



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**Instituto Nacional de Perinatología
“Isidro Espinosa de los Reyes”**

**“Uso del índice de pulsatilidad de las arterias
uterinas como marcador de preeclampsia y
restricción del crecimiento intrauterino entre las
11-13.6 semanas de gestación”**

T e s i s

Que para obtener el título de:

Especialista en Medicina Materno Fetal

PRESENTA:

DR. ALBERTO VÁZQUEZ SALAZAR

DR MARIO E. GUZMÁN HUERTA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

DR. JESÚS ANDRÉS BENAVIDES SERRALDE

DIRECTOR DE TESIS

2009





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**“USO DEL ÍNDICE DE PULSATILIDAD DE LAS ARTERIAS UTERINAS COMO
MARCADOR DE PREECLAMPSIA Y RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO
INTRAUTERINO ENTRE LAS
11-13.6 SEMANAS DE GESTACIÓN”**

Dr. Salvador Gaviño Ambriz
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

Dr. Mario Estanislao Guzmán Huerta
Jefe del Departamento de Medicina Materno-Fetal
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Materno-Fetal
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

Dr. Jesús Andrés Benavides Serralde
Director de Tesis
Médico Adscrito al Departamento de Medicina Materno-Fetal
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

DEDICATORIAS

A mi esposa, hija, padres y hermanos que tanto amo...

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros Médico Materno Fetales por todas sus enseñanzas... Gracias

ÍNDICE

Portada.....	i
Hoja de autorización.....	ii
Dedicatorias.....	iii
Agradecimientos.....	iv
Índice	v
Resumen	1
Abstract	2
Planteamiento del problema	3
Antecedentes.....	4
Objetivos.....	21
Hipótesis.....	22
Justificación	23
Metodología.....	24
Resultados.....	31
Discusión.....	37
Conclusiones	40
Anexos.....	41
Bibliografía.....	44

RESUMEN

Introducción. La preeclampsia (PEE) y la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) son causas importantes de morbilidad y mortalidad materna y perinatal. El incremento en la impedancia de las arterias uterinas se ha asociado al desarrollo de PEE y/o RCIU y pueden ser utilizadas en la predicción de estas patologías.

Objetivo. a) Establecer los valores de referencia del índice de pulsatilidad medio (IPm) de las arterias uterinas entre las 11-13.6 semanas de gestación (SDG). b) Evaluar su eficacia en la predicción de PEE y RCIU.

Material y Métodos. Se incluyeron mujeres con embarazos únicos que acudieron de forma consecutiva a revisión rutinaria entre las 11-13.6 SDG en donde fue evaluado el IP de las arterias uterinas por vía transabdominal. El IPm y la presencia de notch bilateral de las arterias uterinas fueron registrados de forma transversal. Se calcularon curvas de valores de referencia y se revisaron los resultados perinatales de todos los embarazos en la búsqueda de PEE y/o RCIU. Fue calculada la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de IPm de las arterias uterinas >percentil 95 en la predicción de PEE y/o RCIU.

Resultados. Se incluyeron un total de 762 mujeres de las cuales 7.1% (n=54) desarrollaron PEE y 18.9% (n=144) fetos RCIU. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del IPm >p95 de las arterias uterinas entre las 11-13.6 SDG en la predicción de PEE fue del 13, 94, 14 y 93% respectivamente y para PEE temprana (<34 SDG) fue del 13, 94, 4 y 98% respectivamente. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo en la predicción de RCIU fue del 12, 95, 35 y 82% respectivamente y para RCIU temprano (<34 SDG) fue del 24, 94, 8 y 98% respectivamente. El disminuir el punto de corte al percentil 90 del IPm presento una sensibilidad del 17% para PEE global y del 14% para RCIU global sin disminuir la especificidad.

Conclusiones. El uso de del IPm de las arterias uterinas entre las 11-13.6 SDG tiene una especificidad alta y una baja sensibilidad en la predicción de PEE y RCIU.

ABSTRACT

Introduction. Pre-eclampsia (PET) and fetal growth restriction (FGR) are important causes of perinatal and maternal morbidity and mortality. An increase in uterine arteries resistance has been associated with the development of PET and/or FGR and also has been used in the prediction of such pathologies.

Objectives. a) To establish normal reference values of uterine arteries mean pulsatility index (mPI) from 11 to 13.6 gestational weeks. b) To evaluate the effectiveness of mPI in the prediction of FGR and PET.

Materials and Methods. Women with singleton pregnancies attending for routine 11-13.6 gestational weeks scan were included. Transabdominal uterine arteries Doppler ultrasound was also assessed on the 11 – 13.6 weeks scan and mPI and the presence of bilateral notch were cross-sectionally recorded. Reference ranges were calculated and perinatal outcome of all pregnancies was followed in order to determine the occurrence of PET and FGR. Sensitivity, specificity, and predictive values for mPI above the 95th percentile to predict PET and FGR were calculated.

Results. 762 women were included, 7.1% (n=54) developed PET and the 18.9% (n=144) developed FGR. Sensitivity, specificity and positive and negative predictive values for mPI >95th percentile at 11-13.6 gestation weeks scan to predict PET were 13, 94, 14 y 93%, respectively; and for early onset PET (<34 weeks of gestation) were 13, 94, 4 and 98% respectively. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values to predict FGR were 12, 95, 35 and 82% respectively and for early onset IUGR (<34 weeks of gestation) were 24, 94, 8 and 98%, respectively. The mPI above the 90th percentile shows a sensitivity of 17% for PET and 14% for FGR without significant specificity modifications.

Conclusions. The use of uterine arteries mPI at the 11-13.6 gestational weeks scan shows high specificity and low sensitivity in the prediction of PET and FGR.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo con Campbell, Nicolaides, Papageorgiou y Gratacós existe evidencia de que el Doppler de las arterias uterinas puede ser utilizado como herramienta para la valoración de la invasión trofoblástica en estadios tempranos.^{7,9,11,12,14} Diversos estudios han demostrado que el Doppler puede ser utilizado como predictor de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino. Entre los parámetros Doppler de las arterias uterinas en el primer trimestre en la predicción de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino, el índice de pulsatilidad > al percentil 95 para la edad gestacional es el parámetro con la mejor tasa de detección y con la mayor especificidad.¹⁹

Esta sensibilidad mejora cuando se incluyen como desenlace a aquellas pacientes con preeclampsia de inicio temprano o restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano (<34 semanas de gestación), donde se alcanzan sensibilidades hasta del 60%.^{14, 15, 16}

Así mismo, esta sensibilidad se ha visto incrementada cuando se asocian otros marcadores que han demostrado predecir preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino en el primer trimestre, tal es el caso de la proteína plasmática placentaria 13 (PP-13) ó Factor de crecimiento placentario (PIGF) e historia obstétrica con factores de riesgo para preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino mostrando sensibilidad del 89% para preeclampsia temprana con una tasa de falsos positivos del 5%.²⁵ Actualmente se han identificado al PAPP-A y ADAMA-12 asociados al crecimiento fetal, aunque aun no existen estudios que los combinen con la valuación Doppler en la detección de fetos con riesgo de restricción del crecimiento intrauterino.^{21, 22, 23}

Queda claro, que aún no existe una prueba eficaz capaz de detectar de forma adecuada a las pacientes con riesgo de desarrollar preeclampsia y/o restricción del crecimiento intrauterino. Este estudio pretende establecer los valores de sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud del Doppler de las arterias uterinas durante el primer trimestre como un marcador subrogado de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino para ser utilizado en un futuro como parte de un tamizaje secuencial.

ANTECEDENTES

Hace aproximadamente medio siglo Arthur Hertig reportó por primera vez las alteraciones fisiopatológicas en las arterias uterinas que abastecen a la placenta en mujeres que padecen de preeclampsia. Sus estudios histológicos pioneros han sido validados y extendidos por otros investigadores, conduciendo al concepto general de que la perfusión placentaria se encuentra comprometida en dichas pacientes. Un estudio reciente¹, relativo a la ultrasonografía Doppler han confirmado *in vivo* que el flujo sanguíneo intervellósario se encuentra reducido, y de esta manera han emergido gradualmente teorías respecto a la posibilidad de que las lesiones placentarias asociadas con la preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino se originan a partir de un estado de hipoxia crónica.¹

DESARROLLO PLACENTARIO

En la circulación materno-placentaria normal el citotrofoblasto invade las arterias espirales y las remodela en arterias uteroplacentarias ampliamente dilatadas. Como consecuencia, la impedancia del flujo uteroplacentario declina progresivamente y el flujo sanguíneo materno dentro del espacio intervellósario se incrementa de forma exponencial.²

Al inicio de la gestación, antes de la invasión trofoblástica, las arterias espirales tanto dentro como fuera del espacio de implantación muestran diversos cambios entre los cuales se incluyen: dilatación, vacuolización de las células endoteliales y disrupción del músculo liso en la túnica media³. Estos cambios mencionados son llamados “cambios deciduales” los cuales son el prelude necesario para la invasión trofoblástica. Este término ha sido remplazado por el de “remodelación asociada a la decidua” para referirnos a los cambios vasculares tempranos que preceden a la remodelación inducida por el trofoblasto.³

Posteriormente, durante el día 13 postconcepción, el citotrofoblasto invade la trabécula trofoblástica y vellositaria, alcanzando y penetrando el caparazón trofoblástico, e intercalándose con las células endometriales vecinas, estas células citotrofoblásticas invasoras son denominadas trofoblasto extravellositario. Tan pronto como las células trofoblásticas invasoras entran en contacto íntimo una con la otra, se pueden fusionar para formar las células gigantes sincitiales de la zona de conjunción. Cuando se mantienen separadas una de la otra, pueden entrar en un proceso de diferenciación y ser llamadas células X, trofoblasto intersticial o trofoblasto intermedio. La actividad fagocítica del trofoblasto invasor causa

considerable necrosis tisular. Las porciones de tejido necrótico se transforman en material extracelular condensado, llamado fibrinoide, el cual posteriormente entra en contacto estrecho con el espacio intervelloso, adoptando el nombre de fibrinoide de Rohr. Este trofoblasto intersticial rodea a las arterias espirales e induce el depósito de fibrinoide y otros cambios en la capa media arterial. Capas de fibrinoide colocadas más profundamente, las cuales rodean a grupos de trofoblastos y/o células deciduales, son llamadas fibrinoide de Nitabuch. La totalidad del zona de invasión materno-fetal se extiende desde el espacio intervelloso hasta el miometrio. Esto es descrito como la zona de confluencia.⁴

En el segundo mes de embarazo las arterias espirales y venas presentan cambios regresivos. La necrosis endotelial es seguida por una degeneración focal, y posteriormente una degeneración general de las células musculares de la capa media de las arterias espirales. En algunos sitios, todos los elementos celulares pueden degenerar, y de esta manera transformarse los vasos en tubos sin elasticidad, constituidos únicamente por material amorfo extracelular. Este proceso se acompaña por la dilatación del lumen, en particular de aquel cercano al espacio intervelloso. Coexistente con los cambios degenerativos, se observan células trofoblásticas redondas, llamadas trofoblasto intra-arterial, invadiendo la luz arterial desde el espacio intervelloso. En algunos lugares, dichas células pueden obstruir completamente la luz arterial; en otros casos, reemplazan el endotelio degenerativo, formando de esta manera un nuevo revestimiento celular interno de los vasos. Las venas uteroplacentarias experimentan cambios similares, sin embargo, en un grado mucho menor.⁵

Las observaciones histológicas tempranas acerca del taponamiento vascular se ajustaron con las nuevas evidencias de que el desarrollo placentario temprano tiene lugar en un ambiente bajo de oxígeno. Boyd reveló la presencia de canales en el caparazón citotrofoblástico a partir de las 8 semanas en adelante, mientras que varios grados de taponamiento persisten durante las siguientes semanas, y únicamente en la semana 14 se cuenta observaciones claras de la presencia de salidas en las arterias espirales dentro del espacio intervelloso. Las observaciones realizadas mediante Doppler a partir de la semana 17 en las arterias espirales individuales indican la presencia de mayor flujo en las arterias espirales centrales que en las periféricas, lo que refleja la disolución de los tapones y la existencia de una remodelación más completa de las arterias espirales centrales que en las laterales.³

Genbacev fue el primero en establecer una relación entre los niveles de oxígeno y la diferenciación trofoblástica (a una concentración baja de oxígeno favorece la proliferación, mientras que niveles altos de oxígeno son necesarios para la diferenciación a un "fenotipo invasivo", esto aun no está establecido con claridad ya que entre las 7 y 13 semanas de gestación bajo concentraciones bajas de oxígeno el trofoblasto extravelloso nunca experimenta proliferación). La

transcripción del factor HIF-1 α , juega un papel principal en la regulación. La expresión de marcadores invasores (integrinas, metaloproteinasas) en los tapones endovasculares pueden ser una indicación de un fenotipo invasor.³

Para evitar el círculo vicioso, es factible plantear que la implantación del blastocisto puede por consiguiente, ser asociada con una concentración de oxígeno elevada (temporal), permitiendo la rápida invasión trofoblástica, continuándose de un período de oxígeno relativamente bajo debido al parcial sellamiento de las arterias abastecedoras lo cual podría proteger al embrión del desarrollo temprano de estrés oxidativo.

