



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**Hospital General de México
"Dr. Eduardo Liceaga"**

**EFFECTO DEL ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO EN PACIENTES CON ÍNDICE DE
PULSATILIDAD MEDIO DE ARTERIAS UTERINAS MAYOR A PERCENTIL 95 EN EL
SEGUNDO TRIMESTRE DE EMBARAZO**

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

P R E S E N T A:

SANDRA PAOLA FERREIRA LUQUEÑO

**Asesor:
Dr. Rodolfo Leonel Vargas Ruíz**



Ciudad de México, Julio del 2017



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.

CONTENIDO

LISTA DE TABLAS Y DE FIGURAS	3
AGRADECIMIENTOS	4
ABREVIATURAS	5
RESUMEN	6

INTRODUCCIÓN

MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES	7
JUSTIFICACIÓN	13
OBJETIVOS	14

OBJETIVO GENERAL
OBJETIVOS ESPECÍFICOS

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO	15
POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	15
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN, ELIMINACIÓN	15
VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	16
RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	18
IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO	19

<u>RESULTADOS</u>	21
-------------------	----

<u>DISCUSIÓN</u>	26
------------------	----

<u>CONCLUSIONES</u>	27
---------------------	----

<u>REFERENCIAS</u>	28
--------------------	----

<u>ANEXOS</u>	30
---------------	----

LISTA DE TABLAS

- Cuadro 1. Estadística demográfica de los pacientes de ambos grupos 20
- Cuadro 2. Antecedentes de los pacientes de ambos grupos de acuerdo a la ingesta de ASA 20
- Cuadro 3. Antecedentes reproductivos de pacientes en ambos grupos en base a la ingesta de ASA 21
- Cuadro 4. Tipo de resolución del embarazo y causas de cesárea en ambos grupos en relación a la ingesta de ASA 21
- Cuadro 5. Datos demográficos de los recién nacidos de madres incluidas en el estudio de acuerdo al grupo de ingesta de ASA 22
- Cuadro 6. Medidas de asociación entre la ingesta de ASA con la aparición de preeclampsia, prematuridad, RCIU y descripción de los recién nacidos 22

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Frecuencia de desarrollo de preeclampsia de acuerdo a grupo de ingesta de ASA 23
- Figura 2. Frecuencia del desarrollo de prematuridad de acuerdo al grupo de ingesta de ASA 23
- Figura 3. Frecuencia del desarrollo de restricción de crecimiento intrauterino de acuerdo al grupo de ingesta de ASA 23
- Figura 4. Características de los recién nacidos con alteraciones en el peso al nacer de acuerdo a la ingesta o no de ASA 24
- Figura 5. Sitio de insonación de la arteria uterina izquierda, con flujo con IP normal 30
- Figura 6. Valores de referencia normales del IP medio arterias uterinas por edad gestacional 31

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros: Dr. Fausto Moisés Coronel Cruz, Dr. J. Jesús Hernández, Dr. Arturo Ortiz Pavón por todo su apoyo durante mi formación y fuente de aprendizaje, en especial al Dr. Rodolfo Leonel Vargas Ruíz por brindarme su amistad incondicional y ser parte fundamental de esto como asesor de tesis.

A mis compañeras de residencia por los momentos vividos dentro y fuera de la residencia, por los enojos, las alegrías, por sus enseñanzas, a las cuales ahora considero mis hermanas y amigas de vida. A mis R pequeños por darme la lección de que siempre se puede crecer y creer. A mis amigas PPH por estar siempre a mi lado.

A mi familia por todo su apoyo en los buenos y malos momentos siempre.

ABREVIATURAS

Preeclampsia	(PE)
Restricción de crecimiento intrauterino	(RCIU)
Índice de pulsatilidad	(IP)
Ácido acetilsalicílico	(ASA)
Índice de resistencia	(IR)
Riesgo relativo	(RR)
Pequeño para edad gestacional	(PEG)
Peso adecuado para la edad gestacional	(PAEG)
Desproporción céfalo pélvica	(DCP)
Falta de progresión de trabajo de parto	(FPTDP)
Riesgo de pérdida del bienestar fetal	(RPBF)
Desviación estándar	(DE)
Índice de masa corporal	(IMC)
Kilogramos	(Kg)
Milímetros de mercurio	(mmHg)

RESUMEN

Título del estudio: Efecto del ácido acetil salicílico en pacientes con índice de pulsatilidad medio de arterias uterinas mayor a percentil 95 en el segundo trimestre de embarazo.

Planteamiento del problema: En nuestra población hacen falta estudios que demuestren los beneficios de la administración de ácido acetil salicílico en el segundo trimestre del embarazo en aquellas pacientes que son categorizadas como de riesgo por contar con índice de pulsatilidad de arterias uterinas mayor al percentil 95.

Objetivo: Demostrar que la administración de ácido acetil salicílico es de utilidad en el segundo trimestre del embarazo e implementar la toma del Doppler de uterinas como tamizaje a toda paciente embarazada.

Material y métodos: Se estudiaron a 32 pacientes que acudieron a consulta de control prenatal de primera vez en edad gestacional de 18-23 semanas de gestación al servicio de Medicina Materno Fetal de la Unidad de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga» en el periodo comprendido del 1 de marzo del 2016 al 1 de marzo del 2017; en la mitad de las pacientes donde se encontró un índice de pulsatilidad de arterias uterinas mayor al percentil 95 se dio manejo con ácido acetil salicílico y el resto se encontró sin tratamiento, por lo que se realizó el análisis comparando ambos grupos en cuanto a resultados perinatales.

Resultados: En las pacientes que pertenecen al grupo control, que son las que no recibieron tratamiento se encuentra una mayor incidencia en el número de cesáreas, hasta un 68.8%, contra un 50%, la principal indicación de cesárea fue de preeclampsia con criterios de severidad, la cual se observa hasta 5 veces más en el grupo control. En los recién nacidos, se encuentra una diferencia estadística significativa en el resultado del APGAR siendo este más bajo en el grupo que no recibió tratamiento, correspondiendo a un valor de 7 (18.8%) al minuto y 9 (75%) a los 5 minutos, en comparación con un 6.3% y un 100% de los casos en el grupo 2. Además de 7 veces más el número de prematuros (50% vs 6.3%), 4 veces más casos de RCIU (25% vs 0%) y 7 veces más casos de PEG (87.5% vs 0%), en los grupos 1 y 2 respectivamente.

Conclusiones: Este estudio proporciona información de la efectividad del ácido acetil salicílico para disminuir la incidencia de preeclampsia, la cual se encontró como una de las principales indicaciones de cesárea; menor presentación en el número de prematuridad, restricción de crecimiento intrauterino y fetos pequeños para edad gestacional; además de mejorar los resultados en la calificación de APGAR.

MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES

Los trastornos hipertensivos del embarazo representan la complicación más común, afectando aproximadamente al 15% de los embarazos y representa casi el 18% de todas las muertes maternas en el mundo, con un estimado de 62 000 a 77 000 muertes por cada año. Tanto la morbilidad y la mortalidad materna se incrementa en pacientes con embarazo complicado por preeclampsia y posee implicaciones económicas significativas para la familia de la paciente afectada por la enfermedad y para los servicios de salud.

