



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

V A L O R D E L A F L U J O M E T R Í A D O P P L E R
D E L A A R T E R I A U T E R I N A C O M O
P R E D I C T O R Ú N I C O D E P R E E C L A M P S I A
E N P A C I E N T E S C O N F A C T O R E S D E
R I E S G O .

T E S I S Q U E P R E S E N T A P A R A O B T E N E R E L T Í T U L O D E
E S P E C I A L I S T A E N G I N E C O L O G Í A Y O B S T E T R I C I A

D R A . P E R L A C A T A L I N A P I C A Z O M A R T Í N E Z

T U T O R D E T E S I S

D R . M A R C O S J E S Ú S H E R N Á N D E Z F I E R R O

M E X I C O D F . 2 0 1 0



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.

D r . L u i s D e l g a d o R e y e s
J e f e d e E n s e ñ a n z a e I n v e s t i g a c i ó n

D r . J e s ú s S á n c h e z C o n t r e r a s
P r o f e s o r T i t u l a r C u r s o U n i v e r s i t a r i o d e P o s g r a d o

D r . M a r c o s J e s ú s H e r n á n d e z F i e r r o
T u t o r d e T e s i s

A G R A D E C I M I E N T O S

El estudio realizado es dedicado sobre todas las cosas a Dios, el ser supremo que nos da la vida, por ser guía en mi caminar y por permitirme ser instrumento de bien y practicar mis conocimientos.

A mis Padres, quienes me inculcaron principios morales y humanistas que hoy rigen mi comportamiento, por brindarme tanto amor, por su sacrificio y abnegación y por su gran deseo en mi superación.

Al Hospital Juárez de México y a sus Profesores, quienes me brindaron el pan de la enseñanza

INDICE

| | | |
|-------|---|-----|
| I. | A N T E C E D E N T E S | 1 |
| II. | M A R C O T E O R I C O | 2 |
| III. | J U S T I F I C A C I O N | 5 6 |
| IV . | P L A N T E A M I E N T O D E L P R O B L E M A | 5 8 |
| V . | O B J E T I V O S | 5 9 |
| VI. | D I S E Ñ O M E T O D O L O G I C O | 6 0 |
| VII. | R E S U L T A D O S | 6 3 |
| VIII. | A N A L I S I S | 6 6 |
| IX . | C O N C L U S I O N E S | 6 8 |
| X . | A N E X O S | 7 0 |
| XI. | B I B L I O G R A F I A | 8 2 |

A N T E C E D E N T E S

La preeclampsia es un problema vigente de salud pública en nuestros días, dado que no ha disminuído su incidencia y representa una de las tres primeras causas de mortalidad materna en los países desarrollados y en vías de desarrollo. En México, representa 30% de los casos y es la primera causa de muerte materna. 1

En el año 2000, la Secretaría de Salud reportó 466 muertes maternas relacionadas a este trastorno, representando una mortalidad de 35.17%. 1 En su forma leve y severa, se estima en un 75% y 25% respectivamente en los Estados Unidos.

En el Hospital Juárez de México representa una de las principales causas de hospitalización, observando en los últimos 3 años una prevalencia aproximada del 10%, implicando además una de las principales causas de morbimortalidad tanto materna como fetal.

Uno de los principales objetivos del control prenatal consiste en identificar embarazos que presentan riesgo de desarrollar complicaciones vinculadas con un flujo útero placentario inadecuado, como las complicaciones hipertensivas del embarazo, la restricción del crecimiento intrauterino y el desprendimiento prematuro de placenta normoinserta. La detección precoz de estos trastornos puede conducir a un mejor resultado perinatal, a través de una vigilancia más estricta o mediante la implementación de medidas profilácticas como, por ejemplo, el empleo de aspirina en dosis bajas para la prevención de preeclampsia.

Actualmente, aunque se desconoce la etiología de la preeclampsia, se han logrado grandes avances en la comprensión de los procesos fisiopatológicos involucrados, tales como: aumento de la reactividad vascular periférica, contracción del volumen plasmático circulante y placentación defectuosa, por una anormal invasión trofoblástica de las arterias espirales maternas. La evaluación de éste último evento mediante el uso de la flujometría Doppler color, método confiable, no invasivo y accesible; de manera precoz al final del primero e inicios del segundo trimestre de gestación, ha sido materia de muchos estudios como predictor de preeclampsia.

Por lo anterior, consideramos es necesario se realice en nuestro Hospital una detección más temprana de las gestantes con factores de riesgo para desarrollar preeclampsia, a fin de disminuir los resultados perinatales adversos.

M A R C O T E Ó R I C O

INTRODUCCION

El suceso espontáneo de algún cuadro hipertensivo complica el 8 a 10% de los embarazos y contribuye de manera significativa con la morbilidad materna y perinatal en todo el mundo.

Los trastornos hipertensivos representan la complicación médica más frecuente durante el embarazo en varios países del mundo y es una causa principal de morbilidad materna y fetal y complican del 12 al 22% de los embarazos en nuestro país.⁵

La preeclampsia es una complicación del embarazo impredecible en su inicio y progresión, que a pesar de los avances logrados por la ciencia sigue teniendo efectos significativos en la morbilidad y mortalidad materno-fetal, predisponiendo a la gestante al desarrollo de complicaciones potencialmente letales, principalmente desprendimiento prematuro de placenta, coagulación intravascular diseminada, hemorragia cerebral, insuficiencia hepática, e insuficiencia renal aguda.⁵

La incidencia de preeclampsia es del 5%, aunque varía según los criterios diagnósticos utilizados, área geográfica, nivel socioeconómico, factores nutricionales, genéticos y otros que no permiten universalizar su epidemiología.

En México es la complicación más frecuente del embarazo, la incidencia es de 47.3 por cada 1 000 nacimientos y es además, la primera causa de ingreso de pacientes embarazadas a las unidades de terapia intensiva (debido a hemorragia masiva, para recibir soporte hemodinámico); según la Secretaría de Salud (2000) la mortalidad por complicaciones del embarazo ocupa el 15º lugar en la mortalidad hospitalaria en general¹. Además, la tasa de preeclampsia se ha incrementado 40% en el periodo entre 1990 y 1999, y constituye hasta 40% de los partos prematuros iatrogénicos.

