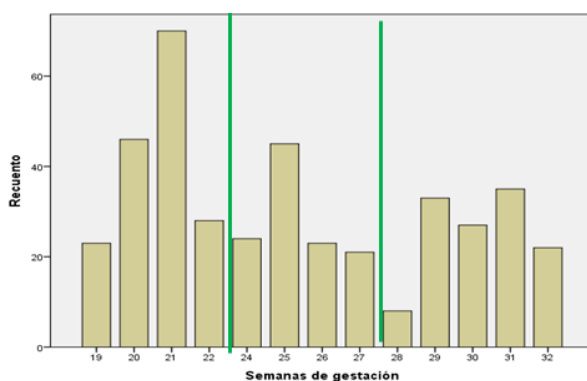


Fig. 101. Distribución del número de casos por edad gestacional. Las líneas verticales indican los bloques de estudio.

La ecografía se practicó a las pacientes durante 3 periodos a lo largo del embarazo, que llamaremos bloques: una primera ecografía entre las semanas 19 y 22, coincidiendo con la ecografía rutinaria de cribado de malformaciones del II trimestre (la llamada ecografía “de la semana 20”), otra entre las semanas 24 y 27 y una tercera entre las semanas 28 y 32. Las ecografías se hacían coincidentes con las visitas mensuales de control del embarazo; de esa manera, se programaron inicialmente para cada paciente 3 ecografías en diferentes edades gestacionales, con el fin de observar el desarrollo evolutivo del cerebro fetal.

Todas las pacientes fueron estudiadas por el mismo autor (A.G.R-G.), quien detenta más de 15 años de experiencia en este campo y quien realiza más de 1000 ecografías anuales. Se utilizó siempre el mismo equipo (Voluson 730 Expert, GE, Viena, Austria), con sonda volumétrica 3D transabdominal (modelo RAB4-8L) y frecuencia 2-8 MHz. El citado autor es Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología y reconocido como experto docente en Ecografía por la SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia).

En todas las pacientes, se comprobó si la biometría fetal se ajustaba a la edad gestacional determinada previamente por la fecha de última regla (FUR) o la primera ecografía, mediante la medición de los parámetros de biometría fetal útiles para valorar el crecimiento fetal y datar la gestación, parámetros previamente descritos en la literatura (Hadlock et al., 1981; Hadlock et al., 1982; Hadlock et al., 1982; Deter et al., 1982; Hohler & Quetel, 1982; Hadlock et al., 1982; Hadlock et al., 1982; Jeanty et al., 1984; Hadlock et al., 1984; Hadlock et al., 1987; Hadlock et al., 1991; Hill et al., 1992; Geirsson et al., 1993; Chervenak et al., 1998; Jeanty P, 2002; Mongelli et al., 2003; Mongelli et al., 2005; Caughey et al., 2008; Butt et al., 2014), incluyendo la medición del diámetro biparietal (DBP) (Fig. 14).

2 Grupos de estudio

Se practicó una ecografía 2D protocolizada en cada cita, en los 3 bloques de edad gestacional determinados previamente. A continuación, se adquirieron volúmenes del cráneo fetal (3D) para su estudio posterior, teniendo finalmente 6 grupos de estudio, como se puede ver en la Tabla IV.

Tabla IV. Grupos finales de estudio.

Grupos	Semanas de gestación
A	Semana 19-22 2D
B	Semana 24-27 2D
C	Semana 28-32 2D
D	Semana 19-22 3D
E	Semana 24-27 3D
F	Semana 28-32 3D

Durante el estudio, se realizaron 167 exploraciones en el primer bloque (semana 19-22), 116 exploraciones entre las semanas 24 y 27 y 122 entre las semanas 28 y 32, resultando un total de 405 exploraciones ecográficas.

3 Criterios de inclusión

1. Embarazo único vivo
2. Edad gestacional correcta de acuerdo a la fecha de última regla (FUR) y que ésta estuviera confirmada por datación basada en una ecografía antes de la semana 13+6 (con FUR recalculada por ecografía si hubiese discrepancia).
3. IMC \leq 25
4. Ausencia de malformaciones fetales y simetría aparente de hemisferios cerebrales
5. Cribado de I trimestre de bajo riesgo
6. Máxima columna de LA entre 30 y 80 mm ó índice de líquido amniótico (ILA) $< \text{ó} >$ p5-95, según tablas de Moore y Cayle (Moore & Cayle, 1990)
7. Consentimiento informado para ecografía firmado
8. Consentimiento de estudio firmado

4 Criterios de exclusión

1. Retraso de crecimiento en la biometría ($<$ p10) (Hadlock et al., 1991)
2. Oligo-/Hidramnios.
3. Cariotipo anormal previo

4. Diabetes mellitus
5. Ecografía del I trimestre no realizada
6. Gestantes con riesgo de tener fetos con lesión del SNC (abuso de alcohol, infecciones congénitas, progenitores afectados de lesiones en el SNC)
7. Embarazo múltiple

5 Características de la muestra

Finalmente, cada caso (cada feto) se incluye sólo una vez, de acuerdo a las reglas de análisis cross-sectional (Von Elm et al., 2007). La edad gestacional de los fetos estudiados estuvo incluida siempre entre la semana 19 cumplida y la 32+6 días. El IMC de las gestantes fue siempre 25 o menor, para asegurar una muestra representativa, pues la obesidad disminuye a priori la calidad de los ultrasonidos (Fuchs et al., 2013). Se excluyeron fetos con malformaciones siguiendo recomendaciones (Altman & Chitty, 1994).

6 Adquisición de datos

Se empleó una sonda transabdominal de 2-8 MHz (modelo RAB4-8L) y, para la ecografía 2D, se emplearon los siguientes ajustes:

- *Harmonic low*
- *Cross beam 1*
- *SRI (Speckle Reduction Image) 2-3*
- *Dynamic range 4-5*
- *Dynamic contrast 7*
- *Grey map 7*

En todos los fetos, la ecografía nos permitió comprobar la vitalidad fetal, obtener biometrías, registrar la situación de la placenta y buscar cortes y estructuras cerebrales previamente seleccionadas. Para la evaluación de estructuras y planos de cortes del SNC fetal, se han seguido las recomendaciones de la ISUOG (ISUOG,2007). Los cortes estudiados fueron los referidos anteriormente, en el capítulo I.3, páginas 43-55, a saber, axial transcerebelar, transtalámico y transventricular, coronal transfrontal, transtalámico y transcerebelar y sagital y parasagital oblicuo (Figs. 18, 21, 22, 26, 29, 30, 32, 38).

6.1 Criterios de consideración de visualización adecuada de cortes cerebrales

En la Tabla V se describen los criterios de visualización adecuada de los cortes buscados; sí, corresponde a la visualización de los cortes con todas las estructuras visibles.

Tabla V. Criterios de consideración de visualización de planos axiales, sagitales y coronales como adecuados (sí/no) en ecografía

Plano	Criterios (visualización de) (sí/no)
Axial transventricular	CIH, SC, CSP, astas frontales y post de los VL, atrio y PC
Axial transtalámico	CIH, SC, CC, astas frontales, CSP, tálamos, III v. e hipocampo
Axial transcerebelar	CIH, SC, astas frontales, CC, CSP, cerebelo y fosa posterior. C. Magna.
Sagital	CSP-C. <i>vergae</i> , CC, tálamos, tela coroidea del III v., vermis y fosa posterior. C. Magna.
Parasagital	VL y PC
Coronal Transfrontal	CIH y astas anteriores de VL. Órbitas.
Coronal Transcaudado	CIH, SC, astas frontales, CSP, CC, núcleo caudado, cisura lateral (Silvio) y VL
Coronal Transtalámico	CIH, SC, astas frontales, CSP, CC, tálamos, III v., cisura lateral (Silvio) y VL
Coronal Transcerebelar	CIH, astas post de VL, cerebelo y vermis. C. Magna.

*CIH (cisura interhemisférica o longitudinal); SC (surco calloso); CSP (cavum septum pellucidum); VL (ventrículos laterales); PC (plexos coroideos); CC (cuerpo calloso); III v (III ventrículo); C. Magna (cisterna magna o pontocerebelar); C. *vergae* (cavum *vergae*).*

Utilizando esos planos, se evalúa la visualización de las estructuras necesarias en una neurosonografía básica: CIH, Hipocampo, Cisura lateral o de Silvio, cisura parieto-occipital, cisura calcarina y surco cingulado . El cerebelo, vermis, CSP, cuerpo calloso y atrio ventricular también se estudian con el fin de obtener sus biometrías. Se identificaron los citados cortes y estructuras cerebrales cuando fue posible y se incluyó en la base de datos, con el fin de registrar su visualización (sí o no) y obtener biometrías cerebrales.

6.2 Biometrías cerebrales obtenidas

Para estas últimas, se tienen en cuenta los parámetros de la ISUOG (Salomon et al, 2011) midiendo las estructuras que se pueden ver en la Figura 102. Todas estas estructuras se miden en cortes axiales, excepto el vermis y cuerpo calloso, cuya biometría se obtiene en un corte sagital.

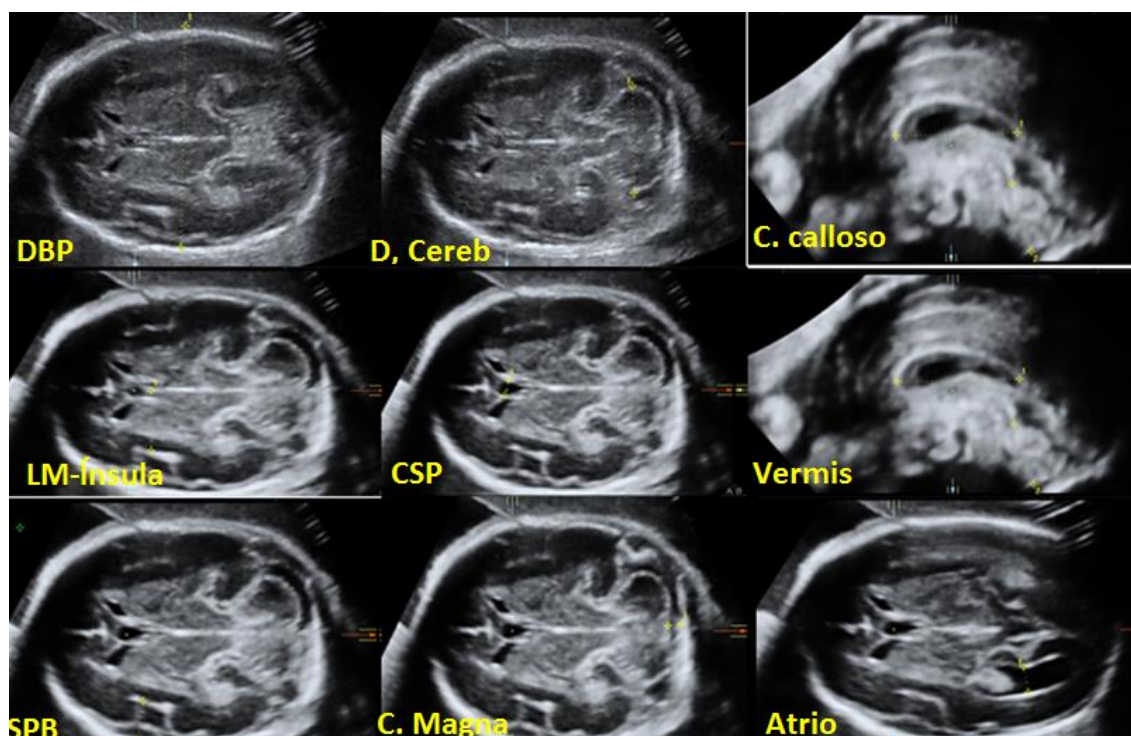


Fig. 102. Biometrías realizadas: diámetro biparietal (DBP), diámetro cerebelar transverso (D Cereb), longitud del cuerpo calloso (LCC), distancia línea media-ínsula (LM-Ínsula), grosor del cavum del septum pellucidum (CSP), longitud craneocaudal del vermis (Vermis), distancia Silvio-hueso parietal (SPB), cisterna magna (C·Magna) y medición posterior del ventrículo lateral a nivel del atrio. En este último caso siguiendo la técnica de Guibaud et al (Guibaud et al, 2009). Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A·G·R·G. (CEGYMF).

Las mediciones del atrio, LM-Ínsula y SPB se han realizado siempre en el hemisferio más lejano a la sonda, para evitar sombras acústicas de los huesos del cráneo.

Los calipers de medición tenían una resolución de 0,1 mm para todas las medidas.

Finalmente, tras completar el protocolo de ecografía 2D, se obtenían nuevamente planos axiales, visualizando el CSP y el cerebelo, con el fin de preparar el corte adecuado antes de activar la imagen 3D (corte axial transcerebelar).

7 Ecografía 3D

7.1 Requerimientos y ajustes previos

Una vez que la Eco 2D está realizada y como se ha explicado más arriba, se inició el protocolo de captación del volumen en 3D. Todos los volúmenes se adquirieron en cortes axiales, con el objetivo de homogeneizar el estudio, hacerlo sencillo y accesible a una consulta rutinaria. Se emplearon, en este plano axial, un corte en horizontal (CIH en horizontal) y otro con 45° sobre la horizontal, para minimizar las sombras acústicas del cráneo (Figs. 91 y 92), pues ello permite una mejor visualización de la fosa posterior (Rizzo et al., 2011; Shen et al., 2011). El corte sagital y el coronal pueden ser difíciles de conseguir en Eco 2D y potencialmente no en Eco 3D. Así, se pretendió analizar las ventajas que aporta la Eco 3D a la hora de conseguir una mejor evaluación del cerebro fetal. La ecografía transvaginal no la empleamos pues los actuales transductores transabdominales pueden llegar a ofrecer una visibilidad adecuada de las estructuras cerebrales (Toi et al., 2004).

Partiendo de algoritmos previamente descritos (Rizzo et al., 2011), y adaptándolos según nuestra experiencia (Gorostiaga et al., 2016), se emplearon los siguientes requerimientos y ajustes previos:

1. Se captaron 2 tipos de volúmenes: uno axial que corresponde con el plano transcerebelar y otro axial pero con un ángulo de 45° con la horizontal, como se ha descrito anteriormente (Figs. 91 y 92).
2. La imagen 2D se había optimizado previamente lo más posible, ajustando la visión a la zona a explorar y usando armónicos.
3. La caja de volumen 3D incluía la cabeza fetal en su totalidad, ajustándose a los bordes por fuera de la piel del cráneo fetal.
4. Quietud y ausencia de movimientos de los músculos respiratorios fetales y apnea materna (se le pedía que no se moviera o respirara durante la captación).
5. Se captaron 2 ó 3 volúmenes para cada caso, pero se utilizaron sólo los dos mejores en cada plano (los que se consideraron de más calidad).
6. Se empleó el modo de calidad alto 2 ó máximo.

7.2 Ángulos de barrido en los diferentes bloques de edad gestacional

El volumen de la caja (volumen de adquisición) englobaba siempre todo el contenido craneal fetal con ángulos de barrido entre 45-60^o, dependiendo de la edad gestacional, como puede verse en la Tabla VI. El ángulo de barrido hace referencia a la cantidad de volumen que incluye la “caja” a estudiar.

Tabla VI. Ángulos de barrido en los diferentes bloques de edad gestacional.

<i>Edad gestacional</i>	<i>Ángulo de barrido</i>
19-22	45 ^o -50 ^o
24-27	55 ^o -60 ^o
28-32	60 ^o -65 ^o

7.3 Procesado de las imágenes

Una vez que los volúmenes se captaron, se almacenaron en los ficheros diseñados para el estudio, codificados con un número de registro de seguridad en el fichero INA-0033 de neurosonografía fetal. Posteriormente, se procesaron y estudiaron, de manera ciega respecto al estudio 2D. Para ello se activaba el programa 4D View (4D View v10.5 BT12. GE Healthcare. Austria. GmbH & Co. OG).

De inicio, nos encontramos con 3 paneles en la pantalla (A, B y C) que mostraban las imágenes multiplanares adquiridas que correspondían a los planos axial, coronal y sagital respectivamente cuando la captación fue axial, como en nuestro caso (Fig. 12). Se activaba entonces el VCI (*Volume Contrast Imaging, GE Healthcare*), para aumentar la resolución de contraste usando filetes de 1.4-2 mm. El VCI es un software que tiene como uno de sus principales objetivos disminuir los artefactos del ultrasonido.

Sólo se seleccionaron para trabajar casos con una calidad aceptable tras la captación, lo que predeterminamos por:

- Visión de ambos hemisferios cerebelosos

- Visión de la CIH entera
- Visión del CSP y astas anteriores

Las imágenes fueron siempre manipuladas con la base de técnicas ya descritas (Monteagudo et al., 2000; Timor-Tritsch, 2003; Correa et al., 2006; Pilu et al., 2007; Bornstein et al., 2010), adaptándolas a nuestro protocolo y “navegando” en los 3 planos. Con ello, aplicamos el protocolo de búsqueda de cortes y estructuras cerebrales para cada edad gestacional, siguiendo las guías de la ISUOG para un neurosonograma avanzado (ISUOG, 2007). En total, se exploraron 9 cortes y 34 estructuras cerebrales, incluyendo en el estudio alguna más de las recomendadas.

7.4 Cortes y estructuras cerebrales estudiadas

Se evalúan los cortes citados anteriormente en el estudio 2D (si es que fueron visibles en los diferentes volúmenes). Las estructuras cerebrales analizadas fueron finalmente 34, para ver si son visibles en los diferentes volúmenes y tomar biometrías en algunas de ellas (Tabla VII y Figs 19, 23, 28, 29, 30, 32, 33, 37, 38, 40, 42, 43, 44, 45, 47, 48, 52, 53, 54, 55, 57, 60, 65, 66, 67, 71, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 95, 96 y 102).

Tabla VII. Estructuras cerebrales evaluadas. Estructuras para visualizar en Eco 2D y Eco 3D en negrita y el resto sólo en Eco 3D

CIH (cisura interhemisférica)	Atrio ventricular
Hipocampo	Tálamo
Cisura lateral (Silvio)	CSP
CPO (Cisura parieto-occipital)	Ínsula
C Calc (Cisura calcarina)	Fórnices
Surco cingulado	III ventrículo
Cuerpo calloso	Tela coroidea del III v
Cisterna magna	Médula
Cerebelo	Puente
Vermis	Lámina cuadrigémina
IV ventrículo	Cisterna cuadrigémina
Fisura primaria (cerebelo)	Cuerno temporal
Tentorio	Tejido periventricular ecogénico
Tronco del encéfalo	Surco central
Fastigio	Surco temporal superior
Cisterna ambiens	Surco precentral
Cavum vergae	Surco postcentral

7.5 Técnica de manipulación de volúmenes: neuronavegación desde el plano axial

En primer lugar, es necesario tener una óptima imagen 2D para poder conseguir un buen volumen del cerebro fetal y con ello buenas imágenes mediante Eco 3D (Monteagudo & Timor-Tritsch, 2009; Rizzo et al., 2016).

Como se ha citado anteriormente, la caja de volumen incluyó siempre toda la cabeza fetal, la calidad de adquisición fue alta o máxima y los ángulos de barrido se ajustaron según la edad gestacional (Tabla VI). Como todos los volúmenes se obtuvieron en un plano axial, al

abrir el *software 4DView*, nos encontramos con un plano inicial de presentación multiplanar con los paneles A,B y C (Fig. 103), que corresponden a los planos axial, coronal y sagital respectivamente.

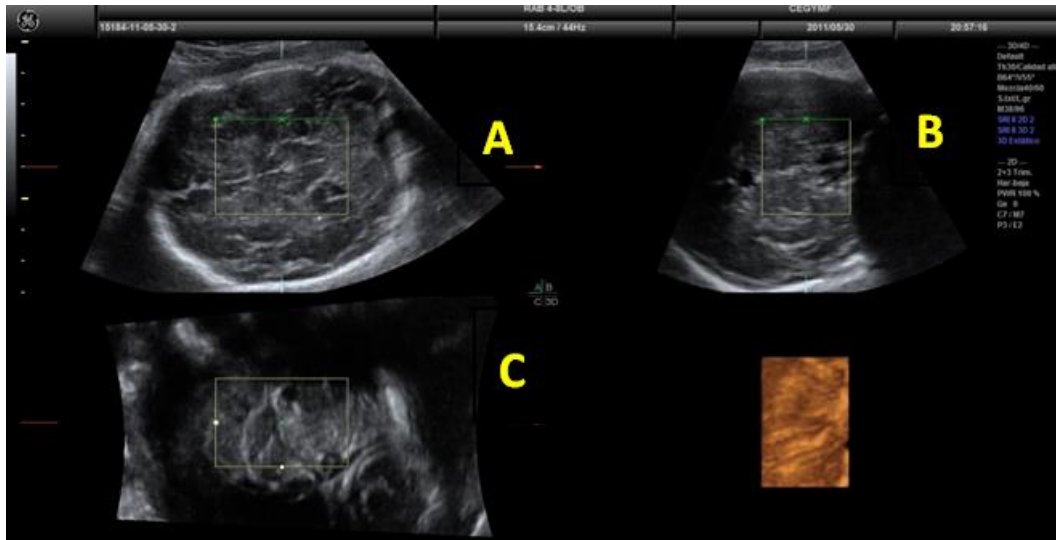


Fig. 103. Presentación de inicio tras la captación axial. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

El plano inicial axial fue un corte transcerebelar. A partir de aquí, se aplicó un protocolo de neuronavegación con el fin de visualizar los diferentes cortes y estructuras cerebrales tal y como se ha descrito anteriormente en Eco 2D. Este protocolo ha sido comentado de manera abreviada en el capítulo “Ecografía 3D en neurosonografía”, y pasamos ahora a comentarlo con más detalle.

Inicialmente, activamos VCI para mejorar el contraste de la resolución. Se aplicaba un grosor de corte de 1.4-2 mm. El volumen se manipulaba entonces de la siguiente manera:

- a. Rotación en el panel A hasta situar la línea media en la horizontal y en el panel B, lo mismo. En ese momento, veíamos en el panel C, el corte sagital medio (Fig. 104). En nuestro protocolo situamos inicialmente así los paneles, a diferencia de otros autores (Monteagudo et al., 2000; Timor-Tritsch et al., 2000).



Fig. 104. Plano sagital medio en el panel C, abajo a la izquierda. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

- b. Activábamos el panel A y situábamos el punto marcador en el CSP. Rotábamos en el eje Y hasta incluir los ventrículos laterales en la imagen (corte transventricular) (Fig. 105). Con ese movimiento, conseguíamos evaluar los planos axiales.



Fig. 105. Corte transventricular en el panel A, arriba a la izquierda. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF)

- c. Activábamos el panel B (planos coronales), rotábamos el corte 90^0 y, posteriormente, podíamos ver los diferentes cortes coronales en ese panel con un movimiento en paralelo de delante a atrás, pudiendo corregir la rotación ligeramente si era necesario (Figs. 106 y 26, 27, 29 y 30).

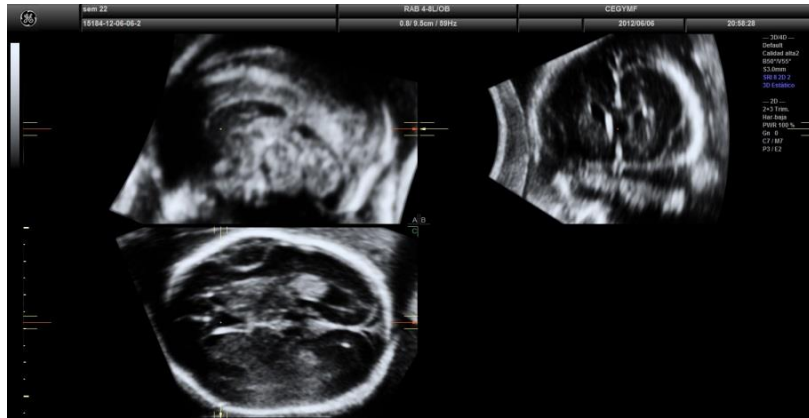


Fig. 106. Cortes coronales en B, arriba a la derecha. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

- d. Finalmente, acudimos al panel A, donde aparecería el plano sagital medio. Activábamos el panel C (axial) y desplazábamos en paralelo los planos desde la línea media hacia el plano parietal, viendo en el panel A los cambios que se producían hasta localizar también el plano parasagital (Fig. 38).
- e. Para obtener una visión más clara del plano parasagital y el corte de los 3 cuernos (Monteagudo et al, 2000), colocábamos, en el estado anterior, el punto marcador en el corte coronal transcerebelar en el panel C, sobre el ventrículo lateral, y lo rotábamos ligeramente hasta obtener el citado corte de los 3 cuernos en el panel A. En dicho corte podíamos observar el cuerno frontal o anterior, el temporal y el occipital (posterior) de los ventrículos laterales (Fig. 107).

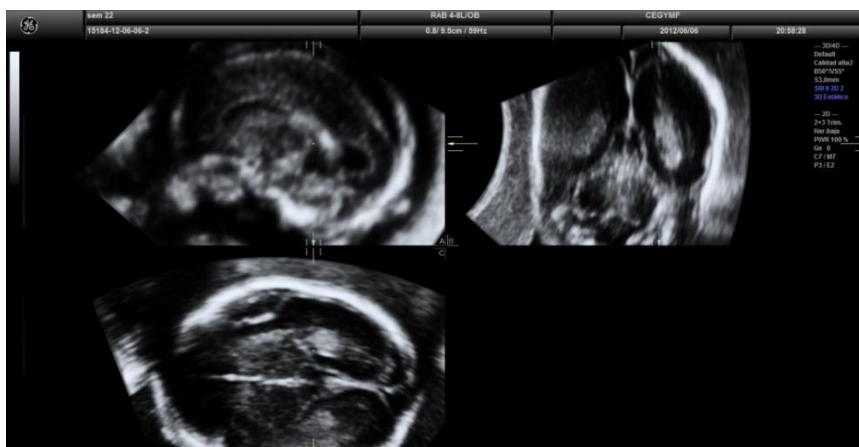


Fig. 107. Corte parasagital en A, arriba a la izquierda. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

En la figura 108, se pueden ver todos los cortes analizados necesarios para el estudio del cerebro fetal.

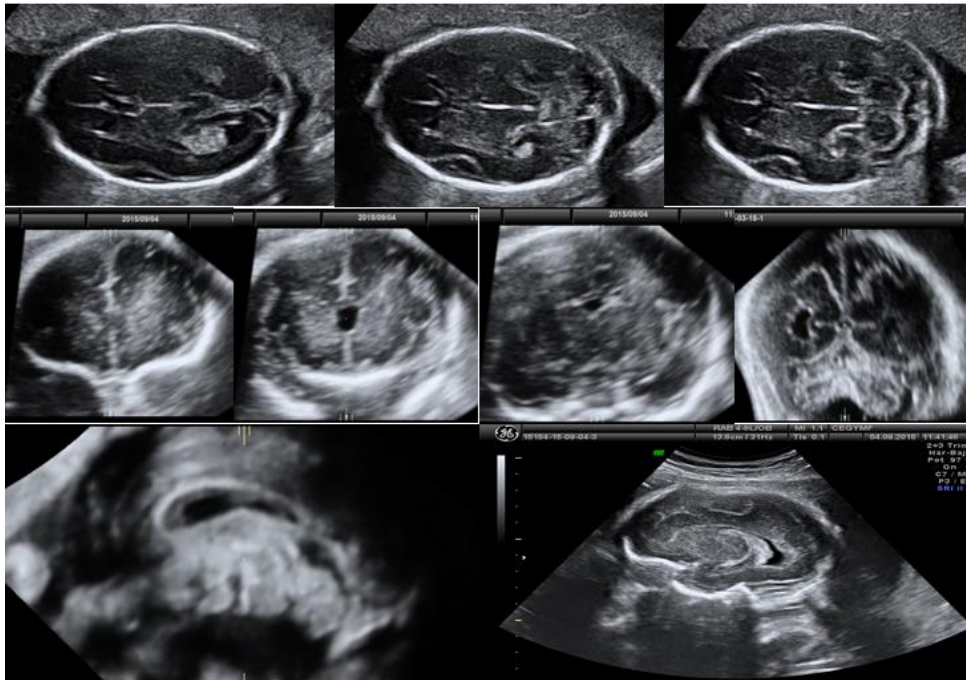


Fig. 108. Imagen de todos los cortes necesarios durante el estudio. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

Como hemos citado anteriormente (Cap. I.5, Página 87), es preciso estudiar los volúmenes obtenidos con 45° para el estudio de la fosa posterior. Para la visualización del cerebro fetal mediante Omniview, se aplicó la técnica de manipulación que describimos a continuación, considerándose una visualización adecuada si los planos de corte coronales y sagital/parasagital incluían las estructuras que se pueden ver en la Tabla V.

7.6 Técnica de manipulación de volúmenes con Omniview

Utilizamos un algoritmo estandarizado para obtener cortes sagitales y coronales de volúmenes a través de un empleo “*off-line*” (*a posteriori*) utilizando 4D View (versión 10.5 BT12, GE Medical Systems) y aplicando la tecnología Omniview, cuyos aspectos técnicos se han expuesto en un apartado anterior. Rizzo et al. (2011), comunicaron un algoritmo detallado en el que nos hemos basado. Dicho protocolo se describe a continuación:

1. Tras abrir el programa 4DView y seleccionar el volumen a estudio, se ajustaba para conseguir en el panel A la vista axial de referencia del cerebro fetal, en un corte

transventricular. El punto de referencia o marcador lo colocábamos en el centro del CSP y la CIH se situaba recta, con un ángulo de 0° con la horizontal. Aplicábamos el VCI, en nuestro caso con un grosor de 1.4-1.8 mm, para mejorar la resolución del contraste (figura 89). Rotábamos ligeramente en el eje hasta ver el plano axial con las astas posteriores de los ventrículos laterales.

2. Para obtener los planos coronales incluidos en el protocolo (planos transfrontal, transtalámico y transcerebelar), se trazaban tres líneas verticales, una anterior al CSP, otra inmediatamente posterior (a través de los tálamos) y otra a través de los ventrículos laterales, obteniendo así los cortes transfrontal, transtalámico y transcerebelar respectivamente (Figura 88, paneles B, C y D).
3. Se borraban entonces las líneas Omniview seleccionadas y dibujábamos una primera línea (color amarillo) horizontalmente en la línea media a través del CSP, lo que nos permitía la vista de la línea mediosagital y una segunda línea (color fucsia) paralela a la anterior, ligeramente oblicua, al nivel del ventrículo lateral, para obtener un plano parasagital (Fig. 109).

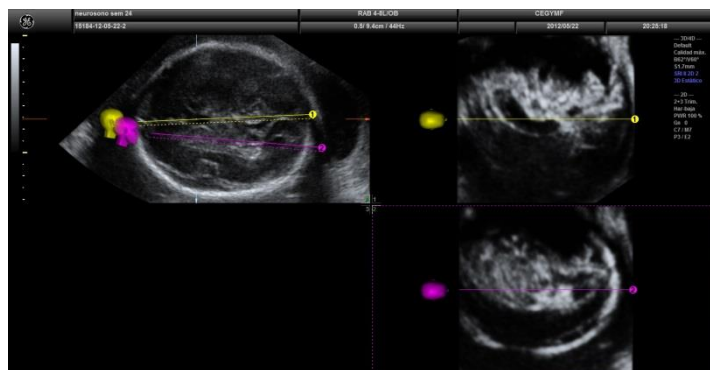


Fig. 109. Cortes sagital y parasagital, en paneles de la derecha. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R-G. (CEGYMF).

4. Se registraban videoclips para el método. Para considerar los cortes de Omniview como satisfactorios debían reunir las características básicas citadas en la Tabla 5.

Para finalizar este apartado, diremos que la medición de las biometrías y la visualización de planos y estructuras cerebrales han seguido las mismas recomendaciones que en la Eco 2D (Salomon et al, 2011; ISUOG, 2007). La medición del cuerpo calloso en Eco 3D se ha realizado siguiendo recomendaciones recientes (Miguelote et al., 2011) (Figs. 65, 95 y 96).

7.7 Recogida y almacenamiento de datos

La hoja de recogida de datos se incluye en el siguiente modelo (Anexo). Los datos se introducían automáticamente a una hoja Excel 2003 (Microsoft Corporation, Redmond, USA).

7.8 Análisis de los datos

Todos los casos tuvieron un estudio ecográfico normal, sin anomalías cerebrales y con un desarrollo neurológico normal neonatal, lo que se confirmó tras el nacimiento mediante encuesta telefónica o presencial en consulta a todas las pacientes al menos un año después del parto.

7.8.1 Variables cuantitativas evaluadas.

Todas las pacientes eran de raza blanca. Las variables cuantitativas evaluadas fueron:

- ✓ Edad
- ✓ Edad gestacional
- ✓ IMC
- ✓ Máxima columna de líquido amniótico
- ✓ Medidas de biometría cefálica (mm) (DBP) y fetal.
- ✓ Biometrías encefálicas (mm) (D Cereb, Atrio, Cist magna, Dist LM-Ínsula, LCC, Vermis, SPB, CSP).
- ✓ Tiempo total estudio 2/D
- ✓ Tiempo total adquisición.
- ✓ Tiempo total estudio 3/D.

7.8.2 Variables cualitativas evaluadas

La evaluación de las variables cualitativas se circunscribió a la localización de la placenta y a la visualización adecuada (sí/no) de cortes y estructuras cerebrales (tabla VII) (Cap. IV.7; Pág. 117).

7.8.3 Variabilidad intraobservador

Para estudiar la reproducibilidad de la técnica tridimensional, en el presente trabajo evaluamos la variabilidad intraobservador. Para ello, analizamos dos veces, con al menos dos meses de diferencia entre ellas, muestras de 20 casos de ecografías 3D tomadas de forma aleatoria del bloque de las semanas 24-27. Dicho número de casos garantizaría que diferencias de al menos 1 mm no quedarán sin identificar, con error alfa de 0,05 y potencia de la prueba del 80%. Correlacionamos entonces variables cuantitativas (las medidas obtenidas) así como variables cualitativas (índices de visualización de cortes y estructuras).

7.9 Análisis estadístico

VARIABLES CUANTITATIVAS

- Se obtuvieron los estadísticos descriptivos de la media, desviación estándar y rangos con los valores mínimo y máximo para todas las variables biométricas del cerebro fetal (a saber, DBP, D Cereb, LCC, CSP, Vermis, LM-Ínsula, Atrio, SPB), tanto en Eco 2D como 3D, diferenciadas por la edad gestacional.
- Para analizar la relación entre las variables biométricas y la edad gestacional, se utilizó el análisis de regresión lineal y correlación. La regresión explora y cuantifica la relación de dependencia entre una variable cuantitativa (variable dependiente) y una o más independientes (variables predictoras).
- Las comparaciones entre las medias de las medidas biométricas obtenidas mediante ecografía bi- y tridimensional, se realizaron mediante la prueba t de Student (calculando el 95% de intervalo de confianza de las diferencias). La t de Student mide la significación estadística de las diferencias entre variables. Para la medida de la relevancia de estas diferencias, se calculó el estadístico d de Cohen, que mide el tamaño-efecto (Cohen, 1988). Valores de d de Cohen $<0,2$ no se consideraron relevantes.
- El análisis de Bland-Altman se utilizó para valorar el acuerdo y sesgo entre las mediciones hechas en ecografías 2D y 3D de la distancia LM-Ínsula con la edad gestacional. Este análisis evalúa y representa gráficamente la diferencia de variables pareadas frente a su valor esperado (diferencia entre medidas/medida esperada).

- Para valorar el tamaño-efecto entre el tiempo invertido en las ecografías 2D y la 3D y la influencia de la edad gestacional en este tiempo de exploración ecográfica, se utilizó el estadístico d de Cohen, que mide la relevancia de estas diferencias.

VARIABLES CUALITATIVAS

- Para expresar la capacidad que las ecografías 2D y 3D tienen para el estudio de la anatomía cerebral, se valoraron los porcentajes de visualización en las dos técnicas, tanto de los cortes preestablecidos como de estructuras cerebrales. Para analizar la asociación entre estos índices de visualización en Eco 2D y Eco 3D, se recurrió al X^2 de Pearson. Para la medida de la asociación, si la hubiera, se calculó la razón de proporciones (R_p), tanto para cortes como para estructuras cerebrales. El X^2 es una prueba no paramétrica para contrastar la hipótesis de independencia (nula) entre dos grupos. La razón de proporciones (R_p) mide cuanto más probable es una situación en un grupo que en otro. Asimismo, se analizó la asociación entre la ecografía tridimensional multiplanar (Eco 3D) y la realizada mediante la tecnología Omniview.
- Para comparar el porcentaje de estructuras medibles en ecografías 2D y 3D, se aplicó la X^2 de Pearson, calculando además la R_p para la medida de la asociación.
- Con el fin de evaluar si la edad gestacional influye en la calidad de la Eco 3D (visibilidad de cortes y estructuras), se aplicó la X^2 de Pearson, calculando la R_p .
- Del mismo modo, se aplicó la X^2 de Pearson para analizar la influencia de la situación de la placenta en la calidad de las imágenes obtenidas (porcentajes de visualización).
- Para medir la intensidad de la asociación entre el IMC y la visibilidad de estructuras cerebrales, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson. Posteriormente, se efectuó el análisis de regresión lineal, aportando el diagrama de puntos y el modelo lineal correspondiente.
- Para analizar la variabilidad intraobservador, y establecer el grado de acuerdo entre los valores de las variables cuantitativas que implican la exactitud del diagnóstico de la Eco 3D con respecto a la Eco 2D, se aplicó la t de Student para pruebas emparejadas y el análisis de la regresión lineal entre las medidas. Para la valoración de la concordancia entre variables cualitativas se empleó el coeficiente Kappa de Cohen (k), que ajusta el efecto del azar en la proporción de la concordancia (concordancia máxima, $\kappa=1$ y $\kappa=0$ cuando la concordancia observada es la que se espera por el azar) (Cohen, 1988).

- Para valorar la capacidad de predicción de la edad gestacional mediante parámetros biométricos fetales (LM-Ínsula, Cisterna magna, LCC y D Cereb), se efectuó el análisis de regresión lineal con el DBP ofreciendo, mediante el estadístico R^2 (coeficiente de determinación lineal), la capacidad explicativa del modelo.
- Se utilizó también la regresión lineal entre las biometrías LM-Ínsula y atrio para analizar su asociación.
- Se llevó a cabo también el análisis de la regresión lineal del resto de biometrías cerebrales (DBP, LCC, Vermis, etc...) con la distancia LM-Ínsula, para ver cuál de ellas tiene mayor relación/asociación con esta última medida.
- Mapa cronológico del desarrollo del cerebro fetal: se obtuvieron estadísticos descriptivos de porcentajes de visualización de diferentes estructuras cerebrales y sus momentos de visualización, estableciendo así una cronología de aparición de surcos y cisuras mediante ecografía.

Todos los datos se analizaron utilizando el software estadístico SPSS v24.0 (Social Package for Social Sciences, SPSS Inc, Chicago; IL, EEUU), el programa EpiInfo (CSELS, CDC, USA) y la hoja de cálculo Microsoft Excel 2003 para Windows (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Los análisis estadísticos se han realizado, bien desde la propia base de datos de Excel, bien con su exportación a los paquetes informáticos estadísticos citados. Se consideraron como estadísticamente significativos los resultados de las pruebas con valores de significación $p < 0,05$.

El análisis estadístico ha sido posible en la Universidad del País Vasco, Unidad Docente de Basurto, pues todos los programas descritos se encontraban instalados en un Intel PC corporativo.

V. Resultados

Los resultados se presentan organizados en función de la respuesta a los objetivos planteados con el fin de que el lector obtenga un reflejo claro y ordenado de ellos.

1 Características de la población estudiada, IMC y localización de la placenta

De las 193 gestantes que acudieron a consulta en el periodo de estudio, fueron incluidas finalmente 167 en el primer bloque (semanas 19-22). De ellas, se pudo incluir a 116 y 122 en los siguientes bloques (semanas 24-27 y 28-32, respectivamente). Finalmente, se han llevado a cabo 405 ecografías.

En la Tabla VIII se muestran las características de la población estudiada y la localización de la placenta inicialmente. Destacamos aquí que la edad media era de 35 años, que todas las pacientes eran de raza blanca y que la placenta estaba situada en la cara anterior en el 30,5% de las gestantes.

Tabla VIII. Características de la población estudiada y localización de la placenta.

<i>Características (n: 167)</i>	
<i>Edad (años)</i>	<i>34,87 (27-47)</i>
<i>IMC</i>	<i>22,41 (16,66-25)</i>
<i>Placenta anterior</i>	<i>51 (30,5%)</i>
<i>Placenta posterior</i>	<i>57 (34,13%)</i>
<i>Placenta derecha</i>	<i>20 (11,98%)</i>
<i>Placenta izquierda</i>	<i>15 (8,98%)</i>
<i>Placenta fúndica</i>	<i>24 (14,37%)</i>
<i>Raza</i>	<i>Blanca (100%)</i>

A continuación, se van a mostrar los resultados que responden al objetivo de analizar la biometría de las estructuras cerebrales en Eco 2D y 3D y su relación con la edad gestacional.

2 Análisis de la biometría de la estructuras cerebrales en 2D y su relación con la edad gestacional: valoración de su incremento en relación a la edad gestacional

Se realizaron las siguientes biometrías en las ecografías 2D: DBP (diámetro biparietal), DCereb (diámetro cerebelar transverso), LCC (longitud del cuerpo calloso), LM-Ínsula (distancia línea media-ínsula), CSP (grosor del cavum del septum pellucidum), vermis (longitud craneocaudal del vermis), SPB (distancia Silvio-hueso parietal), CMag (cisterna magna) y atrio (medición posterior del ventrículo lateral a nivel del atrio). De estas biometrías, que fue posible obtener en una gran mayoría de los casos, se obtuvieron de inicio los estadísticos descriptivos siguientes: media, desviación estándar y los rangos mínimo y máximo indicando la edad gestacional correspondiente (Anexo Tablas I-III). Hemos de destacar que los diámetros biparietales se encontraban en un rango entre 40,90 y 89,50 mm (correspondiendo a edades gestacionales entre 19 y 32+6 semanas), con una media de 64,91 mm. En el Anexo, se muestran los modelos y estimaciones de parámetros para cada una de las biometrías con el análisis estadístico más detallado.

La tabla IX muestra los coeficientes de correlación de Pearson (R) y el de determinación lineal (R^2) entre las biometrías cerebrales medidas en Eco 2D y la edad gestacional, y el nivel de la significación para una $p < 0,05$. El coeficiente de correlación de Pearson (R), mide la intensidad de la asociación entre dos variables y el coeficiente de determinación de regresión lineal (R^2) muestra la capacidad explicativa del modelo. Se considera una asociación fuerte cuando la R de Pearson es $> 0,5$ y moderada si se encuentra entre 0,3-0,5. Como puede verse, las biometrías DBP, LM-Ínsula, D Cereb, SPB, Vermis y LCC aumentaron de manera significativa durante la gestación, observando correlaciones estadísticamente significativas entre dichas medidas y la edad gestacional (se incrementan linealmente con la edad gestacional). Las biometrías atrio, Cist. Magna y CSP, sin embargo, no mostraron correlaciones estadísticamente significativas con la edad gestacional ($p > 0,05$).

