

AGENESIA DEL DUCTUS VENOSO Y SU PRONÓSTICO

Autor: Pablo Coomonte Túnez

Director: Dra. Ana Cisneros Gimeno

ÍNDICE

Resumen y palabras clave.....	3
Objetivos.....	5
Casos.....	6
El ductus venoso.....	7
Agenesia del ductus venoso.....	10
Conclusiones.....	19
Bibliografía.....	20

RESUMEN

La Agenesia del ductus venoso (ADV) es una enfermedad poco frecuente cuya incidencia ha aumentado en los últimos diez años debido principalmente al desarrollo de mejores técnicas diagnósticas (ecografía Doppler). A propósito de dos casos diagnosticados de ADV durante la ecografía del segundo trimestre (ecografía morfológica) en el Hospital Universitario Miguel Servet, decidimos realizar una revisión de la literatura respecto a esta entidad. Además intentamos profundizar en los posibles factores que podrían modificar el pronóstico tanto a corto como a largo plazo.

Hay dos variantes según la forma de drenaje de la vena umbilical: intrahepática y extrahepática. La ADV se asocia a una gran variedad de anomalías como la cardiomegalia (39%) o el hidrops fetal (23%). Las malformaciones más frecuentes son las cardíacas y las cromosomopatías aparecen en el 9% de las ADV, destacando el Turner y el Noonan. El pronóstico de la ADV es desfavorable debido a la alta tasa de abortos espontáneos y voluntarios; sin embargo, los sujetos que llegan a nacer suelen tener un buen pronóstico (sobre todo si son formas intrahepáticas y no existen anomalías asociadas). Además, hay que tener en cuenta la alta incidencia de prematuridad y retraso del crecimiento intrauterino, junto con la problemática asociada a dichas entidades.

En toda gestación en la que se detecte cardiomegalia, polihidramnios u otros cambios hidrópicos sin una causa que los explique, hay que sospechar una alteración del ductus venoso y debería realizarse un estudio meticuloso de dicho vaso. En caso de diagnosticar ADV debería realizarse una exploración completa, un ecocardiograma fetal y un cariotipo para descartar las posibles anomalías asociadas.

Las consecuencias de la ADV en la edad adulta no han sido estudiadas; sin embargo, podría pensarse que los mecanismos compensatorios en la vida fetal para hacer frente a situaciones adversas, provocarían cambios definitivos en determinados tejidos u órganos, pudiendo aumentar el riesgo cardiovascular o favorecer la aparición de enfermedades como la hipertensión, la diabetes, la obesidad o el asma.

Palabras clave: Agenesia del ductus venoso, shunt intrahepático, shunt extrahepático, cardiomegalia, hidrops fetal, retraso del crecimiento intrauterino, pronóstico adulto.

ABSTRACT

The absence of the ductus venosus (ADV) is a rare condition whose incidence has risen in the last ten years because of the development of new diagnostic technics (Doppler echography). Regarding two cases diagnosed of ADV, we decide to do a review about this entity. Furthermore, we try to delve into the possible factors that could modify both short and long term prognosis.

There are two variants of umbilical vein drainage: intrahepatic or extrahepatic shunt. ADV is associated to a vast variety of anomalies; the most frequently found are cardiomegaly (39%) and hidrops fetalis (23%). The most common malformation are the cardiac ones and 9% of the ADV cases are related to chromosomal syndromes, mostly Turner or Noonan. The overall prognosis of ADV is unfavorable due to the high rate of miscarriage and abortion. However, those who finally born often have a good outcome (especially intrahepatic shunts and cases without associated anomalies). Besides, the high incidence of prematurity and intrauterine growth restriction is to be kept in mind; regarding all the difficulties that these entities entail.

In every gestation in which unexplained cardiomegaly, polihidramnios or other hidropic changes were detected, any abnormality of the ductus venosus must be suspected and meticulous study of this vase should be done. In case that ADV is diagnosed, a full examination, a fetal echocardiography and a karyotype should be performed.

The influence of the ADV in adult life has not been studied yet. However, it could be thought that the compensatory mechanisms during fetal life in order to face adverse situations could definitely change certain tissues or organs, increasing cardiovascular risk or favoring the appearance of illnesses such as hypertension, diabetes, obesity or asthma.

Key words: ductus venosus, agenesis, intrahepatic shunt, extrahepatic shunt, cardiomegaly, hidrops fetalis, intrauterine growth restriction, prognosis in adult life.

OBJETIVOS

A propósito de dos casos de Agenesia de Ductus Venoso, diagnosticados en el Servicio de Ecografías del Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza), me ha parecido interesante realizar una revisión de la literatura respecto a esta entidad. Además he intentado profundizar en los posibles factores que podrían modificar el pronóstico de estos pacientes tanto a corto como a largo plazo.

CASO 1

Gestante de 32 años, sin antecedentes médico familiares ni personales de interés. Como único antecedente gineco-obstétrico destaca un aborto espontáneo previo. Acude al hospital para realizarse la ecografía del segundo trimestre (ecografía morfológica). Edad gestacional estimada en 20 semanas.

Durante la ecografía aparece una imagen en un corte coronal a nivel torácico que no es normal, sospechosa de que pueda existir una anomalía vascular. En la imagen no se consigue visualizar el conducto venoso de Arancio (ductus venoso), ni ningún vaso aberrante extrahepático. La vena umbilical parece drenar al seno portal. Sospecha diagnóstica: Agenesia del ductus venoso.

La pareja decide continuar con el embarazo y se realizan controles ecográficos seriados cada 4 semanas para controlar el peso fetal y el estado hemodinámico mediante Doppler.

A partir de las 28 semanas comienzan a aparecer signos de retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) y se decide finalizar la gestación a las 34 semanas, naciendo una mujer de 1800 gramos que se recuperó posteriormente de manera satisfactoria.

CASO 2

Gestante sin antecedentes de interés y embarazo con evolución normal hasta la fecha que durante la ecografía de la semana 20 (segundo trimestre, ecografía morfológica) se evidencia una agenesia del ductus venoso. La vena umbilical drena a la vena cava inferior a través del sistema porta.

Se realizan controles ecográficos seriados cada 4 semanas y ecocardiografías por parte del Servicio de Cardiología Pediátrica, confirmando el diagnóstico. No se evidencian alteraciones hemodinámicas durante la gestación. Solo destaca una anemia ferropénica materna durante el tercer trimestre que fue tratada con ferroterapia.

El parto se produjo a las 39 semanas, espontáneo y eutócico, naciendo un varón de 3190 gramos con Apgar al minuto y 5 minutos de 9/10.

EL DUCTUS VENOSO

Anatomía ^[19]

El ductus venoso (DV), también conocido como conducto venoso de Arancio, es un vaso fetal situado en la zona hepática. En condiciones normales conecta la vena umbilical (VU) con las venas hepáticas y la vena cava inferior (VCI), consiguiendo que la mayor parte de la sangre oxigenada proveniente de la placenta no pase por el hígado y llegue a la aurícula derecha (AD).

Macroscópicamente, el DV es un vaso pequeño, de aproximadamente 2 cm de longitud. Tiene un recorrido hacia arriba, atrás y a la izquierda, presentando una forma de trompeta, con el extremo proximal a la vena umbilical más estrecho (cuyo diámetro es desde 0,5 mm en la semana 20, hasta 2 mm al final del embarazo). Esta característica es muy importante para la función que desempeña el DV.

Desde el punto de vista histológico, el DV tiene una pared vascular con abundantes fibras de elastina y fibras nerviosas en todo su recorrido. Esta cualidad permite que el DV tiene la capacidad de cambiar su diámetro en respuesta a estímulos (hipoxia principalmente), generando un flujo de alta velocidad y permitiendo el paso de mayor cantidad de sangre. Además, se ha evidenciado la existencia de estímulo alfa/beta-adrenérgico y colinérgico en la unión del seno umbilical.

Desarrollo embriológico ^[39, 44]

Para entender el desarrollo embrionario del DV hay que explicar el desarrollo venoso de la zona hepática en conjunto.

Al seno venoso fetal, llegan las venas vitelinas, las venas umbilicales y las venas cardinales. Para explicar la formación del DV es necesario entender qué es lo que ocurre con las venas vitelinas y las venas umbilicales.

Las venas vitelinas provienen del saco vitelino y entran en el embrión a través del conducto onfaloentérico (tubo que conecta la vesícula umbilical con el intestino primitivo medio), formando un plexo alrededor del duodeno y llegando hasta el seno venoso. Transportan sangre poco oxigenada. Conforme se va formando el hígado del

feto y los cordones hepáticos (revestidos de endotelio), las venas vitelinas sufren una transformación y se desarrollan los sinusoides hepáticos. A lo largo de la gestación, la vena vitelina izquierda experimenta una regresión y la parte superior de la vena vitelina derecha se engrosa conformando el conducto hepatocardiaco derecho (que en el futuro será la porción hepatocardiaca de la vena cava inferior) y la parte inferior acabará siendo la vena mesentérica superior. A su vez, el plexo que se formó alrededor del duodeno se convertirá en el sistema porta y la vena esplénica.

Las venas umbilicales provienen de la placenta a través del cordón umbilical hasta el seno venoso. Transportan sangre rica en oxígeno y nutrientes. A medida que se desarrolla el hígado, pierden su conexión con el corazón y se vacían en los sinusoides hepáticos. Aproximadamente hacia la séptima semana, la vena umbilical derecha desaparece y, por consecuencia, la parte caudal de la vena umbilical izquierda aumenta de tamaño y se convierte en la vena umbilical.

En el interior del hígado, se desarrolla una derivación venosa de gran tamaño que conecta la vena umbilical directamente con la vena cava inferior. Se trata del ductus venoso. Este vaso hace las funciones de un *bypass* y permite que la mayor parte de la sangre proveniente de la placenta llegue al corazón sin atravesar los sinusoides hepáticos.

El papel del Ductus Venoso en la circulación fetal

La función que desempeña el DV en relación a la distribución de la sangre en el feto es altamente importante.

Al llegar la sangre oxigenada desde la vena umbilical (VU), ésta pasa por el DV y se distribuye de manera que un 55% va al lóbulo hepático izquierdo, un 20% al derecho y el 25% restante llega a la aurícula derecha (AD). De este modo, a la AD llega tanto sangre bien oxigenada desde la vena cava inferior como no oxigenada desde la vena cava superior. En situaciones de hipoxemia, la fracción de sangre que llega al corazón por el DV puede alcanzar el 70%.^[19]

La anatomía del DV es esencial para la buena funcionalidad de éste. La forma de trompeta, con el extremo más estrecho en la unión con la VU permite que la velocidad

de la sangre aumente cuando pasa al DV. El flujo en la VU es aproximadamente de 20-22 cm/s, mientras que en el DV alcanza velocidades de 60-80 cm/s. [55]

Además, hay estudios realizados en animales que hablan de la capacidad del DV de alterar su diámetro ante diferentes estímulos (hipoxemia principalmente). Permitiendo que el flujo de sangre que llega directamente al corazón alcance hasta un 70% del total. [31]

La diferencia de velocidades y dirección entre la sangre que viene de la vena cava inferior y la que viene de la superior, permite que la sangre con alto porcentaje de oxígeno pase por el foramen oval hasta la aurícula izquierda, y de ahí al ventrículo izquierdo para ir a la circulación general (cerebral y coronaria principalmente), evitando así la circulación pulmonar. [58]

El ductus venoso en el periodo neonatal [19, 39]

Tras el parto, el flujo de sangre que llega desde la vena umbilical desciende drásticamente, con lo que la circulación hepática también se ve reducida. En torno a las 3 semanas de vida, el DV y la VU se obliteran definitivamente. La parte intra-abdominal de la VU se convierte en el ligamento redondo del hígado (*ligamentum teres*), que va desde el obliquo hasta el hilio hepático, uniéndose a la rama izquierda de la vena porta. El DV se convierte en el ligamento venoso (*ligamentum venosum*), que atraviesa el hígado desde la rama izquierda de la vena porta y se une finalmente a la vena cava inferior.

AGENESIA DEL DUCTUS VENOSO

La agenesia del ductus venoso (ADV) es una anomalía poco frecuente cuya prevalencia exacta se desconoce. En general se estima que en 1/2500 gestaciones el DV es inexistente, aunque esta cifra disminuye al fijarse en centros de referencia, en los que se lleva a cabo de manera sistemática la evaluación de este vaso fetal al realizar el cribado de cromosopatías del primer trimestre (cribado conjugado).^[28, 37, 52]

Como consecuencia de la inexistencia del DV, se origina una conexión aberrante entre la vena umbilical y la aurícula derecha mediante un shunt umbilico-porto-sistémico.^[23]

El primer caso reportado en el que se sospechó ADV fue descrito por Paltauf en 1888, un feto con hidrops severo, congestión de la circulación portal y sin DV demostrable. El segundo caso se trató de un feto con congestión portal, ascitis y múltiples anomalías asociadas, sugestivo de síndrome de prune-belly. En series de autopsias, se vieron casos de fetos con hidrotórax, ascitis y edema generalizado. Otros autores como Sívén *et al*, escribieron sobre ocho casos de agenesia de ductus venoso con la vena umbilical normal. En tres de ellos, se diagnosticó hidrotórax bilateral, hipoplasia pulmonar e hidrops generalizado, dos de ellos de la misma familia y el tercero con higroma colli. En tres de los restantes casos se encontraron malformaciones cardíacas y cardiovasculares.^[22]

Ha habido diferentes clasificaciones en relación a la ADV a lo largo de los años. Por ejemplo, Moore (1996), distinguía tres grupos de anomalías. En el primero, el DV es patente y persiste la vena umbilical derecha con o sin vena umbilical izquierda. En el segundo grupo, el DV no existe y la vena umbilical se inserta de manera extrahepática a la circulación fetal. Finalmente, en el tercer grupo, la vena umbilical tiene un recorrido y conexiones normales, pero está anormalmente dilatada.^[40]

Actualmente, se distinguen solamente dos variantes: intrahepáticas y extrahepáticas. Las cuales coinciden con el tercer y segundo grupo según Moore respectivamente. En los shunts intrahepáticos, el drenaje umbilical se realiza a través del sistema porta sin desarrollarse el ductus venoso. En el caso de shunt extrahepático, la conexión de la vena umbilical con la aurícula derecha puede ser a través de la vena iliaca, la vena renal, la vena cava inferior, o directamente la propia aurícula derecha. La mayoría de los casos se

encuentran en este grupo, en el que el drenaje de la vena umbilical es a través de estructuras vasculares derechas. Lo más frecuente es que la vena umbilical drene a la vena cava o la aurícula derecha. [8, 12 ,29 ,46 ,48] Hay algún caso descrito de drenaje a la arteria iliaca interna izquierda. [13]

Sin embargo, hay casos excepcionales en los que la derivación se sitúa en la aurícula izquierda o la circulación coronaria. En 2003, Perles describe el primer caso de agenesia de ductus venoso con drenaje umbilical al seno coronario. Se trataba de un feto de 24 semanas con cardiomegalia. Mediante ecocardiografía, diagnosticaron la presencia de un seno coronario muy dilatado en el que desembocaban la vena umbilical y la vena cava superior izquierda (la cual no debería existir en ese momento). Como consecuencia, todas las cavidades cardiacas estaban dilatadas y había una regurgitación tricúspide moderada. [41]

Anomalías asociadas

A lo largo de los años, varios autores han estudiado la asociación de la ausencia del ductus venoso y su relación con otras patologías.

En numerosos artículos aparece mencionada la relación de la ADV con un riesgo aumentado de padecer otras anomalías. Algunas de ellas son: malformaciones cardiacas, vasculares, genitourinarias, gastrointestinales, alteraciones de la línea media como el labio leporino. [25, 32, 34, 51, 55, 56] La persistencia de la vena umbilical derecha es un hallazgo frecuente en los casos de ADV sin ninguna otra anomalía. [3, 23]

Según las revisiones de Berg (2006), los casos de agenesia de ductus venoso que estudiaron se relacionaban con un amplio abanico de anomalías. De los 23 casos que estudiaron, seis correspondían a síndromes malformativos complejos, cuatro a alteraciones cromosómicas, otros cuatro a defectos aislados del corazón y en un caso existía una anomalía extrahepática aislada. Según sus estudios, la anomalía más comúnmente asociada (11 casos de 23) a la agenesia del ductus venoso son los defectos cardiacos, bien aislados o asociados a síndromes. Además, al hablar de las patologías consecuentes de la ausencia del ductus, proponían los cambios hidróticos como los más comunes (12 casos de 23). Seis de ellos tenían higroma colli coexistente y los otros seis hidrotórax asociado. [8]

