

# ARTERIA UMBILICAL ÚNICA Y MALFORMACIONES ASOCIADAS EN UNA SERIE DE 5.500 AUTOPSIAS. IMPLICANCIA EN CONDUCTAS PERINATALES

Laura García de Rosa<sup>a,d</sup>, Nancy Mazzitelli<sup>b,e</sup>, Carlos Grandi<sup>c</sup> y Mónica Rittler<sup>a</sup>

## Resumen

Con una incidencia del 1% de nacimientos, la arteria umbilical única (AUU) es, de todos los defectos congénitos, el más frecuente. Se asocia reconocidamente a una variedad de malformaciones pero existen controversias acerca de su condición de predictora de un resultado perinatal adverso y de constituir una indicación para descartar otras malformaciones.

**Objetivos:** establecer las frecuencias de malformaciones asociadas a AUU, determinarse si existen asociaciones preferenciales y cuantificar el riesgo de otras malformaciones en presencia de AUU en una serie de autopsias perinatales.

**Material y métodos:** en 5.539 autopsias del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá y del Laboratorio Privado de Patología Perinatal se calculó la frecuencia de cada malformación (agrupadas por aparato) asociada a la AUU y los riesgos de malformaciones asociadas. Se estableció el riesgo para anomalías cromosómicas en casos con AUU sin otras malformaciones asociadas.

**Resultados:** la AUU fue 10 veces más frecuente en presencia de otras malformaciones. El riesgo para malformaciones se incrementó significativamente entre tres y nueve veces en presencia de AUU. Las anomalías renales y digestivas mostraron una asociación preferencial con la AUU. En ausencia de otras malformaciones agregadas, la AUU presentó un bajo riesgo para anomalías cromosómicas.

**Conclusiones:** el diagnóstico de AUU es indicación para realizar un exhaustivo monitoreo fetal y para descartar anomalías renales y cardiovasculares. No sería indicación para realizar un estudio cromosómico fetal si no se detectan otras malformaciones.

**Palabras clave:** arteria umbilical única, malformaciones, anomalías cromosómicas, resultado perinatal.

## Summary

With a birth prevalence rate of about 1%, single umbilical

a. Sección Genética Médica.

b. Unidad Anatomía Patológica.

c. Sector Epidemiología Perinatal y Bioestadística.

Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, Buenos Aires.

d. Centro Nacional de Genética Médica, Buenos Aires.

e. Laboratorio Privado de Patología Perinatal, Buenos Aires.

Correo electrónico: mrittler@fibertel.com

cal artery (SUA) is the most frequent congenital anomaly. It recognizably associates with a variety of birth defects but its ability to predict an adverse perinatal outcome is unclear, as well as if other malformations should be ruled out when a SUA is diagnosed.

**Aims:** to estimate the association between SUA and other birth defects in a series of perinatal autopsies, to establish if preferential associations between SUA and certain birth defects exist, and to quantify the risks for other birth defects when a SUA is diagnosed.

**Material and methods:** in a series of 5.539 perinatal autopsies, from the Hospital Materno Infantil Ramón Sardá and the Private Laboratory of Perinatal Pathology, Buenos Aires, the rate of each malformation (grouped by organ/system) associated with SUA and the risks of associated malformations were estimated.

**Results:** the rate of SUA showed a 10-fold increase when other malformations were present. The risk for other malformations increased significantly, from 3 to 9-fold, when a SUA was present. Urinary and gut anomalies showed a preferential association with SUA. The absence of other birth defects lowered the risk of SUA for chromosome anomalies in almost 60%.

**Conclusions:** prenatal diagnosis of SUA should lead to an exhaustive fetal monitoring, and urinary and cardiovascular defects should be ruled out. The diagnosis of a SUA is not an indication for a fetal chromosome analysis, if no other malformations are present.