El trofoblasto endovascular migra retrógradamente dentro de la luz de las arterias espirales. El hecho de que invasión endovascular ocurra dentro de las arterias y menos dentro de las venas, sugiere una posible contribución de la concentración de oxígeno o de las condiciones hemodinámicas. Aunque actualmente es bien sabido que el oxígeno es importante para los procesos de diferenciación e invasión; se ha sugerido pero no comprobado el posible papel de los gradientes de concentración de oxígeno en la migración celular directa a través del ambiente vascular. La fuerza física del flujo sanguíneo se ha considerado como un desencadenante (gatillo) posible para inducir la migración trofoblástica.³

De igual manera es significativo que la migración endovascular humana profunda de las arterias espirales miometriales ocurre únicamente después de establecerse la circulación placentaria, lo cual se presenta alrededor de las 12 semanas de gestación. Se cree que la remodelación vascular inducida por los trofoblastos intersticiales ocasiona la distensión vascular temprana para ajustarse al flujo elevado, el cual provee el factor desencadenante necesario para la subsecuente migración trofoblástica endovascular.

Se concibió que, el flujo sanguíneo uterino incrementa progresivamente, y que el valor umbral puede alcanzarse alrededor del período de las 12 semanas de gestación, permitiendo un flujo uteroplacentario más substancial, facilitado por la dilatación de las arterias miometriales, las cuales están bajo un remodelamiento intersticial trofoblasto-asociado, acompañándose de una elevación de oxígeno. Teóricamente, el cruzamiento de dicho umbral hemodinámico funciona como factor desencadenante de una segunda "oleada" de migración retrograda de los trofoblastos endovasculares, posiblemente por una vía de activación de un camino de señalización mecano-transductor aún indefinido.³

DEFECTOS EN LA REMODELACIÓN DE LAS ARTERIAS ESPIRALES EN LA PREECLAMPSIA Y RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO

Se ha demostrado que existe un daño en la perfusión placentaria materna en los embarazos complicados con hipertensión, lo que impulsa a la investigación de vasculopatías en la cama placentaria como causa posible de insuficiencia placentaria y restricción del crecimiento fetal. Brosens y colaboradores, reportaron por primera vez que, en contraste con los embarazos normales, las arterias espirales con características arteriales histológicas “normales”, es decir, sin la “remodelación trofoblasto-asociada”, se pueden localizar fácilmente en la parte miometrial de la cama placentaria de las mujeres pre-eclámpticas.³ Ya que las células intramurales de las arterias espirales fisiológicamente modificadas derivaban del trofoblasto invasor, es lógico pensar que en la preeclampsia, dicho cambio fisiológico puede ser la consecuencia de una invasión trofoblástica defectuosa. Una repercusión importante de dicho defecto sería que no habría invasión y por lo tanto los vasos no serían modificados, por lo que su luz permanecería más estrecha y tendría una pared muscular intacta, impidiéndose con lo anterior el abastecimiento normal de sangre a la placenta. Figura 1.⁶ Además, algunas de los vasos no invadidos podrían desarrollar aterosclerosis aguda, una lesión caracterizada por necrosis e infiltración linfática de las paredes de los vasos; que se ha visto corresponden con áreas infartadas de la placenta.

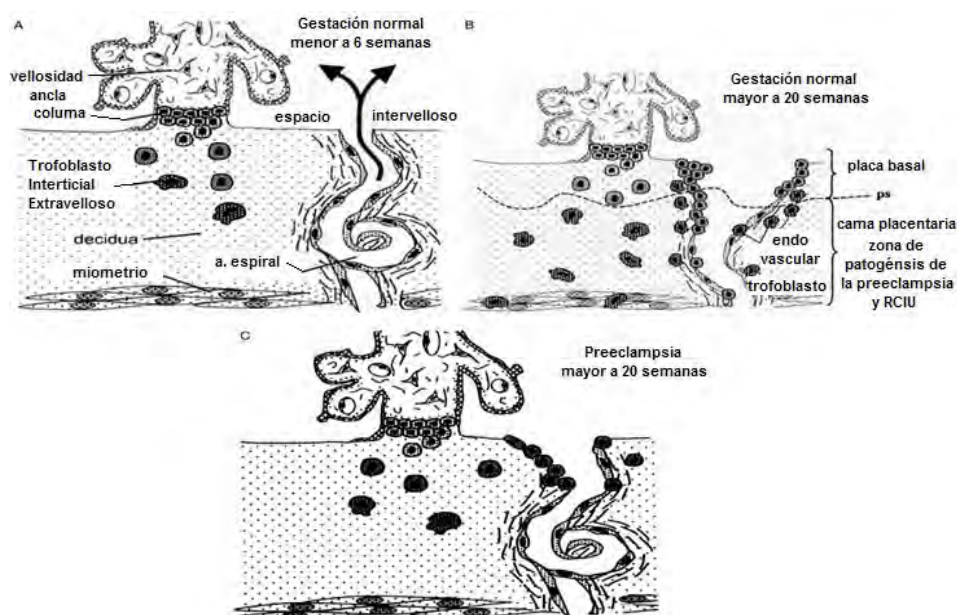


Figura 1. Representación esquemática de la invasión trofoblástica intersticial y endovascular en embarazos humanos antes de las 6 semanas de gestación (A), después de la semana 20 de gestación normal (B) y después de la semana 20 de gestación en caso de preeclampsia y/o restricción del crecimiento intrauterino fetal (C), ps: separación de la zona placentaria en donde la placa basal se separa de la cama placentaria. Nótese que la invasión trofoblástica endovascular en la restricción del crecimiento fetal y la preeclampsia (C) se encuentra limitada a la placa basal y no afecta los segmentos de las arterias uteroplacentarias en la cama placentaria.⁶

La ausencia de los cambios fisiológicos en las arterias espirales miométriales fue considerado como un rasgo patológico de pre-eclampsia y restricción del crecimiento fetal. Sin embargo, se ha reconocido que el remodelamiento arterial defectuoso también se presenta en situaciones no hipertensivas de restricción del crecimiento intrauterino, hipertensión gestacional no proteinúrica y en casos excepcionales en embarazos normales.

Gracias a la sofisticada tecnología ultrasonográfica, los estudios que correlacionan las mediciones del flujo y las características de la cama placentaria han proporcionado evidencia adicional de un eslabón directo de la histopatología de la arteria espiral y de la perfusión placentaria, lo cual permite la evaluación de la circulación uteroplacentaria en periodos tempranos de la gestación.⁷

DOPPLER DE LAS ARTERIAS UTERINAS EN EL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN EN LA EVALUACIÓN DE LA CIRCULACIÓN UTERO-PLACENTARIA

El espectro de la velocidad del flujo sanguíneo puede ser pulsátil o continuo: Las arterias siempre tienen un patrón pulsátil, mientras que las venas tienen un patrón continuo o pulsátil dependiendo de la proximidad a las arterias correspondientes. Además, el espectro del flujo de las arterias pélvicas puede o no mostrar un flujo diastólico.

Las ondas de velocidad de flujo (OVF) reflejan la velocidad de la sangre y la impedancia vascular. La *conditio sine qua non* para la valoración de la velocidad verdadera depende del ángulo entre el transductor y la dirección del flujo sanguíneo (ángulo de insonación). Cuando dicho ángulo es cercano a 0° se obtiene un valor cercano al valor verdadero de la velocidad sanguínea. Sin embargo, debido a la dificultad para obtener un ángulo de 0° en todos los casos (por ejemplo: vasos tortuosos), comúnmente se emplean en la práctica sistemas correctores del ángulo. De manera importante, cuando se emplea corrección del ángulo en vasos muy pequeños o en vasos muy tortuosos, tales como en las arterias espirales uterinas, se incrementa o disminuye erróneamente el ángulo de insonación actual, obteniendo por consiguiente una estimación incorrecta de la velocidad. Conforme el ángulo de insonación incrementa, la velocidad sanguínea se subestima progresivamente. Con el objetivo de describir de una mejor manera el flujo sanguíneo en estas situaciones, se han introducido índices ángulo-independiente. El término ángulo-independiente significa que los factores empleados para calcular el índice, varían de igual manera conforme ángulo de insonación se modifica. Estos índices son (1) índice SD (pico sistólico / velocidad diastólica final); (2) índice de resistencia ($IR = S - D / \text{pico sistólico}$); y (3) índice de pulsatilidad ($IP = S - D / \text{Promedio de las velocidades máximas}$). En las figuras 2 y

3 se representa la toma de la onda espectral de flujo las arterias uterinas, así como el cálculo de los índices SD, IR e IP, siendo el cálculo de este último más complejo debido a que requiere el cálculo del promedio de las velocidades máximas (TPmax) Fig. 4. Sin embargo, los equipos actuales de ultrasonido Doppler proporcionan estos valores en tiempo real. Estos 3 índices proporcionan información de la impedancia vascular, la cual no es exactamente lo mismo que la resistencia vascular. De hecho, la impedancia tiene un significado más extenso que la resistencia debido a que esta se define como el índice de la presión de pulsatilidad para el flujo pulsátil y depende del calibre vascular así como de la elasticidad. Por consiguiente, esto depende de la resistencia vascular, precarga, índice cardíaco y contractilidad cardíaca. Las implicaciones clínicas de estos 3 índices son equivalentes, pero debido a las diferencias intrínsecas de su cálculo el IP es el único índice que puede cuantificar siempre las OVF de un vaso a explorar, aún cuando el flujo diastólico este ausente.⁸

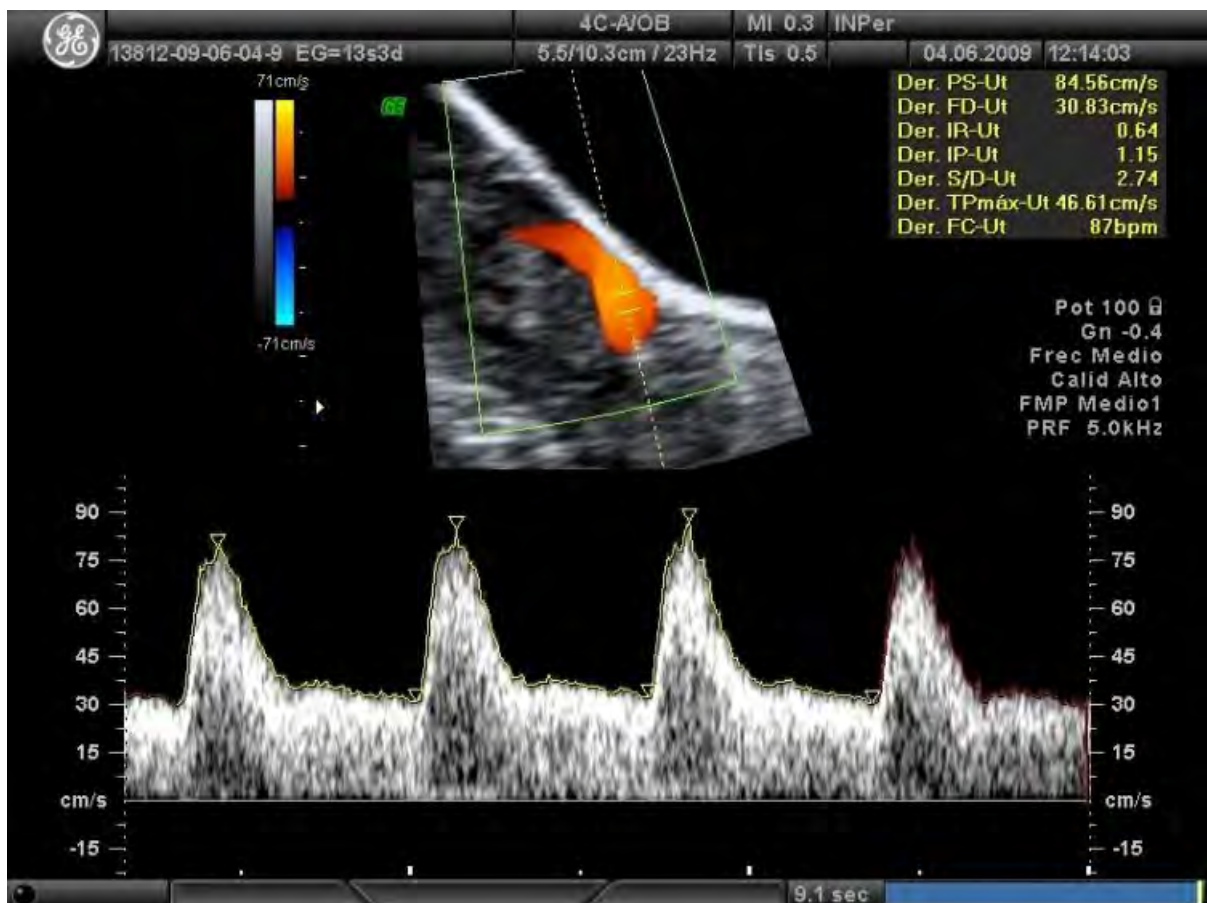


Figura 2. Imagen Doppler de la OVF en arteria uterina derecha, en un corte parasagital de la pelvis materna, con un volumen muestra de 2 mm, colocado a 1cm por arriba del cruce visual con los vasos iliacos, con ángulo de insonación de 0 grados, en una paciente con embarazo de 13.3 semanas de gestación.

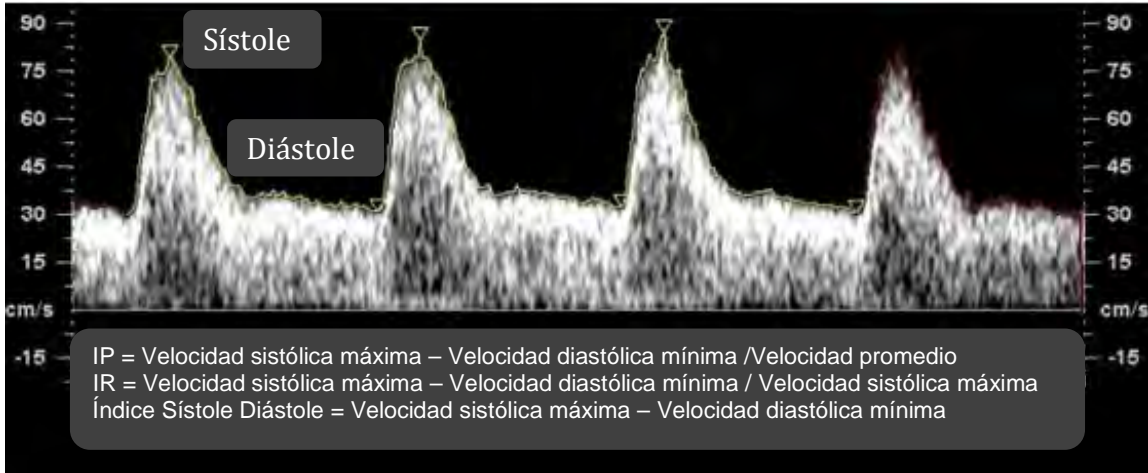


Figura 3. Cálculo de los índices de pulsatilidad, resistencia y S/D.

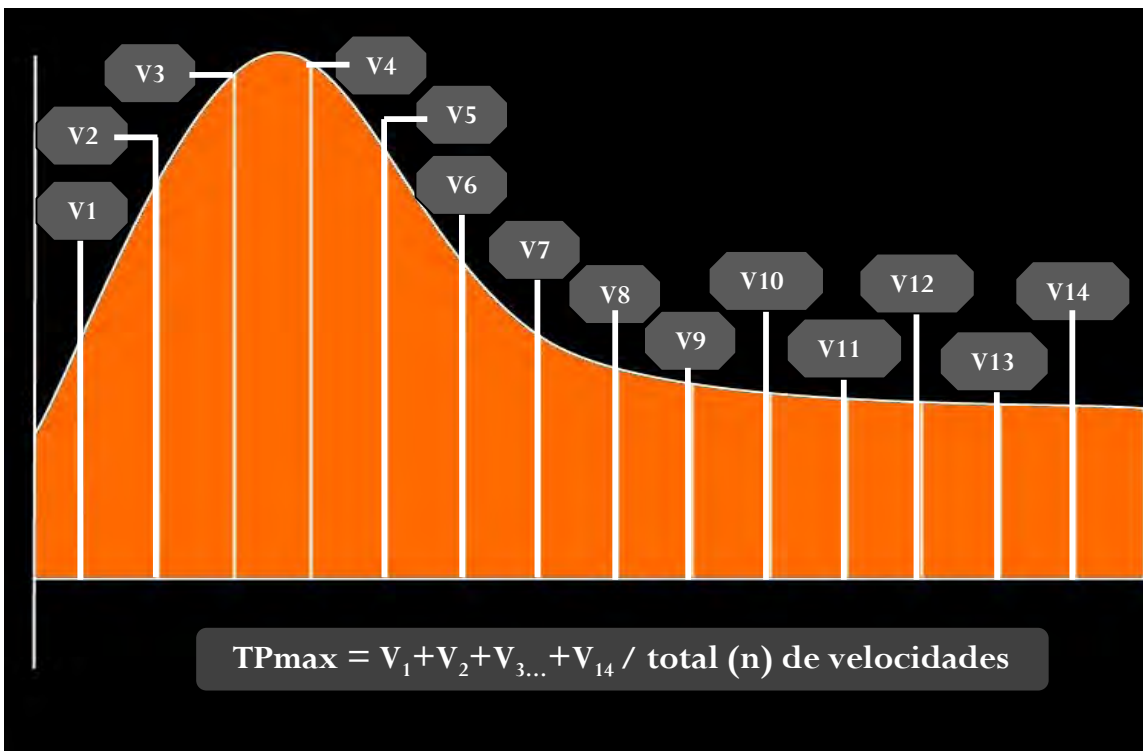


Figura 4. Cálculo del promedio de las velocidades máximas (TPmax)

La perfusión uterina se incrementa a lo largo de la gestación en el primer trimestre. La ultrasonografía Doppler representa una valoración rápidamente reproducible y confiable aún durante estadios tempranos del embarazo. El patrón del incremento progresivo del flujo sanguíneo en las arterias uterinas durante el primer y el segundo trimestre ha sido descrito por varios investigadores como bifásico (lineal al inicio y posteriormente exponencial) o monofásico (lineal o exponencial desde el principio). Sin embargo, ambos patrones, describen el incremento continuo de los requerimientos sanguíneos del útero grávido. Durante

el embarazo temprano, la mayoría de los estudios reportan una muesca diastólica temprana en las oleadas Doppler de la arteria uterina (notch) figura 5, lo cual sugiere una resistencia vascular elevada que desaparecerá progresivamente durante el segundo trimestre como consecuencia de la disminución de la resistencia al flujo. La persistencia de uno o ambos notch de las arterias uterinas más allá de las 24 semanas de gestación, se ha correlacionado con el desarrollo de complicaciones en el embarazo tardío tales como preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino.⁸

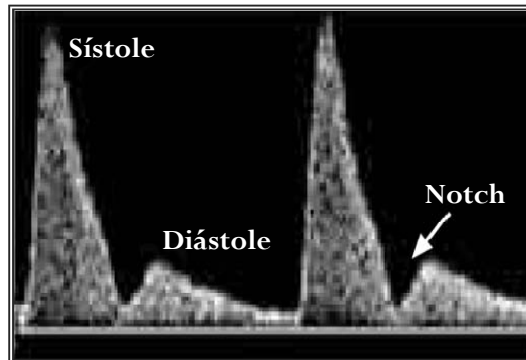


Figura 5. Onda de velocidad de flujo de las arterias uterinas.

La evaluación de la impedancia del flujo sanguíneo de las arterias uterinas, fue descrito por primera vez por Campbell *et al.*, proporcionando valores promedios de la invasión del trofoblasto. Estudios tempranos muestran que la impedancia al flujo en las arterias uterinas disminuye conforme aumenta la edad gestacional, mientras que en embarazos con preeclampsia establecida o restricción del crecimiento intrauterino la impedancia esta incrementada.⁹

Se acepta de manera general, que algunas enfermedades placentarias están asociadas con una invasión trofoblástica reducida de las arterias espirales. El aborto espontáneo se puede acompañar de una ausencia total de invasión trofoblástica, mientras que daños menos severos se asocian con restricción del crecimiento intrauterino temprano, con o sin la coexistencia de preeclampsia.³ Más del 85% de dichos casos presentan un arteria uterina anormal (valorada por Doppler), la cual se correlaciona con la presencia de vasculopatía en el lecho placentario o en las membranas. Las investigaciones básicas sugieren que dicha reducción en la invasión de las arterias espirales en el lecho placentario, son el resultado de factores intrínsecos (trofoblásticos) en combinación con factores extrínsecos (maternos uterinos), tales como daño en la remodelación de la decidua, mecanismos de defensa originados por macrófagos y falla del endotelio materno para expresar selectinas. Todos los factores antes señalados pueden interactuar y/o depender uno del otro para generar la cascada de eventos que originan la mala invasión observada en la restricción del crecimiento intrauterino y la preeclampsia.²

F. Prefumo *et al.* (2004), realizó un estudio cuyo objetivo fue establecer la relación entre la evaluación Doppler y la invasión trofoblástica endovascular en el primer trimestre mediante análisis histológico. Se incluyeron 31 mujeres que presentaron interrupción del embarazo durante el primer trimestre (10-14 semanas de gestación) por causas no médicas, las cuales fueron evaluadas con Doppler de las arterias uterinas, dividiéndolas en 2 grupos. El primer grupo de alta resistencia se definió cuando el notch se encontraba presente y el IR fuera mayor al percentil 95 y el segundo grupo de baja resistencia se definió al presentar ausencia de notch y un IR por debajo del percentil 5. 17 mujeres se incluyeron al grupo de alta resistencia y 14 en el grupo de baja resistencia, ambos grupos fueron similares en cuanto a la edad, paridad, edad gestacional e intervalo de tiempo entre la evaluación Doppler y el análisis histológico. Prefumo reportó que la proporción de vasos uteroplacentarios que presentaban invasión trofoblástica endovascular fue significativamente mayor en embarazos con evaluación Doppler del grupo de baja resistencia (49%) en comparación con el grupo de alta resistencia (34%, $p=0.02$).¹⁰

Papageorghiou y Campbell (2006), reportan que en embarazos no complicados, las arterias espirales se someten a cambios, convirtiéndose de vasos de pequeño diámetro y altas resistencias a canales de baja resistencia. En algunos casos, existe un defecto en la invasión trofoblástica que se asocia con el desarrollo de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino. Empleando la técnica Doppler se encontró que la impedancia del flujo en las arterias uterinas disminuye con la gestación en los embarazos no complicados. Los estudios con embarazos complicados con preeclampsia y/o restricción del crecimiento intrauterino muestran que la impedancia del flujo de las arterias uterinas se encuentra incrementado. El estudio del ultrasonido Doppler ha sido menos exhaustivo en la evaluación de la circulación uteroplacentaria durante el primer trimestre. Sin embargo, existe evidencia de que el Doppler de arteria uterina puede ser utilizado como herramienta para la valoración de la invasión trofoblástica en estadios tempranos.¹¹

Gratacós *et al.* (2008) refieren que la evaluación Doppler de las arterias uterinas en el primer trimestre es un método indirecto de la circulación uteroplacentaria y puede ser considerado como una herramienta importante en el tamizaje para el desarrollo de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino y para poder ser utilizado en la clínica se requiere de la existencia de valores de referencia durante el embarazo, realizados en 620 mujeres. El índice de pulsatilidad (IP) es generalmente el más utilizado de los índices de evaluación de los patrones Doppler de las arterias uterinas, por lo que presenta valores de referencia del IP de la semana 11 a 41 de gestación, así como las prevalencias del notch bilateral en rangos de edad gestacional, incluyendo las 11-14 semanas de gestación.¹²
Tabla 1.

En el Instituto Nacional de Perinatología de México, se constituyeron valores de referencia del índice de pulsatilidad y prevalencia del notch de las arterias uterinas en el primer trimestre, realizados en 773 mujeres. Para estimar los valores de referencia de IP se realizó análisis de regresión de los datos, siendo la regresión cuadrática la ecuación que mejor se ajustó a los mismos, cuya fórmula se describe como: $x=a+by+cy^2$ la cual fue usada para calcular la media, percentil 5 y 95 (percentil= media estimada +/- 1.645 DE). Los valores y las curvas de los valores de referencia son representados en la Tabla 2, Figura 4-5. Así mismo, en este estudio fue realizada la estandarización de las mediciones.

Tabla 1. Valores de referencia del índice de pulsatilidad de las arterias uterinas durante el primer trimestre, reportados por Gratacós (Barcelona, España. 2008).

Semanas de gestación	Percentil 5 Gratacós	Percentil 50 Gratacós	Percentil 95 Gratacós
11	1.18	1.79	2.70
12	1.11	1.68	2.53
13	1.05	1.58	2.38
14	0.99	1.49	2.24

La reproducibilidad en la medición del índice de pulsatilidad y resistencia de ambas arterias uterinas se evaluó en 7 casos a través del coeficiente de correlación intraobservador e interobservador, y con el análisis de los límites de concordancia al 95% entre observadores. En la arteria uterina derecha el coeficiente de correlación intraobservador para el cálculo del índice de pulsatilidad fue de 0.96 (IC 95% 0.77-0.99) y el coeficiente de correlación interobservador de 0.84 (IC 95% 0.64-0.99). En la arteria uterina izquierda el coeficiente de correlación intraobservador para el cálculo del índice de pulsatilidad fue de 0.98 (IC 95% 0.91-0.99) y el coeficiente de correlación interobservador de 0.76 (IC 95% 0.70-0.95).¹³ La estandarización del notch se realizó en un estudio previo en el año del 2007 (Trabajo de Tesis “Onda notch bilateral en la onda de flujo Doppler de las arterias uterinas entre las 11-13.6 semanas de gestación como factor de riesgo para preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino”).

A continuación se describen los valores de referencia del índice de pulsatilidad promedio de las arterias uterinas realizados en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”, donde se presenta el percentil 5, 10, 50, 90 y 95 por semanas y días de gestación, en el periodo de tiempo entre las 11-13.6 semanas de gestación.

Tabla 2. Valores de referencia del índice de pulsatilidad de las arterias uterinas durante el primer trimestre, reportados por el INPerIER (México, D.F. 2008).

Semanas y días de gestación	Percentil 5 INPerIER	Percentil 10 INPerIER	Percentil 50 INPerIER	Percentil 90 INPerIER	Percentil 95 INPerIER
11.0	0.9690	1.0744	1.8580	2.6416	2.7470
11.1	0.9647	1.0694	1.8483	2.6271	2.7318
11.2	0.9598	1.0639	1.8379	2.6120	2.7161
11.2	0.9543	1.0578	1.8270	2.5963	2.6998
11.4	0.9483	1.0511	1.8156	2.5801	2.6829
11.5	0.9417	1.0438	1.8035	2.5633	2.6654
11.6	0.9345	1.0360	1.7909	2.5459	2.6474
12.0	0.9267	1.0276	1.7778	2.5279	2.6288
12.1	0.9184	1.0186	1.7640	2.5094	2.6096
12.2	0.9095	1.0091	1.7497	2.4903	2.5899
12.3	0.9000	0.9990	1.7348	2.4706	2.5696
12.4	0.8900	0.9883	1.7193	2.4504	2.5487
12.5	0.8794	0.9770	1.7033	2.4296	2.5273
12.6	0.8682	0.9652	1.6867	2.4082	2.5053
13.0	0.8564	0.9528	1.6695	2.3863	2.4827
13.1	0.8441	0.9399	1.6518	2.3638	2.4595
13.2	0.8312	0.9263	1.6335	2.3407	2.4358
13.3	0.8177	0.9122	1.6146	2.3170	2.4115
13.4	0.8037	0.8975	1.5952	2.2928	2.3866
13.5	0.7891	0.8823	1.5751	2.2680	2.3612
13.6	0.7739	0.8665	1.5545	2.2426	2.3351
14.0	0.7582	0.8501	1.5334	2.2167	2.3086
14.1	0.7419	0.8331	1.5116	2.1902	2.2814
14.2	0.7250	0.8156	1.4893	2.1631	2.2537

Tabla 3. Prevalencia del notch de manera bilateral durante el primer trimestre, reportados por Gratacós (Barcelona, España 2008) y del INPerIER (México, D.F. 2008).