El manejo de la preeclampsia y sus complicaciones hace necesario un abordaje sistematizado desde el periodo preconcepcional, las etapas tempranas del embarazo y cuando la enfermedad se manifiesta de forma clínica, para disminuir la morbilidad y mortalidad tanto materna como fetal. ⁽¹⁾

En México los trastornos hipertensivos, hemorragia e infecciones, continúan siendo un problema de salud pública y las principales causas directas de muerte materna, por lo que es de vital importancia realizar un seguimiento cuidadoso de la mujer embarazada, es por ello que todas las acciones relacionadas con la salud materno fetal tienen un impacto positivo en la disminución de las muertes maternas y fetales. ⁽²⁾

La preeclampsia es una causa importante de morbilidad/mortalidad materna y perinatal y es la primera causa de muerte materna en México. La preeclampsia se presenta cuando hay una falla en la invasión trofoblástica de las arterias espirales maternas que conduce a una perfusión placentaria alterada, isquemia placentaria y posterior desarrollo de disfunción endotelial. ⁽³⁾

Es el estado que se caracteriza por la presencia de hipertensión y proteinuria significativa, lo que ocurre por primera vez después de la semana 20 del embarazo, durante el parto o en el puerperio. También es preeclampsia cuando existe hipertensión en el embarazo y un criterio de severidad aun cuando no haya proteinuria demostrada en un primer momento. ⁽⁴⁾

La restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) es una importante causa de morbilidad y mortalidad perinatal, con consecuencias que pueden tener implicaciones hasta en la vida adulta. Su manejo consiste principalmente en su diagnóstico y seguimiento para definir el momento de finalizar el embarazo, equilibrando los riesgos de prematuridad con la morbimortalidad esperada para cada condición fetal.

Se define como restricción de crecimiento intrauterino la condición por la cual un feto no expresa su potencialidad genética de crecimiento, se incluyen a todos aquellos fetos cuyo percentil de crecimiento sea menor a 10. Se subclasifican en dos tipos, los casos de inicio precoz tienden a ser más severos, representan de un 20-30% de las RCIU, se asocian a preeclampsia hasta en un 50% y su morbilidad y mortalidad perinatal es alta, dado la prematuridad asociada; destacan dos principales causas, una que agrupa infección, anomalías cromosómicas o genéticas como factores patológicos intrínsecos del feto y otra, la secundaria a insuficiencia placentaria severa. Los de aparición tardía de más de 34 semanas

y en especial los de término, representan el 70-80% de las RCIU; su asociación con preeclampsia es baja (10%), tienen habitualmente su origen en una insuficiencia placentaria leve.

Se distingue un grupo aparte, el cual se denomina feto pequeño para edad gestacional (PEG), entendiéndose como tal aquellos fetos que se encuentran entre el percentil 3 y 10 con Doppler normal. ⁽⁵⁾

Las causas de RCIU son muy diversas, incluyen desde causas maternas, fetales, placentarias. Entre las causas fetales se encuentran: infecciones congénitas del grupo TORCH (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes, entre otras), anomalías genéticas, síndromes malformativos no genéticos, otras alteraciones o enfermedades fetales como metabopatías, deficiencias hormonales, etc. Entre las causas maternas, se describen: tóxicos (tabaco, alcohol, fármacos, etc.), patología materna de base, malnutrición uterina, extremos de la edad materna. Una de las causas que supone la más frecuente en nuestro medio es la insuficiencia placentaria la cual provoca un inadecuado aporte de oxígeno y nutrientes. Por último se deben considerar las causas idiopáticas que son las de causa desconocida que provocan esta patología. ⁽⁶⁾

Para predecir la RCIU se han utilizado diferentes estrategias como historia obstétrica previa, hallazgos en el embarazo actual, estudio Doppler de las arterias uterinas en primer y segundo trimestre y pruebas bioquímicas en sangre materna en primer trimestre, así como combinaciones de las anteriores. Se estima que la incidencia de RCIU es de aproximadamente 3-5% de los embarazos y se asocia al 30% del total de la mortalidad perinatal y de morbilidad severa debido en gran medida a la prematuridad.

Una vez establecido el diagnóstico de RCIU es necesario establecer un adecuado manejo fetal y materno con una estrecha monitorización del bienestar fetal. La decisión del momento oportuno para finalizar la gestación en los fetos con RCIU es complicado y depende del riesgo de la prematuridad contra el riesgo añadido propio de la RCIU. ⁽⁷⁾

El parto pretérmino es otra causa importante de muerte perinatal y de deficiencias en el desarrollo neurológico, por lo que la predicción y prevención de esta complicación es uno de los mayores desafíos en el cuidado materno-fetal. Se define como parto pretérmino a los nacimientos que se suceden antes de la semana 37 de gestación, sin embargo, los nacimientos que suceden antes de la semana 34 de gestación son los que poseen mayores índices de mortalidad y morbilidad ⁽⁸⁾

Fisiopatología de la insuficiencia placentaria

La preeclampsia es una enfermedad microangiopática generalizada, que se precede por una enfermedad placentaria provocada por una deficiente invasión trofoblástica de las arterias espirales y una no reducción de la resistencia vascular fisiológica de la circulación útero-placentaria que provoca una disminución de la perfusión placentaria. LA RCIU de causa placentaria supone la repercusión a nivel fetal del mismo proceso. ⁽⁹⁾

El proceso de placentación normal requiere que el citotrofoblasto invada las arterias espirales maternas y se produzca el remodelado de estas mediante la sustitución de las células endoteliales por células del trofoblasto, que ya no dependen del sistema vasomotor materno y se convierten en vasos de alta capacitancia y baja resistencia que aseguran un incremento en el aporte sanguíneo al espacio intervelloso. Este remodelado se inicia al final del primer trimestre y termina entre la semana 20-24.

Estudios anatomopatológicos han confirmado que en las placentas de las pacientes con preeclampsia este proceso no se produce de forma correcta. En estos casos, en el 50-70% de las arterias espirales la invasión trofoblástica está confinada a la parte decidual de los vasos y no se extiende a los segmentos miometriales. Todo ello conlleva la ausencia de la vasodilatación fisiológica en las arteriolas espirales maternas, permaneciendo como vasos de poco calibre y alta resistencia, provocando hipoperfusión útero-placentaria e isquemia placentaria. Una vez que se produce la isquemia placentaria, se desencadenan una serie de procesos patológicos (producción de radicales libres, disminución de la producción de factores pro-angiogénicos (PIGF), y procesos inflamatorios, de isquemia-reperfusión con la formación de trombos) que empeora la situación en la placenta. ⁽¹⁰⁾

El fenómeno de insuficiencia placentaria no sólo afecta a la placenta y al feto en crecimiento, sino que se liberan a la circulación materna una serie de factores como son citoquinas inflamatorias, productos de la oxidación de lípidos (MDA), factores antiangiogénicos (sFlt1, endoglina), que en aquellas pacientes con una predisposición al daño endotelial, produce una microangiopatía generalizada, que desemboca en los signos y síntomas clínicos de la preeclampsia. ⁽¹¹⁾