**Key words:** single umbilical artery, birth defects, chromosome anomalies, perinatal outcome.

## Introducción

La arteria umbilical única (AUU) no sólo es la anomalía más habitual del cordón umbilical, sino probablemente la malformación más frecuente en general.<sup>1,2</sup>

Se desconoce el mecanismo que la origina aunque se han postulado tres hipótesis:

1. Aplasia o atrofia de una de las arterias;<sup>3</sup>
2. la persistencia de una AUU normal en estadios tempranos<sup>4</sup> y
3. un origen anormal, interpretado como vitelino, de una única arteria.<sup>5</sup>

Se han mencionado numerosos factores causales probables, tanto genéticos<sup>6</sup> como ambientales.<sup>7,8</sup> Algunos autores consideran que la etiología de la AUU es heterogénea y que cualquiera de los mecanismos sugeridos puede ser el responsable.<sup>9</sup>

La AUU es detectable por ultrasonido desde alrededor de las 13 semanas de edad gestacional<sup>6</sup> y puede encontrarse en recién nacidos sanos, pero su frecuencia es de 3 a 4 veces mayor en recién nacidos con restricción del crecimiento, prematuridad y muerte perinatal,<sup>10</sup> así como en gemelos.<sup>11</sup> Se la ha asociado a diabetes materna, preeclampsia, poli y oligohidramnios<sup>1,12</sup> y sería hasta cuatro veces más frecuente en reportes de autopsia,<sup>13</sup> así como asociada a otras malformaciones.<sup>12,14-16</sup> Éstas serían inespecíficas según algunos autores<sup>10,17,18</sup> o formarían un patrón típico, según otros.<sup>19,20</sup>

Las malformaciones del aparato urinario han sido descritas como las más frecuentemente asociadas a la AUU, seguidas por las cardiovasculares y las del sistema nervioso central (SNC).<sup>10,15,21-23</sup> No obstante, existen controversias acerca del rol de la AUU como predictora de un resultado perinatal adverso y como indicación para pesquisar otras malformaciones.<sup>24</sup>

Los objetivos del presente estudio fueron:

- Establecer las frecuencias de malformaciones asociadas a AUU en una serie de autopsias.
- Determinar si existen asociaciones preferenciales con AUU.
- Cuantificar el riesgo de otras malformaciones en presencia de AUU.

## Material y métodos

**Diseño:** retrospectivo, descriptivo y analítico.

Los datos se obtuvieron a partir de los informes de 5.539 autopsias de 4.134 fetos muertos (FM) y 1.405 recién nacidos vivos fallecidos (RNV); 2.768 provenientes del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá (HMIRS) y 2.771 del Laboratorio Privado de Patología Perinatal (LPPP). Todas fueron realizadas durante el período 1980-2005 y registradas en una base de datos *ad hoc*.

Se seleccionaron para el análisis las siguientes anomalías congénitas: defectos de los aparatos cardiovascular, urinario, digestivo y del SNC, hidrops y anomalías cromosómicas (por sospecha clínica con o sin confirmación citogenética).

La asociación entre AUU y una determinada malformación fue definida como preferencial si su frecuencia era significativamente superior a la frecuencia de asociación entre AUU y el total de malformaciones.

## Análisis estadístico

Se analizó la distribución de las malformaciones seleccionadas y su asociación con AUU en FM y RNV.

Para la comparación de proporciones se empleó la prueba de  $\chi^2$  (chi cuadrado).

El riesgo de malformaciones específicas asociadas a la presencia de AUU se calculó mediante la razón de productos cruzados (odds ratio= OR) y su intervalo de confianza (IC) al 95%. El nivel de significación se fijó en  $p < 0,005$ .

Todos los análisis se realizaron utilizando los programas Statistica 6.0 (Statsoft, Tulsa, OK) y Epidat 2.0 (PAHO/WHO y Xunta de Galicia).

## Resultados

La edad gestacional de la población estudiada abarcó un rango entre 21 y 41 semanas y el peso al nacer entre 512 y 4.030 g.

En el 2,4% (135/5.539, IC 95% 2,0-2,8) de las autopsias se diagnosticó AUU, y en el 0,4% ésta era aislada.