La etiología de la preeclampsia permanece desconocida, la predicción carece de especificidad y la profilaxis es inútil; por esta razón es considerada por la OMS como "un problema prioritario de salud en el mundo" y nuestro país no es ajeno a esta circunstancia.

CLASIFICACION DE LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS

Es frecuente que se utilice el término preeclampsia para denominar a la hipertensión arterial presente durante el embarazo. Sin embargo, la preeclampsia está encuadrada dentro del grupo de trastornos hipertensivos que pueden afectar el embarazo, dentro de los cuales deben distinguirse las siguientes categorías.

Los desórdenes hipertensivos del embarazo se clasifican, entonces, en cuatro categorías, de acuerdo con las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial en el Embarazo de los Estados Unidos. 2

- Hipertensión arterial crónica
- Preeclampsia - eclampsia
- Preeclampsia sobreagregada en hipertensión crónica
- Hipertensión gestacional (hipertensión arterial transitoria o hipertensión crónica identificada en el tercer trimestre)

La HIPERTENSION ARTERIAL CRONICA se define como la presencia de niveles de presión arterial superiores a 140/90 mm Hg desde antes de las 20 semanas de embarazo. No se asocia con proteinuria ni daño orgánico y persiste luego del embarazo.

En más de un 90% de los casos, la hipertensión arterial crónica es un trastorno primario. En ocasiones puede ser secundaria a nefropatías, desórdenes endócrinos, coartación de aorta o empleo de anticonceptivos, entre otros. Un 20 a 25% de las mujeres con hipertensión arterial crónica desarrollará preeclampsia durante el embarazo. 2

La PREECLAMPSIA consiste en un incremento de la presión arterial acompañado de proteinuria, edema o ambos, que se manifiesta luego de la semana 20 de gestación. Sin embargo, la presencia de edema no es considerada actualmente un criterio determinante para diagnosticar el trastorno. 2

Se define como ECLAMPSIA a la aparición de convulsiones y/o coma provocadas por encefalopatía hipertensiva en una paciente preecláptica, cuando el cuadro no puede atribuirse a otras causas. Su incidencia es de, aproximadamente, 1 en cada 2000 partos. Las convulsiones, que constituyen el signo característico de la eclampsia, son precedidas por las manifestaciones de la preeclampsia, en un 20% éstas pueden producirse después del parto. En algunas pacientes el cuadro ecláptico puede estar constituido por "auras": dolor epigástrico, hiperirritabilidad e hiperreflexia. La proteinuria y los edemas son significativos y se presentan junto con varias formas de insuficiencia cardíaca y/o renal. 2

Además de la eclampsia, otro cuadro grave que puede complicar a la preeclampsia es el conocido como síndrome de HELLP (por las siglas en inglés correspondientes a *hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet*

count). Se plantea que el síndrome de HELLP es un componente multisistémico de los cuadros de preeclampsia severa y eclampsia, a pesar de que muchas pacientes con síndrome de HELLP pueden no presentar proteinuria ni hipertensión arterial.²

La fisiopatología de este síndrome está representada por la lesión endotelial. Desde el punto de vista clínico pueden apreciarse dolor epigástrico o en el hipocondrio derecho, náuseas, vómitos, sangrado de mucosas, petequias o equimosis. El síndrome de HELLP se asocia a un incremento en el riesgo de muerte materna, así como un riesgo aumentado de situaciones mórbidas como edema pulmonar, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada, *abruptio placentae*, insuficiencia o hemorragia hepática, síndrome de distrés respiratorio del adulto, sepsis y accidente cerebrovascular.

El único tratamiento efectivo para este cuadro es interrumpir la gestación.²

La tercer categoría corresponde a aquellas pacientes con HIPERTENSION ARTERIAL Y PREECLAMPSIA SOBREAgregada. Esta condición es responsable de un 15 a 30% de los trastornos hipertensivos de la gestación, y su diagnóstico se efectúa sobre la base del incremento de los valores tensionales (más de 30 mm Hg de presión sistólica o más de 15 mm Hg de presión diastólica) junto con la aparición de proteinuria y edema generalizado en una paciente portadora de hipertensión crónica previa. Se trata de la forma clínica que tiene peor pronóstico fetal. El diagnóstico de preeclampsia sobreagregada es particularmente difícil, sobre todo en mujeres que reciben tratamiento antihipertensivo, el cual puede enmascarar ascensos de la tensión arterial producidos en las primeras fases de la preeclampsia sobreagregada y que transcurren sin proteinuria evidente. Algunos elementos que pueden colaborar en el diagnóstico son el descenso del recuento plaquetario y el aumento progresivo de los niveles de ácido úrico; fundamentalmente, evidencias de afección de órganos blanco a causa de la hipertensión arterial crónica previa.²

La HIPERTENSION GESTACIONAL constituye la causa más frecuente de hipertensión arterial de aparición repentina en el embarazo. Un 6 a 17% de pacientes nulíparas sanas y un 2 a 4% de las embarazadas multíparas desarrollan este trastorno. Esta variedad incluye la hipertensión que se manifiesta de manera tardía en el embarazo y puede definirse como el surgimiento de niveles de tensión arterial superiores a 140/90 mm Hg en dos ocasiones, con una separación de al menos 6 horas. No comparte otras características con la preeclampsia, dado que en esta variedad no se producen proteinuria ni daños orgánicos. Algunas de estas pacientes pueden sufrir una hipertensión arterial crónica no diagnosticada debido a un descenso fisiológico de los niveles de presión arterial durante la gestación. Por otra parte, existe la posibilidad de que se produzca una progresión a la preeclampsia desde una hipertensión arterial gestacional.²