La teoría fisiopatológica más aceptada en la actualidad es la que considera la preeclampsia como una enfermedad en la que en un inicio hay invasión trofoblástica deficiente como resultado de una mala adaptación inmune que provocará hipoperfusión e isquemia placentaria, posteriormente ocurre una respuesta inflamatoria sistémica secundaria que provocará disfunción endotelial. En un embarazo normal, las células trofoblásticas de la placenta invaden el músculo de las arterias espirales uterinas, creando un circuito de alto volumen y baja resistencia para asegurar el flujo de sangre al feto. Este proceso comienza al final del primer trimestre y generalmente se completa a las 18-20 semanas de gestación. Pero en la preeclampsia no existe tal transformación. Las arterias espirales uterinas mantienen la capa muscular y, por lo tanto, hay una alta resistencia al flujo. Esto determina una hipoperfusión y una hipoxia que generan un desequilibrio en los mediadores de la inflamación de la sangre materna. Hay una relación tromboxano/prostaciclina a favor de la primera y, por lo tanto, una tendencia a la vasoconstricción y a eventos trombóticos. ⁽¹²⁾

Morbilidad asociada a largo plazo

Una de las consideraciones por las que es importante la detección de la preeclampsia es que varios estudios en los últimos años han demostrado la repercusión a largo plazo tanto en la salud materna como en la salud del recién nacido. Se ha encontrado un incremento

de la tensión arterial durante la infancia y la adolescencia.

Otros estudios epidemiológicos sugieren que los recién nacidos con bajo peso al nacimiento son más susceptibles a enfermedades cardiovasculares como resultado de la hipoxia crónica, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, cardiopatía isquémica, obesidad, etc. ⁽¹³⁾

Según la hipótesis de Barker y Hales, la exposición a condiciones ambientales desfavorables en un periodo crítico para el desarrollo puede ocasionar una reprogramación o "programming" endocrino-metabólico por parte del feto que le permite compensar el ambiente hostil en el útero.

Este "programming" frecuentemente le permite sobrevivir al periodo fetal pero conlleva consecuencias negativas postnatales, tanto neonatales como en la infancia, que incluyen talla baja permanente y/o estado proinflamatorio, así como en la edad adulta. ⁽¹⁴⁾

Factores de riesgo

Los factores de riesgo relacionados con la preeclampsia pueden clasificarse en: relacionados con la pareja, comorbilidades maternas, trastornos maternos preexistentes, factores exógenos, factores de riesgo relacionados con el embarazo. La presencia de uno u otro factor de riesgo aumentan el riesgo de preeclampsia entre dos y cuatro veces, respecto de la población general. ⁽¹⁵⁾

La preeclampsia es diez veces más frecuente en el primer embarazo. Esto puede explicarse mediante una de las teorías más ampliamente aceptadas que postula una mala adaptación inmunológica materna a la exposición a antígenos paternos. La edad materna por encima de los 40 años duplica el riesgo relativo de padecer PE, el riesgo relativo es mayor en las mujeres añosas multíparas que en aquellas que se encuentran en su primera gestación. La presencia de preeclampsia en una gestación anterior supone el factor de riesgo con mayor peso específico. La obesidad es un importante factor de riesgo de desarrollo de importantes complicaciones materno-fetales; el mecanismo por el cual aumenta el riesgo de aparición de PE está relacionado con el estrés vascular por la circulación hiperdinámica, dislipidemia, estrés oxidativo, e hiperinsulinemia; un IMC >35 cuatriplica el riesgo de PE. La presencia de hipertensión crónica triplica el riesgo de PE. La diabetes pregestacional supone un incremento del riesgo de padecer PE, que dependerá del grado y los niveles glucémicos pregestacionales. Las pacientes que padecen algún tipo de trombofilia presentan mayor riesgo de PE. En las pacientes que presentan síndrome de anticuerpos antifosfolípido, el riesgo de presentar preeclampsia se multiplica por 10. En el caso de trastornos autoinmunes, el riesgo relativo varía de unas patologías a otras, aumentando el RR en 7. En la gestación múltiple la preeclampsia se desarrolla con tres veces más frecuencia que en una gestación única.

Aunque la preeclampsia y la RCIU suponen el estadio final de la insuficiencia placentaria, muchas investigaciones se han enfocado en la valoración de diversos marcadores de riesgo que identificarían a estas gestantes antes de que desarrollen la enfermedad. ⁽¹⁶⁾

Uso de aspirina para prevenir preeclampsia

Se postula que dosis bajas de aspirina inhiben la formación de tromboxano, pero mantienen la producción de prostaciclina con un balance positivo hacia la vasodilatación. Es por eso que la aspirina podría prevenir la preeclampsia en mujeres embarazadas mediante la mejora de la circulación útero placentaria. ⁽¹⁷⁾

La aspirina reduce el riesgo de preeclampsia en mujeres con factores de riesgo, de forma estadísticamente significativa, pero no en mujeres de bajo riesgo.

No hay diferencias entre la administración de 75 mg/día de aspirina o más para el desarrollo de preeclampsia.

El tratamiento debe comenzar antes de las 16 semanas de gestación, ya que la remodelación de las arterias espirales uterinas comienza a finales del primer trimestre y se termina a las 18-20 semanas de gestación, por lo que pasado este tiempo la aspirina ya no tendrá efecto.

Hay factores de riesgo conocidos para desarrollar preeclampsia, estos factores, aunque son importantes, no nos permiten predecir con seguridad el desarrollo de preeclampsia. Algunos estudios incluyen la prueba de Doppler de las arterias uterinas para dividir a las mujeres en alto y bajo riesgo en función de la presencia de alteraciones en el flujo. Este hallazgo es consistente con la placentación anormal que causa la preeclampsia más tarde, por lo que el estudio con Doppler es un buen método en la práctica clínica para diferenciar las mujeres embarazadas con mayor riesgo, candidatas al tratamiento con aspirina.

Se sabe que el valor predictivo positivo del Doppler tiene una relación directamente proporcional con las semanas de gestación, por lo que cuanto más avanzado está el embarazo, más valor predictivo positivo de la prueba. Se utiliza por lo general en el segundo trimestre para diagnosticar restricción del crecimiento intrauterino, así que se considera que podría ser una buena opción su medición a partir de las 14 semanas de gestación.

Se recomienda el uso de dosis bajas de aspirina en mujeres con factores de riesgo antes de las 16 semanas de gestación, ya que no ha mostrado efectos adversos y podría prevenir las complicaciones graves de la preeclampsia. ⁽¹⁸⁾

Doppler de las arterias uterinas

La introducción de la velocimetría Doppler en obstetricia fue realizada en 1977 por Fitzgerald y Drum, en Europa y Mc Callum, et. al. en Estados Unidos. Campbell en 1983 relacionó la alteración del Doppler de arterias uterinas con mayor incidencia de estados hipertensivos de embarazo y crecimiento fetal restringido ⁽¹⁹⁾

La ecografía Doppler supone una técnica no invasiva, económica y rápida para la valoración de la circulación útero-placentaria.

La irrigación de sangre al útero la proporcionan principalmente las arterias uterinas, así como las arterias ováricas. Una vez que los vasos arteriales alcanzan el miometrio, se dividen en las arterias arqueadas y luego en las arterias radiales que se ramifican finalmente

en las arterias espirales. Durante el primer y segundo trimestres del embarazo el trofoblasto invade las arterias espirales, un proceso que es fundamental para la placentación normal.