La prevalencia de malformaciones fue 2 veces mayor en RNV que en FM (OR= 2,83; IC 95% 2,49-3,21;  $p < 0,001$ ). Entre los primeros predominaron las anomalías urinarias, seguidas por las cardiovasculares y las del SNC. Entre los FM, el hidrops, seguido por defectos del SNC y anomalías cromosómicas.

La AUU fue 2 veces más frecuente en FM que en RNV (OR= 1,98; IC 95% 1,2-3,3;  $p = 0,004$ ) (Tabla 1).

El 6,5% (IC 95% 5,4-7,8) del total de malformados presentó AUU (112/1.713) (IC 95% 5,4-7,8) y esta prevalencia era 10,8 veces mayor que en los no malformados (23/3.826= 0,6%) (OR= 11,5; IC 95% 7,2-18,7;  $p < 0,001$ ). En presencia de AUU, el riesgo de presentar cualquier malformación excepto hidrops fue significativamente mayor (entre 3 y 9 veces) que en su ausencia (Tabla 2).

Las asociaciones entre anomalías urinarias y SUA (OR= 2,20; IC 95% 1,5-3,6;  $p < 0,001$ ) y entre anomalías digestivas y SUA (OR= 2,18; IC 95% 1,4-3,5;  $p < 0,001$ ) eran preferenciales (13,5% y 13,2%, respectivamente).

En ausencia de otras malformaciones, la prevalencia de anomalías cromosómicas (11,5%) fue menor que la mitad de la prevalencia observada en casos con AUU y otras malformaciones (25,7%, OR= 0,44; IC 95% 0,10-1,68), aunque no alcanzó significación estadística, probablemente por el escaso tamaño muestral (Tabla 3).

## Discusión

La autopsia perinatal, una práctica que se encuentra mundialmente en descenso, depende de múltiples factores que motivan la solicitud para su realización y éstos se relacionan tanto con la actitud de los padres frente a la solicitud como con el interés particular del médico solicitante.

Aunque dichos factores probablemente varían

entre las diferentes sociedades y culturas, los defectos congénitos figuran entre los principales motivos para solicitar una autopsia,<sup>25</sup> posiblemente por un mayor riesgo de recurrencia en ciertos casos de patología malformativa y/o genética. En concordancia con esto, VanMarter y col.<sup>26</sup> observaron una mínima tasa de autopsias en casos de muerte por prematuridad y máxima en casos de defectos congénitos.

Diferencias en estos criterios de selección podrían explicar la alta frecuencia de malformaciones (30,9%) observadas en las autopsias de este estudio, en comparación con el 15,7% de Froehlich y Fujikura,<sup>10</sup> así como la mayor prevalencia de malformaciones en fetos muertos que en recién nacidos vivos. Pero también impiden la identificación y estimación de otros posibles sesgos, dificultando por lo tanto la comparación con resultados obtenidos en otros trabajos.

Por otra parte, la revisión bibliográfica sobre AUU reveló gran diversidad metodológica entre los trabajos como principal obstáculo a la obtención de resultados comparables (validez externa) y conclusiones uniformes. Ejemplos son el tamaño y la procedencia de las muestras. Así se describen series de nacimientos consecutivos,<sup>10</sup> de fetos con diagnóstico prenatal de AUU, frecuencias de AUU en fetos abortados selectivamente y en fetos o RN con malformaciones.<sup>27</sup> En algunos estudios, los datos fueron obtenidos prospectivamente de autopsias y placentas,<sup>28</sup> en otros retrospectivamente de registros de RN con y sin malformaciones,<sup>18</sup> así como a partir del seguimiento prospectivo de niños desde el nacimiento,<sup>14,29</sup> y de datos obtenidos retrospectivamente a partir de registros de placentas,<sup>28</sup> de autopsias<sup>30</sup> y de informes hospitalarios

**Tabla 1:** Distribución de defectos congénitos (DC) seleccionados y arteria umbilical única (AUU) en fetos muertos (FM) y recién nacidos vivos (RNV) (n,%).