P R E E C L A M P S I A

La preeclampsia es un desorden multisistémico de causa desconocida que se presenta únicamente en los embarazos de la raza humana. Se caracteriza por una respuesta arterial anormal a la placentación, con un aumento de la resistencia vascular sistémica y de la agregación plaquetaria, activación del sistema de la coagulación y disfunción de las células endoteliales.⁴

Puede definírsela de manera más sencilla como la presencia de hipertensión arterial durante la segunda mitad del embarazo asociada con proteinuria y edema. Según las Normas de la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo, el diagnóstico de preeclampsia requiere la realización de dos determinaciones de tensión arterial registradas con al menos 4 horas de diferencia. Una de estas determinaciones, como mínimo, debe superar los 140/90 mm Hg en una paciente previamente normotensa. Además, debe registrarse proteinuria de 300 mg o más en 24 horas, o dos lecturas que muestren al menos 2+ en una tira de análisis de orina de sonda o chorro miccional medio, si no puede efectuarse una recolección de 24 horas.⁴

Dentro de los trastornos hipertensivos del embarazo, la preeclampsia/eclampsia constituye el grupo que provoca mayor interés entre los obstetras y otros facultativos vinculados con la medicina materno-fetal. Esto es así, seguramente, debido a su frecuencia y gravedad. La frecuencia varía entre el 2 y 7% en pacientes nulíparas sanas. En estas mujeres la enfermedad es generalmente leve y de inicio tardío, en tanto que conlleva un muy ligero aumento en el riesgo de resultado perinatal adverso. Por otra parte, la severidad de la enfermedad suele incrementarse considerablemente cuando se presenta en pacientes con embarazos múltiples, hipertensión arterial crónica, preeclampsia en embarazos anteriores, diabetes mellitus previa al embarazo y trombofilias.⁵

- Factores de Riesgo

Sin lugar a dudas, existe un grupo de pacientes embarazadas que presenta un riesgo aumentado de padecer preeclampsia.

Desde hace mucho tiempo, las investigaciones han hecho eje en la búsqueda de diferentes factores que puedan aumentar la posibilidad de desarrollar la enfermedad. Hasta la fecha se ha identificado un número importante de factores de riesgo, muchos de los cuales han evidenciado una fuerte asociación con la posibilidad de desarrollar preeclampsia.⁵

La identificación de estos factores es importante en función de poder seleccionar a aquellas pacientes en las que puede ser más conveniente la aplicación de un método auxiliar de tamizaje. A continuación se detallan los factores de riesgo más importantes vinculados con la preeclampsia.

- **Edad:** la preeclampsia es más común en ambos extremos de la edad fértil. Esto es, en embarazadas menores de 18 años y mayores de 35 años. Sin embargo, el riesgo es superior en mujeres menores de 20 años. El aumento en la frecuencia de hipertensión crónica puede explicar la incidencia aumentada de preeclampsia en embarazadas añosas. Por su parte, en las pacientes menores de 20 años es posible que el factor de riesgo real esté constituido por la escasa exposición previa al espermato paterno.
- **Escasa exposición al espermato paterno:** el riesgo de preeclampsia aumenta en aquellas pacientes que han tenido escaso contacto con el semen de la misma pareja antes de la concepción. El antecedente de un aborto o de un embarazo normal con la misma pareja se asocia con un riesgo reducido de preeclampsia. No obstante, este riesgo desaparece con el cambio de pareja.
- **Primipaternidad:** las madres que conciben un hijo de un padre que tuvo otra pareja que desarrolló preeclampsia poseen un riesgo mayor de desarrollar preeclampsia, más allá de que la hayan padecido o no previamente.
- **Infertilidad:** especialmente cuando está mediada por un síndrome de ovario poliquístico, o el antecedente de abortos recurrentes se asocian con riesgo aumentado de preeclampsia. Los embarazos concebidos mediante técnicas de reproducción asistida - como inseminación con semen de donante, ovodonación y donación de embriones - tienen un riesgo aumentado de desarrollar preeclampsia. Este grupo incluye muchas pacientes que presentaran factores de riesgo conocidos, como edad avanzada, obesidad y síndrome de ovarios poliquísticos. Además, el empleo de gametos donados puede afectar la interacción inmunológica materno-fetal. Finalmente, cabe destacar que muchas de estas mujeres concebirán embarazos múltiples.
- **Raza:** la preeclampsia tiene una prevalencia superior en las mujeres de raza negra, posiblemente debido a que experimentan una mayor ocurrencia de hipertensión arterial crónica.
- **Primigravidez:** las pacientes primigrávidas son 6 a 8 veces más susceptibles que las multiparas.
- **Hipertensión arterial preexistente.**
- **Diabetes mellitus (tipo 1 ó 2):** sobre todo con microvasculopatía.
- **Nefropatías preexistentes.**
- **Enfermedades del tejido conectivo.**

- Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos: la presencia del factor inhibidor lúpico aumenta la incidencia de abortos en el primer trimestre, así como de preeclampsia/eclampsia al término de la gestación.
- Trombofilias: entre ellas, puede mencionarse la deficiencia de proteína S o factor V de Leyden.
- Vasculopatías.
- Obesidad: es un riesgo bien determinado de preeclampsia. Se expresa, fundamentalmente, a través de un aumento del índice de masa corporal. La obesidad está muy vinculada con la insulinorresistencia, factor de riesgo bien reconocido para preeclampsia.
- Antecedentes familiares de preeclampsia o eclampsia (familiares de primer grado): la frecuencia de preeclampsia en madres, hijas, hermanas o nietas es 2 a 5 veces mayor que en suegras, nueras o en la población control.
- Gestación múltiple: el embarazo gemelar incrementa cinco veces el riesgo.
- Hidrops fetal: aumenta diez veces el riesgo de padecer preeclampsia.
- Enfermedad trofoblástica: la existencia de una mola hidatiforme incrementa el riesgo diez veces.
- Triploidías.
- Cuadros infecciosos o inflamatorios: diversas infecciones y cuadros inflamatorios, como la artritis reumatoide, pueden predisponer a la preeclampsia. Estudios recientes indican que diferentes infecciones maternas (tracto urinario, enfermedad periodontal, Chlamydia y citomegalovirus) se encuentra asociadas con preeclampsia.