La invasión de las arterias espirales por parte de las células trofoblásticas posibilita la transformación de vasos de pequeño calibre y alta resistencia en vasos de mayor calibre y baja resistencia que conducen la sangre materna al espacio intervilloso a baja presión, lugar donde tendrá lugar el intercambio de nutrientes, oxígeno y desechos.

La perfusión a través de la circulación útero-placentaria aumenta progresivamente a medida que avanza la gestación. El patrón de este aumento progresivo en el flujo sanguíneo en las arterias uterinas durante el primero, así como en el segundo trimestre ha sido descrito como bifásico (lineal en el comienzo y, a continuación, exponencial) o monofásico (lineal o exponencial desde el comienzo) por diferentes investigadores. Pese a sus diferencias, ambos modelos describen el aumento de aporte sanguíneo al útero gestante conforme avanza el embarazo.

La mayoría de las investigaciones posteriores se han centrado en el estudio de la elevación en el IR (índice de resistencia) o IP (índice de pulsatilidad), o la persistencia del notch diastólico para detectar la presencia de aumento de la resistencia vascular útero-placentaria. La persistencia del notch uni o bilateral y/o un IP persistentemente alto por encima de las 24 semanas de embarazo se ha relacionado con el desarrollo de complicaciones en el embarazo más adelante como preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino.⁽²⁰⁾

Un estudio realizado en el segundo trimestre de la gestación ha demostrado que la normalización tardía del Doppler de la arteria uterina en segundo trimestre supone un signo de mal pronóstico y se asocia a una mayor tasa de complicaciones. Según este trabajo, el grupo de mujeres con Doppler anormal a las 20 semanas, que posteriormente se normalizó a las 24 semanas, tuvo una mayor probabilidad de dar a un recién nacido pequeño para la edad gestacional o de sufrir un desprendimiento de placenta, es decir, a pesar de la presencia de una mejoría en el Doppler de las arterias uterinas, estas pacientes presentan mayor riesgo que la población general a presentar complicaciones perinatales⁽²¹⁾

JUSTIFICACIÓN

La predicción y la prevención de la preeclampsia y la RCIU siguen siendo uno de los principales objetivos de la medicina materno-fetal. El flujo sanguíneo útero placentario puede ser estudiado de forma no invasiva mediante ecografía Doppler. El aumento de la resistencia al flujo sanguíneo a nivel de las arterias uterinas se asocia con un mayor riesgo de desarrollo posterior de preeclampsia y RCIU.

Mediante la determinación temprana del riesgo se puede detectar a aquellas pacientes candidatas a tratamiento con ácido acetil salicílico y de este modo poder modificar los resultados perinatales adversos como preeclampsia, restricción de crecimiento intrauterino peso bajo, los cuales continúan siendo un importante problema de salud, con lo que se busca disminuir la morbilidad y mortalidad materna al ser derivadas a centros especializados para una vigilancia más estrecha y poder llevar a cabo una intervención específica.

OBJETIVOS

a. GENERALES

- Evaluar el efecto del ácido acetil salicílico en el segundo trimestre del embarazo en pacientes con IP medio de uterinas mayor a percentil 95

b. ESPECÍFICOS :

- Identificar de forma temprana como pacientes de riesgo a aquellas con valores de IP medio de uterinas mayor a percentil 95
- Determinar si el tratamiento con ácido acetil salicílico tiene alguna incidencia en la disminución de efectos perinatales adversos (preeclampsia, RCIU, peso bajo al nacimiento, parto pretérmino)
- Unificar criterios para el tratamiento con ácido acetil salicílico en mujeres embarazadas
- Implementar la medición de flujometría Doppler de arterias uterinas a toda paciente embarazada, no solo a aquellas identificadas como de riesgo
- Capacitar a médicos especialistas para la realización de dicha medición y crear bases de datos para futuras investigaciones y complementarias a este estudio en nuestro hospital

MATERIAL Y MÉTODOS

a. Tipo de estudio

Tipo de estudio: observacional

Tipo de análisis: descriptivo

Temporalidad: retrospectivo

Método de observación: transversal

b. Población de estudio y tamaño de la muestra

Se estudiaron a 32 pacientes que acudieron a consulta de control prenatal de primera vez en edad gestacional de 18-23 semanas de gestación al servicio de Medicina Materno Fetal de la Unidad de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga» en el periodo comprendido del 1 de marzo del 2016 al 1 de marzo del 2017, realizando a cada una su ultrasonido estructural y la medición del índice de pulsatilidad de arterias uterinas.

Se realizó el ultrasonido con el equipo Hitachi Hi Vision Preirus, con transductor convexo multifrecuencia de 5.2 mHz asignado al servicio de Medicina Materno Fetal, por miembros del servicio capacitados para la realización de ultrasonido Doppler. (Ver figura 6 anexa de técnica de medición de arterias uterinas)

c. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

-Criterios de inclusión

- Pacientes de cualquier edad con embarazo en edad gestacional entre la semana 18 a 23 por fecha de última menstruación y por ultrasonido a quienes se les haya realizado Doppler de arterias uterinas
- Pacientes con feto único
- Pacientes que acudan a consulta de primera vez a control prenatal en el Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga»

-Criterios de exclusión

- Pacientes con embarazo con más de 23 semanas de gestación por fecha de última menstruación y por ultrasonido
- Pacientes con alguna comorbilidad materna como: enfermedades autoinmunes, hipertensión, enfermedades metabólicas (diabetes, hipotiroidismo, hipertiroidismo), etc.
- Pacientes con embarazo múltiple
- Pacientes con feto con alguna patología

-Criterios de eliminación

- Pacientes que desarrollen alguna comorbilidad como las ya mencionadas previamente durante el embarazo
- Pacientes que no cuenten con el registro completo de datos requeridos para el estudio ya sea porque no acudieron a consultas de seguimiento de control prenatal en el Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga» o que la resolución del embarazo se haya realizado en otro hospital

d. Variables y escalas de medición

Variables dependientes

-Preeclampsia: cualitativa nominal dicotómica, está definida como un enfermedad hipertensiva asociada al embarazo a partir de la semana 20 o como una hipertensión de reciente inicio con proteinuria (determinación de creatinina en orina de 24 hrs igual o > de 300 mg/dl o relación proteínas/creatinina de 0.3 mg/dl) de reciente aparición. La presión sistólica debe ser de 140 mmHg o mayor, la presión diastólica de 90 mmHg o mayor, al menos con dos determinaciones en 4 horas. Escala de medición nominal. Escala de medición sí o no

-RCIU: cualitativa nominal dicotómica, se incluyen a todos aquellos fetos cuyo percentil de crecimiento sea menor a 10. Escala de medición nominal consignada como si o no

-Peso bajo: cuantitativa continua. PEG describe a un recién nacido cuyo peso y/o longitud se encuentran dos o más DE (percentil 3) por debajo de la media establecida para su población de referencia, su sexo y su edad gestacional. Escala de medición: numérica, cuantificada en gramos

-Prematurez: cuantitativa continua, se define como parto pretérmino a los nacimientos que se suceden antes de la semana 37 de gestación. Escala de medición: numérica, cuantificada en semanas

-Edad materna: cuantitativa continua. Se registra como la fecha de nacimiento de la paciente a la fecha de realización del estudio y registro. Escala de medición: numérica, cuantificada en años

-Paridad: cuantitativa discreta. Definida como el número de gestas, partos, abortos o cesáreas

-IMC: cuantitativa continua. Se calculará a partir del peso talla de la paciente. Escala de medición: kg/m²

-Peso: cuantitativa continua. Se registra como el peso de la paciente en Kg

-Talla: cuantitativa continua. Se registrará como la estatura de la paciente. Escala de medición numérica, cuantificada en centímetros

-APGAR: cualitativa ordinal. Consiste en un examen clínico que se realiza al recién nacido después de su nacimiento en donde se evalúan cinco parámetros y a cada uno se le asigna un puntaje para obtener una valoración del estado general del neonato; esta valoración se realiza al minuto y a los 5 minutos.