Notch bilateral	Gratacós	INPerIER
11-14 semanas de gestación	46.3%	47.3%

Cabe mencionar que los datos de los valores de referencia realizados por Gratacós y los realizados en el INPer IER fueron muy semejantes y se representan en las siguientes curvas de los valores de referencia:

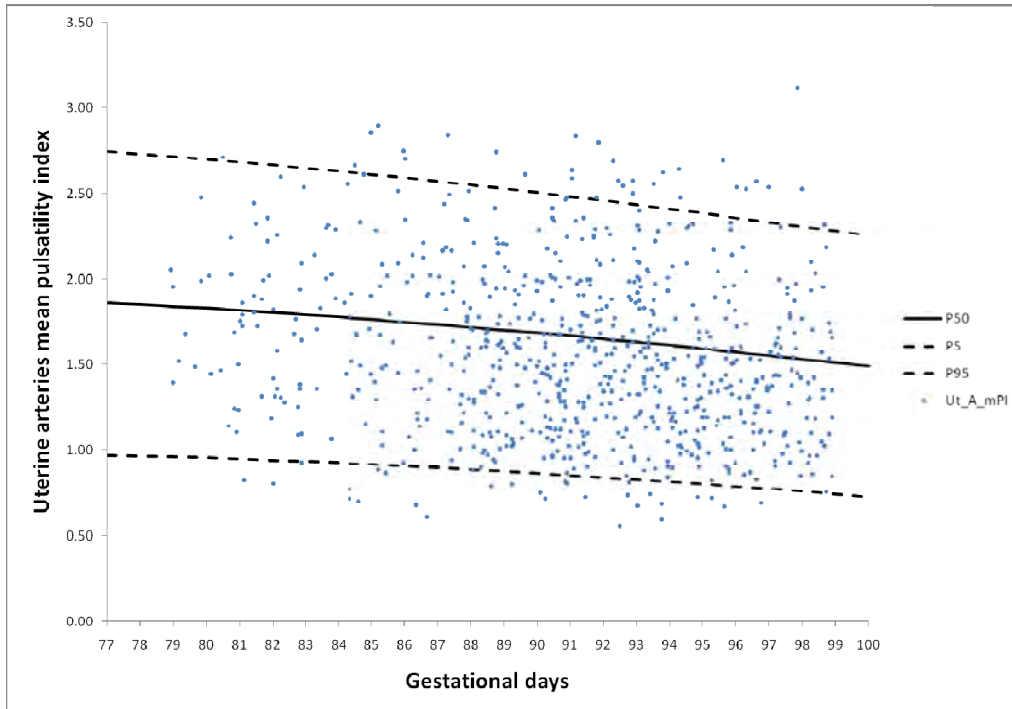


Figura 6. Curvas de valores de referencia del INPer IER (México, D.F. 2008).

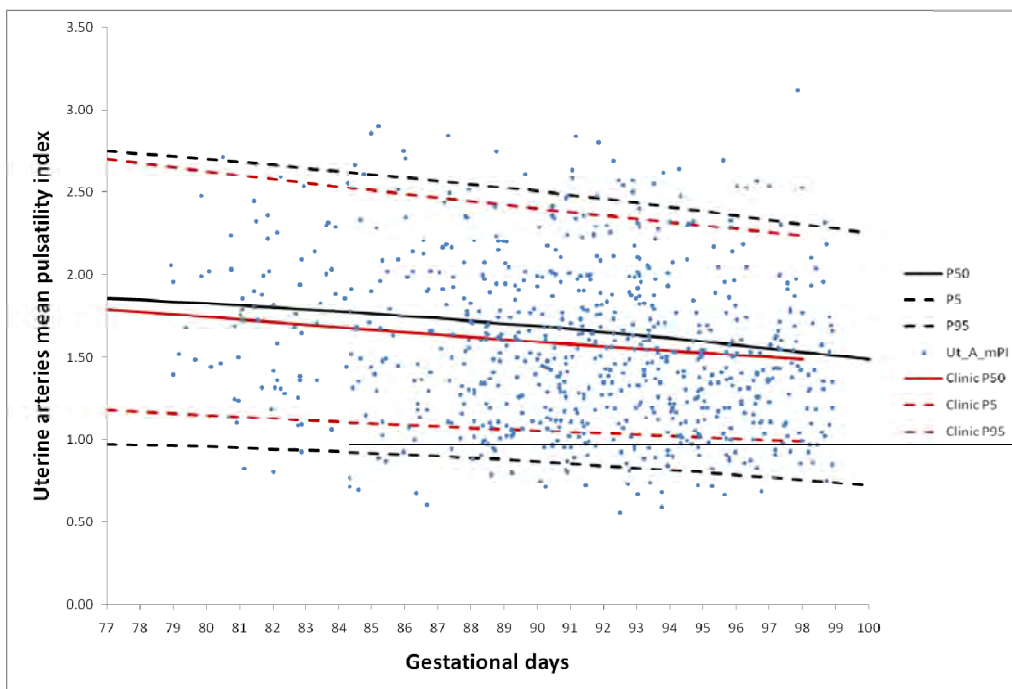


Figura 7. Curvas de valores de referencia de INPer IER de México (2008) en color negro. Curvas de valores de referencia del Hospital Clinic de Barcelona (2008) en color rojo.

DOPPLER DE LAS ARTERIAS UTERINAS EN EL PRIMER TRIMESTRE EN LA PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA Y RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO

Nicolaides *et al.*, (2001), realizó un estudio con el objetivo de evaluar el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas entre las 11-14 semanas de gestación en la identificación de mujeres con riesgo de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino. Se incluyeron 3324 casos consecutivos de mujeres con embarazos únicos en 3 hospitales de Londres, se obtuvieron 3195 (96.1%) evaluaciones satisfactorias, de estas, 3045 presentaron información completa para su análisis (95.3%). Se tomó el percentil 95, como un resultado anormal, estimándose en 2.35 a esta edad gestacional (11-14 semanas de gestación) sin especificar el porqué de un solo valor para todo el rango de edad gestacional. La preeclampsia complicó el 2.1% (n=63) de los embarazos y el 9.5% (n=290) presentó restricción del crecimiento intrauterino. La sensibilidad de índice de pulsatilidad > 2.35 fue del 27% para preeclampsia (con o sin restricción del crecimiento intrauterino) y del 11.7% para restricción del crecimiento intrauterino. La sensibilidad para preeclampsia y restricción del crecimiento fetal que requirieron parto antes de las 32 semanas fue del 60% y 27.8% respectivamente.¹⁴

Vainio *et al.* (2005), realizaron un estudio que incluyó 120 mujeres de alto riesgo para desarrollar preeclampsia (mujeres con hipertensión crónica, historia familiar de preeclampsia, diabetes, preeclampsia previa, antecedente de hijo con restricción y muerte intrauterina previa). Se realizó evaluación Doppler de las arterias uterinas entre las 12 a 14 semanas de gestación como marcador temprano de preeclampsia, considerándose anormal cuando existía notch presente bilateral. Ellos reportaron que el notch bilateral se presentó en el 75% de las evaluaciones Doppler a esta edad gestacional, tuvo una sensibilidad para preeclampsia temprana (<34 semanas de gestación) del 91%, especificidad del 46%, un valor predictivo positivo del 23%, con una prevalencia de preeclampsia del 2.3%.¹⁵

Gómez *et al.* (2005), Realizó un estudio que incluyó 1091 casos consecutivos de mujeres que acudieron de forma rutinaria al tamizaje para aneuploidias entre las 11-14 semanas de gestación, en las cuales se realizó evaluación Doppler de las arterias uterinas en la predicción de complicaciones como preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino, considerando un estudio Doppler anormal cuando se encontró el IP>95 para la edad gestacional y notch presente bilateral. Ellos reportan una sensibilidad para preeclampsia del 24% con una especificidad (95.1%), para restricción del crecimiento intrauterino una sensibilidad del 24.3% con una especificidad del 95.4% y para cualquier complicación una sensibilidad del 23.9% con una especificidad del 93.8%. Se concluye que el uso del Doppler

tiene un uso limitado como método de screening en la población general y que en un futuro será necesaria la combinación con otros métodos de tamizaje para la detección de pacientes con riesgo de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino.¹⁶

En el INPerIER se realizó un estudio que incluyó 321 pacientes entre las 11-13.6 semanas de gestación (Trabajo de tesis "Onda notch bilateral en la onda de flujo Doppler de las arterias uterinas entre las 11-13.6 semanas de gestación como factor de riesgo para preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino", 2007), donde se reportó que la onda notch bilateral tiene una prevalencia del 35.82% a esta edad gestacional. La preeclampsia se presentó en 27 pacientes de las cuales 18 tuvieron notch positivo bilateral y 9 notch negativo, con un RR 3.6 (IC 95% 1.66-7.71). En cuanto a la restricción del crecimiento intrauterino, se presentaron 35 casos, de los cuales 20 tuvieron notch positivo bilateral y 15 notch negativo, con un RR 2.4 (IC 95% 1.27-4.48). Se concluye que el uso del Doppler en el primer trimestre es una herramienta que puede utilizarse para identificar en etapas tempranas, mujeres que tienen riesgo incrementado de desarrollar eventos obstétricos adversos como preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino.¹⁷

Athanasios Pilalis *et al.* (2007), publicaron un estudio que incluyó 1,123 mujeres con evaluación Doppler de las arterias uterinas (notch presenta bilateral e IP> P95 para la edad gestacional) entre las 11-14 semanas de gestación en la detección de preeclampsia, fetos pequeños para la edad gestacional y desprendimiento placentario. Ellos reportaron una sensibilidad del 33% para preeclampsia severa, 100% de todos los fetos pequeños para edad gestacional que requirieron parto antes de las 34 semanas y 44% de sensibilidad para desprendimiento prematuro de placenta normoinserta.¹⁸

Jestsje *et al.* (2008), realizaron una revisión sistemática en donde se incluyeron 74 estudios de preeclampsia (79,547 pacientes) y 61 estudios de restricción del crecimiento intrauterino (41,131 pacientes). El índice de pulsatilidad por arriba del percentil 95 para la edad gestacional fue el parámetro Doppler con mayor especificidad en el primer trimestre (Especificidad del 95% para preeclampsia y 96% para restricción del crecimiento intrauterino) pero con baja sensibilidad (sensibilidad del 25% para preeclampsia y 12% para restricción del crecimiento intrauterino). El notch durante el primer trimestre el parámetro Doppler con mayor sensibilidad (sensibilidad del 90% para preeclampsia y 74% para restricción del crecimiento intrauterino) pero con especificidad menor (especificidad del 70% para preeclampsia y 42% para restricción del crecimiento intrauterino). En la tabla 4 y 5 se presentan los resultados de este estudio. Ellos concluyen que de los 15 parámetros Doppler evaluados, el índice de pulsatilidad y el notch durante el

primer trimestre son el mejor predictor de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino.¹⁹

Tabla 4. Estimaciones conjuntas e individualizadas por ultrasonografía Doppler de la arteria uterina en la predicción de preeclampsia, mediante índice Doppler y severidad de la Preeclampsia.

Índice Doppler *	Estudios (n)	Mujeres (n)	Sensibilidad (95% CI)	Especificidad (95% CI)	LR + (95% CI)	LR - (95% CI)
Preeclampsia global						
Índice de pulsatilidad	3	4966	25 (20-31)	95 (95-96)	5.4 (4.1-6.7)	0.78 (0.72-0.84)
Notch bilateral	1	626	90 (73-98)	70 (66-74)	3.0 (2.4-3.3)	0.14 (0.05-0.36)
Preeclampsia Severa						
Índice de pulsatilidad	1	433	40 (12-74)	90 (87-93)	4.0 (1.6-7.3)	0.67 (0.35-0.93)

IC: Intervalo de confianza; LR +: Razón de verosimilitud positivo; LR -: Razón de verosimilitud negativo.

Tabla 5. Estimaciones conjuntas e individualizadas por ultrasonografía Doppler de la arteria uterina en la predicción de RCIU, mediante índice Doppler, trimestre y severidad de la restricción del crecimiento

Índice Doppler *	Estudios (n)	Mujeres (n)	Sensibilidad (95% CI),%	Especificidad (95% CI)	LR + (95% CI)	LR - (95% CI)
RCIU global						
Índice pulsatilidad	1	3045	12 (8-16)	96 (95-96)	2.7 (1.9-3.8)	0.92 (0.88-0.96)
Notch bilateral	3	1420	74 (55-93)	42 (0-84)	1.3 (0.6-2.0)	0.62 (0.25-0.98)
RCIU severa						
Índice pulsatilidad	1	999	24 (12-41)	95 (94-97)	5.3 (2.8-9.5)	0.79 (0.64-0.91)

IC: Intervalo de confianza; LR +: Razón de verosimilitud positivo; LR -: Razón de verosimilitud negativo.

La evaluación de la circulación uterina en el primer trimestre con el objetivo de predecir preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino se ha mejorado. La ultrasonografía Doppler uterina del primer trimestre se ha empleado para estudiar el proceso de placentación normal y para la detección de complicaciones en el embarazo temprano, sin embargo, ha tenido un éxito limitado comparado con la predicción del segundo trimestre. No obstante, existe un interés particular por la detección temprana de preeclampsia, ya que esto podría representar la más alta probabilidad de conferir beneficios con una intervención farmacológica.¹¹

Al respecto, Ebrashy *et al.* (2006), realizó un ensayo clínico aleatorizado que comparó la aspirina a dosis bajas con placebo en mujeres identificadas con riesgo elevado de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino por presencia de una evaluación Doppler anormal (notch presente bilateral e índice de resistencia mayor al percentil 90 entre las 14 y 16 semanas de gestación). Se incluyeron 156 pacientes, 17 de las cuales fueron excluidas por no cumplir criterios de inclusión (n=12) y no aceptar continuar en el estudio (n=5), de las 139 pacientes restantes,

fueron aleatorizadas en 2 grupos: el grupo 1 (74 pacientes) fue tratado con aspirina 75 mg/día vía oral y grupo 2 (65 pacientes) con placebo. Ambos grupos fueron similares en características demográficas y parámetros Doppler anormales. Las pérdidas en el seguimiento fueron de 1 paciente en el grupo 1 y de 2 pacientes en el grupo 2. En el grupo 1 (aspirina), se presentaron 26 casos de preeclampsia (35.1%), con 2 casos de enfermedad severa (7.7%) con 1 caso de preeclampsia antes de las 37 semanas de gestación (3.9%). La restricción del crecimiento intrauterino fue diagnosticada en 14 neonatos (18.9%). En el grupo 2 (placebo) 40 pacientes desarrollaron preeclampsia (61.5%), con 9 casos de enfermedad severa (22.5%) y 33 (51%) mujeres presentaron la enfermedad antes de las 37 semanas de gestación. la restricción del crecimiento intrauterino se presentó en 21 neonatos (32.3%). Al realizarse el análisis estadístico se observaron que estas diferencias fueron estadísticamente significativas con valor de $p < 0.05$. Por lo que los autores concluyen que la dosis baja de aspirina administrada entre las 14-16 semanas en pacientes con riesgo de preeclampsia y restricción evaluadas con Doppler anormal puede reducir el curso clínico de la preeclampsia. Tales estudios, han motivado a la creación de pruebas de tamizaje eficaces en la detección de pacientes con riesgo elevado de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino.²⁰

Actualmente el Doppler de las arterias uterinas se ha empleado en adición a otros marcadores en la predicción de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino. Nicolaides *et al.* (2006), evaluó los niveles bajos (reportados en MoM) de la proteína plasmática 13 (PP-13) sérica materna y el índice de pulsatilidad (IP) de las arterias uterinas elevado ($>$ percentil 95) entre las 11-13.6 semanas de gestación, reportando sensibilidad para preeclampsia antes de las 34 semanas de gestación del 90% con una tasa de falsos positivos del 12%.²¹ Así mismo, Spencer *et al.* (2007), realizó un estudio combinando entre proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y desintegrina y metaloproteasa 12 (ADAM-12) durante el primer trimestre. PAPP-A es un marcador empleado como parte del método más efectivo para la detección de anomalías cromosómicas en el primer trimestre. ADAM-12 es un miembro de la familia Desintegrinas metaloproteasas, descubierto recientemente, esta es una glicoproteína metaloproteasa de multidominio, que ha demostrado ser un marcador potencial para la detección temprana de anomalías cromosómicas. Tanto el PAPP-A como el ADAM-12 han sido identificados como proteasas para la ligadura del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF). En este papel estos pueden tener una función reguladora en el control de la cantidad de IGF bio-activo libre. PAPP-A y ADAM-12 en un subgrupo de muestras recolectadas entre las 11-14 semanas, como parte de la detección clínica de anomalías cromosómicas. Se incluyeron 1705 embarazos con un desenlace de: pérdida gestacional intrauterina después de las 24 semanas, parto pretérmino a las 24-34 semanas, peso al nacimiento muy bajo (< 1.5 kg), peso al nacimiento bajo (< 2.5 kg), peso al nacimiento $<$ a 3, 5 10 percentil para la edad gestacional. El grupo control estuvo constituido por una serie de 414 embarazos

con desenlace normal. Las concentraciones de ADAM-12 y PAPP-A fueron menores en neonatos con peso al nacimiento bajo para la edad gestacional y en todos los nacimientos con neonatos que presentaron peso menor a 2.5kg. Se presento una relación lineal entre la severidad de la RCIU y la disminución del PAPP-A y ADAM-12, en los neonatos con peso mayor para la edad gestacional (por arriba del percentil 90), el ADAM-12 se encontró significativamente incrementado.²²

La relevancia de este estudio, radica en la obtención de los valores de eficacia del Doppler de las arterias uterinas entre las 11-13.6 semanas de gestación, como primer paso hacia la integración del Doppler de arterias uterinas evaluadas con otros marcadores como PP-13, PIGF, ADAM-12, Inhibina A y Activina A, en la predicción de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino.

OBJETIVOS

GENERAL

- Evaluar la eficacia del Doppler de arterias uterinas entre las 11-13.6 semanas de gestación como marcador subrogado de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino.

ESPECÍFICOS

- Evaluar la sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud del IP > percentil 95 para la edad gestacional de las arterias uterinas entre las 11-13.6 semanas de gestación en la predicción de preeclampsia.
- Evaluar la sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud del IP > percentil 95 para la edad gestacional de las arterias uterinas entre las 11-13.6 semanas de gestación en la predicción de preeclampsia temprana.
- Evaluar la sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud del IP > percentil 95 para la edad gestacional de las arterias uterinas entre las 11-13.6 semanas de gestación en la predicción de restricción del crecimiento intrauterino.
- Evaluar la sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud del IP > percentil 95 para la edad gestacional de las arterias uterinas entre las 11-13.6 semanas de gestación en la predicción de restricción del crecimiento intrauterino temprano.

HIPÓTESIS

1. El IP > percentil 95 para la edad gestacional de las arterias uterinas entre las 11-13.6 semanas de gestación es un marcador subrogado de preeclampsia con una sensibilidad $\geq 60\%$.
2. El IP > percentil 95 para la edad gestacional de las arterias uterinas entre las 11-13.6 semanas de gestación es un marcador subrogado de preeclampsia con una especificidad $\geq 95\%$.
3. El IP > percentil 95 para la edad gestacional de las arterias uterinas entre las 11-13.6 semanas de gestación es un marcador subrogado de restricción del crecimiento intrauterino con una sensibilidad $\geq 60\%$.
4. El IP > percentil 95 para la edad gestacional de las arterias uterinas entre las 11-13.6 semanas de gestación es un marcador subrogado de restricción del crecimiento intrauterino una especificidad $\geq 95\%$.
5. El IP > percentil 95 para la edad gestacional de las arterias uterinas entre las 11-13.6 semanas de gestación es un marcador subrogado de preeclampsia temprana con una sensibilidad $\geq 60\%$.
6. El IP > percentil 95 para la edad gestacional de las arterias uterinas entre las 11-13.6 semanas de gestación es un marcador subrogado de preeclampsia temprana con una especificidad $\geq 95\%$.
7. El IP > percentil 95 para la edad gestacional de las arterias uterinas entre las 11-13.6 semanas de gestación es un marcador subrogado de restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano con una sensibilidad $\geq 60\%$.
8. El IP > percentil 95 para la edad gestacional de las arterias uterinas entre las 11-13.6 semanas de gestación es un marcador subrogado de restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano con una especificidad $\geq 95\%$.

JUSTIFICACIÓN

Datos recientes estiman que cada año se producen 529 000 defunciones maternas anuales, la mayoría ocurre en países en desarrollo como el nuestro y un número importante de estas defunciones son evitables. Las principales causas de defunción materna son las hemorragias, las infecciones y los trastornos hipertensivos, estos últimos se consideran a nivel mundial como causas del 12% al 25% del total de las defunciones.²⁴

El Sistema Nacional de Salud de México durante el año 2005, reportó 1,242 defunciones maternas, de las cuales una tercera parte se debe a trastornos hipertensivos durante el embarazo, lo que representa casi el 34% del total de muertes maternas, cifras que desafortunadamente no han disminuido.²⁴

Los hallazgos clínicos de una inadecuada invasión trofoblástica pueden manifestarse como un síndrome materno (preeclampsia) o síndrome fetal (restricción en el crecimiento intrauterino). En la práctica clínica este síndrome materno, posee un espectro clínico amplio y variado, con presentaciones de preeclampsia cerca del término de la gestación que no comprometen al feto de manera importante, hasta aquella preeclampsia de presentación temprana (< 34 semanas de gestación) que se asocia frecuentemente a restricción del crecimiento fetal y prematurez.

La velocimetría Doppler anormal de las arterias uterinas durante el primer trimestre se ha mostrado como un marcador subrogado temprano de alteración en la invasión trofoblástica. De esta manera, la identificación de pacientes con riesgo de preeclampsia y/o RCIU es importante, ya que se pueden implementar intervenciones profilácticas que pueden prevenir o retrasar la presentación clínica de la enfermedad y/o reducir su severidad, así como poder implementar programas de vigilancia más estrecha y de evaluación integral que nos permitan disminuir la morbi-mortalidad asociadas a estas patologías.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Cohorte retrolectiva.

INTENCIÓN CLÍNICA

Prueba pronóstica.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Mujeres mexicanas con embarazos entre las 11-13.6 semanas de gestación.

POBLACIÓN ACCESIBLE

Mujeres con embarazo entre las 11-13.6 semanas de gestación que acuden al servicio de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con embarazos únicos.
- Pacientes con feto vivo, entre 11-13.6 SDG estimadas por la medición ultrasonográfica de la longitud cráneo-cauda.
- Pacientes que acepten ingresar al estudio y firmen un consentimiento informado. (Anexo 3)

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Fetos con cromosopatías.
- Fetos con anomalías estructurales mayores.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con resolución del embarazo antes de las 20 semanas.
- Pacientes en quienes la resolución del embarazo se lleve en un hospital diferente al INPer.
- Pacientes que no deseen continuar en el estudio.
- Pacientes con expedientes incompletos con ausencia de información relevante para la investigación.

TIPO DE MUESTREO

No probabilístico de casos consecutivos.

TAMAÑO DE MUESTRA

$$N=4 Z\alpha^2 P (1-P)/w^2$$

Para una sensibilidad esperada tanto para preeclampsia como para restricción del crecimiento intrauterino del 60% (1-0.60) = 0.40

Proporción esperada = 0.40

Amplitud total de 0.10 (0.05 hacia abajo y 0.05 hacia arriba)

Nivel de confianza = 95%

$Z\alpha$ = la desviación normal estandarizada para α , donde (1- α) es el nivel de confianza (por ejemplo: puesto que $\alpha=0.05$ para un intervalo de confianza del 95%); $Z\alpha= 1.96$

$$N = 4 (1.96)^2 0.40 (1-0.40) / 0.10^2$$

$$N= 4 (3.84) (0.40) (.60) / 0.01$$

N= 368.6 = 369 pacientes para preeclampsia.

N= 369 pacientes para restricción del crecimiento intrauterino.

Cruzando el valor de 0.40 de la proporción esperada con una amplitud total de 0.10 = 369 pacientes. (Tabla E. Hulley)

DESCRIPCIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Índice de pulsatilidad

Definición Conceptual: Es la relación de la resta del componente sistólico y componente diastólico entre la frecuencia promedio de la modificación Doppler.

Índice de pulsatilidad. $IP = (S - D) / A$, donde: "S" es la máxima frecuencia sistólica pico, "D" es el fin de la diástole y "A" es la frecuencia promedio de las modificaciones Doppler en un ciclo cardíaco.

Definición Operacional: Se identifica la arteria uterina a nivel de su origen con Doppler color, colocando a un 1 cm de la intersección visual con los vasos ilíacos el volumen muestra con un ángulo de insonación $<30^\circ$, obteniéndose de 3 a 5 ondas de flujo similares consecutivas para la medición del índice de pulsatilidad, calculado por el equipo ultrasonográfico (Voluson). Se determinara la media del índice de pulsatilidad de las dos arterias uterinas. Resultado numérico obtenido del Doppler espectral. Se utilizaran los valores de referencia realizados por el INPerIER.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Escala de medición: Por ser un índice carece de unidades de medida.

Preeclampsia

Definición Conceptual: Hipertensión arterial en el embarazo ≥ 140 de tensión arterial sistólica ó ≥ 90 mmHg de tensión arterial diastólica, que se presenta por primera vez después de las 20 semanas de gestación en una mujer previamente normotensa asociada con proteinuria ≥ 300 mg/dl en 24 horas ó \geq a 2+ de proteinuria detectada por labstix en una muestra urinaria.

Definición operacional: Hipertensión arterial en el embarazo ≥ 140 de tensión arterial sistólica ó ≥ 90 mmHg de tensión arterial diastólica, que se presenta por primera vez después de las 20 semanas de gestación en una mujer previamente normotensa asociada con proteinuria ≥ 300 mg/dl en 24 horas ó \geq a 2+ de proteinuria detectada por labstix en una muestra urinaria.

Tipo de variable: Dicotómica.

Nivel de medición: Presente o ausente.

Restricción del crecimiento intrauterino

Definición Conceptual: Patología del embarazo debida a la falla del feto para llevar a cabo su potencial de crecimiento, lo que depende de un potencial de crecimiento determinado genéticamente y su modulación por factores fetales, maternos y del medio ambiente.