Tabla 1. Factores de riesgo para desarrollo de preeclampsia.

- Edad
- Escasa exposición al semen paterno
- Infertilidad
- Raza
- Primigravidez
- Hipertensión arterial preexistente
- Diabetes mellitus
- Nefropatías preexistentes
- Enfermedades del tejido conectivo
- Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
- Trombofilias
- Vasculopatías
- Obesidad
- Antecedentes familiares
- Antecedentes personales
- Gestación múltiple
- Hidrops fetal
- Enfermedad trofoblástica
- Triploidías
- Cuadros infecciosos o inflamatorios

- Diagnóstico

De modo sencillo y concreto puede afirmarse que una paciente embarazada que presenta cifras de tensión arterial sistólica iguales o superiores a 140 mm Hg o diastólicas iguales o superiores a 90 mm Hg, así como proteinuria de 300 mg o más en 24 horas, tiene preeclampsia. Las cifras tensionales elevadas deben ser registradas al menos 2 veces, con un intervalo mínimo de 4 horas entre ambos registros. La manifestación del cuadro debe producirse luego de las 20 semanas en pacientes previamente normotensas. La presencia de edema y el incremento de la presión arterial en 30 mm Hg para el registro sistólico y de 15 mm Hg ya no son criterios necesarios para el diagnóstico.³

De cualquier forma, el edema puede estar presente, y se lo evidencia clínicamente o mediante un rápido incremento de peso, aun sin evidencia clínica de edema. La hipertensión se considera severa si las cifras de presión arterial se elevan de manera sostenida y alcanzan los 160 mm Hg ó 110 mm Hg de presión arterial diastólica.

Ante la ausencia de proteinuria debe considerarse también el diagnóstico de preeclampsia si existen síntomas neurológicos persistentes, dolor abdominal

epigástrico en el hipocondrio derecho con náuseas y vómitos, o con trombocitopenia y niveles anormales de enzimas hepáticas.

La preeclampsia se considera severa si se asocia hipertensión con proteinuria grave (5 g o más en 24 horas), o si se constata un compromiso multiparenquimatoso, como edema pulmonar, convulsiones, oliguria (menor de 500 mL por día), trombocitopenia (menor de 100 000 por microlitro), niveles anormales de enzimas hepáticas asociados con dolor abdominal persistente en epigastrio o hipocondrio derecho o síntomas neurológicos persistentes y graves (por ejemplo, cefalea, visión borrosa, ceguera y/o alteración del sensorio).³

Además, la hipertensión arterial y/o la proteinuria pueden estar ausentes en un 10 a 15% de las pacientes que desarrollan hemólisis, aumento de enzimas hepáticas o plaquetopenia (síndrome de HELLP), y en casi un 40% de la pacientes que desarrollan eclampsia.

- Cuadro Clínico

En primer término, debe tenerse en cuenta que la preeclampsia puede manifestarse clínicamente como un síndrome materno (hipertensión y proteinuria con o sin compromiso multisistémico) o como un síndrome fetal (restricción de crecimiento intrauterino, oligoamnios e hipoxia), o bien como ambos. Además, existe una clara diferencia entre la preeclampsia de manifestación más tardía y habitualmente sin compromiso fetal y aquella de comienzo más precoz, que se asocia con restricción del crecimiento intrauterino y parto prematuro.⁴

La preeclampsia se desarrolla típicamente después de la semana 20 y puede presentar un amplio espectro de signos y síntomas clínicos. Debe distinguirse entre formas leves y graves de preeclampsia.

La preeclampsia leve se caracteriza por la presencia de hipertensión arterial leve sin signos de daño de órganos, salvo por la aparición de proteinuria mínima. En el otro extremo del espectro se encuentra la preeclampsia severa, que se caracteriza por presentar hipertensión arterial marcada, proteinuria significativa y evidencia de daño parenquimatoso por vasoconstricción sistémica. Entre sus signos y síntomas pueden mencionarse: cefalea, trastornos visuales, disnea, taquicardia, taquipnea, confusión, náuseas, vómitos, dolor abdominal, disfunción hepática con hiperbilirrubinemia, proteinuria, oliguria, edema generalizado, edema pulmonar, encefalopatía hipertensiva, hiperreflexia, clonus, hemorragia intracraneana, accidente cerebrovascular, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y restricción de crecimiento intrauterino. La preeclampsia, en especial si no es diagnosticada correctamente, puede progresar al cuadro conocido como síndrome de HELLP que incluye el desarrollo de hemólisis (anemia hemolítica microangiopática), niveles aumentados de enzimas hepáticas (daño hepatocelular) y plaquetopenia, y/o a una eclampsia. El síndrome de HELLP se presenta en un 5 a 10% de las pacientes con síntomas de preeclampsia.⁴

Finalmente, la complicación más seria de la hipertensión inducida por el embarazo es la eclampsia, en la cual la preeclampsia se complica con la presencia de convulsiones o coma. Las convulsiones y demás signos neurológicos (cefalea, visión borrosa, alteración del sensorio, etc.) presentes en la eclampsia son atribuibles a una encefalopatía hipertensiva. La complicación más temida es la hemorragia intracraneana. La eclampsia es causa de muerte materna en aproximadamente un 10 a 40% de los casos, y su único tratamiento es la finalización del embarazo.⁴

El parto pretérmino y sus complicaciones contribuyen a que la enfermedad se asocie con una mortalidad perinatal del 13 al 30%. Los infartos placentarios, *abruptio placentae*, y la restricción de crecimiento intrauterino contribuyen también con el incremento de la mortalidad fetal.⁶

Tabla 2. Principales características clínicas de la preeclampsia.