Defecto congénito	Total (n: 5.539)	FM (n: 4.134)	RNV (n: 1.405)
Cardiovascular	285 (5,1)	120 (2,9)	165 (11,7)
Renal	362 (6,5)	155 (3,7)	207 (14,7)
Digestivo	204 (3,7)	81 (2,0)	123 (8,8)
Sistema nerviosos central	338 (6,1)	192 (4,6)	146 (10,4)
Hidrops	392 (7,1)	319 (7,7)	73 (5,2)
Anomalía cromosómica	264 (4,8)	192 (4,6)	72 (5,1)
AUU	135 (2,4)	115 (2,8)	20 (1,4)
Total con DC	1.713 (30,9)	1.032 (25,0)	681 (48,5)
Total sin DC	3.826 (69,1)	3.102 (75,0)	724 (51,5)

**Tabla 2:** Riesgos de defectos congénitos (DC) asociados con arteria umbilical única (AUU) (n,%).

Defecto congénito	Con AUU (n: 135)	Sin AUU (n: 5.404)	OR (IC 95%)	p
Cardiovascular	29 (21,5)	256 (4,7)	5,5 (3,5-8,6)	<0,001
Renal	49 (36,3)	313 (5,8)	9,2 (6,3-13,6)	<0,001
Digestivo	27 (20)	177 (3,3)	7,3 (4,6-11,8)	<0,001
Sistema nerviosos central	22 (16,3)	316 (5,8)	3,1 (1,9-5,1)	<0,001
Hidrops	17 (12,6)	375 (6,9)	1,9 (1,1-3,3)	<0,001
Anomalía cromosómica	31 (23)	233 (4,3)	6,6 (4,2-10,2)	<0,001
Total con DC	112 (83)	1.601 (29,6)	11,5 (7,2-18,6)	<0,001
Total sin DC	23 (17)	3.803 (70,4)	0,09 (0,05-0,14)	<0,001

**Tabla 3:** Riesgo de anomalías cromosómicas (CROM) asociado a la arteria umbilical única (AUU) con y sin otros defectos congénitos (DC).

	CROM		Total
	Si	No	
AUU sin otros DC	3 (11,5%)	23	26
AUU con otros DC	28 (25,7%)	81	109
Total	31 (23%)	104	135

Chi cuadrado: 1,70 (p = 0,191)  
OR: 0,44 (IC 95% 0,10-1,68)

de RN con diagnóstico neonatal de AUU.<sup>19</sup> Existen, además, variaciones temporales entre los estudios, con las consiguientes diferencias en los métodos de detección y diagnóstico empleados.

Los rangos de frecuencias de AUU variaron desde el 0,1%<sup>19</sup> y 0,3%<sup>31</sup> en RN, hasta 7% en interrupciones selectivas del embarazo<sup>18</sup> y 10% en autopsias seleccionadas. Las frecuencias reportadas de malformaciones asociadas también varían entre un 14%<sup>29</sup> y un 65%,<sup>19</sup> dependiendo de la población estudiada y de la clasificación para defectos congénitos empleada.

## Resultados perinatales

Los resultados publicados acerca de la asociación entre AUU y mortalidad perinatal, restricción del crecimiento fetal y prematuridad son discordantes. Algunos pocos autores concluyeron que el resultado perinatal de RN con AUU aislada sería similar al de los RN con cordones trivasculares y que un resultado perinatal adverso dependería de la frecuente presencia de otras malformaciones.<sup>24</sup> Sin embargo, la mayoría<sup>1,10,14,19,32</sup> afirma que aun en ausencia de otras malformaciones, la mortalidad, el bajo peso (<2.500 g) y la prematuridad serían más frecuentes en RN con AUU que en RN con cordones trivasculares, indicándose un exhaustivo monitoreo fetal ante el diagnóstico ultrasonográfico prenatal de AUU.<sup>33</sup>

De todos modos, en general existe coincidencia acerca de un pronóstico a largo plazo similar en niños con y sin AUU.