Tabla IX. Coeficiente de correlación de Pearson (R) y de determinación lineal (R²) entre las biometrías cerebrales y la edad gestacional en ecografía 2D. Significación estadística para p<0,05. Se consideró una asociación fuerte cuando la R de Pearson fue >0,5 y moderada si era entre 0,3-0,5

Eco 2D	Biometría	R	R²	p
Sem. 19-22	DBP	0,912	0,832	<0,001
	D Cereb	0,693	0,481	<0,001
	C. Magna	0,219	0,048	0,004
	Atrio	0,114	0,013	0,143
	LCC	0,495	0,246	<0,001
	SPB	0,508	0,259	<0,001
	CSP	0,497	0,248	<0,001
	Vermis	0,605	0,367	<0,001
	LMInsula	0,456	0,208	<0,001
Sem. 24-27	DBP	0,882	0,778	<0,001
	D Cereb	0,847	0,718	<0,001
	C. Magna	0,077	0,006	0,428
	Atrio	0,089	0,008	0,347
	LCC	0,522	0,273	<0,001
	SPB	0,787	0,620	<0,001
	CSP	0,122	0,015	0,186
	Vermis	0,591	0,350	<0,001
	LMInsula	0,860	0,741	<0,001
Sem. 28-32	DBP	0,682	0,466	<0,001
	D Cereb	0,768	0,590	<0,001
	C. Magna	0,063	0,004	0,493
	Atrio	0,000	0,000	0,898
	LCC	0,367	0,135	<0,001
	SPB	0,727	0,529	<0,001
	CSP	0,063	0,004	0,473
	Vermis	0,451	0,204	<0,001
	LMInsula	0,796	0,635	<0,001

En las Figuras 110-118 se muestra gráficamente la regresión lineal estadística relativa a la edad gestacional de todas las biometrías medidas en ecografía 2D. Los gráficos de cada biometría se muestran para cada bloque de edad gestacional.

En las figuras 112, 113, 116, se puede apreciar que no existe un crecimiento lineal de las biometrías de la cisterna magna, atrio y CSP. En el resto de las figuras sí se observa un crecimiento lineal de las estructuras cerebrales durante la gestación de las biometrías en los 3 grupos de edad, siendo muy apreciable para el DBP, LM-Ínsula, D Cereb, SPB, Vermis y LCC; lo que concuerda con su significación estadística y con una correlación de Pearson (R) que se mantiene alta en estas estructuras, en todas las edades.

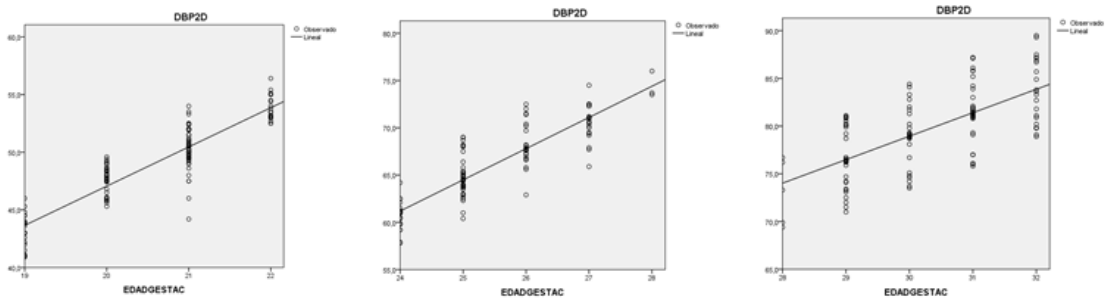


Fig. 110. Análisis de la asociación del DBP con la edad gestacional medido mediante ecografía 2D. A la izquierda, gráfico del bloque de semanas 19-22, en el centro, semanas 24-27 y a la derecha, semanas 28-32.

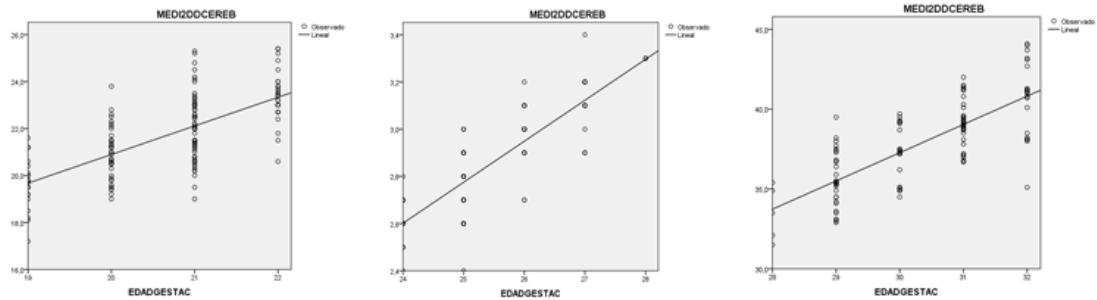


Fig.

111. Análisis de la asociación del diámetro cerebelar con la edad gestacional medido mediante ecografía 2D. A la izquierda, gráfico del bloque de semanas 19-22, en el centro semanas 24-27 y a la derecha semanas 28-32.

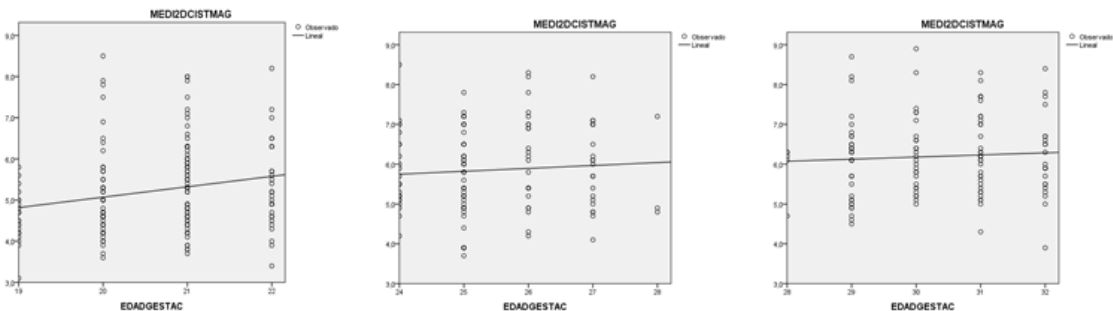


Fig.

112. Análisis de la asociación de la cisterna magna con la edad gestacional medido mediante ecografía 2D. A la izquierda, gráfico del bloque de semanas 19-22, en el centro semanas 24-27 y a la derecha semanas 28-32.

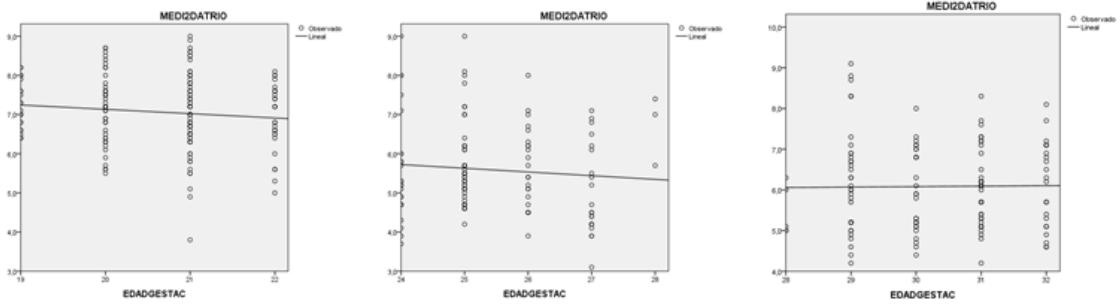


Fig.

113. Análisis de la asociación del atrio ventricular con la edad gestacional medido mediante ecografía 2D. A la izquierda, gráfico del bloque de semanas 19-22, en el centro semanas 24-27 y a la derecha semanas 28-32.

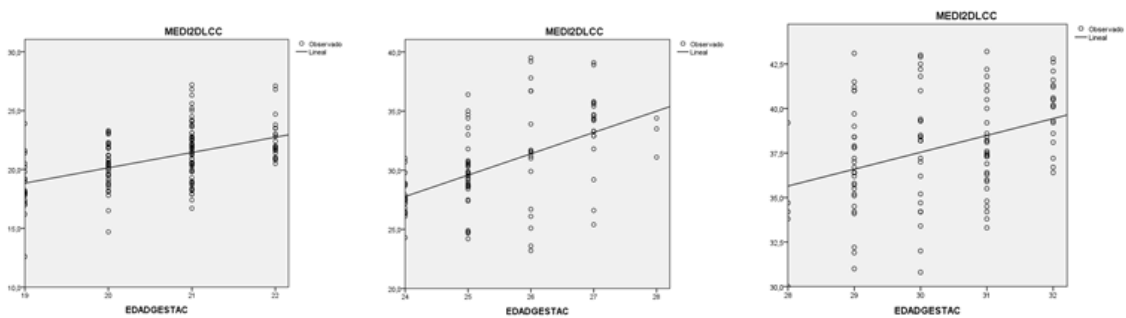


Fig.

114. Análisis de la asociación de la longitud del cuerpo calloso con la edad gestacional medido mediante ecografía 2D. A la izquierda, gráfico del bloque de semanas 19-22, en el centro semanas 24-27 y a la derecha semanas 28-32.

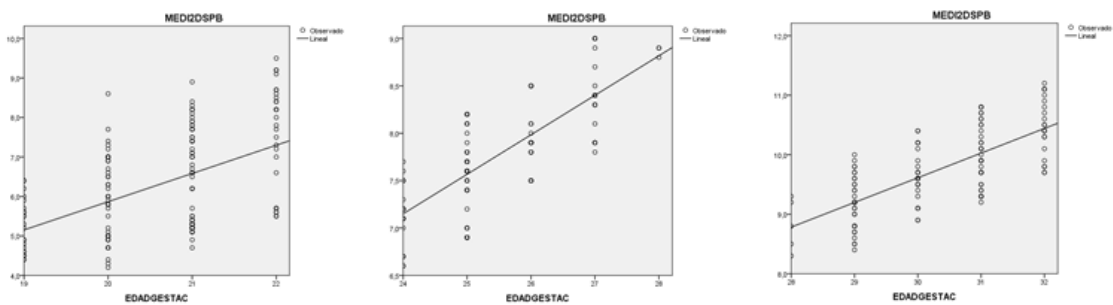


Fig. 115. Análisis de la asociación de la distancia entre la cisura de Silvio y el hueso parietal (SPB) con la edad gestacional medido mediante ecografía 2D. A la izquierda, gráfico del bloque de semanas 19-22, en el centro semanas 24-27 y a la derecha semanas 28-32.

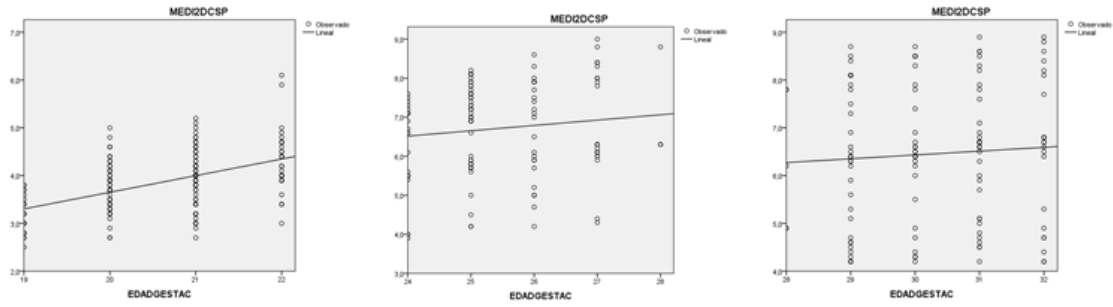


Fig.

116. *Análisis de la asociación del CSP con la edad gestacional medido mediante ecografía 2D. A la izquierda, gráfico del bloque de semanas 19-22, en el centro semanas 24-27 y a la derecha semanas 28-32.*

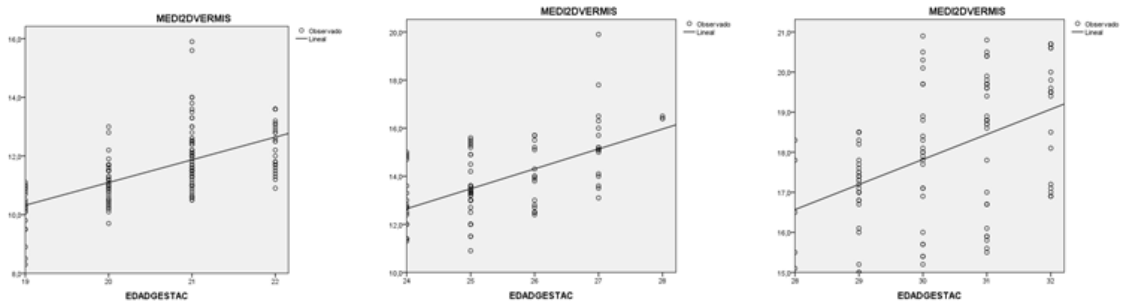


Fig. 117. *Análisis de la asociación del vermis con la edad gestacional medido mediante ecografía 2D. A la izquierda, gráfico del bloque de semanas 19-22, en el centro semanas 24-27 y a la derecha semanas 28-32.*

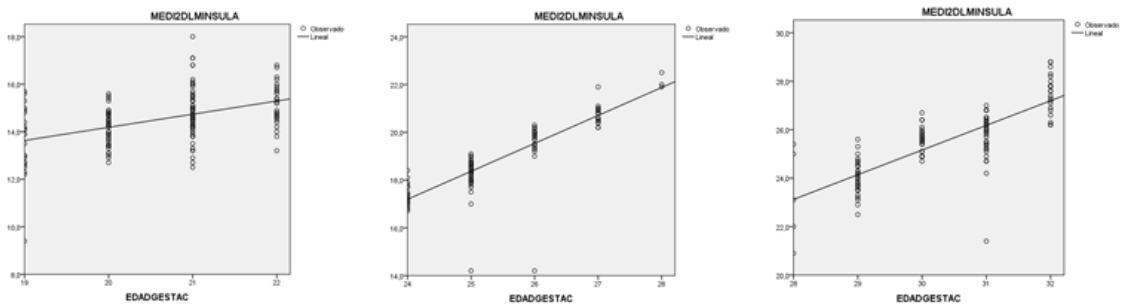


Fig.

118. *Análisis de la asociación de la distancia entre la línea media e ínsula (LM-Ínsula) con la edad gestacional medido mediante ecografía 2D. A la izquierda, gráfico del bloque de semanas 19-22, en el centro semanas 24-27 y a la derecha semanas 28-32.*

3 Análisis de la biometría de la estructuras cerebrales en 3D y su relación con la edad gestacional: valoración de su incremento en relación a la edad gestacional

Para el análisis de los datos extraídos con las ecografías en 3D se obtuvieron, al igual que en las ecografías 2D, los estadísticos descriptivos siguientes: media, desviación estándar y los rangos mínimo y máximo de las biometrías cerebrales indicando la edad gestacional correspondiente (Anexo, Tablas IV a VI). Destacamos que los diámetros biparietales se encontraban en un rango entre 39,70 y 90,00 mm (correspondiendo a edades gestacionales entre 19 y 32+6 semanas), con una media de 64,90 mm. En el Anexo, se muestran los modelos y estimaciones de parámetros para cada una de las biometrías con el análisis estadístico más detallado.

Como se aprecia en la Tabla X y en la representación gráfica en las figuras 119-127, el análisis en 3D de las biometrías de las mismas estructuras realizadas en 2D, mostró también en general un incremento lineal con la edad gestacional excepto en las biometrías atrio, C. magna y CSP que no mostraron correlaciones estadísticamente significativas. Al igual que en el estudio en Eco 2D, las biometrías del DBP, LM-Ínsula, D Cereb, SPB, vermis y LCC mostraron un incremento lineal más significativo durante la gestación.

Tabla X. Coeficiente de correlación de Pearson (R) y de determinación lineal (R²) obtenido entre la medida de las biometrías cerebrales y la edad gestacional en Eco 3D. Se considera significativa una p<0,05.

Eco 3D	Biometría	R	R ²	P
Sem. 19-22	DBP	0,901	0,813	<0,001
	D Cereb	0,692	0,480	<0,001
	C. Magna	0,192	0,037	0,012
	Atrio	0,114	0,013	0,139
	LCC	0,536	0,288	<0,001
	SPB	0,503	0,254	<0,001
	CSP	0,496	0,247	<0,001
	Vermis	0,604	0,365	<0,001
Sem. 24-27	LMInsula	0,461	0,213	<0,001
	DBP	0,872	0,762	<0,001
	D Cereb	0,723	0,524	<0,001
	C. Magna	0,054	0,003	0,593
	Atrio	0,089	0,008	0,344
	LCC	0,517	0,268	<0,001
	SPB	0,728	0,530	<0,001

	CSP	0,134	0,018	0,146
	Vermis	0,596	0,356	<0,001
	LMIinsula	0,934	0,874	<0,001
Sem. 28-32	DBP	0,676	0,457	<0,001
	D Cereb	0,774	0,600	<0,001
	C. Magna	0,054	0,003	0,564
	Atrio	0,031	0,001	0,689
	LCC	0,415	0,173	<0,001
	SPB	0,664	0,441	<0,001
	CSP	0,077	0,006	0,378
	Vermis	0,406	0,165	<0,001
	LMIinsula	0,837	0,701	<0,001

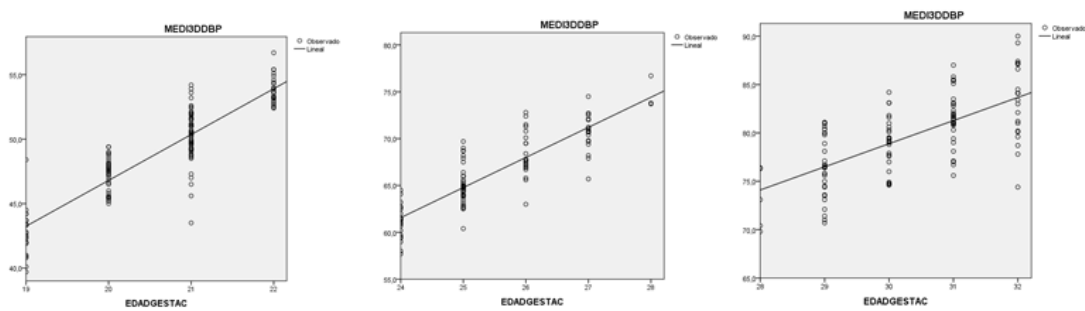


Fig.

119. Análisis de la asociación del DBP con la edad gestacional medido mediante ecografía 3D.

A la izquierda, gráfico del bloque de semanas 19-22, en el centro semanas 24-27 y a la derecha semanas 28-32.

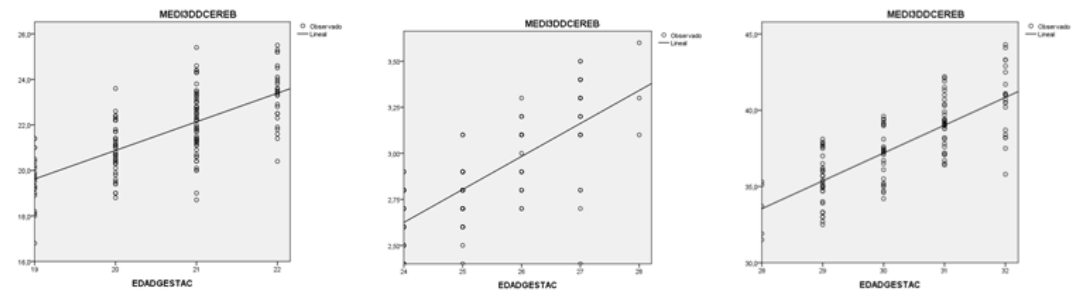


Fig. 120. Análisis de la asociación del D. Cerebelar con la edad gestacional medido mediante ecografía 3D.

A la izquierda, gráfico del bloque de semanas 19-22, en el centro semanas 24-27 y a la derecha semanas 28-32.

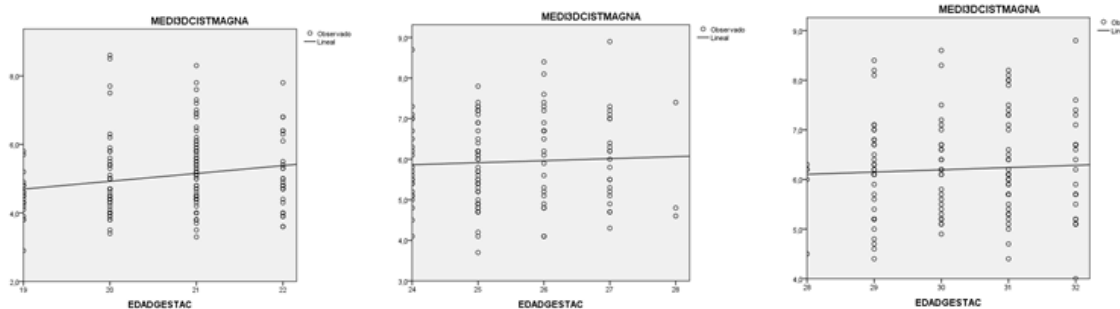


Fig.

121. Análisis de la asociación de la cisterna magna con la edad gestacional medido mediante ecografía 3D. A la izquierda, gráfico del bloque de semanas 19-22, en el centro semanas 24-27 y a la derecha semanas 28-32.

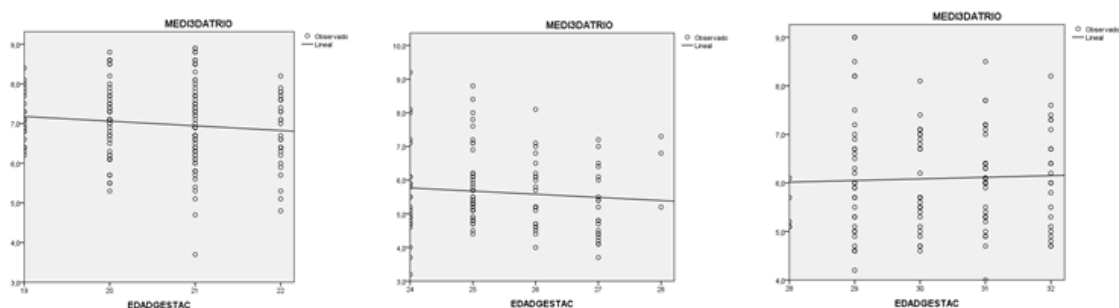


Fig. 122. Análisis de la asociación del atrio ventricular con la edad gestacional medido mediante ecografía 3D. A la izquierda, gráfico del bloque de semanas 19-22, en el centro semanas 24-27 y a la derecha semanas 28-32.

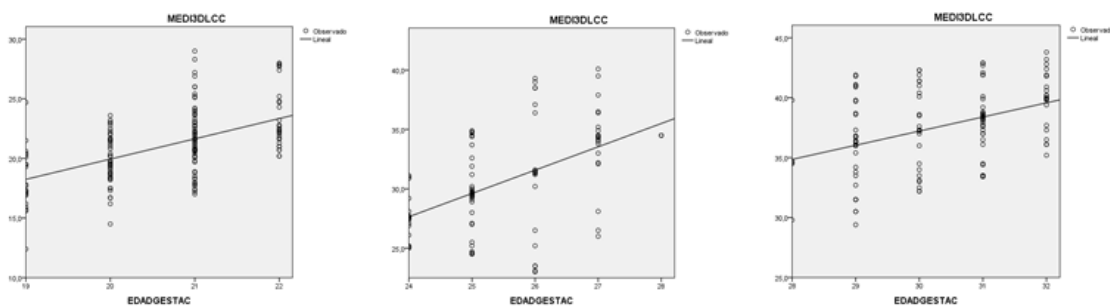


Fig.

123. Análisis de la asociación de la longitud del cuerpo calloso con la edad gestacional medido mediante ecografía 3D. A la izquierda, gráfico del bloque de semanas 19-22, en el centro semanas 24-27 y a la derecha semanas 28-32.

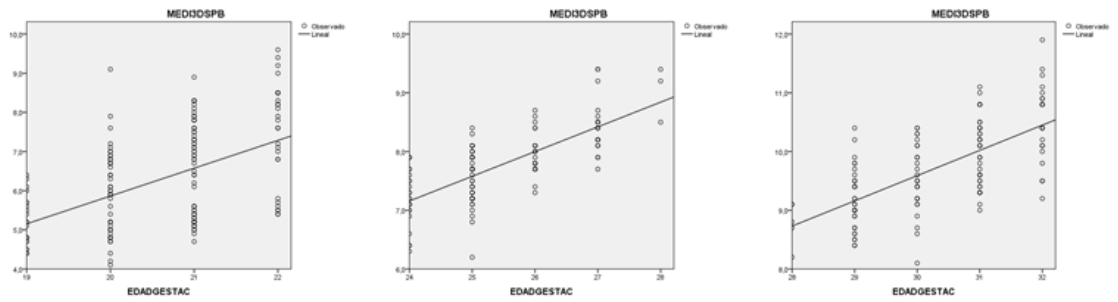


Fig. 124. Análisis de la asociación de la distancia entre la cisura de Silvio y el hueso parietal (SPB) con la edad gestacional medido mediante ecografía 3D. A la izquierda, gráfico del bloque de semanas 19-22, en el centro semanas 24-27 y a la derecha semanas 28-32.

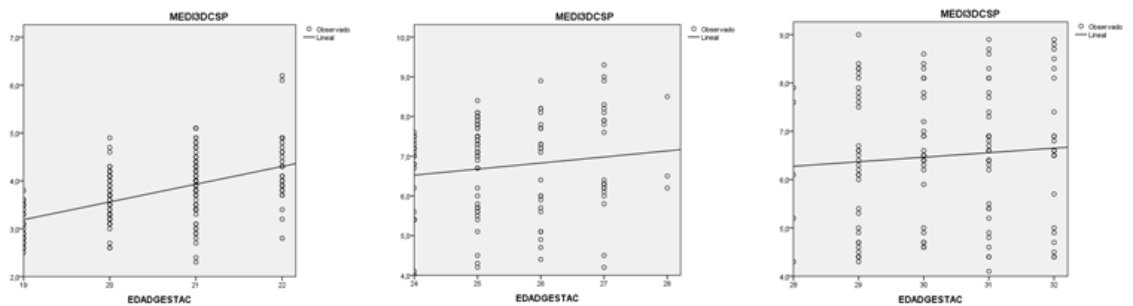


Fig. 125. Análisis de la asociación del CSP con la edad gestacional medido mediante ecografía 3D. A la izquierda, gráfico del bloque de semanas 19-22, en el centro semanas 24-27 y a la derecha semanas 28-32.

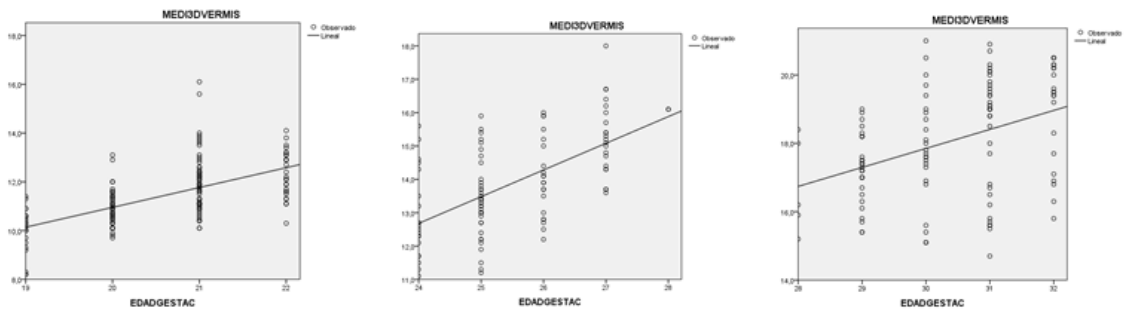


Fig. 126. Análisis de la asociación del vermian con la edad gestacional medido mediante ecografía 3D. A la izquierda, gráfico del bloque de semanas 19-22, en el centro semanas 24-27 y a la derecha semanas 28-32.

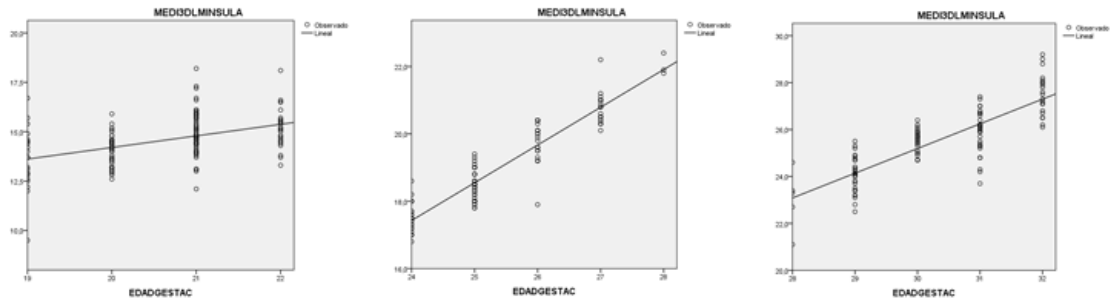


Fig. 127. Análisis de la asociación de la distancia LM-Ínsula con la edad gestacional medido mediante ecografía 3D. A la izquierda, gráfico del bloque de semanas 19-22, en el centro semanas 24-27 y a la derecha semanas 28-32.

El análisis estadístico mostró que las biometrías con una asociación más intensa con la edad gestacional fueron la distancia LM-Ínsula y el D Cereb. Estas asociaciones fueron fuertes tanto en Eco 2D como en Eco 3D (2D R Pearson LM-Ínsula: 0,456, 0,860, y 0,796; $p < 0,001$; 2D R Pearson D Cereb: 0,693, 0,847 y 0,768; $p < 0,001$). Por su parte, la LCC mostró una asociación moderada (2D R Pearson LCC: 0,495, 0,522 y 0,367; $p < 0,001$) (Tablas IX y X). Al ser tan fuerte la asociación de las biometrías de la LM-Ínsula y el D Cereb con la edad gestacional, se podrían proponer como marcadores de la edad gestacional y de desarrollo fetal tanto en Eco 2D como Eco 3D.

4 Evaluación de la capacidad de la ecografía 3D para establecer biometrías comparables con la ecografía 2D: comparación de las biometrías cerebrales obtenidas mediante ecografía 2D y 3D entre sí y valoración de la significación en sus diferencias

Se compararon entre sí las medias de las biometrías obtenidas mediante Eco 2D y 3D, por bloques de edad gestacional, utilizando el test t de Student y el estadístico d de Cohen para la medida de la relevancia de las diferencias.

En las Tablas XI-XIII se muestra la correlación que existió entre las medidas en los tres bloques de edad gestacional; se indican la diferencia de medias, los intervalos de confianza (95%), la t de Student y la d de Cohen. La t de Student resultó ser no significativa para la mayoría de los parámetros. No obstante, en algunos casos que la t mostró diferencias

significativas, el estadístico de de Cohen no mostró relevancia en los resultados: las diferencias entre las biometrías obtenidas mediante Eco 2D y 3D no mostraron relevancia estadística, disminuyendo además sus pequeñas diferencias a medida que la edad gestacional aumentaba.

Es destacable que la biometría distancia LM-Ínsula no mostró diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los bloques de edad gestacional. Esto indica que su medida fue muy reproducible ya fuera obtenida por Eco 2D ó 3D.

Tabla XI. T de Student, estadístico d de Cohen y 95% de IC de la diferencia entre medidas 2D y 3D en las semanas 19-22.

Prueba t de Student de muestras emparejadas

	Diferencias emparejadas								
	Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)	d (Cohen)
				Inferior	Superior				
DBP 2D / 3D	,1629	,5310	,0411	,0817	,2440	3,964	166	,000	0,05
DCEREB 2D / 3D	-,0054	,4336	,0336	-,0716	,0609	-,161	166	,873	
CISTMAG 2D / 3D -	,1617	,2214	,0171	,1279	,1955	9,438	166	,000	0,03
ATRIO 2D / 3D	,0766	,1721	,0133	,0503	,1029	5,754	166	,000	0,01
LCC 2D / 3D	-,1052	1,2902	,1036	-,3099	,0996	-1,015	154	,312	
SPB 2D / 3D	,0060	,3167	,0245	-,0424	,0544	,244	166	,807	
CSP 2D / 3D	,0772	,1953	,0151	,0474	,1071	5,110	166	,000	0,02
VERMIS 2D / 3D	,0968	,2519	,0202	,0568	,1367	4,784	154	,000	<0,01
LMINSULA 2D / 3D	-,0301	,3052	,0237	-,0769	,0167	-1,272	165	,205	

d<0,2 no relevante

Tabla XII. T de Student, estadístico d de Cohen y 95% de IC de la diferencia entre medidas 2D y 3D en las semanas 24-27

Prueba t de Student de muestras emparejadas

	Diferencias emparejadas						t	gl	Sig. (bilateral)	d (Cohen)
	Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia						
				Inferior	Superior					
DBP 2D / 3D	-,2374	,9752	,0909	-,4175	-,0572	-2,611	114	,010	<0,001	
DCEREB 2D / 3D	-,0310	,1596	,0148	-,0604	-,0017	-2,095	115	,038	0,015	
CISTMAG 2D / 3D	-,0828	,3619	,0336	-,1493	-,0162	-2,463	115	,015	0,015	
ATRIO 2D / 3D	-,0457	,3736	,0347	-,1144	,0230	-1,317	115	,190		
LCC 2D / 3D	-,1132	,8773	,0920	-,2959	,0695	-1,231	90	,222		
SPB 2D / 3D	-,0129	,2494	,0232	-,0588	,0329	-,559	115	,578		
CSP 2D / 3D	-,0302	,3096	,0287	-,0871	,0268	-1,050	115	,296		
VERMIS 2D / 3D	-,0556	,5496	,0579	-,1707	,0596	-,959	89	,340		
LMINsula 2D / 3D	-,1603	,7144	,0663	-,2917	-,0290	-2,417	115	,017	<0,001	

d<0,2 no relevante

Tabla XIII. T de Student, estadístico d de Cohen y 95% de IC de la diferencia entre medidas 2D y 3D en las semanas 28-32

Prueba t de Student de muestras emparejadas

	Diferencias emparejadas						t	gl	Sig. (bilateral)	d (Cohen)
	Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia						
				Inferior	Superior					
DBP 2D / 3D	,0803	,7966	,0721	-,0625	,2231	1,114	121	,268		
DCEREB 2D / 3D	,0697	,5171	,0468	-,0230	,1624	1,488	121	,139		
CISTMAG 2D / 3D	-,0131	,3101	,0281	-,0687	,0425	-,467	121	,641		
ATRIO 2D / 3D	-,0098	,2633	,0238	-,0570	,0374	-,413	121	,681		
LCC 2D / 3D	,0330	,9113	,0885	-,1425	,2085	,373	105	,710		
SPB 2D / 3D	,0180	,2784	,0252	-,0319	,0679	,715	121	,476		
CSP 2D / 3D	-,0352	,2278	,0206	-,0761	,0056	-1,709	121	,090		
VERMIS 2D / 3D	,0245	,4613	,0457	-,0661	,1151	,537	101	,593		
LMINsula 2D / 3D	-,0410	,6584	,0596	-,1590	,0770	-,688	121	,493		

Para valorar la concordancia y el sesgo entre las mediciones 2D y 3D de la LM-Ínsula, se utilizó el análisis de Bland-Altman. Para ello, se calculó, en los tres bloques establecidos por edad gestacional, la diferencia de medias entre la medición en Eco 2D y 3D y la media de las dos medidas (Anexo, Figs. I-III). El análisis no mostró diferencias estadísticamente significativas. Este resultado confirma que la obtención de esta medida es reproducible con fiabilidad fuerte.

5 Tasación del tiempo invertido en las exploraciones.

Los resultados mostraron que el tiempo invertido para la detección correcta de estructuras cerebrales fue superior en la Eco 3D respecto al de la Eco 2D. Al analizar la influencia de la edad gestacional, no encontramos diferencias significativas entre el tiempo invertido en la Eco 2D en diferentes edades gestacionales. Sin embargo, la Eco 3D sí mostró una disminución del tiempo de exploración *offline* según avanzaba la gestación, de manera que el tiempo invertido disminuyó de 7,19 min en el bloque 19-22 semanas a 5,25 min en el de 28-32 semanas (Anexo, Tablas VII-XI).

6 Identificación anatómica de cortes y estructuras del cerebro fetal, valorando la calidad de las imágenes obtenidas y, con ello, la capacidad de la ecografía 2D y 3D para el estudio cualitativo del cerebro fetal (índices de visualización)

6.1 Valoración de la visibilidad de cortes y estructuras cerebrales en ecografías 2D, 3D y Omniview

Con el fin de objetivar la capacidad de las ecografías 2D y 3D para el estudio de la anatomía cerebral, se decidió estudiar la visualización de cortes y estructuras cerebrales en la exploración ecográfica. Para ello, se valoraron los índices de visualización (sí/no) en tres procedimientos técnicos (Eco 2D, Eco 3D y Eco 3D Omniview), resultados que se muestran en las Tablas XIV, XV y XVI.

La Tabla XIV ofrece los porcentajes de visualización de los diferentes **cortes** cerebrales en ecografía 2D, 3D y Omniview, a lo largo de los bloques de edad gestacional estudiados. Es destacable que los cortes axiales fueron visibles con los criterios predeterminados en el 100% de los casos con las tres técnicas, y los coronales por encima del 85% de los casos. Los

porcentajes disminuyeron notablemente en el corte sagital y especialmente en el parasagital, encontrando diferencias entre la Eco 2D y 3D, que se analizan más adelante.

Tabla XIV. Porcentajes de visualización de diferentes cortes cerebrales en Eco 2D, 3D y 3D mediante Omniview, analizados por edad gestacional

	CORTES	N VISIBLES 2D	%	N VISIBLES 3D	%	N VISIBLES (OMNIVIEW)	%
SEM. 19-22 (N:167)	Axial Transventricular	167	100	167	100		
	Axial transtalámico	167	100	167	100		
	Axial Transcerebelar	167	100	166	99		
	Coronal transfrontal	147	88	161	96	159	96
	Coronal transtalámico	162	97	158	95	156	94
	Coronal transcerebelar	157	94	163	98	158	95
	Sagital	156	93	163	98	157	94
	Parasagital	73	44	123	74	122	73
SEM. 24-27 (N:116)	Axial Transventricular	116	100	116	100		
	Axial transtalámico	116	100	116	100		
	Axial Transcerebelar	116	100	116	100		
	Coronal transfrontal	103	89	110	95	108	94
	Coronal transtalámico	112	97	112	97	109	94
	Coronal transcerebelar	111	96	116	100	116	100
	Sagital	99	85	105	91	102	88
	Parasagital	93	80	102	88	102	88
SEM. 28-32 (N:122)	Axial Transventricular	122	100	122	100		
	Axial transtalámico	122	100	122	100		
	Axial Transcerebelar	122	100	122	100		
	Coronal transfrontal	103	84	114	93	120	98
	Coronal transtalámico	116	95	118	97	122	100
	Coronal transcerebelar	119	98	120	98	122	100
	Sagital	104	85	120	98	119	98
	Parasagital	104	85	119	98	118	97

En cuanto al estudio de visualización de las **estructuras** cerebrales, obtuvimos cifras variables con mayores índices cuanto mayor fue la edad gestacional, especialmente en el bloque de 24-27 semanas. Destacamos aquí que en ese bloque de semanas, los índices de visualización de todas las estructuras cerebrales evaluadas (excepto el cavum vergae, no siempre presente), fueron superiores al 90%. Las Tablas XV y XVI muestran los porcentajes de visualización resultantes de ecografías 2D y 3D.

Tabla XV. Porcentajes de visualización de estructuras cerebrales estudiadas en Eco 2D

Estructura	SEM. 19-22 (N=167)		SEM. 24-27 (N=116)		SEM. 28-32 (N=122)	
	n visibles	Porcentaje	n visibles	Porcentaje	n visibles	Porcentaje
<i>Cih (cisura interhemisférica)</i>	167	100	116	100	122	100
<i>Hipocampo</i>	121	72	98	84	103	84
<i>Cisura lateral (silvio)</i>	166	99	116	100	122	100
<i>Cisura parieto-occipital (cpo)</i>	159	95	114	98	122	100
<i>Cisura calcarina</i>	47	28	90	78	111	91
<i>Surco cingulado</i>	20	12	106	91	104	85

Tabla XVI. Porcentajes de visualización de estructuras cerebrales en Eco 3D por bloques de edad gestacional

Estructura	sem. 19-22 (n=167)	sem. 24-27 (n=116)	sem 28-32 (n:122)
	n visibles (%)	n visibles (%)	n visibles (%)
<i>CIH (cisura interhemisférica)</i>	167 (100%)	116 (100%)	122 (100%)
<i>Hipocampo</i>	130 (78%)	105 (91%)	111 (91%)
<i>Cisura lateral (Silvio)</i>	167 (100%)	115 (99%)	122 (100%)
<i>CPO (Cisura parieto-occipital)</i>	158 (95%)	112 (97%)	122 (100%)
<i>CCalc (Cisura calcarina)</i>	114 (68%)	111 (96%)	120 (98%)
<i>CC (Cuerpo calloso)</i>	163 (98%)	112 (97%)	120 (98%)
<i>Surco cingulado</i>	84 (50%)	108 (93%)	119 (98%)
<i>Cisterna magna</i>	166 (99%)	116 (100%)	122 (100%)
<i>Vermis</i>	164 (98%)	110 (95%)	118 (97%)
<i>IV ventrículo</i>	161 (96%)	110 (95%)	122 (100%)
<i>Fisura primaria (cerebelo)</i>	117 (70%)	110 (95%)	117 (96%)
<i>Tentorio</i>	159 (95%)	112 (97%)	117 (96%)
<i>Tronco del encéfalo</i>	99 (59%)	111 (96%)	121 (99%)
<i>Fastigio</i>	127 (76%)	110 (95%)	118 (97%)
<i>Cisterna ambiens</i>	107 (64%)	109 (94%)	118 (97%)
<i>Cavum vergae</i>	58 (35%)	19 (16%)	13 (11%)
<i>Tálamo</i>	167 (100%)	116 (100%)	122 (100%)
<i>CSP</i>	167 (100%)	116 (100%)	122 (100%)
<i>Ínsula</i>	165 (99%)	116 (100%)	122 (100%)
<i>Fórnices</i>	167 (100%)	114 (98%)	122 (100%)
<i>III ventrículo</i>	167 (100%)	109 (94%)	122 (100%)
<i>Tela coroidea del III v</i>	167 (100%)	104 (98%)	122 (100%)
<i>Médula</i>	128 (67%)	111 (96%)	119 (98%)

<i>Puente</i>	124 (74%)	111(96%)	120 (98%)
<i>Lámina cuadrigémina</i>	155 (93%)	114 (98%)	122 (100%)
<i>Cisterna cuadrigémina</i>	121 (72%)	107 (92%)	120 (98%)
<i>Cuerno temporal</i>	144 (86%)	107 (92%)	120 (98%)
<i>Tejido periventricular ecogénico</i>	155 (93%)	116 (100%)	120 (98%)
<i>Surco central</i>			116 (95%)
<i>Surco temporal superior</i>			112 (92%)
<i>Surco precentral</i>			95 (78%)
<i>Surco postcentral</i>			94 (70%)

6.2 Comparación de la visibilidad de cortes y estructuras cerebrales entre ecografías 2D, 3D y Omniview.

Con el fin de analizar la asociación entre los índices de visualización de cortes y estructuras cerebrales en Eco 2D y 3D y su significación estadística, se aplicó el test X^2 de Pearson y la razón de proporciones (Rp) (si hubo motivo).

Observamos que la Eco 3D ofreció una diferencia significativa en términos de visibilidad de **cortes** cerebrales en relación con la Eco 2D, con un modelo explicativo con valores de Rp entre 1,03 y 1,06 al analizar la visualización global de todos los cortes (Tabla XVII). Este modelo indica que la Eco 3D aporta entre un 3% y un 6% más de visualización de cortes cerebrales.