| |
|--|
| Preeclampsia Leve |
| Hipertensión arterial: 140/90 mm Hg o mayor |
| Proteinuria: 300 mg o mayor |
| Preeclampsia Severa |
| Hipertensión arterial: 160/110 mm Hg o mayor |
| Proteinuria: 5 g/día o mayor |
| Oliguria: menos de 500 mL por día |
| Trombocitopenia: menos de 100 000 por microlitro |
| Edema generalizado |
| Edema pulmonar |
| Signos y síntomas neurológicos |
| Eclampsia |
| Cefalea |
| Convulsiones |
| Visión borrosa |
| Alteración del sensorio |
| Hemorragia intracraneana |
| Síndrome de HELLP |
| Dolor abdominal |
| Náuseas |
| Vómitos |
| Anemia hemolítica |
| Disfunción hepática (aumento de enzimas) |
| Trombocitopenia |
| Síndrome fetal |
| Restricción de crecimiento intrauterino |

H ipoxia

P arto p rem aturo

D esprendim iento p rem aturo de placenta norm oinserta

- Fisiopatología de la Preeclampsia

Es posible que un aspecto del interés que genera esta entidad esté relacionado con el desconocimiento de su etiología y su compleja fisiopatología. Sin embargo, las continuas investigaciones en este campo permiten contar actualmente con algunos conocimientos que orientan hacia una dirección más acertada respecto de la comprensión de la preeclampsia. Sin lugar a dudas, existen aún numerosas controversias.²⁸

La preeclampsia puede ser considerada un trastorno cuya patogenia puede diferir en pacientes nulíparas o en pacientes con enfermedad vascular o preeclampsia previa, diabetes mellitus o embarazo múltiple. Además, la fisiopatología de la preeclampsia de inicio precoz (antes de las 34 semanas) puede ser también diferente de la de aquella que se presenta tardíamente, al término de la gestación o durante el puerperio.

Definitivamente, en la génesis de la preeclampsia interviene la placenta, o tal vez la respuesta materna a la placentación. En la actualidad se ha establecido con mayor claridad que la placentación defectuosa no constituye en gran medida la causa de la preeclampsia, sino es más bien un factor predisponente de gran peso. Si la isquemia placentaria fuese la única causa de la preeclampsia, debería esperarse un grado importante de concordancia entre el fenotipo fetal y materno de la enfermedad. Sin embargo, no es inusual observar fetos sanos en madres con formas importantes de preeclampsia, así como cuadros de restricción de crecimiento intrauterino grave en madres sin patología.³⁴

Con relación a la etiología de la preeclampsia, múltiples estudios han postulado gran cantidad de teorías, las cuales, últimamente, en su mayoría confluyen en presentar la disfunción endotelial como vía común fisiopatológica.³⁴

A continuación se mencionan en breve los posibles mecanismos de las principales teorías, aunque se hará énfasis a aquellos relacionados con una invasión anormal trofoblástica:

Se sabe que la migración trofoblástica hacia la capa íntima de las arterias espirales de la decidua y el miometrio con el reemplazo del tejido musculoelástico de la pared vascular es un acontecimiento esencial para el desarrollo normal de la placenta. Por otra parte, existen sobradas evidencias acerca de que las **anormalidades de la placentación humana** están asociadas con desórdenes únicos para la especie, como la preeclampsia y mola hidatiforme, o muy poco frecuentes en otras especies, como el aborto. En lo que concierne a la preeclampsia, en las pacientes que padecen la

enfermedad se observa una inadecuada modificación fisiológica de las arterias espirales en su porción miométrial.³⁴

Existen evidencias que proponen un **conflicto inmunológico** en el que intervienen los padres y el feto, y que tendría vital importancia en el origen de la preeclampsia. La presencia de semen en el tracto genital femenino desencadena una proliferación de eventos que semejan una reacción inflamatoria, en tanto que se ha demostrado que la exposición al espermatozoide produce una aloinmunización de la mucosa. La explicación más aceptable a la elevada incidencia de preeclampsia en adolescentes sería, entonces, una exposición limitada al semen. Según esta teoría, una inadecuada adaptación inmunológica entre los padres podría determinar una inconveniente invasión trofoblástica.³⁴

Puede asumirse también que al menos una parte de la fisiopatología de la preeclampsia está vinculada con una **disfunción endotelial** que aumenta la sensibilidad a agentes vasoconstrictores y produce vasoespasmo. Desde hace tiempo se postula que la preeclampsia se asocia con un déficit relativo en la producción vascular de prostaciclina (vasodilatador) y una producción aumentada de tromboxano (prostaglandina vasoconstrictora secretada por plaquetas agregadas). De este modo, en la preeclampsia existe una disfunción endotelial o una inadecuada activación del endotelio que determinan la presencia de fenómenos estrechamente vinculados con su génesis, entre los cuales pueden mencionarse:²⁸

- Aumento de la permeabilidad endotelial.
- Incremento de la agregación plaquetaria.
- Inadecuada activación del sistema renina-angiotensina.
- Aumento de la sensibilidad vascular a la angiotensina II y norepinefrina, con la consecuente vasoconstricción e hipertensión arterial.
- Disminución en la producción de prostaglandinas vasodilatadoras, en especial prostaciclina y óxido nítrico.
- Aumento de la relación tromboxano A₂/prostaciclina, que puede causar una reducción más marcada del flujo útero placentario y determinar trombosis de las arterias espirales e infarto placentario.