## Asociación entre AUU y malformaciones

De la literatura surge que la AUU se encuentra más comúnmente asociada a una variedad de malformaciones que en forma aislada<sup>22</sup> pero no hay unanimidad acerca de la existencia de asociaciones preferenciales con determinados tipos de defectos.

En el presente estudio, un 83% de los casos con AUU tenía otras malformaciones, cifra muy superior al 20% comunicado por Heifetz<sup>15</sup> y al 53% por Froehlich y Fujikura,<sup>10</sup> discordancias que nuevamente se explican por diferencias entre las poblaciones estudiadas.

La distribución general de malformaciones difirió entre RNV y FM. El predominio de anomalías renales y cardíacas era esperable en RNV, por ser causa de muerte neonatal, mientras que el hidrops, causa frecuente de muerte prenatal, predominó entre los FM.

## Malformaciones renales

Algunos pocos autores descartaron una asociación significativa entre AUU y malformaciones renales,<sup>34</sup> mientras que los presentes resultados y los de la mayoría de los estudios reportados<sup>15,19,20,35</sup> sugieren lo contrario.

En base a una revisión de la literatura sobre AUU, Thummala y col.<sup>36</sup> concluyeron que existía escasa evidencia a favor de realizar estudios urológicos o radiológicos en recién nacidos con AUU aislada. Consideraron que más de la mitad de las anomalías renales ocultas detectadas por estos métodos eran menores y auto-limitantes, requiriendo solamente un buen seguimiento pediátrico. No obstante, en los trabajos por ellos revisados que incluían un seguimiento de niños con AUU,<sup>29,37-39</sup> la tasa de detección de anomalías renales ocultas alcanzó un 12,5%, incrementando hasta un 25% al incluir anomalías renales menores. Entre estas "menores" se mencionaron casos con hidronefrosis y dilatación de la vía urinaria de severidad no especificada, anomalías que difícilmente pueden ser consideradas como menores o auto-limitantes.

En nuestro estudio, los defectos renales asociados a AUU eran frecuentes y no siempre graves. Previa exclusión de las agenesias renales bilaterales y de otros defectos severos del aparato urinario, aún cerca del 10% de los casos con AUU presentaba una malformación urinaria entre leve y moderada, que probablemente no fuera la principal causa de muerte.

Estas observaciones en autopsias sugieren que la prevalencia de defectos renales leves o moderados podría ser aún mayor en la población general, y muchos de ellos, pasar inadvertidos al nacimiento.

El perjuicio que para la salud a largo plazo significa la detección tardía de defectos congénitos, sobre todo renales, lleva, en base a los presentes hallazgos y en concordancia con Singh y col.<sup>35</sup> y Bourke y col.<sup>37</sup> a la sugerencia de pesquisar malformaciones renales ante el diagnóstico pre o postnatal de AUU. No obstante, no estaría indicado continuar con estudios especiales, después de descartar las mencionadas anomalías por los métodos convencionales.<sup>40</sup>

## Malformaciones cardiovasculares

La literatura también refleja discrepancias acerca de la asociación entre AUU y defectos del aparato cardiovascular.<sup>19,22,23,41,42</sup>

Froehlich y Fujikura<sup>10</sup> y Martínez-Frías y col.<sup>18</sup> concluyeron que esta asociación no sería preferencial sino que dependería de la elevada incidencia de ambos defectos y Davey y col.<sup>42</sup> descartaron la necesidad de realizar ecocardiografía fetal ante el hallazgo de una AUU aislada.

Los presentes resultados demuestran que el 21,5% de los casos con AUU presentaba una anomalía cardiovascular de gravedad variable y el riesgo para este tipo de defectos era 5,5 veces mayor en presencia de AUU.

En forma similar a lo observado con las anomalías renales, cerca de la mitad de los defectos car-

diovasculares diagnosticados eran leves o moderados y no constituían la principal causa de muerte. Aquí también podría especularse que la frecuencia de anomalías cardiovasculares asociadas a AUU fuera aún mayor en la población general que en esta serie de autopsias. Por lo tanto, y en concordancia con otros autores,<sup>23</sup> el hallazgo de una AUU constituiría una indicación para descartar malformaciones cardiovasculares por los métodos convencionales.

### **Malformaciones del tubo digestivo**

Una revisión de la base de datos de autopsias reveló no sólo que todos los RNV con anomalías digestivas presentaban malformaciones adicionales, principalmente renourinarias, sino también que en la mayoría de los casos se trataba de atresias anales o esofágicas, defectos que son diagnosticados mediante exámenes prenatales o natales de rutina. Por lo tanto, la detección de una AUU no tendría la misma relevancia para el diagnóstico de anomalías digestivas ocultas como para las malformaciones renales y cardiovasculares.

### **Anomalías cromosómicas**

La literatura menciona una frecuencia de entre 8 y 11% de anomalías cromosómicas en casos con AUU.<sup>30</sup> A pesar de que la gran mayoría de los autores reconoce la coexistencia de otras malformaciones en casos con anomalías cromosómicas,<sup>23,32,43,44</sup> algunos concluyeron que la sola detección prenatal de una AUU constituye una indicación para realizar un estudio cromosómico fetal.<sup>19</sup>

Los presentes datos revelaron una reducción del riesgo para anomalías cromosómicas cercana al 60% en casos con AUU sin otras malformaciones acompañantes. Esta observación sugiere que el exceso de AUU en casos con anomalías cromosómicas se relaciona con la coexistencia de otras malformaciones y apoya la tendencia predominante de descartar a la AUU como indicación para realizar un cariotipo fetal si no se observan otras malformaciones acompañantes.

### **Limitaciones y fortalezas**

Este trabajo presenta las habituales limitaciones de todo estudio retrospectivo. La base de datos empleada carecía de uniformidad en las definiciones de ciertos subtipos de malformaciones, los que, por lo tanto, no pudieron analizarse en forma específica y en un número sustancial de casos la sospecha clínica de una anomalía cromosómica no se confirmó mediante estudios citogenéticos.

Por otra parte, los resultados de este estudio se basaron en una serie de autopsias y su extrapolación a la población general debe realizarse con precaución, además de tomarse en cuenta la muy pro-

bable existencia de sesgos no identificados por la ya mencionada diversidad en los criterios de selección. Tal es, posiblemente, el caso del exceso de FM en la presente serie que no refleja necesariamente una mayor mortalidad pre que postnatal, sino que probablemente dependa de los criterios de selección que motivaron la realización de autopsias en esta población. Esta variabilidad se vio acentuada por tratarse de una población mixta (pública y privada), cuyas diferencias culturales y sociales se reflejarían ante la solicitud y aceptación de una autopsia.

El HMIRS y el LPPP cubren la mayor parte de la población perinatal de Buenos Aires y, dependiendo de esto, una fortaleza del presente estudio radicó en el gran tamaño muestral. Por otra parte, el examen del cordón umbilical es de rutina en autopsias perinatales, permitiendo la obtención de valores confiables de prevalencia de AUU. Por último, que ambos servicios de patología estuvieran a cargo del mismo equipo de profesionales tendría como efecto una disminución del sesgo observacional, redundando en una menor variabilidad de los resultados.

### **Conclusiones**

Los resultados obtenidos en autopsias perinatales muestran que la incidencia de AUU es 10 veces mayor en presencia de otras malformaciones.

En presencia de AUU el riesgo para la mayoría de las malformaciones seleccionadas fue más del doble.

La asociación con AUU sería preferencial para anomalías renales y digestivas.

La mayor frecuencia de anomalías cromosómicas en casos con AUU depende de la presencia de otras malformaciones. Sin otros defectos o factores de riesgo, la AUU no constituiría una indicación para realizar un estudio cromosómico fetal.

El diagnóstico ultrasonográfico prenatal de AUU es indicación para un exhaustivo monitoreo fetal y para descartar malformaciones renales y cardíacas, antes o después del nacimiento.

### **Agradecimientos**

Los autores agradecen la colaboración de la Dra. Rosa Fuksman por facilitar su base de datos de autopsias y de la Dra. Liliana Vauthay por su exhaustiva revisión del manuscrito.

### **Bibliografía**

1. Benirschke K. The final answers to single umbilical artery. *Pediatrics* 1973;52:116-7.
2. Kohler HG. Pathology of the umbilical cord and fetal membranes. En: Fox H, editor. *Obstetrical and Gynaecological Pathology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987; págs. 1079-116.

3. Benirschke K, Kaufman P. En: Pathology of the human placenta. New York: Springer Verlag, 1990; págs. 209-11.
4. Monie IW. Genesis of single umbilical artery. *Am J Obstet and Gynec* 1970;108:400-5.
5. Stevenson R, Hall J, Goodman R. En: Human malformations and relative anomalies. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford University Press, 1993; págs. 1127-32.
6. Geipel A, Germer U, Welp T, Schwinger E, Gembruch U. Prenatal diagnosis of single umbilical artery: determination of the absent side, associated anomalies, Doppler findings and perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:114-7.
7. Kajii T, Shinohara M, Kikuchi K, Dohmen S, Akichika M. Thalidomide and the umbilical artery. *Lancet* 1963;26:889.
8. Fiddler M, Pergament E. Is single umbilical artery a genetically controlled anomaly? *Prenat Diagn* 1996;16:969-71.
9. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto D; ECEMC Working Group. Does single umbilical artery (SUA) predict any type of congenital defect? Clinical-epidemiological analysis of a large consecutive series of malformed infants. *Am J Med Gen A* 2008;146A:15-25.
10. Froehlich L, Fujikura T. Follow-up of infants with single umbilical artery. *Pediatrics* 1973;52:6-13.
11. Persutte YM, Hobbins J. Single umbilical artery: a clinical enigma in modern prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:216-29.
12. Benirschke K, Brown W. A vascular anomaly of the umbilical cord. *Obstet and Gynecol* 1955;6:399-404.
13. Lilja M. Infants with single umbilical artery studied in a national registry. General epidemiological characteristics. *Paed Perinat Epidemiol* 1991;27-36.
14. Bryan EM, Kohler HG. The missing umbilical artery: II: Paediatric follow up. *Arch Dis in Child* 1975;50:714-8.
15. Heifetz SA. Single umbilical artery: a statistical analysis of 237 autopsy cases and review of the literature. *Perspect Pediatr Pathol* 1984;8:345-78.
16. Ortega-Pérez A. ¿Tanta importancia tiene pasar por alto la arterial umbilical única? Comentarios a partir de una sentencia judicial. *Cuadernos de Medicina Forense* 2004;37:31-5.
17. Papadatos C, Paschos A. Single umbilical artery and congenital malformations. *Obstet Gynecol* 1965;26:367-70.
18. Martínez-Frías ML, Bermejo-Sánchez E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto-Merino D y grupo periférico del ECEMC. Características de los neonatos con y sin arteria umbilical única. Análisis de dos series consecutivas de recién nacidos con y sin defectos congénitos. *An Pediatr Barc* 2006;65:541-50.
19. Austin-Ward ED, Nazer J, Castillo S, Llanos C. Arteria umbilical única y malformaciones asociadas: experiencia en un Hospital Clínico de la Universidad de Chile. *Rev Chil Pediatr* 1998;69:195-9.
20. Srinivasan R, Arora RS. Do well infants born with an isolated single umbilical artery need investigation? *Arch Dis Child* 2005;90:100-1.
21. Nyberg DA, Shepard T, Mack LA, Hirsch J, Luthy D, Fitzsimmons J. Significance of a single umbilical artery in fetuses with central nervous system malformations. *J Ultrasound Med* 1988;7:265-73.
22. Chow JS, Benson CB, Doubilet PM. Frequency and nature of structural anomalies in fetuses with single umbilical artery. *J Ultrasound Med* 1998;17:765-8.
23. Budorick NE, Kelly TF, Dunn JA, Scioscia AL. The single umbilical artery in a high-risk patient population: what should be offered? *J Ultrasound Med* 2001;20:619-27.
24. Bombrys AE, Neiger R, Hawkins S, Sonek J, Croom C, McKenna D, et al. Pregnancy outcome in isolated single umbilical artery. *Am J Perinat* 2008;25:239-42.
25. Snowdon C, Elbourne DR, Garcia J. Perinatal pathology in the context of a clinical trial: a review of the literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:200-3.
26. VanMarter LJ, Taylor F, Epstein MF. Parental and physician-related determinants of consent for neonatal autopsy. *Am J Dis Child* 1987;141:149-53.
27. Johnsonbaugh RE. Unilateral short lower extremity and single umbilical artery. *Am J Dis Child* 1973;126:186-7.
28. Benirschke K, Bourne GL. The incidence and prognostic implication of congenital absence of one umbilical artery. *Am J Obstet & Gynec* 1960;79:251-4.
29. Vlietinck RF, Thiery M, Orye E, de Clercq A, van Vaerenbergh P. Significance of the single umbilical artery. A clinical, radiological, chromosomal, and dermatoglyphic study. *Arch Dis Child* 1972;47:639-42.
30. Saller DN, Neiger R. Cytogenetic abnormalities among perinatal deaths demonstrating a single umbilical artery. *Prenat Diagn* 1994;14:13-6.
31. Gornall AS, Kurinczuk JJ, Konje JC. Antenatal detection of a single umbilical artery: does it matter? *Prenat Diagn* 2003;23:117-23.
32. Mu SC, Lin CH, Chen YL, Sung TC, Bai CH, Jow GM. The perinatal outcomes of asymptomatic isolated single umbilical artery in full-term neonates. *Pediatr Neonatol* 2008;49:230-3.
33. Martínez-Payo C, Gaitero A, Tamarit I, García-Espanaleón M, Iglesias-Goy E. Perinatal results following the prenatal ultrasound diagnosis of single umbilical artery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:1068-74.
34. vanLeeuwen G, Behringer B, Glenn L. Single umbilical artery. *J Pediatr* 1967;71:103-6.
35. Singh V, Patel R, Pradhan P. Single umbilical artery and associated hydronephrosis: a report of two cases. *J Reprod Med* 2004;49:136-8.
36. Thummala BR, Raju TNK, Langenberg P. Isolated single umbilical artery anomaly and the risk for congenital malformations: a meta-analysis. *J Ped Surg* 1998;33:580-585.
37. Bourke WG, Clarke TA, Mathews TG, O'Halpin D, Donoghue VB. Isolated single umbilical artery - the case for routine renal screening. *Arch Dis Child* 1993;68:600-1.
38. Feingold M, Fine RN, Ingall D. Intravenous pyelography in infants with single umbilical artery. *N Eng J Med* 1964;270:1178-1180.
39. Leung AKC and Robson WLM. Single umbilical artery. A report of 159 cases. *Am J Dis Child* 1989;143:108-111.
40. Johnson CW, Tennenbaum SY. Urologic anomalies and two-vessel umbilical cords: what are the implications? *Curr Urol Rep* 2003;4:146-50.
41. Friedberg MK, Silverman NH. Changing indications for fetal echocardiography in a University Center population. *Prenat Diagn* 2004;24:781-6.
42. Davey BT, Seubert DE, Phoon CK. Indications for fetal echocardiography high referral, low yield? *Obstet Gynecol Surv* 2009;64:405-15.
43. Van den Hof MC, Wilson RD. Fetal soft markers in obstetric ultrasound. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27:592-636.
44. Lubusky M, Dhaifalah I, Prochazka M, Hyjanek J, Mickova I, Vomackova K, et al. Single umbilical artery and its siding in the second trimester of pregnancy: relation to chromosomal defects. *Prenat Diagn* 2007;27:327-31.