



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina

Medicina Materno Fetal

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

**PREDICCIÓN DE RIESGO DE PREECLAMPSIA CON DOPPLER DE
ARTERIAS UTERINAS EN PACIENTES CON EMBARAZO DEL
PRIMER TRIMESTRE EN EL SERVICIO DE MEDICINA MATERNO
FETAL DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA MATERNO FETAL**

PRESENTA:

JOHNATAN TORRES TORRES

ASESOR:

DR. FAUSTO MOISES CORONEL CRUZ

MÉXICO, D. F. DICIEMBRE 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	II
DEDICATORIAS	III
RESUMEN	IV
INTRODUCCIÓN	1
<hr/>	
MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES	
JUSTIFICACIÓN	
OBJETIVOS	
OBJETIVO GENERAL	
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	
MATERIAL Y MÉTODOS	16
<hr/>	
TIPO DE ESTUDIO	
POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	
VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	
RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	
IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO	
RESULTADOS	19
<hr/>	
DISCUSIÓN	25
<hr/>	
CONCLUSIONES	28
<hr/>	
REFERENCIAS	30
<hr/>	

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios que me dio fuerza y fé de llegar a una meta más en mi camino.

A mi esposa por su ayuda y apoyo incondicional en este proyecto.

A mis padres quienes me enseñaron a luchar por cada uno de mis sueños.

A mis maestros, Dr. Coronel, Dr, Vargas, Dr. Hernández, Dra. León, Dra. Farias, Dr. Zarate, por cada una de sus enseñanzas.

Al Dr. Antonio Guerrero y Dra. Guerrero por creer en mí.

DEDICATORIA

Para Edna, Came y Raúl
Por la gran admiración que siento por cada uno de ellos.

RESUMEN

La preeclampsia es una enfermedad grave asociada al embarazo con una prevalencia de 2-3%. La identificación de las mujeres en riesgo podría mejorar el resultado materno y perinatal. La estimación de riesgo individual de preeclampsia permitiría ofrecer un tratamiento preventivo para ésta.

El ultrasonido doppler es una técnica no invasora usada comunmente para la evaluación hemodinámica y fetal. El embarazo incrementa de forma considerable la circulación uterina, misma que favorece el adecuado crecimiento fetal. Los cambios vasculares que ocurren en la circulación uterina, provocados por el embarazo, se deben a la pérdida de los componentes elásticos y musculares de las arterias espirales, debido a la invasión trofoblástica y su reemplazo por tejido fibrinoide. La forma de la onda de velocidad de flujo de la arteria uterina es única, se distingue por una velocidad alta al final de la diástole y flujo continuo durante la misma. En el transcurso del embarazo, y hasta su término, el flujo aumenta constantemente. La falla en la invasión de las arterias espirales por el trofoblasto resulta en una mayor resistencia vascular uterina, con disminución de la perfusión a través de la placenta, lo que puede llevar a restricción del crecimiento intrauterino y finalmente ocasionar preeclampsia. Se ha descrito el Doppler de arterias uterinas en primer trimestre como un método de tamizaje de preeclampsia.

En este estudio se incluyeron 185 mujeres con rango de edad de 14-44 años, con una edad gestacional promedio de 12.6 semanas; 20 pacientes desarrollaron preeclampsia (10.81%), de las cuales 11 (5.94%) fue de presentación temprana (preeclampsia severa), y 9 (4.86%) presentaron preeclampsia leve, en este grupo de pacientes el ultrasonido Doppler de arterias uterinas tiene una Sensibilidad: 75%, Especificidad: 95.2%, Valor predictivo positivo (VPP): 60%, Valor predictivo negativo (VPN): 97.5%, Razón de verosimilitud positiva (RVP): 15.6 y Razón de verosimilitud negativa (RVN): 0.26, con un valor de Chi cuadrada de 74.84 y un valor de $p=0.000$, lo cual es estadísticamente significativo. Si bien al dividir el grupo, el ultrasonido Doppler de arterias uterinas en el primer trimestre es mucho mas eficiente en predecir preeclampsia severa con una sensibilidad de 56.2%, comparado con el 18.7% de sensibilidad para preeclampsia leve.

Este test de cribado permitirá seleccionar a aquellas gestantes con riesgo "a priori" de desarrollar preeclampsia y así realizarles un seguimiento más exhaustivo durante el embarazo. Por tanto, mediante el cribado podría dirigirse los recursos de una forma mucho más precisa, eficiente y racional. Además, dado que la preeclampsia es un síndrome heterogéneo al que probablemente se llegue por varias rutas distintas, si los marcadores de cribado de preeclampsia son capaces de indicar el camino patogénico predominante en cada caso, el clínico podría ser más selectivo en el momento de aplicar las estrategias terapéuticas más idóneas, con la finalidad de disminuir la morbimortalidad materno-fetal

INTRODUCCIÓN

MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES

Los trastornos hipertensivos del embarazo son una complicación obstétrica frecuente y de notable morbilidad materna y perinatal, presentando una prevalencia mantenida, a pesar de los grandes esfuerzos para su control, con la búsqueda de medidas preventivas. Afectan aproximadamente el 15% de los embarazos, de los cuales menos de una tercera parte llegan a desarrollar preeclampsia. Su clasificación se presenta en la Tabla 1.

1. <u>Hipertensión crónica:</u> hipertensión presente antes del embarazo o en el primer trimestre de gestación, ya sea esencial (primaria) o derivada de alguna enfermedad preexistente (secundaria). Persiste después del embarazo
2. <u>Hipertensión gestacional:</u> hipertensión transitoria que es diagnosticada después de la semana 20 de gestación y desaparece después de 12 semanas posparto. No se acompaña de proteinuria.
3. <u>Preeclampsia:</u> hipertensión y proteinuria “de novo” a partir de la semana 20 de gestación y que se normalizan dentro de los tres primeros meses tras el parto.
4. <u>Preeclampsia sobreañadida:</u> aumento brusco de hipertensión y proteinuria y/o trombocitopenia y/o elevación de enzimas hepáticas después de la semana 20 de gestación en una mujer con hipertensión y/o proteinuria preexistente.

Tabla 1. Clasificación de los trastornos hipertensivos del embarazo

La preeclampsia se define como la aparición “de novo” de hipertensión arterial y proteinuria después de la semana 20 de gestación. Se suele acompañar de edemas pero no es imprescindible la presencia de éstos para ser diagnosticada. Es una enfermedad característica y propia del embarazo de la que se pueden tratar los síntomas, pero sólo se cura con la finalización del mismo y si no se trata adecuadamente puede ser causa de graves complicaciones tanto para la mujer embarazada como para el feto. Es una enfermedad grave con una prevalencia aproximada de 2-3%, es una causa importante de morbilidad/mortalidad materna y perinatal y es la primera causa de muerte materna en México. La presencia de preeclampsia confiere riesgos perinatales de morbilidad. Entre las complicaciones maternas existe un aumento del riesgo de infarto miocárdico, enfermedad cerebrovascular o diabetes mellitus, 2 a 8 veces en las dos décadas siguientes al diagnóstico, mientras en el neonato hay un riesgo de restricción del crecimiento fetal, hipertensión crónica, enfermedad cerebro vascular, diabetes mellitus o enfermedad renal en la vida adulta de 2 a 8 veces.

La etiología de la preeclampsia sigue siendo un enigma, rodeado de múltiples hipótesis que nos llevan a la conclusión de que no está causada por un solo factor,

sino que tiene una etiología multifactorial. Hasta el momento, la identificación de los factores de riesgo es el único método de cribado de la preeclampsia.

Entre ellos encontramos:

1. Edad

Los datos demográficos de EEUU sugieren que el riesgo de preeclampsia aumenta en un 30% por cada año adicional a partir de los 34 años.

2. Nuliparidad

Aproximadamente el 75% de los casos de preeclampsia corresponden a primigestas, cuyo riesgo relativo ajustado es de 3,1 (1,5 a 6,17). Cuando la enfermedad ocurre en multíparas, responde a factores predisponentes que pueden haber estado ausentes en embarazos previos (cambio de pareja, hipertensión crónica, diabetes, embarazo múltiple).

3. Etnia

El riesgo de preeclampsia es mayor en mujeres de raza negra, pues según la mayoría de los estudios presentan una incidencia de preeclampsia superior al 5%, con un riesgo relativo entre 1,5 a 3 respecto a la raza blanca. En países hispanoamericanos y caribeños, la preeclampsia causa la cuarta parte de las muertes maternas.

4. Tabaco

El hábito tabáquico durante el embarazo se asocia con una reducción del riesgo de padecer preeclampsia del 32%, aunque los embarazos de fumadoras que sufren preeclampsia tienen mayores tasas de bajo peso al nacimiento, mortalidad perinatal y desprendimiento de placenta, comparado con los embarazos de madres no fumadoras que padecen preeclampsia.

5. Preeclampsia previa

Tiene un riesgo relativo después del primer embarazo de 7,19 (5,85 a 8,83), que aumenta a 7,71 si la preeclampsia se presentó en el segundo embarazo (4,3 a 13,47). Las pacientes con preeclampsia previa tienen también una mayor prevalencia de desarrollar la forma severa (7,5% versus 2,4%), de partos prematuros, de desprendimiento de placenta y muertes fetales.

6. Historia familiar de preeclampsia

Si existe el antecedente de preeclampsia en algún familiar de primer grado (madre o hermana) prácticamente se triplica el riesgo de preeclampsia.

7. Gestación múltiple

La incidencia es aproximadamente cinco veces mayor que la observada en la población general de embarazadas. Un embarazo gemelar casi la triplica, mientras que un embarazo triple eleva tres veces el riesgo del gemelar.

8. Enfermedades preexistentes

Hipertensión crónica: si con anterioridad a la vigésima semana de gestación se encuentra una presión diastólica entorno a 100 mmHg, el riesgo relativo es de 3,2 (1 a 7,8), mientras que una mayor de 100 mmHg lo eleva a 5,2 (1,5 a 17,2).

Diabetes mellitus: se ha descrito mayor incidencia en mujeres diabéticas. Sin embargo, un adecuado control metabólico se asocia a una incidencia semejante a la de la población general.