Es muy probable que la disfunción endotelial esté mediada por la producción elevada del receptor sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase) antagonista de los factores de crecimiento endotelial (VEGF-1) y placentario (PlGF), necesarios para el normal crecimiento y desarrollo vascular de la placenta.⁴³ Este receptor sería producido por la placenta en respuesta a la hipoxia y, al unirse con los factores de crecimiento, provoca su inactivación. Experimentos en animales que demuestran que la administración de sFlt-1 a ratas embarazadas resulta en la manifestación de hipertensión y proteinuria, refuerzan la hipótesis de probabilidad de que la disminución de la actividad circulante de los factores VEGF1 y PlGF represente un factor determinante en la aparición de disfunción endotelial.³⁴

Por último, existen actualmente evidencias de que el **estrés oxidativo** de la placenta desempeña un rol predominante en la patogénesis de la preeclampsia, a pesar de que el mecanismo preciso continúa siendo poco claro. Se postula que la reintroducción de oxígeno luego de un período de hipoxia causa una vertiginosa producción de radicales libres con evidencias de estrés oxidativo. La causa del estrés oxidativo no se conoce con precisión, pero se acepta con amplitud que éste es secundario a hipoxia placentaria dependiente de una defectuosa invasión trofoblástica.²⁸

La **invasión trofoblástica inadecuada** determina que las arterias espirales no alcancen a tener un calibre aumentado en la porción muscular. Es muy probable que la imposibilidad de adquisición de un mayor calibre por parte de estas arterias no tenga un impacto mayor en el volumen de flujo del espacio intervelloso y en la concentración de oxígeno, ya que esas porciones de las arterias no son muy limitantes de flujo. Sin embargo, la conversión incompleta de las arterias espirales puede resultar en la permanencia de tejido muscular en ellas, lo cual origina persistencia de un mayor grado de vasorreactividad y, por ende, un aumento del flujo intermitente por contracción periódica de las mismas. Puede afirmarse, entonces, que en los embarazos normales la invasión trofoblástica es completa y las arterias espirales se convierten en forma total. Cuando la invasión trofoblástica se produce de manera incompleta, los vasos pueden retener parte de su reactividad. Esto puede determinar un grado mayor de perfusión intermitente del espacio intervelloso con estrés oxidativo de la placenta y predisposición a una preeclampsia materna. Se ha observado adicionalmente que el estrés oxidativo exagera la apoptosis de la placenta, y se estima que los radicales libres podrían lesionar el endotelio vascular de la madre y producir, de este modo, la disfunción endotelial.³⁴

Actualmente a pesar de no ser aceptado, por todos los autores, la preeclampsia puede ser considerada, entonces, una enfermedad que presenta dos estadios claramente delimitados, el de alteración de la perfusión placentaria y el de disfunción endotelial o síndrome materno.

El primer estadio está determinado por la disminución de la perfusión útero placentaria debido a la inadecuada remodelación de las arterias espirales. En esta etapa estarían involucrados fenómenos inmunológicos y el estrés oxidativo. La apoptosis placentaria podría ser el canal final de estos mecanismos, dado que las placentas de pacientes con preeclampsia muestran un grado mayor de apoptosis que las de pacientes controles.

El segundo estadio corresponde a la enfermedad materna y también al eventual compromiso del feto. Para que el déficit de perfusión útero placentaria resulte en la manifestación de la preeclampsia se requiere la interacción de factores maternos que pueden ser de origen genético, higiénico-nutricionales y ambientales.³⁴

El modelo de interacción materno-feto-placentario propone que la contribución de los diferentes factores puede variar en proporción, por lo que una paciente con muchos factores predisponentes puede desarrollar la enfermedad aún cuando la reducción en la perfusión placentaria no sea muy acentuada, y viceversa.

Con respecto de cómo se interrelacionan estos dos estadios- es decir, cuál es el mecanismo mediante el que la hipoperfusión placentaria determina la aparición de la preeclampsia- las líneas de investigación actuales asignan capital importancia al receptor de los factores de crecimiento vascular y placentario y a la presencia de estrés oxidativo.⁴³

Debe tenerse en cuenta también que ambas etapas sólo se vinculan en determinadas pacientes. Dicho de otro modo: la manifestación de una perfusión placentaria menor no siempre se traduce en un cuadro de preeclampsia. Para que ello ocurra es necesario que actúen otros factores predisponentes.

Puede concluirse entonces que existen dos factores importantes dentro de la fisiopatología de la preeclampsia. En primer lugar, la evidencia de una disfunción endotelial responsable de la mayoría de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, como hipertensión, disfunción multiorgánica (sistema nervioso central, hígado, pulmón, riñón y sistema hematológico), extravasación capilar (ganancia de peso, edema no postural, edema pulmonar, y/o hemoconcentración), afección placentaria (restricción de crecimiento intrauterino, oligohidramnios, hipoxia). En segundo término, existen también evidencias incontestables acerca de la inadecuada invasión trofoblástica que se presenta en la preeclampsia.³⁴

No obstante, quedan aún muchos interrogantes por despejar; por ejemplo, precisar si la invasión trofoblástica defectuosa es causa o consecuencia de la disfunción vascular; cuál es el rol preciso de los mecanismos inmunológicos en la placentación y en la regulación de los factores de crecimiento vinculados con la normal función endotelial, y la forma de acción y el grado de importancia del estrés oxidativo en la génesis de la preeclampsia.

De cualquier forma, los elementos planteados son útiles para fundamentar algunas acciones en el tamizaje y la profilaxis de la enfermedad.³⁷

Así, el esquema fisiopatológico clásico comprende:

- un defecto de invasión trofoblástica que se caracteriza por una disminución de flujo sanguíneo materno hacia la placenta;
- una hipoxia placentaria y un estrés oxidante que induce una disfunción generalizada del sincitio trofoblasto;
- una disfunción del endotelio materno en relación con diversas sustancias liberadas por la placenta en la circulación materna (radicales libres, lípidos oxidados, citocinas, receptor 1 del factor de crecimiento del endotelio vascular (sVEGFR-1) y que provocan las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

- Defecto de invasión trofoblástica .