Definición operacional: Peso fetal estimado por debajo de la percentil 10 para edad gestacional con alteraciones de la flujometría Doppler y/o fetos cuyo peso se encuentre por debajo de la percentil 3 para edad gestacional ó al nacimiento por medio de la estimación del índice ponderal (Peso en gramos x 100/Talla³ en

centímetros) menor al percentil 10 para la edad gestacional, de acuerdo a lo publicado en las Normas de Neonatología del INPerIER.

Tipo de Variable: Cualitativa dicotómica.

Nivel de Medición: Presente o Ausente.

Preeclampsia temprana (antes de las 34 semanas de gestación)

Definición Conceptual: Hipertensión arterial en el embarazo ≥ 140 de tensión arterial sistólica ó ≥ 90 mmHg de tensión arterial diastólica, que se presenta por primera vez después de las 20 semanas de gestación en una mujer previamente normotensa asociada con proteinuria ≥ 300 mg/dl en 24 horas ó \geq a 2+ de proteinuria detectada por labstix en una muestra urinaria que se presente antes de las 34 semanas de gestación y requiera por la severidad de la misma, interrupción del embarazo antes de dicha edad gestacional.

Definición operacional: Hipertensión arterial en el embarazo ≥ 140 de tensión arterial sistólica ó ≥ 90 mmHg de tensión arterial diastólica, que se presenta por primera vez después de las 20 semanas de gestación en una mujer previamente normotensa asociada con proteinuria ≥ 300 mg/dl en 24 horas ó \geq a 2+ de proteinuria detectada por labstix en una muestra urinaria, que requieran la interrupción del embarazo por la severidad de la enfermedad antes de las 34 semanas de gestación, independientemente de la vía de resolución.

Tipo de variable: Dicotómica.

Nivel de medición: Presente o ausente.

Restricción del crecimiento intrauterino temprano (antes de las 34 semanas de gestación)

Definición Conceptual: Patología del embarazo debida a la falla del feto para llevar a cabo su potencial de crecimiento, lo que depende de un potencial de crecimiento determinado genéticamente y su modulación por factores fetales, maternos y del medio ambiente, que requieran tener un parto antes de las 34 semanas de gestación por la severidad de la patología.

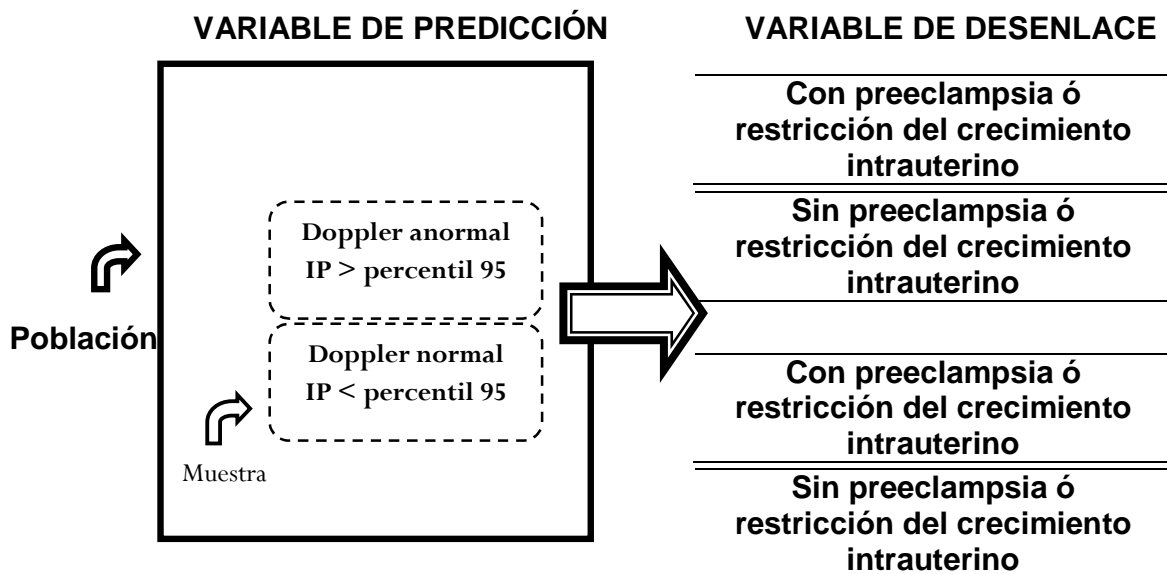
Definición operacional: Peso fetal estimado por debajo de la percentil 10 para edad gestacional con alteraciones de la flujometría Doppler y/o fetos cuyo peso se encuentre por debajo de la percentil 3 para edad gestacional ó al nacimiento por medio de la estimación del índice ponderal (Peso en gramos x 100/Talla en cm³) menor al percentil 10 para la edad gestacional, de acuerdo a lo publicado en las Normas de Neonatología del INPerIER y que requieran tener un parto antes de las 34 semanas de gestación por la severidad de la patología.

Tipo de Variable: Cualitativa dicotómica.

Nivel de Medición: Presente o Ausente.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se evaluaron a todas las pacientes que se les realizó estudio de tamizaje integral de primer trimestre entre las 11-13.6 semanas de gestación, a las cuales tengan mediciones correspondientes del Doppler de arterias uterinas, mediante la técnica descrita en el anexo 1 y cuenten con datos completos hasta la resolución del embarazo. Posteriormente se vaciarán los datos en el instrumento de recolección (anexo 2) de las pacientes que ingresaron al estudio, para determinar aquellas que desarrollaron preeclampsia y/o restricción del crecimiento intrauterino.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis se realizó en cuadros de doble entrada, procediéndose a realizar el cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valore predictivo negativo y razones de verosimilitud para preeclampsia y otro para restricción del

crecimiento intrauterino, así como la prevalencia de las enfermedades de la siguiente manera:

	Con Preeclampsia	Sin Preeclampsia	Total
Prueba Doppler anormal	a	b	a+b
Prueba Doppler normal	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

	Con RCIU	Sin RCIU	Total
Prueba Doppler anormal	a	b	a+b
Prueba Doppler normal	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

Sensibilidad = $a/a+c$

Especificidad = $d/b+d$

Valor predictivo positivo = $a/a+b$

Valor predictivo negativo = $d/c+d$

Razón de verosimilitud positivo = $\text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad}$

Razón de verosimilitud negativo = $1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad}$

ASPECTOS ÉTICOS

Con riesgo mínimo.

Estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido

amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulara la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros.

RESULTADOS

Se realizó la revisión de la cohorte integrada en el primer trimestre, encontrándose 966 pacientes con datos completos, de las cuales fueron eliminadas 60 por no contener datos relevantes para el análisis. De las 906 restantes se eliminaron 144 pacientes por no presentar resolución del embarazo en el INPerIER o bien, por presentar resolución del mismo antes de las 20 semanas de gestación, incluyéndose para dicho análisis un total de 762 pacientes.

La edad promedio de las pacientes ingresadas al estudio fue de 30.2 años, el 24.4% fueron primigrávidas y el 50.1% tenían 3 o más gestaciones. El 27.2% (n=142) presentaban al menos un factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia y/o restricción del crecimiento intrauterino. La prevalencia de preeclampsia global fue del 7.1% (n=54), el de preeclampsia temprana (requirió un parto antes de las 34 semanas de gestación) fue del 2% (n=15). La prevalencia de restricción del crecimiento intrauterino fue del 18.9% (n=144) y de restricción del crecimiento intrauterino temprano (requirió un parto antes de las 34 semanas) fue del 2.2% (n=17). El índice de pulsatilidad de las arterias uterinas > al percentil 95 para la edad gestacional entre las 11-13.6 semanas de gestación en la predicción de preeclampsia global obtuvo una sensibilidad del 13%, especificidad del 94%, valor predictivo positivo del 14%, valor predictivo negativo del 93%, razón de verosimilitud positivo de 2.2 y razón de verosimilitud negativo de 0.9. El índice de pulsatilidad de las arterias uterinas > al percentil 95 para la edad gestacional entre las 11-13.6 semanas de gestación en la predicción de preeclampsia temprana obtuvo una sensibilidad del 13%, especificidad del 94%, valor predictivo positivo del 4%, valor predictivo negativo del 98%, razón de verosimilitud positivo de 2.2 y razón de verosimilitud negativo de 0.9. El índice de pulsatilidad de las arterias uterinas > al percentil 95 para la edad gestacional entre las 11-13.6 semanas de gestación en la predicción de restricción del crecimiento intrauterino obtuvo una sensibilidad del 12%, especificidad del 95%, valor predictivo positivo del 35%, valor predictivo negativo del 82%, razón de verosimilitud positivo de 1.5 y razón de verosimilitud negativo de 0.9. El índice de pulsatilidad de las arterias uterinas > al percentil 95 para la edad gestacional entre las 11-13.6 semanas de gestación en la predicción de restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano obtuvo una sensibilidad del 24%, especificidad del 94%, valor predictivo positivo del 8%, valor predictivo negativo del 98%, razón de verosimilitud positivo de 3.8 y razón de verosimilitud negativo de 0.8. El índice de pulsatilidad de las arterias uterinas > al

percentil 95 para la edad gestacional entre las 11-13.6 semanas de gestación en la predicción de recién nacidos pequeños para a edad gestacional obtuvo una sensibilidad del 13%, especificidad del 95%, valor predictivo positivo del 32%, valor predictivo negativo del 84%, razón de verosimilitud positivo de 2.5 y razón de verosimilitud negativo de 0.9. El índice de pulsatilidad de las arterias uterinas > al percentil 95 para la edad gestacional entre las 11-13.6 semanas de gestación en la predicción de pequeños para a edad gestacional que nacieron antes de las 34 semanas de gestación obtuvo una sensibilidad del 15%, especificidad del 94%, valor predictivo positivo del 8%, valor predictivo negativo del 97%, razón de verosimilitud positivo de 2.5 y razón de verosimilitud negativo de 0.9.

Estos resultados se describen a continuación.

Cuadro 1. Variables demográficas y factores de riesgo entre las pacientes de estudio.

Variable	Número	Porcentaje
Edad		
≤ 19 años	45	5.9%
20-29 años	264	34.6%
30-39 años	409	53.7%
≥ 40 años	44	5.8%
Gestas		
Gesta 1	186	24.4%
Gesta 2	194	25.5%
Gesta 3 o más	382	50.1%
Sin antecedentes de riesgo para PEE y/o RCIU	620	72.8%
Antecedentes Riesgo PEE y RCIU	142	27.2%
Diabetes Mellitus Pregestacional	50	6.6%
Infertilidad / FIV-TE / Inseminación	42	5.5%
Antecedente de mortinato	31	4.0%
Antecedente de Preeclampsia	28	3.7%
Hipotiroidismo	19	2.5%
Hipertensión Arterial sistémica crónica	13	1.7%
LES / SAAF	12	1.6%
Hipertiroidismo	9	1.2%
Antecedente de hijo con RCIU	3	0.4%

PEE: Preeclampsia, RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino, FIV-TE: Fertilización in vitro con transferencia embrionaria, LES: Lupus eritematoso sistémico, SAAF: Síndrome antifosfolípidos.

Cuadro 2. Edad gestacional promedio al nacimiento.

	Número de pacientes	Semanas de gestación
Sin PEE y Sin RCIU	580	38.2
RCIU global <34 SDG	144	37.0
RCIU <34 SDG	17	31.6
RCIU >34 SDG	127	38.0
PEE global <34 SDG	54	35.3
PEE <34 SDG	15	32.0
PEE >34 SDG	39	36.5
Total	762	38.1

RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino, PEE: Preeclampsia.

Cuadro 3. Prevalencia de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino en el INPerIER (n=762 pacientes)

Patología	Prevalencia (n=762)
Preeclampsia Global	7.0%
Preeclampsia Temprana	2.0%
RCIU global	18.9%
RCIU temprano	2.2%

RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino

Fuente: Base de datos INPer IER

Gráfico 1. Distribución de la prevalencia de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino en el Instituto Nacional de Perinatología (2008).

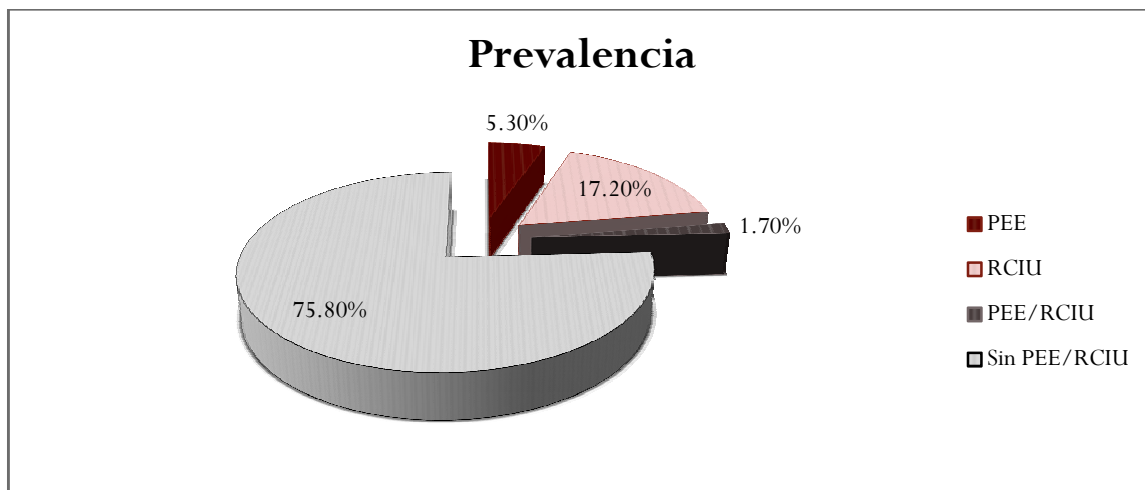


Tabla 6. Eficacia del Índice de pulsatilidad mayor al percentil 95 en la predicción de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino.

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR +	LR -
Preeclampsia	13%	94%	14%	93%	2.2	0.9
Preeclampsia temprana	13%	94%	4%	98%	2.2	0.9
RCIU	12%	95%	35%	82%	2.3	0.9
RCIU temprano	24%	94%	8%	98%	3.8	0.8

Fuente: Base de datos INPer IER

Tabla 7. Eficacia del Índice de pulsatilidad mayor al percentil 90 en la predicción de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino.

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR +	LR -
Preeclampsia	17%	92%	13%	94%	2.0	0.9
Preeclampsia temprana	13%	91%	3%	98%	1.5	0.9
RCIU	14%	92%	35%	82%	2.3	0.9
RCIU temprano	24%	92%	6%	98%	2.8	0.8

RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino, VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo, LR+: Razón de verosimilitud positivo, LR-: Razón de verosimilitud negativo.

Tabla 8. Eficacia del Índice de pulsatilidad mayor al percentil 95 más notch bilateral presente en la predicción de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino.

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR +	LR -
Preeclampsia	11%	95%	15%	93%	2.3	0.9
Preeclampsia temprana	11%	95%	15%	93%	2.3	0.9
RCIU	10%	96%	35%	82%	2.3	0.9
RCIU temprano	18%	95%	7%	98%	3.5	0.8

RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino, VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo, LR+: Razón de verosimilitud positivo, LR-: Razón de verosimilitud negativo.

Tabla 9. Predicción del índice de pulsatilidad mayor al percentil 95 de las arterias uterinas entre las 11-13.6 semanas de gestación en la predicción de neonatos pequeños para la edad gestacional.

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR +	LR -
PEG	13%	95%	32%	84%	2.27	0.9
PEG temprano	15%	94%	8%	97%	2.5	0.9

PEG: Pequeño para edad gestacional, VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo, LR+: Razón de verosimilitud positivo, LR-: Razón de verosimilitud negativo.

Fuente: Base de datos INPer IER

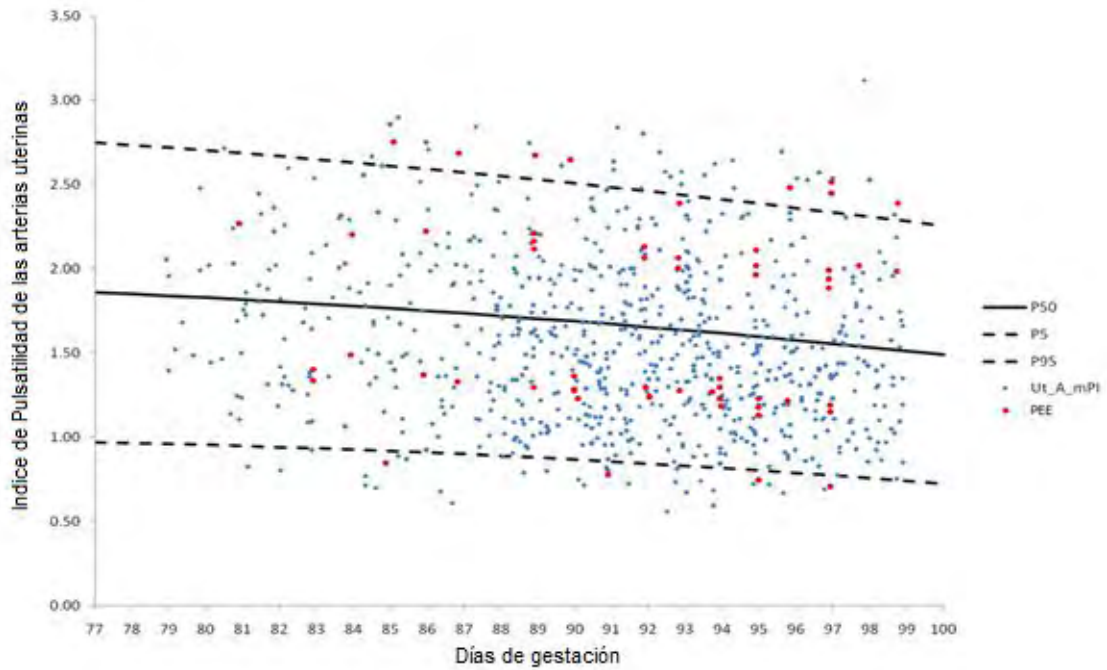


Figura 8. Distribución de las mujeres con preeclampsia de acuerdo al percentil del Índice de pulsatilidad en el primer trimestre.

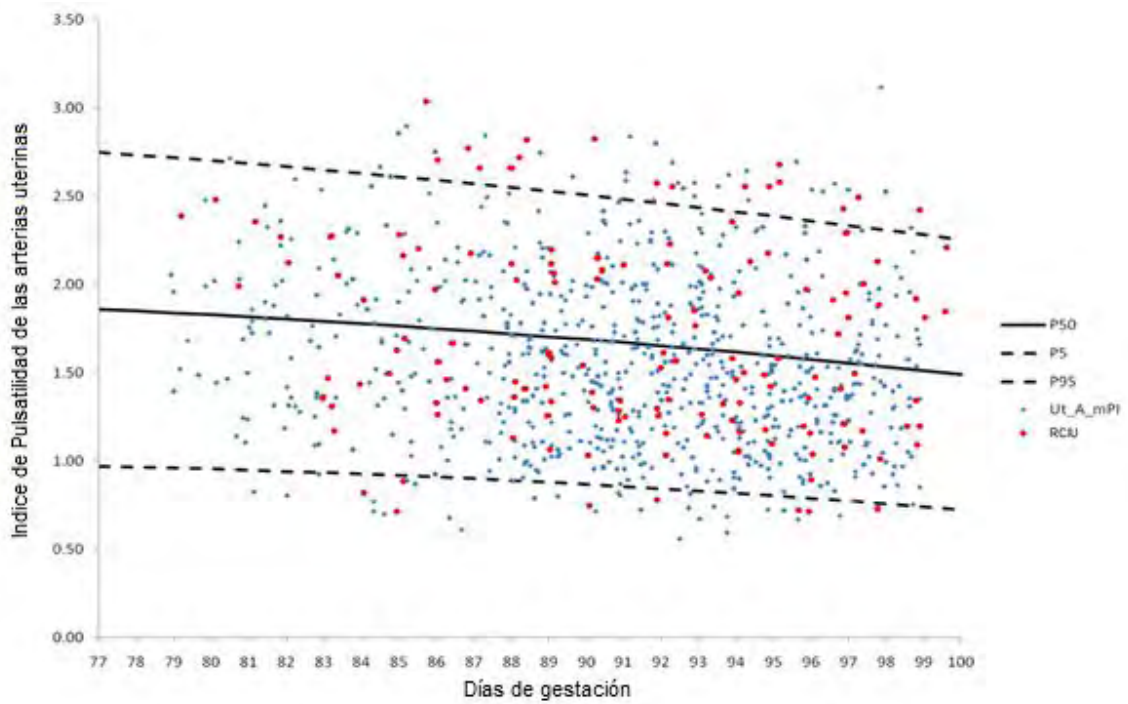


Figura 9. Distribución de las mujeres con restricción del crecimiento intrauterino de acuerdo al percentil del Índice de pulsatilidad en el primer trimestre.

DISCUSIÓN

El Doppler de las arterias uterinas es un método no invasivo, útil en la evaluación de los cambios tempranos que surgen en la circulación uteroplacentaria. Desde hace 20 años, diversas investigaciones han evaluado el uso del Doppler de las arterias uterinas durante el primer y segundo trimestre como una herramienta para predecir el desarrollo de preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, desprendimiento placentario y muerte fetal.²⁶

En este estudio se describen los valores de referencia del índice de pulsatilidad de las arterias uterinas de las 11-13.6 semanas de gestación en nuestra población. Diversos estudios han evaluado diferentes índices Doppler como son el índice de resistencia, índice de pulsatilidad, la presencia de notch, etc. Sin embargo, consideramos que el índice de pulsatilidad es mejor que el índice de resistencia para evaluar la impedancia vascular, ya que puede seguir proporcionando datos certeros aún cuando el flujo diastólico (FD) sea ausente (FD= 0 cm/seg.), así mismo el índice de pulsatilidad evalúa el área completa bajo la curva de la onda espectral y proporciona numéricamente información respecto a la morfología de la OVF.

En este estudio se ha demostrado que en los estadios tempranos de la gestación la impedancia de las arterias uterinas se encuentra incrementada y conforme aumenta la edad gestacional, la impedancia disminuye de forma progresiva describiendo una pendiente casi de forma lineal.

A diferencia con los valores de referencia publicados por Gratacós et al.,¹² en donde se menciona que la evaluación transvaginal es mejor que la evaluación transabdominal ya que se puede encontrar más fácilmente un ángulo de insonación a 0° y que esto influye a que se encuentren valores significativamente más bajos del índice de pulsatilidad y del notch, nuestro estudio fue realizado por vía transabdominal y los datos de los valores de referencia realizados durante el primer trimestre fueron muy similares a los publicados por Gratacós et al.,¹² siendo el percentil 95 para la edad gestacional ligeramente mayor a lo previamente reportado. La prevalencia del notch durante el primer trimestre en nuestro estudio fue del 47.3% comparado con el 46.3% publicado por Gratacós.

Cabe mencionar que en las curvas realizadas por Gratacós se incluyeron 20 pacientes por cada semana de gestación entre las 11-41 semanas de gestación, siendo un total de 620 pacientes. Nuestro estudio solo reporta curvas de valores de referencia de las 11-13.6 semanas de gestación con un total de 772 pacientes (n=256 pacientes por semana de gestación).

En estudios previos como el de Martin *et al.*,¹⁴ (2001) en el cual se evaluó el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas mayor al percentil 95 para la edad gestacional como método de predicción para preeclampsia se obtuvo una sensibilidad superior a la encontrada en nuestro estudio (27% vs 13% respectivamente), esto probablemente se deba a que en este estudio, se consideró un valor del percentil 95 del índice de pulsatilidad para todo el grupo de edad (11-14 semanas de gestación), el cual fue fijado en 2.35 como punto de corte para considerar la prueba como positiva, punto de corte que fue menor al asignado en nuestro estudio en donde se estableció el percentil 95 para cada semana con días de gestación entre las 11-13.6 semanas de gestación.

Vanio *et al* y Gómez *et al* (2005), reportaron sensibilidades mayores a las nuestras utilizando el notch y el notch más índice de pulsatilidad de las arterias uterinas como método de tamizaje de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino. Vanio *et al.*,¹⁵ describió una prevalencia del notch en el primer trimestre del 75% encontrando una sensibilidad del 91% con una especificidad del 46%. Esto significa que de todas las pacientes evaluadas el 75% presentó una prueba positiva. Sin embargo, la prevalencia del notch en diversos estudios se reporta de forma variada, en nuestro estudio con una prevalencia del notch del 47.3% se obtuvo una sensibilidad del 52% con una especificidad del 53% para preeclampsia y una sensibilidad del 52% con una especificidad del 54% para restricción del crecimiento intrauterino. Como podemos observar la tasa de detección del notch depende substancialmente de la prevalencia con que se encuentre en el primer trimestre, así mismo consideramos que no es un método que pueda proporcionar gran utilidad clínica ya que la especificidad es baja y sugiere no ser superior a los datos que pudieran ser obtenidos por el azar.

En nuestro estudio ni la sensibilidad ni la especificidad del índice de pulsatilidad se vieron incrementadas al agregar el notch bilateral durante el tamizaje entre las 11-13.6 semanas de gestación en la predicción de preeclampsia y/o restricción del

crecimiento intrauterino. Por lo que consideramos que la evaluación del notch solo o combinado con el índice de pulsatilidad no es de mayor utilidad clínica que utilizando el índice de pulsatilidad por sí solo.

En nuestro estudio se encontró que la sensibilidad global para preeclampsia se incrementó a 17% cuando se utiliza como punto de corte el percentil 90 del índice de pulsatilidad para la edad gestacional, sin modificarse substancialmente la especificidad. Así mismo, se mantuvo la sensibilidad en fetos con RCIU del 24% sin modificación de la especificidad. Por tal hallazgo, sugerimos que en nuestro medio debería ser considerado la prueba de tamizaje positiva en este punto de corte (percentil 90 para la edad gestacional).

De los 144 recién nacidos clasificados con restricción del crecimiento intrauterino, solo en 4 de ellos se realizó el diagnóstico de forma prenatal mediante parámetros de ultrasonido Doppler arterial y venoso, mientras que en los otros 140 el diagnóstico fue realizado por medio del índice ponderal al nacimiento. De los 4 fetos diagnosticados prenatalmente, 2 de ellos presentaron un índice de pulsatilidad mayor al percentil 95 para la edad gestacional durante el primer trimestre (sensibilidad del 50%).

Como mencionamos en un principio el proceso de placentación es un proceso progresivo y dinámico que es difícil de evaluar con estudios de tipo transversal, por lo que actualmente los métodos de seguimiento con Doppler durante el primer y segundo trimestre son los que han demostrado tener la mejor predicción de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino, tal es el caso del estudio de realizado por Plasencia et al., (2008) donde reportan sensibilidad del 90% con una tasa del falsos positivos del 5%, cuando evalúan de forma prospectiva los cambios que existen en la circulación uteroplacentaria entre el primer y segundo trimestre.³⁰

CONCLUSIÓN

Las curvas de valores de referencia del IP medio de las arterias uterinas en el primer trimestre derivadas de este estudio transversal entre las 11-13.6 semanas de gestación pueden ser empleados en la práctica clínica como parte del tamizaje combinado, secuencial ó prospectivo para preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino en las gestaciones tempranas.

El evaluar el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas en el primer trimestre es una prueba altamente específica, pero con baja sensibilidad en la identificación de pacientes con riesgo de desarrollar preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino, esto es debido a que el proceso de placentación a esta edad gestacional es dinámico y progresivo.

ANEXO 1. Técnica de medición del IP y notch de las arterias uterinas.

El estudio se llevará a cabo en el departamento de Medicina Materno Fetal, en el cual se incluirán a las pacientes que cumplan con los criterios de selección.

Para el estudio se utilizará un equipo ATL HDI modelo 5000 con transductor convexo de multifrecuencia de 3 a 5mHz, bidimensional, con funciones Doppler color y pulsado y ultrasonidos de alta resolución General Electric Voluson 730 Expert, GE Medical System Europe-78, Buc, France, con transductores abdominales curvilineares de 3.5-5mHz, con cine loop.

La medición se llevará a cabo por los médicos adscritos del servicio de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología.

Técnica:

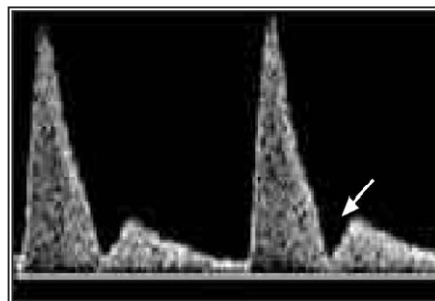
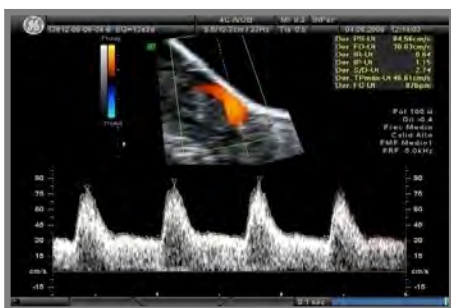
1. Colocar a la paciente en posición decúbito dorsal.
2. Realizar evaluación de la flujometría Doppler de:

Arteria Uterina.

- Se requiere un corte parasagital de la pelvis materna en donde se visualice el canal cervical y el orificio cervical interno, posteriormente se realizan cortes angulados girando el transductor hasta obtener con el Doppler color la imagen de la arteria uterina lateral al cérvix y al útero a nivel del orificio cervical interno. Con el Doppler pulsado, utilizando un volumen muestra de 2 mm., con un ángulo de insonación $<30^\circ$ y a 1 cm por arriba del cruce con los vasos iliacos se realiza la evaluación. Se obtienen al menos 3 ondas de velocimetría de flujo consecutivas, se calcula el Índice de pulsatilidad por el equipo y se obtiene la media de los dos vasos (IP medio).
- En la evaluación del notch se valorará por la presencia o ausencia de la muesca protodiastólica en la onda de velocidad de flujo de la arteria uterina con la técnica de Doppler pulsado, por el médico materno fetal que realiza el estudio, de existir duda de su presencia, se considera presente para fines del estudio.

Setting requerido:

- Ausencia de movimientos respiratorios maternos.
- Se localizan las arterias uterinas en un corte parasagital de la pelvis con Doppler color.
- Se coloca el volumen muestra 1cm por arriba del cruce con los vasos iliacos.
- Ángulo de insonación $<30^\circ$.
- Índice térmico y mecánico por debajo de 1.
- Filtro de pared de 73 Hz.
- Velocidad de repetición de pulsos de 4.9 kHz.
- Intensidad 68 dB.



ANEXO 2. Instrumento de recolección de datos.

Nombre: _____ Registro _____

Edad: _____ Etnia: _____

Toxicomanías.

Cigarros durante el embarazo: Si () No () Ingesta de alcohol durante el embarazo Si () No ()

Abuso de drogas durante el embarazo Si () No () Que tipo: _____

Padecimientos actuales.

Hipertensión arterial Si () No () Diabetes Mellitus Si () No () Síndrome antifosfolípidos Si ()

No () Trombofilia Si () No ()

Uso de medicamentos durante el embarazo.

Antihipertensivos Si () No () Antidepresivos Si () No () Antiepilépticos Si () No ()

antitiroideos Si () No () Aspirina Si () No () Otros AINES Si () No () Betamiméticos Si () No

() Esteroides Si () No () Litio Si () No () Levotiroxina Si () No ()

Antecedentes Obstétricos.

Gesta () Para () Aborto () Cesárea () Antecedente de preeclampsia Si () No ()

Antecedente de hijo con restricción del crecimiento intrauterino Si () No () Historia familiar de preeclampsia (madre, tías o hermanas) Si () No ()

IMC pregestacional: _____ Peso aumentado durante la gestación (kg): _____

Edad Gestacional en semanas completas por LCR _____

	Arteria uterina derecha	Arteria uterina izquierda
S/D		
IP		
IR		
Notch presente		
Notch ausente		
IP medio		

IP > Percentil 95 Si () No () Notch presente bilateral Si () No () IP > Percentil 95 + Notch presente bilateral Si () No ()

Desenlace

Preeclampsia Si () No () Edad gestacional al diagnóstico: _____ parto <34 semanas de gestación Si () No () Restricción del crecimiento intrauterino Si () No () Edad gestacional al diagnóstico. _____ Parto < 34 semanas de gestación Si () No ()

Hipertensión Gestacional Si () No () Feto pequeño para edad gestacional Si () No ()

Desprendimiento prematuro de placenta normoinsera Si () No ()

Vía de resolución: Abdominal () Vaginal ()

Indicación de cesárea _____

Sexo F () M () Peso: _____ Percentil: _____ Talla: _____

Apgar: _____ Capurro: _____ Destino: _____

ANEXO 3. Hoja de Consentimiento informado

Usted está siendo invitada en el protocolo de estudio "Uso de la evaluación Doppler de las arterias uterinas entre las 11-13.6 semanas de gestación como marcador subrogado de las manifestaciones clínicas de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino" llevado a cabo en el servicio de Medicina Materno-Fetal del Instituto Nacional de Perinatología, en el cual por medio de un estudio de flujometría doppler se realizará una evaluación de 2 marcadores ultrasonográficos, como marcadores tempranos de preeclampsia y fetos con restricción en el crecimiento intrauterino.

Procedimientos:

Si usted acepta participar en el estudio:

- 1.- Responderé preguntas sobre mi historia médica, durante un tiempo aproximado de 5 minutos.
- 2.- Me realizarán un ultrasonido para revisión de mi bebé, de primer trimestre, donde se realizará evaluación general, y posteriormente se realizará la evaluación Doppler de las arterias uterinas.

Beneficios.

Es posible que no se produzca beneficio directo para mí en participar en el estudio. Se me realizará un estudio de ultrasonido donde se buscará detectar a mujeres con riesgo con preeclampsia y/o restricción del crecimiento intrauterino mediante la medición de flujometría Doppler de las arterias uterinas.

Riesgos.

Debido a que se realizará flujometría doppler, el estudio es considerado como riesgo mayor al mínimo.

Confidencialidad.

Con excepción de esta revelación, toda la información obtenida en el estudio será considerada confidencial y será usada sólo a efectos de investigación por los médicos pertenecientes al servicio de Medicina Materno Fetal. Mi identidad será mantenida confidencialmente.

Preguntas.

_____ colaborador de la investigación, ha discutido esta información conmigo y se ha ofrecido a responder mis preguntas. Si tengo más dudas, puedo ponerme en contacto con él en el teléfono 55 20 99 00 ext. 112 y 114.

Derecho de rehusar o abandonar.

Mi participación en el estudio es enteramente voluntaria y soy libre de rehusar a tomar parte o abandonar en cualquier momento, sin afectar ni poner en peligro mi atención médica futura.

Consentimiento.

Consiento participar en este estudio. He recibido una copia de este impreso y he tenido oportunidad de leerlo. Se me ha proporcionado información suficiente acerca de todo lo referente al estudio, han respondido todas mis preguntas y me han otorgado información complementaria del proyecto y me han dado tiempo para tomar mi decisión.

México, D.F.; a _____ de _____ del 20_____.

Nombre y firma del paciente.

Nombre y firma del médico.

Nombre y firma del testigo.

Nombre y firma del testigo

BIBLIOGRAFÍA

1. Tai-Ho Hung*, Graham J. Burton. Hypoxia and reoxygenation: a possible mechanism for placental oxidative stress in preeclampsia. *Taiwanese J Obstet Gynecol* September 2006 Vol 45 No 3 pag 189.
2. Geusens N, Verlohren S, Luyten C, Taube M, Hering L, Vercruyse L, Hanssens M, Dudenhausen JW, Dechend R, Pijnenborg R. Endovascular trophoblast invasion, spiral artery remodelling and uteroplacental haemodynamics in a transgenic rat model of pre-eclampsia. *Placenta*. 2008 Jul;29(7):614-23. Epub 2008 May 27.
3. Pijnenborg R, Vercruyse L, Hanssens M The uterine spiral arteries in human pregnancy: Facts and controversies *Placenta* 27 (2006) 939-58.
4. Kurt Benirschke. The placenta. *Placental development*. Section III, Chapter 4, pag 47-62.
5. Ananth Karumanchi, Charles Lockwood, Vanessa Barss. Pathogenesis of preeclampsia. *Uptodate* abril 12,2008.
6. Dev Maulik, Jodi Frances Evans, Louis Ragolia. Fetal Growth Restriction: Pathogenic Mechanisms. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2006, Volumen 49 Number 2, 219-227.
7. Aris T. Papageorghiou, Karin Leslie. Uterine artery Doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2007 19:103-109.
8. Laura Detti, Samuel C. Johnson, Michael P. Diamond, Elizabeth E. Puscheck. First-trimester Doppler investigation of the uterine circulation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2006) 195,1210-8.
9. A.T. Papageorghiou. Editorial. Predicting and preventing pre-eclampsia-where to next? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:367-370.
10. F. Prefumo, N.J. Sebire, B. Thilaganathan. Decreased endovascular trophoblast invasion in first trimester pregnancies with high-resistance uterine artery Doppler indices. *Human Reproduction* 2004 Vol 19 No.1 pp. 206-209.
11. Aris T. Papageorghiou, Stuart Campbell. First trimester for preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006 18:594-600.
12. O. Gomez, F. Figueras, S. Fernández, M. Bennasar, J.M. Martínez, B. Puerto, E. Gratacós. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 128-132.
13. M.E. Guzman, S. Acevedo, H.A. Torres. "Valores de referencia del índice de pulsatilidad y resistencia de la arteria uterina de la 11 a 13.6 semanas de gestación". Trabajo de Tesis 2008, INPerIER.
14. A.M. Martin, R. Bindra, P. Curcio, S. Cicero, K.H. Nicolaidis. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 583-586.

15. M. Vanio, E. Kujansuu, A.M. Koivisto, J. Maenpaa. Bilateral notching of uterine arteries at 12-14 weeks of gestation for prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005,
16. O. Gomez, J.M. Martinez, F. Figueras, M. Del Río, V. Borobio, B. Puerto, O. Coll, V. Cararach, J.A. Vanrell. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005, 26: 490-494.
17. M.E. Guzman, S. Acevedo, A. L. Feria. "Onda notch bilateral en la onda de flujo Doppler de las arterias uterinas entre las 11 y las 13.6 semanas de gestación como factor de riesgo para preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino". Trabajo de Tesis 2007, INPerIER.
18. A. Pilalis, A.P. Souka, P. Antsaklis, K. Basayiannis, P. Benardis, D. Haidopoulos, N. Papantoniou, S. Mesogitis, A. Antsaklis. Screening for pre-eclampsia and small for gestational age fetuses at the 11-14 weeks scan by uterine artery Dopplers. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2007, Vol 86, Issue 5, pages 530-534.
19. J. S. Crossen, R. K. Morris, G. Riet, B. W. Mol, A. M. Joris, A. Coomarasamy, A. H. Zwinderman, S. C. Robson, P. J. Bindels, J. Kleijnen, K. S. Khan. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178 (6): 701-11.
20. A. Ebrashy, M. Ibrahim, A. Marzook, D. Yousef. Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery Doppler ultrasound at 14-16 weeks pregnancy: Randomized controlled clinical trial. *Croat Med J* 2005, 46 (5): 826-831.
21. K.H. Nicolaidis, R. Bindra, O.M. Turan, I. Chefetz, M. Sammar, H. Meiri, J. Tal, H.S. Cuckles. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006, 27: 13-17.
22. J. Nicholas, K. Spencer. First-trimester ADAM-12 and PAPP-A as markers for intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system. *Prenat Diagn* 2007; 27: 264-271.
23. A. Pilalis, A.P. Souka, P. Antsaklis, G. Daskalakis, N. Papantoniou, S. Mesogitis, A. Antsaklis. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007, 29: 135-140.
24. Lineamiento Técnico para el diagnóstico y manejo de la preeclampsia. SSA (2007).
25. H. Nicolaidis (2008) *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:732-739.
26. Gomez O, Figueras F, Martínez J, Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 802–808.
27. Campbell S, Black RS, Lees CC, Armstrong V, Peacock JL. Doppler ultrasound of the maternal uterine arteries: disappearance of abnormal

- waveforms and relation to birthweight and pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 631–634.
28. Prefumo F, Guven M, Ganapathy R, Thilaganathan B. The longitudinal variation in uterine artery blood flow pattern in relation to birth weight. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 764–768.
29. Jaffe R, Jauniaux E, Hustin J. Maternal circulation in the placenta Myth or reality? first-trimester human. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 695–705.
30. Plasencia W, Maiz N, Poon L, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 138–146.