Enfermedad renal: Los datos existentes son muy limitados, aunque la presencia de enfermedad renal crónica se ha asociado de forma global con un riesgo de preeclampsia entre dos y tres veces superior a la población general. Se cree que el principal determinante del riesgo de preeclampsia no es la enfermedad de origen, sino la gravedad de la insuficiencia renal. Así en gestantes con una creatinina sérica >2,5 mg/dl al comienzo del embarazo se estima que hasta el 40% desarrollarán una preeclampsia. En trasplantadas renales, el diagnóstico de preeclampsia puede resultar un desafío y se desconoce su verdadera incidencia, aunque en un estudio en el que se incluyeron más de 500 embarazadas con trasplante renal, se diagnosticó preeclampsia al 27% de ellas.

Alteraciones de la coagulación que predisponen a trombosis: en la preeclampsia ocurre una activación de la coagulación. El principal anticoagulante fisiológico, la antitrombina III, está disminuido en este proceso, lo cual se relaciona con su consumo y la severidad de la enfermedad. Hay menor actividad fibrinolítica, probablemente, como consecuencia del aumento del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1. El inhibidor del activador del plasminógeno tipo 2 de origen placentario está disminuido y el activador tisular del plasminógeno endotelial se encuentra elevado.

9. Obesidad

La obesidad antes del embarazo también se asocia a mayor riesgo de preeclampsia, que es proporcional a la magnitud del sobrepeso. Para un índice de masa corporal de 25 o más, el riesgo ajustado es de 1,9 (0,7 a 4,8).

10. Dislipemias

Entre las alteraciones de los lípidos, la que se ha relacionado más intensamente con el riesgo de preeclampsia es la hipertrigliceridemia, que aumenta entre 2 y 4

veces el riesgo de padecerla, en función de la severidad de la elevación en los triglicéridos.

11. Reproducción asistida

Las técnicas de reproducción asistida exponen a la futura madre a nuevos antígenos, lo que puede resultar en una alteración de la respuesta inmune materno-fetal, que se ha asociado a un aumento del riesgo de preeclampsia. Las mujeres mayores de 40 años que se quedan embarazadas con donación de gametos presentan un riesgo particularmente elevado de padecer formas severas de preeclampsia.

12. Abortos de repetición

El antecedente de dos o más abortos espontáneos aumenta el riesgo de padecer PE, mientras que el antecedente de abortos voluntarios disminuye el riesgo de preeclampsia de forma casi similar a la reducción de riesgo que se produce en las multíparas.

13. Infecciones

El embarazo origina por sí mismo un estado proinflamatorio. Cualquier factor que aumente esta respuesta sistémica inflamatoria podría relacionarse con la aparición de preeclampsia. Esto justifica que algunas infecciones padecidas durante el embarazo (infecciones del tracto urinario, enfermedad periodontal, etc.) se hayan relacionado con un mayor riesgo de preeclampsia.

14. Factores genéticos

Los estudios epidemiológicos confirman claramente un componente genético en el desarrollo de preeclampsia y la existencia de genes candidatos en su fisiopatología. Se han incluido genes relacionados con la trombofilia, estrés oxidativo, metabolismo de los lípidos entre otros. Al ser la preeclampsia un trastorno genético complejo, se espera que se identifique como factores de riesgo la combinación de varios de ellos.

A pesar de la gran cantidad de estudios para identificar los factores que permiten el desarrollo de preeclampsia, no se ha logrado establecer aún de forma precisa su etiología ni su fisiopatología.

Desde hace tiempo se acepta que la presencia de la placenta es un requisito indispensable para la aparición de preeclampsia. No así el feto, ya que la preeclampsia puede aparecer en gestaciones molares, ni tampoco el útero ya que se ha descrito la existencia de preeclampsia en gestaciones abdominales. Los primeros cambios fisiopatológicos conocidos que conducen a la preeclampsia acontecen en la circulación útero-placentaria y dan lugar a una insuficiencia e isquemia placentaria. Situaciones obstétricas como la mola hidatiforme o la

gestación múltiple en las que aparece un incremento relativo de la masa placentaria respecto al flujo placentario, aumentan el riesgo de preeclampsia.

Aunque la preeclampsia es una enfermedad sistémica, su origen parece encontrarse en la placenta. Sin embargo, el fallo en la placentación no es suficiente para explicar la alteración endotelial que origina el síndrome materno. Los factores de riesgo maternos para la aparición de preeclampsia se relacionan con situaciones médicas que condicionan una predisposición a la disfunción vascular, tales como la hipertensión crónica, diabetes mellitus, obesidad o trombofilias. Todo ello apunta hacia una relación entre una deficiente placentación y la inducción de un daño vascular materno, que podría estar mediado por factores liberados a la circulación materna desde una placenta insuficiente. Una serie de factores constitucionales maternos podrían influir en la variedad y la gravedad de la clínica.

De acuerdo con lo anterior, podemos entender preeclampsia como un proceso con dos etapas fundamentales: la primera consiste en el establecimiento de una deficiente circulación placentaria y la segunda en la aparición de una respuesta sistémica materna.

En el embarazo normal la placenta funciona como una barrera hemocorioendotelial a través de la cual se produce el intercambio de sustancias y gases entre la madre y el feto. El otro componente principal para el correcto intercambio sanguíneo feto-materno es la adecuada provisión de sangre materna a la zona de intercambio, conocida como espacio intervelloso. De ella se encargan directamente las arterias espirales. Estas arterias surgen de la última ramificación del árbol arterial uterino, a nivel de la capa interna del miometrio, y desarrollan un trayecto que atraviesa la decidua hasta contactar con el espacio intervelloso. Durante el desarrollo placentario, en el embarazo normal acontece una invasión de las arterias espirales maternas por las células citotrofoblásticas, las cuales sufren cambios pasando de un fenotipo epitelial a un fenotipo endotelial invasor, proceso conocido como "pseudovasculogénesis". En este proceso van a participar un número considerable de factores de transcripción, factores de crecimiento y citoquinas. Como resultado, se produce una disminución de la resistencia vascular y un aumento del flujo placentario que es fundamental para el abastecimiento nutricional fetal (Figura 1).

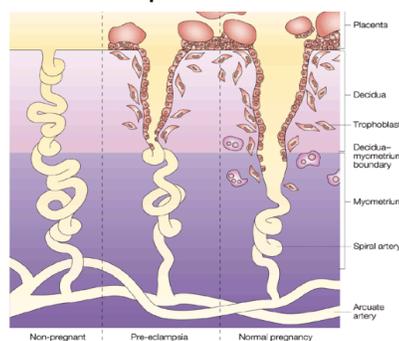


Figura 1. Esquema de invasión trofoblástica.

La placenta se desarrolla a partir de células derivadas del feto que son los trofoblastos. Desde el comienzo, los trofoblastos se diferencian en dos tipos, los citotrofoblastos, que son los precursores de todas las células trofoblásticas y los sincitiotrofoblastos, que son responsables de la invasión a la decidua (que es el endometrio grávido) y en particular en las arterias espirales maternas.

Existen dos oleadas de invasión trofoblástica, una al comienzo del embarazo y la otra en la etapa tardía del embarazo, alrededor de la décima cuarta semana de gestación. La invasión de los sincitiotrofoblastos en las arterias espirales produce un ensanchamiento entre 4 y 6 veces del calibre original de estos vasos, aumentando por lo tanto el flujo de sangre a la placenta y por consiguiente al feto en crecimiento (Figura 2). La primera oleada trofoblástica se extiende de la sexta a la duodécima semana. En el proceso de invasión, las células citotrofoblásticas necesitan reconocer diferentes componentes de la membrana decidua y de la matriz extracelular (integrinas, cadherina) y separarlos (mediante metaloproteasas). Para modular esta invasión, el endometrio modifica la composición de su matriz extracelular segregando el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y los inhibidores de metaloproteasas tisulares (IMPT). Además, la decidua es colonizada por células del sistema inmune (células natural killer (NK), linfocitos y macrófagos), que son responsables de la producción local de citoquinas [35;36]. Existe una hipoxia relativa, lo que conlleva a un incremento del factor de transcripción inducido por la hipoxia (HIF-1 α), TGF- β 3, citoquinas inflamatorias y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

La segunda oleada trofoblástica se desarrolla entre las 14-20 semanas de gestación. Las células citotrofoblásticas adquieren un fenotipo endotelial invasor mediado por cambios de pO₂ en el espacio intervelloso, encontrándose disminución del HIF-1 α y TGF- β 3, accediendo a zonas más profundas del miometrio. Además, el consiguiente aumento del flujo hacia las zonas distales de las arterias espirales condiciona una situación de mayor oxigenación.

Completadas las modificaciones fisiológicas de las arterias espirales, pasan a denominarse vasos útero-placentarios. La remodelación no afecta a todas las arterias espirales por igual, observándose en un número mucho mayor en la zona central placentaria respecto a la zona periférica. Entre las 16-20 semanas, los segmentos endometriales y de la superficie miometrial de las arterias espirales completan su revestimiento por células citotrofoblásticas, lo que transforma estos pequeños vasos de alta resistencia en otros de mayor calibre y menor resistencia (Figura 2). Esta transformación permite que se alcance el flujo sanguíneo placentario necesario para satisfacer las necesidades nutritivas del feto, que en este momento inicia su etapa de mayor desarrollo y crecimiento.

Siendo la placenta un órgano en continuo desarrollo, sufre un remodelado permanente caracterizado por la apoptosis de los trofoblastos envejecidos sin que se afecten las células vecinas. El mecanismo de apoptosis es desencadenado por las mitocondrias de los trofoblastos, o por señales extrínsecas generadas por citoquinas. En cualquier circunstancia, las caspasas son las moléculas que forman parte de la cascada que conduce a la apoptosis. A medida que avanza la

gestación, aumenta la relación peso fetal/peso placentario. Este incremento es exponencial en el tercer trimestre y solamente se frena poco tiempo antes de llegar a término. Por tanto, las demandas fetales en proporción al volumen placentario aumentan respecto al primer trimestre y la placenta debe transformarse para satisfacerlas. Para ello, debe aumentar la relación superficie/volumen de las vellosidades y disminuir el grosor de la barrera trofoblástica que separa las circulaciones materna y fetal.