En la preeclampsia, la invasión trofoblástica está alterada: la invasión intersticial uterina de los trofoblastos extravellosos está relativamente conservada, pero la invasión endo y perivascular de las arterias uterinas está muy disminuída. En este sentido, Meekins³⁹ muestra que, en caso de preeclampsia, la invasión de las arterias deciduales por los citotrofoblastos extravellosos disminuye un 56%, y que la invasión de las arterias miometriales pasa del 76 al 18%. A este defecto de invasión de las arterias maternas se añade un defecto de su remodelación por los citotrofoblastos extravellosos. Las células endoteliales no son sustituidas por los trofoblastos y la capa de células musculares lisas no se modifica. De este modo, en la preeclampsia, las arterias uterinas tienen un diámetro menor y conservan su potencial vasoconstrictor, que a su vez es la causa de la hipoxia placentaria. El estudio de los factores responsables del defecto de invasión trofoblástica es difícil, ya que la preeclampsia se diagnostica después del proceso natural de invasión trofoblástica. Por consiguiente, las anomalías observadas en la preeclampsia no permiten establecer si son la causa o la consecuencia de este síndrome.

- Disfunción placentaria responsable de la liberación a la circulación materna de diversas sustancias .

La disminución de la perfusión placentaria, secundaria a una remodelación vascular uterina deficiente, genera una disfunción placentaria progresiva, cuya causa no se conoce bien y es motivo de controversia. Se suele admitir que se trata de una hipoxia placentaria, pero en la actualidad no existe una prueba directa que apoye esta hipótesis. Sin embargo, existen elementos indirectos a favor de la hipoxia placentaria en caso de preeclampsia, como el aumento del índice mitótico, el incremento del grosor del sincitio y la elevación de los marcadores moleculares de hipoxia como el HIF-1 α .⁴⁰

Por otra parte, la placenta de los embarazos complicados con preeclampsia presenta marcadores de estrés oxidativo. Este estrés oxidativo placentario sería en parte responsable de las modificaciones fisiopatológicas relacionadas con la preeclampsia. Así, es responsable de un aumento de la apoptosis placentaria y de la liberación a la circulación materna de detritos placentarios apoptóticos. Estos detritos activarían mucho más la respuesta inflamatoria e intervendrían en la activación endotelial, característica de la preeclampsia.

Otras sustancias liberadas por la placenta a la circulación materna parecen desempeñar un papel esencial en la fisiopatología de la preeclampsia, como sucede con el receptor soluble del VEGF (sVEGFR-1) que se fija al VEGF y

al PIGF circulantes. El resultado es una reducción de los factores de supervivencia endotelial, lo que origina la preeclampsia.⁴⁰

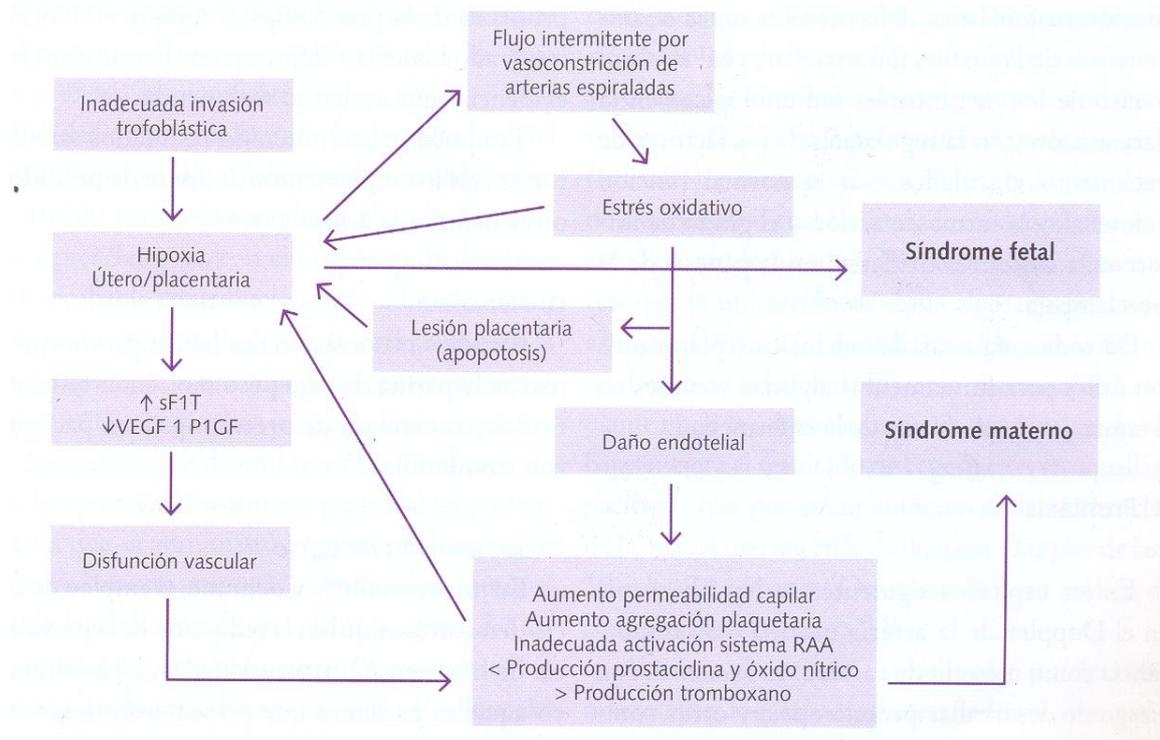
Por último, se debe señalar que el esquema propuesto no permite explicar el desarrollo de preeclampsia en pacientes con una vascularización uteroplacentaria normal, tal como sucede en las preeclampsias con "placentas grandes" (en caso de diabetes materna o de embarazos múltiples), en las preeclampsias del final del embarazo, a menudo asociadas a una superación del término, o incluso en las preeclampsias que se producen en un contexto infeccioso.

- Enfermedad endotelial materna.