Tabla XVII. Comparación de cortes visibles de manera satisfactoria mediante Eco 2D y 3D (suma de todos los cortes)

<i>dad gestacional</i>	<i>Nº total casos</i>	<i>n</i>	<i>Porcentaje 2D</i>	<i>n</i>	<i>Porcentaje 3D</i>	<i>Signific. X^2</i>	<i>Rp</i>
<i>semana 19-22</i>	167	1196/1336	89,52	1268/1336	94,91	$p < 0,0001$	1,06
<i>semana 24-27</i>	116	866/928	93,31	893/928	96,22	$p < 0,01$	1,03
<i>semana 28-32</i>	122	912/976	93,44	957/976	98,05	$p < 0,0001$	1,05

En relación con este análisis de **cortes** cerebrales, al llevar a cabo un análisis pormenorizado observamos unos resultados con índices de visualización altos (superiores al 90% en la Eco 3D y 84% en la Eco 2D) excepto para cortes parasagitales. En estos últimos y en los sagitales, es donde encontramos diferencias de visualización estadísticamente significativas o casi significativas. En todo caso, los porcentajes de visualización aumentaron con la edad gestacional, lo que queda detallado en la Tabla XVIII.

Tabla XVIII. Comparación de cortes visibles de manera satisfactoria mediante Eco 2D y 3D (individualmente)

	Cortes 2D	n visibles 2D	%	n visibles 3D	%	Signif. X2	Rp
sem. 19-22 (n: 167)	Axial Transventricular	167	100	167	100		
	Axial transtalámico	167	100	167	100		
	Axial Transcerebelar	167	100	166	99		
	Coronal transfrontal	147	88	161	96	p<0,01	1,09
	Coronal transtalámico	162	97	158	95		
	Coronal transcerebelar	157	94	163	98		
	Sagital	156	93	163	98	p=0,06 (c.s.)	1,04
	Parasagital	73	44	123	74	p<<0,0001	1,68
sem. 24-27 (n: 116)	Axial Transventricular	116	100	116	100		
	Axial transtalámico	116	100	116	100		
	Axial Transcerebelar	116	100	116	100		
	Coronal transfrontal	103	89	110	95		
	Coronal transtalámico	112	97	112	97		
	Coronal transcerebelar	111	96	116	100		
	Sagital	99	85	105	91	p=0,05	
	Parasagital	93	80	102	88	p>0,05	
sem. 28-32 (n:122)	Axial Transventricular	122	100	122	100		
	Axial transtalámico	122	100	122	100		
	Axial Transcerebelar	122	100	122	100		
	Coronal transfrontal	103	84	114	93		
	Coronal transtalámico	116	95	118	97		
	Coronal transcerebelar	119	98	120	98		
	Sagital	104	85	120	98	p<<0,0001	1,15
	Parasagital	104	85	119	98	p<0,001	1,14

Con respecto al análisis de **estructuras** cerebrales observadas de manera adecuada de forma global (suma de todas las estructuras), los resultados obtenidos muestran que la Eco 3D ha ofrecido una diferencia significativa en términos de visibilidad de estructuras cerebrales en relación con la Eco 2D (mayor porcentaje de visualización), con un modelo explicativo con Rps entre 1,04 y 1,2 (p<0,01) (Tabla XIX).

Tabla XIX. Comparación de estructuras visibles de manera satisfactoria mediante Eco 2D y 3D (suma de todas las estructuras)

Edad gestacional	Nº casos	n	Porcentaje 2D	N	Porcentaje 3D	Signif. X2	Rp
semana 19-22	167	680/1002	67,80	820/1002	81,80	p<<0,0001	1,2
semana 24-27	116	640/696	91,90	667/696	95,80	p<0,01	1,04
semana 28-32	122	684/732	93,44	716/732	97,81	p<<0,0001	1,04

Al hacer un análisis detallado por **estructuras**, encontramos que las diferencias se concentraban en la cisura calcarina y el surco cingulado, con razón de proporciones entre 1,08 y 4,2, dependiendo de la edad gestacional (Tabla XX). Este hallazgo da valor a los planos sagitales obtenidos en la Eco 3D, necesarios para la valoración, por ejemplo, del surco cingulado.

Tabla XX. Comparación de estructuras visibles de manera satisfactoria mediante Eco 2D y 3D por diferentes edades gestacionales. Se muestra la significación estadística mediante el test X² y la razón de proporciones (Rp).

	Estructuras	Sem 19-22		Sem 24-27		Sem 28-32	
		n visibles	Porcentaje	n visibles	Porcentaje	n visibles	Porcentaje
Sem 19-22 (n:167)	CIH (Cisura interhemisférica)	167	100	167	100		
	Hipocampo	121	72	130	78	p>0,05 (ns)	
	Cisura lateral (Silvio)	166	99	167	100		
	Cisura parieto-occipital (CPO)	159	95	158	95		
	Cisura calcarina	47	28	114	68	p<<0,0001	2,42
	Surco cingulado	20	12	84	50	p<<0,0001	4,2
Sem 24-27 (n:116)	CIH (Cisura interhemisférica)	116	100	116	100		
	Hipocampo	98	84	105	91	p>0,05 (ns)	
	Cisura lateral (Silvio)	116	100	115	99		
	Cisura parieto-occipital (CPO)	114	98	112	97		
	Cisura calcarina	90	78	111	96	p<<0,0001	1,23
	Surco cingulado	106	91	108	93	p>0,05 (ns)	
Sem 28-32 (n:122)	CIH (Cisura interhemisférica)	122	100	122	100		
	Hipocampo	103	84	111	91	p>0,05 (ns)	
	Cisura lateral (Silvio)	122	100	122	100		
	Cisura parieto-occipital (CPO)	122	100	122	100		
	Cisura calcarina	111	91	120	98	p<0,05	1,08
	Surco cingulado	104	85	119	98	p<<0,0001	1,14

Asimismo, se analizó la asociación entre los datos obtenidos por medio de la eco 3D multiplanar y Omniview aplicando el test X² de Pearson, con el fin de comprobar la utilidad

de esta última técnica para obtener cortes con buena visualización. El resultado mostró que la visualización de cortes cerebrales obtenidos por medio de Omniview fue de calidad similar a los obtenidos mediante Eco 3D multiplanar.

6.3 Comparación del porcentaje de estructuras que se pueden medir en ecografía 2D y 3D

Para comprobar si la Eco 3D permite mayor visualización de estructuras que la Eco 2D, o lo contrario, comparamos los porcentajes de estructuras medidas por nosotros con cada una de estas técnicas. Para ello seleccionamos dos estructuras de la línea media (cuerpo calloso y vermis). Se eligieron estas estructuras pues el plano mediosagital es inicialmente el más difícil de obtener en el estudio bidimensional. Observamos que en Eco 3D se consiguió un mayor número de mediciones de esas estructuras que en la Eco 2D. Esta diferencia fue estadísticamente significativa excepto en el bloque de semanas 24-27 (Tabla XXI).

Tabla XXI. Comparación de estructuras medibles de la línea media (CC y vermis) entre ecografía 2D y 3D. Se muestra la significación mediante el test χ^2 y la R_p

	<i>Estructura</i>	<i>Significación χ^2</i>	<i>p</i>	<i>Rp</i>
<i>Semana 19-22 (n:167)</i>	<i>CC 2D/3D</i>	<i>6,48</i>	<i>0,01</i>	<i>1,057</i>
	<i>Vermis 2D/3D</i>	<i>4,77</i>	<i>0,02</i>	<i>1,051</i>
<i>Semana 24-27 (n:116)</i>	<i>CC 2D/3D</i>	<i>1,46</i>	<i>>0,05</i>	
	<i>Vermis 2D/3D</i>	<i>1,93</i>	<i>>0,05</i>	
<i>Semana 28-32 (n:122)</i>	<i>CC 2D/3D</i>	<i>6,68</i>	<i><0,01</i>	<i>1,09</i>

7 Objetivación de la influencia de ciertos parámetros biométricos y antropométricos en la calidad de la ecografía 3D

Se valoró si los parámetros edad gestacional, IMC y localización anterior o no de la placenta tenían influencia en la calidad de la Eco 3D.

7.1 Valoración de la influencia de la edad gestacional en la calidad de la ecografía 3D (visibilidad de cortes y estructuras cerebrales)

Para evaluar si la edad gestacional influía en la calidad de la Eco 3D (reflejada en la visibilidad de cortes y estructuras), se aplicó el test X^2 de Pearson y se calculó la razón de proporciones (Rp). Resultó que la edad gestacional no influyó significativamente (Rp:1,01; $p>0,05$) en la correcta visualización de cortes cerebrales (94,91% en el primer bloque de edad gestacional y 98,05% en el bloque de semanas 28-32). Sin embargo, la edad gestacional sí influyó significativamente en la visualización global de estructuras cerebrales (Rp:1,17; $p<0,0001$) (81,8% vs 97,81%) (Anexo, Tablas XII-XIII).

Al llevar a cabo el estudio detallado por elementos individuales, observamos que casi todas las diferencias se concentraron en estructuras de la fosa posterior y tronco del encéfalo. Ahí encontramos diferencias significativas en relación con el incremento de la edad gestacional (Tabla XXII).

Tabla XXII. Evaluación de visualización de estructuras visibles de manera satisfactoria en ecografía 3D según la edad gestacional. Se muestra la significación mediante el test X^2 y la Rp

	sem. 19-22 (n=167)	sem. 24-27 (n=116)	sem 28-32 (n=122)	Signif. X^2	Rp
Estructura	<i>n</i> visibles (%)	<i>n</i> visibles (%)	<i>n</i> visibles (%)		
CIH (cisura interhemisférica)	167 (100%)	116 (100%)	122 (100%)		
Hipocampo	130 (78%)	105 (91%)	111 (91%)		
Cisura lateral (Silvio)	167 (100%)	115 (99%)	122 (100%)		
CPO (Cisura parieto-occipital)	158 (95%)	112 (97%)	122 (100%)		
CCalc (Cisura calcarina)	114 (68%)	111 (96%)	120 (98%)	$p<<0,0001$	1,4
CC (Cuerpo calloso)	163 (98%)	112 (97%)	120 (98%)		
Surco cingulado	84 (50%)	108 (93%)	119 (98%)	$p<<0,0001$	1,4
Cisterna magna	166 (99%)	116 (100%)	122 (100%)		
Vermis	164 (98%)	110 (95%)	118 (97%)		
IV ventrículo	161 (96%)	110 (95%)	122 (100%)		
Fisura primaria (cerebelo)	117 (70%)	110 (95%)	117 (96%)	$p<<0,0001$	1,35
Tentorio	159 (95%)	112 (97%)	117 (96%)		
Tronco del encéfalo	99 (59%)	111 (96%)	121 (99%)	$p<<0,0001$	1,61
Fastigio	127 (76%)	110 (95%)	118 (97%)	$p<<0,0001$	1,24
Cisterna ambiens	107 (64%)	109 (94%)	118 (97%)	$p<<0,0001$	1,46
Cavum vergae	58 (35%)	19 (16%)	13 (11%)		
Tálamo	167 (100%)	116 (100%)	122 (100%)		
CSP	167 (100%)	116 (100%)	122 (100%)		
Ínsula	165 (99%)	116 (100%)	122 (100%)		
Fórnices	167 (100%)	114 (98%)	122 (100%)		
III ventrículo	167 (100%)	109 (94%)	122 (100%)		

<i>Tela coroidea del III v</i>	167 (100%)	104 (98%)	122 (100%)		
<i>Médula</i>	128 (67%)	111 (96%)	119 (98%)	$p < 0,0001$	1,24
<i>Puente</i>	124 (74%)	111 (96%)	120 (98%)	$p < 0,0001$	1,28
<i>Lámina cuadrigémina</i>	155 (93%)	114 (98%)	122 (100%)		
<i>Cisterna cuadrigémina</i>	121 (72%)	107 (92%)	120 (98%)		
<i>Cuerno temporal</i>	144 (86%)	107 (92%)	120 (98%)	$p > 0,05$	1,07
<i>Tejido periventricular ecogénico</i>	155 (93%)	116 (100%)	120 (98%)	$P < 0,0001$	1,14
<i>Surco central</i>			116 (95%)		
<i>Surco temporal superior</i>			112 (92%)		
<i>Surco precentral</i>			95 (78%)		
<i>Surco postcentral</i>			94 (70%)		

Los resultados fueron consistentes entre sí pues la visualización fue mejor cuanto mayor fue la edad gestacional, con significación estadística tanto en el análisis individual de visualización de estructuras semana a semana como en el análisis global con todas las estructuras. La Rp refleja la magnitud de esa relación (de su influencia).

7.2 Valoración de la influencia de la localización de la placenta en la calidad de la ecografía 3D

La localización de la placenta anterior sitúa al feto en un lugar más alejado de la sonda de ultrasonidos, por lo que era esperable que la imagen con esta localización fuese de menor calidad y ello condujera a unos menores índices de visualización. Para analizar esta asociación, se aplicó el test X^2 de Pearson. Los resultados mostraron diferencias entre los porcentajes de visualización del global de las estructuras, pero dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas (rangos entre 77,32 y 95,04% de visualización) (Anexo, Tablas XIV-XV).

7.3 Valoración de la influencia del IMC en la calidad de la ecografía 3D

Un IMC más alto sitúa también al feto en un lugar más alejado de la sonda de ultrasonidos, por lo que sería esperable que la imagen fuese de menor calidad y ello condujera a unos menores índices de visualización. La intensidad de la asociación entre el IMC y la visibilidad de estructuras cerebrales (suma de todas) se analizó calculando el coeficiente de correlación de Pearson utilizando el IMC como variable independiente. Ello dió resultados con significación estadística en los bloques de edad gestacional entre 24-27 y entre 28-32

semanas, pero no en el de 19-22 semanas (semana 19-22 (R: 0,006; p: 0,940); semana 24-27 (R: -0,256; p: 0,006); semana 28-32 (R: -0,213; p: 0,018).

Se aportan a continuación los diagramas de puntos y modelos lineales correspondientes a la edad gestacional, con los valores del coeficiente de Pearson (r) (Fig. 128), y el diagrama de puntos con su correspondiente línea de regresión para el bloque de 19-22 semanas (Fig. 129).

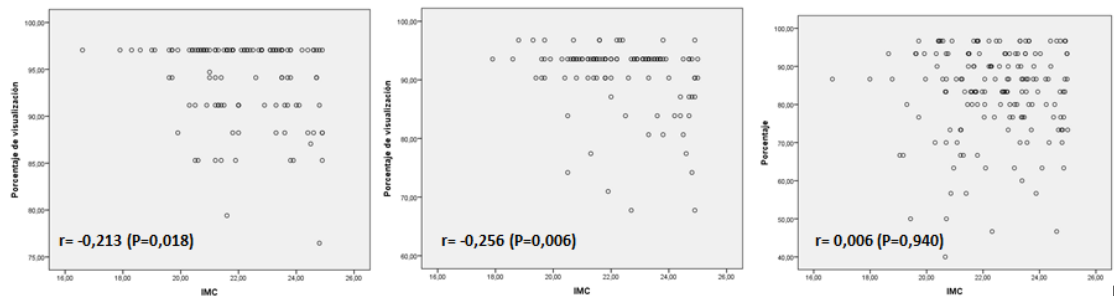


Fig. 128. Diagrama de dispersión (puntos) de la correlación entre IMC y porcentaje de visualización de estructuras cerebrales en los tres bloques de edad gestacional (izquierda, sem. 28-32; centro, sem. 24-27; derecha, sem. 19-22). r=coef. de correlación de Pearson.

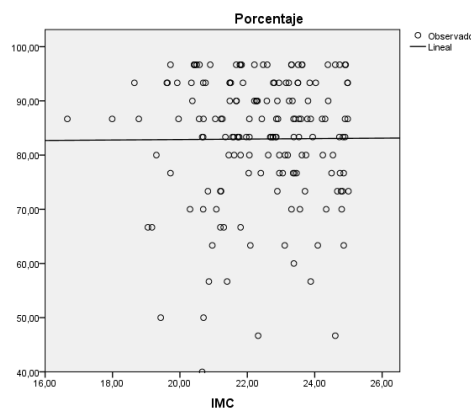


Fig. 129. Diagrama de dispersión (puntos) de la correlación entre IMC y porcentaje de visualización de estructuras cerebrales en el bloque de semanas 19-22, con su correspondiente línea de regresión.

8 Comprobación de la variabilidad intraobservador al realizar la ecografía 3D en dos momentos diferentes

Con el fin de conocer si había variabilidad intraoperador en la práctica de la Eco 3D, se seleccionaron aleatoriamente 20 casos del bloque de semanas 24-27 y se volvieron a

analizar sus datos. Se analizaron variables cuantitativas (biometrías) y cualitativas (porcentajes de visualización).

8.1 Comprobación de la variabilidad intraobservador en la valoración cuantitativa de biometrías cerebrales en ecografía 3D

Para valorar los datos cuantitativos (biometrías de estructuras cerebrales), se aplicó el test t de Student para pruebas emparejadas y el análisis de la regresión lineal entre las medidas. Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$ en todas las biometrías). Dicho de otra forma, hubo un elevado grado de acuerdo entre las mediciones pareadas de ambas medidas cuando se realizan por el mismo ecografista en dos momentos diferentes. La Tabla XXIII muestra la media de las diferencias entre medidas, el 95% de IC y el valor de la t de Student.

Tabla XXIII. Media de las diferencias entre medidas 3D emparejadas. Prueba t de Student de muestras emparejadas

	Diferencias emparejadas		Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación estándar		Inferior	Superior			
DBP1 / DBP2	,05500	,33947	,07591	-,10387	,21387	,725	19	,478
DCEREBI / DCEREB2	-,00500	,09445	,02112	-,04920	,03920	-,237	19	,815
ATRI01 / ATRIO2	-,00500	,09987	,02233	-,05174	,04174	-,224	19	,825
CMAGNA1 / CMAGNA2	-,02000	,17652	,03947	-,10261	,06261	-,507	19	,618
LMINSULA1 / LMINSULA2	-,02000	,13611	,03044	-,08370	,04370	-,657	19	,519
LCC1 / LCC2	-,56667	2,43673	,57434	-1,77842	,64509	-,987	17	,338
VERMIS1 / VERMIS2	-,00556	,16618	,03917	-,08819	,07708	-,142	17	,889
SPB1 / SPB2	-,02500	,12513	,02798	-,08356	,03356	-,893	19	,383
CSP1 / CSP2	-,04000	,10463	,02340	-,08897	,00897	-1,710	19	,104

En las columnas de la izquierda se muestran las variables emparejadas, medidas en dos ocasiones (1 y 2): DBP, DCereb, atrio, CMagna, LM-Ínsula, LCC, vemis, SPB y CSP.

La Figura 130 muestra la regresión lineal y el valor del coeficiente de correlación para todas las variables utilizadas en el análisis de Bland-Altman, realizado para reforzar el análisis de reproducibilidad. Los resultados mostraron que las diferencias entre las biometrías obtenidas por Eco 3D en dos momentos diferentes por el mismo operador no fueron estadísticamente significativas en ninguna de las variables.

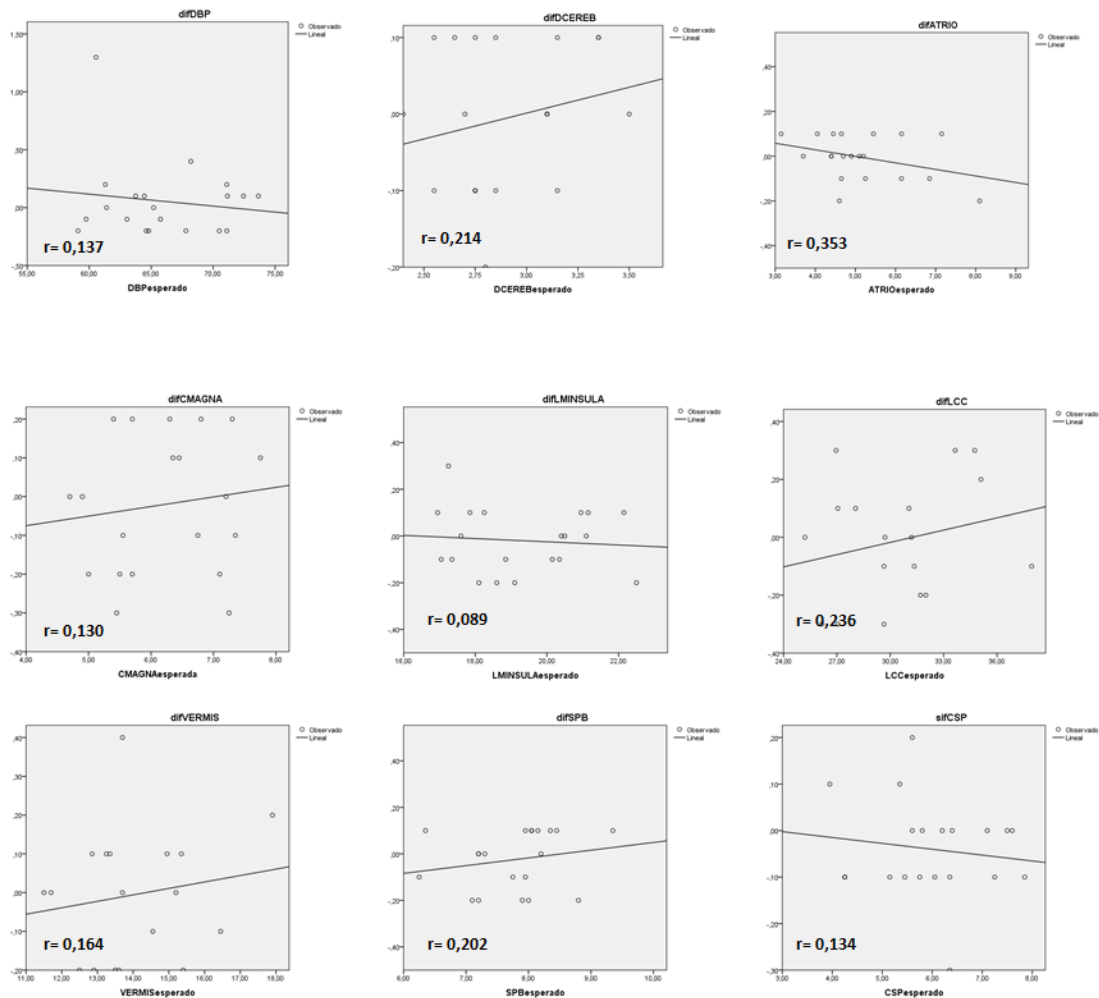


Fig. 130. Gráfico de las medias de las diferencias entre las mediciones pareadas de las diferentes biometrías (DBP, DCereb, atrio, CMagna, LM-Ínsula, LCC, Vermis, SPB, CSP), realizadas por el mismo operador en dos momentos diferentes ($p > 0,05$ en todos los casos). Se muestra el coeficiente de correlación de Pearson (r).

8.2 Comprobación de la variabilidad intraobservador en la valoración cualitativa de cortes y estructuras cerebrales en ecografía 3D (visualización de cortes y estructuras cerebrales)

Los resultados mostraron una buena o muy buena concordancia entre las observaciones de las mismas estructuras cerebrales en dos diferentes revisiones. Esto fue apreciado por el estadístico kappa de Cohen, que ofreció coeficientes superiores a 0,6 (0,61-0,80: buena concordancia; 0,81-1,00: muy buena concordancia). Los resultados se muestran en la Tabla XXIV.

Tabla XXIV. Tasas de visualización adecuada y coeficiente kappa de Cohen de acuerdo intraobservador para diferentes estructuras cerebrales en Eco 3D. La concordancia es total si la kappa no se muestra.

Estructura	Revisión 1	Revisión 2	Kappa	Error	Signif.
CIH	100	100			
HIPOCAMPO	90	95	0,773	0,216	0
SILVIO	100	100			
CPO	95	95			
C. CALCARINA	95	90	0,643	0,325	0,002
CINGULADO	100	100			
CIST MAGNA	100	100			
VERMIS	100	100			
4V	95	95			
FISURA					
PRIMARIA	95	95			
TENTORIO	95	100			
TRONCO	100	100			
FASTIGIO	95	90	0,643	0,325	0,002
CISTERNA					
AMBIENS	95	90	0,643	0,325	0,002
C. CALLOSO	100	100			
CAVUM					
VERGAE	20	20			
TALAMO	100	100			
CSP	100	100			
INSULA	100	100			
FÓRNIX	100	100			
III V	100	100			
TELA					
COROIDEA III					
V	100	100			
MÉDULA	95	90	0,643	0,325	0,002
PUENTE	95	95			
L. CUADRIG. CIST.	95	95			
CUADRIG. CUERNO	85	90	0,773	0,216	0
TEMPORAL	90	85	0,773	0,216	0
TEJIDO					
PERIV. ECOGÉNICO	100	100			

Respecto de la visibilidad de los cortes cerebrales en dos revisiones distintas, también obtuvimos los coeficientes kappa de Cohen con resultados que se muestran en la Tabla XXV. Hubo una buena concordancia entre los cortes observados en los dos exámenes, pero este

acuerdo no pudo probarse de la misma manera que lo fueron las estructuras cerebrales debido a la naturaleza intrínseca de la muestra.

Tabla XXV. Tasas de visualización adecuada y coeficiente Kappa de Cohen de acuerdo intraobservador para los diferentes planos de corte cerebral en ecografía 3D. (TV:transventricular; TT:transtalámico; TCB:transcerebelar; TF:transfrontal)

Corte	Revisión 1	Revisión 2	Kappa	SD
AXIAL TV	100	100	1	
AXIAL TT	100	100	1	
AXIAL TCB	100	100	1	
CORONAL TF	90	95	-0,071	0,732
CORONAL TT	95	90	-0,071	0,732
CORONAL TCB	95	100	0	
SAGITAL	85	90	-0,136	0,531
PARASAGITAL	85	90	0,318	0,144

9 Comprobación de la utilidad de la valoración cuantitativa de ciertas estructuras en relación a la edad gestacional

En este capítulo de resultados, se han ofrecido previamente los obtenidos por el análisis de la relación entre las medidas de ciertas estructuras del cerebro fetal y la edad gestacional (Figs. 110-127 y Tablas IX y X). Para profundizar en el análisis, estudiamos ciertas medidas (DCereb, LM-Ínsula, LCC y cisterna magna) con el fin de objetivar su aplicabilidad como marcadores del desarrollo neuroanatómico normal. Las D Cereb, LM-Ínsula, y LCC nos habían mostrado un crecimiento con asociación moderada-fuerte con la edad gestacional, no así el tamaño de la cisterna magna.

9.1 Valoración cuantitativa de ciertas estructuras cerebrales (distancia LMÍnsula/Cisterna Magna/Longitud del cuerpo caloso/Diámetro Cerebelar) con el DBP como marcador de edad gestacional.

En primer lugar, se analizaron las relaciones de las cuatro biometrías tomando el DBP como marcador fundamental del desarrollo y crecimiento de la cabeza y el cerebro fetal. Al analizar los resultados de las correlaciones entre las citadas medidas en Eco 2D, encontramos una correlación significativa entre la LM-Ínsula, el D Cereb y la LCC y el DBP, con una asociación más fuerte entre las dos primeras. Esto concordaba además con el hallazgo de una mayor correlación en la distancia LM-Ínsula y D Cereb que en la LCC con la edad gestacional. En la Tabla XXVI y Figuras 131-133, a continuación, se muestran las

correlaciones entre las biometrías citadas y el DBP en los diferentes bloques de edad gestacional. Este análisis no se hizo para las biometrías resultantes de las Ecos 3D puesto que el resultado hubiera sido lógicamente similar al obtenido de las Ecos 2D.

Tabla XXVI. Correlación entre las biometrías LM-Ínsula, cisterna magna, LCC y D· Cereb y el DBP. Se muestra el coeficiente de correlación de Pearson (R), el de determinación lineal (R²) y el nivel de significación estadística.

Correlación	Sem. 28-32 (n=122)			Sem. 24-27 (n=116)			Sem. 19-22 (n=167)		
	R	R ²	p	R	R ²	p	R	R ²	p
LMÍnsula/DBP	0,567	0,321	<0,001	0,746	0,556	<0,001	0,540	0,293	<0,001
C· Magna/DBP	0,026	0,000	0,778	0,109	0,011	0,245	0,226	0,051	0,778
LCC/DBP	0,333	0,111	<0,001	0,516	0,266	<0,001	0,518	0,268	<0,001
D· Cereb/DBP	0,585	0,342	<0,001	0,721	0,520	<0,001	0,742	0,550	<0,001

Variable dependiente: DBP 2D

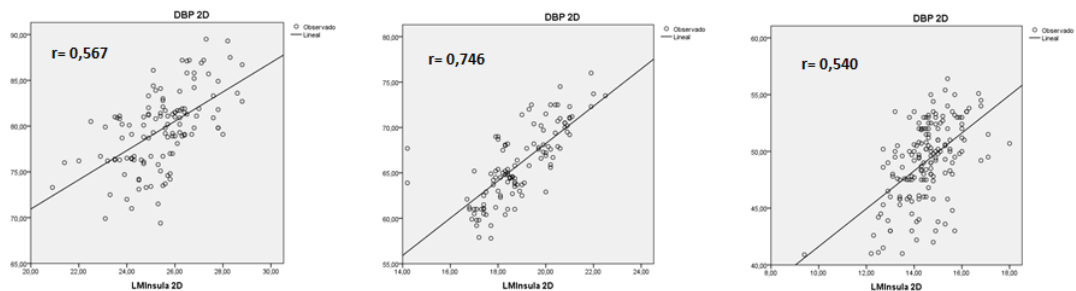


Fig. 131. Regresión lineal de las medidas LMÍnsula/DBP en los tres bloques de edad gestacional, con la r (coeficiente de Pearson). A la izquierda, gráfico de semana 28-32, en el centro, semanas 24-27 y a la derecha, 19-22 semanas.

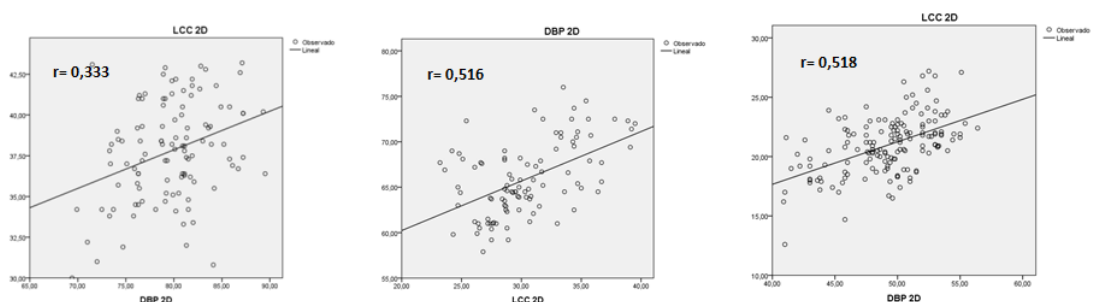


Fig. 132. Regresión lineal de las medidas LCC/DBP en los tres bloques de edad gestacional, con la r (coeficiente de Pearson). A la izquierda, gráfico de semana 28-32, en el centro, semanas 24-27 y a la derecha, 19-22 semanas.

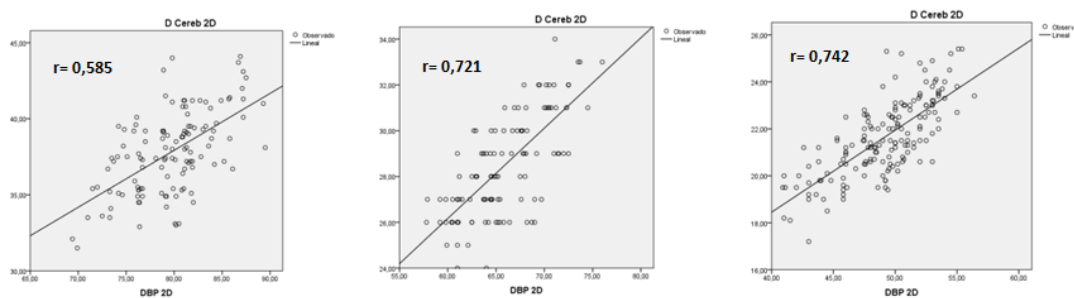


Fig. 133. Regresión lineal de las medidas D Cerebral/DBP en los tres bloques de edad gestacional, con la r (coeficiente de Pearson). A la izquierda, gráfico de semana 28-32, en el centro, semanas 24-27 y a la derecha, 19-22 semanas.

9.2 Relación de la valoración cuantitativa de la distancia LM-Ínsula con el atrio ventricular

Para estudiar la relación entre la distancia LM-Ínsula y el atrio ventricular, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson (R) y el de determinación lineal (R^2). No hubo asociación con significación estadística en esta relación (Tabla XXVII). Este resultado nos parece muy relevante, pues sabemos que la medida del ventrículo lateral es una medida utilizada y recomendada por la ISUOG para evaluar el desarrollo del cerebro (ISUOG, 2007). *A priori*, parecería lógico que a lo largo de la edad gestacional hubiera una correlación inversa entre la anchura de la corteza cerebral y la medida del ventrículo. Correlación que nosotros no encontramos.

Tabla XXVII. Correlación de la valoración cuantitativa de la distancia LM-Ínsula con el atrio ventricular. Se muestra el coeficiente de correlación de Pearson (R), el de determinación lineal (R^2) y el nivel de significación estadística (p).

Correlación	Sem. 28-32 (n=122)			Sem. 24-27 (n=116)			Sem. 19-22 (n=167)		
	R	R^2	p	R	R^2	p	R	R^2	p
LMÍnsula/ Atrio ventricular	0,030	0,173	0,740	-0,047	-0,216	0,616	-0,072	-0,268	0,358

9.3 Valoración cuantitativa del resto de biometrías cerebrales con respecto de la distancia LM-Ínsula para averiguar cuál tiene mayor relación con esta última.

A continuación, se valoró la distancia LM-Ínsula como indicador o “marcador” del desarrollo anatómico normal del cerebro fetal. Para ello, en cada edad gestacional se examinó la asociación de esa medida con otras biometrías del SNC fetal mediante el estudio de correlación de Pearson: enfrentada la LM-Ínsula a las biometrías D Cereb, LCC, vermis y SPB, aparecieron diferencias significativas ($p < 0,001$), con asociación moderada-fuerte, mientras que frente a la C Magna, atrio y CSP no hubo asociación. Las Figs. 134-140 muestran el gráfico de regresión con el modelo para cada biometría en los tres bloques de edad gestacional.

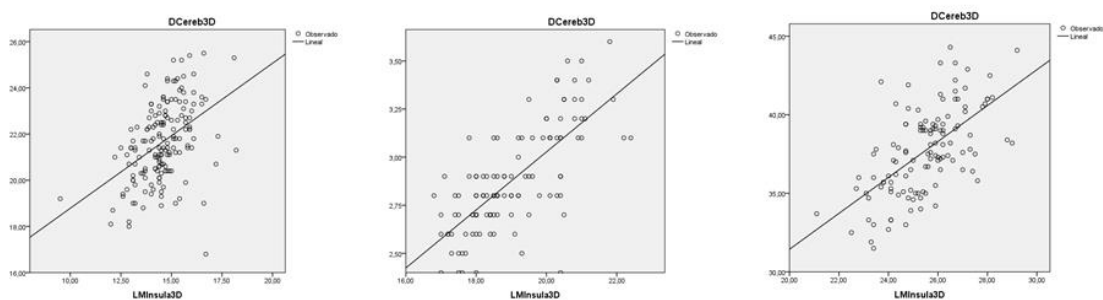


Fig. 134. Análisis de la regresión de la distancia LM-Ínsula y el diámetro cerebelar en los tres bloques de edad gestacional. A la izquierda, gráfico de semana 28-32, en el centro, semanas 24-27 y a la derecha, 19-22 semanas.

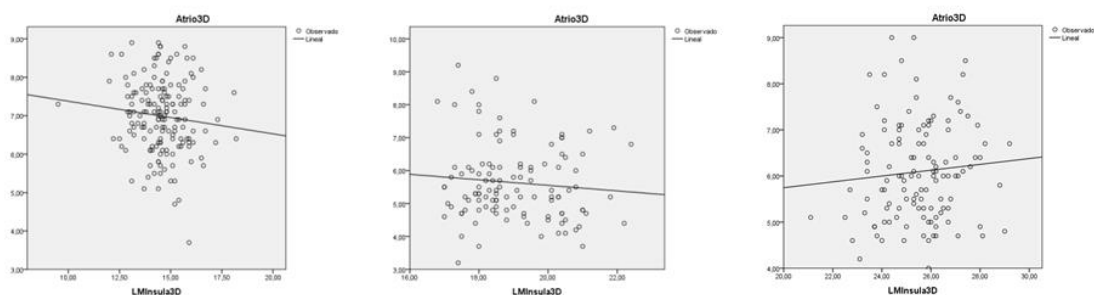


Fig. 135. Análisis de la regresión de la distancia LM-Ínsula y el atrio ventricular en los tres bloques de edad gestacional. A la izquierda, gráfico de semana 28-32, en el centro, semanas 24-27 y a la derecha, 19-22 semanas.

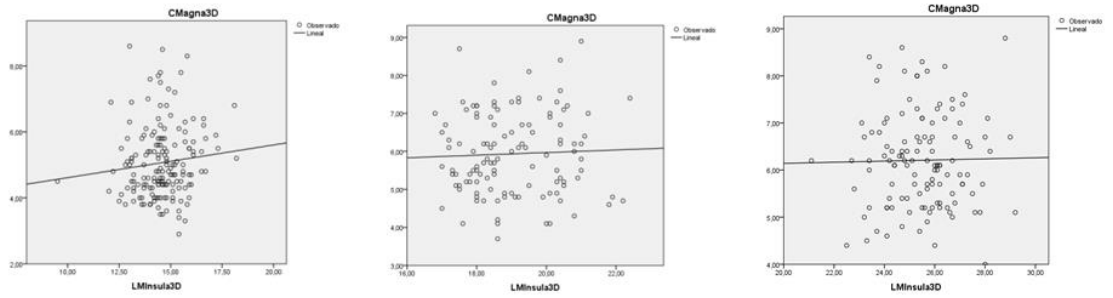


Fig. 136. Análisis de la regresión de la distancia LM-Ínsula y la cisterna magna en los tres bloques de edad gestacional. A la izquierda, gráfico de semana 28-32, en el centro, semanas 24-27 y a la derecha, 19-22 semanas.

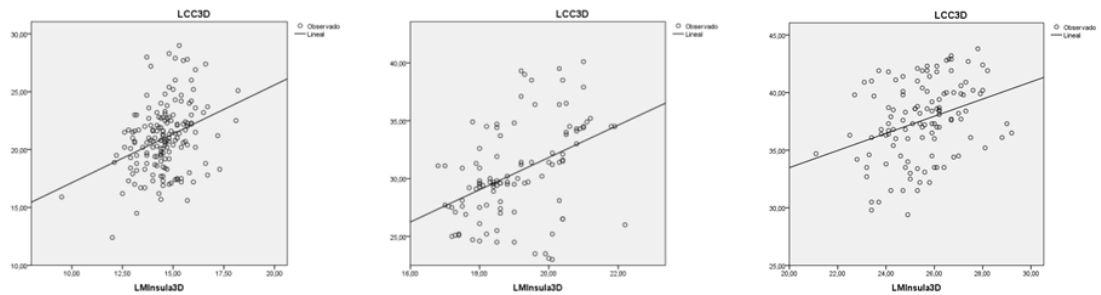


Fig. 137. Análisis de la regresión de la distancia LM-Ínsula y la longitud del cuerpo calloso en los tres bloques de edad gestacional. A la izquierda, gráfico de semana 28-32, en el centro, semanas 24-27 y a la derecha, 19-22 semanas.

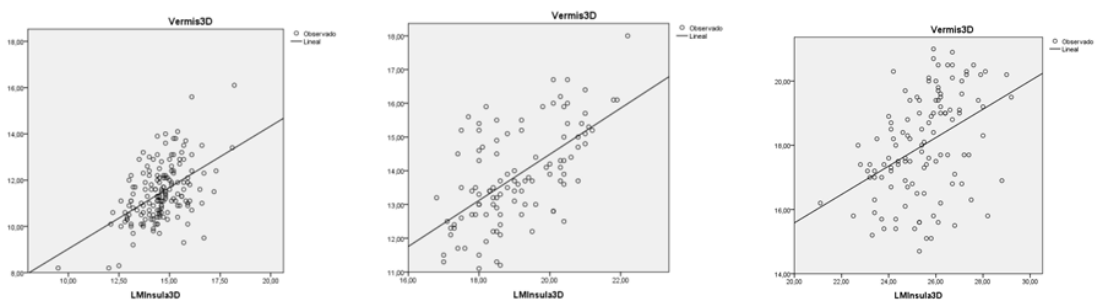


Fig. 138. Análisis de la regresión de la distancia LM-Ínsula y el vermis en los tres bloques de edad gestacional. A la izquierda, gráfico de semana 28-32, en el centro, semanas 24-27 y a la derecha, 19-22 semanas.

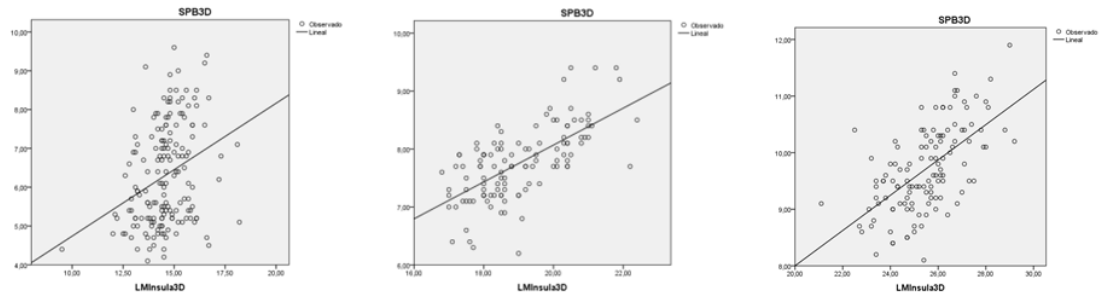


Fig. 139. Análisis de la regresión de la distancia LM-Ínsula y la distancia Silvio-parietal en los tres bloques de edad gestacional. A la izquierda, gráfico de semana 28-32, en el centro, semanas 24-27 y a la derecha, 19-22 semanas.

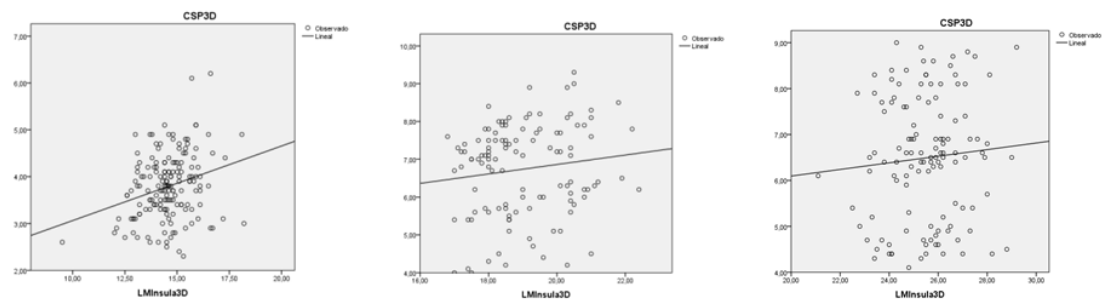


Fig. 140. Análisis de la regresión de la distancia LM-Ínsula y el CSP en los tres bloques de edad gestacional. A la izquierda, gráfico de semana 28-32, en el centro, semanas 24-27 y a la derecha, 19-22 semanas.

10 Establecimiento de un mapa cronológico del desarrollo del cerebro fetal

Los resultados del análisis muestran la evolución y desarrollo cronológico de visualización de estructuras cerebrales fetales durante el II y III trimestre.

10.1 Evaluación de la aparición de la visualización de las estructuras cerebrales fetales con el crecimiento de la edad gestacional fetal

Todas las estructuras estudiadas se vieron en la semana 19 por primera vez (excepto los surcos de la convexidad).

Las estructuras CIH, CL, CPO, CC, CSP, fórnices, ínsula, tálamos, III ventrículo, tela coroidea del III ventrículo, IV ventrículo, vermis, cisterna magna y tentorio mostraron cifras de visualización superiores al 95% desde la semana 19, mientras que para la cisura calcarina y estructuras de la parte posterior del cerebro como el fastigio, la fisura primaria del cerebelo,

el tronco del encéfalo, médula, puente y la lámina cuadrigémina, hubo que esperar hasta las semanas 24-27 para conseguir visualizaciones en ese porcentaje. Finalmente, hay estructuras para las que fue preciso esperar hasta la semana 28-30 para verlas de forma “obligatoria” (más del 95% de las veces): surco cingulado, cisternas ambiens y cuadrigémina, surcos de la convexidad e hipocampo. Sin embargo, esta última estructura, que es posible verla en cortes axiales, coronales y parasagiales, como un complejo hipocampo-fórnices (Gindes et al., 2011), tuvo porcentajes de visualización mayores del 75% ya en la semana 19-22 y del 91,3% en la 24.

Destaca en el análisis que, en la semana 28-29, los índices fueron del 100% o muy cercanos a esta cifra para todas las estructuras evaluadas, acreditando esta época de la gestación (semanas 28-30) como la ideal para un estudio neurosonográfico avanzado. Todos estos resultados se muestran en la Tabla XXVIII y la Fig. 141 (representación gráfica).

Tabla XXVIII. Cronología de aparición de estructuras cerebrales en ecografía.
En negrita, estructuras cuya visualización se ha valorado en Eco 2D y 3D. El resto, sólo en Eco 3D. Entre paréntesis, la edad gestacional de primera visualización en 2D.

<i>Estructura</i>	<i>Primera vez que se ve</i>	<i>Edad a la que se ven >75%</i>	<i>Edad a la que se ven >95%</i>
CIH (cisura interhemisférica)	19	I	I
Cisura lateral (Silvio)	19	I	I
CPO (Cisura parieto-occipital)	19	I	I
CC (Cuerpo caloso)	19	I	I
Hipocampo	19	I	III
CCalc (Cisura calcarina)	19 (20)	II	II
Surco cingulado	19 (20)	II	III
<i>Cisterna magna</i>	19	I	I
<i>Vermis</i>	19	I	I
<i>IV ventrículo</i>	19	I	I
<i>Fisura primaria (cerebelo)</i>	19	II	II
<i>Tentorio</i>	19	I	I
<i>Tronco del encéfalo</i>	19	II	II
<i>Fastigio</i>	19	I	II
<i>Cisterna ambiens</i>	19	II	III
<i>Cavum vergae</i>	19		
<i>Tálamo</i>	19	I	I
<i>CSP</i>	19	I	I
<i>Ínsula</i>	19	I	I
<i>Fórnices</i>	19	I	I
<i>III ventrículo</i>	19	I	I

Tela coroidea del III v	19	I	I
Médula	19	I	II
Puente	19	I	II
Lámina cuadrigémina	19	I	II
Cisterna cuadrigémina	19	II	III
Cuerno temporal	19	I	III
Tejido periventricular ecogénico	19	I	II
Surco central	28	III (95%)	
Surco temporal superior	28	92%	
Surco precentral	28	78%	
Surco postcentral	28	77%	

I, II y III corresponden a los bloques de semana 19-22, 24-27 y 28-32 respectivamente.

Estructura	Semanas de gestación		
	Semana 19-22	Semana 24-27	Semana 28-32
CIH (cisura interhemisférica)	Red		
Cisura lateral (Silvio)	Red		
CPO (Cisura parieto-occipital)	Red		
CC (Cuerpo calloso)	Red		
Hipocampo	Blue	Red	Red
CCalc (Cisura calcarina)		Red	
Surco cingulado		Blue	Red
Cisterna magna	Red	Red	Red
Vermis	Red	Red	Red
IV ventrículo	Red	Red	Red
Fisura primaria (cerebelo)		Red	
Tentorio	Red	Red	Red
Tronco del encéfalo		Red	Red
Fastigio	Blue	Red	Red
Cisterna ambiens		Blue	Red
Cavum vergae			
Tálamo	Red	Red	Red
CSP	Red	Red	Red
Ínsula	Red	Red	Red
Fórnices	Red	Red	Red
III ventrículo	Red	Red	Red
Tela coroidea del III v	Red	Red	Red
Médula	Blue	Red	Red
Puente	Blue	Red	Red
Lámina cuadrigémina	Blue	Red	Red
Cisterna cuadrigémina		Blue	Red
Cuerno temporal	Blue	Red	Red
Tej. periventric. ecogénico	Blue	Red	Red
Surco central			Red
Surco temporal superior			Blue
Surco precentral			Blue
Surco postcentral			Blue

Fig. 141. Cronología de aparición de estructuras cerebrales en Eco 2D y 3D. En negrita, estructuras cuya visualización se ha valorado en Eco 2D y 3D. En azul, cuando la estructura se vió por encima del 75% de las veces y en rojo si se vió en más de un 95% de las ocasiones. Todas las estructuras se vieron por primera vez en la semana 19, tanto en Eco 2D como 3D, excepto la cisura calcarina y el surco cingulado que, en Eco 2D, no fueron vistos por primera vez hasta la semana 20, y los surcos central, precentral, postcentral y temporal superior, visibles por primera vez en la semana 28.

10.2 Cronología de aparición de surcos, cisuras y estructuras cerebrales

La cronología de aparición de surcos, cisuras y otras estructuras cerebrales se detalla en la Tabla XXIX. Esta Tabla muestra la primera semana de visualización de aquéllas, las semanas en que se las vió en un porcentaje alto (superior al 75%) y cuándo se estima que la visualización de un cisura o estructura es “obligatoria” tras el análisis de nuestros resultados (más del 95% de los casos).

Tabla XXIX. Cronología de aparición de surcos y cisuras (Eco 2D y 3D). Se muestra la semana de primera visualización, la semana en la que se visualizó en más del 75% y más del 95% de los casos. Entre paréntesis (), se muestra la edad de primera visualización en 2D.

Surco/cisura	Semana de primera visualización	Semana de visualización >75%	>95%
CIH (cisura interhemisférica)	19	19	19
Hipocampo	19	20	28*
Cisura lateral (Silvio)	19	19	19
CPO (Cisura parieto-occipital)	19	20	20
CCalc (Cisura calcarina)	19 (20)	22	24
CC (Cuerpo calloso)	19	19	19
Surco cingulado	19 (20)	24	27
Surco central	28	29	30
Surco temporal superior	28	30	30

**En semana 24, la visualización es del 91,7% y en la 25 del 93,3%*

Por su parte, la Tabla XXX, ofrece el porcentaje de visualización de surcos, cisuras y otras estructuras, especificado por edad gestacional. Queremos destacar que, en la semana 28, pudo verse el 100% de las estructuras cerebrales excepto el surco central y temporal superior y que, entre la semana 28 y 30, todas las estructuras cerebrales fueron visibles entre el 90% y 100% de las exploraciones.

Tabla XXX. Porcentaje de casos en que se ven cisuras o surcos u otras estructuras por edad gestacional en ecografía 3D (estudiado por semanas). En rojo, se remarcan los índices de visualización en las semanas 28-29.

Edad gestacional	n	CIH	Silvio	Hipocampo	CPO	C Calcarina	Cingulado	C. calloso	Surco central	Surco temp. superior
19	23	100	100	52,2	73,9	34,8	30,4	100		
20	46	100	100	82,6	97,8	67,4	50	97,8		
21	70	100	100	81,4	97,1	71,4	54,3	95,7		
22	28	100	100	82,1	100	89,3	57,1	100		
24	24	100	100	91,3	100	100	87,5	100		
25	45	100	100	93,3	95,6	93,3	93,3	91,1		
26	23	100	95,7	91,3	95,7	95,7	91,3	100		
27	21	100	100	85,7	95,2	95,2	100	100		
28	5	100	100	100	100	100	100	100	40	20
29	33	100	100	91	100	100	97	97	90,9	81,8
30	27	100	100	89	100	92,6	92,6	96,3	100	100
31	35	100	100	85,7	100	100	100	100	100	100
32	22	100	100	100	100	100	100	100	100	100

□

VI. Discusión

La ecografía es un método diagnóstico ya insustituible en el campo del diagnóstico prenatal. En la actualidad, la normalidad anatómica de un feto viene determinada tras la exploración ecográfica. En nuestro medio se practica un protocolo estandarizado que incluye habitualmente controles ecográficos en el I, II y III trimestres de la gestación. Además, las nuevas tecnologías tridimensionales resultan claramente útiles en el campo del diagnóstico prenatal (Blaas et al., 2000; Merz et al., 2007; Monteagudo & Timor-Tritsch, 2009). La ecografía 3D proporciona ayuda notable y permite solventar ciertas limitaciones de la eco bidimensional (Ong, 2016).

1 Relación de biometrías con la edad gestacional y comparación entre ecografías bi- y tridimensionales

En el presente estudio se han obtenido medidas del cráneo y cerebro fetal mediante ecografías bi- y tridimensionales (2D y 3D), con el fin de evaluar la relación de dichas medidas con la edad gestacional, por un lado, y de evaluar si las medidas obtenidas con cada una de las dos técnicas son reproducibles y comparables con las de la otra, por otro. Para que la valoración fuese representativa, se ha incluido en el estudio un número alto de biometrías de un gran número de estructuras craneoencefálicas: diámetro biparietal (DBP), cavum del septum pellucidum (CSP), atrio ventricular, diámetro cerebelar transverso (D Cereb), vermis, cisterna magna, cuerpo calloso (CC) y distancia línea media-ínsula (LM-Ínsula) y distancia Silvio-hueso parietal (SPB).

El diagnóstico prenatal debe preservar un cuidado exquisito en la atención a la paciente obstétrica. Muchas de las medidas empleadas en neuroecografía, no sólo el DBP o la CCef, permiten obtener conclusiones importantes acerca del desarrollo del encéfalo fetal y la edad gestacional del feto, especialmente durante la primera mitad del embarazo. Pasaremos a discutir nuestros hallazgos para cada una de estas medidas.

1.1 Diámetro biparietal (DBP)

El DBP es uno de los primeros parámetros ecográficos usados para estudiar la edad gestacional (Campbell, 1968; Sabbhaga et al., 1974). Es un método útil para predecir dicha

edad, aunque pierde un poco de su potencia a medida que progresa la gestación (Hadlock et al., 1984). Esto último puede deberse a errores técnicos en la imagen, a la forma de la cabeza del feto, a diferencias fisiológicas en el tamaño de la cabeza o a situaciones como la falta de líquido amniótico o la presentación fetal de nalgas o cefálica (Wolfson et al., 1983; O'Keefe et al., 1985; Gray et al., 1989). Con la técnica y la metodología empleadas en nuestro estudio, el DBP guardó una correlación lineal con la edad gestacional, con asociación fuerte representada por coeficientes de determinación lineal (R^2) de 0,832, 0,778, 0,466, 0,813, 0,762 y 0,466 ($p < 0,0001$) para Eco 2D y 3D en los diferentes bloques de edad gestacional (Tablas IX y X; Figs. 110 y 119).

1.2 Cavum septum pellucidum (CSP)

El CSP es una cavidad cerrada del cerebro, localizada entre las dos hojas del septum pellucidum, que separan los ventrículos laterales. El septum pellucidum se extiende hacia abajo entre la parte anterior, la rodilla, y el rostrum del cuerpo calloso hasta la superficie superior de los fórnices. Se desarrolla desde la semana 12 para alcanzar una forma como la adulta hacia la semana 17 de gestación (Jou et al., 1998; Viñals et al., 2015).

Sabemos que un CSP ancho (mayor de 10 mm) y la persistencia de un CSP más allá de la infancia, son marcadores significativos de disfunción cerebral, con un riesgo aumentado de retraso mental, retraso del desarrollo y alteraciones neuropsiquiátricas (Delisi et al., 1993; Schaefer et al., 1994; Bodensteiner et al., 1998). Estos datos reflejan que la estructura del cerebro es tan compleja que incluso cambios sutiles pueden estar asociados con una disfunción neuropsiquiátrica. De todas formas, la significación clínica de un CSP dilatado en la vida intrauterina permanece indeterminada, aunque las recomendaciones son considerar consejo genético y pruebas invasivas y no invasivas de diagnóstico prenatal, incluídos los microarrays (Ho et al., 2017).

Parece por tanto de utilidad establecer el patrón de desarrollo del CSP durante la vida intrauterina. El desarrollo del CSP ha sido examinado por diversos autores con resultados no coincidentes. Mott et al. (1992) no observaron relación alguna con la edad gestacional, aunque quizá esto se debió al pequeño número de casos examinados. Chaoui et al. (2016), sin embargo, encontraron un aumento lineal del CSP en relación al DBP durante el II y III trimestres de gestación. Por su parte, Jou et al. (1998) mostraron un aumento gradual del

CSP, con una tasa de 0,37 mm por semana, entre las semanas 19 y 27 de gestación; a partir de ahí el desarrollo del CSP se estabilizó en una meseta no correlacionada con la edad gestacional o el DBP. Los resultados de nuestro estudio coinciden más con los de este último autor: hemos observado un modelo de crecimiento lineal del CSP entre las semanas 19 y 22, manteniéndose un tamaño constante desde entonces.

1.3 Atrio

En nuestro estudio, no hemos observado ningún caso con medida de atrio mayor de 10 mm. El atrio es una región triangular en cada ventrículo lateral conectada anteriormente con el cuerpo, posteriormente con el cuerno occipital o posterior e inferiormente con el cuerno temporal del ventrículo (Fig. 19). Aunque puede ser difícil, es posible visualizar el atrio más cercano a la sonda, a pesar de que en ocasiones esté oscurecido por la sombra ósea (Mahony et al., 1988). La medida del atrio es la mayor de los ventrículos laterales que puede medirse en planos axiales. De manera práctica, se determina un límite máximo de normalidad de 10 mm, que representa una desviación estándar de 2,5 a 4 sobre la media (Filly et al., 1989; Pilu et al., 1989; Patel et al., 1994; Farrell et al., 1994; Hilpert et al., 1995; ISUOG, 2007). La medición del atrio es obligada para descartar asimetrías ventriculares y ventriculomegalias unilaterales que se pueden asociar a patología cerebral (Hartung & Yiu-Chiu, 1983; Achiron et al., 1997; Ichihashi et al., 2002; Sadan et al., 2007) (Fig. 142).



Fig. 142. Asimetría ventricular demostrada en los planos coronal (B) y axial (C) en un caso sin patología asociada. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R-G. (CEGYMF).

La dilatación de los ventrículos laterales por encima de los 10 mm medidos en el atrio (Cardoza et al., 1988; Melchiorre et al., 2009; Patel et al., 1994), tiene una gran importancia como marcador de ventriculomegalia y patología cerebral como hidrocefalia u otras anomalías cerebrales (Chervenak et al., 1984; Nyberg et al., 1987; Vintzileos et al., 1987) e incluso aumenta nueve veces el riesgo de trisomía 21 (Melchiorre et al., 2009). Si la dilatación es severa (superior a 15 mm), aparecen hasta un 90% de anomalías asociadas (Nyberg et al., 1987). En nuestro estudio, el tamaño del atrio se mantuvo constante, demostrando muy poca o nula relación con la edad gestacional en el II y III trimestres; el coeficiente de determinación lineal, que explica el modelo, fue de 0,013, 0,008 y 0,000 ($p > 0,005$) en los tres tramos de edad gestacional estudiados, lo que refleja la asociación prácticamente nula con la edad gestacional. Estos hallazgos confirman hallazgos previos de otros autores (Pilu et al., 1989; Farrell et al., 1994; Filly & Goldstein, 1994; Almog et al., 2003). También prueban, como está publicado (Siedler & Filly, 1987), que las estructuras telencefálicas crecen más rápido que el diencefalo y los ventrículos laterales. Se ha dicho que el tamaño del atrio disminuye con el crecimiento del tejido cerebral (Pilu et al., 1989), pero la constancia de las medidas del atrio a lo largo del lapso estudiado por nosotros, sugiere que esta disminución es solo aparente.

Por otra parte, la medición del atrio parece tener una escasa variabilidad intraobservador e interobservador (Cardoza et al., 1988). En nuestro estudio, la variabilidad intraobservador no ha mostrado significación estadística ($r = 0,353$; $p > 0,05$).

También se ha propuesto como marcador de ventriculomegalia la detección de una distancia igual o superior a 3 mm entre el plexo coroideo y la pared ventricular adyacente (Mahony et al., 1988; Hertzberg et al., 1994). Los esfuerzos de otros autores tampoco relacionan otros índices de valoración de los ventrículos laterales con la edad gestacional (Monteagudo et al., 1993). Por todo ello, creemos que nuestros resultados tienen potencia como arma diagnóstica en el campo prenatal.

1.4 Cerebelo y vermis

El cerebelo es una parte del encéfalo de localización infratentorial en la fosa posterior. El cerebelo recibe proyecciones axonales desde prácticamente todo el cerebro, jugando un

papel clave en la coordinación de movimientos (Hashimoto & Hibi, 2012) y estando también implicado en funciones clave emocionales y cognitivas (Dolan, 1988).

En nuestro estudio de las semanas 19-32, el patrón de crecimiento del diámetro transversal cerebelar se mantuvo constante, sin meseta, tanto en ecografía bi como en la tridimensional, sin diferencias relevantes entre ellas, lo que indica una relación lineal con la edad gestacional. Nuestros estudios se añaden y refuerzan los de otros autores, que han mostrado por su parte que el cerebelo fetal se puede ver desde la semana 10-11, y que desde entonces y hasta el III trimestre tiene un crecimiento lineal, ajustado a la edad gestacional; en el III trimestre, el crecimiento del cerebelo es ligeramente descendente respecto de dicha edad (Goldstein et al., 1987; Chavez et al., 2003; Chavez et al., 2004). Esto ha promovido que el seguimiento del crecimiento del cerebelo con ecografía bidimensional sea considerado como un marcador útil del crecimiento encefálico y de establecimiento de edad gestacional (McLeary et al., 1984; Goldstein et al., 1987; Hata et al., 1989). Ello es además coincidente con mediciones realizadas mediante RMN y ecografía tridimensional (Chang et al., 2000; Hatab et al., 2008).

Además, la medición del diámetro transversal cerebelar es utilizada como parámetro de edad gestacional en casos de diabetes mellitus o embarazos gemelares, situaciones en las que puede verse afectado el crecimiento global del feto (Hill et al., 1990; Shimizu et al., 1992). En el caso de feto con restricción de crecimiento, los datos son contradictorios, pudiendo la discordancia del diámetro cerebelar con el peso ser un indicador de crecimiento asimétrico o retardado, aunque ciertos índices o ratios ofrecen resultados controvertidos como para utilizarse clínicamente (Cabbad et al., 1992; Hill et al., 1994; Dilmen et al., 1996).

El vermis cerebeloso puede también ser adecuadamente estudiado mediante ultrasonidos. Nuestro estudio confirmó hallazgos de otros autores (Viñals et al., 2005), ratificando que el crecimiento del diámetro del vermis se relaciona de manera lineal con la edad gestacional, tanto en ecografía 2D como en 3D (Zalel et al., 2002; Paladini & Volpe, 2006; Zalel et al., 2009; Cignini et al., 2016). La determinación del patrón de crecimiento del vermis cerebeloso tiene importancia para determinar la existencia de hipoplasia o agenesia cerebelosa. Esta se asocia a multitud de situaciones clínicas (Basson et al., 2013). Es visible ya desde la semana 18, aunque no se recomienda hacer diagnósticos de hipoplasia hasta la semana 24 (Malingier et al., 2009). En los últimos años, se ha podido estudiar el

desarrollo y la anatomía del vermis mediante ecografía 3D, lo que permite, además, valorar ciertos parámetros de sus relaciones en la fosa posterior (Pilu et al., 2006; Monteagudo & Timor-Tritsch, 2009).

1.5 Cisterna magna

La cisterna magna o cerebelomedular corresponde a una parte del espacio subaracnoideo repleto de líquido cefalorraquídeo en la fosa posterior del cráneo, invaginándose en la línea media entre los hemisferios cerebelosos (Moore ed, 1986; Mahony et al., 1984). Su valoración es muy interesante en el estudio de la patología de la fosa posterior (Paladini & Volpe, 2006), y su invisibilidad o el hecho de que su diámetro sea igual o inferior a 2 mm se asocia a la presencia concomitante de espina bífida (Mahony et al., 1984; Nicolaides et al., 1986). En otros estudios se ha comunicado la existencia de una correlación lineal entre el crecimiento de cisterna magna y la edad gestacional, aunque sólo en el II trimestre y con cifras de R^2 de 0,74 (Koktener et al., 2007). También hubo correlación significativa entre la edad gestacional y el volumen de la cisterna magna medida mediante ecografía 3D y VOCAL en un estudio con 224 fetos entre las semanas 17 y 29, aunque este estudio no abarcó el III trimestre (Araujo et al., 2013). En nuestro estudio, la cisterna magna mostró un diámetro medio entre 5 y 6 mm, con un mínimo incremento en el II y III trimestres de la gestación, sin correlación estadísticamente significativa con la edad gestacional. Estas medidas son indicativas de un crecimiento normal de la cisterna magna, aunque no ratifican la existencia de correlación lineal alguna entre el crecimiento de la cisterna magna cerebelosa y la edad gestacional.

1.6 Cuerpo calloso

El cuerpo calloso es una comisura cerebral compuesta de fibras que conectan los hemisferios cerebrales entre sí (Moore ed, 1986). Puede evaluarse mediante ultrasonidos, tanto en planos coronales como sagitales, si bien estos últimos son los ideales (Achiron & Achiron, 2001; Pilu et al., 2006). Su medición en cortes sagitales se lleva a cabo en línea recta desde la parte más anterior de la rodilla a la más posterior del esplenio (Achiron & Achiron, 2001; Zhang et al., 2009). Así medida, en nuestro estudio la longitud del cuerpo calloso se incrementó de manera lineal en relación con la edad gestacional. Esta relación

tuvo en general una asociación fuerte, algo más débil en el III trimestre (R 2D de 0,495, 0,522 y 0,367; R 3D de 0,536, 0,517 y 0,415). Estos resultados están en consonancia con los datos publicados a partir de estudios hechos en grandes series (Malinge & Zakut, 1993; Koshi et al., 1997; Achiron & Achiron, 2001; Zhang et al., 2009; Rizzo et al., 2011). En uno de estos trabajos también se observó, como lo hicimos nosotros, un crecimiento más ralentizado en el III trimestre, de forma que el cuerpo calloso aumentó tres veces su tamaño original en el II trimestre para después atenuar su ritmo de crecimiento (Malinge & Zakut, 1993). Otros autores no reportaron un modelo de crecimiento lineal, como el que apreciamos nosotros, quizá por aplicar ellos diferentes proyecciones (Chasen et al., 1997; Harreld et al., 2011; Araujo Jr. et al., 2013). En cualquier caso, el cuerpo calloso tiene un crecimiento acelerado hasta la semana 21, para entonces adquirir una morfología como la adulta y mantenerla estable y constante durante el resto de la gestación (Rakic & Yakovlev, 1968).

Por todo lo dicho hasta aquí, el uso del crecimiento del cuerpo calloso está propuesto como marcador del desarrollo normal y maduración durante el periodo prenatal, de forma que cambios en la longitud del cuerpo calloso indican un desarrollo cerebral anormal (Monteagudo et al., 1991; Malinge & Zakut, 1993; Volpe et al., 2009) o un retraso del crecimiento fetal (Egaña-Ugrinovic et al., 2014).

Por su parte, la agenesia del cuerpo calloso, completa o parcial, se asocia a un cierto número de alteraciones del neurodesarrollo, en grado variable (Bedeschi et al., 2006; Schell-Apacick et al., 2008; Moutard et al., 2012; Sotiriadis & Makrydimas, 2012). La hipoplasia o agenesia parcial del cuerpo calloso puede detectarse en ecografía prenatal, pudiendo estar asociada a otras anomalías cerebrales (Utsunomiya et al., 1997; Santo et al., 2012) (Figs. 143 y 144).

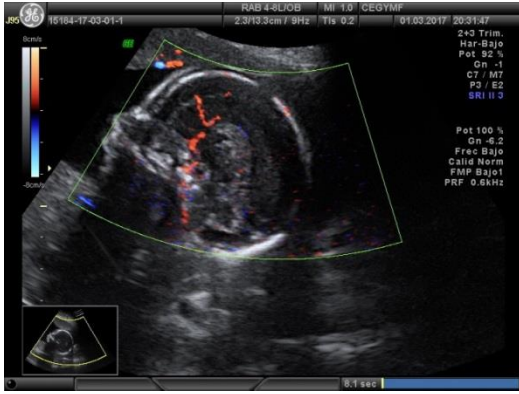


Fig. 143. Agenesia del cuerpo calloso. Ausencia de arteria pericallosa. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R-G. (CEGYMF).

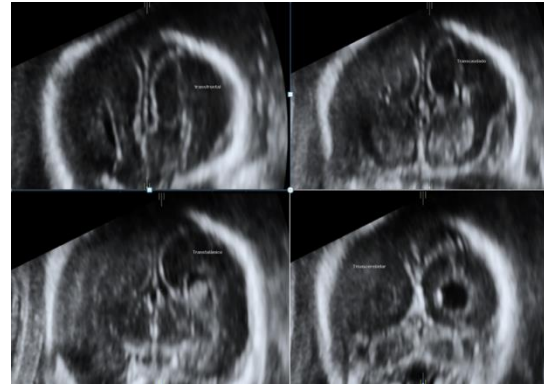


Fig. 144. Agenesia del cuerpo calloso. Visión en cortes coronales. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R-G. (CEGYMF).

1.7 Distancia Silvio-Hueso-Parietal (SPB) y distancia línea media ínsula (LM-Ínsula)

Son parámetros biométricos que miden el desarrollo cerebral y su relación con la edad gestacional. La distancia entre el hueso parietal y la cisura de Silvio (SPB), se corresponde con la medida desde la superficie interna del parietal y la cisura lateral en el punto de su invaginación en la corteza cerebral (Siedler & Filly, 1987) (Fig. 145).

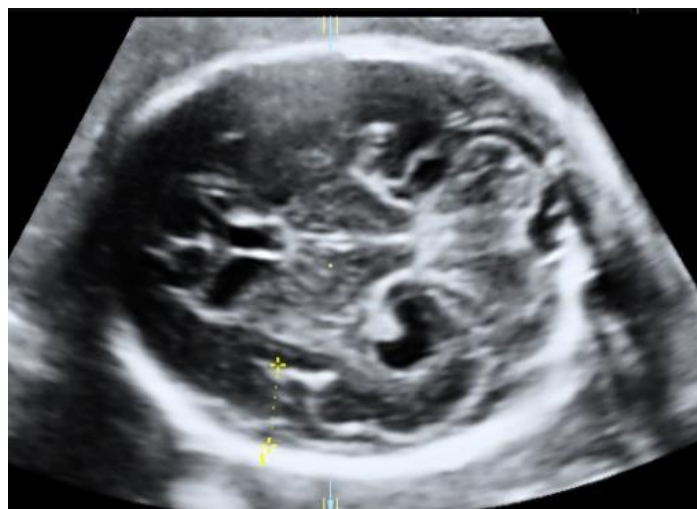


Fig. 145. Distancia entre el hueso parietal y la cisura de Silvio-Ínsula (SPB). Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R-G. (CEGYMF).

En nuestro estudio, los dos índices mostraron una relación lineal clara ($p < 0,01$) con la edad gestacional. Observamos además que las distancias SPB y LM-Ínsula casi se duplicaron entre

la semana 19 (nuestro estudio tiene la limitación de que no hay casos antes de la semana 19) y la semana 32. Estos datos coinciden con lo apuntado por otros autores (Siedler & Filly, 1987). En un estudio de 202 embarazos únicos entre la semana 12 y 41, se encontró una correlación estadísticamente significativa entre el SPB y la edad gestacional (coeficiente de determinación lineal (R^2)=0,82) (Mittal et al., 2007). En nuestro estudio, además de observar que había una correlación moderada-fuerte entre la distancia SPB y la edad gestacional (R^2 =0,259, 0,620 y 0,529 en los bloques de semanas 19-22, 24-27 y 28-32 respectivamente), constatamos que la medición de la distancia SPB fue reproducible durante el II y III trimestres (r : 0,202; $p < 0,05$). Dado que los cambios morfológicos en la cisura lateral se asocian con trastornos de migración neuronal como la lisencefalia (Fong et al., 2004), estas medidas observadas pueden ser útiles como parámetro objetivo para identificar pacientes de alto riesgo de alteraciones de la maduración cortical. Las implicaciones de la distancia LM-Ínsula las comentaremos más adelante en esta discusión

1.8 Fuerza de la asociación

Haremos a continuación énfasis en la fuerza de las asociaciones encontradas entre distintas medidas con la edad gestacional.

En primer lugar, la asociación de la edad gestacional con el tamaño del cuerpo caloso. Vimos en nuestro estudio que esta asociación era moderada/fuerte, lo que explica que el modelo del crecimiento del cuerpo caloso no fuera por completo lineal, confirmando lo que otros habían señalado (Chasen et al., 1997; Harreld et al., 2011; Pashaj et al., 2013). Sin embargo, otros autores sí apreciaron un modelo lineal (Malingier & Zakut, 1993; Achiron & Achiron, 2001). Para resolver esta discrepancia, asumimos que es posible que haya un modelo mixto y que, estudiando el cuerpo caloso por segmentos, se pueda establecer un modelo como el propuesto por Pashaj et al. (Pashaj et al., 2013). Por este motivo, y a fin de descartar posibles hipoplasias, pensamos que el cuerpo caloso ha de estudiarse tanto en su totalidad como considerando sus partes, y considerando además no solo su normalidad de su tamaño sino la visualización de anomalías específicas.

A continuación, consideramos el Diámetro Cerebeloso y la distancia LM-Ínsula, tanto en ecografías 2D como en 3D. Estas biometrías, estudiadas mediante coeficientes de correlación, mostraron asociaciones muy fuertes con la edad gestacional, por lo que nos

parece que pueden ser utilizadas como parámetros para determinar la edad gestacional tal como había sido propuesto (Chavez et al., 2004). Insistiremos más adelante que en particular la distancia LM-Ínsula es un indicador que nos parece muy adecuado para valorar el desarrollo evolutivo del cerebro fetal.

2 Comparación cuantitativa ECO 2D/3D

La ecografía transabdominal bidimensional (Eco 2D) es quizá la técnica más empleada y de referencia para estudiar el SNC fetal durante el II y el III trimestres de gestación. El estudio debe incluir varias mediciones de los diámetros cerebrales y diversas estructuras (ISUOG, 2007; Salomon et al., 2011). Al principio, la biometría 2D puede llevar un tiempo de aprendizaje, debido a las dificultades para obtener planos y cortes adecuados para las mediciones (Dudley & Chapman 2002; Perni et al., 2004; Salomon et al., 2004; Yang et al., 2010). El uso de la tecnología tridimensional (Eco 3D) se ha propuesto para superar esas dificultades (Abuhamad, 2005; Benacerraf et al., 2006). Esta tecnología permite a los ecografistas ver estructuras cerebrales utilizando un modo multiplanar con visión simultánea en los tres planos espaciales (Monteagudo et al., 2000; Pilu et al., 2007; Rizzo et al., 2011). La adquisición de unas biometrías ajustadas de la cabeza y estructuras cerebrales fetales es de una gran importancia, dado que nos basamos en estas medidas para confirmar la edad gestacional, para evaluar el crecimiento fetal y para estudiar el desarrollo normal del cerebro del feto.

Con la tecnología 2D actual, la calidad de la exploración depende fundamentalmente de dos factores: de la adquisición de un plano adecuado para realizar la medición y de la correcta colocación de los “calipers” en las imágenes congeladas en el ecógrafo. Esta eficiencia es principalmente secundaria a la habilidad y experiencia del ecografista y, en muchos casos, hace que el procedimiento consuma un tiempo excesivo. La tecnología 3D permite adquirir volúmenes que contienen datos de todo el cerebro fetal para así poder revisarlos a posteriori para recrear los planos estándar y llevar a cabo las mediciones, siguiendo algoritmos útiles de manejo de las imágenes (Monteagudo et al., 2000; Pilu et al., 2007; Rizzo et al., 2011; Pashaj et al., 2013). Permite, además, obtener planos más difíciles de conseguir en Eco 2D (Benacerraf et al., 2006). De esa manera, es posible mejorar la tasa de

éxito de visualización y medición de estructuras como el cuerpo calloso y el vermis cerebeloso.

Así, en nuestro estudio observamos que la Eco 3D permite medir esas estructuras en un número mayor de casos que con la Eco 2D (excepto entre las semanas 24-27, donde no encontramos diferencias estadísticamente significativas). Como hemos visto en el capítulo de resultados, las semanas 27-29 son las idóneas para la visualización de estructuras cerebrales. Por ello ratificamos la recomendación de emplear Eco 3D para así disminuir los casos referidos a centros altamente especializados para una neurosonografía “avanzada” (ISUOG, 2007).

Para comparar entre sí las medidas obtenidas mediante Ecos 2D y 3D, se aplicaron los estadísticos explicados en los capítulos anteriores del presente manuscrito. Tal comparación mostró porcentajes de medición por encima del 98% factibles con Ecos 3D en el II y III trimestres de gestación. Los datos del estudio evidenciaron también que las medidas obtenidas de los volúmenes 3D adquiridos en planos axiales se correlacionaron bien con los obtenidos durante la exploración 2D, como se ha reportado previamente (Sarris et al., 2013; Roy-Lacroix et al., 2017). Así, hubo un alto grado de asociación entre las mediciones de Eco 2D y 3D al aplicar la prueba t de Student para las variables cuantitativas (diferencias entre medias) y valorar su relevancia mediante el estadístico d de Cohen para medir la relación tamaño-efecto: las diferencias entre los dos métodos no resultaron estadísticamente significativas, en ninguno de los tres bloques prefijados por edad gestacional, para la LCC y SPB, no encontrando además en ninguna de las biometrías establecidas (DBP, D Cereb, LCC, SPB, CSP, Vermis, Cist Magna, LM-Ínsula) relevancia clínica en la diferencia de medidas. En el grupo comprendido entre las semanas 28 y 32 de gestación las desviaciones estándar fueron ligeramente superiores para las mediciones 3D y el test t de Student no mostró diferencias estadísticamente significativas entre Eco 2D y 3D en ninguna biometría.

La ventaja de la 3D para la observación del cuerpo calloso hay que remarcarla. En nuestro estudio, las medidas de la longitud del cuerpo calloso por 3D mostraron una correlación fuerte con las obtenidas mediante 2D, lo que concuerda con con estudios anteriores (Malingier & Zakut, 1993; Achiron & Achiron, 2001; Pilu et al., 2006; Viñals et al., 2007; Miguelote et al., 2011), y sostiene la eficacia de obtener medidas fiables del cuerpo calloso mediante Eco 3D. No obstante, en un estudio posterior la concordancia de las medidas

entre observadores, analizada mediante el coeficiente de correlación fue alta ($>0,90$) en Eco 3D, aunque dicha concordancia disminuía con la edad gestacional (Miguelote et al., 2012).

En el caso del vermis cerebeloso, la Eco 3D es útil en la evaluación del vermis fetal (Hata et al., 2000; Viñals et al., 2005), pero la comparación cuantitativa entre Eco 2D y 3D no se ha probado hasta muy recientemente (Zhao et al; 2013), con buena correlación de medidas (ICC de 0,955 y 0,956 para los diámetros AP y craneocaudal del vermis) (Zhao et al., 2018). Omniview también es una herramienta útil, pues consigue mediciones comparables (Zhao et al., 2013).

Detallando más acerca de la medida del vermis y la fosa posterior, se ha empleado la Eco 2D para medir la anchura y altura del vermis en 256 fetos entre las semanas 18 y 38 de embarazo (Zalel et al., 2002). También se ha utilizado la biometría obtenida mediante VCI-C para ver el vermis en la línea media, midiendo los diámetros craneocaudal y anteroposterior (Viñals et al., 2005). En el estudio de Zhao et al. antes referenciado (Zhao et al., 2018), las medidas entre 2D y 3D muestran un coeficiente de correlación $>0,9$ para todas las biometrías que analizan. Sin embargo, una limitación del estudio es que sólo incluían la ventana de semanas en el rango 24-32 y no se comprobaba postnatalmente la normalidad del desarrollo. En nuestro estudio, el rango es mayor (19-32) y se ha comprobado la normalidad del desarrollo neonatal durante al menos el primer año de vida. Asimismo hemos observado una buena correlación entre Eco 2D y 3D, sin relevancia clínica en las diferencias.

La obtención de las biometrías permite la valoración de la integridad de estructuras como el vermis. Es conveniente hacer una valoración exhaustiva para mejorar esta observación, especialmente en los casos en los que los puntos clave anatómicos no se pueden visualizar de manera adecuada. Así, la medición de diferentes parámetros permite mejorar la precisión del diagnóstico y la valoración de estas estructuras (Katorza et al., 2016). La Eco 3D permite además establecer un puente con la RMN: se ha puesto de manifiesto que hay una fuerte correlación entre las mediciones del vermis fetal realizadas con Eco 2D, Eco 3D y RMN (Zhao et al., 2018). Ese estudio abarcó a 180 fetos: las correlaciones estadísticas de lo observado por los 3 métodos de imagen fueron mayores de 0,95 ($p < 0,001$). Aunque la RMN muestra todavía los mejores índices de visualización, ello es quizá debido al re-examen de imágenes distorsionadas hasta que se consigue una imagen satisfactoria.

Otros trabajos previos corroboran la capacidad de medir ciertas estructuras, como el cuerpo calloso, a partir de imágenes reconstruidas en 3D en comparación con medidas hechas por ecografía 2D transabdominal (Pilu et al., 2006; Viñals et al., 2007). Sin embargo, estos estudios emplearon el coeficiente de correlación de Pearson para el estudio de acuerdo entre métodos de medidas. Y este coeficiente no es del todo apropiado con este fin (Bland & Altman, 2003). En nuestro estudio, empleamos el test t de Student y el estadístico d de Cohen que mostraron diferencias no significativas o irrelevantes estadísticamente en la comparación de medidas. Además, los plots de Bland-Altman, realizados en la distancia LM-Ínsula, tampoco mostraron diferencias significativas, como se ha comentado anteriormente. Así, en el presente estudio hemos encontrado un grado alto de asociación entre las biometrías obtenidas por Eco2D y 3D en los 3 bloques, con diferencias sin relevancia estadística, por lo que proponemos que ambos métodos pueden ser utilizados indistintamente para la medición de estructuras cerebrales. Además, tiene la importancia de que puede ser un método útil para guardar información para mediciones posteriores. El grado de acuerdo entre medidas resultó más grande cuanto mayor era la edad gestacional, hallazgo reportado previamente (Roy-Lacroix et al., 2017). Destacamos que, para la LM-Ínsula, la prueba t de Student, que mide las diferencias entre medidas, y el análisis de Bland-Altman, que evalúa la diferencia de variables pareadas frente a su valor esperado, no mostraron diferencias significativas en ninguna edad gestacional. La LM-Ínsula sobresale como una medida muy reproducible, que puede obtenerse “sin error” tanto en Eco 2D como en Eco 3D. La obtención de imágenes mediante 3D es muy factible, por otra parte. Más adelante en esta discusión veremos su aplicación.

3 Variabilidad intraobservador (reproducibilidad de la técnica)

Los resultados de nuestro estudio mostraron que el estudio de volúmenes del cerebro fetal obtenidos mediante Eco 3D transabdominal tiene una buena reproducibilidad intraobservador. La Eco 3D tiene las mismas limitaciones físicas que la Eco 2D y la resolución de las imágenes en los planos reconstruidos depende de la calidad de las imágenes 2D en los mismos planos. Se obtuvieron volúmenes 3D del cerebro fetal con imágenes que, tras análisis estadístico de variables cuantitativas (biometrías) y cualitativas (visualización de estructuras), mostraron una buena concordancia en dos ocasiones

diferentes analizados de manera ciega. Así, la línea media del cerebro fetal (plano sagital) se pudo definir como adecuada en el 85% de los casos en una primera revisión de los volúmenes y en el 90% en la otra, resultados comparables con las tasas de visualización referidas por otros autores (Correa et al., 2007; Fratelli et al., 2009). También en el presente estudio, las estructuras de la línea media ofrecieron concordancias buenas, muy buenas o casi perfectas ($k > 0,6$). En el presente estudio, el corte coronal transcerebelar fue visto adecuadamente en el 95 y 100% de los casos en las dos revisiones, con una concordancia casi perfecta, lo que también sucedió con estructuras de la fosa posterior, como el vermis y el fastigio y la fisura primaria del vermis cerebeloso ($k > 0,6$). Este alto grado de concordancia puede explicarse técnicamente por el cuidado de obtener volúmenes con un ángulo de adquisición de 45° entre la línea media y el haz de ultrasonidos, para intentar reducir las sombras sónicas de la base del cráneo sobre la fosa posterior. Las estructuras clave de la fosa posterior pueden no identificarse prenatalmente mediante Eco 2D (Paladini et al., 2006) y la Eco 3D ha resultado particularmente útil para superar esta limitación. Es de destacar que todas las estructuras evaluadas mostraron concordancias altas de visualización intraobservador ($k > 0,6$), lo que ofrecería una alta reproducibilidad a la técnica. Algunas zonas, como la parte posterior del cuerpo calloso, son difíciles de identificar perfectamente. Un estudio (Miguelote et al., 2012), ya citado anteriormente en este capítulo, de 46 fetos por bloques según edad gestacional (semanas 23-25, 27-28 y 31-32) muestra que las medidas del cuerpo calloso obtenidas mediante Eco 3D por encima de la semana 25, deben ser interpretadas con precaución y recomienda que la reproducibilidad se reanalice con estudios con muestras más grandes. Nosotros hicimos la comparación de las biometrías con Eco 3D en el bloque de semanas 24-27 en 20 casos, obteniendo unos resultados que guardaban cierta relación con la observación de Miguelote et al. (2012), porque a pesar de que las diferencias no fueron estadísticamente significativas en ningún caso, para la biometría del cuerpo calloso, la t de Student y el análisis de Bland-Altman ofrecieron los valores con menor concordancia. En resumen, utilizando el protocolo de manipulación de volumen referido en el Cap. IV.7, Pág. 118-123 del presente manuscrito, hemos obtenido imágenes de calidad diagnóstica de estructuras y cortes cerebrales de una manera reproducible, lo que nos lleva a recomendar la incorporación de la Eco 3D transabdominal como ayuda rutinaria a la tradicional evaluación mediante Eco 2D

del cerebro fetal. Admitimos, no obstante, que las imágenes evaluadas fueron seleccionadas del bloque del II trimestre (semanas 24-27), edad que nos dio un momento óptimo de visualización de estructuras. Por ello, nuestros resultados de reproducibilidad podrían no ser aplicables a los estudios de la semana 32, por ejemplo, cuando la calidad de la imagen es habitualmente inferior. En cualquier caso, los datos del estudio mostraron una buena o muy buena concordancia intraobservador, con lo que el estudio de volúmenes en Eco 3D puede ofrecerse como una técnica reproducible y fiable.

4 Tiempo invertido

En nuestra actividad profesional es importante el tiempo que necesitamos dedicar a nuestras pacientes en cada exploración. En el presente estudio, no encontramos diferencias entre el tiempo invertido en la Eco 2D en diferentes edades gestacionales. Sin embargo, la Eco 3D sí mostró una disminución del tiempo de exploración *offline* según avanzó la gestación. Este efecto puede quizá explicarse por la mayor habilidad adquirida en el manejo de los volúmenes con el paso del tiempo (autocurva de aprendizaje), puesto que los volúmenes del bloque de 19-22 semanas fueron estudiados en primer lugar. Este efecto ya lo habíamos comprobado en trabajos anteriores (Gorostiaga et al., 2009). En el presente estudio el tiempo medio empleado durante el análisis *off-line* en el primer bloque de ecografías fue de 7,19 minutos (n:167), mientras que para el último bloque (semanas 28-32) (n:122), el tiempo empleado se redujo de manera estadísticamente significativa (media: 5,30, d Cohen >0,8). No hemos encontrado referencias en la literatura sobre esta apreciación de cambio en el tiempo invertido.

El tiempo empleado para la exploración 3D *off-line*, con una media de 6,30 minutos por volumen, está en consonancia con lo invertido por otros autores (Bornstein et al., 2010). Para un estudio básico de neurosonografía, la Eco 2D muestra tiempos de exploración menores, por lo que no parece probable que la eco 3D pueda sustituirla a la hora de realizar una ecografía de biometría fetal en la práctica rutinaria. Hay que tener en cuenta, no obstante, que la Eco 3D nos permitió ver más estructuras por unidad de tiempo empleado para la visualización de estructuras básicas y, además, que el tiempo empleado disminuyó con nuestra experiencia. Por ello, ratificamos que la Eco 3D es un método para incluir en la rutina de los estudios de neurosonografía básica (Correa et al., 2006; Bornstein et al., 2010)

puesto que, además, no supone mucho aumento de tiempo respecto del necesario para una Eco 2D minuciosa.

5 Visualización de cortes y estructuras

De los resultados obtenidos y de la experiencia conseguida en la obtención de las imágenes y la manipulación de los volúmenes, podemos enumerar una serie de hechos destacados.

Los cortes axiales fueron visibles adecuadamente en cualquier edad gestacional tanto en Eco 2D como en 3D. Los cortes coronales fueron identificables en más del 90% y 95% de los casos en Ecos 2D y 3D respectivamente, con una ligera tendencia superior de esta última, sin significación estadística. En cuanto a los cortes sagital y parasagital, la Eco 3D aportó una mayor visualización, con significación estadística.

La CIH es fácil de distinguir y ofreció siempre un 100% de visualización en todos los cortes.

La cisura lateral o de Silvio pudo también verse en prácticamente el 100% de los casos en los tres cortes (axial, coronal y parasagital). Su proceso de operculización es gradual (Quarello et al., 2008; Pistorius et al., 2010) (Figs. 71-73), incrementando gradualmente también su profundidad (distancia LM-Ínsula y SPB) entre las semanas 19 y la 32.

Las cisuras parietooccipital y calcarina mostraron los mejores porcentajes de visualización en los cortes axial y coronal respectivamente (Figs. 74, 78 y 81). La cisura calcarina resultó más fácilmente identificable en Eco 3D, especialmente en el II trimestre (semanas 19-22) (28 vs 68%) (Tablas XV y XVI).

El hipocampo mostró una buena visualización, especialmente al final del II y en el III trimestres, con índices globales de visualización superiores a un 75%, pudiendo verse en cortes parasagital oblicuo, axial y coronal (Fig. 60 y 146).

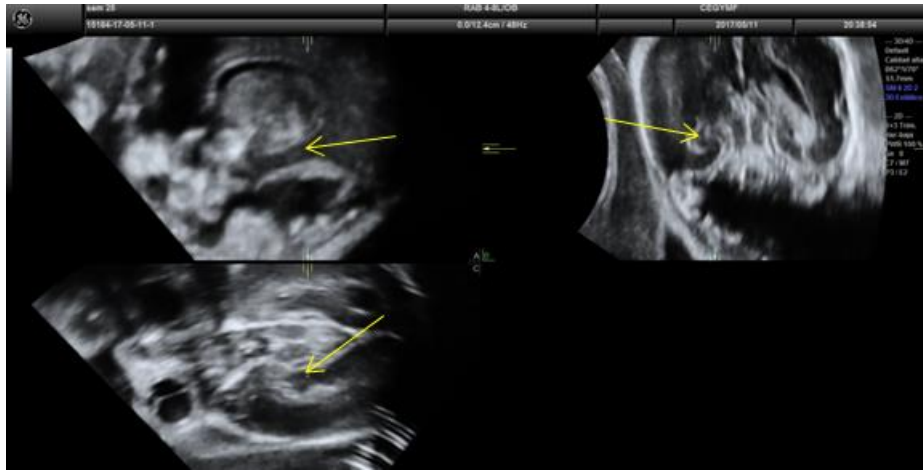


Fig. 146. *Visión del giro del hipocampo en cortes parasagital oblicuo, coronal y axial. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A·G·R·G· (CEGYMF)*

El cuerpo calloso y el surco cingulado fueron perfectamente visibles en el corte sagital, y el surco cingulado en un corte coronal desde la semana 24 (Figs. 33 y 53), con mejores índices de visualización en Eco 3D (Tablas XV y XVI).

El surco temporal superior discurre de manera más o menos paralela a la cisura lateral y pudo verse en el corte axial y el coronal, por debajo de la cisura lateral (Fig. 80). La visualización de los surcos central, precentral y postcentral, fue posible bien en cortes parasagitales, axial supraventricular y coronales (surco central) (Fig. 79), con porcentajes por encima del 75% de visualización desde la semana 29 (Tabla XXX).

El parénquima cerebral debe ser homogéneo y libre de focos hiper o hipocogénicos. En el presente estudio, pudo verse tejido cerebral periventricular más ecogénico desde la semana 19 y tractos lineales intraparenquimatosos que corresponden a migración neuronal desde la región periventricular (Fig. 147).

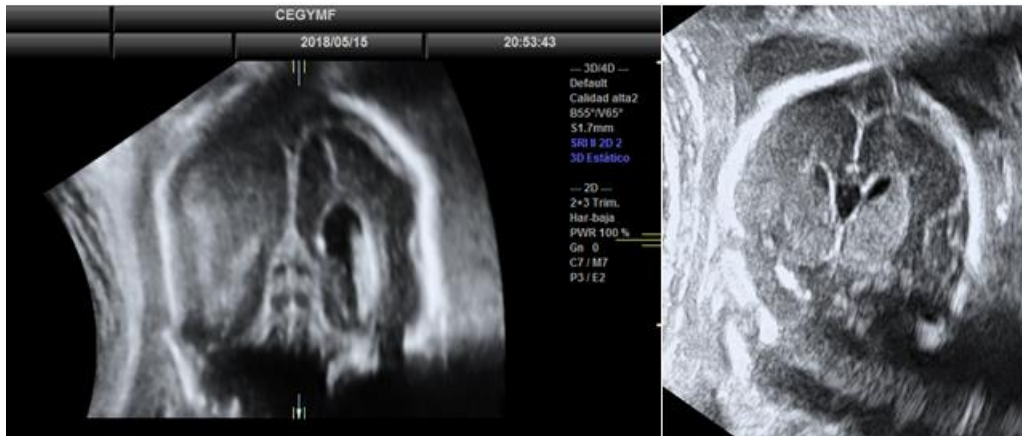


Fig. 147. Tractos hiperecogénicos que corresponden a fibras de neuronas en migración. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R.G. (CEGYMF).

El momento de visualización de las cisuras y estructuras cerebrales resultó diferente para cada una de ellas. Como comentaremos más adelante, estas cronologías dependen de si se estudian mediante trabajos con piezas anatómicas, resonancia magnética o ultrasonidos.

El desarrollo del tejido y la corteza cerebral es complejo y está dividido en tres fases:

- Proliferación y diferenciación de las células precursoras neuronales (neuroblastos). Hasta la semana 16.
- Migración neuronal hacia la superficie a lo largo de tractos migratorios, guiadas por las células gliales para crear laminación cerebral hasta la semana 20 (Pugash et al., 2012). Semana 16-20.
- Girificación. Numerosos estudios han abordado el proceso de la girificación (Fernández et al., 2016). Este proceso tiene lugar durante el desarrollo de la corteza cerebral. Un aspecto clave del plegamiento neuronal es el aumento de las zonas proliferativas. Esto permite un aumento del número de células progenitoras neurogenéticas y el número final de neuronas, lo que conduce a un aumento del tiempo de neurogénesis, una mayor expansión tangencial, y el plegamiento cortical. Mecanismos genéticos regulan los patrones temporo-espaciales de la neurogénesis y el patrón de los pliegues corticales. Así el grosor de la placa cortical y de la subplaca es mayor en las zonas donde aparecerán los giros y menor donde aparecen los surcos, lo que provoca el pliegue en esa zona. En este proceso intervienen factores biomecánicos favorecidos por una disposición más holgada de las neuronas en los

giros además de un mayor número de neuronas por oposición a lo que ocurre en los surcos. Anatómicamente, en el embrión humano las vesículas telencefálicas empiezan a verse hacia la 4ª semana; hacia la 5ª semana empieza la neurogénesis cortical; pero hasta la 7ª semana no se distingue la placa cortical en algunas regiones ventrolaterales. Antes surge una nueva zona proliferativa o zona subventricular que se expande durante la neurogénesis. La neurogénesis se expande hasta la semana 28 y los primeros surcos ya se ven hacia el final de la semana 12.

Siendo el estudio del desarrollo de cualquier giro cerebral candidato a una RMN, la ecografía puede ofrecer una información útil e informativa acerca de la girificación, particularmente mediante el estudio de la cisura lateral y algunos de los surcos principales.

Esta evolución de la aparición de surcos y cisuras y el desarrollo del cerebro fetal ha sido evaluada en diferentes estudios anatómicos con piezas de cerebros fetales (Chi et al., 1977; Dorovini-Zis & Colman, 1977; Nishikuni & Ribas, 2013). En dichos trabajos, hay ciertas diferencias de criterio a la hora de considerar la aparición de un surco o cisura. Dorovini-Zis & Colman (1977) hacen referencia a cuándo visualizan por primera vez una estructura, mientras que Chi et al. (1977) y Nishikuni & Ribas (2013) solo las consideran visibles cuando las ven en el 25-50% y más del 50% de las piezas respectivamente. Chi et al. (1977) remarcan que generalmente había un intervalo de aproximadamente 2 semanas entre la primera visión y la visión del 75-100%, lo que refleja la variación biológica en la maduración cerebral.

El primer estudio que demostró la utilidad de la ecografía 2D transabdominal para valorar el desarrollo de cisuras cerebrales, representadas en ese estudio en la cisura lateral o de Silvio, se publicó en 1984 (Droulle et al., 1984). Desde entonces, el estudio de la aplicación de la Eco 2D no ha cesado, existiendo una gran cantidad de publicaciones que la emplean en el campo del SNC fetal.

Los avances en tecnología diagnóstica deben ser siempre ser evaluados en relación con la información clínica adicional que aportan: su coste y aplicabilidad. La tecnología 3D ha ido evolucionando, disminuyendo el coste y mejorando las tasas de visualización. Trabajos preliminares mostraban que la Eco 3D transabdominal aportaba ayuda significativa en el estudio del cerebro y la columna (Mueller et al., 1996). Los índices de visualización de cortes

cerebrales y estructuras eran relativamente bajos en los primeros trabajos (Cohen et al., 2001), pero se han ido incrementando en los últimos años (Maiz et al., 2016; Rizzo et al., 2016), con análisis detallados de su desarrollo mediante ecografía y RMN (Quemener et al., 2012).

La *ISUOG* no incluye todavía la Eco 3D en el estudio básico del cerebro fetal, quizá porque todavía hay un número grande de ecografistas que no disponen de esta tecnología (ISUOG, 2007). Sin embargo, en los últimos años, casi todas las firmas fabricantes de equipos de ultrasonidos están incluyendo la tecnología 3D, lo que hace que hayan aparecido recientemente muchos trabajos sobre el estudio de estructuras cerebrales en la ecografía prenatal mediante 3D (Wang et al., 2000; Mittal et al., 2007; Rolo et al., 2011; Alves et al., 2013; Muscatello et al., 2013), con correlaciones buenas entre las visualizaciones por Eco 2D y 3D, ofreciendo, en general, una mayor visualización en Eco 3D.

Esta tecnología tridimensional es una herramienta útil para el diagnóstico de patologías del sistema nervioso central del feto (Viñals et al., 2005; Correa et al., 2006; Kalache et al., 2006; Bornstein et al., 2010; Salman et al., 2011), aunque hasta un 5% de los volúmenes que se adquieren no lleguen a ser útiles (Rizzo et al., 2011). En el caso de la exploración de la maduración del cerebro y la evolución de sus surcos y cisuras, ofrece un apoyo para una mejor visualización y comprensión de los cortes que se precisan para su análisis.

La valoración básica o de cribado del desarrollo de surcos y cisuras debe incluir la visión de la cisura interhemisférica, la cisura lateral o de Silvio, la cisura parietooccipital, la calcarina, el hipocampo, el surco cingulado e incluso el cuerpo calloso, aunque éste último no está tan aceptado quizá porque hay signos indirectos de sospecha de su patología (d'Ercole et al., 1998; Winter et al., 2010).

En este estudio, obtuvimos datos de visualización de cortes y un gran número de estructuras cerebrales tanto en Eco 2D como en 3D, con el fin de expresar la capacidad de la ecografía para el estudio de la anatomía cerebral, como se muestra en las tablas XIV, XV y XVI, divididos por bloques de edad gestacional. El estudio de su significación estadística mostró que la Eco 3D ofrece un pequeño aumento de la capacidad de visualización, tanto para cortes como para estructuras cerebrales. La tecnología Omniview mostró resultados similares. Dicho aumento se explica por una mayor visualización con la tecnología 3D de la

línea media cerebral y sus estructuras (planos sagitales y parasagitales) (Tabla XVIII), como se indicó en un estudio con 56 fetos normales entre las semanas 19 y 35, en el que se obtuvo una mayor tasa de visualización de cortes sagitales y de medición del vermis y cuerpo calloso en Eco 3D que en 2D (Pilu et al., 2006). Otros autores también obtienen una mayor tasa de visualización con Eco 3D que con Eco 2D transabdominal (95% vs 52%) en un estudio con 46 fetos normales entre las semanas 23 y 32 (Miguelote et al., 2012). Esta consideración de una mayor visualización de cortes y estructuras cerebrales con la Eco 3D, especialmente las de la línea media cerebral, se refuerza por los hallazgos que nosotros obtuvimos (Tabla XXI).

6 Cronología

La cisura lateral o de Silvio tiene un límite temprano de visualización mediante ecografía en la semana 12 (Mittal et al., 2007), aunque la gran mayoría de autores lo sitúan en la semana 18 (Toi et al., 2004). Recientemente, se afirma que tan temprano como en la semana 12, la cisura de Silvio no es visible (Bault & Loeuillet, 2015). En nuestro estudio, que incluye fetos desde la semana 19, pudimos visualizarla desde el principio en un 100% de los casos. La cronología de aparición en ecografía de estructuras cerebrales puede verse en la Tabla XXVIII, con porcentajes de visualización según los bloques de edad gestacional. Profundizando más, observamos que las estructuras que consideramos parte de un estudio avanzado del cerebro fetal, pudieron verse todas ellas ya desde la semana 19 al menos. Es una limitación de nuestro estudio no disponer de casos en un rango menor que la semana 19, pero sería lógico pensar que en la semana 18, muchas de ellas serían visibles, como demuestran otros autores (Monteagudo & Timor-Tritsch, 1997; Toi et al., 2004; Cohen-Sacher et al., 2006; Ghai et al., 2006). En la citada Tabla XXVIII puede verse el momento de la primera visualización de estructuras, en qué bloque de edad gestacional la visión de éstas se consiguió en un porcentaje alto (mayor del 75%) y en qué bloque nos encontramos que la visualización de una estructura era “obligatoria” (superior al 95%). Asimismo, en las Tablas XXIX y XXX se muestra el porcentaje de casos en que se vieron surcos o cisuras u otras estructuras según una secuencia semanal entre la semana 19 y 32; lo más destacable es que, desde la semana 28-29, el porcentaje de visualización de la mayoría de las estructuras cerebrales era muy alto, con cifras de visión casi obligada para todas ellas.

En la Tabla XXXI se muestra una comparativa de la visualización de estructuras cerebrales con otros estudios realizados mediante análisis de piezas anatómicas, Eco 2D y 3D.

Tabla XXXI. Comparativa de la cronología de sulcación del cerebro fetal mediante análisis de piezas anatómicas, Eco 2D y Eco 3D. Datos mostrados en semanas excepto donde indicado. Entre paréntesis, el límite inferior de semanas del estudio correspondiente.

Variable	Estudios anatómicos			Estudios Ecografía 2D				Estudios Ecografía 3D			
	Dorovini-Zis & Dolman, 1977	Chi et al, 1977	Nishikuni & Ribas, 2013	Monteagudo & Timor-Tritsch, 1997	Toi et al, 2004	Cohen-Sacher et al, 2006	Chen et al, 2017	Correa et al, 2006	Contro et al, 2015	Estudio actual	Estudio actual
Número de fetos	80	207	107	262	50	22	746	202	50	167	167
Rango de edad gestacional	22-41	10-44	12-40	14-40	16-30	18-40	18-41	16-24	19-34	19-32	19-32
Criterios de visualización	Primera vez	25-50%	>50%	Primera vez	Primera vez/100%	>75%	>50%/100%	>75%	>75%	>75%	>95%
CIH		(10)	(12)			18				(19)	(19)
Hipocampo			15			18			26-28	20	28
Cisura lateral (Silvio)		14	17	18		18	21/22	18-19	19-21	(19)	(19)
CPO	(22)	16	17	18	18-19/20-21	20	22/23	22-24*	19-21	20	20
C. Calcarina	(22)	16	17	18	18-19/22	22	23/24	22-24	26-28	22	24
Cuerpo calloso		16	12	(14)		18		18-19		(19)	(19)
Surco cingulado	24	18	19	26	23-24/24	24		18-19*	26-28	24	27
Surco central	24	20	21		23-24/28	28				29	30
Surco temporal superior	28	23	26±3			30				30	30

*74% en esas semanas.

Dorovini-Zis & Dolman incluyen 80 fetos entre la semana 22 y 41, haciendo referencia al momento de visualización de determinadas estructuras por primera vez (Dorovini-Zis & Dolman, 1977). El estudio de Chi et al. (1977) es uno de los más relevantes y citados en la bibliografía. Estos autores evalúan 207 cerebros de fetos humanos aislados por disección entre la semana 10 y 44. Identifican la cisura lateral a partir de la semana 14 como una depresión entre los futuros lóbulos orbitofrontal y temporal. En otro estudio de cerebros obtenidos mediante disección anatómica, se pudo reconocer la cisura lateral en la semana 17 (Nishikuni & Ribas, 2013).

En cuanto a los estudios de ultrasonidos, hay constancia de una revisión retrospectiva de 337 ecografías prenatales 2D en 262 fetos entre las semanas 14 y 40 (Monteagudo & Timor-Tritsch, 1997). Ese estudio se limita a unas pocas estructuras y describe cuándo son vistas por primera vez. El surco calloso se identifica tempranamente, en la semana 14, la cisura lateral, la calcarina y la parietooccipital en la 18, el surco cingulado en la semana 26 y sus ramas secundarias más allá de la semana 30. Otro grupo ya citado anteriormente (Toi et al., 2004), comunicó en 2004 sus observaciones del desarrollo de los surcos cerebrales de 50 fetos entre las semanas 16 y 30 mediante Eco 2D transabdominal en planos axiales; la cisura calcarina fue vista por primera vez en la semana 18,5, siendo siempre visible en la semana 22; la cisura parietooccipital fue vista inicialmente en la semana 18,5 y en el 100% de las veces en la 20,5; el surco cingulado se hizo visible por primera vez en la 23 y fue visto siempre tras la semana 24. Otro estudio de 22 fetos entre las semanas 18-20, con ecografías 2D cada 2 semanas, reportó que el cerebro fetal es casi liso hasta las semanas 18-20 y enumeró la visión cronológica de estructuras por encima del 75% de los exploraciones: el hipocampo y la cisura lateral fueron vistos en la semana 18, al igual que el cuerpo calloso; la cisura parietooccipital en la semana 20, la calcarina en la semana 22, el surco cingulado en la semana 24; el surco temporal superior en la semana 30 (Cohen-Sacher et al., 2006). Finalmente, un estudio reciente de 746 fetos entre las semanas 18 y 41 comunicó que consiguieron la visión prenatal de la CL, la CPO y la CCalc en más del 50% de los casos en las semanas 21, 22 y 23 respectivamente, y en el 100% de los casos una semana más tarde en cada una de ellas (Chen et al., 2017).

Con Eco 3D, un estudio con 202 fetos normales entre las semanas 16 y 24 demostró que la cisura parietooccipital y la calcarina son visibles en el 74% o más de los casos en la semana 22-24, la cisura lateral, el cuerpo calloso y el cingulado en la 18-19 (Correa et al., 2006). La Eco 3D de una serie de 50 fetos desde la semana 19 hasta la 34 dio resultados muy similares, pero describió más claramente un análisis secuencial del desarrollo normal de las cisuras y surcos (Contro et al., 2015).

En nuestro presente estudio, observamos que la cronología mostraba unos resultados muy similares a los de estudios anteriores, si bien, con el fin de poder comparar con otros trabajos, dividimos en dos apartados la cronología de aparición de estructuras cerebrales:

1. El primero, cuando la visualización fue “obligada” (mayor del 95%). Aquí no hemos encontrado ningún estudio anatómico para compararlo con el nuestro. Comparando con estudios ecográficos (Toi et al., 2004; Chen et al., 2017) que reflejan índices de visualización del 100%, en nuestro estudio constatamos resultados que mostraban dos semanas de retraso en la visualización de estructuras como son la cisura calcarina, el surco cingulado y el surco central comparado con el trabajo de Toi et al. (2004). En el caso de la cisura parieto-occipital, no observamos diferencias, lo que sí sucede cuando comparamos nuestros datos con los del estudio de Chen et al. (2017), en el que nuestra visualización de esa cisura y también la cisura lateral se consiguió tres semanas antes.
2. El segundo, cuando la visualización fue superior al 75%. Aquí, nuestros resultados fueron muy similares a los del resto de estudios mediante ultrasonidos. Con algunas apreciaciones que destacar: el hipocampo lo vimos hasta dos semanas más tarde de lo que lo hacen Cohen-Sacher et al. (2006); la cisura calcarina la visualizamos en al menos un 75% de las veces ya en la semana 22, al igual que en el estudio de Cohen-Sacher citado y en el de Correa et al. (2006), pero hasta cuatro semanas antes que en el trabajo de Contro et al. (2005); el surco cingulado fue visible en ese porcentaje en edades gestacionales similares a los trabajos arriba citados, aunque el grupo de Correa (2006) consiguió tasas de visualización del 74% en la semana 18-19. Por último, hemos de resaltar que la comparativa con el estudio anatómico de Nishikuni & Ribas (2013) muestra que, para tasas de visualización del 75% o superiores, el decalaje con los estudios anatómicos (cuyo criterio es considerar la estructura visible si se ve en más del 50% de los casos) fue de 2-3 semanas para la cisura lateral y la parietooccipital, 4 semanas para el surco temporal superior, 5 semanas para el hipocampo, surco cingulado y cisura calcarina y 7-8 semanas para el cuerpo calloso y el surco central, cifras muy similares para todos los estudios citados con ultrasonidos. El retardo medio sería de 4,5 semanas en nuestro estudio (pero con cifras de visualización de al menos un 75%). Comparando con el estudio previo de Chi et al. (1977), que considera las estructuras como visibles si se ven en un 25-50%, los decalajes serían algo menores, con diferencias de 3,5 semanas de media. Este hallazgo creemos que merece acotado pues, teniendo en cuenta las diferencias de

critérios y que los propios autores dicen en su trabajo (Chi et al., 1977) que para ver estructuras en un 75-100% habría un retraso de otras dos semanas, el decalaje real entre los estudios anatómicos y de ultrasonido quedaría así en dos semanas menos.

También la RMN se ha utilizado para el estudio de la cronología de la sulcación en el cerebro fetal. En la Tabla XXXII, puede verse la comparativa de nuestro estudio con otros hechos mediante resonancia magnética y piezas anatómicas. Esta comparación confirma hallazgos previos relativos a que la ecografía prenatal es comparable con la resonancia magnética para visualizar el desarrollo cerebral, incluso en algún caso con detecciones previas.

Tabla XXXII. Cronología de sulcación y girificación en neuropatología, resonancia magnética (RMN) y Eco 3D (este estudio). Entre paréntesis, el límite inferior de semanas del estudio correspondiente.

Variable	Estudios anatómicos				Estudios RMN			Estudio actual	
	Dorovini-Zis & Dolman, 1977	Chi et al, 1977	Nishikuni & Ribas, 2013	Levine & Barnes, 1999	Lan et al, 2000	Garel et al, 2001	Estudio actual	Estudio actual	
Número de fetos	80	207	107	53	25	173	167	167	
Rango de edad gestacional	22-41	10-44	12-40	14-38	12-38	22-38	19-32	19-32	
Criterios de visualización	Primera vez	25-50%	>50%	≥50%	≥75%	25-75%/>75%	>75%	>95%	
CIH		(10)	(12)	(14)	(12)	(22)	(19)	(19)	
Hipocampo			15			(22-23)	20	28	
Cisura lateral (Silvio)		14	17	16-17	15		(19)	(19)	
CPO	(22)	16	17	18-19		(22-23)	20	20	
C. calcarina	(22)	16	17	18-19		(22-23)/24-25	22	24	
Cuerpo calloso		16	12			(22-23)	(19)	(19)	
Surco cingulado	24	18	19	24-25		(22-23)/24-25	24	27	
Surco central	24	20	21	26-27	24-26	24-25/27	29	30	
Surco temporal superior	28	23	26±3	28-29	24-26	26/27	30	30	

Datos mostrados en semanas excepto donde indicado.

Un estudio mediante RMN de 93 fetos que incluía 53 normales entre la semana 14 y 38 de gestación propuso que al menos un 50% de visualizaciones sería el criterio para establecer el momento de aparición de lo visualizado (Levine & Barnes, 1999); así, la cisura lateral pudo verse en la semana 16 y la parietooccipital y la calcarina en la 18-19, debiendo esperar a la 26-28 para la visión de los surcos central y temporal superior. Otro estudio expuso

simultáneamente al de Levine & Barnes (1999) los resultados obtenidos con 173 fetos con RMN normales entre la semana 22 y 38 (Garel et al., 2001). Los resultados de este último estudio muestran un pequeño decalaje, de aproximadamente 2 semanas, respecto a los del estudio de Levine & Barnes (1999). Probablemente esto sea debido a que en el estudio de Garel et al. (2001) se aceptó como criterio de visualización de estructuras cerebrales la ocurrencia de al menos el 75% de estas. Sin embargo, el estudio de Garel et al. (2001) no encontró decalaje en la visualización de los surcos central y temporal superior. Otro estudio con un criterio de visualización similar al de Garel et al. (2001) (al menos un 75%) que incluía 25 fetos entre las semanas 12 y 38, sí encontró un pequeño decalaje, de 1-2 semanas, en el comienzo de la visualización de surcos de la convexidad (Lan et al., 2000). Un cuarto estudio mediante RMN prenatal, no reflejado en la Tabla XXXII, con 35 fetos entre las semanas 26 y 36 mostró que el surco central podía verse también en al menos un 75% de los casos desde la semana 26 (Dubois et al., 2008).

La detección de surcos y cisuras en RMN no es siempre sincrónicamente coincidente con lo que se reporta en estudios anatómicos o en estudios mediante ultrasonidos, y este decalaje entre los estudios de imagen y los realizados con piezas anatómicas es importante porque la valoración anatómica de la maduración cortical en fetos normales es un indicador fiable de madurez fetal (Dorovini-Zis & Dolman, 1977; Worthen et al., 1986). Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, el decalaje entre lo observado en los estudios anatómicos y mediante RMN, de un lado, y ultrasonidos, de otro, es menos acusado en los estudios con RMN: aproximadamente 1-2 semanas de diferencia en algunas estructuras. Aunque también se ha descrito la visión previa de alguna estructura en ecografía, quizá por la excelente resolución espacial de la ecografía y el carácter dinámico de la exploración, no influido por los movimientos fetales. Ello refuerza el papel de la ecografía 3D en el estudio del desarrollo cerebral.

Un hallazgo de nuestro estudio que queremos destacar es que los mejores porcentajes de visualización de los surcos y cisuras cerebrales los tuvimos entre las semanas 27 y 29, con porcentajes de visualización superiores al 95% en la semana 28. Esto nos parece interesante. Cohen-Sacher et al. (2006) demuestran que el primer surco puede verse en la semana 18. El desarrollo de la corteza cerebral desde entonces continúa hasta el término, pero todas las cisuras cerebrales principales están ya presentes para la semana 30-32. La

explicación para la disminución de los porcentajes de visualización desde la semana 29 en adelante probablemente está en el hecho de que nuestro estudio lo es mediante ecografía transabdominal únicamente. Decidimos no emplear el acceso transvaginal porque pretendíamos hacer un estudio de rango básico y sencillo, que no llevara además excesivo tiempo. Sin embargo, la identificación del cráneo fetal, la porción frecuentemente más baja del cuerpo del feto y la disminución de la cantidad del líquido amniótico, hagan probablemente mejor el acceso por vía transvaginal o el uso de la RMN más allá de la semana 32 (Glenn et al., 2012).

Para mejor analizar la visibilidad de las estructuras cerebrales en el feto, discutiremos ahora unos nuevos conceptos que se han introducido al avanzar en el conocimiento de la anatomía fetal. Nos referimos al complejo anterior y posterior, un grupo de estructuras visibles en el plano axial que son útiles para estudiar anomalías no solo de la línea media, sino de una situación más lateral. Durante muchos años, la presencia de un CSP se ha considerado testigo de la presencia del cuerpo calloso, como si fuese un centinela que informa de que está ahí. En realidad, esto no es así; la imagen axial buscada debería ser la del “complejo anterior”, descrito inicialmente por L. Guibaud (Cagneaux & Guibaud 2013); si un ecografista o radiólogo es capaz de identificar este complejo anterior, puede descartar un falso CSP, a veces visible en la agenesia del cuerpo calloso (Fig. 148). El citado complejo anterior está formado por la CIH, el surco calloso y la rodilla del cuerpo calloso, el CSP y las astas anteriores de los ventrículos laterales (Cagneaux & Guibaud 2013; Viñals et al, 2015) (Fig, 149).

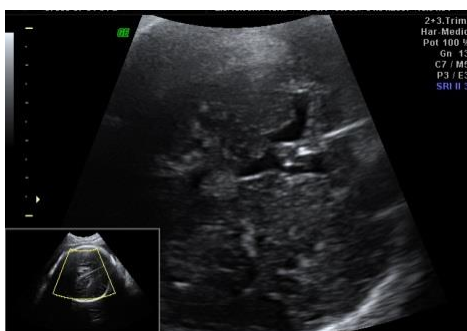


Fig. 148. Falso CSP en un caso de agenesia del cuerpo calloso. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A·G·R·G· (CEGYMF).

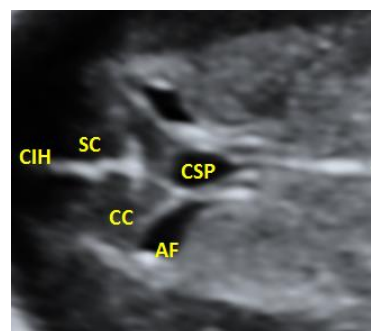


Figura 149. Complejo anterior, formado por la CIH, el surco calloso (SC), la rodilla del cuerpo calloso (CC), las astas frontales de los ventrículos laterales y el CSP. Fuente:

La CIH, como hemos dicho, es visible ya desde el primer trimestre. Su visión ausente o distorsionada se asocia a patología (Oba & Barkovich., 1995; Vinurel et al., 2014).

La ausencia del CSP se asocia a agenesia del cuerpo calloso y otras patologías (Lepinard et al., 2005; Hosseinzadeh et al., 2013), aunque puede considerarse también una variante del desarrollo normal (Malingier et al., 2012). Se ha comunicado también muy recientemente el *CSP ratio*, un índice entre la anchura y la longitud del CSP en el plano axial, como marcador de agenesia parcial del cuerpo calloso (Karl et al., 2017).

El complejo posterior está formado por otro grupo de estructuras que incluye el cavum vergae, surco y cuerpo calloso, la CIH, la cisura parietooccipital y las astas posteriores de los ventrículos laterales. (Viñals et al., 2005) (Fig. 150). En nuestro estudio los índices de visualización de las estructuras del complejo posterior fueron altas y similares a otros estudios, con un decalaje medio respecto a estudios anatómicos de 4,5 semanas.

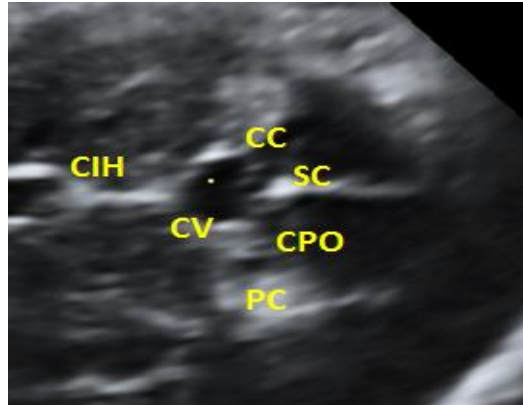


Figura 150. Complejo posterior, formado por la cisura interhemisférica, el cavum vergae (CV), la parte posterior del cuerpo calloso (CC), el surco calloso (SC), plexos coroideos (PC) y la cisura parietooccipital (CPO). Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A·G·R·G· (CEGYMF).

Las características morfológicas del CSP y el cavum vergae, su prolongación posterior, fueron analizadas entre las semanas 25 y 39 en un estudio de 322 fetos, donde el CSP se vió en el 100% de los fetos y el cavum vergae en un 7,8% de ellos, sin encontrar correlación entre la edad gestacional y la anchura del CSP-vergae (Tao et al., 2013). En nuestro estudio,

los índices de visualización fueron similares, con 100% prácticamente para el CSP en todas las edades gestacionales y variables para el cavum vergae (35% entre las semanas 19-22, 16% en el grupo entre la 24 y 27 y 11% en el bloque 28-32 semanas (Tabla XVI).

La cisura parietooccipital pudo verse en el 74% de los casos en nuestro estudio en la semana 19 y por encima del 95% a partir de la semana 20 (Tabla XVI). Se considera suficiente su valoración cualitativa gradual a lo largo de la edad gestacional para evaluar su desarrollo como normal o anormal (Cohen-Sacher et al., 2006; Pistorius et al., 2010; Viñals et al., 2015).

En cuanto al giro hipocampal, sabemos que es una estructura en forma de herradura situada en la porción media del lóbulo temporal anterior, lateral al surco del hipocampo (Feneis, 1974). El examen de la formación hipocampal (es decir, el giro hipocampal más el giro parahipocampal) y los fórnices no es parte del estudio ecográfico rutinario. Para ver el complejo fórnices-formación hipocampal en su totalidad es necesario el estudio mediante ecografía 3D o RMN postmortem (Gindes et al., 2011; Kier et al., 1997).

7 Concluyendo

En las Tablas XXVIII, XXIX y XXX y la Fig. 141, hemos sintetizado nuestros resultados referentes a la cronología de aparición de estructuras cerebrales en ecografía, con el fin de que un ecografista entrenado tenga un material para definir el desarrollo exacto cerebral por edades gestacionales cuando haga el examen.

En fetos normales, los marcadores de referencia de la sulcación y desarrollo cerebral aparecieron en ecografía prenatal en un orden similar al establecido en estudios mediante piezas anatómicas, con un retraso medio de 3,5-4,5 semanas con respecto a dichos estudios.

Respecto a la visibilidad de cortes y estructuras comentadas hasta aquí, en nuestro estudio observamos que para la visualización de cortes, la Eco 3D ofreció una diferencia estadísticamente significativa en relación con la Eco 2D, con un modelo explicativo con Rps entre 1,03 y 1,06 (Tabla XVII). A pesar de ser diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$), pueden parecer intrascendentes. Sin embargo pensamos que que la ganancia conseguida resulta relevante y está justificada,

especialmente porque la diferencia se encuentra más concentrada en planos sagitales y parasagitales próximos a la línea media (Tabla XVIII). Estos cortes son esenciales para estudiar gran parte de las patologías del cerebro fetal y para poder obtener biometrías de estructuras como el vermis o el cuerpo caloso (Tabla XXI) (Wang et al., 2000; Viñals et al., 2007; Zhao et al., 2018).

En relación con este análisis de cortes cerebrales, obtuvimos unos resultados con índices globales de visualización altos (mayores del 90% en Eco 3D y 84% en 2D) para todos ellos excepto para los parasagitales, aunque los porcentajes de visualización aumentaban con la edad gestacional (Tabla XVIII). Estos porcentajes son superiores a algunos trabajos anteriores (Cohen et al., 2001), similares a otros posteriores (Rizzo et al., 2011) e inferiores a trabajos muy recientes (Fratelli et al., 2009; Rizzo et al., 2016). Sin embargo, es necesario recalcar que en este último trabajo de 2016, emplean un nuevo software que permite obtener automáticamente el plano adecuado donde se encuentran las estructuras a visualizar en ese plano parasagital, con lo que se evitan la manipulación del volumen, disminuyendo la operador-dependencia.

Omniview, por su parte, mostró en nuestro estudio la misma utilidad que la Eco 3D multiplanar (Tabla XIV) sin diferencias significativas entre las dos técnicas, observación similar a otros estudios previos, aunque Miguelote et al. (2012) sí encuentran diferencias en la visualización del cuerpo caloso, que es inferior con Omniview que en visión multiplanar, aunque esta diferencia disminuye con la edad gestacional.

8 Influencia de la edad gestacional, IMC y placenta

Estudiamos también la relación entre diferentes variables antropométricas y los porcentajes de visualización, con el fin de saber si tienen influencia en la visibilidad y la calidad del estudio ecográfico tanto en Eco 2D como en 3D.

La influencia de la edad gestacional se evaluó mediante el test X^2 , no observando diferencias significativas (Rp: 1,01; $p > 0,05$) en el total de cortes, aunque sí se observaron al analizar las estructuras, que básicamente se centraban en las de la línea media cerebral y fosa posterior (Tabla XXII). Ello tiene su explicación en que la ecografía 3D aportaba una mejor visualización de los cortes sagitales y capacidad de medir estructuras de esos cortes.

El índice de masa corporal (IMC), definido con un índice que relaciona el peso y la estatura de una persona ($\text{peso}/\text{estatura}^2$), es un indicador fiable de la obesidad y se utiliza para identificar las categorías de peso que pueden llevar a problemas de salud. La visualización de estructuras fetales se afecta por el grosor de la capa de grasa abdominal materna secundario al índice de masa corporal (DeVore et al., 1993; Rosenberg et al., 1995). El impacto de este último y la obesidad en la calidad del ultrasonido fueron descritos hace ya más de 25 años, cuando se observó que la visualización subóptima era más frecuente con índices de masa corporal altos (Wolfe et al., 1990; Catanzarite & Quirk, 1990). En estudios más recientes, se ha comunicado un aumento incluso de un 31% de visualizaciones subóptimas en mujeres obesas (Hendler et al., 2004).

En cualquier caso, en nuestro estudio, y con el fin de conseguir una muestra representativa, solo incluimos gestantes con un IMC igual o inferior a 25, por lo que no pueden considerarse obesas. A pesar de ello, es lógico suponer que cuanto más elevado sea el IMC de una gestante (con lo que el feto estaría situado en un lugar más alejado de la sonda de ultrasonidos), la imagen será de menor calidad, lo que conduciría a unos menores índices de visualización. Estudios recientes no observan diferencias significativas entre los índices de visualización de estructuras cerebrales en función del IMC (Thornburg et al., 2010). En nuestro estudio, tras analizar la regresión lineal y calcular el coeficiente de correlación de Pearson, sí hemos encontrado diferencias significativas en los bloques de edad gestacional 24-27 y 28-32 semanas, pero no en las semanas 19-22 (Fig. 128 y 129). Es probable que la mayor movilidad fetal, la mayor posibilidad de acercamiento al feto y la mayor cantidad de líquido amniótico hagan que disminuya el efecto producido por un IMC alto en esas semanas.

En cuanto a la localización de la placenta, es también lógico pensar de entrada que, debido a la atenuación del ultrasonido causada porque la fuerza del eco de retorno disminuye exponencialmente con la distancia (Field et al., 1995), la resolución sería menor si la placenta estuviese en la cara anterior. En nuestro estudio, no comprobamos asociación entre la situación de la placenta anterior o no anterior y la calidad de la visualización ($X^2=1,831$, $p>0,05$). Estos hallazgos refuerzan estudios previos (Catanzarite & Quirke, 1990). De todas formas, es necesario recalcar que nuestro estudio se hizo con Eco 2D y Eco 3D, mientras que en el anteriormente citado solo empleaban tecnología 2D.

9 Cisura lateral (Silvio) y distancia LM-ínsula

Los resultados del presente estudio mostraron que la LM-ínsula y el D Cereb tienen un modelo de regresión lineal con asociación fuerte con la edad gestacional ($R > 0,5$, $p < 0,0001$). Además, dichas biometrías tuvieron una asociación fuerte con el DBP (marcador fundamental del crecimiento de la cabeza y el cráneo del feto al menos hasta la semana 32) ($R > 0,5$, $p < 0,0001$). En el caso concreto de la LM-ínsula, esta medida aumentó con el desarrollo de la gestación entre las semanas 19 y 32 en fetos normales. Estos resultados son concordantes con los publicados tras un trabajo con 15 fetos a los que les realizaron una ecografía semanal con el fin de medir esta distancia (llamada profundidad de la ínsula) (Alonso et al., 2010): en ese trabajo, realizado con Eco 2D, se observó además una asociación fuerte con la edad gestacional con porcentajes altos de visualización. Nuestro presente trabajo añadió la visualización en Eco 3D, con resultados concordantes entre ambos. En el Anexo (Tablas I-VI) está reflejado el estadístico descriptivo de las medias de la LM-ínsula en Eco 2D y 3D hechas en nuestro presente estudio. Otro estudio con tecnología 3D demuestra que el porcentaje de visualización de la cisura lateral es casi del 100 % en 55 fetos entre las semanas 12 y 33, con crecimiento lineal a lo largo de la gestación (Gindes et al., 2015). Hay que apuntar también que las tablas de biometrías de la distancia LM-ínsula de nuestro presente estudio, se construyeron a partir de ecografías de rutina del segundo y tercer trimestre de gestación en el entorno de gestaciones de bajo riesgo y con exploración transabdominal. Con ello queremos sugerir que la inclusión de una biometría similar en la práctica clínica diaria sería fácil y conveniente, ya que no aumentaría el tiempo de exploración ni su complejidad. Otros autores han propuesto índices similares para evaluar el grado de profundidad de la cisura lateral (Mittal et al., 2007).

Enfrentada la LM-ínsula con otras biometrías fetales, se encontró asociación moderada-fuerte con significación estadística ($p < 0,001$) con las biometrías que mostraron asociación fuerte con la edad gestacional (DCereb, LCC, Vermis y SPB).