En la preeclampsia, la invasión trofoblástica permanece superficial llevando a una deficiente circulación útero-placentaria y una posterior isquemia placentaria. Esto es evidente en la descripción macroscópica de la placenta de pacientes con preeclampsia. La biopsia de estas placentas, también demuestran unos vasos estrechos y constrictos, como resultado de la insuficiente invasión trofoblástica. Las pacientes con un aumento de la masa placentaria y menor flujo placentario presentan también mayor riesgo. A pesar de que se han descrito muchas teorías sobre la insuficiente invasión trofoblástica, incluyendo la medioambiental, la genética y/o factores inmunológicos, la principal causa aún es desconocida.

Los factores propuestos que contribuyen al desarrollo de PE se resumen en la Figura 2.

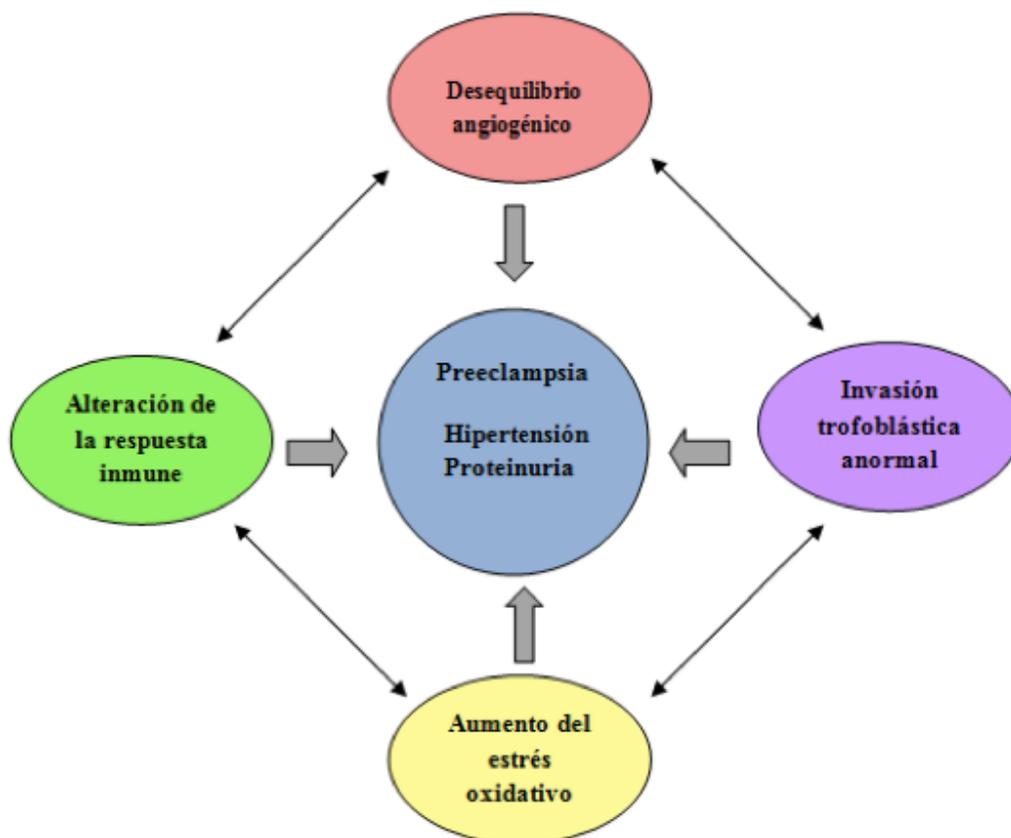


Figura 2. Factores que contribuyen al desarrollo de Preeclampsia

El factor de inicio en la preeclampsia sería la reducción de la perfusión útero-placentaria, como resultado de la invasión anormal de las arterias espirales por el citotrofoblasto. Las células citotrofoblásticas invasoras se diferencian anormalmente a sincitio (células gigantes), que pierden su poder de penetración. Un hallazgo relacionado es la mayor frecuencia de preeclampsia en nulíparas; esto puede asociarse con el hecho de que las arterias colonizadas en un primer embarazo pueden ser invadidas más fácilmente en embarazos subsiguientes, pudiendo pensar en una tolerancia inmunológica de los anticuerpos paternos, mediada por las células NK.

La segunda invasión trofoblástica no ocurre o es incompleta. Esto se expresa por la persistencia de vasoconstricción uterina e hipoxia, con aumento de la peroxidación lipídica y de la relación tromboxano A₂/prostaciclina, lo cual acentúa la vasoconstricción y la agregación de plaquetas, condicionando el CIR. Frecuentemente, se encuentra trombosis y depósitos de fibrina diseminados en la placenta en esta enfermedad. Además, la hipoxia aumenta la producción de endotelina-1 y disminuye la de óxido nítrico.

Hasta aquí, la preeclampsia se caracteriza por aumento en la resistencia vascular sistémica, presencia de reactividad vascular y modificación en la distribución del flujo sanguíneo en la pelvis, todo lo cual precede al inicio de la hipertensión.

Respecto a la alteración de la respuesta inmune en la preeclampsia, las células del trofoblasto, expresan una combinación de antígenos de la clase HLA I: HLA-C, HLA-E y HLA-G. Las células NK, que expresan varios receptores (CD94, KIR, ILT) reconocen a las moléculas de clase I, infiltrando la decidua materna, estando en contacto con las células del trofoblasto. Se ha hipotetizado que la interacción entre las células NK y las células del trofoblasto controla la implantación placentaria. En la preeclampsia se cree que la incompatibilidad entre los genes de la madre y el padre induce alteración en la implantación a través de un aumento en la actividad de las células NK. Aunque existe aún un déficit de evidencia en esta teoría, estudios genéticos en busca de polimorfismos en los receptores inmunoglobulin Killer (KIR), en las células maternas NK y en el haplotipo fetal HLA-C, sugieren que mujeres con genotipo KIR-AA y fetal HLA-C2 tienen mayor riesgo de preeclampsia.

La preeclampsia es una enfermedad caracterizada por disfunción generalizada de la célula endotelial, relacionada a varios factores: ácidos grasos, lipoproteínas, peroxidación lipídica, el factor de necrosis tumoral α (TNF α) y productos de degradación de fibronectina. Todos estos factores juntos, resultan de una respuesta inflamatoria intravascular generalizada presente durante el embarazo, pero exacerbada en la preeclampsia. Durante la inflamación, aumentan las proteínas de adhesión de leucocitos en el sistema vascular, estimuladas muy tempranamente por la trombina e histamina y posteriormente, por IL-1 o TNF α . La permeabilidad vascular aumenta junto con extravasación y quimiotaxis celular con fagocitosis.

Los efectos de una alteración en el desarrollo trofoblástico se manifiestan en un tiempo posterior de la gestación, cuando los requerimientos nutricionales para el desarrollo fetal comienzan a superar la capacidad placentaria para suministrar la cantidad de flujo sanguíneo necesario. Llegado este momento, se produce una situación de progresiva hipoxia placentaria en la que se cree que la placenta reacciona liberando a la circulación una serie de sustancias responsables de la disfunción endotelial sistémica materna que caracteriza a la preeclampsia.

Las células endoteliales tapizan todos los vasos sanguíneos, siendo uno de los tejidos más extensos del organismo. Realizan múltiples funciones, entre las que cabe destacar el mantenimiento de la integridad vascular, impedir la adhesión plaquetaria, regular el tono del músculo liso vascular subyacente y en determinados órganos, desempeñan funciones especializadas, como la filtración glomerular en el riñón.

El cuadro clínico es desencadenado por la disfunción de las células endoteliales junto a otras alteraciones vasculares como la vasoconstricción, el aumento de la permeabilidad capilar y la agregación plaquetaria.

En la preeclampsia, existe un desequilibrio en la producción y liberación a la circulación materna de factores reguladores de la angiogénesis desde la placenta en situación de isquemia. Algunos grupos de investigación familiarizados con el estudio de la angiogénesis comenzaron a interrogarse acerca del aumento de la expresión en estos tejidos de la forma soluble de la tirosín kinasa 1 (sFlt-1), que reconocieron como un importante factor implicado en la angiogénesis y la vasculogénesis en enfermedades oncológicas y nefrológicas. Esta proteína actúa como un potente factor antiangiogénico endógeno antagonista de dos factores proangiogénicos como VEGF y el factor de crecimiento placentario (PlGF), que se adhiere a los dominios de unión de PlGF y VEGF, variando la configuración de estas proteínas. Esta situación impide su interacción con los receptores endoteliales de superficie y por tanto induce la disfunción endotelial (Figura 3).

El efecto del sFlt-1 ya ha sido observado en los estadios preclínicos de pacientes con preeclampsia, en los que existe un aumento de las concentraciones de sFlt-1 y descenso de las concentraciones libres de VEGF y PlGF. El gen que codifica el sFlt-1 se ha localizado en el cromosoma 13, por lo que se planteó la hipótesis de que en fetos afectados del síndrome de Patau, (trisomía del cromosoma 13), se deberían sintetizar mayores concentraciones de sFlt-1 que en sus equivalentes disómicos. Esta hipótesis se ha visto respaldada por el hallazgo de que la incidencia de preeclampsia en madres portadoras de fetos con trisomía 13 está aumentada respecto a madres portadoras de otras trisomías o respecto a un grupo control de embarazadas.