En la preeclampsia, el endotelio vascular materno sufre modificaciones estructurales y funcionales que alteran la reactividad vascular a las sustancias vasomoduladoras y activan la cascada de coagulación.⁴¹

La disfunción endotelial se manifiesta por la elevada concentración de marcadores de la activación endotelial en la circulación o la orina maternas, como el factor de von Willebrand, la fibronectina celular, la trombosudulina, la endotelina, la molécula de adhesión celular al endotelio vascular (VECAM) y el aumento de la actividad de los factores de crecimiento. Los prostanoideos (prostaciclina PG I₂) están reducidos en las mujeres preeclámplicas, mientras que el tromboxano liberado por las plaquetas activadas, está aumentado. Los vasos de las mujeres preeclámplicas tienen una función endotelial vasodilatadora reducida. Además, el suero o el plasma de las mujeres preeclámplicas, probados in vitro, modifican la función endotelial. El embarazo normal se acompaña de una vasodilatación sistémica materna. Se observa un aumento progresivo de la actividad de la NO sintasa (NOS) endotelial (eNOS) y de la ciclooxigenasa, responsables de una mayor producción de NO, de prostaciclina (PG I₂) y del factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF). El NO y la PG I₂ aumentan respectivamente la producción de GMPc y de AMPc en la célula muscular lisa. El resultado es una disminución de la concentración intracelular de Ca y de la sensibilidad de los miofilamentos al Ca. Además, el EDFH abre los canales de K de las células musculares lisas e induce una hiperpolarización. Estas modificaciones son responsables de una relajación de las células musculares lisas y de una disminución de las resistencias vasculares periféricas y de la presión arterial. En la preeclampsia, las citocinas producidas por la placenta y vertidas por ésta a la circulación materna inhiben los factores mio-relajantes anteriormente descritos y aumentan la producción de los factores responsables de una contracción de las células musculares lisas, como las endotelinas (ET-1) y el tromboxano (TXA₂). Además, las citocinas liberadas por la placenta son capaces de activar el sistema renina-angiotensina II. El resultado es un aumento de las resistencias vasculares periféricas y una hipertensión arterial.⁴¹

Fisiopatología de la Preeclampsia.



- Predicción

Se debe considerar una prueba predictiva, como aquella que se realiza en pacientes asintomáticas, para definir qué miembros de un grupo desarrollarán posteriormente una enfermedad en particular. En el caso de la preeclampsia, se requiere de un conocimiento bien identificado de la causa de la misma y en este momento se desconoce o son múltiples.

En relación a la predicción, la mayoría de los investigadores han tratado de identificar marcadores tempranos que pronostiquen el inicio de la preeclampsia oportunamente, antes de que se presente clínicamente; éstos están basados en marcadores de alteraciones en la placentación defectuosa, disminución de la perfusión placentaria, disfunción endotelial y activación de la coagulación, particularmente.³⁷

Numerosas pruebas clínicas, biofísicas y bioquímicas, se han propuesto para la detección temprana de preeclampsia. Entre las pruebas que se han estudiado, se encuentran:

Componentes sistemáticos de la atención preparto en el segundo trimestre:

- Medición de la presión arterial

- Detección de la proteinuria
- Medición del peso
- Cuantificación de HGC

Detección temprana de la vasoconstricción:

- Inyección de angiotensina II en solución
- Prueba de cambio de decúbito
- Prueba de las mancuernas (ejercicio isométrico)
- Receptores plaquetarios de angiotensina II
- Respuesta del calcio plaquetario a la arginina vasopresina

Detección temprana de alteración de la función renal:

- Ácido úrico sérico
- Excreción urinaria de calcio
- Calicreína urinaria

Detección temprana de alteración hemodinámica:

- Gasto cardíaco

Detección de hipoperfusión o isquemia placentaria:

- Formas de ondas Doppler de arterias uterinas
- Fibronectina fetal en plasma o líquido amniótico

Detección de activación, rotura o lesión endotelial:

- Fibronectina plasmática (soluble, celular)
- Excreción urinaria de metabolitos de prostaciclina
- Moléculas de adhesión celular endoteliales en plasma

Detección de sistemas de coagulación o fibrinólisis activados:

- Antitrombina III plasmática
- Cifra de plaquetas
- Volumen plaquetario
- Activación plaquetaria (expresión del CD63)
- Antígeno o coagulante relacionado con el factor V III

Ninguna de las pruebas antes descritas, para escrutinio de preeclampsia, son de utilidad, de acuerdo a lo señalado por las evidencia clínicas actuales, ya que no existe una prueba predictiva que cumpla con los criterios establecidos para un prueba ideal; sin embargo dentro de las pruebas biofísicas, se han

desarrollado en los últimos años diversos estudios tendientes a investigar qué capacidad de predicción posee el Doppler de la arteria uterina, como prueba de tamizaje de complicaciones de la gestación, y en particular hipertensión inducida por el embarazo y restricción de crecimiento intrauterino. Los resultados son bastante polémicos.³⁴

Las diferencias en los resultados de los estudios Doppler en arterias uterinas pueden atribuirse al tipo de Doppler utilizado, al vaso examinado, a las distintas definiciones de forma de onda de velocidad de flujo anormal, las diferentes poblaciones estudiadas y a los diversos criterios utilizados para evaluar el resultado de la gestación.³⁸

Actualmente la evaluación mediante Doppler de las arterias uterinas se ha convertido en el método de elección para la detección de pacientes con riesgo elevado de padecer preeclampsia u otras complicaciones durante el embarazo. La posibilidad de estudiar muchos de los cambios que ocurren a nivel placentario mediante la evaluación de las arterias uterinas con Doppler fue reportada por primera vez por Campbell y col.²¹ Desde ese momento se ha acrecentado el interés por la investigación de las ondas de velocidad de flujo de las arterias uterinas mediante Doppler. Asimismo, han surgido numerosas innovaciones, como el sitio de registro, la metodología aplicada y la evaluación de su importancia en el rastreo de trastornos gestacionales, aun desde el primer trimestre del embarazo.²⁹

En la actualidad se ha avanzado notablemente en este aspecto, ya sea desde la optimización del campo de acción (momento, selección de pacientes, formas de preeclampsia) como, más recientemente, a partir de la incorporación de otros marcadores serológicos y el inicio del tamizaje desde el primer trimestre del embarazo.³³

EVALUACIÓN DE LAS ARTERIAS UTERINAS MEDIANTE DOPPLER

- Física e instrumentación del Doppler

El efecto Doppler fue descrito por Christian Andreas Doppler en 1842. