

Atención del Recién Nacido

Adaptación del recién nacido en Maternidades de baja complejidad



Hemodinamia fetoneonatal durante la transición a la vida extrauterina

Prof. Agda. Dra. Fernanda Blasina, Prof. Adj. Dra. Marianela Rodríguez

Departamento de Neonatología, Hospital de Clínicas

Universidad de la República

Uruguay

Introducción

La circulación fetal es transitoria, no será replicada en ningún momento de la vida y presenta particularidades, diferenciándose de la circulación en la etapa pediátrica y del adulto. Una comprensión de la fisiología de la circulación fetal es central para la interpretación precisa de los eventos hemodinámicos en el útero y en algunas circunstancias patológicas en la vida extrauterina. Dado que los bebés prematuros comienzan su vida antes que la circulación fetal haya terminado su maduración para cambiar a la circulación extrauterina, manifiestan muchas de las características funcionales y estructurales de la vasculatura fetal. De hecho, en ausencia de ensayos clínicos concluyentes que permitan determinar el manejo óptimo de las patologías hemodinámicas frecuentes de los pretérminos (hipotensión, conducto arterioso persistente, hipertensión pulmonar), las decisiones de tratamiento en los cuidados intensivos neonatales, con frecuencia, se basan en la aplicación del conocimiento de la fisiología y la fisiopatología. En el desarrollo de esta presentación, resumiremos las características distintivas de la circulación fetal y de transición, para mejorar la comprensión actual y la importancia funcional de cada uno de los factores.

Resumen de la anatomía cardíaca

Los cardiomiocitos son unidades musculares individuales base de una compleja red, que está rodeada por colágeno de la matriz extracelular, que soporta y disipa las fuerzas creadas por las fibras musculares.

Atención del Recién Nacido

Adaptación del recién nacido en Maternidades de baja complejidad



Los cardiomiocitos se componen de miofibrillas, ellas mismas formadas de las cadenas de sarcómeros. Dentro de cada sarcómero, filamentos musculares se entrecruzan y relajan para producir la contracción muscular. Rodeando estas fibras y vinculado a la extracelular matriz, hay un citoesqueleto de proteína o endomisio, que tiene un papel crucial en el desarrollo y remodelación de los miocitos en respuesta a las señales mecánica y químicas. El retículo sarcoplásmico es una red de estructuras que rodea las miofibrillas, dentro de una fibra muscular. Su papel es el almacenamiento, la liberación y recaptación de calcio, que es crucial para la conversión de un potencial de acción a una contracción muscular. Cuando un potencial de acción llega a la membrana plasmática de la fibra muscular, es conducido a través de los túbulos T al retículo sarcoplásmico y se libera el calcio en el citosol. Este se une a troponina, un complejo de tres proteínas reguladoras: I, C y T, que controla la contracción y la relajación del músculo en presencia de calcio. Cuando aumentan los niveles de calcio, se une a troponinas, alterando su forma y permitiendo enlaces cruzados de actina-miosina para que la contracción se produzca. La eliminación del calcio de la troponina restaura la tropomiosina y permite la relajación del músculo.

La tríada clásica de la fisiología circulatoria: precarga, contractilidad y poscarga

Precarga

Este es el estiramiento inicial de las fibras del músculo cardíaco antes de la contracción. A medida que aumenta la precarga y los sarcómeros se extienden, hay un aumento en el número de puentes de actina-miosina formados y, por tanto, de las posibilidades de generación de fuerzas. La asociación entre el aumento de la precarga cardíaca y el aumento de salida es conocida como el mecanismo de Frank-Starling. Sin embargo, mientras que los números de los puentes de actina-miosina eran previamente considerados como el componente central del mecanismo de Frank-Starling, el conocimiento de la anatomía cardíaca y la fisiología sigue evolucionando. Ahora está claro que la titina (también conocido como conectina), es una enorme proteína, que juega un papel clave en la función de los miocitos, componente clave de rigidez del miocardio, y tiene su función en la generación de la fuerza. Aunque esto se debe, en parte, a la liberación de la energía cinética almacenada como energía potencial durante el estiramiento de la molécula en la diástole, la titina también media en la generación de fuerzas, mediante la alteración de la salida de calcio. Hoy en día, muchos aspectos de la función de la titina siguen siendo desconocidos. Las propiedades de la titina son complejas y muy variables entre las especies.

Atención del Recién Nacido

Adaptación del recién nacido en Maternidades de baja complejidad



Contractilidad

Esta es la capacidad de los sarcómeros de cambiar su fuerza contráctil (independiente de la precarga), un rasgo único del músculo cardíaco. El aumento del inotropismo (o la contractilidad) se manifiesta como una mayor velocidad de acortamiento de la fibra muscular y, por lo tanto, el aumento de la velocidad de eyección de la sangre. Como el tiempo disponible para la eyección de la sangre es relativamente constante, el aumento de velocidad de expulsión sobre un período constante de tiempo dará como resultado un mayor volumen de eyección. La contractilidad se determina, en gran medida, por la interacción del sistema nervioso autónomo simpático y parasimpático. Las catecolaminas circulantes tienen un impacto sobre la contractilidad y ritmo cardíaco y sobre la poscarga. La mayoría de los cambios en la contractilidad cardíaca parece estar mediado por los cambios en los niveles de calcio intracelular.

Poscarga

Esta es la carga contra la cual el ventrículo debe expulsar la sangre, y pensar en ella implica hacerlo en términos de la resistencia vascular, aunque no son sinónimos. A medida que aumenta la poscarga, también lo hace el estrés de la pared del ventrículo, y disminuye la velocidad a la que el músculo se contrae (con tiempo de eyección siendo relativamente constante), disminuyendo el volumen de eyección. Los cambios en el diámetro de los vasos (en particular las pequeñas arterias y arteriolas) regulan el flujo sanguíneo dentro de los órganos, y la resistencia total creada por cada uno de estos lechos vasculares es la resistencia vascular sistémica (RVS). La regulación vascular está determinada por mecanismos miogénicos intrínsecos, mediadores vasoactivos locales y los factores extrínsecos como la inervación autónoma de los vasos sanguíneos y las hormonas circulantes vasoactivas.

La presión arterial es el producto de la resistencia vascular y la poscarga. En particular, en la circulación de transición, se piensa que la RVS tiene una influencia dominante sobre el flujo de sangre en la determinación de la presión arterial.

La separación de los efectos de la precarga, la poscarga y la contractilidad en la fisiología hemodinámica es algo artificial, ya que la naturaleza cerrada del sistema cardiovascular significa que cualquier cambio en uno de los componentes de la circulación tenderá a tener efectos en otra parte. Por ejemplo, un aumento de la poscarga causará un aumento en el inotropismo miocárdico para preservar el volumen sistólico. La sangre residual no expulsada del ventrículo izquierdo actuará para aumentar la precarga mejorando la fuerza contráctil.

Atención del Recién Nacido

Adaptación del recién nacido en Maternidades de baja complejidad



Componentes adicionales de la fisiología circulatoria: retroceso, torsión y rotación

Retroceso

La descripción clásica de la precarga es que se trata de un proceso totalmente pasivo. Sin embargo, ahora se sabe que la función diastólica y el llenado cardíaco son procesos mucho más dinámicos. En las primeras etapas de la diástole, hay una fase de llenado rápido conocido como retroceso, en la que la sangre es efectivamente aspirada hacia los ventrículos. La titina parece jugar un papel clave aquí, debido al estiramiento de subregiones de la proteína, que actúan como un resorte.

Torsión

La contracción del miocardio en el corazón humano sano no es un simple movimiento circunferencial, ya que en su estructura las fibras están orientadas de forma diferente, para maximizar la eficiencia contráctil. El papel de estas capas oblicuas se ha definido más claramente en los últimos años y se ha introducido el concepto del movimiento de torsión de la contracción. En corazones adultos, el ápice gira en sentido contrario a las agujas del reloj a la base (torsión del ventrículo), apretando la sangre hacia el tracto de salida. Las fibras subepicárdicas y subendocárdicas se mueven en direcciones opuestas, para aumentar la eficiencia de este movimiento de escurrido de la sangre. El giro sistólico no sólo ayuda a la expulsión de sangre sino que almacena más energía, aumentando el proceso de retroceso descrito previamente.

Rotación

Otro factor que contribuye a esta fase de llenado ventricular precoz son los complejos patrones de flujo rotacional de sangre intracardiácos, evidenciados en el corazón de adultos. Cuando la sangre entra a la aurícula izquierda desde las venas pulmonares o a la aurícula derecha desde las venas cavas superior e inferior, no se distribuye al azar en las cámaras, ya que se forma un flujo de rotación con patrones altamente reproducibles. Sin embargo, el grado de energía cinética conservada por este proceso ha sido objeto de debate y el papel del proceso en el corazón sano o enfermo es actualmente difícil de cuantificar.

Atención del Recién Nacido

Adaptación del recién nacido en Maternidades de baja complejidad



Aspectos particulares de la circulación fetal y de transición

Diferencias flujo/estructurales de vías en la circulación fetal

La circulación fetal es un fenómeno complejo que permite que la nutrición y el oxígeno se proporcionen al feto a través del flujo sanguíneo placentario. El corazón fetal tiene dos canales de salida: el foramen oval permeable (FOP) y el ductus arterioso permeable (DAP), que evitan que la sangre, en el feto, pase por los pulmones, y favorecen la oxigenación sistémica de este.

Sangre relativamente bien oxigenada regresa al feto desde la placenta a través de una vena umbilical única. Esta sangre tiene una presión parcial de oxígeno de alrededor de 3,7 kPa (27 mmHg), y la hemoglobina saturada entre 60 y 80%. La sangre fluye desde la vena umbilical a través del receso venoso y se mezcla con un pequeño volumen de sangre de la vena porta. Alrededor del 50% de esta sangre pasa a través del conducto venoso, para eludir el hígado y unirse con la vena cava inferior y venas hepáticas izquierda y derecha, inmediatamente antes de entrar en la aurícula derecha.

La sangre oxigenada desde el ductus venoso es preferencialmente desviada hacia la aurícula izquierda por la válvula de Eustaquio. El ingreso en la aurícula izquierda es posible ya que una mayor presión en la aurícula derecha (debido al alto volumen de retorno venoso) dirige el flujo a través del foramen oval. Esta sangre relativamente bien oxigenada se une con un pequeño volumen de retorno venoso pulmonar y fluye al ventrículo izquierdo, antes de ser expulsado en la aorta ascendente. La mayoría de la sangre se desvía a través del FOP a la aurícula izquierda, ventrículo izquierdo y, luego, a través de la aorta, para oxigenar el corazón y el cerebro primero, luego, el resto del organismo del feto, ayudada por una baja resistencia vascular sistémica (RVS). Así, el cerebro, el corazón y la parte superior del cuerpo reciben sangre con elevada oxigenación (saturación de oxígeno alrededor de 65%).

La pequeña cantidad de sangre que no cruza el FOP continúa hacia el ventrículo derecho, que **es la cámara de bombeo primaria en la circulación fetal**. Sin embargo, sólo una pequeña proporción de sangre (10 a 25%) del ventrículo derecho alcanza los pulmones, para suministrar las necesidades metabólicas básicas del tejido pulmonar, con el porcentaje progresivamente mayor a medida que avanza la gestación. Esta sangre fluye entonces a través de la arteria pulmonar, donde el mayor caudal se desvía a través del DAP, yendo a la aorta y a la circulación sistémica. La resistencia vascular pulmonar (RVP) es alta durante la vida fetal, por lo que es difícil que la sangre fluya hacia los pulmones y es fácilmente desviada a través del DAP.

La presencia de RVS baja y RVP elevada, DAP y FOP asegura que la mayor parte de la sangre oxigenada se dirija al corazón y al cerebro del feto.

Atención del Recién Nacido

Adaptación del recién nacido en Maternidades de baja complejidad



Después de circular a través del cuerpo fetal para perfundir los órganos abdominales y extremidades inferiores del feto, esta sangre con poco oxígeno (saturación de oxígeno en torno al 35%) se desplaza, entonces, de nuevo a través de la placenta por las arterias umbilicales, donde el dióxido de carbono y residuos son eliminados y reemplazados por oxígeno y nutrientes frescos (Figura 1).

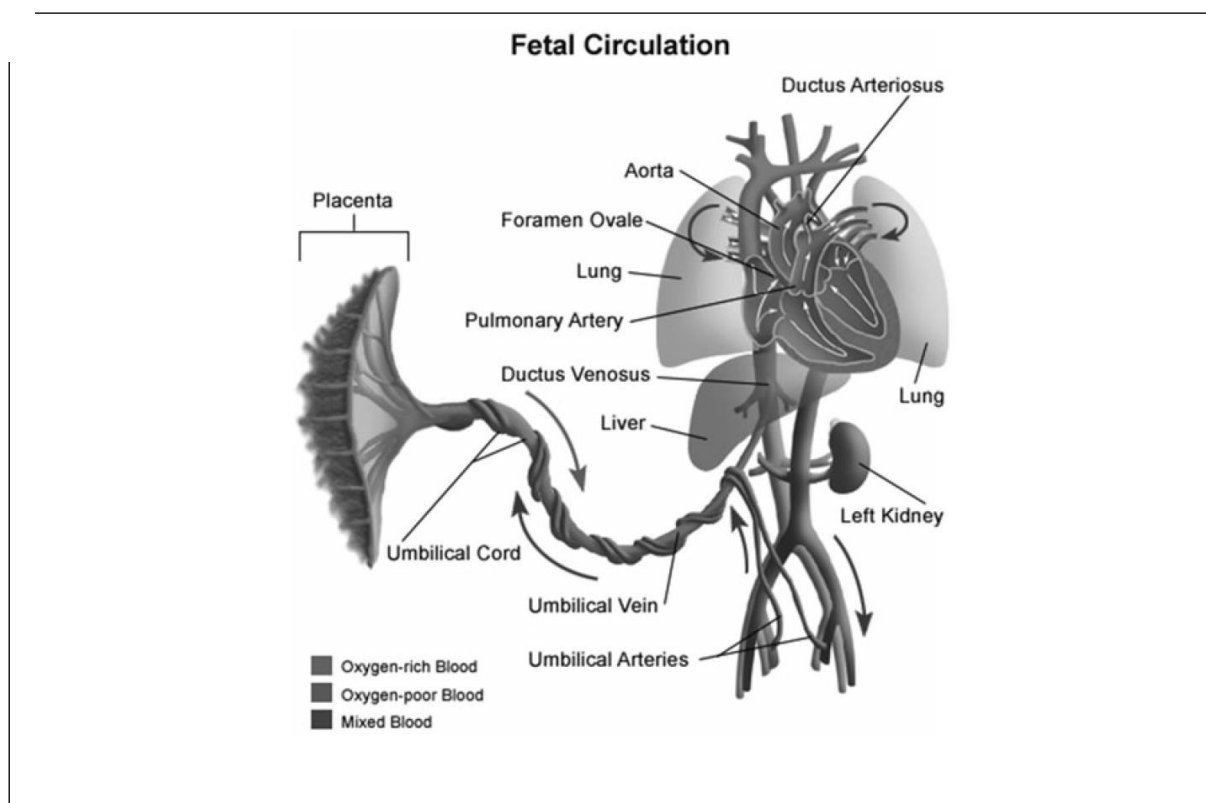


Figura 1. Circulación fetal.

(Con permiso de Stay Well. *Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*: January/March 2016 – Volume 30, Issue 1, p. 68-72.)

Al nacer, el recién nacido toma sus primeras respiraciones, causando una aún más compleja cascada de fenómenos, iniciando la transición cardiorrespiratoria del feto a la vida neonatal, y la circulación del cordón cesa paulatinamente. Las primeras inspiraciones incrementan la oxigenación en sangre del recién nacido, se liberan vasodilatadores endógenos y el flujo de sangre pulmonar incrementa, a raíz de la disminución de las RVP. El pinzamiento del cordón umbilical disminuye el influjo de sangre desde la placenta hacia el corazón y aumenta la RVS.

Atención del Recién Nacido

Adaptación del recién nacido en Maternidades de baja complejidad



Estos cambios revierten el flujo de sangre fetal, causando el cierre del DAP y el FOP, convirtiendo al ventrículo izquierdo en la cámara de bombeo de sangre predominante del recién nacido.

La circulación placentaria

El desarrollo de una circulación placentaria adecuada, proporcionando un lecho vascular de baja resistencia para el eficiente intercambio de gas y nutrientes entre la madre y el feto, es vital para el desarrollo del feto y para la formación de un sistema cardiovascular fetal funcional. Desde el inicio de los latidos del corazón fetal, a alrededor de 22 días de edad gestacional, hasta el cese de la organogénesis, a las nueve semanas, tanto la circulación vitelina desde el saco vitelino y la circulación umbilico-placentaria son funcionales. Al final de este período, el saco vitelino desaparece y la circulación umbilico-placentaria se convierte en dominante. En los alrededores de 10 a 12 semanas de edad gestacional, la invasión trofoblástica de la placenta comienza.

Esto parece estar influenciado por hipoxia, citoquinas, factores de crecimiento, enzimas, y otras sustancias angiogénicas. Bajo el control de estos moduladores bioquímicos, células trofoblásticas fetales de la superficie del blastocisto invaden las arterias espirales uterinas, alineándolas con las células endoteliales fetales, aumentando su diámetro y reduciendo su resistencia, consiguiendo alto flujo en un lecho vascular de baja velocidad, lo que permite gran flujo de sangre materna y eficiente intercambio de gas y nutrientes. Procesos como la pobre invasión del trofoblasto o isquemia materna pueden llevar a incrementar la impedancia de la placenta y que ocurra una adaptación a la hipoxemia fetal con vasodilatación, que asegure la adecuada oxigenación de los órganos vitales.

Hay muchos factores que pueden afectar el desarrollo de la placenta y la invasión trofoblástica, como la dieta de la madre, la presión sanguínea y la ingestión de alcohol, cigarrillos o de litio.

La circulación transitoria en el recién nacido prematuro

Inmediatamente antes del nacimiento, la placenta es un lecho vascular de baja resistencia que asegura que la sangre desoxigenada pueda volver para el intercambio, mientras que los pulmones representan un área de alta resistencia que desvía el flujo pulmonar.

Si nace un bebé a término sano, las primeras respiraciones inflan los pulmones, rápidamente dejan caer la resistencia que presentan en el sistema circulatorio y aumentan el flujo sanguíneo pulmonar.

Atención del Recién Nacido

Adaptación del recién nacido en Maternidades de baja complejidad



Aproximadamente al mismo tiempo, se corta el cordón umbilical, el bloqueo de la baja presión del lecho placentario.

Debido a un fuerte aumento del retorno de sangre a la aurícula izquierda desde las venas pulmonares, la presión auricular izquierda se eleva rápidamente, cerrando funcionalmente las capas del tabique del FOP. El DAP se estrecha poco a poco bajo la influencia del oxígeno y de las prostaglandinas del pulmón en pleno funcionamiento. Al final de esta transición, el retorno de sangre desoxigenada del cuerpo al corazón derecho se dirige a los pulmones para su oxigenación, y toda la sangre retorna oxigenada desde los pulmones al corazón y es dirigida a todo el organismo para el suministro de gases y nutrientes a los tejidos.

Hay varias razones por las que este proceso puede ser alterado o interrumpido, cada vez que los niños nacen prematuramente; se analizan a continuación.

La baja contractilidad intrínseca

El miocardio inmaduro tiene una contractilidad deteriorada debido a una disminución de la proporción de elementos contráctiles, liberación de calcio alterada, alteración de la función de titina, disminución del número de receptores beta-adrenérgicos y disminución de la innervación simpática. Estudios en animales y humanos demuestran que la capacidad de contracción innata del miocardio en pretérminos es menor. Los recién nacidos prematuros tienen mayores niveles de troponina T en suero, un marcador de la lesión miocárdica.

El aumento de la troponina T es marcador en los recién nacidos que presentaron episodios de hipoxia, ya sea en el útero o en el nacimiento o en los lactantes con síndrome de dificultad respiratoria precoz. Esto sugiere que puede haber un nivel de daño miocárdico o incluso muerte celular, como la apoptosis en estos recién nacidos, que puede afectar las propiedades de contracción y relajación de sus corazones.

La mala tolerancia a la alta RVS

Los ventrículos izquierdo y derecho se enfrentan a un aumento brusco en la resistencia vascular en el momento del pinzamiento del cordón. Exceptuando recién nacidos con sepsis o corioamnionitis, el tono alfa-adrenérgico de reposo de la vasculatura periférica del pretérmino mantiene vasocontraídas las arteriolas en muchos lechos vasculares, acentuando la elevada resistencia vascular. Los estudios ecocardiográficos en recién nacidos prematuros han demostrado que el miocardio inmaduro no sólo tiene reducida la contractilidad sino que es particularmente sensible a aumentos de la poscarga.

Atención del Recién Nacido

Adaptación del recién nacido en Maternidades de baja complejidad



Deterioro de llenado diastólico

En el feto, la capacidad de retroceso miocárdico en diástole es inefectivo, debido al tipo de isoformas de titina. Asimismo, los patrones de flujo rotacional se distorsionan. La taquicardia significa que existe un tiempo limitado disponible para el llenado ventricular.

La mayoría de los fármacos inotrópicos y vasopresores son también cronotrópicos, y por lo tanto limitarán aún más el tiempo disponible para el llenado ventricular.

Los recién nacidos prematuros parecen tener especialmente comprometido el llenado ventricular izquierdo en la fase diastólica precoz, en comparación con recién nacidos a término. Los bebés que han sufrido retraso del crecimiento intrauterino también muestran una persistencia significativa de alteración del llenado ventricular.

Persistencia de las vías de derivación fetales

Los niveles de prostaglandina elevados, niveles relativamente bajos de oxígeno y la inmadurez inherente a la pared muscular del DAP se encuentran entre los principales factores que retrasan el cierre eficaz del DAP en recién nacidos prematuros. En la gran mayoría de los recién nacidos prematuros, la RVP cae por debajo de los niveles sistémicos en minutos/horas tras el nacimiento, de tal manera que la dirección del flujo de sangre dentro del DAP se invierte, para ir de izquierda a derecha. Sobre todo en la época actual, de corticoesteroides prenatales y la administración de surfactante, existe buena evidencia de que un gran volumen de sangre puede derivarse de izquierda a derecha a través del DAP, incluso en el primer día de vida postnatal. Esto conduce a una hiperperfusión pulmonar significativa con riesgo de hemorragia pulmonar y, en un número de recién nacidos prematuros, también causará hipoperfusión sistémica.

El FOP también puede permanecer permeable en muchos bebés prematuros. Debido a la gran cantidad de sangre que regresa a la aurícula izquierda, en muchos recién nacidos prematuros con sobrecirculación pulmonar causada por DAP persistente, la dirección de la derivación se invierte, para convertirse izquierda a derecha, lo que podría empeorar la hiperperfusión pulmonar y producir hipoperfusión sistémica.

Atención del Recién Nacido

Adaptación del recién nacido en Maternidades de baja complejidad



Los efectos a largo plazo del parto prematuro sobre el corazón en desarrollo

Cada vez es más claro que las consecuencias de someterse a la transición circulatoria sobre el corazón inmaduro no terminan en el período neonatal.

Cuando se estudian los corazones de ex-prematuros en la edad adulta temprana, presentan reducción significativa de la longitud de las cámaras cardíacas, aumento de la masa miocárdica y alteración de la función sistólica y diastólica. Datos preliminares sugieren que estos cambios pueden ser más marcados aún en pretérminos extremos que sobreviven actualmente.

Al estudiar por resonancia el corazón de prematuros extremos, la masa del ventrículo izquierdo se incrementó 50%, en comparación con términos. Esta remodelación patológica se produce después de parto prematuro, lo cual es de esperar, teniendo en cuenta los requisitos para el crecimiento miocárdico en el feto sano. Los miocitos fetales son células mononucleadas y responden al estrés con hiperplasia, en comparación con el patrón visto más tarde en la vida, cuando los miocitos maduros son binucleados y responden con hipertrofia. Modelos de cordero muestran que los corazones de los animales nacidos prematuros tienen un aumento de cinco a siete veces en la matriz extracelular, un 20% de aumento en el volumen de los cardiomiocitos y un aumento significativo de la proporción de los miocitos que quedan mononucleados, incluso con edad corregida a término. Los factores desencadenantes y la importancia funcional de la remodelación tras el parto prematuro son desconocidos, pero es factible que la remodelación cardíaca de supervivientes ex prematuros eleve el riesgo de insuficiencia cardíaca y enfermedad isquémica del corazón.

Implicancias de ligadura de cordón en la práctica clínica

Al nacer, la ligadura de cordón produce una marcada reducción de la precarga, con la consiguiente disminución del gasto cardíaco. Esto puede evitarse si el inicio de la respiración, con la consiguiente aireación pulmonar, sucede antes de la ligadura de cordón, de manera de sustituir el retorno venoso umbilical por el retorno venoso pulmonar inmediatamente, como fuente principal de precarga del ventrículo izquierdo.

El inicio de la respiración produce una disminución de la resistencia vascular pulmonar y un aumento del flujo pulmonar, y si esto se produce antes del cese del flujo placentario asegura que no caiga el retorno venoso pulmonar, con la consiguiente caída del gasto cardíaco.

Atención del Recién Nacido

Adaptación del recién nacido en Maternidades de baja complejidad



Aunque los beneficios del retraso de la ligadura de cordón se piensan a menudo en términos de aumentar la transferencia de la sangre desde la placenta al neonato, el efecto de preservar la precarga y el gasto cardíaco durante la transición al nacer es también una ventaja.

Más relevante aún, se indica que el momento de la ligadura de cordón debe estar vinculado a un resultado fisiológico, como el inicio de la respiración, en lugar de un período arbitrario e inflexible después del nacimiento, que no necesariamente tiene relación con los cambios fisiológicos subyacentes que se están produciendo en el neonato, como la aireación de pulmón y el aumento en el flujo de sangre pulmonar, que inducen modificaciones fisiológicas muy marcadas en la hemodinamia de transición.

Recordar que:

- Las circulaciones fetal y neonatal difieren significativamente de la circulación en cualquier otra etapa del desarrollo, la interpretación de los hallazgos clínicos e imagenológicos se debe hacer en ese contexto.
- Las intervenciones terapéuticas durante las circulaciones de transición deberían centrarse en patologías específicas de la precarga, la contractilidad, la función sistólica, función diastólica, la poscarga y la derivación a través de los cortocircuitos fetales.
- La demora en el pinzamiento del cordón umbilical hasta después de la aparición de las respiraciones promueve una transición cardiopulmonar más suave después del nacimiento.
- El pinzamiento del cordón umbilical antes de la aparición de respiraciones causa una disminución del gasto cardíaco, bradicardia y fluctuaciones en el flujo sanguíneo cerebral.
- El momento de inicio de la respiración y el tiempo de pinzamiento del cordón umbilical deben ser registrados en todos los nacimientos y deben considerarse covariables importantes en la investigación sobre los resultados neonatales.
- Como las diferencias interindividuales en la fisiología circulatoria son amplias, la respuesta a las intervenciones terapéuticas deben ser frecuentemente reevaluadas en cada paciente con evidencia de insuficiencia circulatoria.

Atención del Recién Nacido

Adaptación del recién nacido en Maternidades de baja complejidad



Lecturas recomendadas

1. Finnemore A, & Groves A. (2015, August). Physiology of the fetal and transitional circulation. In: *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 20, Nº 4, pp. 210-216). WB Saunders.
2. Evans K. (2016). Cardiovascular Transition of the Extremely Premature Infant and Challenges to Maintain Hemodynamic Stability. *The Journal of perinatal & neonatal nursing*, 30(1), 68-72.
3. Niermeyer S, & Velaphi S. (2013, December). Promoting physiologic transition at birth: re-examining resuscitation and the timing of cord clamping. In: *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 18, Nº 6, pp. 385-392). WB Saunders.