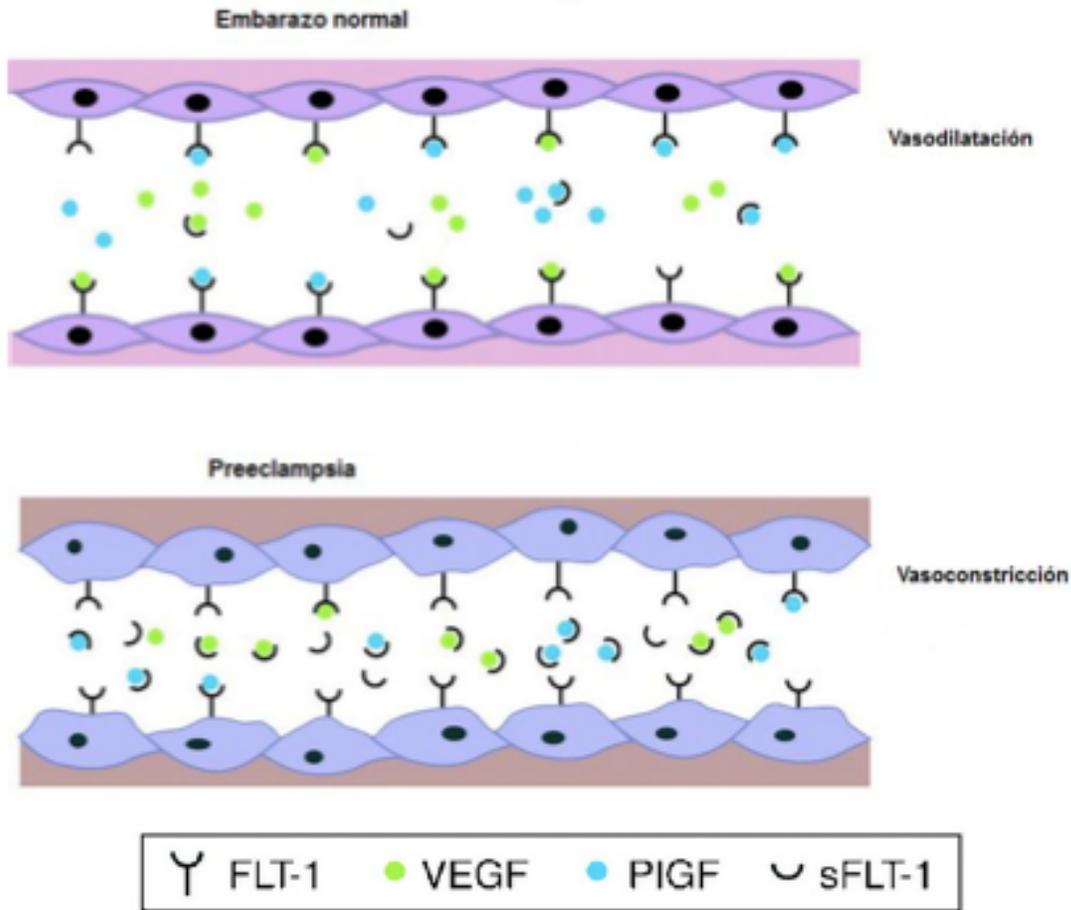


Figura 3. Esquema representativo del equilibrio normal entre factores angiogénicos circulantes, comparado con la disfunción endotelial inducida en la preeclampsia.

Por lo tanto si la preeclampsia se presenta cuando hay una falla en la invasión trofoblástica de las arterias espirales maternas que conduce a la perfusión placentaria alterada, isquemia placentaria y posterior desarrollo de disfunción endotelial antes de la semana 20 de gestación. Existen pruebas clínicas que indican que la preeclampsia se puede predecir eficazmente a las 11-13.6 semanas de gestación utilizando algoritmos de detección que combinan historia materna, índice de pulsatilidad de la arteria uterina (PI), presión arterial media materna (MAP) y las concentraciones séricas maternas del PAPP-A y el PLGF.

La identificación de las mujeres en riesgo, el diagnóstico precoz y el acceso oportuno al manejo apropiado pueden mejorar el resultado materno y, probablemente el perinatal. La estimación de riesgo individual de preeclampsia permitiría, además, ofrecer un eventual tratamiento preventivo, como es el uso de ácido acetilsalicílico.

Un buen examen de tamizaje para preeclampsia debiera ser simple, rápido, barato

y fácil de realizar/reproducir sin exponer a la paciente a riesgo o incomodidad física. La tecnología debiera estar disponible y los resultados debieran ser confiables. Idealmente debiera permitir el acceso a la intervención preventiva para el desarrollo de la enfermedad o a lo menos derivar en un mejor resultado materno/fetal.

El ultrasonido Doppler de arterias uterinas es la técnica no invasora para la evaluación hemodinámica de la circulación útero-placentaria. Esta modalidad de vigilancia prenatal se basa en la premisa de que la insuficiencia uterina, placentaria o de la circulación fetal tienen efectos en el embarazo que pueden ser identificados mediante el ultrasonido Doppler. Aunque es un método que alcanza una sensibilidad del 60-70% para detectar los casos de PE precoz, su empleo rutinario no se ha extendido ya que presenta un bajo valor predictivo positivo (VPP), (situado alrededor del 20%) y hacen falta ecografistas experimentados para su medición. El desarrollo de un método de cribado más allá de los criterios clínicos, podría servir para mejorar nuestra capacidad de discriminación, de manera que se pudiesen concentrar los esfuerzos en aquellas gestantes en las que el cribado resultara positivo y disminuir la ansiedad en el grupo de embarazadas con factores de riesgo en el que resultara negativo. La inexistencia de un tratamiento efectivo disponible es la principal limitación para considerar necesario el cribado de la preeclampsia en la actualidad. Sin embargo, la correcta selección puede ser la clave para identificar a aquellas mujeres que más se puedan beneficiar de medidas profilácticas y un mayor seguimiento.

El ultrasonido Doppler de arteria uterina la utilizo por primera vez Campbell en 1983, cuando comparo embarazos con onda Doppler normal y anormal de la arteria uterina, estos últimos vinculados con preeclampsia severa y restricción del crecimiento intrauterino. Así, este método prospectivo, no invasor y potencialmente inocuo, se convirtió en el medio de análisis del flujo sanguíneo de la arteria uterina durante el embarazo.

Para entender los cambios circulatorios, he aquí una breve descripción de la anatomía vascular a que se refieren los estudios mencionados: las arterias uterinas se originan en la arteria ilíaca interna, irrigan al útero alcanzando el cuello uterino, donde describen un cayado ascendente; poco antes de llegar a éste se desprenden las ramas terminales vesicovaginales, que son las responsables de la irrigación de la vejiga y la vagina, y la arteria cervicovaginal, destinada a la porción inferior del cuello uterino y a la pared antero lateral de la vagina.

Las arterias uterinas ascienden por el borde lateral del útero y en su recorrido se forman las arterias arcuatas, una rama para el ligamento redondo y la arteria retrógrada del fondo o de Fredet, que se anastomosa con la contralateral. Su tronco tiene un recorrido tortuoso muy evidente en las multíparas, quizá por las modificaciones de la involución puerperal o por la intensificación de su morfología original.

Las arterias arcuatas se desprenden de cada arteria uterina y se dividen en dos

ramas, éstas se dirigen hacia la cara anterior y posterior del útero, respectivamente, para anastomosarse con la contralateral y formar un anillo vascular que rodee totalmente al útero, trascurriendo en la unión de los dos tercios internos con el tercio externo del miometrio. Desde este circuito vascular, se separan pequeñas ramas centrífugas que se dirigen hacia la serosa uterina, y las arterias radiales, hacia el endometrio. Una vez que lo alcanzan, dan origen a las arterias basales y a las espirales.

El embarazo incrementa considerablemente la circulación uterina, la cual permite el adecuado crecimiento fetal. Los cambios vasculares que ocurren durante el embarazo se deben a la pérdida de los componentes elásticos y musculares de las arterias espirales, gracias a la invasión trofoblástica y su reemplazo por tejido fibrinoide.

Las arterias de la decidua se transforman en las uteroplacentarias distendidas que se originan en el miometrio y producen el espacio intervelloso. Hacia el final del primer trimestre, este fenómeno alcanza el segmento distal de las arterias espiraladas, hasta la unión del endometrio con el miometrio. Este primer periodo se conoce como *primera oleada de invasión trofoblástica* y ocurre entre las ocho y las 10 semanas. Luego, el proceso se reinicia y la invasión trofoblástica se prolonga a la porción intramiometrial de las arterias espirales, en lo que se conoce como *segunda oleada de invasión trofoblástica*, que concluye aproximadamente a las 18 semanas.

Los resultados de la invasión trofoblástica son sencillos de interpretar. Las arterias espirales que deben nutrir al espacio intervelloso se transforman en vasos que terminan en marcadas dilataciones saculares, que proporcionan un adecuado volumen de flujo.

Esto se manifiesta en una notoria disminución de la resistencia periférica que se reflejará en las formas de onda de velocidades de flujo de las arterias espirales, arcuatas y uterinas. En las arterias espirales los cambios se aprecian tempranamente; a partir de la cuarta y hacia la séptima semana puede detectarse una caída de la resistencia en estas arterias.

La forma de la onda de velocidad de flujo de la arteria uterina es única. Se distingue por flujo continuo durante la diástole y alta velocidad al final de la misma. En un embarazo normal, la razón sístole-diástole debería ser menor a 2.7 después de la semana 26. Si el flujo al final de la diástole no aumenta, existe un riesgo elevado de que se presente preeclampsia durante la gestación.

La técnica para efectuar el estudio se realiza mediante ecografía transabdominal y Doppler pulsado con los siguientes pasos: Se obtiene un corte sagital del útero. El canal cervical y orificio cervical interno se identifican para confirmar la colocación correcta del transductor. El transductor de ultrasonidos es entonces suavemente inclinado de lado a lado y el mapeo de flujo en color se utiliza para identificar cada arteria uterina siguiente a lo largo del lado del cervix/útero en el nivel del orificio

interno. El Doppler de onda pulsada se coloca entonces sobre la arteria uterina con la puerta de muestreo ajustado a 2 mm con el fin de cubrir el recipiente en su totalidad. Se toma el máximo cuidado para garantizar que el ángulo de insonación es inferior a 30 grados. Después se obtienen tres formas de onda similares consecutivos, el PI de la arteria uterina se mide tanto en las arterias uterinas izquierda y derecha. El promedio de las dos mejores mediciones se utiliza para la determinación del riesgo.

En un estudio de cohorte con 126 pacientes con embarazos consecutivos, Campbell evaluó el papel de la velocimetría Doppler de las arterias uterinas como predictor de preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino o asfixia perinatal. Calculó que su sensibilidad era de 68%, su especificidad de 69%, su valor predictivo positivo de 42% y su valor predictivo negativo de 87%.

Zimmerman incluyó 175 mujeres embarazadas en alto riesgo de padecer hipertensión gestacional y restricción del crecimiento intrauterino, y un grupo control con 172 pacientes de bajo riesgo. En el primer grupo, en 58.3% de las pacientes que tuvieron preeclampsia, el Doppler de arterias uterinas resultó alterado, en comparación con 8.3% de las que no la sufrieron. En el grupo control, la velocimetría Doppler tuvo un bajo valor predictivo, ya que su tasa de detección fue sólo de 8%. En 2005, Chien realizó un metanálisis de 27 estudios (publicados y sin publicar) que incluyeron 12,994 embarazos en los que se había practicado velocimetría Doppler como predictor de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino. Las pacientes se dividieron en dos grupos, el primero se designó como de alto riesgo y el segundo como grupo control de bajo riesgo. Según los resultados presentados con la razón de verosimilitud, en el grupo de bajo riesgo con velocimetría Doppler de arterias uterinas alterada, se reportó 6.4 (5.7-7.1, IC 95%) para padecer preeclampsia, y 3.6 (3.2-4.0) para la restricción en el crecimiento intrauterino. En las pacientes del grupo de alto riesgo, la razón de verosimilitud para padecer preeclampsia fue de 2.8 (2.3-3.4), y como predictor de la restricción del crecimiento intrauterino fue de 2.8 (2.1-3.4). Por tal razón, se concluyó que la velocimetría Doppler de las arterias uterinas tiene una efectividad diagnóstica limitada en la detección de preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino y muerte perinatal.

El Doppler de la arteria uterina es una forma de rastreo para establecer el riesgo de padecer algunas enfermedades o para predecir con alto grado de certeza el desarrollo de un embarazo sin estas complicaciones. De ninguna manera evalúa la salud fetal ni determina el establecimiento de conductas obstétricas.

La evaluación de la forma de onda de velocidad de flujo de la arteria uterina alerta cuando un índice de pulsatilidad sea anómalo. Si el promedio de las dos arterias uterinas muestra un índice de pulsatilidad mayor a percentil 95 es indicación de resultado anormal.

JUSTIFICACIÓN

La preeclampsia es una enfermedad progresiva e impredecible, con una fase preclínica que sólo se detecta en una exploración prenatal de rutina mediante la detección de hipertensión, proteinuria y, en algunos casos, la velocitometría Doppler de la arteria uterina para determinar la insuficiencia placentaria.

Al ser considerado un problema obstétrico sin resolver y la evidencia de que muchos de los cambios asociados a la patogenia de la preeclampsia preceden en el tiempo al establecimiento de la enfermedad clínica, ha motivado la continua búsqueda de marcadores clínicos, bioquímicos y ecográficos de los cambios sucedidos en el entorno placentario y en la circulación materna, que puedan tener utilidad como predictores precoces de preeclampsia. Esto sería teóricamente posible, ya que las hipótesis más aceptadas opinan que el origen de la misma está íntimamente ligado a un anormal desarrollo placentario durante la primera mitad del embarazo, antes de que aparezcan los síntomas.

El propósito del presente trabajo es identificar a las pacientes con riesgo de desarrollar preeclampsia, mediante el Doppler de arterias uterinas en primer trimestre como método de tamizaje, realizando ultrasonido doppler a todas las pacientes que acudan por primera vez a consulta de obstetricia entre las 11 y 13.6 semanas de gestación.

Esperando que los principales resultados obtenidos en la presente investigación contribuyan en alguna medida a la identificación de mujeres en riesgo con lo cual se podría mejorar el resultado materno y perinatal.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar el valor potencial de la medición del índice de pulsatilidad de arterias uterinas, en embarazos de 11 a 13.6 semanas de gestación, en la predicción de preeclampsia, en el servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital General de México, Distrito Federal.

Objetivos Específicos

1. Identificar a pacientes con riesgo de desarrollar preeclampsia mediante Doppler de arterias uterinas
2. Identificar el rango de índice de pulsatilidad mayor a percentil 95
3. Identificar el número de pacientes con preeclampsia dentro del grupo de estudio
4. Identificar la asociación existente entre la alteración del índice medio de pulsatilidad de arterias uterinas en aquellas pacientes que hallan presentado preeclampsia
5. Establecer el índice de pulsatilidad de arteria uterina en la cual se presentó mayor incidencia de preeclampsia

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio prospectivo longitudinal analítico.

POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

El grupo de estudio lo constituirán las pacientes que acudan a consulta de primera vez entre las semanas 11 y 13.6 de gestación, en el servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital General de México, México Distrito Federal de Mayo 2013 a Mayo 2014. Se tomará el total de pacientes que acudan de forma regular a control prenatal.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Criterios de inclusión:

1. Todas las pacientes con expediente clínico en el Hospital General de México
2. Paciente con embarazo normal o complicado por cualquier etiología
3. Pacientes con edad gestacional de 11 a 13.6 semanas
4. Pacientes con feto único
5. Pacientes con control prenatal regular por el servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital General de México

Criterios de exclusión:

1. Embarazos con más de 14 semanas de gestación en la primer consulta
2. Embarazo múltiple
3. Pacientes que no acudan a consultas de control prenatal de forma regular

Criterios de eliminación:

1. Pacientes que a pesar de haber llevado control prenatal en el servicio de Medicina Materno Fetal, su atención obstétrica no se haya resuelto en el Hospital General de México.
2. Pacientes que continúen embarazadas para la fecha en la que finaliza la captura de datos.

VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

Definición de variables de estudio.

1. Preeclampsia
 - Conceptual: Elevación de cifras tensionales (>140/90) con la presencia de proteinuria después de la semana 20 de gestación.
 - Operacional: Determinar el riesgo individual de cada paciente para preeclampsia en embarazo actual
 - Tipo de variable: Nominal
 - Unidad de medida: 1

2. Ultrasonido Doppler de arteria uterina
 - Conceptual: Exploración de las arterias uterinas mediante ultrasonografía Doppler por vía transabdominal
 - Operacional: Medición de índice de pulsatilidad
 - Tipo de variable: Nominal
 - Unidad de medida: 1

3. Índice de Pulsatilidad
 - Conceptual: Parámetro o de flujo sanguíneo en un vaso. Es la diferencia entre el pico sistólico y las velocidades diastólicas mínimas, dividida por el flujo medio por el ciclo cardíaco.
 - Tipo de variable: Dependiente.
 - Escala de Medición: Cuantitativa continua.
 - Unidad de Medida: Centímetros / Segundo.

4. Morbilidad materna
 - Conceptual: Condición de enfermar desde el inicio del embarazo hasta el final del puerperio.
 - Operacional: Se registrara los datos de la enfermedad materna que tuvo durante el embarazo.
 - Tipo de variable: Nominal
 - Unidad de medida: Nombre del antecedente patológico.

5. Mortalidad materna
 - Conceptual: Muerte sucedida durante el embarazo, parto, puerperio y hasta un año después de la resolución.
 - Operacional: Por medio de las fichas clínicas, se registrara los datos de las pacientes que hayan fallecido durante el embarazo, parto o puerperio con antecedente de cesárea.
 - Tipo de variable: Nominal
 - Unidad de medida: Si / No

RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Material:

1. Publicaciones y libros de obstetricia relacionados con el tema
2. Instalaciones de la unidad de ultrasonido del servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital General de México
3. Pacientes del Hospital General de Mexico con embarazo entre las 11-13.6 semanas de gestación
4. Archivo de la unidad de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México
5. Equipo de ultrasonido de alta definición Phillips
6. Hoja de recolección de datos
7. Tabla percentilar de indice medio de pulsatilidad de arterias uterinas
8. Historia clínica de cada una de las pacientes en estudio
9. Equipo de oficina

Plan de recolección de datos:

1. Solicitud a jefe de servicio de la unidad de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México para ingreso a archivo
2. Realizar por parte del investigador Doppler de arterias uterinas a las pacientes que acudan a consulta de primera vez con embarazo entre las 11–13.6 semanas de gestación, con equipo de alta definición Phillips
3. Llenar la hoja de recolección de datos
4. Transcribir la información en un ordenar con hojas de cálculo compatible con el sistema estadístico a utilizar

Posteriormente se procede al análisis estadístico en software SPSS ® Statistics v22.0.0 versión operativa para Mac.

IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO

El presente estudio de investigación éticamente se establece sin riesgo, de acuerdo a las buenas prácticas clínicas de investigación ya que se utilizaron técnicas y métodos de investigación no invasivo, y durante los ultrasonidos obstetricos realizados a la pacientes, no se identificó a la paciente ni se trataron aspectos sensibles de su conducta.

RESULTADOS

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En este estudio se incluyeron 185 mujeres con un promedio de edad de 26.69 años (± 7.16) con un rango de 14-44 años (tabla 2, grafico 1), una edad gestacional de 12.6 SDG (± 0.6) y un rango de 11.2-13.6 SDG, al momento del estudio.

Tabla 2. Edades de pacientes a las que se realizó ultrasonido Doppler de arterias uterinas en el servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital General de México

Edad	Numero
< 14	1
15-19	27
20-24	56
25-29	37
30-34	32
35-39	24
40-44	8
TOTAL	185

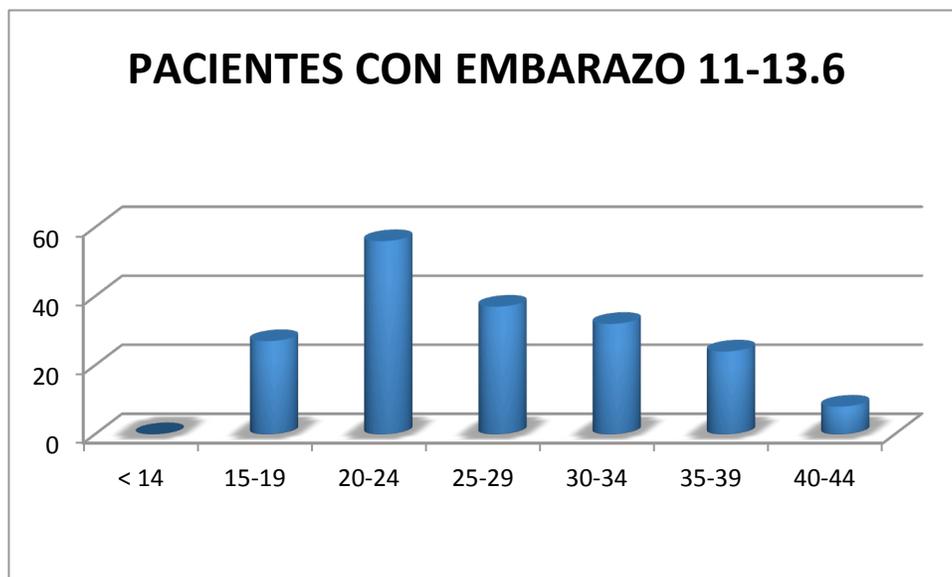


Grafico 1. Edades de pacientes durante el estudio.

Se les realizó ultrasonido Doppler de la arteria uterina con un promedio de Índice de pulsatilidad (IP) de 1.46 (± 0.64) para la derecha y de 1.41 (± 0.62) para la izquierda, se aplicó una prueba de T de Student para muestras relacionadas sin encontrar diferencia estadísticamente significativa ($p=0.306$) entre ambas arterias uterinas. El índice medio de pulsatilidad de la arteria uterina es de 1.44 (± 0.545). Se encontraron 16 pacientes con Doppler de arterias uterinas alterado y 169 pacientes con Doppler de arterias uterinas normal (tabla 3, grafico 2).

Tabla 3. Número de pacientes con Doppler de arterias uterinas normal y anormal en la unidad de Medicina Materno Fetal del Hospital General de México

EDAD	NORMAL	ANORMAL
<14	1	0
15-19	22	5
20-24	53	4
25-29	32	4
30-34	33	0
35-39	21	2
40-44	7	1
TOTAL	169	16

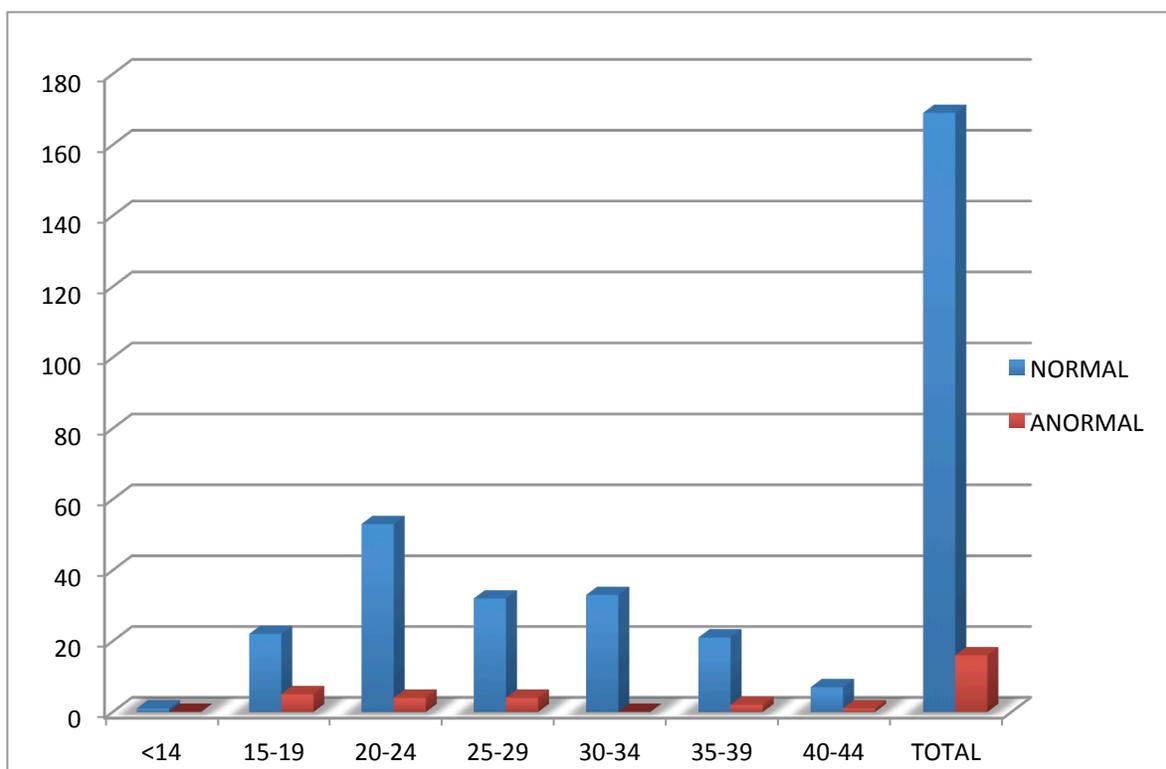


Grafico 2. Pacientes con Doppler de arterias uterinas normal y anormal.

Se determinó la capacidad de la prueba para diagnosticar enfermedad hipertensiva, hipertensión gestacional, preeclampsia leve y preeclampsia severa (Grafico 3). Buscando la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), Valor predictivo negativo (VPN), razón de verosimilitud positiva y negativa (RVP y RVN) para cada uno de los estadios de la enfermedad, además se aplicó una prueba de Chi cuadrada para determinar significancia estadística.

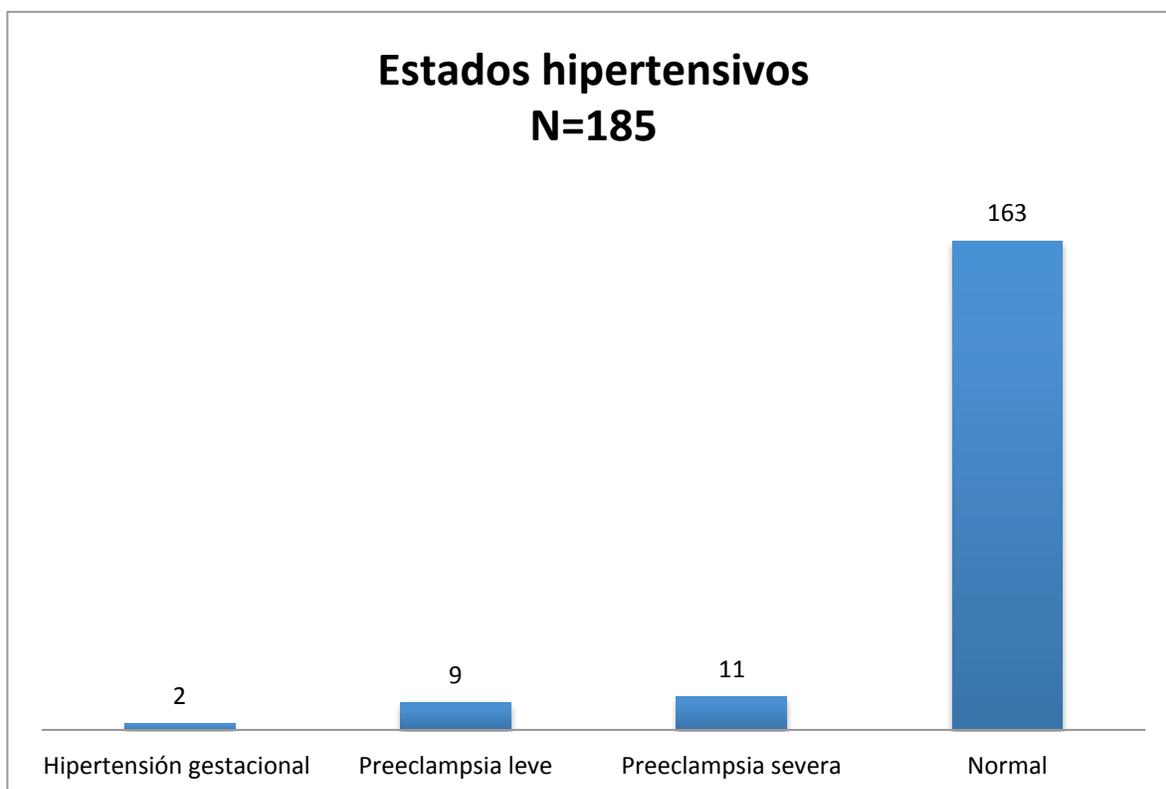


Grafico 3. Estados hipertensivos asociados al embarazo en la población estudiada

Dentro del estudio se distinguieron los siguientes grupos: uno para evaluar la utilidad del Doppler de arterias uterinas con hipertensión gestacional, otro para evaluar el Doppler de arterias uterinas como predictor de Preeclampsia, Preeclampsia leve, Preeclampsia severa y un último grupo para evaluar la eficacia como prueba diagnóstica en relación a estados hipertensivos asociados al embarazo (grafico 4)

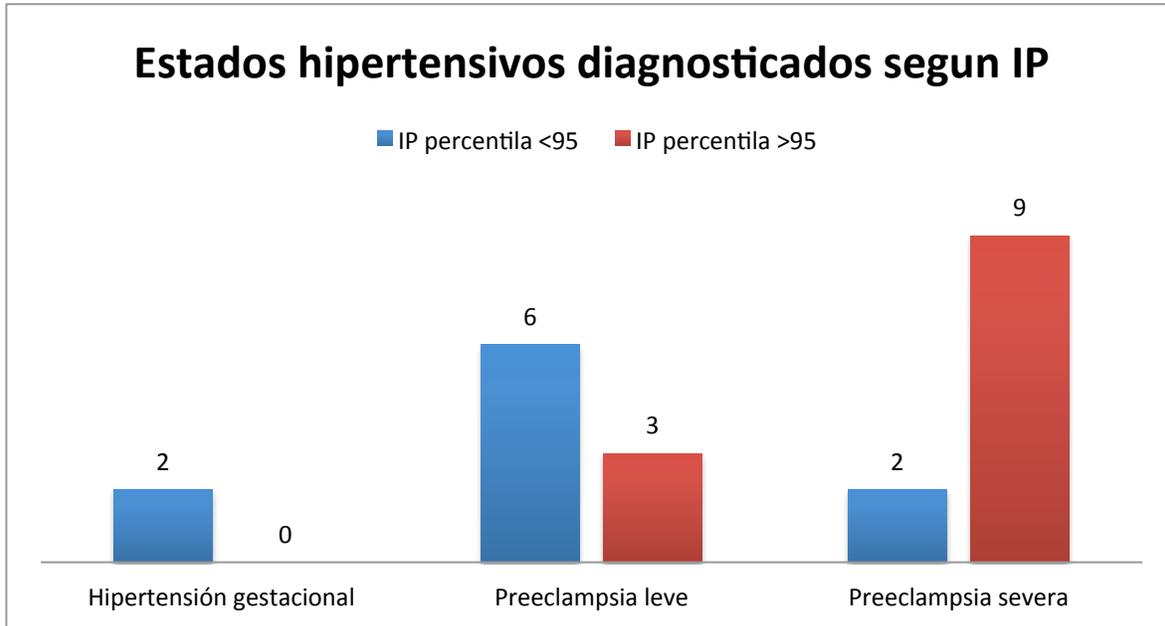


Grafico 4. Relación entre índice de pulsatilidad y estados hipertensivos asociados al embarazo

Del total de la población estudiada 2 pacientes (1.08%) desarrollaron hipertensión gestacional, y en esta población el Ultrasonido Doppler de arteria uterina cuenta con una Sensibilidad: 0 %, Especificidad: 98.8 %, VPP:0 %, VPN: 91.2%, RVP:0 y RVN 1.01, con un valor de Chi cuadrada de 0.191 con $p=0.662$. Lo cual no es estadísticamente significativo.

		USG Doppler Percentil >95		TOTAL
		0	1	
Hipertensión gestacional	0	167 (VN)	16 (FN)	183
	1	2 (FP)	0 (VP)	2
TOTAL		169	16	185

Tabla 4. Tasa de detección de hipertensión gestacional con Doppler de arterias uterinas

De las 185 pacientes incluidas en el estudio 20 desarrollaron preeclampsia (10.81%), de las cuales 11 de estas pacientes (5.94%) fue de presentación temprana (preeclampsia severa), y 9 pacientes (4.86%) presentaron preeclampsia leve, el ultrasonido Doppler de arterias uterinas para diagnosticar preeclampsia en cualquiera de sus estadios tiene una Sensibilidad: 75%, Especificidad: 95.2%, VPP: 60%, VPN: 97.5%, RVP: 15.6 y RVN: 0.26 con un valor de Chi cuadrada de 74.84 y un valor de $p=0.000$. Lo cual es estadísticamente significativo.

		USG Doppler Percentil >95		TOTAL
		0	1	
Preeclampsia	0	161 (VN)	4 (FN)	165
	1	8 (FP)	12 (VP)	20
TOTAL		169	16	185

Tabla 5. Tasa de detección de preeclampsia con Doppler de arterias uterinas

En la población que desarrolló preeclampsia leve durante el estudio; el ultrasonido Doppler de arterias uterinas cuenta con una Sensibilidad: 18.7%, Especificidad: 96.4%, VPP:33.3 %, VPN: 92.6%, RVP: 5 y RVN: 0.85, con un valor de Chi cuadrado de 7.96 y un valor de $p=0.007$.

		USG Doppler Percentil >95		TOTAL
		0	1	
Preeclampsia leve	0	163 (VN)	13 (FN)	176
	1	6 (FP)	3 (VP)	9
TOTAL		169	16	185

Tabla 6. Tasa de detección de preeclampsia leve con Doppler de arterias uterinas

Para preeclampsia severa el Doppler de arterias uterinas tiene una Sensibilidad: 56.2%, Especificidad: 98.8%, VPP: 81.8%, VPN: 95.9%, RVP: 28 y RVN: 0.44, con un valor de Chi cuadrada de 79.252 y un valor de $p=0.000$.

		USG Doppler Percentil >95		TOTAL
		0	1	
Preeclampsia severa	0	167 (VN)	7 (FN)	174
	1	2 (FP)	9 (VP)	11
TOTAL		169	16	185

Tabla 7. Tasa de detección de preeclampsia severa con Doppler de arterias uterinas

Si buscamos estados hipertensivos en general incluyendo hipertensión gestacional, preeclampsia leve, preeclampsia severa, la prueba diagnóstica cuenta con una Sensibilidad: 75%, Especificidad: 94%, VPP: 54.5%, VPN: 97.5%, RVP: 12.5 y RVN: 0.26 con un valor de Chi cuadrada de 66.575 y un valor de $p=0.000$.

		USG Doppler Percentil >95		TOTAL
		0	1	
Hipertensión	0	159 (VN)	4 (FN)	163
	1	10 (FP)	12 (VP)	22
TOTAL		169	16	185

Tabla 8. Tasa de detección de estados hipertensivos durante la gestación con Doppler de arterias uterinas

Se realizó una prueba de T de Student para muestras independientes comparando el IP las arterias uterina (Derecha e Izquierda) y su promedio (IP medio) entre las pacientes que presentan y las que no presentan algún estado hipertensivo encontrando diferencia estadísticamente significativa.

Variable	Sin hipertensión Media (DS)	Con hipertensión Media (DS)	p
IP arteria uterina derecha	1.37 (0.58)	2.14 (0.72)	.000
IP arteria uterina izquierda	1.32 (0.53)	2.12 (0.77)	.000
IP medio arterias uterinas	1.35 (0.47)	2.13 (0.54)	.000

Tabla 9. Diferencia de medias del IP entre pacientes con y sin enfermedad hipertensiva.

DISCUSIÓN

La preeclampsia es una enfermedad que se puede subdividir en tardía, que regularmente es de presentación leve, actualmente denominada preeclampsia sin criterios de severidad, y, en temprana aquella que se presenta antes de la semana 34 de gestación, denominada preeclampsia severa; es asociada a defectos de la invasión trofoblástica en las arterias espirales del útero y se manifiesta con Doppler de arterias uterinas alterado.

Existen pruebas clínicas que indican que la preeclampsia se puede predecir eficazmente a las 11-13.6 semanas de gestación utilizando algoritmos de detección que combinan historia materna, índice de pulsatilidad de la arteria uterina, presión arterial media materna y las concentraciones séricas maternas de Proteínas plasmática asociada al embarazo tipo A (PAPP-A) y del Factor de crecimiento placentario (PLGF). Por otra parte, está también suficientemente demostrada la eficacia de la intervención con dosis bajas de ácido acetil salicílico antes de la semana 16 de embarazo, en aquellas pacientes que posean un riesgo elevado de desarrollar preeclampsia, pudiendo disminuir hasta en un 80% los casos de Preeclampsia.

Desde que Campbell presentó la técnica de la flujometría Doppler para la evaluación del flujo sanguíneo útero-placentario en 1983, ha habido grandes avances en el conocimiento de las bases fisiopatológicas de la dinámica de este flujo. El uso del ultrasonido Doppler en la práctica obstétrica ahora está bien establecido; los estudios de la velocimetría Doppler de la circulación uterina han identificado una relación entre ondas uterinas de alta resistencia y las complicaciones asociadas con invasión trofoblástica inadecuada o incompleta en particular para preeclampsia.

La técnica de flujometría Doppler de arterias uterinas añadiría menos de cinco minutos al tiempo que toma realizar una ecografía alrededor de las 11-13.6 semanas de gestación.

Una de las hipótesis más aceptadas en la actualidad acerca de la etiología de preeclampsia es la isquemia placentaria por invasión trofoblástica inadecuada, lo que justifica la evaluación de las arterias uterinas en el ultrasonido 11-13.6 como predictor de preeclampsia.

En este estudio se analiza la utilidad del Doppler de arterias uterinas en las semanas 11-13.6 de gestación como predictor de Preeclampsia.

Según los resultados del metaanálisis realizado por Papageorghiou y colaboradores, las gestantes que presentan unas resistencias elevadas en las arterias uterinas en el segundo trimestre del embarazo tienen una posibilidad seis veces mayor de desarrollar una preeclampsia mientras que en las pacientes con un Doppler normal este riesgo disminuye a la mitad.

Así, en el estudio de Steel y colaboradores, la sensibilidad de una resistencia elevada en territorio uterino para la preeclampsia, fue del 63% y de 39% para la hipertensión gestacional.

Según los resultados de Van den Elzen y colaboradores, el desarrollo de trastornos hipertensivos se asocia significativamente con un incremento del índice de pulsatilidad de la arteria uterina a las 12-13 semanas de gestación.

Igualmente, Martin y colaboradores, establecen que un índice de pulsatilidad por encima del percentil 95 presenta una sensibilidad del 27% para la preeclampsia, produciéndose un aumento de ésta en función de la gravedad del cuadro hipertensivo. También encuentran que la valoración cualitativa de la onda de velocidad de flujo de la arteria uterina en función de la existencia de notch protodiastólico no es útil en el primer trimestre puesto que es un hallazgo muy frecuente en este momento de la gestación y no relacionado con el desarrollo de complicaciones obstétricas.

Gómez y colaboradores, del Hospital Clinic de Barcelona, describen una tasa de detección del 24% con un índice de pulsatilidad superior al percentil 95 y comunican de igual forma una incidencia superior de notch bilateral en las gestaciones que desarrollarán una preeclampsia. Resultados similares se obtienen en el estudio de Vainio y colaboradores.

En este estudio durante la exploración ecográfica de las mujeres que participaron se midió el índice de pulsatilidad de arteria uterina derecha e izquierda y se realizó el promedio para obtener el índice medio de pulsatilidad. Se utilizó el percentil 95 como punto de corte para el índice de pulsatilidad el cual fue de 2.13, valor similar a los obtenidos en la mayoría de los estudios publicados hasta el momento.

De las 185 embarazadas en donde se evaluó la utilidad del Doppler de arterias uterinas alterado como método de tamizaje de preeclampsia entre las semanas 11-13.6 de gestación; el 10.81% de las pacientes estudiadas presentaron preeclampsia, lo cual difiere con lo reportado en la literatura mundial (2-3% de incidencia), quizá por ser un centro nacional de referencia con un número significativo de gestantes de alto riesgo. De las pacientes que desarrollaron preeclampsia 55% fue de presentación temprana o severa y 45% de presentación tardía o leve. El Doppler de arterias uterinas realizado entre las semanas 11-13.6 ofrece la oportunidad de detectar preeclampsia severa con la mejor sensibilidad 56.2%, con especificidad del 98.8%, valor predictivo negativo del 95.9%, valor predictivo positivo del 81.8%, razón de verosimilitud de 28; con una menor sensibilidad para predicción de preeclampsia leve del 18.7%, no siendo útil como predictor de hipertensión gestacional.

El índice de pulsatilidad medio en pacientes que no desarrollaron estado hipertensivo durante el embarazo fue de 1.35 (+/-0.47) y el índice de pulsatilidad medio en pacientes que desarrollaron estado hipertensivo durante el embarazo fue de 2.13 (+/-0.54), la cual sobrepasa el percentil 95 entre las 11-13.6 semanas de

gestación y predice la aparición de preeclampsia con cierta variación en la sensibilidad y especificidad ($p < 0.000$), lo cual es estadísticamente significativo. Lo que es compatible con lo que han demostrado diferentes estudios en la literatura mundial, siendo una prueba excelente como predictor de preeclampsia sobre todo en aquella de presentación temprana.