-Capurro: cualitativa ordinal. Criterio utilizado para estimar la edad gestacional de un neonato. Escala de medición: semanas

-Sexo: nominal dicotómica. Definida como femenino o masculino

Variables independientes

-Ácido acetil salicílico. Cualitativa nominal. Fármaco utilizado como analgésico, antipirético, antiinflamatorio; utilizado en el embarazo al inhibir la formación de tromboxano, pero mantienen la producción de prostaciclina con un balance positivo hacia la vasodilatación

RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se revisaron 132 expedientes y base de datos de pacientes vistas en consulta de primera vez entre la semana 18-23 de gestación en el periodo comprendido del 1 de marzo del 2016 al 1 de marzo del 2017 a las que se les realizó ultrasonido estructural y la medición del índice de pulsatilidad de arterias uterinas. De las cuales, por los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados se descartaron 13 pacientes por no contar con datos suficientes ya sea porque no continuaron seguimiento o la resolución se llevó a cabo en otro hospital; 7 no se consideraron por presentar fetos con alguna malformación y 32 no fueron consignadas en el estudio por presentar alguna patología materna.

Se recabaron datos como la edad, peso, semanas de gestación a la que se realizó el ultrasonido, valor de IP medio de uterinas, antecedente o no de preeclampsia, vía de resolución del embarazo, datos del recién nacido como peso, talla, APGAR, Capurro, sexo y si se presentó alguna complicación como preeclampsia, RCIU, prematurez y que paciente recibió o no tratamiento con ácido acetil salicílico. Finalmente el análisis estadístico se llevó a cabo en aquellas pacientes en las cuales se encontró el IP de arterias uterinas mayor al percentil 95 por edad gestacional, de las cuales se contó con 32 pacientes, el resto, 80 pacientes presentaron IP de uterinas menor al percentil 95. De estas 32 pacientes se encontró que en el 50% de ellas se les indicó manejo con ácido acetil salicílico (100 mg), en el resto no se dio tratamiento, por lo que se realizó un análisis comparativo de los resultados perinatales en ambos grupos.

IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO

En el estudio, las implicaciones éticas incluyen la administración de ácido acetil salicílico, considerado este como un riesgo mínimo ya que este medicamento es categorizado como C de la FDA (Food and Drug Administration), el cual es un fármaco de uso común con amplio margen terapéutico, se encuentra autorizado para su venta y se empleó con las dosis y vías de administración establecidas durante el embarazo.

No fue indicado en las pacientes que resultaran alérgicas al medicamento o aquellas que no hayan aceptado el tratamiento.

Análisis estadístico

a) Recolección de datos

Los datos se recabarán en la hoja de información de datos del anexo No. X

b) Organización de datos

Los datos serán vaciados a una hoja de Microsoft Excel 2013 para el análisis de los mismos.

c) Presentación de datos

La presentación de los datos se realizará de acuerdo al tipo de variable: para las variables cuantitativas su estadística descriptiva se realizará por media y desviación estándar, y mostradas según corresponda por medio de histogramas con barras de error o por medio de tablas. La estadística descriptiva de las variables cualitativas nominales se realizará por medio de frecuencia y porcentajes, mostrada a través, según sea el caso, por gráficos de sectores o por tablas. Para las cualitativas ordinales por medio de rangos y graficados por barras con barras de error.

d) Análisis de la información

La inferencia estadística se realizará según corresponda al tipo de variable: para las variables cuantitativas se realizará primero un análisis exploratorio de datos a través de pruebas de normalidad, encontrar datos atípicos y darles tratamiento a través de transformaciones de datos, las pruebas de normalidad serán Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilks, si son normales el análisis será a base de una prueba T de Student para muestras independientes. Para las variables cualitativas nominales se realizará a través de prueba de Chi cuadrada. Para obtener las medidas de asociación se cruzaran las variables aspirina contra: preeclampsia, restricción en el crecimiento intrauterino y prematurez y se obtendrá el Riesgo Relativo previa prueba de Chi cuadrada.

e) Interpretación de datos

La diferencia será significativa cuando el valor p sea menor a .05

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 32 pacientes del sexo femenino, las cuales cumplieron criterios de inclusión, todas ellas embarazadas y se les dio seguimiento hasta la resolución de su embarazo. Las pacientes fueron divididas en dos grupos en base a la ingesta de ácido acetilsalicílico. El grupo 1 fue el grupo control, aquellas que no tomaron el medicamento y el grupo 2 las que sí lo tomaron. Ambos grupos estuvieron conformados por 16 pacientes. Las características demográficas de las pacientes fueron similares en ambos grupos, no encontrando diferencia estadística significativa tal como lo muestra el cuadro 1.

Cuadro 1. Estadística demográfica de los pacientes de ambos grupos

	Sin ASA n=16 ($\mu \pm sd$)	Con ASA n=16 ($\mu \pm sd$)	p*
Edad (Años)+	28 \pm 8	25 \pm 5	NS
Peso (Kgr)+	70 \pm 13	71 \pm 15	NS
Talla (m)+	1.56 \pm .04	1.55 \pm .04	NS
Edad Gestacional (Semanas)+	21.1 \pm 1.4	20.8 \pm 1.13	NS
Índice de Presión de arterias uterinas (>95%)+	1.68 \pm .13	1.68 \pm .13	NS

Datos mostrados en media y desviación estándar. *Prueba T de Student para muestras independientes. Sign P<0.05

En relación a los antecedentes de los pacientes, las comorbilidades que presentan fueron las siguientes: en el grupo 1 tuvo 4 (25%) pacientes de edad avanzada, y el grupo 2 ninguno. El grupo 2 tuvo 2 (12.5%) pacientes adolescentes embarazadas, el grupo 1 ninguno. Los antecedentes previos de preeclampsia fueron iguales para ambos grupos 2 (12.5%). Los antecedentes perinatales para las pacientes del grupo 1 son los siguientes: una paciente con polihidramnios y atresia esofágica (6.3%), una paciente con parto pretérmino (6.3%). Para el grupo 2 solo una pacientes con macrosomía fetal. Ver cuadro 2 para los detalles.