Estas dos ideas son apoyadas por las investigaciones de Durakovic (2005) quien confirmaba en sus estudios que el hallazgo antenatal más común en los casos de shunt extrahepático era la cardiomegalia (39%). Por otro lado, en el grupo de los shunt intrahepáticos era el hidrops fetal (23%).^[17] En las investigaciones de Cayol, Jaeggi y Hoppen también se encuentran el hidrops y el polihidramnios como una de las alteraciones más frecuentemente asociadas.^[9, 27, 29]

Durakovic también habla sobre el número de malformaciones asociadas a la ADV, el cual sitúan en un 56% en el grupo de extrahepáticos, y en un 45% en el de intrahepáticos. Mientras que el porcentaje de cromosomopatías asociadas se sitúa aproximadamente en torno al 9% de los casos totales.^[17]

En los casos de bypass hepático (shunt extrahepático), puede darse la situación de que el sistema porta no se desarrolle correctamente o que incluso esté completamente ausente. Estos casos en los que hay una ausencia congénita del sistema porta son conocidos también por el nombre de “Malformación de Abernethy”. Dicha malformación se clasifica en dos tipos. El tipo 1 se caracteriza por un retorno venoso desde la vena esplénica y mesentérica en el que toda la sangre evita el hígado y pasa directamente a la circulación general a través de un vaso aberrante. En el tipo 2 en cambio, hay una parte de la sangre que sí que pasa por el hígado.^[2, 48]

En cuanto a la asociación de la ADV con cromosomopatías y otras alteraciones citogenéticas, se han descrito casos de ausencia del ductus venoso en fetos con distintos síndromes. Algunas revisiones afirman que hasta un 45% de los casos de ADV se asocian con cromosomopatías o anomalías mayores.^[48] Entre ellos se pueden encontrar síndromes de Turner o Noonan, la trisomía del 21 (síndrome de Down), Trisomía del 18 (síndrome de Edwards), mosaicismos.^[8, 57]

Pronóstico fetal y neonatal

La gran incidencia de anomalías asociadas e hidrops en la ADV hace que la tasa de mortalidad aumente en estos casos.^[53] Hay que tener en cuenta además, que en los casos de cromosomopatías o anomalías mayores o ante la posibilidad de ello, muchas mujeres deciden terminar el embarazo. De este modo, la mayoría de los fetos afectados que llegan a nacer suelen tener un buen pronóstico, ya que si no existen

malformaciones, síndromes cromosómicos u otro tipo de anomalía grave asociadas, el pronóstico de la ADV aislada es favorable. ^[8, 11]

MacMahon (1969) sugirió que debido a la ausencia de ductus venoso, la sangre que llega desde la vena umbilical se ve obligada a pasar por los sinusoides hepáticos, provocando una sobreperfusión hepática a corto plazo y una posible hipertensión portal e insuficiencia cardíaca congestiva a largo plazo. Además, según este autor, el enlentecimiento de la circulación al pasar por el hígado conllevaría un retraso a la hora de proporcionar sangre bien oxigenada al resto de tejidos, lo que provocaría un mayor número de anomalías asociadas. ^[36] Esta idea ha sido estudiada y apoyada por otros autores como Jorgensen (1994) y Siven (1995). ^[30, 49]

Sin embargo, en 1998, Gembruch rebatió a Macmahon al decir que, en realidad, el hallazgo de congestión hepática, edema generalizado e hidrotórax en los casos que ellos estudiaron no era necesariamente una relación causal, sino que se debía pensar en ellas como anomalías coexistentes. ^[22]

En este mismo artículo, Gembruch hace referencia a los estudios sobre el ductus venoso en fetos de cordero y conejillos de Indias, realizados por Edelstone (1980), Rudolph (1991) y Schmidt (1996) ^[18, 43, 47]. En dichos experimentos, se evidenció mediante sonografía que el aumento de flujo a través de los sinusoides del hígado no alteraba en ningún momento la función de éste y la onda de flujo de las venas suprahepáticas se mantenía inalterada en la gran mayoría de los casos (onda trifásica). De este modo, Gembruch concluyó que la ausencia de ductus venoso era compatible con el desarrollo normal del feto humano, además de que éste tiene un papel muy reducido en la última parte de la gestación. ^[22]

Según los estudios realizados por Berg (2006) la existencia de malformaciones cardíacas, síndromes malformativos complejos (no cromosómicos) e hidrops en asociación con la agenesia del ductus venoso sí que está asociado de forma significativa con muerte intraútero o neonatal. En cambio, el tipo de drenaje de la vena umbilical no aporta una diferencia significativa en la supervivencia. Si bien es cierto que en los casos de shunt intrahepático el pronóstico es mejor al comparar los casos sin anomalías asociadas ^[8, 11], aunque puede haber un shunt porto-sistémico, originando encefalopatía

hiperamoniémica ^[26], hipertensión portal o tumores hepáticos tardíos durante la infancia o la edad adulta ^[1, 8]. Moon (2008) describe un caso de trombosis de la rama derecha de la vena porta. ^[38]

Parece ser que los casos de shunt extrahepático están altamente asociados con fallo cardíaco debido al gran volumen de sangre que llega a la circulación venosa central y a las cavidades cardíacas. Además, en cuanto al pronóstico a largo plazo, este tipo de drenaje está significativamente asociado con agenesia del sistema porta. Este factor es muy importante, ya que los casos en los que este sistema esté ausente aparecen un gran número de alteraciones tales como insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, hiperplasia nodular focal, galactosemia, hiperamoniemia, encefalopatía, atresia biliar o tumores hepáticos. ^[8]

En los casos de malformación de Abernethy (agenesia congénita del sistema porta) y según Shen O (2011) si el diámetro de la derivación por la que la sangre de la vena umbilical pasa a la circulación general es estrecho, el sistema porta se desarrolla de forma normal. ^[48]