Ello subraya la utilidad de la LM-ínsula como parámetro para valorar la edad gestacional y como marcador de un adecuado crecimiento y desarrollo cerebral del feto, teniendo en cuenta que un retraso en la maduración y desarrollo de la cisura lateral puede ser signo de anomalías del desarrollo (Chen et al., 1996; Hubbard & Harty, 1999). Por otro lado, las

medidas de esta biometría obtenidas mediante Ecos 2D y 3D no mostraron diferencias significativas entre ellas en nuestros análisis, por lo que ambos métodos pueden ser empleados para obtenerlas. Así, y basándonos en los resultados descritos, la LM-Ínsula puede ser propuesta como marcador de edad gestacional en casos de gestaciones mal controladas o de datación ecográfica no fiable. La mejor manera de datar una gestación se recoge en una revisión publicada en 2014, con el mayor protagonismo para la longitud craneocaudal del embrión (I trimestre) y el DBP y una mezcla de biometrías en el II y III trimestres (Butt et al., 2014). Nos parece asimismo de interés plantearse cómo interpretaríamos una situación clínica en la que la LM-Ínsula fuese diferente a la esperada según el modelo de crecimiento lineal de nuestros resultados. En tal caso, habría que valorar si la morfología de la cisura lateral tiene un aspecto acorde a la edad gestacional en la que estamos. Para ello disponemos de modelos morfológicos establecidos (Quarello et al., 2008; Pistorius et al., 2010; Chen et al., 2017). Incluso se han descrito ciertos patrones de morfología anormal de la cisura lateral según las semanas de gestación (Guibaud et al., 2008). En nuestra opinión, el método propuesto por Quarello et al. (2008) es difícil de aplicar en la práctica clínica diaria y además nos parece innecesario durante la realización de un examen de rutina. Esto queda reforzado por el hecho de que todos los casos con operculización anormal descritos por Guibaud et al. (2008), habían sido remitidos por hallazgos asociados, lo que una neurosonografía o resonancia avanzadas detectarían casi con seguridad en primera instancia.

En ese estudio retrospectivo con 15 fetos entre las semanas 24 y 34 (Guibaud et al., 2008), fue observada una operculización anormal en planos axiales. Lo que fue comparado con hallazgos anatomopatológicos en 11 casos y clínicos o de imagen en otros cuatro. Su objetivo fue detectar una relación demostrable con una maduración cortical anómala como habían comunicado otros autores (Barkovich et al., 1992; McManus & Golden, 2005). En su conclusión, Guibaud et al. (2008) afirman que la operculización anormal vista en ecografía prenatal (Fig. 151) no indica siempre la existencia de alteraciones corticales (como también había apuntado Chen et al. (1996)), aunque sí pueda relacionarse con ellas o con otras anomalías extracorticales del desarrollo del sistema nervioso central.



Fig. 151. Operculización anormal en una gestación de 27+5 semanas. Fuente: Biblioteca de imágenes del autor, A.G.R-G. (CEGYMF).

Nos parece también interesante discutir el posible hallazgo de una operculización anormal aislada siendo el resto del estudio neurosonográfico normal. De hecho, algunos autores referidos anteriormente (Chen et al., 1996), publicaron el hallazgo de una cisura lateral mal desarrollada (operculización retrasada) en un grupo de 58 niños, en el que la mayoría de ellos (50) no tenían anomalías neurológicas subyacentes. Por otra parte, también está demostrada la asociación de una cisura lateral mal desarrollada con posibles patologías como una delección del cromosoma 22 (22q11) (Bingham et al., 1997) y otras, como anomalías de desarrollo del cuerpo calloso (Chen et al., 1996; Lerman-Sagie & Malinger, 2008).

No conviene olvidar que puede también haber malformaciones corticales con una operculización normal, como muestra un caso de un feto de 24 semanas con polimicrogiria y heterotopia subependimaria (confirmada en la semana 24 por RMN) (Righini et al., 2004). Por ello, no hay que pensar en este marcador como suficiente y debemos estudiar siempre otros surcos y cisuras.

Con todo lo dicho hasta ahora, podemos concluir que la LM-Ínsula, valorada juntamente con la morfología de la cisura lateral, nos será de gran utilidad como marcador de desarrollo y maduración adecuadas del cerebro fetal y como indicación de un estudio neurosonográfico avanzado.

Otro aspecto que no deberíamos pasar por alto es la ausencia de correlación entre la LM-Ínsula y el atrio ventricular observada en nuestros resultados, medida esta última que está incluida por la ISUOG en el cribado básico (ISUOG, 2007) y marcador claro de patología

cerebral (Chervenak et al., 1984; Pilu et al., 1999). Podríamos intuir que cuanto mayor sea el tamaño de la corteza, mayor será la diferencia con la del atrio, debido al mayor crecimiento relativo de la primera durante la gestación. Un trabajo reciente demuestra una relación inversa entre el atrio y la anchura de la corteza cerebral en un estudio con 406 fetos (Kivilevitch et al., 2010). Nosotros no encontramos ninguna correlación entre estas dos biometrías ($r=0,030$, $-0,047$ y $-0,072$; $p \gg 0,05$).

Por último, queremos comentar también que se han aportado diferencias en estas biometrías en fetos con retraso de crecimiento con respecto a fetos normales. En un estudio con RMN (Egaña-Ugrimovic et al., 2013) se exploran 52 fetos con retraso de crecimiento comparándolos con 50 fetos control en la semana 37 y se concluye que, en los primeros, la ínsula era más profunda de manera significativa. Otros trabajos relacionan el grado de plegamiento cortical y el índice de girificación durante el desarrollo postnatal con el desarrollo neuroconductual posterior en el tiempo (Zilles et al., 2013; Gregory et al., 2016). De manera que hay evidencias directas de la influencia importante de factores prenatales en el posterior desarrollo neuroconductual. Estamos convencidos de que las nuevas tecnologías, que permiten estudiar con mucho detalle el desarrollo cerebral en el periodo prenatal, ampliarán sin duda nuestros conocimientos, sobre todo si se consigue su aplicación a todas las gestantes, y las predicciones hechas gracias a ello.

10 Acotaciones finales

El desarrollo de surcos y cisuras y por ende la girificación del cerebro fetal es un reflejo de la edad gestacional. En este trabajo se han obtenido conclusiones que pueden ayudar a confirmar la edad gestacional y a identificar retrasos en la maduración cerebral fetal. Con RMN se ha reportado un retardo mayor de 2 semanas en la visualización de surcos y cisuras entre cerebros normales y patológicos (Levine & Barnes, 1999), resultados que serían extrapolables a estudios ecográficos en caso de sospechar una anomalía del SNC. La maduración del cerebro fetal sigue una cronología precisa. En ciertas situaciones de riesgo, puede ocurrir o bien un retardo o bien una aceleración de la maduración (Chi et al., 1977; Slagle et al., 1989). De manera que la lisencefalia y la presencia de polimicrogirias se puede diagnosticar, o al menos sospechar si la girificación no sigue un curso normal (Worthen et al., 1986), al igual que se puede hacer respecto de otras patologías como la agenesia del

cuerpo calloso o encefalocele (Levine & Barnes, 1999). Por ello creemos que el estudio de la girificación durante el examen de rutina puede mejorar la detección de patología del SNC fetal y dicho estudio ha de ser más riguroso ante un factor de riesgo, como una ventriculomegalia moderada u otra patología asociada, un crecimiento anormal o un datación incierta. Y para ello, la eco 3D supone un apoyo muy interesante.

En la Tabla XXXIII y la Fig. 152 se muestran los surcos o cisuras según la edad gestacional que han de ser vistos en todos los fetos por un ecografista entrenado.

Tabla XXXIII. Surcos o cisuras según la edad gestacional que han de ser vistos en todos los fetos por un ecografista entrenado.

Semana de gestación	Visualización por primera vez	Visualización >75%	Visualización >95%
19	Todos, excepto surcos de la convexidad		CIH, CL, CC
20		CPO + hipocampo	CPO
22		<u>C. calcarina</u>	
24		<u>S. cingulado</u>	<u>C. calcarina</u>
27			<u>S. cingulado</u>
28	S. central + temporal superior		Hipocampo
29		S. central + temporal superior	
30			S. central + temporal superior
32			TODOS LOS ANTERIORES



	19	20	22	24	26	27	28	29	30	32
CIH										
C. Lateral										
Hipocampo		Hipocampo					Hipocampo			
CPO		CPO								
C. calloso										
Calcarina			Calcarina	Calcarina						
Cingulado				Cingulado		Cingulado				
							Central	Central	Central	
							Temp sup	Temp sup	Temp sup	

Fig. 152. Cronología y edad de visualización de los diferentes surcos y cisuras primarias en ecografía 2D y 3D entre las semanas 19 y 32. En rosa, cuando se ven por primera vez. En azul, cuando se ven en un 75% y en verde cuando su visión es “obligatoria” (más del 95% de los casos).

Comentario de la tabla y figura anteriores: En la semana 19-22 ha de verse el 100% de la CIH, cisura lateral o de Silvio (todavía con operculización muy discreta), CC y CPO con el 100% de seguridad. El surco del hipocampo puede verse en un 82% ya en la semana 20 y la calcarina en un 34,8% en la semana 19 pero en un 89,3% en la 22. El CC es claramente visible desde la semana 19 y puede medirse y valorar su ecogenicidad. El atrio ventricular se puede medir (debe ser <10 mm). En la semana 24, la cisura calcarina es ya visible en un 100% y podemos ver la CPO y la calcarina formando una “Y” en el corte sagital. Son más visibles el tejido periventricular ecogénico y trabéculas intraparequimatosas de migración neuronal. Continúa la gradual operculización de la cisura lateral. En estas semanas son visibles los lóbulos temporales, a menudo infraobservados. En la semana 27-28, el surco cingulado y el hipocampo son visibles en más del 95% de los casos y comienza a visualizarse el surco central (en nuestros resultados, en el 40% de las visualizaciones). En la semana 29, los surcos de la convexidad ya son identificables, con un 100% de visibilidad para el surco central y el temporal superior en la semana 30. En la semana 30, prácticamente todos los surcos o cisuras principales se han desarrollado en más del 95% de los fetos. El surco precentral se ve en un corte coronal entre la CIH y el surco central y el surco poscentral se puede ver detrás del central en el corte axial y parasagital.

A pesar de que todo el estudio realizado está dirigido al estudio de la girificación y la aparición de un gran número de surcos y cisuras, parece lógico limitarse en la práctica a los surcos más fácilmente visibles. Así, nos parece lo más interesante y adecuado el estudio

rutinario de la evolución de la cisura lateral, la medida de su desarrollo (distancia LM-Ínsula), la cisura parietooccipital, el surco y cuerpo callosos y la aparición del surco temporal superior y el central en el III trimestre. Todos ellos son reconocibles por ecografía 2D, pero la ecografía 3D mejora su visualización, haciéndola visible casi el 100% de los casos a una determinada edad gestacional (Tablas XVI y XX), aportando un complemento de información interesante, lo que conduce a un conocimiento de un adecuado desarrollo cerebral para la edad gestacional y a la ausencia de señales de sospecha de patología cortical. Además, la ecografía 3D mejora la visualización del hemisferio cerebral más cercano a la sonda.

11 Limitaciones

No queremos terminar el presente trabajo sin comentar explícitamente algunas posibles limitaciones importantes, como son:

La experiencia del autor en el campo de conocimiento adecuado. El autor es experto docente en Medicina Fetal y Ecografía, con un ejercicio de más de 20 años en un Hospital Universitario, con lo que su habilidad o capacidad de visualización de estructuras podría superar la de otros ecografistas con menor experiencia o que trabajen en centros periféricos. Sin embargo, datos recientes demuestran que ecografistas no entrenados pueden conseguir un porcentaje mayor del 90% de volúmenes de buena calidad para conseguir planos diagnósticos del cerebro fetal (Rizzo et al, 2011).

No hemos utilizado la ecografía transvaginal. La ecografía transvaginal puede hacer que la Eco 3D muestre ciertas estructuras mejor que la Eco 2D.

Las biometrías de estructuras cerebrales no se tomaron con el fin de establecer tablas o nomogramas, sino con el fin de saber si tenían correlación con la edad gestacional y para analizar la visualización y cronología de desarrollo de las estructuras cerebrales. Para obtener nomogramas, habría sido preciso el estudio de más casos.

No disponemos de una confirmación anatómica de normalidad o de diagnóstico postnatal, aunque sí obtuvimos una confirmación clínica de normalidad por teléfono o mediante entrevista personal.

En relación con la cisura lateral, no evaluamos su morfología en relación a la edad gestacional, pero entendemos que la bibliografía ya ha expuesto suficientemente este punto (Toi et al, 2004; Quarello et al, 2008; Pistorius et al, 2010).

Otra posible limitación es que algunas de las biometrías sólo fueron tomadas en un hemisferio del feto, lo que no nos ha permitido valorar asimetrías más allá de las subjetivas, ausentes en nuestro estudio. Pero el hemisferio proximal está oscurecido si el abordaje es transabdominal, limitando la visualización de ciertas estructuras, aunque sea posible (Browning et al, 1994).

El IMC de las gestantes estudiadas fue siempre inferior a 25, lo que tiende a dar óptimas visualizaciones y por tanto a que no hayamos apreciado cómo y qué podría haber sido visto con índices mayores.

Finalmente, el hecho de que todos los volúmenes vistos mediante Eco 3D hayan sido adquiridos y manipulados por un único ecografista, puede haber producido una sobreestimación de reproducibilidad.

VII. Conclusiones

Conclusión general

1. La hipótesis de partida del presente trabajo ha quedado verificada. A saber, que con la ecografía volumétrica o tridimensional se mejora el estudio de la neuroanatomía fetal.

Conclusiones particulares

2. Tanto la ecografía en dos dimensiones como la tridimensional son equiparables desde un punto de vista cuantitativo y cualitativo, pero la ecografía tridimensional permite una mayor visualización de estructuras y cortes cerebrales, especialmente los de la línea media y fosa posterior.
3. Sobre la base de nuestros hallazgos, a la buena reproducibilidad de la técnica, al hecho de que la tecnología tridimensional se encuentre ya integrada en la gran mayoría de equipos y a que el tiempo invertido sea pequeño y que disminuya con la curva de autoaprendizaje, proponemos la ecografía tridimensional como parte del estudio neurosonográfico fetal en un examen de rutina.
4. La mayoría de las biometrías empleadas en las neurosonografías hechas en este trabajo, tienen asociación con la edad gestacional.
5. La distancia línea media-ínsula, sola o asociada con otras biometrías, destaca como marcador fundamental general, tanto de la edad gestacional como del desarrollo adecuado del cerebro fetal.
6. La distancia línea media-ínsula y el diámetro cerebelar transverso pueden proponerse para determinar la edad gestacional de manera precisa, especialmente en casos de fecha de última regla desconocida o retraso de crecimiento fetal
7. La distancia línea media-ínsula puede proponerse además como marcador de crecimiento y desarrollo adecuado del cerebro fetal pues, en nuestros resultados, mostró una asociación fuerte con el diámetro biparietal y con todas las biometrías encefálicas cuyo crecimiento está asociado a la edad gestacional.
8. La distancia LM-ínsula, asociada a los cambios morfológicos evolutivos de la cisura latera, puede considerarse como un marcador específico fundamental del desarrollo de la corteza cerebral.

9. Además, proponemos como indicadora del desarrollo cronológico cerebral, la siguiente secuencia:
- ✓ En las semanas 19-22 puede verse el 100% de la CIH, la cisura lateral (todavía con operculización muy discreta), el cuerpo calloso y la CPO. El cuerpo calloso es claramente visible y puede medirse y valorar su ecogenicidad. El atrio ventricular debe ser inferior a 10 mm. El hipocampo es visible en más del 80% de las veces en la semana 20 y la cisura calcarina en un 89% de los casos en la semana 22, siendo visible un tercio de los veces en la 19.
 - ✓ En la semana 24, la cisura calcarina es ya visible en el 100% de las ocasiones y ya podemos ver la CPO. Son más visibles el tejido periventricular ecogénico y trabéculas intraparequimatosas de migración neuronal. Continúa la gradual operculización de la cisura lateral.
 - ✓ En la semana 27-28, el surco cingulado y el hipocampo son visibles en el 100% de las veces y comienza a visualizarse el surco central.
 - ✓ En la semana 29, los surcos de la convexidad ya son identificables, con un 100% de visibilidad para el surco central en la semana 30.
 - ✓ En la semana 30, prácticamente todos los surcos o cisuras principales se han desarrollado en más del 95% de los fetos.
10. Para estudiar la girificación, nos parece suficiente el estudio de los surcos y estructuras más fácilmente identificables. Es decir, la cisura lateral, la medida de su desarrollo (plasmado en la distancia LM-Ínsula), la cisura parieto-occipital, el surco y cuerpo callosos y la aparición del surco temporal superior y el central en el tercer trimestre. Todas ellas son reconocibles mediante ecografía bidimensional, pero la ecografía tridimensional ofrece una visualización de cada una de ellas cercana al 100% en las apropiadas edades gestacionales.
11. La localización de la placenta no influyó en la visualización de estructuras cerebrales.
12. En los índices de visualización de estructuras cerebrales apreciamos una ligera influencia del índice de masa corporal de la madre (siempre que este fuera inferior a 25), a partir de la semana 24 de gestación.
13. Nuestros hallazgos mediante ecografía mostraron que las estructuras cerebrales fueron visibles con un decalaje de 3,5-4,5 semanas promediadas con respecto a los

hallazgos obtenidos de piezas anatómicas fetales. Este decalaje es similar al reportado en otros estudios.

14. Es preciso reconocer que, como siempre que se introduce una técnica nueva, debe tenerse cautela antes de aplicar sus resultados a la práctica clínica.

Anexos

Tabla I· Estadísticos descriptivos con la media y desviación estándar y los rangos mínimo y máximo de las biometrías cerebrales en eco 2D en el bloque de semanas 19-22·

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Error	Desviación estándar
	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	estándar	Estadístico
DBP 2D	167	15,50	40,90	56,40	49,1545	,26635	3,44206
D Cereb 2D	167	8	17	25	21,65	,125	1,621
C. Magna 2D	167	5	3	9	5,23	,082	1,063
Atrio 2D	167	5	4	9	7,07	,069	,892
LCC 2D	156	15	13	27	20,95	,191	2,388
SPB 2D	167	5	4	10	6,31	,101	1,299
CSP 2D	167	4	3	6	3,87	,050	,645
Vermis 2D	156	8	8	16	11,58	,093	1,165
LMinsula 2D	166	9	9	18	14,52	,087	1,121
N válido (por lista)	155						

Tabla II· Estadísticos descriptivos con la media y desviación estándar y los rangos mínimo y máximo de las biometrías cerebrales en eco 2D en el bloque de semanas 24-27·

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Error	Desviación estándar
	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	estándar	Estadístico
DBP 2D	116	18,20	57,80	76,00	65,9155	,37862	4,07786
D Cereb 2D	116	1,00	2,40	3,40	2,8500	,02073	,22322
C. Magna 2D	116	4,80	3,70	8,50	5,8534	,09909	1,06725

Atrio 2D	116	5,90	3,10	9,00	5,5879	,10850	1,16859
LCC 2D	99	16,30	23,20	39,50	30,3838	,38469	3,82760
SPB 2D	116	2,40	6,60	9,00	7,7466	,05352	,57641
CSP 2D	116	5,10	3,90	9,00	6,7112	,11184	1,20454
Vermis 2D	98	9,00	10,90	19,90	13,8337	,15601	1,54439
LMinsula 2D	116	8,30	14,20	22,50	18,8698	,13750	1,48096
N válido (por lista)	98						

Tabla III. Estadísticos descriptivos con la media y desviación estándar y los rangos mínimo y máximo de las biometrías cerebrales en eco 2D en el bloque de semanas 28-32.

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Error	Desviación estándar
	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	estándar	Estadístico
DBP 2D	122	20,10	69,40	89,50	79,6680	,38157	4,21454
D Cereb 2D	122	12,60	31,50	44,10	37,7975	,24421	2,69733
C. Magna 2D	122	5,00	3,90	8,90	6,1951	,08968	,99052
Atrio 2D	122	4,90	4,20	9,10	6,0836	,09803	1,08280
LCC 2D	109	13,20	30,00	43,20	37,7826	,28976	3,02514
SPB 2D	122	2,90	8,30	11,20	9,7344	,06034	,66653
CSP 2D	122	4,70	4,20	8,90	6,4557	,12881	1,42278
Vermis 2D	107	5,90	15,00	20,90	17,9953	,15702	1,62425
LMinsula 2D	122	7,90	20,90	28,80	25,4607	,13522	1,49354
N válido (por lista)	107						

Tabla IV. Estadísticos descriptivos con la media y desviación estándar y los rangos mínimo y máximo de las biometrías cerebrales en eco 3D en el bloque de semanas 19-22.

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Error estándar	Desviación estándar
	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico
DBP	167	17,00	39,70	56,70	48,9916	,28168	3,64008
D Cerebelar	167	8,70	16,80	25,50	21,6527	,12959	1,67472
Atrio	167	5,20	3,70	8,90	6,9892	,07321	,94608
Cist. Magna	167	5,70	2,90	8,60	5,0647	,08435	1,08999
Distancia L.M.Insula	167	8,70	9,50	18,20	14,5635	,09087	1,17424
Long. Cuerpo Calloso	165	16,60	12,40	29,00	20,9824	,22722	2,91876
Vermis	164	7,90	8,20	16,10	11,4482	,09714	1,24395
SPB	167	5,50	4,10	9,60	6,3018	,10079	1,30243
CSP	167	3,90	2,30	6,20	3,7886	,05326	,68832
N válido (por lista)	164						

Tabla V. Estadísticos descriptivos con la media y desviación estándar y los rangos mínimo y máximo de las biometrías cerebrales en eco 3D en el bloque de semanas 24-27.

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Error estándar	Desviación estándar
	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico
DBP	115	19,00	57,70	76,70	66,1461	,37507	4,02220
D Cerebelar	116	1,20	2,40	3,60	2,8810	,02503	,26959

Atrio	116	6,00	3,20	9,20	5,6336	,10685	1,15080
Cisterna Magna	116	5,20	3,70	8,90	5,9362	,10028	1,08005
Distancia LM Insula	116	5,60	16,80	22,40	19,0302	,12120	1,30532
Longitud Cuerpo Calloso	105	17,10	23,00	40,10	30,5267	,39821	4,08040
Vermis	105	6,90	11,10	18,00	13,8543	,14059	1,44062
SPB	116	3,20	6,20	9,40	7,7595	,05847	,62970
CSP	116	5,30	4,00	9,30	6,7414	,11375	1,22518
N válido (por lista)	104						

Tabla VI. Estadísticos descriptivos con la media y desviación estándar y los rangos mínimo y máximo de las biometrías cerebrales en eco 3D en el bloque de semanas 28-32.

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Error	Desviación estándar
	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	estándar	Estadístico
DBP	122	20,20	69,80	90,00	79,5877	,37425	4,13377
D Cerebelar	122	12,80	31,50	44,30	37,7279	,24964	2,75742
Atrio	122	5,00	4,00	9,00	6,0934	,09694	1,07078
Cisterna Magna	122	4,80	4,00	8,80	6,2082	,09117	1,00697
Distancia LM Insula	122	8,10	21,10	29,20	25,5016	,13310	1,47014
Longitud Cuerpo Calloso	119	14,40	29,40	43,80	37,5824	,30614	3,33961
Vermis	116	6,30	14,70	21,00	18,0233	,14934	1,60842
SPB	122	3,80	8,10	11,90	9,7164	,06851	,75672
CSP	122	4,90	4,10	9,00	6,4910	,12351	1,36424
N válido (por lista)	115						

Variable dependiente: Dif medidas LMInsula 2D/3D (mm)

Resumen del modelo						Estimaciones de parámetro	
Ecuación	R cuadrado	F	gl1	gl2	Sig.	Constante	b1
Lineal	,024	4,128	1	165	,044	,580	-,042

La variable independiente es Medida esperada LMInsula (mm).

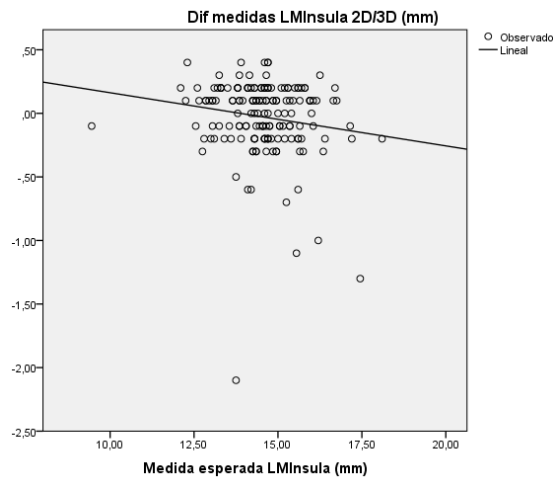


Fig. 1. Análisis de Bland-Altman de la diferencia de medidas de la LM-Ínsula en eco 2D y 3D frente a su valor esperado en el bloque de semanas 19-22.

Variable dependiente: Diferencia medidas LMInsula 2D/3D (mm)

Resumen del modelo						Estimaciones de parámetro	
Ecuación	R cuadrado	F	gl1	gl2	Sig.	Constante	b1
Lineal	,018	2,094	1	114	,151	-,647	,030

La variable independiente es Medida esperada LMInsula (mm).

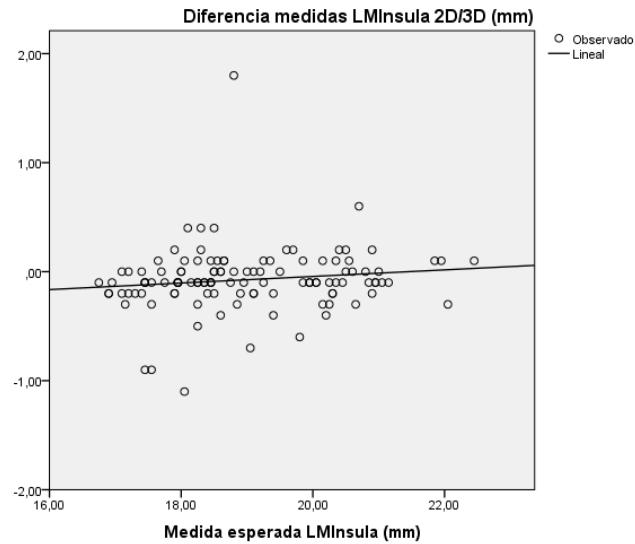


Fig. 2. Análisis de Bland-Altman de la diferencia de medidas de la LM-Ínsula en eco 2D y 3D frente a su valor esperado en el bloque de semanas 24-27.

Variable dependiente: Dif. medidas LMinsula 2D/3D (mm)

Resumen del modelo						Estimaciones de parámetro	
Ecuación	R cuadrado	F	gl1	gl2	Sig.	Constante	b1
Lineal	,000	,000	1	120	,995	-,022	,000

La variable independiente es Medida esperada LMinsula (mm).

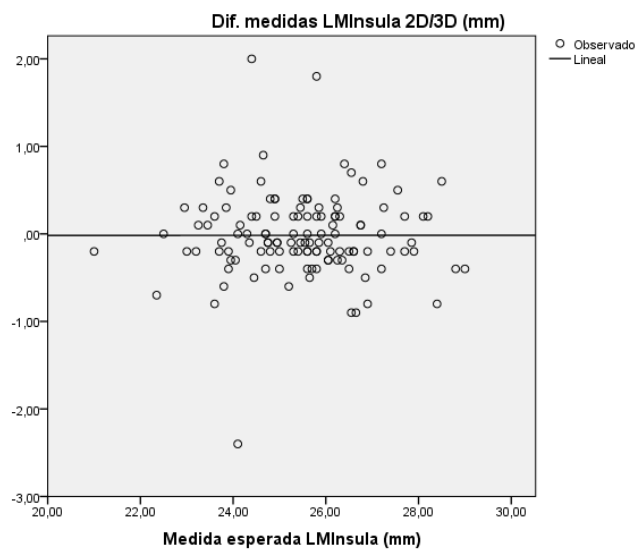


Fig. 3. Análisis de Bland-Altman de la diferencia de medidas de la LM-Ínsula en eco 2D y 3D frente a su valor esperado en el bloque de semanas 28-32.

Tabla VII. Tiempos empleados en eco 2D.

Edad gestacional	n	Tiempo medio
Semana 19-22	167	4,15 (2-7)
Semana 24-27	116	4,32 (3-6)
Semana 28-32	122	3,93 (2-7)

Tabla VIII. Tiempos empleados en eco 3D.

Edad gestacional	n	Tiempo medio
Semana 19-22	167	7,19 (4-10)
Semana 24-27	116	6,43 (3-10)
Semana 28-32	122	5,25 (2-9)

Tabla IX. Tablas de diferencias entre tiempos en eco 2D según la edad gestacional ($d < 0,2$ muestra diferencias no relevantes)

Edad gestacional	Tiempo	d de Cohen
19-22	4,15 (2-7)	$<<0,2$
24-27	4,32 (3-6)	
28-32	3,93 (2-7)	

Tabla X. Tablas de diferencias entre tiempos en eco 3D según la edad gestacional ($d > 0,4$ muestra diferencias relevantes)

Edad gestacional	Tiempo	d de Cohen
19-22	7,19 (4-10)	1,3
24-27	6,43 (3-10)	0,50
28-32	5,25 (2-9)	0,78

Tabla XI. Comparación del tiempo invertido en eco 2D y 3D en los diferentes bloques de edad gestacional. ($d > 0,4$ muestra diferencias no relevantes).

Edad gestacional	Tiempo 2D	Tiempo 3D	d de Cohen
19-22	4,15	7,19	$>>0,8$
24-27	4,32	6,43	$>>0,8$
28-32	3,93	5,25	$>>0,8$

Tabla XII. Porcentaje de cortes cerebrales visibles de manera satisfactoria (sí) en eco 3D (suma de todas) en los diferentes bloques de edad gestacional

Edad gestacional	total casos	n	Porcentaje 3D	Comparación X2	Rp
semana 19-22	167	1268/1336	94,91		
semana 24-27	116	893/928	96,22	$p > 0,05$ (no)	1,01
semana 28-32	122	957/976	98,05		

Tabla XIII · Comparación de la visualización de manera satisfactoria (sí) de estructuras cerebrales (suma de todas) entre 2D y 3D en los diferentes bloques de edad gestacional

Edad gestacional	total casos	n	Porcentaje 2D	N	Porcentaje 3D	Signif. X2	Rp
semana 19-22	167	680/1002	67,80	820/1002	81,80	p<<0,0001	1,2
semana 24-27	116	640/696	91,90	667/696	95,80	p<0,01	1,04
semana 28-32	122	684/732	93,44	716/732	97,81	p<<0,0001	1,04

Tabla XIV· Estadísticos descriptivos de la relación de la localización de la placenta anterior o no y el porcentaje de visualización de cortes y estructuras cerebrales en eco 2D y 3D según dicha localización en los diferentes bloques de edad gestacional·

Edad gestacional	Localización placenta	% visualización de cortes en 2D	% visualización de cortes en 3D	% visualización estructuras en 3D
Sem. 19-22 (n:167)	Anterior	84,31%	91,18%	77,32%
	Otras	91,81%	96,55%	86,67%
Sem. 24-27 (n:116)	Anterior	91,89%	92,91%	91,35%
	Otras	93,99%	97,78%	94,60%
Sem. 28-32 (n:122)	Anterior	89,45%	97,27%	95,04%
	otras	94,86%	98,33%	93,92%

Tabla XV· Test X² para valorar la influencia de la situación de la placenta anterior o no en los índices de visualización·de cortes cerebrales entre eco 2D y 3D·

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,831 ^a	1	,176		

Corrección de continuidad ^b	1,632	1	,201		
Razón de verosimilitud	1,889	1	,169		
Prueba exacta de Fisher				,199	,099
Asociación lineal por lineal	1,831	1	,176		
N de casos válidos	4148				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 62,95.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: *"Neurosonografía fetal detallada: Análisis del desarrollo cerebral fetal mediante ecografía volumétrica tridimensional"*

INVESTIGADOR PRINCIPAL: ALVARO GOROSTIAGA RUIZ-GARMA. Director de Tesis: Prof. José Luis Bueno López

Departamento: Neurociencias. Facultad de Medicina y Odontología. UPV/EHU.

Dirección de correo electrónico y/o teléfono: alvaro.gorostiaga@ehu.es 944006055

DESCRIPCION DEL PROYECTO

La ecografía obstétrica es una técnica diagnóstica por ultrasonidos que permite generar imágenes empleadas en nuestro caso para el diagnóstico prenatal de malformaciones fetales. No utiliza radiaciones y no tiene efectos nocivos tal y como la empleamos para fines médicos.

La ecografía volumétrica o tridimensional es una técnica idéntica que permite, además, generar imágenes que nos ayudan a manejar la anatomía en tres dimensiones y mejorar así la capacidad de análisis del organismo objeto del estudio. Para ello, mientras practicamos la ecografía (utilizando el mismo ecógrafo que el empleado para sus ecografías rutinarias de diagnóstico prenatal) obtendremos volumenes del cráneo fetal para estudiarlos una vez acabado el estudio. Como se ha citado más arriba, ello no supone prácticamente ningún tiempo añadido para usted.

La ecografía le será realizada por el Investigador principal quien, a su vez, será el responsable del manejo, estudio y custodia de las imágenes obtenidas.

Solicito su participación en el arriba citado estudio de investigación sobre neuroanatomía fetal en imágenes obtenidas mediante ecografía. Este proyecto se lleva a cabo en la Unidad de Ecografía Obstétrica del Centro de Ginecología y Medicina Fetal CEGYMF, Bilbao desde 2016 y durante un periodo aproximado de tres años.

Los objetivos principales son comprobar la eficacia de la ecografía volumétrica o tridimensional para la detección de malformaciones cerebrales fetales y establecer un "atlas" básico del desarrollo de la neuroanatomía fetal entre el II y III trimestre de la gestación.

Para su realización, tan sólo es necesario obtener un volumen adecuado del cráneo fetal, para poder trabajar a posteriori con él y así obtener imágenes detalladas de su neuroanatomía. Ello no supondrá ningún tiempo añadido a su exploración rutinaria en 2/D, ni le generará ningún riesgo o molestia diferente a la ecografía bidimensional convencional. Las ecografías le serán practicadas en los tiempos habituales de gestación (segundo y tercer trimestre), siendo parte del control prenatal habitual de nuestros centros.

No dude en preguntar en caso de que tenga cualquier duda.

Evidentemente, su participación en el estudio es voluntaria y tiene el derecho de negarse a participar en él, no teniendo ninguna repercusión negativa en su adecuado control prenatal.

VOLUNTARIEDAD

Su participación es voluntaria y puede retirar el consentimiento para el uso de sus datos o imágenes en cualquier momento, poniéndose en contacto con el investigador principal en la dirección que consta en este documento e igualmente podrá acceder a los resultados generales de la investigación. Si el investigador principal encontrara algún dato relevante para su salud o la de su hijo, se pondría en contacto con usted.

CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

Sus datos personales son confidenciales y se almacenan en el fichero de la UPV/EHU **INA-Neurosonografía fetal** con número de registro en la AVPD 2080310015-INA0033 y sólo se utilizarán para los fines del proyecto.

Puede consultar en cualquier momento los datos que ha facilitado o solicitar que se rectifiquen o cancelen o simplemente que no se utilicen para algún fin concreto de esta investigación. La manera de hacerlo es dirigiéndose al Responsable de Seguridad LOPD de la UPV/EHU, Rectorado, Barrio Sarriena, s/n, 48940-Leioa-Bizkaia.

Para más información sobre Protección de Datos te recomendamos consultar en Internet nuestra página web www.ehu.es/babestu"

He leído y comprendido este documento y sé que si tengo dudas me puedo poner en contacto con el investigador principal.

Doy consentimiento,

FECHA Firma del participante

Firma del investigador

Listado de abreviaturas

— A.G.R-G.	Álvaro Gorostiaga Ruiz-Garma
— CC	Cuerpo calloso
— CCalc	Cisura Calcarina
— CEGYMF	Centro de Ginecología y Medicina Fetal
— CIH	Cisura interhemisférica
— CL	Cisura lateral o de Silvio
— CMagna	Cisterna Magna
— CPO	Cisura parieto-occipital
— CSP	Cavum del septum pellucidum
— C.Vergae	Cavum vergae
— DBP	Diámetro biparietal
— DCereb	Diámetro cerebelar transverso
— DFO	Diámetro fronto-occipital
— Eco 2D	Ecografía bidimensional
— Eco 3D	Ecografía volumétrica o tridimensional
— FUR	Fecha de última regla
— IMC	Índice de masa corporal
— ISUOG	<i>International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynaecology</i>
— LCC	Longitud del cuerpo calloso
— LM-Ínsula	Distancia línea media-ínsula
— PC	Plexos coroideos

— R	Coeficiente de correlación de Pearson
— R ²	Coeficiente de determinación lineal
— Rp	Razón de proporciones
— RMN	Resonancia Magnética Nuclear
— SC	Surco calloso
— SConvex	Surcos de la convexidad
— SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
— SPB	Distancia hueso parietal-ínsula
— STS	Surco temporal superior
— TC	Transcaudado
— TF	Transfrontal
— TT	Transtalámico
— TUI	<i>Tomographic Ultrasound Imaging</i>
— TV	Transventricular
— VCI	<i>Volume Contrast Imaging</i>
— VL	Ventrículos laterales
— IIIv	Tercer ventrículo
— IV	Cuarto ventrículo

Bibliografía

Abramowicz JS, Kossoff G, Marsal K, Ter Haar G. (2003), Safety statement, 2000 (reconfirmed 2003). *Ultrasound Obstet Gynecol*, 21(1): 100-100. doi:10.1002/uog.36

Abuhamad AZ. (2005), Standardization of 3-dimensional volumes in obstetric sonography: a required step for training and automation. *J Ultrasound Med*, 24:397–401 doi:10.7863/jum.2005.24.4.397

Achiron R, Schimmel M, Achiron A, Mashiach M. (1993), Fetal mild idiopathic lateral ventriculomegaly: is there a correlation with fetal trisomy? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 3:89–92.

Achiron R, Yagel S, Rotstein Z, Inbar O, Mashiach S, Lipitz S. (1997), Cerebral lateral ventricular asymmetry: is this a normal ultrasonographic finding in the fetal brain? *Obstet Gynecol*, 89(2):233-7

Achiron R, Achiron A. (2001), Development of the human fetal corpus callosum: a high-resolution, cross-sectional sonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 18: 343–347. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00512.x

Afif A, Bouvier R, Buenerd A, Trouillas J, Mertens P. (2007), Development of the human fetal insular cortex: study of the gyration from 13 to 28 gestational weeks. *Brain Struct Funct*, 212: 335. <https://doi.org/10.1007/s00429-007-0161-1>

Ajibola AJ, Netzloff M, Samaraweera R, Omar SA. (2010), Two Cases of Pontocerebellar Hypoplasia: Ethical and Prenatal Diagnostic Dilemma. *Am J Perinatol*, 27(2): 181-187. DOI: 10.1055/s-0029-1234030

Alagappan R, Browning PD, Laorr A, McGahan JP. (1994), Distal lateral ventricular atrium reevaluation of normal range. *Radiology*, 193:405–408.

Aldrich JE. (2007), Basic physics of ultrasound imaging. *Crit Care Med*, 35[Suppl.]:S131–S137

Allan LD, Tynan MJ, Campbell S, Wilkinson JL, Anderson RH. (1980) Echocardiographic and anatomical correlates in the fetus. *Br Heart J*, 44:444-451.

Almog B, Gamzu R, Achiron R, Fainaru O, Zalel Y. (2003), Fetal Lateral Ventricular Width: What Should Be Its Upper Limit?. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 22: 39-43. doi:10.7863/jum.2003.22.1.39

Alonso I, Borenstein M, Grant G, Narbona I, Azumendi G. (2010). Depth of brain fissures in normal fetuses by prenatal ultrasound between 19 and 30 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 36(6), 693-699.

Altman DG, Chitty LS. (1994), Charts of fetal size: 1. Methodology. *Br J Obstet Gynaecol*, 101(1):29-34.

Alves CMS, Júnior EA, Nardoza LMM, Goldman SM, Martinez LH, Martins WP, Moron AF. (2013), Reference ranges for fetal brain fissure development on 3-dimensional sonography in the multiplanar mode. *J Ultrasound Med*, 32(2), 269-277.

American Institute of Ultrasound in Medicine. (2013), AIUM practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations. *J Ultrasound Med*, 32:1083-101.

Araujo Júnior E, Passos AP, Bruns RF, Nardoza LM, Moron AF. (2013), Reference range of fetal cisterna magna volume by three-dimensional ultrasonography using the VOCAL method, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 27:10, 1023-1028, DOI: 10.3109/14767058.2013.847419

Armstrong DL, Bagnall C, Harding JE, Teele RL. (2002), Measurement of the subarachnoid space by ultrasound in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 86(2):F124-F126. doi:10.1136/fn.86.2.F124.

Armstrong E, Schleicher A, Omran, H, Curtis M, Zilles K. (1995), The ontogeny of human gyrification. *Cerebral Cortex*, 5(1), 56-63.

Aubry MC, Aubry JP, Dommergues M. (2003), Sonographic prenatal diagnosis of central nervous system abnormalities. *Childs Nerv Syst*, 19: 391-402.

Baba K, Okai T, Kozuma S. (1996), Real-time processable three-dimensional fetal ultrasound. *The Lancet*, 348 (9037):1307.

Baba K, Satoh K, Sakamoto S, Okai T, Ishii S. (1989), Development of an ultrasonic system for three-dimensional reconstruction of the fetus. *J Perinat Med*, 17:1 19

Babcock CJ, Chong BW, Salamat MS, Ellis WG, Goldstein RB. (1996), Sonographic anatomy of the developing cerebellum: normal embryology can resemble pathology. *American Journal of Roentgenology*, 166:2, 427-433.

Ball RH, Filly RA, Goldstein RB, Callen PW. (1993), The lemon sign: not a specific indicator of meningomyelocele. *J Ultrasound Med*, 12(3):131-134.

Barkovich AJ, Kjos BO. (1992), Nonlissencephalic cortical dysplasias: correlation of imaging findings with clinical deficits. *Am J Neuroradiol*, 13(1): 95-103

Barreto E, Miguelez J, Marques F, Carvalho M. (2017), EP01.05: OmniView: a useful tool for early evaluation of fetal cortex abnormal sulcation associated with dysgenesis of corpus callosum – a case report. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 50: 258-258. doi:10.1002/uog.18314

Basson MA, Wingate RJ. (2013), Congenital hypoplasia of the cerebellum: developmental causes and behavioral consequences. *Frontiers in Neuroanatomy*, 7, 29. <http://doi.org/10.3389/fnana.2013.00029>

Bault JP, Loeuillet L. (2015), Detailed study of certain brain structures. In: *The Normal and Pathological Fetal Brain*. p:76-77, Springer International Publishing. ISBN 978-3-319-19970-2, DOI 10.1007/978-3-319-19971-9

Bault JP, Loeuillet L. (2015), Ultrasound Images of the Normal Brain. In: *The Normal and Pathological Fetal Brain*. p:7-62, Springer International Publishing. ISBN 978-3-319-19970-2, DOI 10.1007/978-3-319-19971-9

Bault JP, Salomon LJ, Guibaud L, Achiron R. (2011), Role of three-dimensional ultrasound measurement of the optic tract in fetuses with agenesis of the septum pellucidum. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37: 570–575. doi:10.1002/uog.8847

Bedeschi MF, Bonaglia MC, Grasso R, Pellegrini A, Garghentino RR, Battaglia MA, Panarisi AM, Di Rocco M, Balottin U, Bresolin N, Bassi MT, Borgatti R. (2006), Agenesis of the corpus callosum: clinical and genetic study in 63 young patients. *Pediatr Neurol*, 34(3):186-93

Bega G, Lev-Toaff A, Kuhlman K, Kurtz A, Goldberg B, Wapner, R. (2001), Three-dimensional ultrasonographic imaging in obstetrics: present and future applications. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 20: 391-408. doi:10.7863/jum.2001.20.4.391

Bega G, Lev-Toaff AS, O'Kane P, Becker E, Kurtz AB. (2003), Three-dimensional Ultrasonography in Gynecology. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 22: 1249-1269. doi:10.7863/jum.2003.22.11.1249

Benacerraf BR, Shipp TD, Bromley B. (2006), Three-dimensional US of the fetus: volume imaging. *Radiology*, 238:988–96

Benacerraf BR, Shipp TD, Bromley B. (2005), How Sonographic Tomography Will Change the Face of Obstetric Sonography. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 24: 371-378. doi:10.7863/jum.2005.24.3.371

Bingham PM, Zimmerman RA, McDonald-McGinn D, Driscoll D, Emanuel BS, Zackai E. (1997), Enlarged Sylvian fissures in infants with interstitial deletion of chromosome 22q11. *American Journal of Medical Genetics*, 74(5), 538-543.

Birnholz J, Stephens JC, Faria M. (1978), Fetal Movement Patterns: A Possible Means of Defining Neurologic Developmental Milestones in Utero. *Am J Roentgenology* 130: 537-540.

Blaas HG, Eik-Nes SH, Berg S, Torp H. (1998), In vivo three dimensional ultrasound reconstructions of embryos and early fetuses. *Lancet*, 352: 1182–1186.

Blaas HK, Eik-Nes SH, Berg S. (2000), Three-dimensional fetal ultrasound, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*,14: 611-627. <https://doi.org/10.1053/beog.2000.0100>.

Blaas HK, Eik-Nes SH, Kiserud T, Berg S, Angelsen B, Olstad B. (1995), Three-dimensional imaging of the brain cavities in human embryos. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 5: 228-232. doi:10.1046/j.1469-0705.1995.05040228.x

Bland JM, Altman DG. (2003), Applying the right statistics: analyses of measurement studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 22: 85-93. doi:10.1002/uog.122

Bodensteiner JB, Schaefer GB, Craft JM. (1998), Cavum septi pellucidi and cavum vergae in normal and developmentally delayed populations. *J Child Neurol*, 13:120–1

Bonilla-Musoles F, Raga F, Osborne NG, Blanes J. (1995), Use of three-dimensional ultrasonography for the study of normal and pathologic morphology of the human embryo and fetus: preliminary report.. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 14: 757-765. doi:10.7863/jum.1995.14.10.757

Bornstein E, Monteagudo A, Santos R, Keeler SM, Timor-Tritsch IE. (2010), A systematic technique using 3-dimensional ultrasound provides a simple and reproducible mode to evaluate the corpus callosum. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, Volume 202 , Issue 2 , 201.e1 - 201.e5

Bornstein E, Monteagudo A, Santos R, Strock I, Tsymbal T, Lenchner E, Timor-Tritsch IE. (2010), Basic as well as detailed neurosonograms can be performed by offline analysis of three-dimensional fetal brain volumes. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 36: 20-25. doi:10.1002/uog.7527

Brinkley JF, Muramatsu SK, McCallum WD, Popp RL. (1982), In vitro evaluation of ultrasonic three dimensional imaging and volume system. *Ultrasonic Imaging*, 4:126-139. <https://doi.org/10.1177/016173468200400203>

Brock DJ, Bolton AE, Monaghan JM. (1973), Prenatal diagnosis of anencephaly through maternal serum-alpha-fetoprotein measurement. *Lancet*, 27;2(7835):923–924.

Brock DJ, Bolton AE, Scrimgeour JB. (1974), Prenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly through maternal plasma-alpha-fetoprotein measurement. *Lancet*, 1974 Apr 27;1(7861):767–769

Brock DJ, Sutcliffe RG. (1972), Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet*, 29;2(7770):197–199.

Bromley B, Nadel AS, Pauker S, Estroff JA, Benacerraf BR. (1994), Closure of the cerebellar vermis: evaluation with second trimester US. *Radiology*, 193(3):761-3.

Bronshtein M, Weiner Z. (1992), Prenatal diagnosis of dilated cava septi pellucidi et vergae: associated anomalies, differential diagnosis, and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*, 80(5):838-42.

Bronsteen R, Whitten A, Balasubramanian M, Lee W, Lorenz R, Redman M, Goncalves L, Seubert D, Bauer S, Comstock C. (2013), Vasa previa: clinical presentations, outcomes, and implications for management. *Obstet Gynecol* 122:352-7.

Bronsteen R, Lee W, Vettrains I, Balasubramanian M, Comstock C. (2006), Isolated Choroid Plexus Separation on Second-Trimester Sonography. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 25: 343–347. doi:10.7863/jum.2006.25.3.343

Browning PD, Laorr A, McGahan JP, Krasny RM, Cronan MS. (1994), Proximal fetal cerebral ventricle: description of US technique and initial results. *Radiology* 192:2, 337-341

Butt K, Lim K Bly K, Butt S, Cargill K, Davies Y, Denis G, Hazlitt N, Morin G, Ouellet L, Salem A. (2014), Determination of gestational age by ultrasound. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 36,2:171-181.

Cabbad M, Kofinas A, Simon N, King K, Lyttle E. (1992), Fetal weight-cerebellar diameter discordance as an indicator of asymmetrical fetal growth impairment. *J Reprod Med.* 37(9):794-8.

Cagneaux M, Guibaud L. (2013), From cavum septi pellucidi to anterior complex: how to improve detection of midline cerebral abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 42: 485-486. doi:10.1002/uog.12505

Callen PW, Callen AL, Glenn OA, Toi, A. (2008), Columns of the Fornix, Not to Be Mistaken for the Cavum Septi Pellucidi on Prenatal Sonography. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 27: 25–31. doi:10.7863/jum.2008.27.1.25

Campbell S, Newman G. (1971), Growth of the fetal biparietal diameter during normal pregnancy. *Br J Obsfey Gynaecol* 78: 5 13-5 19.

Campbell S, Pearce JM. (1983), Ultrasound visualization of congenital malformations. *Br. Med. J.* 39: 322-331.

Campbell S, Thoms A. (1977), Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. *BJOG* 84(3):165–174. doi: 10.1111/j.1471-0528.1977.tb12550.x

Campbell S, Johnstone FD, Holt EM, May P. (1972), Anencephaly: early ultrasonic diagnosis and active management. *Lancet.* 9;2(7789):1226-7.

Campbell S, Pryse-Davies J, Coltart TM, Seller MJ, Singer JD. (1975), Ultrasound in the diagnosis of spina bifida. *Lancet* 10;1(7915):1065-8.

Campbell S. (1968), An improved method of fetal cephalometry by ultrasound. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 75(5):568-76.

Campbell S. (1997), Presentation of the Donald Medal for Technical Development to Tom Brown. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 9: 209. doi:10.1046/j.1469-0705.1997.09030208-2.x

Campbell S. (2002), 4D, or not 4D: that is the question. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 19: 1–4. doi:10.1046/j.0960-7692.2002.00625.x

Campbell S, Wilkin D. (1975), Ultrasonic measurement of fetal abdomen circumference in the estimation of fetal weight. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 82: 689–697. doi:10.1111/j.1471-0528.1975.tb00708.x

Cardoza JD, Goldstein RB, Filly RA. (1988), Exclusion of fetal ventriculomegaly with a single measurement: the width of the lateral ventricular atrium. *Radiology*.169(3):711-4.

Cargill Y, Morin L. (2009), Content of a complete routine second trimester obstetrical ultrasound examination and report. *J Obstet Gynaecol Can* 31:272-5

Catanzarite V, Quirk JG. (1990), Second-trimester ultrasonography: Determinants of visualization of fetal anatomic structures. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 163: 1191 – 1195

Caughey AB, Nicholson JM, Washington AE. (2008), First- vs second-trimester ultrasound: the effect on pregnancy dating and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 198:703–5.

Chang CH, Chang FM, Yu CH, Ko HC, Chen HY. (2000), Assessment of fetal cerebellar volume using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound in Medicine & Biology* Volume 26, Issue 6:981-988 [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(00\)00225-8](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(00)00225-8).

Chaoui R, Benoit B, Heling KS, Kagan KO, Pietzsch V, Sarut Lopez A, Tekesin I, Karl K. (2011), Prospective detection of open spina bifida at 11–13 weeks by assessing intracranial translucency and posterior brain. *Ultrasound Obstet Gynecol* 38: 722–726.

Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaides KH. (2009), Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11–13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 34: 249–252.

Chaoui R, Heling KS, Zhao Y, Sinkovskaya E, Abuhamad A, Karl K. (2016), Dilated cavum septi pellucidi in fetuses with microdeletion 22q11. *Prenat Diagn*. 36(10):911-915. Epub 2016 Aug 30

Chaoui R, Nicolaides KH. (2010), From nuchal translucency to intracranial translucency: towards the early detection of spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol* 35: 133–138.

Chapman T, Mahalingam S, Ishak GE, Nixon J, Siebert J, Dighe MK. (2015), Diagnostic imaging of posterior fossa anomalies in the fetus and neonate: Part 1, normal anatomy and classification of anomalies Volume 39, Issue 1, Pages 1–8

Chasen S, Birnholz J, Gurewitsch E, Skupski D and Chervenak F. (1997), Antenatal growth of the corpus callosum. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 176.1:S66. doi 10.1016/S0002-9378(97)80268-2.

Chavez MR, Ananth CV, Smulian JC, Lashley S, Kontopoulos EV, Vintzileos AM. (2003), Fetal transcerebellar diameter nomogram in singleton gestations with special emphasis in the third trimester: A comparison with previously published nomograms *American Journal of Obstetrics & Gynecology* , Volume 189 , Issue 4 , 1021 - 1025

Chavez MR, Ananth CV, Smulian JC, Yeo L, Oyelese Y, Vintzileos AM. (2004), Fetal transcerebellar diameter measurement with particular emphasis in the third trimester: A reliable predictor of gestational age. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* , Volume 191 , Issue 3 , 979 – 984

Chen CY, Zimmerman RA, Faro S, Parrish B, Wang Z, Bilaniuk LT, Chou TY. (1996), MR of the cerebral operculum: abnormal opercular formation in infants and children. *American journal of neuroradiology*, 17(7), 1303-1311.

Chen X, Li SL, Luo GY, Norwitz ER, Ouyang SY, Wen HX, Yuan Y, Tian XX, He JM. (2017), Ultrasonographic Characteristics of Cortical Sulcus Development in the Human Fetus between 18 and 41 Weeks of Gestation. *Chin Med J (Engl)*. 20;130(8):920-928. doi: 10.4103/0366-6999.204114

Chervenak FA, Duncan C, Ment LR, Hobbins JC, McClure M, Scott D, Berkowitz RL. (1984), Outcome of fetal ventriculomegaly. *Lancet*. 28; 2(8396):179-81

Chervenak FA, Skupski DW, Romero R, Myers MK, Smith-Levitin M, Rosenwaks Z, Thaler HT. (1998), How accurate is fetal biometry in the assessment of fetal age? *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 178:678–87.

Chi JG, Dooling EC, Gilles FH. (1977), Gyral development of the human brain. *Ann Neurol.*, 1: 86–93. doi:10.1002/ana.410010109

Chinn DH, Callen PW, Filly RA. (1983), The lateral cerebral ventricle in early second trimester. *Radiology* 148:2, 529-531

Cignini P, Giorlandino M, Brutti P, Mangiafico L, Aloisi A, Giorlandino C. (2016), Reference Charts for Fetal Cerebellar Vermis Height: A Prospective Cross-Sectional Study of 10605 Fetuses. *PLoS ONE* 11(1):e0147529. doi10.1371/journal.pone.0147528

Cignini P, Padula F, Giorlandino M, Brutti P, Alfò M, Giannarelli D, Mastrandrea ML, D'Emidio L, Vacca L, Aloisi A, Giorlandino C. (2014), Reference Charts for Fetal Corpus Callosum Length. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 33: 1065–1078.

Cohen J. (1988), *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Lawrence Erlbaum Associates.

Cohen L, Sankpal R, Endres L. (2001), Transabdominal three-dimensional volume imaging of the fetal brain at 18–24 weeks' gestation. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 72: 145-150. doi:10.1016/S0020-7292(00)00353-2

Cohen-Sacher B, Lerman-Sagie T, Lev D, Malinger G. (2006), Sonographic developmental milestones of the fetal cerebral cortex: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 27: 494–502. doi:10.1002/uog.2757

Comstock CH, Love JJ Jr, Bronsteen RA, Lee W, Vettrano IM, Huang RR, Lorenz RP. (2004), Sonographic detection of placenta accreta in the second and third trimesters of pregnancy. *AmJ Obstet Gynecol* 190:1135-1140.

Contro E, Salsi G, Montaguti E, Morganelli G, Pilu G, Rizzo N, Bonasoni P, Ghi T. (2015), Sequential analysis of the normal fetal fissures with three-dimensional ultrasound: a longitudinal study. *Prenat Diagn*, 35, 493–499. doi: 10.1002/pd.4565.

Contro E, Volpe P, De Musso F, Muto B, Ghi T, De Robertis V, Pilu, G. (2014), Open fourth ventricle prior to 20 weeks' gestation: a benign finding?. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 43: 154-158. doi:10.1002/uog.13227

Corbacioglu Esmer A, Yuksel A, Aksu Uzunhan T, Demir O, Sarac Sivrikoz T, Aydinli N. (2016), Evaluation of fetal subarachnoid space using transabdominal ultrasonography and normal

values during pregnancy. SpringerPlus, 5(1), 1439. <http://doi.org/10.1186/s40064-016-3121-5>

Correa FF, Lara C, Bellver J, Remohí J, Pellicer A, Serra V. (2006), Examination of the fetal brain by transabdominal three-dimensional ultrasound: potential for routine neurosonographic studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 27: 503-508. doi:10.1002/uog.2750

Cui S, Zhi Y, Cheng G, Zhang K, Zhang L, Shen L. (2017), Retrospective analysis of placenta previa with abnormal placentation with and without prophylactic use of abdominal aorta balloon occlusion. *Int J Gynecol Obstet*, 137: 265–270. doi:10.1002/ijgo.12132

Cullen MT, Green J, Whetham J, Salafia C, Gabrielli S, Hobbins JC. (1990), Transvaginal ultrasonographic detection of congenital anomalies in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 163(2):466.

Day WR. (1959), Casts of foetal lateral ventricles. *Brain* 82:109-115

De Keersmaecker B, Pottel H, Naulaers G, De Catte L. (2018), Sonographic Development of the Pericallosal Vascularization in the First and Early Second Trimester of Pregnancy. *American Journal of Neuroradiology*, DOI: 10.3174/ajnr.A5562

de Vlioger M. (1980), Evaluation of echoencephalography. *J. Clin. Ultrasound*, 8: 39–47. doi:10.1002/jcu.1870080110

De Vore GR, Medearis AL, Bear MB, Horenstein J, Platt LD. (1993), Fetal echocardiography: factors that influence imaging of the fetal heart during the second trimester of pregnancy. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 12: 659-663. doi:10.7863/jum.1993.12.11.659

De Vore GR, Polanco B. (2005), Tomographic ultrasound imaging of the fetal heart: a new technique for identifying normal and abnormal cardiac anatomy. *Ultrasound of Medicine*, 24(12): 1685-96.

De Vries JIP, Fong BF. (2006), Normal fetal motility: an overview. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 27(6), 701-711.

Delisi LE, Hoff AL, Kushner M, Degreef G. (1993), Increased prevalence of cavum septum pellucidum in schizophrenia. *Psychiatr Res* 50:193–9

d'Ercole C, Girard N, Cravello L, Boubli L, Potier A, Raybaud C, Blanc B. (1998), Prenatal diagnosis of fetal corpus callosum agenesis by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Prenat. Diagn.*, 18: 247-253. doi:10.1002/(SICI)1097-0223(199803)18:3<247::AID-PD253>3.0.CO;2-

Deter RL, Harrist RB, Hadlock FP, Carpenter RJ. (1982), Fetal head and abdominal circumferences: II. A critical re-evaluation of the relationship to menstrual age. *J Clin Ultrasound* 10(8):365-72.

Dilmen GA, Toppare MF, Turhan NÖ, Öztürk MC, Işık SD. (1996), Transverse Cerebellar Diameter and Transverse Cerebellar Diameter/Abdominal Circumference Index for Assessing Fetal Growth. *Fetal Diagn Ther* 11:50–56

Dolan RJ. (1998), A cognitive affective role for the cerebellum., *Brain* 121,(4),1:545-546. <https://doi.org/10.1093/brain/121.4.545>

Donald I, Brown TG. (1961), Demonstration of tissue interfaces within the body by ultrasonic echo sounding. *Br. J. Radiol.* 34: 539-546.

Donald I, MacVicar J, Brown TG. (1958), Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. *Lancet* 1:1188-1195

Dorovini-Zis K, Dolman CL. (1977), Gestational development of brain. *Arch Pathol Lab Med* 101(4):192-195.

Droulle P, Gaillet J, Schweitzer M. (1984), Maturation of the fetal brain. Echoanatomy: normal development, limits and value of pathology. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 13: 228–236.

Dubois J, Benders M, Cachia A, Lazeyras F, Ha-Vinh Leuchter R, Sizonenko SV, Borradori-Tolsa C, Mangin JF, Hüppi PS. (2008), Mapping the early cortical folding process in the preterm newborn brain. *Cereb Cortex* 18:1444-1454. doi:10.1093/cercor/bhm180

Dudley NJ, Chapman E. (2002), The importance of quality management in fetal measurement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:190–6

Dussik KT. (1942), On the possibility of using ultrasound waves as a diagnostic aid. *Neurol. Psychiat.* 174:153-168.

Dussik KT, Dussik F, Wyt L. (1947), Auf dem Wege Zur Hyperphonographie des Gehirns. Wien. Med. Wochenschr. 97:425-429.

Egaña-Ugrinovic G, Sanz-Cortés M, Couve-Pérez C, Figueras F, Gratacós E. (2014), Corpus callosum differences assessed by fetal MRI in late-onset intrauterine growth restriction and its association with neurobehavior, *Prenat Diagn*, 34: 843–849. DOI: 10.1002/pd.4381

Egaña-Ugrinovic, G, Sanz-Cortés M, Figueras F, Couve-Pérez C, Gratacós E. (2014), Fetal MRI insular cortical morphometry and its association with neurobehavior in late-onset small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 44: 322-329. doi:10.1002/uog.13360

Espinoza J, Kusanovic JP, Goncalves LF, Nien JK, Hassan S, Lee W, Romero R. (2006), A novel algorithm for comprehensive fetal echocardiography using 4- dimensional ultrasonography and tomographic imaging. *Journal of Ultrasound of Medicine*, 25(8): 947- 56.

Evans MI, Lampinen J. (1998), What Is an Anomaly?. *Annals of the New York Academy of Sciences* 847: 1–2. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb08921.x

Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD, LeFevre ML, Bain RP, McNellis D. (1993), Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. RADIUS Study Group. *N Engl J Med*. 16;329(12):821-7.

Falco P, Gabrielli S, Visentin A, Perolo A, Pilu G, Bovicelli L. (2000), Transabdominal sonography of the cavum septum pellucidum in normal fetuses in the second and third trimesters of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 16: 549–553. doi:10.1046/j.1469-0705.2000.00244.x

Farrell TA, Hertzberg BS, Kliewer MA, Harris L, Paine SS. (1994), Fetal lateral ventricles: reassessment of normal values for atrial diameter at US. *Radiology* 193:2, 409-411

Farrell T, Leslie JR, Chien PF, Agustsson P. (2001), The reliability and validity of three dimensional ultrasound volumetric measurements using an in vitro balloon and in vivo uterine model. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 108: 573-582. doi:10.1111/j.1471-0528.2001.00148.x

Feess-Higgins A, Larroche JC. (1987), Le développement du cerveau foetal humain: Atlas Anatomique. Masson, Paris .

- Feichtinger W. (1993), Transvaginal three-dimensional imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 3:375.
- Feneis H ed. (1974), *Cerebro en: Nomenclatura Anatómica Ilustrada 1ª ed.* Ed. Salvat, pp:278-279 ISBN: 84-345-1200-9
- Field NT, Piper JM, Langer O. (1995), The effect of maternal obesity on the accuracy of fetal weight estimation. *Obstet Gynecol* 86: 102-107
- Filly RA, Goldstein RB. (1994), The fetal ventricular atrium: fourth down and 10 mm to go. *Radiology* 193:2, 315-317
- Filly RA, Cardoza JD, Goldstein RB, Barkovich AJ. (1989), Detection of fetal central nervous system anomalies: a practical level of effort for a routine sonogram. *Radiology*;172(2):403-8.
- Firestone FA. (1945), The supersonic reflectoscope for interior inspection. *Met. Progr,* 48:505-512.
- Firestone FA. (1945), The supersonic reflectoscope, an instrument of inspecting the interior of solid parts by means of sound waves. *J. Acoust. Soc. Am.* 17:287-299
- Fong KW, Ghai S, Toi A, Blaser S, Winsor EJ, Chitayat, D. (2004), Prenatal ultrasound findings of lissencephaly associated with Miller–Dieker syndrome and comparison with pre- and postnatal magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol,* 24: 716-723. doi:10.1002/uog.1777
- Fong K, Chong K, Toi A, Uster T, Blaser S, Chitayat D. (2011), Fetal ventriculomegaly secondary to isolated large choroid plexus cysts: prenatal findings and postnatal outcome. *Prenat. Diagn.,* 31: 395–400. doi:10.1002/pd.2703
- Fratelli N, Taddei F, Prefumo F, Franceschetti L, Farina G, Frusca T. (2009), Interobserver Reproducibility of Transabdominal 3-Dimensional Sonography of the Fetal Brain. *Journal of Ultrasound in Medicine,* 28: 1009-1013. doi:10.7863/jum.2009.28.8.1009
- Fredfelt KE, Holm HH, Pedersen JF. (1984), Three dimensional ultrasonic scanning. *Acta Radiol Diagn* 25: 237.

Fuchs F, Houllier M, Voulgaropoulos A, Levailant J, Colmant C, Bouyer J, Senat, M. (2013), Factors affecting feasibility and quality of second-trimester ultrasound scans in obese pregnant women. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 41: 40-46. doi:10.1002/uog.12311

Gaglioti P, Danelon D, Bontempo S, Mombrò M, Cardaropoli S, Todros T. (2005), Fetal cerebral ventriculomegaly: outcome in 176 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 25: 372–377. doi:10.1002/uog.1857

Garcia-Posada R, Eixarch E, Sanz M, Puerto B, Figueras F, Borrell, A. (2013), Cisterna magna width at 11–13 weeks in the detection of posterior fossa anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 41: 515–520. doi:10.1002/uog.12302

Garel C, Chantrel E, Brisse H, Elmaleh M, Luton D, Oury JF, Sebag G, Hassan M (2001), Fetal Cerebral Cortex: Normal Gestational Landmarks Identified Using Prenatal MR Imaging. *Am J Neuroradiology*, 22(1):184-189.

Garel C, Chantrel E, Elmaleh M, Brisse H, Sebag G (2003), Fetal MRI: normal gestational landmarks for cerebral biometry, gyration and myelination. *Childs Nerv Syst* 19:422–425

Garrett WJ, Grunwald G, Robinson DE. (1970), Prenatal diagnosis of fetal polycystic kidney by ultrasound. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 10: 7-9

Geirsson RT, Have G. (1993), Comparison of actual and ultrasound estimated second trimester gestational length in in-vitro fertilized pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 72:344–6.

Ghai S, Fong KW, Toi A, Chitayat D, Pantazi S, Blaser S (2006), Prenatal US and MR Imaging Findings of Lissencephaly: Review of Fetal Cerebral Sulcal Development. *RadioGraphics* 26:2, 389-405

Ghi T, Contro E, De Musso F, Farina A, Conturso R, Rizzo N, Pilu, G. (2011), OP03.01: Normal morphometry of fetal posterior fossa: brainstem-tentorium angle and brainstem-vermis angle. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 38: 62-63. doi:10.1002/uog.9281

Ghidini A, Fromberg RA, Tiernan J, Wieneke JA, Manz HJ, Sherer DM. (1996), Dilated subarachnoid cisterna ambiens: a potential sonographic sign predicting cerebellar hypoplasia.. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 15: 413–415. doi:10.7863/jum.1996.15.5.413

Gindes L, Malach S, Weisz B, Achiron R, Leibovitz Z, Weissmann-Brenner A. (2015), Measuring the perimeter and area of the Sylvian fissure in fetal brain during normal pregnancies using 3-dimensional ultrasound. *Prenatal diagnosis*, 35(11), 1097-1105.

Gindes L, Weissmann-Brenner A, Weisz B, Zajicek M, Geffen KT, Achiron R. (2011), Identification of the Fetal Hippocampus and Fornix and Role of 3-Dimensional Sonography. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 30: 1613-1618. doi:10.7863/jum.2011.30.12.1613

Glenn OA., Cuneo AA, Barkovich AJ, Hashemi Z, Bartha AI, Xu D. (2012), Malformations of Cortical Development: Diagnostic Accuracy of Fetal MR Imaging. *Radiology*, 263(3), 843–855. <http://doi.org/10.1148/radiol.12102492>

Goldstein I, Reece EA, Pilu G, Bovicelli L, Hobbins JC. (1987), Cerebellar measurements with ultrasonography in the evaluation of fetal growth and development *American Journal of Obstetrics & Gynecology* , Volume 156 , Issue 5 , 1065 – 1069

Goldstein I, Reece EA, Pilu GL, Hobbins JC (1990), Sonographic Evaluation of the Normal Developmental Anatomy of Fetal Cerebral Ventricles. IV.: The Posterior Horn *Amer J Perinatol* 7(1): 79-83 DOI: 10.1055/s-2007-999452

Gonçalves LF, Lee W, Espinoza J, Romero R. (2005), Three- and 4-Dimensional Ultrasound in Obstetric Practice. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 24: 1599–1624. doi:10.7863/jum.2005.24.12.1599

Gorostiaga A, Villegas I, Bastardo A, García de la Maza C, Mozo de Rosales F, Villasante A. (2016), A simple way to obtain sagittal and coronal planes of the fetal brain with 3D volumetry. <https://fetalmedicine.org/abstracts/2016/var/pdf/abstracts/01687.pdf>. [Accedido el 15 de Marzo de 2018].

Govaert P, Swarte R, De Vos A, Lequin M. (2004), Sonographic appearance of the normal and abnormal insula of Reil. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 46: 610–616. doi:10.1111/j.1469-8749.2004.tb01025.x

Grandjean H, Larroque D, Levi S. (1999), The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 181 , Issue 2 , 446 – 454

Grannum PA, Berkowitz RL, Hobbins JC. (1979), The ultrasonic change in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonary maturity. *AM J. Obstet. Gynecol*, 133 (8):915-922

Gray DL, Songster GS, Parvin CA, Crane JP. (1989), Cephalic index: a gestational age-dependent biometric parameter. *Obstet Gynecol*. 74(4):600-3.

Gregory MD, Kippenhan JS, Dickinson D, Carrasco J, Mattay VS, Weinberger DR, Berman BF. (2016), Regional Variations in Brain Gyrfication Are Associated with General Cognitive Ability in Humans. *Current Biology* 26, 1301–1305 doi.org/10.1016/j.cub.2016.03.021

Grootscholten K, Kok M, Oei SG, Mol BW, van der Post JA. (2008), External cephalic version-related risks: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 112(5):1143.

Gross SJ, Shulman LP, Tolley EA, Emerson DS, Felker RE, Simpson JL, Elias S. (1995), Isolated fetal choroid plexus cysts and trisomy 18: A review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 172 (1): 83 – 87

Guibaud L. (2009), Fetal cerebral ventricular measurement and ventriculomegaly: time for procedure standardization. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 34: 127–130. doi:10.1002/uog.6456

Guibaud L, Selleret L, Larroche JC, Buenerd A, Alias F, Gaucherand P, Des Portes V, Pracros J. (2008), Abnormal Sylvian fissure on prenatal cerebral imaging: significance and correlation with neuropathological and postnatal data. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 32: 50-60. doi:10.1002/uog.5357

Hadlock FA, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. (1985), Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—A prospective study *American Journal of Obstetrics & Gynecology* , Volume 151 , Issue 3 , 333 - 337

Hadlock FP, Deter AL, Harrist RB, Park SK. (1982), Fetal head circumference: relationship to menstrual age. *American Journal of Roentgenology* 138:649- 653

Hadlock FP, Deter RL, Carpenter RJ, Park SK. (1981), Estimating fetal age: effect of head shape on BPD. *American Journal of Roentgenology* 137:83-85

Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. (1982), Fetal biparietal diameter: a critical re-evaluation of the relation to menstrual age by means of real-time ultrasound. *J Ultrasound Med* 1:97–104.

Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. (1984), Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology* 152,2:497-501.

Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. (1991), How accurate is second trimester fetal dating? *J Ultrasound Med* 10:557–61.

Hadlock FP, Harrist RB, Shah YP, King DE, Park SK, Sharman RS. (1987), Estimating fetal age using multiple parameters: a prospective evaluation in a racially mixed population. *Am.J Obstet Gynecol.* 156:955–57.

Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. (1982), Fetal abdominal circumference as a predictor of menstrual age. *American Journal of Roentgenology* 139:2, 367-370

Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. (1982), Fetal biparietal diameter: rational choice of plane of section for sonographic measurement. *American Journal of Roentgenology* 138:5, 871-874

Hadlock FP, Harrist RB, Deter RL, Park SK. (1982), Fetal femur length as a predictor of menstrual age: sonographically measured. *American Journal of Roentgenology* 138:5, 875-878

Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. (1991), In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology* 181(1):129-33.

Haimovici JA, Doubilet PM, Benson CB, Frates MC. (1997), Clinical significance of isolated enlargement of the cisterna magna (> 10 mm) on prenatal sonography. *Journal of Ultrasound in Medicine* 16: 731-734. doi:10.7863/jum.1997.16.11.731

Hamper UM, Trapanotto V, Sheth S, De Jong MR, Caskey Cl. (1994), Three-dimensional US: preliminary clinical experience. *Radiology* 191,2:397-401.

Hangiandreou NJ. (2003), AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents: Topics in *USRadioGraphics* 23:4, 1019-1033.

Hansen PE, Ballesteros MC, Soila K, Garcia L, Howard JM. (1993), MR imaging of the developing human brain. Part 1. Prenatal development. *RadioGraphics* 13,1:21-36

Harreld JH, Bhore DP, Chason DM, Twickler DM. (2011), Corpus Callosum Length by Gestational Age as Evaluated by Fetal MR Imaging. *American Journal of Neuroradiology* 32 (3):490-494. Doi:<https://doi.org/10.3174/ajnr.A2310>

Hartung RW, Yiu-Chiu V. (1983), Demonstration of unilateral hydrocephalus in utero.. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 2: 369–371. doi:10.7863/jum.1983.2.8.369

Hashimoto M, Hibi M. (2012), Development and evolution of cerebellar neural circuits. *Develop. Growth Differ.*, 54: 373–389. doi:10.1111/j.1440-169X.2012.01348.x

Hata K, Hata T, Senoh D, Makihara K, Aoki S, Takamiya O, Kitao M. (1989), Ultrasonographic Measurement of the Fetal Transverse Cerebellum in utero *Gynecol Obstet Invest* 28:111–112 <https://doi.org/10.1159/000293528>

Hata T, Yanagihara T, Matsumoto M, Hanaoka U, Ueta M, Tanaka Y, Kanenishi K, Kuno A, Yamashiro C, Ohnishi Y, Tanaka H, Hayashi K. (2000), Three-dimensional sonographic features of fetal central nervous system anomaly. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 79: 635–639. doi:10.1034/j.1600-0412.2000.079008635.x

Hatab MR, Kamourieh SW, Twickler DM. (2008), MR volume of the fetal cerebellum in relation to growth. *J. Magn. Reson. Imaging*, 27: 840–845. doi:10.1002/jmri.21290

Heiserman J, Filly RA, Goldstein RB. (1991), The effect of measurement errors on the sonographic evaluation of ventriculomegaly. *J Ultrasound Med* 10: 121–124.

Hendler I, Blackwell SC, Bujold E, Treadwell MC, Wolfe HM, Sokol RJ, Sorokin Y. (2004), The impact of maternal obesity on midtrimester sonographic visualization of fetal cardiac and craniospinal structures. *International Journal of Obesity* 28: 1607–1611. doi:10.1038/sj.ijo.0802759

Hertzberg BS, Lile R, Foosner DE, Kliwer MA, Paine SS, Paulson EK, Carroll BA, Bowie JD. (1994), Choroid plexus-ventricular wall separation in fetuses with normal-sized cerebral ventricles at sonography: postnatal outcome. *American Journal of Roentgenology* 163:2, 405-410

Hill LM, Guzick D, DiNofrio D, Maloney J, Merolillo C, Nedzesky P. (1994), Ratios Between the Abdominal Circumference, Head Circumference, or Femur Length and the Transverse

Cerebellar Diameter of the Growth-Retarded and Macrosomic Fetus *Amer J Perinatol* 1994; 11(2): 144-148 DOI: 10.1055/s-2007-994575

Hill LM, Guzick D, Hixson J, Peterson CS, Rivello DM. (1992), Composite assessment of gestational age: a comparison of institutionally derived and published regression equations. *Am J Obstet Gynecol* 166:551–5.

Hill LM, Guzick D, Fries J, Hixson J, Rivello D. (1990), The transverse cerebellar diameter in estimating gestational age in the large for gestational age fetus. *Obstet Gynecol.* 75(6):981-5.

Hill, M.A. <https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/>

Hilpert PL, Hall BE, Kurtz AB. (1995), The atria of the fetal lateral ventricles: a sonographic study of normal atrial size and choroid plexus volume. *Am J Roentgenol* 164:731–734.

Ho YK, Turley M, Marc-Aurele KL, Jones MC, Housman E, Engelkemier D, Romine LE, Khanna PC, Pretorius DH. (2017), Enlarged Cavum Septi Pellucidi and Vergae in the Fetus: A Cause for Concern. *J Ultrasound Med*, 36: 1657-1668. doi:10.7863/ultra.16.06081

Hohler CW (1984), Ultrasound estimation of gestational age. *Clin Obstet Gynecol.* 27(2):314-26.

Hohler CW, Quetel TA (1982), Fetal femur length: Equations for computer calculation of gestational age from ultrasound measurements. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* , Volume 143 , Issue 4 , 479 – 481

Holmes JH, Howry DH, Posakony GJ, Cushman, CR. (1955), The Ultrasonic Visualization of Soft Tissue Structures in the Human Body. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 66, 208–225.

Hosseinzadeh K, Luo J, Borhani A, Hill L. (2013), Non-visualisation of cavum septi pellucidi: implication in prenatal diagnosis? *Insights into Imaging*, 4(3), 357–367. <http://doi.org/10.1007/s13244-013-0244-x>

Howry DH, Bliss WR. (1952), Ultrasonic visualization of soft tissue structures of the body. *J. Lab. Clin. Med.* 40:579-592

Howry DH. (1952), The ultrasonic visualization of soft tissue structures and disease processes. *J. Lab. Clin. Med.* 40:812-813.

<https://sego.es/>

<https://radiodiagnosticando.com/2014/09/23/caso-hidrocefalia/> Acceso el 15.05.18.

Huang H, Xue R, Zhang J, Ren T, Richards LJ, Yarowsky P, Mori, S. (2009), Anatomical Characterization of Human Fetal Brain Development with Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Neuroscience* 29(13), 4263–4273. doi:10.1523/JNEUROSCI.2769-08.2009

Hubbard AM, Harty P. (1999), Prenatal magnetic resonance imaging of fetal anomalies, *Seminars in Roentgenology* 34: 41-47 doi.org/10.1016/S0037-198X(99)80019-4.

Huber C, Zdanowicz J, A, Mueller M, Surbek D.(2014), Factors Influencing the Accuracy of Fetal Weight Estimation with a Focus on Preterm Birth at the Limit of Viability: A Systematic Literature Review. *Fetal Diagn Ther* 36:1-8.

Ichihashi K, Lino M, Eguchi Y, Uchida A, Honma Y, Momoi M. (2002), Difference between left and right lateral ventricular sizes in neonates. *Early Hum Dev* 68:55–64.

Illescas T, Martínez-Ten P, Bermejo C, Estévez M, Adiego B. (2017), Brainstem–vermis and brainstem–tentorium angles: 3D ultrasound study of the intra- and inter-observer agreement, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 31:8, 1073-1077, DOI: 10.1080/14767058.2017.1306852

International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology Education Committee. (2007), Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 29(1), 109. doi:10.1002/uog.3909

Jeanty P (2002), Biometría fetal. En: Fleischer AC, ManningFA, Jeanty P, Romero R. *Ecografía en Obstetricia y Ginecología*. Ed. Marban, p.148.

Jeanty P, Rodesch F, Delbeke D, Dumont JE. (1984), Estimation of gestational age from measurements of fetal long bones.. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 3: 75–79. doi:10.7863/jum.1984.3.2.75.

Jou HJ, Shyu MK, Wu SC, Chen SM, Su CH, Hsieh FJ. (1998), Ultrasound measurement of the fetal cavum septi pellucidi. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 12: 419–421. doi:10.1046/j.1469-0705.1998.12060419.x

Kalache KD, Eder K, Esser T, Proquitté H, Stoltenburg-Didinger G, Hartung JP, Bamberg, C. (2006), Three-Dimensional Ultrasonographic Reslicing of the Fetal Brain to Assist Prenatal Diagnosis of Central Nervous System Anomalies. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 25: 509-514. doi:10.7863/jum.2006.25.4.509

Karl K, Esser T, Heling KS, Chaoui R (2017), Cavum septi pellucidi (CSP) ratio: a marker for partial agenesis of the fetal corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 50: 336-341. doi:10.1002/uog.17409

Katorza E, Bertucci E, Perlman S, Taschini S, Ber R, Gilboa Y, Mazza V, Achiron R (2016), Development of the Fetal Vermis: New Biometry Reference Data and Comparison of 3 Diagnostic Modalities—3D Ultrasound, 2D Ultrasound, and MR Imaging. *American Journal of Neuroradiology* 37 (7): 1359-1366. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4725>

Kelly IM, Gardener JE, Brett AD, Richards R Lees WR (1994), Three-dimensional US of the fetus. Work in progress. *Radiology* 192,1:253.

Kier EL, Kim JH, Fulbright RK, Bronen RA (1997), Embryology of the human fetal hippocampus: MR imaging, anatomy, and histology. *American Journal of Neuroradiology* 18 (3):525-532.

King DL, King DL Jr, Shao MY. (1990), Three-dimensional spatial registration and interactive display of position and orientation of real-time ultrasound images. *J Ultrasound Med* 9:525-532.

Kirbach D, Whittingham T. (1994), 3D ultrasound - the Kretztechnik Voluson® approach. *European Journal of Ultrasound* 1:85-89.

Kivilevitch Z, Achiron R, Zalel Y. (2010), Fetal brain asymmetry: in utero sonographic study of normal fetuses. *American journal of Obstetrics & Gynaecology*, 202(4), 359-e1.

Koktener A, Dilmen G, Kurt A (2007), The cisterna magna size in normal second-trimester fetuses. *J Perinat Med* 35(3):217-9.

Koning IV, van Graafeiland AW, Groenenberg IAL, Husen SC, Go, ATJI, Dudink J, Willemsen SP, Cornette JMJ, Steegers-Theunissen RPM. (2017), Prenatal influence of congenital heart defects on trajectories of cortical folding of the fetal brain using three-dimensional ultrasound. *Prenat Diagn*, 37: 1008–1016. doi: 10.1002/pd.5135.

Koshi R, Koshi T, Jeyaseelan L, Vettivel S. (1997), Morphology of the corpus callosum in human fetuses. *Clin. Anat.*, 10: 22–26. doi:10.1002/(SICI)1098-2353(1997)10:1<22::AID-CA4>3.0.CO;2-V

Kozlova OI, Medvedev MV, Altyunnik NA, Lubashev YA, Dmitrashchenko AA. (2017), Numerical Values of the Angle between the Brainstem and Cerebellar Vermis in Normal Fetuses and in Fetuses with Posterior Fossa Abnormalities in the Second Trimester of Pregnancy. *J Pharm. Sci. & Res.* 9(7):1147-1150.

Kratochwil A, Lee A, Schoisswohl A. (2000), Networking of three dimensional sonography volume data. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 16: 335-340. doi:10.1046/j.1469-0705.2000.00191.x

Kratochwil A (1975), The state of ultrasound diagnosis in perinatal medicine. *J Perinat Med.* 3(2):75-88.

Kuo HC, Chang FM, Wu CH, Yao BL, Liu CH (1992), The primary application of three-dimensional ultrasonography in obstetrics. *Am J Obstet Gynecol* 166:3 880.

Kurjak A, Kirkinen P, Latin V, Rajhvajn B. (1980), Diagnosis and assessment of fetal malformations and abnormalities by ultrasound. *J. Perinat. Med.* 8: 219-235.

Kurmanavicius J, Wright EM, Royston P, Wisser J, Huch R, Huch A, Zimmermann R. (1999), Fetal ultrasound biometry: 1. Head reference values. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 106:126-135, doi:10.1111/j.1471-0528.1999.tb08212.x

Kurtz AB, Kurtz RJ. (1989), The ideal fetal head circumference calculation. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 8: 25–29. doi:10.7863/jum.1989.8.1.25

Lachmann R, Chaoui R, Moratalla J, Picciarelli G, Nicolaidis KH. (2011), Posterior brain in fetuses with open spina bifida at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 31: 103–106.

Lan LM, Yamashita Y, Tang Y, Sugahara T, Takahashi M, Ohba T, Okamura H. (2000), Normal fetal brain development: MR Imaging with a half-Fourier rapid acquisition with relaxation enhancement sequence. *Radiology* 215:205-210

Lee W, Kirk JS, Shaheen KW, Romero R, Hodges AN, Comstock CH. (2000), Fetal cleft lip and palate detection by three-dimensional ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 16: 314-320. doi:10.1046/j.1469-0705.2000.00181.x

LeFevre ML, Crane JP, Frigoletto FD, LeFevre ML, Bain RP, McNellis D. (1993), A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: Impact on maternal management and outcome RADIUS (Routine Antenatal Diagnostic Imaging with Ultrasound) Study Group. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* , 169,3:483 – 489.

Lepinard C, Coutant R, Boussion F, Loisel D, Delorme B, Biquard F, Bonneau D, Guichet A, Descamps P. (2005), Prenatal diagnosis of absence of the septum pellucidum associated with septo-optic dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 25:73–75. doi: 10.1002/uog.1807

Lerman-Sagie T, Malinger G. (2008), Focus on the fetal Sylvian fissure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 32: 3-4. doi:10.1002/uog.5398.

Levine D, Barnes PD. (1999), Cortical maturation in normal and abnormal fetuses as assessed with prenatal MR imaging. *Radiology* 210(3), 751-758.

Magann EF, Chauhan SP, Washington W, Whitworth NS, Martin JN, Morrison JC. (2002), Ultrasound estimation of amniotic fluid volume using the largest vertical pocket containing umbilical cord: measure to or through the cord? *Ultrasound Obstet Gynecol* 20:464.

Magann EF, Chauhan SP, Whitworth NS, Isler C, Wiggs C, Morrison JC. (2001), Subjective versus objective evaluation of amniotic fluid volume of pregnancies of less than 24 weeks' gestation: how can we be accurate? *Journal of Ultrasound in Medicine*, 20(3), 191-195.

Mahony BS, Nyberg DA, Hirsch JH, Petty CN, Hendricks SK, Mack LA. (1988), Mild idiopathic lateral cerebral ventricular dilatation in utero: sonographic evaluation. *Radiology*. 169(3):715-21.