Cuadro 2. Antecedentes de los pacientes de ambos grupos de acuerdo a ingesta de ASA

	Sin ASA n=16 n(%)	Con ASA n=16 n(%)	p*
Comorbilidad*			0.046
Adolescente	0 (0%)	2 (12.5%)	
Edad Avanzada	4 (25%)	0 (0%)	
Ninguno	12 (75%)	14 (87.5%)	
			NS
Antecedente de Preeclampsia*			
Si	2 (12.5%)	2 (12.5%)	
No	14 (87.5%)	14 (87.5%)	
			NS
Antecedentes perinatales*			
No aplica	4 (25%)	5 (31.3%)	
Ninguno	8 (50%)	8 (50%)	
Polihidramnios/Atresia esof III	1 (6.3%)	0 (0%)	
Preeclampsia	2 (12.5%)	2 (12.5%)	
Pretérmino	1 (6.3)	0 (0%)	
Macrosomía	0 (0%)	1 (6.3%)	

*Datos mostrados en frecuencia y porcentaje. *Prueba Chi cuadrada. Sign P<0.05

En cuanto al número de embarazos para ambos grupos no hubo diferencia estadística en el número de gestas, partos, abortos y cesáreas tal como lo muestra el siguiente cuadro 3:

		Sin ASA n=16 n(%)	Con ASA n=16 n(%)	p*
Gesta				NS
	1	6 (37.5%)	7 (43.8%)	
	2	6 (37.5%)	4 (25%)	
	3	2 (12.5%)	4 (25%)	
	4	2 (12.5%)	1 (6.3%)	
Para				NS
	0	10 (62.5%)	7 (43.8%)	
	1	1 (6.3%)	7 (43.8%)	
	2	2 (12.5%)	1 (6.3%)	
	3	1 (6.3%)	1 (6.3%)	
Cesárea				NS
	0	5 (31.3%)	7 (43.8%)	
	1	7 (43.8%)	4 (25%)	
	2	4 (25%)	4 (25%)	
	3	0 (0%)	1 (6.3%)	
Aborto				NS
	0	15 (93.8%)	13 (81.3%)	
	1	1(6.3%)	3 (18.8%)	

*Datos mostrados en frecuencia y porcentaje. *Prueba Chi cuadrada. Sign P<0.05

La resolución de los embarazos para el grupo 1 y grupo 2 para parto fueron los siguientes: 5 (31.3%) vs 8 (50%) p=NS respectivamente. Para cesárea: 11 (68.8%) vs 8 (50%) respectivamente p=NS. Que aunque no son significativos se aprecia la ligera tendencia de mayor número de cesáreas en aquellos que no tomaron ácido acetilsalicílico. Las causas de las cesáreas en el grupo 1 fue mayor por preeclampsia 6 (54.5%) con datos de severidad, el grupo 2 solo tuvo un caso (12.5%). En el grupo 1 se tuvo 1 caso de restricción en el crecimiento intrauterino y 1 caso por riesgo de pérdida del bienestar fetal, mientras que en el grupo 2 no se presentó ninguno de estos casos. Solo en el grupo 2 un caso por falta de progresión de trabajo de parto. Para más detalles véase cuadro 4.

Cuadro 4. Tipo de Resolución del embarazo y causas de cesárea en ambos grupos en relación a la ingesta de ASA

	Sin ASA n=16 n(%)	Con ASA n=16 n(%)	p*
Resolución			NS
Parto	5 (31.3%)	8 (50%)	
Cesárea	11 (68.8%)	8 (50%)	
Causas de Cesárea			NS
Oligohidramnios	1 (9.09%)	1 (12.5%)	
Anhidramnios	1 (9.09%)	0	
Preeclampsia	6 (54.5%)	1 (12.5%)	
Condilomatosis	1 (9.09%)	1 (12.5%)	
RCIU	1 (9.09%)	0	
RPBF	1 (9.09%)	0	
FPTDP	0	1 (12.5%)	
P. Compuesta	0	1 (12.5%)	
P. Pélvica	0	1 (12.5%)	
Iterativa	0	1 (12.5%)	
DCP	0	1 (12.5%)	

*Datos mostrados en frecuencia y porcentaje. *Prueba Chi cuadrada. Sign P<0.05. RCIU: Retraso en el Crecimiento Intrauterino; RPBF: Riesgo de Pérdida del Bienestar Fetal; FPTDP: Falta de Progresión del Trabajo de Parto.

En relación a las características de los productos, en ambos grupos no hubo diferencia estadística en relación a las semanas de resolución del embarazo, el peso, la talla y la calificación de Capurro. La calificación de APGAR tanto al nacer y a los 5 minutos hubo diferencia en grupo 1 y grupo 2; APGAR de 7 en 3 (18.8%) vs 1 (6.3%); APGAR de 8 en 9 (56.3%) vs 11 (68.8%) y APGAR 9 en 4 (25%) vs 4 (25%), estas calificaciones son al minuto. Las calificaciones a los 5 minutos: APGAR 8: 4 (25%) vs 0 (0%); APGAR 9: 12 (75%) vs 16 (100%) respectivamente con $p=0.04$. Ver cuadro 5.

Cuadro 5. Datos demográficos de los productos de madres incluidas en el estudio de acuerdo al grupo de ingesta de ASA

	Sin ASA n=16	Con ASA n=16	P*
Edada gestacional al nacimiento [^]	37 ± 1	38 ± 1	NS
Peso (gr) [^]	2711 ± 385	2846 ± 347	NS
Talla (cm) [^]	48 ± 1	48 ± 1	NS
APGAR al Nacer [~]			NS
7	3 (18.8%)	1 (6.3%)	
8	9 (56.3%)	11 (68.8%)	
9	4 (25%)	4 (25%)	
APGAR 5 min [~]			0.04
8	4 (25%)	0 (0%)	
9	12 (75%)	16 (100%)	
Capurro [^]	37.8 ± 2	38 ± 1	NS

[^]Datos mostrados en medio y desviación estándar. Prueba T de Student para muestras independientes. [~]Datos mostrados en frecuencia y porcentaje. Prueba Chi cuadrada. *Para ambas pruebas la Sign P<0.05

Dentro de la asociación de las variables ingesta de ácido acetilsalicílico y la presencia de preeclampsia se encontró positiva para los grupos 1 y 2: 6 (37.5%) vs 2 (12.5%) $P=NS$ con un OR: 3 (IC 95%: .7 – 12) respectivamente; para la asociación con prematuridad: 8 (50%) vs 1 (6.3%) $P=0.008$ con un OR: 8 (IC 95%: 1.12 – 56); y para la restricción del crecimiento intrauterino: 4 (25%) vs 0 (0%) $P=0.04$, no pudiendo calcular OR por la falta de casos para grupo 2. Fueron más prevalentes los productos pequeños para edad gestacional en el grupo 1 que en el 2: 7 (87.5%) vs 0 (0%) $P=0.01$. Ver cuadro 6.

Cuadro 6. Medidas de asociación entre la ingesta de ASA con la aparición de Preeclampsia, Prematuridad, Retraso en el Crecimiento Intrauterino y descripción de los productos.

	Sin ASA n=16 n(%)	Con ASA n=16 n(%)	P*	OR	IC 95%
Preeclampsia			NS	3	0.7 - 12
SI	6 (37.5%)	2 (12.5%)			
NO	10 (62.5%)	14 (87.5%)			
Prematuridad			0.008	8	1.12 - 56
SI	8 (50%)	1 (6.3%)			
NO	8 (50%)	15 (93.8%)			
Retraso en el Crecimiento Intrauterino			0.04	-	-
SI	4 (25%)	0 (0%)			
NO	12 (75%)	16 (100%)			
Características de productos			0.01	-	-
PAEG	1 (12.5%)	1 (100%)			
PEG	7 (87.5%)	0 (0%)			

[^]Datos mostrados en frecuencia y porcentaje. *Prueba Chi cuadrada. Sign P<0.05. PAEG: Peso Adecuado para Edad Gestacional; PEG: Pequeño para Edad Gestacional.