Por tanto, en los casos de shunt extrahepático el pronóstico dependerá de las anomalías asociadas (especialmente cardiomegalia), del diámetro de la conexión y de si el sistema porta se desarrolla de forma correcta. Así si el diámetro es estrecho, el sistema porta se desarrolla correctamente. ^[8, 48]

Otro punto a tener en cuenta a la hora de valorar el pronóstico de los fetos diagnosticados de ADV es la probabilidad de que algunos de ellos acaben padeciendo una restricción o retraso del crecimiento intrauterino. ^[23] Esta condición, unida a que en determinadas situaciones se decide finalizar la gestación antes de la semana 37, provoca que los fetos con ADV sean o bien prematuros o bien pequeños para la edad gestacional (PEG). En ambos casos, el neonato tiene un bajo peso al nacer que, asociado a otras alteraciones en relación a su patología, hace que tenga un peor pronóstico a corto y largo plazo.

La restricción (o el retraso) del crecimiento intrauterino (RCIU) ha sido identificada como el factor más común en nonatos según la clasificación ReCoDe (Classification of

stillbirth by relevant condition at death). Además, en los casos en que el feto sobrevive, las secuelas son importantes. ^[20]

La ausencia de un buen árbol vascular que distribuya la sangre de manera correcta en el feto tiene como consecuencia inmediata la aparición de hipoxemia e hipoxia tisular. Ante esta situación, el feto intenta proteger los órganos más importantes (cerebro y corazón) mientras que sacrifica su potencial de crecimiento. Esta idea cobra mayor relevancia en los casos de shunt extrahepático, en los cuales el flujo de sangre que llega al hígado es menor, y por tanto, también desciende el metabolismo hepático. ^[23] De este modo, el RCIU podría verse más frecuentemente asociado a los shunts extrahepáticos.

En el caso de la prematuridad, suele tratarse de casos en los que se decide finalizar la gestación mediante cesárea electiva. Los datos que disponemos hablan de un rango entre las 34 y las 37 semanas. Según Kugelman (2013), estos pacientes entrarían en la clasificación de la prematuridad tardía ($34^{+0} - 36^{+7}$). Las revisiones de Kugelman afirman que estos pacientes tienen un riesgo de mortalidad infantil tres veces superior a los recién nacidos a término, aunque es cierto que hasta el 80% de ellos evolucionarán en el periodo neonatal sin complicaciones significativas. ^[33]

Las morbilidades cuyo riesgo está aumentado en los pretérminos tardíos son: la necesidad de resucitación al nacimiento, dificultad para la alimentación, ictericia, hipoglucemia, inestabilidad térmica, apnea y distress respiratorio (siendo éstas últimas las más frecuentes). El asma parece ser una enfermedad asociada a la prematuridad, aunque hay discrepancia entre autores. ^[33]

Pronóstico de pacientes con ADV en la edad adulta

No hay estudios en los que se hable del pronóstico de los pacientes con ADV cuando ya son adultos. De todos modos, éste se verá condicionado por la gravedad de su enfermedad y las anomalías asociadas.

Como se explica en el capítulo anterior, los casos de shunt intrahepático sin anomalías asociadas tienen buen pronóstico y no suelen acarrear problemas. Si hay shunt porto-sistémico puede aparecer insuficiencia cardiaca congestiva, edema pulmonar, hiperplasia nodular focal, galactosemia, hiperamonemia, encefalopatía, atresia biliar o tumores hepáticos. ^[8] En los shunts extrahepáticos, el pronóstico es peor, y dependerá

de si hay afectación cardiaca significativa (insuficiencia cardiaca con cardiomegalia), y de si existe ausencia del sistema porta (malformación de Abernethy).^[48]

Un factor de interés en relación a este apartado podría ser la relación entre el bajo peso al nacer y los posibles problemas que puede acarrear en la etapa adulta. Los fetos con ADV tienen un mayor riesgo de bajo peso, situación que parece estar relacionada con la probabilidad de desarrollar enfermedades en la edad adulta.^[5, 6, 7, 10, 14, 21, 24, 33, 42, 45]

Barker (2004) propone lo que él describe como la “Teoría de la programación fetal”, la cual propone que este tipo de enfermedades se originan a través de adaptaciones que tiene que realizar el feto frente a situaciones adversas y que pueden desembocar en un cambio permanente en la estructura y función del cuerpo. Un mismo genotipo puede dar lugar a diferentes fenotipos (bien sean estados fisiológicos o morfológicos) en respuesta a distintos estímulos. Barker propone que estas adaptaciones podrían ser factores de riesgo para desarrollar un síndrome coronario, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, resistencia a la insulina o hiperlipidemia.^[6, 16]

Parece ser que la diabetes y la obesidad están más relacionadas con una sobrenutrición en el periodo neonatal, mientras que el riesgo cardiovascular se asocia a un rápido crecimiento en la edad infantil, el denominado fenómeno del “catch-up”.^[7]

El desarrollo fetal se basa en una serie de periodos de organogénesis que son diferentes según el órgano que se ponga a estudio. El crecimiento responde a factores tanto genéticos como ambientales (factores maternos, uterinos, etcétera). Si durante estos periodos, en los que un órgano se está desarrollando, existe alguna alteración que provoque un cambio en dichos factores, el crecimiento del feto se verá afectado. El problema principal que puede haber es que descienda la cantidad de nutrientes y oxígeno que recibe el feto.

En cuanto a las enfermedades crónicas asociadas a prematuridad, las más frecuentemente se asocian a un peor pronóstico tanto en términos de mortalidad como comorbilidad y una peor calidad de vida son la retinopatía del prematuro, la displasia broncopulmonar, la hemorragia intraventricular y la leucomalacia periventricular.^[4]

En cuanto al riesgo cardiovascular, el RCIU está relacionado con alteración funcional y estructural del sistema circulatorio. Se piensa que la arterioesclerosis comienza en la

infancia de forma silente, mucho antes de que aparezcan los eventos clínicos; y los pacientes con RCIU tienen mayor riesgo de disfunción endotelial. ^[14]

Además, algunos autores hablan de un aumento del grosor de la pared arterial: hay estudios en los que se ha evidenciado un aumento de la capa íntima y de la capa media de diferentes arterias en recién nacidos con RCIU, en comparación con los grupos controles. Entre ellos destaca Skilton (2005) que estudió las dichas diferencias en la aorta abdominal; o los estudios de Crispi (2012) cuyas investigaciones fueron en relación a la carótida. ^[15,50]

Por otro lado, de acuerdo con la teoría de la programación fetal (Barker), el riñón parece ser uno de los órganos que se ve afectado de manera más significativa con el bajo peso al nacer. Suelen encontrarse frecuentemente de pequeño tamaño en relación con el peso. Hay estudios en los que se evidencia un menor número de nefronas en los riñones de animales con RCIU provocando un filtrado glomerular descendido; lo cual, unido a que el organismo aumenta el flujo renal en un intento de normalizar el filtrado, tiene como consecuencia un estado de hiperfiltración. ^[14]

Según Luyckx (2005) este estado de hiperfiltración, conduce a la hipertensión e hipertrofia glomerular, provocando finalmente un aumento de la presión sanguínea sistémica (hipertensión arterial).^[35] Un meta-análisis desarrollado por Teeninga en 2008, concluyó que el bajo peso al nacer tiene una fuerte influencia sobre el grado de filtrado glomerular y proteinuria, asociado con el riesgo de desarrollar complicaciones severas, incluyendo la hipertensión. ^[54]

Al prestar atención a los posibles problemas metabólicos que podrían estar asociados a la ADV, el hígado y el páncreas son otros órganos que se ven afectados en la restricción del crecimiento en la etapa fetal o el bajo peso al nacer, lo cual favorece la aparición de obesidad, resistencia insulínica y diabetes tipo 2, y dislipemia. ^[10]

Como se ha citado anteriormente, el aumento de peso después de nacer en estos pacientes debe ser controlado, ya que un incremento excesivamente rápido puede favorecer la aparición de estas enfermedades en la edad adulta. ^[5, 6, 7]

En relación a la diabetes, estudios en animales han evidenciado alteraciones en el páncreas de fetos con RCIU, PEG o bajo peso al nacimiento. Parece ser que el número

de islotes y, en consecuencia de células beta, en este tipo de pacientes está disminuido en comparación con recién nacidos normales. Factores que podrían estar asociados son la alteración de la vascularización de los islotes o la disfunción mitocondrial. ^[21] Estos datos han sido extrapolados a estudios con humanos. Cuanto más bajo es el percentil en el que se sitúa el peso del paciente, más evidente es esta diferencia. Además se asocia también una alteración en la función de las células beta del páncreas. De este modo, aparece una respuesta insulínica lenta o ineficiente. ^[24]

Los datos de estudios en adultos jóvenes no están muy claros, ya que hay discrepancia entre estudios; debido principalmente a que los factores ambientales a lo largo de la vida tienen mayor importancia en la etapa adulta que el hecho de que fueran o no recién nacidos de bajo peso. ^[24]

En cuanto a la patología respiratoria, el bajo peso al nacer y la prematuridad están muy relacionadas con alteraciones estructurales como la disminución en el número de alveolos y el aumento del grosor de la pared de éstos. Como consecuencia, desembocan en una función pulmonar alterada, la cual aparece en la infancia temprana, pero puede persistir hasta la edad adulta. ^[42] Aunque hay discrepancia entre diferentes autores, parece ser que el asma podría ser una de las patologías respiratorias que se asocian a la prematuridad. ^[33]

CONCLUSIONES

La incidencia de la ADV ha aumentado gracias a los avances en las técnicas diagnósticas, las cuales hacen posible detectarla ya en la ecografía del primer trimestre.

La anomalía más comúnmente hallada es la cardiomegalia, aunque en las formas intrahepáticas es superada por el hidrops fetal. Las malformaciones cardíacas son las más frecuentes. Hasta un 9% de los casos de ADV se asocian a síndromes cromosómicos como Turner y Noonan.

El pronóstico absoluto es desfavorable, debido principalmente a la alta tasa de abortos espontáneos o finalizaciones voluntarias del embarazo, y depende sobretodo de las anomalías asociadas. Las formas intrahepáticas parecen tener un mejor pronóstico. Los pacientes que llegan a nacer suelen tener un buen pronóstico neonatal.

Hay que considerar la alta incidencia de prematuridad o retraso del crecimiento intrauterino, con toda la problemática añadida que pueden acarrear dichas entidades.

No hay estudios sobre el pronóstico de la ADV en adultos, pero podría pensarse que los mecanismos compensatorios en la vida fetal para hacer frente a situaciones adversas, provocarían cambios definitivos en determinados tejidos u órganos, pudiendo favorecer la aparición de enfermedades como la hipertensión, la diabetes, la obesidad o el asma.

En toda gestación en la que se detecte cardiomegalia, polihidramnios u otros cambios hidrópicos hay que sospechar alguna alteración del ductus venoso. Por tanto, habría que realizar un estudio meticuloso de dicho vaso. Si se detecta la ausencia del ductus habría que realizar una exploración ecográfica completa, un ecocardiograma fetal y un cariotipo para descartar posibles anomalías o síndromes asociados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Acherman RJ, Evans WN, Galindo A, Collazos JC, Rothman A, Mayman GA, Luna CF, Rollins R, Kip KT, Berthody DP, Restrepo H. Diagnosis of absent ductus venosus in a population referred for fetal echocardiography: association with a persistent portosystemic shunt requiring postnatal device occlusion. *J Ultrasound Med.* 2007 Aug;26(8):1077-82.
2. Achiron R, Gindes L, Kivilevitch Z, Kuint J, Kidron D, Boyanover Y, Yakobson J, Heggesh J. Prenatal diagnosis of congenital agenesis of the fetal portal venous system. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Dec;34(6):643-52.
3. Avni EF, Ghysels M, Donner C, Damis E. In utero diagnosis of congenital absence of the ductus venosus. *J Clin Ultrasound.* 1997 Oct; 25(8):456-8.
4. Balla G, Szabó M. Chronic morbidities of premature newborns. *Orv Hetil.* 2013 Sep 22; 154(38): 1498-511.
5. Barker DJP. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006 Jun;49(2):270-83.
6. Barker DJP. The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2004 Dec. 93(446):26-33.
7. Barker DJP, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *International Journal of Epidemiology.* 2002. 31; 6; 1235-1239.
8. Berg C, Kamil D, Geipel A, Kohl T, Knopfle G, Hansmann M, Gembruch U. Absence of ductus venosus – importance of umbilical venous drainage site. *Ultrasound Obstet gynecol* 2006; 28: 275–281.
9. Cayol V, Braig S, Noto S, Jannet D, Bouillie J, Marpeau L, Milliez J. Agenesis of the canal of Arantius. A case report. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1997;26(4):430-4.
10. Cianfarani S, Agostoni C, Bedogni G, Berni Canani R, Brambilla P, Nobili V, Pietrobelli A. Effect of intrauterine growth retardation on liver and long-term metabolic risk. *Int J Obes (Lond).* 2012 Oct;36(10):1270-7.
11. Cnota W, Włoch A, Czuba B, Wójtowicz D, Sadowski K. Agenesis of the ductus venosus--an irrelevant anomaly or a severe clinical problem?. *Ginekolog Pol.* 2013 Aug;84(8):676-81.

12. Contratti G, Banzi C, Ghi T, Perolo A, Pilu G, Visentin A. Absence of the ductus venosus: report of 10 new cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Dec;18(6):605-9.
13. Corbacioglu A, Aslan H, Dagdeviren H, Ceylan Y. Prenatal diagnosis of abnormal course of umbilical vein and ductus venosus agenesis: report of three cases. *J Clin Ultrasound.* 2012 Nov-Dec;40(9):590-3
14. Cosmi E, Fanelli T, Visentin S, Trevisanuto D, Zanardo V. Consequences in infants that were intrauterine growth restricted. *J Pregnancy.* 2011: 364-381.
15. Crispi F, Figueras F, Cruz-Lemini M, Bartrons J, Bijns B, Gratacos E. Cardiovascular programming in children born small for gestational age and relationship with prenatal signs of severity. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Aug;207(2):121.e1-9.
16. De Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2006. 46; 1; 4-14.
17. Durakovic N, Azancot A, Eurin D, Menez F, Vuillard E, Garel C et al. Ductus venosus agenesis. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2005; 98(5): 542-8.
18. Edelstone DI, Rudolph AM, Heymann MA. Effects of hypoxemia and decreasing umbilical flow liver and ductus venosus blood flows in fetal lambs. *Am J Physiol.* 1980 May;238(5):H656-63.
19. Gallo M, Sánchez R, Gallo JL, Ruoti M, Hernández, An. Ecografía fetal de semana 18-22 de embarazo. *Amolca.* 2014: p 88-91.
20. Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ.* 2005 Nov 12; 331(7525):1113-7.
21. Gatford KL, Simmons RA. Prenatal programming of insulin secretion in intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2013 Sep; 56(3):520-8.
22. Gembruch U, Baschat AA, Calieve A, Gortner L. Prenatal diagnosis of ductus venosus agenesis: a report of two cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 188.
23. Gorincour G, Droulle P, Guibaud L. Prenatal diagnosis of umbilicoportosystemic shunts: report of 11 cases and review of the literature. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 163–168.

24. Green AS, Rozance PJ, Limesand SW. Consequences of a compromised intrauterine environment on islet function. *J Endocrinol.* 2010 June; 205(3): 211-224.
25. Hajdú J, Csapó Z, Rigó J Jr, Marton T, Pete B, Papp Z. Congenital absence of the ductus venosus associated with severe congenital heart malformation--case report and review of the literature. *Orv Hetil.* 2006 Oct 1;147(39):1901-3.
26. Hajdú J, Marton T, Kozsurek M, Pete B, Csapó Z, Beke A, Papp Z. Prenatal diagnosis of abnormal course of umbilical vein and absent ductus venosus--report of three cases. *Fetal Diagn Ther.* 2008;23(2):136-9.
27. Hoppen T, Hofstaetter C, Plath H, Kau N, Bartmann P. Agenesis of the ductus venosus and its correlation to hydrops fetalis. *J Perinat Med.* 2000;28(1):69-73.
28. Iliescu DG, Cara ML, Tudorache S, Antsaklis P, Novac LV, Antsaklis A, Cernea N. Agenesis of ductus venosus in sequential first and second trimester screening. *Prenat Diagn.* 2014 Nov;34(11):1099-105.
29. Jaeggi ET, Fouron JC, Hornberger LK, Proulx F, Oberhänsli I, Yoo SJ, Fermont L. Agenesis of the ductus venosus that is associated with extrahepatic umbilical vein drainage: prenatal features and clinical outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Oct;187(4):1031-7.
30. Jorgensen C, Andolf E. Four cases of absent ductus venosus: three in combination with severe hydrops fetalis. *Fetal Diagn Ther.* 1994 Nov-Dec;9(6):395-7.
31. Kiserud T, Ozaki T, Nishina H, Rodeck C, Hanson M. 2000b. Effect of NO, phenylephrine, and hypoxemia on ductus venosus diameter in fetal sheep. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 297: 1166-1171.
32. Kontomanolis EN, Lamprinaki S, Kokkoris S, Pinidis P, Ralli X, Galazios G. Missing ductus venosus: a case report. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2012;39(3):405-6.
33. Kugelman A, Colin AA. Late preterm infants: Near term but still in a critical developmental time period. *Pediatrics* 2013; 132 (4): 741-751.
34. Langman G, Wainwright H, Matthews L. Absence of the ductus venosus with direct connection between the umbilical vein and right atrium. *Pediatr Dev Pathol.* 2001 May-Jun;4(3):298-303.

35. Luyckx VA, Brenner BM. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2005 Aug;(97):S68-77.
36. MacMahon HE. The congenital absence of the ductus venosus: report of a case. *Lab Invest* 1969; 9: 127-31.
37. Maiz N, Nicolaides KH. Ductus venosus in the first trimester: contribution to screening of chromosomal, cardiac defects and monochorionic twin complications. *Fetal Diagn Ther.* 2010;28(2):65-71.
38. Moon SB, Park KW, Jung SE. Abnormal direct entry of the umbilical vein into the portal vein: report of a case. *Pediatr Surg Int.* 2008 Nov;24(11):1243-5.
39. Moore KL, Persaud TVN. *Embriología clínica.* 9ª ed. Barcelona, Elsevier. 2013: p 290-291.
40. Moore L, Toi A, Chitayat D. Abnormalities of the intraabdominal fetal umbilical vein: reports of four cases and a review of the literature. *Ultrasound Obstet gynecol* 1996; 7: 21-25.
41. Perles Z, Nir A, Nadjari M, Ergaz Z, Raas-Rothschild A, Rein AJJR. Absent Ductus venosus in the Fetus: Review of the Literature and First Report of Direct Umbilical Venous Drainage to the Coronary Sinus. *Fetal Diagn Ther* 2003; 18: 247-251.
42. Pike K, Jane Pillow J, Lucas JS. Long term respiratory consequences of intrauterine growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012 Apr; 17(2):92-8.
43. Rudolph CD, Meyers RL, Paulick RP, Rudolph AM. Effects of ductus venosus obstruction on liver and regional blood flows in the fetal lamb. *Pediatr Res.* 1991 Apr;29(4 Pt 1):347-52.
44. Sadler T.W. Langman. *Embriología médica.* 12ª ed. Barcelona, Lippincott Williams & Wilkins. 2012: p 191-192.
45. Salam RA, Das JK, Bhutta ZA. Impact of intrauterine growth restriction on long-term health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014 May;17(3):249-54.
46. Sau A, Sharland G, Simpson J. Agenesis of the ductus venosus associated with direct umbilical venous return into the heart--case series and review of literature. *Prenat Diagn.* 2004 Jun;24(6):418-23.

47. Schmidt KG1, Silverman NH, Rudolph AM. Assessment of flow events at the ductus venosus-inferior vena cava junction and at the foramen ovale in fetal sheep by use of multimodal ultrasound. *Circulation*. 1996 Feb 15;93(4):826-33.
48. Shen O, Valsky DV, Messing B, Cohen M, Lipschuetz M, Yagel S. Shunt diameter in agenesis of the ductus venosus with extrahepatic portosystemic shunt impacts on prognosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 184–190.
49. Siven M, Ley D, Hagerstrand I, Svenningsen N. Agenesis of the ductus venosus and its correlation to hydrops fetalis and the fetal hepatic circulation: case reports and review of the literature. *Pediatr Pathol Lab Med* 1995; 15:39-50.
50. Skilton MR, Evans N, Griffiths KA, Harmer JA, Celermajer DS. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet*. 2005 Apr 23-29;365(9469):1484-6.
51. Sothinathan U, Pollina E, Huggon I, Patel S, Greenough A. Absence of the ductus venosus. *Acta Paediatr*. 2006 May;95(5):620-1.
52. Staboulidou I, Pereria S, Cruz J de J, Syngelaki A, Nicolaides KH. Prevalence and Outcome of Absence of Ductus Venosus at 11 +0 to 13 +6 Weeks. *Fetal Diagn Ther* 2011; 30:35–40.
53. Tanaka A, Kondo Y, Hidaka N, Yumoto Y, Fujita Y, Fukushima K, Wake N. Prenatal features of omphalocele and absent ductus venosus: case with a favorable postnatal outcome. *J Ultrasound Med*. 2010 Feb;29(2):307-11.
54. Teeninga N, Schreuder MF, Bökenkamp A, Delemarre-van de Waal HA, van Wijk JA. Influence of low birth weight on minimal change nephrotic syndrome in children, including a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 May;23(5):1615-20.
55. Tjeerd W.A. Huisman: Doppler assessment of the fetal venous system. *Seminars in Perinatology* 2001; 25: 21-31.
56. Tutar E, Fitoz S. Absent ductus venosus associated with persistent truncus arteriosus: prenatal diagnosis. *Cardiol Young*. 2010 Jun;20(3):345-8.
57. Volpe P, Marasini M, Caruso G, Lituania M, Marzullo A, Volpe G, Gentile M. Prenatal diagnosis of ductus venosus agenesis and its association with cytogenetic/congenital anomalies. *Prenat Diagn* 2002; 22(11): 995-1000.
58. Yagel S, Kivilevitch Z, Cohen S.M, Valsky D.V, Messing B, Shen O, Achiron R. The fetal venous system, part I. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 741-750.