Nicolaidis KH y cols., establecieron que el estudio Doppler de las arterias uterinas para la predicción de preeclampsia, presenta un bajo VPP (20%) y recomiendan la búsqueda de biomarcadores para combinarlo con el estudio Doppler y así desarrollar un test de cribado. Nuestros resultados mostraron como el IP medio fue mejor marcador en todos los casos de preeclampsia. El IP medio presentó una buena sensibilidad del 75% tanto si cribamos como si no la población, pero el VPP en caso de no cribar la población sería prácticamente igual al descrito por Nicolaidis KH, de hasta 33.3% y si la cribamos se incrementaría hasta el 60%.

La principal limitación de este estudio fue el tamaño de la muestra que pudo ocasionar un sesgo en las observaciones y en la potencia estadística. Sin embargo, esta debilidad se ve superada por el hecho de que se realizó un seguimiento durante todo el embarazo, que permite obtener una visión a largo plazo antes de que se produzca el desarrollo de la enfermedad.

En el presente estudio se ha empleado una metodología apropiada con la que se ha conseguido aportar importantes conclusiones a tener en cuenta para la puesta en práctica en un futuro, de un test de cribado precoz de la preeclampsia en gestantes con factores de riesgo. Sin embargo, los resultados obtenidos deben valorarse por el momento con precaución hasta que puedan ser corroborados por nuevos estudios y comparado con estudios que incluyan marcadores bioquímicos.

CONCLUSIONES

De las 185 embarazadas que ingresaron al estudio, 22 desarrollaron un estado hipertensivo asociado al embarazo (11.89%); 2 (1.08%) hipertensión gestacional, 20 (10.81%) preeclampsia y de este grupo, 9 (4.86%) preeclampsia leve y 11 (5.94%) preeclampsia severa.

Este estudio se demuestra el valor del ultrasonido Doppler de arterias uterinas en las semanas 11-13.6, como una variable útil en la predicción de preeclampsia.

En la población estudiada el índice medio de pulsatilidad de arterias uterinas fue de 1.35 (+/-0.47) y cuando éste fue mayor de 2.13 (+/-0.54), el cual se encontraba por arriba de percentil 95, se asoció a preeclampsia con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 95.2%, con una razón de verosimilitud positiva de 15.6. Por lo que en aquellas pacientes en quienes se presente un índice de pulsatilidad de arterias uterinas mayor a percentil 95 se debe de tener una vigilancia estrecha en el control prenatal, por el riesgo elevado de presentar preeclampsia en algún momento de la gestación.

Al comparar a las pacientes con preeclampsia leve y preeclampsia severa el índice medio de pulsatilidad de arterias uterinas fue mas eficiente para la predicción de preeclampsia severa, con una razón de verosimilitud de 28, pudiendo predecir 56.2% de las gestantes que desarrollarían preeclampsia, con un valor predictivo positivo del 81.8% ($p=0.000$), lo cual es estadísticamente significativo; sin embargo la sensibilidad para preeclampsia leve se encontró en el 18.7% con un valor predictivo positivo del 33.3%.

Esta diferencia estadística, la cual es significativa entre los dos grupos de preeclampsia, tanto en la sensibilidad como en la especificidad, demuestra que por sí solo el Doppler de arterias uterinas con medición del índice medio de pulsatilidad, no es una prueba idónea de tamizaje en la predicción de preeclampsia durante las semanas 11-13.6; por lo que se deben realizar más estudios con un mayor número de pacientes, en la cual se determinen los percentiles acorde a nuestra población, así también se deben incluir marcadores bioquímicos, relacionados a la fisiopatología de la preeclampsia como son fracción beta libre de gonadotropina coriónica humana, proteína plasmática asociada al embarazo tipo A, factor de crecimiento placentario, con lo cual se debe desarrollar un test de cribado ajustado a nuestra población en el cual se mejore la sensibilidad y especificidad para la predicción de preeclampsia, y con ello mejorar la tasa de detección desde las 11-13.6 semanas de gestación.

Sin embargo debemos de tener en cuenta que la mayor morbimortalidad tanto materna como perinatal se presenta en pacientes con preeclampsia de aparición temprana y la prueba realizada en este estudio logró mayor eficacia en el grupo de pacientes que desarrolló preeclampsia severa, y durante el ultrasonido 11-13.6 se encontró el Doppler de arterias uterinas alterado con índice medio de pulsatilidad

mayor a percentil 95, con una tasa de detección del 81.8%; por lo tanto y en virtud de la sencillez en su obtención durante la ecografía del primer trimestre el Doppler de arterias uterinas con la obtención del índice medio de pulsatilidad debe realizarse de manera rutinaria en población tanto de bajo como de alto riesgo, con la finalidad de realizar un cribado de riesgo para preeclampsia desde las 11-13.6 semanas de gestación y con ello clasificar a las pacientes en bajo o alto riesgo para preeclampsia, y así disminuir la morbimortalidad materno fetal asociada a preeclampsia severa.

El desarrollo del test de cribado permitirá seleccionar a aquellas gestantes con riesgo "a priori" de desarrollar preeclampsia y así realizarles un seguimiento más exhaustivo durante el embarazo y, por otra parte intervenir con dosis bajas de Acido Acetil Salicílico, el cual está demostrada su eficacia iniciado antes de la semana 16 de gestación en aquellas pacientes con riesgo elevado de desarrollar preeclampsia, pudiendo disminuir hasta en un 80% los casos de preeclampsia; lo cual también debe compararse en nuestra población.

Por tanto, mediante el cribado podría dirigirse los recursos de una forma mucho más precisa, eficiente y racional. Además, dado que la preeclampsia es un síndrome heterogéneo al que probablemente se llegue por varias rutas distintas, si los marcadores de cribado de preeclampsia son capaces de indicar el camino patogénico predominante en cada caso, el clínico podría ser más selectivo en el momento de aplicar las estrategias terapéuticas más idóneas, con la finalidad de disminuir la morbimortalidad materno-fetal.

Aunque en la actualidad no hay ningún tratamiento para la preeclampsia y muchos de los casos acaban en parto pretérmino por la gravedad de la situación, son necesarios más estudios en los que se investigue el papel de biomarcadores tanto biofísicos (Doppler de arterias uterinas) como bioquímicos (fracción beta libre de gonadotropina coriónica humana, proteína plasmática asociada al embarazo tipo A, factor de crecimiento placentario), pudiendo ser útiles en un futuro como dianas terapéuticas.

REFERENCIAS

1. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Wright D, Nicolides KH: Prediction of preeclampsia from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31:66-74.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG Practice bulletin: Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia: Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 159-167.
3. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguère: Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction with aspirin started in early pregnancy. A Meta-Analysis. *Obset & Gynecol* 2010; 116(2-1):402-414.
4. CONEVAL (Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social). Evaluación Estratégica sobre Mortalidad Materna en México 2010: Características sociodemográficas que obstaculizan a las mujeres embarazadas su acceso efectivo a instituciones de salud. México, DF: CONEVAL, 2012; 45-69.
5. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFayden IR, van Assche A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblastic invasion in normal and severe pre-eclampsia pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 66-674
6. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicoladies KH: Uterine Artery Doppler at 11-13+6 weeks in the prediction of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 742-749.
7. Poon LC, Kametes NA, Valencia C, Chelemen T, Nicolaidis KH: Hypertensive disorders in pregnancy: screening by systolic diastolic and mean arterial pressure at 11-13 weeks. *Hypertens Pregnancy* 2010; 30: 216-223.
8. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Aklekar R, Nicolaidis KH: First trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 2009; 53:812-818.
9. Roberge S, Nicolaidis K, Demers S, Villas P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Ostet Gynecol* 2013; 41:491-499.
10. Uterine artery Doppler at 11 to 13.6 weeks in the prediction of preeclampsia, W. Plasencia, N. Maiz, S. Bonino, C. Kaihura and K. H. Nicolaidis, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 742–749
11. World Health Organization. *Make every mother and child count. World Health Report, 2005*. WHO: Geneva, 2005.
12. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). *Why mothers die 2000 – 2002: the sixth report of confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom*, Lewis G (ed.). RCOG Press: London, 2004.
13. ACOG Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG practice bulletin: diagnosis and management of pre-eclampsia and eclampsia:

- number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 159–167.
14. Yu CK, Smith GCS, Papageorghiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH. An integrated model for the prediction of pre-eclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 429 – 436.
 15. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350: 672 – 683.
 16. Prediction of Preeclampsia by Uterine Artery Doppler at 20–24 Weeks Gestation, Dahiana Marcela Gallo, Leona C. Poon, Ranjit Akolekar, Argyro Syngelaki, Kypros H. Nicolaides, Published online: November 2, 2013
 17. Lai J, Poon LC, Pinas A, Bakalis S, Nicolaides KH: Uterine artery Doppler at 30–33 weeks' gestation in the prediction of preeclampsia. *Fetal Diagn Ther* 2013;33:156–163.
 18. Sebire NJ, Goldin RD, Regan L: Term pre-eclampsia is associated with minimal histopathological placental features regardless of clinical severity. *J Obstet Gynaecol* 2005;25:117– 118.
 19. Duley L: The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:130– 137.
 20. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LC, Nicolaides KH: A Competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther* 2012;32:171–178.
 21. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH: Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013;33:8–15.
 22. Yu CK, Khouri O, Onwudiwe N, Spiliopoulos Y, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second-Trimester Screening Group: Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:310–313.
 23. Pedrosa AC, Matias A: Screening for pre-eclampsia: a systematic review of tests combining uterine artery Doppler with other markers. *J Perinat Med* 2011;39:619–635.
 24. Papageorghiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH: Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;12:78–88.
 25. Moldenhauer JS, Stanek J, Warshak C, Khoury J, Sibai B: The frequency and severity of placental findings in women with pre-eclampsia are gestational age dependent. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1173–1177.
 26. Egbor M, Ansari T, Morris N, Green CJ, Sibbons PD: Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset preeclampsia with and without fetal growth restriction. *BJOG* 2006;113:580–589.
 27. Jonathan Lai, Leona C.Y. Poon Ana Pinas, Spyros Bakalis, Kypros H. Nicolaides, Uterine Artery Doppler at 30–33 Weeks' Gestation in the Prediction of Preeclampsia, *Fetal Diagn Ther* 2013;33:156–163

28. Witlin GA, Saade GR, Mattar FM, Sibai BM: Predictors of neonatal outcome in women with severe pre-eclampsia or eclampsia between 24 and 33 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:607–611.
29. Duley L: The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33: 130–137.