La siguiente figura muestra la frecuencia de casos que desarrollaron preeclampsia de acuerdo al grupo, siendo más prevalente los pacientes del grupo 1.

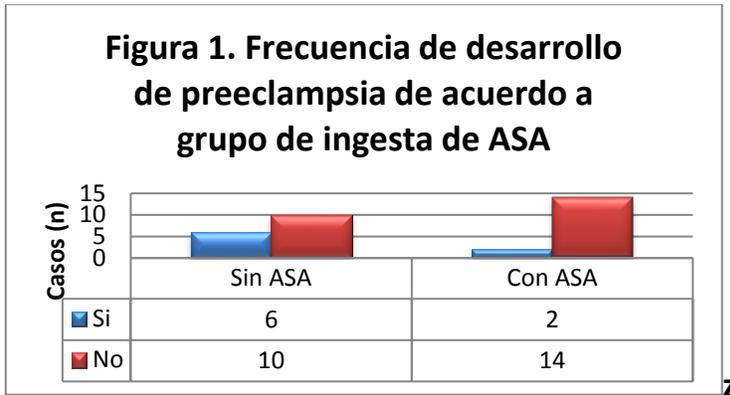
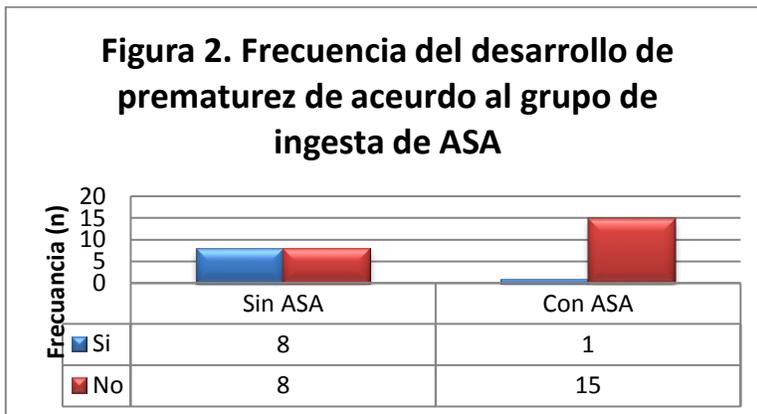
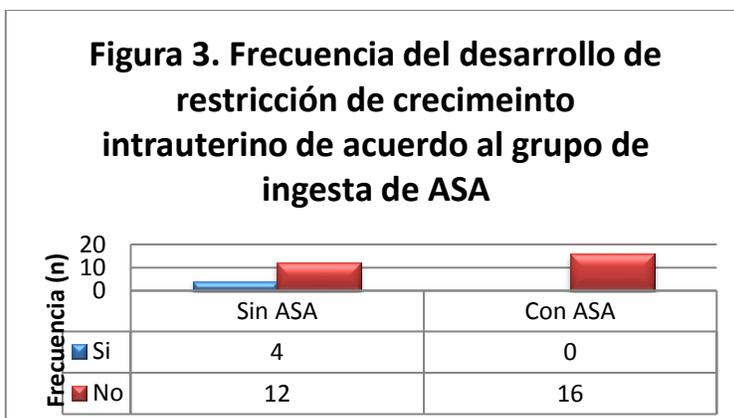


Figura que representa la prevalencia de prematuridad en relación al grupo de ingesta de ASA, se aprecia la mayor prevalencia en el grupo 1.



La restricción de crecimiento intrauterino es más evidente en el grupo 1 en comparación con el 2 que si ingirió ASA de acuerdo con la Figura 3.



La siguiente figura muestra que las pacientes que no tuvieron ingesta de ácido acetilsalicílico, los recién nacidos presentaron mayor incidencia de diagnóstico de pequeños para edad gestacional que las que si ingirieron ASA.



DISCUSIÓN

En base a los datos obtenidos de este estudio, se encontró que la mayoría de las pacientes incluidas se encuentra en un rango de edad de 25-28 años, tomando en cuenta que son pacientes sanas, sin comorbilidades asociadas, de las cuales un 12.5% corresponde a embarazos adolescentes y un 25% a embarazos con edad materna avanzada; la edad gestacional promedio para realizar el estudio se encuentra de 21-22.4 semanas de gestación, la mayoría con 1 o 2 gestas, correspondiendo a 37.5% cada una.

A la mitad de las pacientes del estudio se les administró ácido acetil salicílico por encontrarse con IP medio de arterias uterinas mayor al percentil 95, de acuerdo a esto, en comparación con el grupo control, que son aquellas pacientes a las cuales no se les dio manejo a pesar de encontrarse también con IP de uterinas mayor a percentil 95, tomando en cuenta que no se les dio tratamiento ya que la mayoría no lo aceptó, o por indicación médica, ya que la mayoría de los estudios señala la utilidad del tratamiento solo antes de las 16 semanas de gestación. Sin embargo, tenemos que en aquellas pacientes que pertenecen al grupo control, que son las que no recibieron tratamiento se encuentra una mayor incidencia en el número de cesáreas, hasta un 68.8%, contra un 50%, la principal indicación de cesárea fue de preeclampsia con criterios de severidad, la cual se observa hasta 5 veces más en el grupo control.

En cuanto a los resultados de los recién nacidos, la mayoría se encuentra con un peso en un rango de 2711 a 3193 grs; se encuentra una diferencia estadística significativa en el resultado del APGAR siendo este más bajo en el grupo que no recibió tratamiento, correspondiendo a un valor de 7 (18.8%) al minuto y 9 (75%) a los 5 minutos, en comparación con un 6.3% y un 100% de los casos en el grupo 2. Además de 7 veces más el número de prematuros (50% vs 6.3%), 4 veces más casos de RCIU (25% vs 0%) y 7 veces más casos de PEG (87.5% vs 0%), en los grupos 1 y 2 respectivamente.

Lo anterior traduce mejores resultados en los recién nacidos de madres en las que se dio manejo con ácido acetil salicílico.

En el estudio realizado solo se encontró una diferencia estadística significativa en cuanto a la calificación de APGAR, esto es, por el número de pacientes estudiadas, por lo que se debería ampliar el número de pacientes (muestra) para evitar este sesgo estadístico; por lo que se propone realizar un estudio a mayor escala para poder tener resultados con significancia estadística.

CONCLUSIONES

Este estudio contribuyó a determinar la efectividad del ácido acetil salicílico para disminuir la incidencia de preeclampsia, la cual se encontró como una de las principales indicaciones de cesárea; menor presentación en el número de prematuridad, restricción de crecimiento intrauterino y fetos pequeños para edad gestacional; además de mejorar los resultados en la calificación de APGAR.

Se muestran los beneficios del tratamiento con ácido acetil salicílico en el segundo trimestre y no solo en el primer trimestre como se reporta en la mayoría de la literatura, por lo que se deberían implementar medidas para realizar la medición de Doppler de arterias uterinas en esta edad gestacional a todas las pacientes que sean consideradas como de riesgo o no; además de implementar medidas de capacitación de médicos especializados en la realización del Doppler de arterias uterinas y con ello poder detectar a aquellas pacientes que pueden resultar beneficiadas con el tratamiento con ácido acetil salicílico.