Mahony BS, Callen PW, Filly RA, Hoddick WK. (1984), The fetal cisterna magna. *Radiology* 1984 153,3:773-776.

Maier B, Steiner H, Wieneroither H, Staudach A. (1997), The psychological impact of three-dimensional fetal imaging on the fetomaternal relationship. In: Baba K, Jurkovic D, eds. Three-dimensional ultrasound in obstetrics and gynecology. New York: Parthenon, p. 67-74.

Maiz N, Alonso I, Belar M, Burgos J, Irasari A, Molina FS, de Paco C, Pijoan JI, Plasencia W, Rodó C, Rodríguez MA, Tajada M, Tubau A. (2016), Three dimensional ultrasonography for advanced neurosonography (Neurosofe-3d). Analysis of acquisition-related factors influencing the quality of the brain volumes. *Prenat Diagn* 36:1054-1060. doi: 10.1002/pd.4933.

Malinger G, Ginath S, Lerman-Sagie T, Watemberg N, Lev D, Glezerman M. (2001), The fetal cerebellar vermis: normal development as shown by transvaginal ultrasound. *Prenat. Diagn*, 21: 687–692. doi:10.1002/pd.137

Malinger G, Lerman-Sagie T, Achiron R, Lipitz S. (2000), The subarachnoid space: normal fetal development as demonstrated by transvaginal ultrasound. *Prenat Diagn* 20:890–893

Malinger G, Lev D, Kidron D, Heredia F, Hershkovitz R, Lerman-Sagie T. (2005), Differential diagnosis in fetuses with absent septum pellucidum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 25:42–49. DOI: 10.1002/uog.1787

Malinger G, Lev D, Lerman-Sagie T. (2006), Normal and abnormal fetal brain development during the third trimester as demonstrated by neurosonography. *Eur J Radiol* 57(2):226-32.

Malinger G, Lev D, Oren M, Lerman-Sagie, T. (2012), Non-visualization of the cavum septi pellucidi is not synonymous with agenesis of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 40(2), 165-170.

Malinger G, Lev D, Lerman-Sagie T. (2009), The fetal cerebellum. Pitfalls in diagnosis and management. *Prenat. Diagn*, 29:372–380. doi:10.1002/pd.2196

Malinger G, Zakut H. (1993), The corpus callosum: normal fetal development as shown by transvaginal sonography. *American Journal of Roentgenology* 161:5, 1041-1043

Manning FA, Platt LD, Sipos L, Keegan KA Jr. (1979), Fetal breathing movements and the nonstress test in high-risk pregnancies. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 135 (4):511 – 515.

Manning FA, Platt LD. (1979), Fetal breathing movements and the abnormal contraction stress test *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 133 (6):590 – 593.

Manning FA, Platt LD, Sipos L. (1980), Antepartum fetal evaluation: development of a fetal biophysical profile. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 136(6):787-95.

Maulik D, Nanda NC, Hsiung MC, Youngblood JP. (1986), Doppler color flow mapping of the fetal heart. *Angiology* 37,:628-32.

Maulik D, Nanda NC, Moodley S, Saini VD, Thiede HA (1985), Application of Doppler echocardiography in the assessment of fetal cardiac disease. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 151:7 951-7.

McLeary RD, Kuhns LR, Barr M Jr. (1984), Ultrasonography of the fetal cerebellum. *Radiology* 151,2:439-442.

McManus MF, Golden JA. (2005), Topical Review: Neuronal Migration in Developmental Disorders. *J Child Neurol* 20: 280-286.

Melchiorre K, Bhide A, Gika AD, Pilu G, Papageorghiou AT. (2009), Counseling in isolated mild fetal ventriculomegaly. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 34: 212–224.

Meng X, Xie L. (2014), Quantitative Evaluation of Fetal Brainstem–Vermis and Brainstem–Tentorium Angles by Three-Dimensional Ultrasound. *Ultrasound in Medicine and Biology* 40 ,9:2076 – 2081.

Merz E, Bahlmann F, Weber G. (1995), Volume scanning in the evaluation of fetal malformations: a new dimension in prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 5(4):222.

Merz E, Bahlmann R, Weber G, Macchiella D. (1995), Three-dimensional ultrasonography in prenatal diagnosis. *J Perinat Med* 23:213-222.

Merz E, Benoit B, Blaas HG, Baba K, Kratochwil A, Nelson T, Pretorius D, Jurkovic D, Chang FM, Lee A (2007), Standardization of three-dimensional images in obstetrics and gynecology: consensus statement. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 29:697-703. doi:10.1002/uog.4009

Merz E, Weber G, Bahlmann F, Miric-Tesanic D. (1997), Application of transvaginal and abdominal three-dimensional ultrasound for the detection or exclusion of malformations of

the fetal face. *Ultrasound Obstet Gynecol* 9(4):237-243. doi:10.1046/j.1469-0705.1997.09040237.x

Merz E, Miric-Tesanic D, Welter C. (2000), Value of the electronic scalpel (cut mode) in the evaluation of the fetal face. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16:564-568. doi:10.1046/j.1469-0705.2000.00214.x

Meyer-Wittkopf M, Rappe N, Sierra F, Barth H, Schmidt, S. (2000), Three-dimensional (3-D) ultrasonography for obtaining the four and five-chamber view: comparison with cross-sectional (2-D) fetal sonographic screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 15: 397-402. doi:10.1046/j.1469-0705.2000.00108.x

Miguelote RF, Vides B, Santos RF., Palha JA, Matias A, Sousa N. (2011), The role of three-dimensional imaging reconstruction to measure the corpus callosum: comparison with direct mid-sagittal views . *Prenat. Diagn.*, 31: 875–880. doi:10.1002/pd.2794

Miguelote RF, Vides B, Santos RF, Matias A, Sousa N (2012), Feasibility and Reproducibility of Transvaginal, Transabdominal, and 3D Volume Reconstruction Sonography for Measurement of the Corpus Callosum at Different Gestational Ages. *Fetal Diagn Ther* 31:19-25.

Mirlesse V, Courtiol C, Althuser M, CFEF, Duyme M. (2010), Ultrasonography of the fetal brainstem: a biometric and anatomical, multioperator, cross-sectional study of 913 fetuses of 21–36 weeks of gestation. *Prenat. Diagn*, 30: 739-745. doi:10.1002/pd.2501

Mittal P, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Espinoza J, Lee W, Nien JK, Soto E, Romero, R. (2007), Objective Evaluation of Sylvian Fissure Development by Multiplanar 3-Dimensional Ultrasonography. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 26: 347–353. doi:10.7863/jum.2007.26.3.347

Mongelli M, Chew S, Yuxin NG, Biswas A. (2005), Third-trimester ultrasound dating algorithms derived from pregnancies conceived with artificial reproductive techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol* 26:129–31.

Mongelli M, Yuxin NG, Biswas A, Chew S. (2003), Accuracy of ultrasound dating formulae in the late second-trimester in pregnancies conceived with invitro fertilization. *Acta Radiol* 44:452–5.

Monteagudo A, Timor-Tritsch IE. (1997), Development of fetal gyri, sulci and fissures: a transvaginal sonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 9: 222-228. doi:10.1046/j.1469-0705.1997.09040222.x

Monteagudo A, Timor-Tritsch IE. (2009), Normal sonographic development of the central nervous system from the second trimester onwards using 2D, 3D and transvaginal sonography. *Prenat. Diagn.*, 29: 326-339. doi:10.1002/pd.2146

Monteagudo A, Reuss ML, Timor-Tritsch IE. (1991), Imaging the fetal brain in the second and third trimesters using transvaginal sonography. *Obstet Gynecol* 77(1):27-32.

Monteagudo A, Timor-Tritsch IE. (2012), Fetal CNS Scanning-Less of a Headache Than You Think. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 55(1): 249–265.

Monteagudo A, Timor-Tritsch IE, Mayberry P. (2000), Three-dimensional transvaginal neurosonography of the fetal brain: 'navigating' in the volume scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 16: 307–313. doi:10.1046/j.1469-0705.2000.00264.x

Monteagudo A, Timor-Tritsch IE, Moomjy M. (1993), Nomograms of the fetal lateral ventricles using transvaginal sonography. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 12:265–269. doi:10.7863/jum.1993.12.5.265

Moore KL ed. (1986) *Anatomía con orientación clínica* 2ª ed. Ed Médica Panamericana 1986, Cap. 10, p:1256-1262. ISBN: 84-85320-58-1

Moore KL ed. (1986) *Anatomía con orientación clínica* 2ª ed. Ed Médica Panamericana 1986, Cap. 10, p:1254. ISBN: 84-85320-58-1

Moore TR, Cayle JE. (1990), The amniotic fluid index in normal human pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 162 (5):1168-1173.

Morales-Roselló J, Lázaro-Santander R. (2012), Prenatal diagnosis of Down syndrome associated with right aortic arch and dilated septum cavi pellucidi. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2012; 2012:329547. Epub 2012 Sep 27.

Mota, B, Herculano-Houzel S. (2012), How the cortex gets its folds: an inside-out, connectivity-driven model for the scaling of mammalian cortical folding. *Frontiers in Neuroanatomy* 6,3.

Mott SH, Bodensteiner JB, Allan WC. (1992), The cavum septi pellucida in term and preterm newborn infants. *J Child Neurol* 7:35–38.

Moutard ML, Kieffer V, Feingold J, Lewin F, Baron J, Adamsbaum C, Gélot A, Isapof A, Kieffer F, Villemeur TB. (2012), Isolated corpus callosum agenesis: a ten-year-follow-up after prenatal diagnosis (How are the children without corpus callosum at 10 years of age?). *Prenat Diagn*, 32:277-283. Doi:10.1002/pd.3824

Mueller GM, Weiner CP, Yankowitz J. (1996), Three-dimensional ultrasound in the evaluation of fetal head and spine anomalies. *Obstet Gynecol.* 88(3):372-8.

Muscatello A, Accurti V, Conte V, Franchi V, Colagrande I, Carta A, Patacchiola F, Palermo P, Carta G. (2013), Comparison between Two- and Three-Dimensional Ultrasound in Visualization of Corpus Callosum during Second Trimester Routine Scan: Our Experience. *Fetal Diagn Ther* 33:201-202. DOI:10.1159/000346399

Nabhan AF, Abdelmoula YA. (2008), Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*; CD006593. doi: 10.1002/14651858. CD006593.pub2

Nakajima Y, Sadayuki Y, Kuramatsu T, Ichihashi K, Miyao M, Yanagisawa M, Itoh K. (1986), Ultrasonographic evaluation of cavum septi pellucidi and cavum vergae. *Brain and Development* 8(5):505-508

Narli N, Soyupak S, Yildiztaş HY, Tutak E, Özcan K, Sertdemir Y, Satar M. (2006), Ultrasonographic measurement of subarachnoid space in normal term newborns. *Eur J Radiol* 58:110–112

Nelson TR, Pretorius DH. (1998), Three-dimensional ultrasound imaging *Ultrasound in Medicine and Biology* 24(9): 1243-1270.

Nelson TR, Elvins TT. (1993), Visualization of 3D Ultrasound Data. *IEEE Computer Graphics and Applications* 13(6):50.

Nelson TR, Pretorius DH, Hull A, Riccabona M, Sklansky MS, James G. (2000), Sources and impact of artifacts on clinical three-dimensional ultrasound imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 16: 374-383. doi:10.1046/j.1469-0705.2000.00180.x

Nelson TR, Pretorius DH, Sklansky M, Hagen-Ansert S. (1996), Three-dimensional echocardiographic evaluation of fetal heart anatomy and function: acquisition, analysis and display. *J Ultrasound Med* 15: 1.

Nelson TR, Pretorius DH. (1992), 3-Dimensional Ultrasound of Fetal Surface Features. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2:166.

Nelson TR, Pretorius DH. (1993), The Future of Three-Dimensional Ultrasound. *Diagn Imaging Technol Report* 2:173.

Nicolaides KH, Campbell S, Gabbe SG, Guidetti R. (1986), Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. *Lancet*. 12; 2(8498): 72-74

Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. (1992), Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ : British Medical Journal*, 304(6831), 867–869.

Nishikuni K, Ribas GC. (2013), Study of fetal and postnatal morphological development of the brain sulci. *J Neurosurg Pediatr*. 11:1-11. doi: 10.3171/2012.9.PEDS12122.

Nyberg DA, Mack LA, Hirsch J, Pagon RO, Shepard TH. (1987), Fetal hydrocephalus: sonographic detection and clinical significance of associated anomalies. *Radiology*.163(1):187-91.

O’Rahilly R, Muller F. (1996), *Human Embryology and Teratology*. 2nd ed. Wiley ed. Pp.468. ISBN 0471133515, 9780471133513

Oba H, Barkovich AJ (1995), Holoprosencephaly: an analysis of callosal formation and its relation to development of the interhemispheric fissure. *Am J Neuroradiol*. 16(3):453-60.

O’Keeffe DF, Garite TJ, Elliott JP, Burns PE (1985), The accuracy of estimated gestational age based on ultrasound measurement of biparietal diameter in preterm premature rupture of the membranes. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* , Volume 151 , Issue 3 , 309 - 312

Ong CL. (2016), The current status of three-dimensional ultrasonography in gynaecology *Ultrasonography*.35 (1): 13-24. doi:<https://doi.org/10.14366/usg.15043>

Ott WJ (1984), The use of ultrasonic fetal head circumference for predicting expected date of confinement. *JCU* 12(7):411-15

Paladini D, Vassallo M, Sglavo G, Lapadula C, Martinelli P. (2006), The role of spatiotemporal image correlation (STIC) with tomographic ultrasound imaging (TUI) in the sequential analysis of fetal congenital heart disease. *Ultrasound of Obstetrics and Gynecology*, 27(5): 555-61.

Paladini D, Volpe P. (2006), Posterior fossa and vermian morphometry in the characterization of fetal cerebellar abnormalities: a prospective three-dimensional ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 27: 482-489. doi:10.1002/uog.2748

Pashaj S, Merz E, Wellek S. (2013), Biometry of the fetal corpus callosum by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 42: 691–698. doi:10.1002/uog.12501

Patel MD, Goldstein RB, Tung S, Filly RA. (1995), Fetal cerebral ventricular atrium: difference in size according to sex. *Radiology* 194:713–715.

Patel MD, Filly AL, Hersh DR, Goldstein RB (1994), Isolated mild fetal cerebral ventriculomegaly: clinical course and outcome. *Radiology* 192:3, 759-764

Peng Q, Zhou Q, Zang M, Zhou J, Xu R, Wang T, Zeng S. (2016), Reduced fetal brain fissures depth in fetuses with congenital heart diseases. *Prenat Diagn*, 36: 1047–1053. doi: 10.1002/pd.4931.

Penso C, Redline RW, Benacerraf BR. (1987), A sonographic sign which predicts which fetuses with hydrocephalus have an associated neural tube defect. *J Ultrasound Med.* 6(6):307- 311 10.

Perlman S, Shashar D, Hoffmann C, Yosef OB, Achiron R, Katorza E. (2014), Prenatal Diagnosis of Fetal Ventriculomegaly: Agreement between Fetal Brain Ultrasonography and MR Imaging. *American Journal of Neuroradiology* 35 (6): 1214-1218; DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3839>

Perni SC, Chervenak FA, Kalish RB, Magherini-Rothe S, Predanic M, Streltsoff J, Skupski, DW. (2004), Intraobserver and interobserver reproducibility of fetal biometry. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:654–8

Phelan JP, Ahn MO, Smith CV, Rutherford SE, Anderson E (1987), Amniotic fluid index measurements during pregnancy. *J Reprod Med* 32:601.

Pillay P, Manger PR. (2007), Order-specific quantitative patterns of cortical gyrification. *Eur. J. Neurosci.* 25, 2705–2712 5

Pilu G, Falco P, Gabrielli S, Perolo A, Sandri F, Bovicelli L. (1999), The clinical significance of fetal isolated cerebral borderline ventriculomegaly: report of 31 cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 14: 320-326. doi:10.1046/j.1469-0705.1999.14050320.x

Pilu G, Reece A, Goldstein I, Hobbins JC, Bovicelli L. (1989), Sonographic evaluation of the normal developmental anatomy of the fetal cerebral ventricles, II: the atria. *Obstet Gynecol* 73:250–256.

Pilu G, Segata M, Ghi T, Carletti A, Perolo A, Santini D, Bonasoni P, Tani G, Rizzo N. (2006), Diagnosis of midline anomalies of the fetal brain with the three-dimensional median view. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 27: 522–529. doi:10.1002/uog.2751

Pilu G. (2009), Preliminary experience with Advanced Volume Contrast Imaging (VCI) and Omniview in obstetric and gynecologic ultrasound. https://medist-imaging.ro/sites/default/files/preliminary_experience_with_dr_pilu.pdf [Acceso el 17 Marzo 2018]

Pilu G, Ghi T, Carletti A, Segata M, Perolo A, Rizzo N. (2007), Three-dimensional ultrasound examination of the fetal central nervous system. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 30: 233-245. doi:10.1002/uog.4072

Pilu G, De Palma L, Romero R, Bovicelli L, Hobbins JC. (1986), The fetal subarachnoid cisterns: an ultrasound study with report of a case of congenital communicating hydrocephalus.. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 5: 365–372. doi:10.7863/jum.1986.5.7.365

Pilu G, Sandri F, Perolo A, Pittalis MC, Grisolia G, Cocchi G, Foschini MP, Salvioli GP, Bovicelli L. (1993), Sonography of fetal agenesis of the corpus callosum: a survey of 35 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 3: 318–329. doi:10.1046/j.1469-0705.1993.03050318.x

Pilu G, Sandri F, Perolo A, Pittalis MC, Grisolia G, Cocchi G, Foschini MP, Malinger G, Zakut H. (1993), The corpus callosum: normal fetal development as shown by transvaginal sonography. *American Journal of Roentgenology* 161:5, 1041-1043

Pilu G, Tani G, Carletti A, Malaigia S, Ghi T, Rizzo N. (2005), Difficult early sonographic diagnosis of absence of the fetal septum pellucidum. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 25: 70–72. doi:10.1002/uog.1786

Pinto J, Paladini D, Severino M, Morana G, Pais R, Martinetti C, Rossi A. (2016), Delayed rotation of the cerebellar vermis: a pitfall in early second-trimester fetal magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 48: 121-124. doi:10.1002/uog.15782

Pistorius LR, Stoutenbeek P, Groenendaal F, De Vries L, Manten G, Mulder E, Visser G. (2010), Grade and symmetry of normal fetal cortical development: a longitudinal two-and three-dimensional ultrasound study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 36(6), 700-708.

Prakash K, Li X, Hejmadi A, Hashimoto I, Sahn DJ. (2004), Determination of Asymmetric Cavity Volumes Using Real-Time Three-Dimensional Echocardiography: An In Vitro Balloon Model Study. *Echocardiography*, 21: 257-263. doi:10.1111/j.0742-2822.2004.03071.x

Pretorius DH, Nelson TR. (1994), Prenatal Visualization of Cranial Sutures and Fontanelles with Three-Dimensional Ultrasonography. *J Ultrasound Med* 13:871.

Pretorius DH, Nelson TR. (1995), Fetal Face Visualization Using Three-Dimensional Ultrasonography. *J Ultrasound Med* 14:349.

Pretorius DH, Nelson TR. (1991), 3-Dimensional Ultrasound Imaging in Patient Diagnosis and Management: The Future. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1(6) 381.

Pretorius DH, Nelson TR, Jaffe JS. (1992), 3-D Sonographic Analysis Based on Color Flow Doppler and Gray Scale Image Data: A Preliminary Report. *J Ultrasound Med* 11:225.

Pugash D, Henderson G, Dunham CP, Dewar K, Money DM, Prayer D. (2012), Sonographic assessment of normal and abnormal patterns of fetal cerebral lamination. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 40: 642-651. doi:10.1002/uog.11164

Pugash D, Langlois S, Power P, Demos M. (2013), Absent cavum with intact septum pellucidum and corpus callosum may indicate midline brain abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 41: 343–344. doi:10.1002/uog.12402

Quarello E, Stirnemann J, Ville Y, Guibaud L. (2008), Assessment of fetal Sylvian fissure operculization between 22 and 32 weeks: a subjective approach. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 32(1), 44-49.

Quemener J, Bigot J, Joriot S, Devisme L, Bourgeot P, Debarge V, Subtil D. (2012), Analyse anténatale des sillons primaires en échographie et en IRM, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 40:701-710. doi.org/10.1016/j.gyobfe.2012.09.020.

Raine-Fenning NJ, Clewes JS, Kendall NR, Bunkheila AK, Campbell BK, Johnson IR. (2003), The interobserver reliability and validity of volume calculation from three-dimensional ultrasound datasets in the in vitro setting. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 21: 283-291. doi:10.1002/uog.61

Rakic P, Yakovlev PI. (1968), Development of the corpus callosum and cavum septi in man. *J. Comp. Neurol.*, 132: 45–72. doi:10.1002/cne.901320103

Reece EA, Goldstein I, Pihu G, Hobbins JC. (1987), Fetal cerebellar growth unaffected by intrauterine growth retardation: a new parameter for prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*.157:632-8

Reiter AA, Huhta JC, Carpenter RJ, Segall GK, Hawkins EP. (1986), Prenatal diagnosis of arteriovenous malformation of the vein of galen. *J. Clin. Ultrasound*, 14: 623–628. doi:10.1002/jcu.1870140809

Righini A, Zirpoli S, Mrakic F, Parazzini C, Pogliani L, Triulzi F. (2004), Early prenatal MR imaging diagnosis of polymicrogyria. *American journal of neuroradiology*, 25(2), 343-346.

Rizzo G, Aiello E, Pietrolucci ME, Arduini D.(2016), The feasibility of using 5D CNS software in obtaining standard fetal head measurements from volumes acquired by three-dimensional ultrasonography: comparison with two-dimensional ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 29(14):2217-22. Epub 2015 Sep 11.

Rizzo G, Capponi A, Persico N, Ghi T, Nazzaro G, Boito S, Pietrolucci ME, Arduini D (2016), 5D CNS+ Software for Automatically Imaging Axial, Sagittal, and Coronal Planes of Normal and Abnormal Second-Trimester Fetal Brains. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 35: 2263-2272. doi:10.7863/ultra.15.11013

Rizzo G, Abuhamad AZ, Benacerraf BR, Chaoui R, Corral E, Addario VD, Espinoza J, Lee W, Mercé LT, Pooh R, Sepulveda W, Sinkovskaya E, Viñals F, Volpe P, Pietrolucci ME, Arduini D. (2011), Collaborative Study on 3-Dimensional Sonography for the Prenatal Diagnosis of Central Nervous System Defects. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 30: 1003-1008. doi:10.7863/jum.2011.30.7.1003

Rizzo G, Capponi A, Pietrolucci ME, Capece A, Aiello E, Mammarella S, Arduini D. (2011), An algorithm based on OmniView technology to reconstruct sagittal and coronal planes of the fetal brain from volume datasets acquired by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 38: 158-164. doi:10.1002/uog.8959

Rizzo G, Capponi A, Pietrolucci ME, Capece G, Cimmino E, Colosi E, Ferrentino S, Sica C, Di Meglio A, Arduini D. (2011), Satisfactory Rate of Postprocessing Visualization of Standard Fetal Cardiac Views From 4-Dimensional Cardiac Volumes Acquired During Routine Ultrasound Practice by Experienced Sonographers in Peripheral Centers. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 30: 93-99. doi:10.7863/jum.2011.30.1.93

Rizzo G, Pietrolucci ME, Capponi A, Arduini D. (2011), Assessment of Corpus Callosum Biometric Measurements at 18 to 32 Weeks' Gestation by 3-Dimensional Sonography. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 30: 47-53. doi:10.7863/jum.2011.30.1.47

Rolo LC, Araujo Jr E, Nardoza LMM, de Oliveira PS, Ajzen SA, Moron AF. (2011), Development of fetal brain sulci and gyri: assessment through two and three-dimensional ultrasound and magnetic resonance imaging. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 283(2), 149-158.

Romero R, Kusanovic JP, Espinoza J, Gotsch F, Nhan-Chang CL, Erez O, Kim CJ, Khalek N, Mittal P, Goncalves LF, Schaudinn C, Hassan SS, Costerton JW. (2007), What is amniotic fluid 'sludge'? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 30(5):793-8.

Rosenberg JC, Guzman ER, Vintzileos AM, Knuppel RA (1995), Transumbilical placement of the vaginal probe in obese pregnant women. *Obstet Gynecol*, 85(1):132-4.

Rottem S., Bronshtein M. (1990), Transvaginal sonographic diagnosis of congenital anomalies between 9 weeks and 16 weeks, menstrual age, *J. Clin. Ultrasound*, 18:307-314.

Roy-Lacroix ME, Moretti F, Ferraro ZM, Brosseau L, Clancy J, Fung-Kee-Fung K. (2017), A comparison of standard two-dimensional ultrasound to three-dimensional volume sonography for routine second-trimester fetal imaging. *Journal of Perinatology*, 37:380–386 doi:10.1038/jp.2016.212

Ruano R, Benachi A, Aubry M, Dumez Y, Dommergues M. (2004), Volume Contrast Imaging. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 23: 403-408. doi:10.7863/jum.2004.23.3.403

Sabbagha RE, Sheikh Z, Tamura RK, DalCompo S, Simpson JL, Depp R, Gerbie AB. (1985), Predictive value, sensitivity, and specificity of ultrasonic targeted imaging for fetal anomalies in gravid women at high-risk for birth-defects. *Am J Obstet Gynecol*, 152: 822-827.

Sabbagha RE, Turner JH, Rockette H, Mazer J, Orgill J. (1974), Sonar BPD and fetal age. Definition of the relationship. *Obstet Gynecol*, 43(1):7-14.

Sadan S, Malinger G, Schweiger A, Lev D, Lerman-Sagie T. (2007), Neuropsychological outcome of children with asymmetric ventricles or unilateral mild ventriculomegaly identified in utero. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 114: 596–602. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01301.x

Salman MM, Twining P, Mousa H, James D, Momtaz M, Aboulghar M, El-Sheikhah A, Bugg GJ. (2011), Evaluation of offline analysis of archived three-dimensional volume datasets in the diagnosis of fetal brain abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 38: 165-169. doi:10.1002/uog.8921

Salomon LJ, Bernard JP, Duyme M, Doris B, Mas N, Ville Y. (2004), Feasibility and reproducibility of an image-scoring method for quality control of fetal biometry in the second trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006;27:34–40

Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, Kalache K, Leung KY, Malinger G, Munoz H, Prefumo F, Toi A, Lee W on behalf of the ISUOG Clinical Standards Committee (2011), Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37: 116–126. doi:10.1002/uog.8831.

Salvesen K, Lees C, Abramowicz J, Brezinka C, Ter Haar G, Maršál K. (2011), ISUOG statement on the safe use of Doppler in the 11 to 13+ 6-week fetal ultrasound examination. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 37(6):628-628.

Santo S, D'Antonio F, Homfray T, Rich P, Pilu G, Bhide A, Thilaganathan B, Papageorgiou AT. (2012), Counseling in fetal medicine: agenesis of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 40: 513-521. doi:10.1002/uog.12315

Sari A, Ahmetoglu A, Dinc H, Saglam A, Kurtoglu U, Kandemir S, Gümele HR (2005), Fetal biometry: size and configuration of the third ventricle. *Acta Radiol. Oct*;46(6):631-5.

Sarris I, Ohuma E, Ioannou C, Sande J, Altman DG, Papageorghiou AT. (2013), Fetal biometry: how well can offline measurements from three-dimensional volumes substitute real-time two-dimensional measurements?. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 42:560-570

Schaefer GB, Bodensteiner JB, Thompson JN. (1994), Subtle anomalies of the septum pellucidum and neurodevelopmental deficits. *Dev Med Child Neurol* 36:554–9

Schell-Apacik CC, Wagner K, Bihler M, Ertl-Wagner B, Heinrich U, Klopocki E, Kalscheuer VM, Muenke M, von Voss H. (2008), Agenesis and Dysgenesis of the Corpus Callosum: Clinical, Genetic and Neuroimaging Findings in a Series of 41 Patients. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 146A(19):2501–2511. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.32476>

Scherjon SA, Smolders-De Haas H, Kok JH, Zondervan HA. (1993), The “brain-sparing” effect: Antenatal cerebral Doppler findings in relation to neurologic outcome in very preterm infants *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 169(1):169 - 175

Shamley KT , Landon MB (1994), Accuracy and modifying factors for ultrasonographic determination of fetal weight at term. *Obstetrics & Gynecology* 84(6):926-930]

Shaw CM, Alvord EC Jr. (1969), Cava septi pellucidi et vergae: their normal and pathological states. *Brain* 92(1):213-23

Sherer DM, Sokolovski M, Dalloul M, Santoso P, Curcio J, Abulafia O (2004), Prenatal diagnosis of dilated cavum septum pellucidum et vergae. *Am J Perinatol* 21(5):247-51.

Shimizu T, Gaudette S, Nimrod C. (1992), Transverse cerebellar diameter in twin gestations. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 167(4):1004 – 1008.

- Siedler DE, Filly RA. (1987), Relative growth of the higher fetal brain structures. *Journal of Ultrasound in Medicine* 6: 573–576. doi:10.7863/jum.1987.6.10.573
- Signorelli M, Tiberti A, Valseriati D, Molin E, Cerri V, Groli C, Bianchi UA. (2004), Width of the fetal lateral ventricular atrium between 10 and 12 mm: a simple variation of the norm?. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 23: 14–18. doi:10.1002/uog.941
- Sklansky MS, Nelson T, Strachan M, Pretorius, D. (1999), Real-time three-dimensional fetal echocardiography: initial feasibility study. *Journal of Ultrasound in Medicine* 18: 745-752. doi:10.7863/jum.1999.18.11.745
- Slagle TA, Oliphant M, Gross SJ (1989), Cingulate Sulcus Development in Preterm Infants. *Pediatric Research* 26: 598–599. doi:10.1203/00006450-198912000-00016
- Slovis TL, Kuhns LR (1981), Real-time sonography of the brain through the anterior fontanelle. *American Journal of Roentgenology* 136:2:277-286.
- Snijders RJ, Nicolaides KH. (1994), Fetal biometry at 14–40 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 4: 34-48. doi:10.1046/j.1469-0705.1994.04010034.x
- Snijders RJ, Shawa L, Nicolaides, KH. (1994), Fetal choroid plexus cysts and trisomy 18: Assessment of risk based on ultrasound findings and maternal age. *Prenat. Diagn.*, 14:1119-1127. doi:10.1002/pd.1970141205
- Sokolov SY. (1929), On the problem of the propagation of ultrasonic oscillations in various bodies. *Elek. Nachr. Tech.* 6:454-460.
- Sotiriadis A, Makrydimas G. (2012), Neurodevelopment after prenatal diagnosis of isolated agenesis of the corpus callosum: an integrative review. *Am J Obstet Gynecol*, 206(4):337.e1-337.e5
- Steiner H, Staudach A, Spitzer D, Schaffer H. (1994), Three-dimensional ultrasound in obstetrics and gynaecology: technique, possibilities and limitations. *Hum Reprod.* 9(9):1773-8.
- Stephenson SR, Weaver DD. (1981), Prenatal diagnosis--a compilation of diagnosed conditions. *Am J Obstet Gynecol* 1;141(3):319-43.

Sundarakumar DK, Farley SA, Smith CM, Maravilla KR, Dighe MK, Nixon JN. (2015), Absent cavum septum pellucidum: a review with emphasis on associated commissural abnormalities. *Pediatric Radiology*. 45: 950-64. PMID 26123886 DOI: 10.1007/s00247-015-3318-8

Sunden B. (1964), On the diagnostic value of ultrasound in obstetrics and gynaecology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 43(S6):1-191.

Tao G, Lu G, Zhan X, Li J, Cheng L, Lee K, Poon WS. (2013), Sonographic appearance of the cavum septum pellucidum et vergae in normal fetuses in the second and third trimesters of pregnancy. *J Clin Ultrasound* 41: 525-531. doi:10.1002/jcu.22084

Thornburg LL, Miles K, Ho M, Pressman EK. (2009), Fetal anatomic evaluation in the overweight and obese gravida. *Ultrasound Obstet Gynecol* 33: 670-675. doi:10.1002/uog.6401

Timor-Tritsch IE. (2003), OC071b: 3D fetal neuroscan: how we do it. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 22 (Suppl.1):20-21. doi:10.1002/uog.285

Timor-Tritsch IE, Monteagudo A. (2007), Three and four-dimensional ultrasound in Obstetrics and Gynaecology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 19:157-175

Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Mayberry P. (2000), Three-dimensional ultrasound evaluation of the fetal brain: the three horn view. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 16: 302–306. doi:10.1046/j.1469-0705.2000.00177.x

Timor-Tritsch IE, Peisner DB, Raju S. (1990), Sonoembryology: An organ-oriented approach using a high-frequency vaginal probe. *J. Clin. Ultrasound*, 18: 286–298

Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Peisner DB (1992), High frequency transvaginal sonographic examination for the potential malformation assessment of the 9 week to 14 week fetus, *J. Clin. Ultrasound*, 20, 231-238.

Timor-Tritsch, Ilan E, Farine D, Rosen MG (1988), A close look at early embryonic development with the high-frequency transvaginal transducer *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, Volume 159 , Issue 3 , 676 – 681

Toi A, Chitayat D, Blaser S. (2009), Abnormalities of the foetal cerebral cortex. *Prenat. Diagn*, 29: 355-371. doi:10.1002/pd.2211

Toi A, Lister WS, Fong KW. (2004), How early are fetal cerebral sulci visible at prenatal ultrasound and what is the normal pattern of early fetal sulcal development?. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 24: 706–715. doi:10.1002/uog.1802

Tonni G, Grisolia G, Sepulveda W. (2014), Second trimester fetal neurosonography: reconstructing cerebral midline anatomy and anomalies using a novel three-dimensional ultrasound technique. *Prenat Diagn*, 34: 75-83. doi:10.1002/pd.4258

Tonni G, Lituania M. (2012), OmniView algorithm: a novel 3-dimensional sonographic technique in the study of the fetal hard and soft palates. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 31: 313-318. doi:10.7863/jum.2012.31.2.313

Torloni MR, Vedmedovska N, Merialdi M, Betrán AP, Allen T, González R, Platt LD (2009), Safety of ultrasonography in pregnancy: WHO systematic review of the literature and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 33: 599-608. doi:10.1002/uog.6328

Utsunomiya H, Ogasawara T, Hayashi T, Hashimoto T, Okazaki M. (1997), Dysgenesis of the corpus callosum and associated telencephalic anomalies: MRI. *Neuroradiology*, 39: 302. <https://doi.org/10.1007/s002340050414>

Van den Hof MC, Nicolaidis KH, Campbell J, Campbell S. (1990), Evaluation of the lemon and banana signs in one hundred thirty fetuses with open spina bifida. *Am J Obstet Gynecol*, 162:322–327

Van Essen DC, Drury HA (1997), Structural and functional analyses of human cerebral cortex using a surface-based atlas. *J Neurosci*, 17:7079-7102

Viñals F, Correa F. (2016), Proximal cerebral hemisphere: should we continue to assure symmetry or is it time to look at it routinely. *Fetal Diagn Ther*, 40:79-80.

Viñals F, Correa F, Gonçalves-Pereira PM. (2015), Anterior and posterior complexes: a step towards improving neurosonographic screening of midline and cortical anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 46: 585-594. doi:10.1002/uog.14735

Viñals F, Muñoz M, Naveas R, Giuliano A (2007), Transfrontal three-dimensional visualization of midline cerebral structures. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 30: 162-168. doi:10.1002/uog.4073

- Viñals F, Muñoz M, Naveas R, Shalper J, Giuliano A. (2005), The fetal cerebellar vermis: anatomy and biometric assessment using volume contrast imaging in the C-plane (VCI-C), *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 26, 6: 622-627. doi:10.1002/uog.4073
- Viñals F, Naveas R, Giuliano, A. (2008), OC028: The role of Tomographic Ultrasound Imaging (TUI) in transfrontal volume analysis of midline fetal cerebral structures. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 32. 252-252. doi:10.1002/uog.5436
- Vinkesteijn ASM, Mulder PGH, Wladimiroff JW. (2000), Fetal transverse cerebellar diameter measurements in normal and reduced fetal growth. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 15: 47–51. doi:10.1046/j.1469-0705.2000.00024.x
- Vintzileos AM, Campbell WA, Weinbaum PJ, Nochimson DJ. (1987), Perinatal management and outcome of fetal ventriculomegaly. *Obstet Gynecol*, 69(1):5-11
- Vinurel N, Van Nieuwenhuysse A, Cagneaux M, Garel C, Quarello E, Brasseur M, Picone O, Ferry M, Gaucherand P, des Portes V and Guibaud L. (2014), Distortion of the anterior part of the interhemispheric fissure: significance and implications for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 43: 346-352. doi:10.1002/uog.12498
- Visentin A, Pilu G, Falco P and Bovicelli L (2001), The transfrontal view: a new approach to the visualization of the fetal midline cerebral structures. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 20: 329-333. doi:10.7863/jum.2001.20.4.329
- Volpe P, Contro E, De Musso F, Ghi T, Farina A, Tempesta A, Volpe G, Rizzo N, Pilu, G. (2012), Brainstem–vermis and brainstem–tentorium angles allow accurate categorization of fetal upward rotation of cerebellar vermis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 39:632-635. doi:10.1002/uog.11101
- Volpe P, Campobasso G, De Robertis V, Rembouskos G. (2009), Disorders of prosencephalic development. *Prenat Diagn*, 29: 340–354. doi:10.1002/pd.2208
- Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. (2007), The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *Ann Intern Med*, 147:573-577. doi: 10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010

Wald NJ, Brock DJH, Bonnar J. (1974), Prenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly by maternal serum-alpha-fetoprotein measurement: A Controlled Study. *Lancet*, 303,7861:765-767.

Wang PH, Ying TH, Wang PC, Shih I, Lin LY, Chen GD. (2000), Obstetrical three-dimensional ultrasound in the visualization of the intracranial midline and corpus callosum of fetuses with cephalic position. *Prenatal diagnosis*, 20(6):518-520.

Warsof SL, Gohari P, Berkowitz RL, Hobbins JC. (1977), The estimation of fetal weight by computer-assisted analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 128(8):881-92.

Watanabe Y, Abe S, Takagi K, Yamamoto T, Kato T. (2005), Evolution of subarachnoid space in normal fetuses using magnetic resonance imaging. *Prenat. Diagn*, 25: 1217–1222. doi:10.1002/pd.1315

Welker W. (1990), Why does cerebral cortex fissure and fold? A review of determinants of gyri and sulci. In *Comparative Structure and Evolution of Cerebral Cortex* (Jones, E.G. and Peters, A., eds), pp. 3– 136, Plenum Press 9

White T, Su S, Schmidt M, Kao CY, Sapiro G (2010), The development of gyrification in childhood and adolescence. *Brain Cogn*, 72:36–45.

Winter TC, Kennedy AM, Byrne J, Woodward PJ. (2010), The Cavum Septi Pellucidi. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 29: 427-444. doi:10.7863/jum.2010.29.3.427

Wladimiroff JW, Tonge HM, Stewart PA. (1986), Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol*, 93:5 471.

Wolfe HM, Sokol RJ, Martier SM, Zador IE (1990), Maternal obesity: a potential source of error in sonographic prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol*, 76: 339-342.

Wolfson RN, Zador IE, Halvorsen P, Andrews B, Sokol RJ. (1983), Biparietal diameter in premature rupture of membranes: errors in estimating gestational age. *J Clin Ultrasound*, 11(7):371-4

Worthen NJ, Gilbertson V. Lau C. (1986), Cortical sulcal development seen on sonography: relationship to gestational parameters. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 5: 153–156. doi:10.7863/jum.1986.5.3.153

Yagel S, Arbel R, Anteby EY, Raveh D, Achiron R. (2002), The three vessels and trachea view (3VT) in fetal cardiac scanning. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 20: 340-345. doi:10.1046/j.1469-0705.2002.00801.x

Yagel S, Cohen SM, Achiron R. (2001), Examination of the fetal heart by five short-axis views: a proposed screening method for comprehensive cardiac evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 17: 367–369. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00414.x

Yaman, C, Jesacher K, Polz W.(2003), Accuracy of three-dimensional transvaginal ultrasound in uterus volume measurements; comparison with two-dimensional ultrasound. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 29(12):1681 – 1684.

Yang F, Leung KY, Lee YP, Chang HY, Tang MHY. (2010), Fetal biometry by an inexperienced operator using two-and three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 35:566–71

Yeo L, Romero R, Jodicke C, Oggè G, Lee W, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Hassan S. (2011), Four-chamber view and ‘swing technique’ (FAST) echo: a novel and simple algorithm to visualize standard fetal echocardiographic planes. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37: 423-431. doi:10.1002/uog.8840

Yoo S, Lee Y, Kim ES, Ryu HM, Kim MY, Choi H, Cho KS, Kim A. (1997), Threevessel view of the fetal upper mediastinum: an easy means of detecting abnormalities of the ventricular outflow tracts and great arteries during obstetric screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 9: 173-182. doi:10.1046/j.1469-0705.1997.09030173.x

Yoshida R, Ishizu K, Yamada S, Uwabe C, Okada T, Togashi K, Takakuwa T (2017), Dynamics of gyrification in the human cerebral cortex during development. *Congenit Anom (Kyoto)*. 57(1):8-14.

Youssef A, Ghi T, Pilu G. (2013), How to image the fetal corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 42: 718–720. doi:10.1002/uog.12367

Zalel Y, Seidman DS, Brand N, Lipitz S, Achiron, R. (2002), The development of the fetal vermis: an in-utero sonographic evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 19: 136-139. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00621.x

- Zalel Y, Yagel S, Achiron R, Kivilevich Z, Gindes L. (2009), Three-Dimensional Ultrasonography of the Fetal Vermis at 18 to 26 Weeks' Gestation. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 28: 1-8. doi:10.7863/jum.2009.28.1.1
- Zalel Y, Seidman DS, Brand N, Lipitz S, Achiron R. (2002), The development of the fetal vermis: an in-utero sonographic evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 19: 136–139. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00621.x
- Zhang HC, Yang J, Chen ZP, Ma XY. (2009), Sonographic study of the development of fetal corpus callosum in a Chinese population. *J. Clin. Ultrasound*, 37: 75–77. doi:10.1002/jcu.20531
- Zhang Z, Hou Z, Lin X, Teng G, Meng H, Zang F, Fang F, Liu S. (2013), Development of the Fetal Cerebral Cortex in the Second Trimester: Assessment with 7T Postmortem MR Imaging. *American Journal of Neuroradiology* 34 (7): 1462-1467. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3406>
- Zhao D, Cai A, Zhang J, Wang Y, Wang B. (2018), Measurement of normal fetal cerebellar vermis at 24–32 weeks of gestation by transabdominal ultrasound and magnetic resonance imaging: A prospective comparative study. *European Journal of Radiology* 100:30-35.
- Zhao D, Liu W, Cai A, Li J, Chen L, Wang B. (2013), Quantitative evaluation of the fetal cerebellar vermis using the median view on three-dimensional ultrasound. *Prenat Diagn*, 33: 153–157. doi:10.1002/pd.4027
- Zilles K, Palomero-Gallagher N, Amunts K (2013), Development of cortical folding during evolution and ontogeny. *Trends Neurosci* 36:275–284.
- Zilles, K, Armstrong E, Schleicher A, Kretschmann HJ. (1988), The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anat. Embryol.* 179:173–179.
- Zilles, K. Armstrong E, Moser KH, Schleicher A, Stephan H. (1989), Gyrification in the cerebral cortex of primates. *Brain Behav. Evol.* 34:143–150.