REFERENCIAS

1. Guía de Práctica Clínica. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención. Catálogo maestro de GPC IMSS-020-08.CENETEC. 2017 1-57.
2. 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.
3. 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. *ObstetGynecol* 2002; 99: 159-167.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. Hipertension in pregnancy. 2013.
5. Figueras F. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36:86-98
6. Miller J, Turan S, Baschat AA. Fetal growth restriction. *Semin Perinatol* 2008;32:274-80
7. Marsál K. Intrauterine growth restriction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002 Apr; 14(2):127-35.
8. Greco E, Gupta R, Syngelaki A, Poon L and Nicolaides K. First-Trimester Screening for Spontaneous Preterm Delivery with Maternal Characteristics and Cervical Length. *Fetal Diagn Ther* 2012: 31:154-161.
9. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Brosens I. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblastic migration in early human pregnancy. *Placenta* 1983; 4:397-14.
10. Chun Lam, Kee-Hak Lim; S. Ananth Karumanchi. Circulating Angiogenic Factors in the Pathogenesis and prediction of Preeclampsia. *Hypertension.* 2005; 46: 1077.
11. Papageorghiou AT, Yu CKH, Cicero S, Bower S and Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *The Journal of maternal-fetal and neonatal medicine* 2002; 12:78-88.
12. Sargent IL, Borzychowski AM, Redman CW. Immunoregulation in normal pregnancy and pre- eclampsia: an overview. *Reprod Biomed Online.* 2006 Nov; 13(5):680-6.
13. Barker DJ. The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatr Suppl* 2004;93:26-33
14. Luo ZC, Xiao L, Nuyt AM. Mechanisms of developmental programming of the metabolic syndrome and related disorders. *World J Diabetes.* 2010 Jul 1; 1(3):89-98.
15. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330:565
16. Catov JM, Ness RB, Kip KE, Olsen J. Risk of early or severe pre-eclampsia related to pre- existing conditions. *Int J Epidemiol* 2007; 36:412-19.
17. Schisterman, et. al. Preconception low dose aspirin and time to pregnancy: findings from the effects of aspirin in gestation and reproduction randomized trial. *J. Clinic*

Endocrinol Metab. 2015 May. 100 (5): 1785-1791

18. Alcalá Lorente M, Navarro Rubio G. Prevención de la preeclampsia con aspirina. Prog Obstet Ginecol. 2015.
19. Campbell S, Griffin DR, Pearce JM. New Doppler technique for assessing utero-placental blood flow. Lancet 1983; 1:675-677.
20. Gómez, O., Figueras, F., Martínez, J. M., del Río, M., Palacio, M., Eixarch, E., Puerto, B., Coll, O., Cararach, V. and Vanrell, J. A. (2006), Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. Ultrasound Obstet Gynecol, 28: 802–808.
21. Kurdi W, Fayyad A, Thakur V, Harrington K. Delayed normalization of uterine artery Doppler waveforms is not a benign phenomenon. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 117: 20–23.

ANEXOS

Medición de Índice de Pulsatilidad de Arterias Uterinas por Doppler

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 cérvix/útero en el nivel del orificio interno. El Doppler de onda pulsada se coloca entonces sobre la arteria uterina con el volumen muestra ajustado a 2 mm con el fin de cubrir el vaso en su totalidad. Procurar que el ángulo de insonación sea inferior a 30°. Después se obtienen tres formas de onda similares consecutivas, el IP de la arteria uterina se mide tanto en la arteria uterina izquierda y derecha. El promedio de las dos mejores mediciones se utiliza para la determinación del riesgo. Los resultados de los estudios Doppler no están disponibles para los participantes del estudio o sus médicos con el fin de no influir en la gestión de los embarazos.

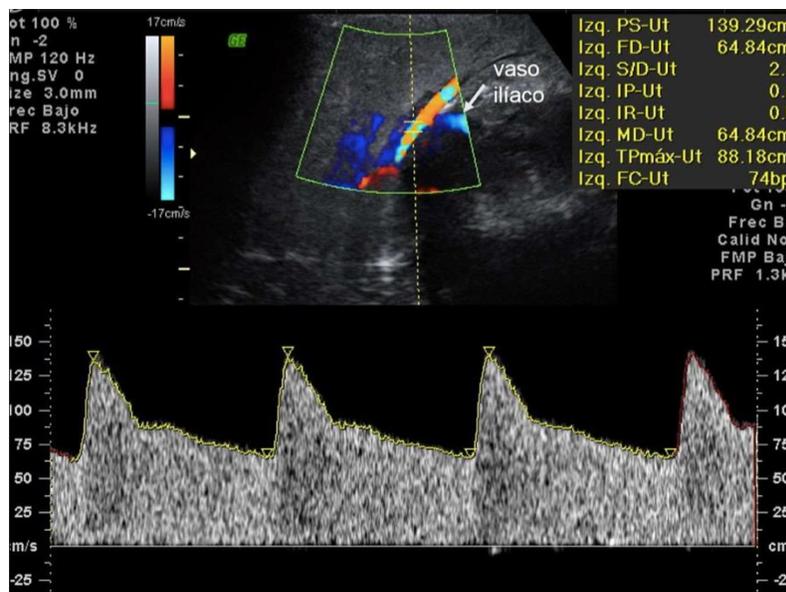


Figura 5: sitio de insonación de la arteria uterina izquierda, con flujo con IP normal.

EG	n	p 5	p 50	p 90	p 95
11	33	1,56	1,87	2,22	2,38
12	45	1,49	1,80	2,14	2,28
13	42	1,42	1,74	2,06	2,20
14	33	1,36	1,67	1,99	2,11
15	31	1,30	1,61	1,92	2,03
16	34	1,24	1,56	1,85	1,95
17	38	1,19	1,50	1,78	1,88
18	32	1,14	1,45	1,72	1,81
19	27	1,09	1,39	1,66	1,74
20	27	1,04	1,35	1,60	1,68
21	28	1,00	1,30	1,55	1,61
22	30	0,96	1,25	1,50	1,56
23	28	0,92	1,21	1,45	1,50
24	21	0,89	1,17	1,40	1,45
25	34	0,86	1,14	1,36	1,41
26	26	0,83	1,10	1,32	1,36
27	25	0,80	1,07	1,28	1,32
28	33	0,78	1,04	1,25	1,28
29	25	0,76	1,01	1,22	1,25
30	23	0,74	0,99	1,19	1,22
31	23	0,72	0,97	1,16	1,19
32	22	0,71	0,95	1,14	1,17
33	23	0,70	0,93	1,12	1,15
34	21	0,70	0,91	1,10	1,13
35	23	0,69	0,90	1,08	1,12
36	29	0,69	0,89	1,07	1,11
37	21	0,69	0,88	1,06	1,10
38	23	0,70	0,88	1,05	1,10
39	26	0,70	0,87	1,05	1,10
40	28	0,71	0,87	1,05	1,11
41	23	0,73	0,87	1,05	1,11

Figura 6: valores de referencia normales del IP medio arterias uterinas por edad gestacional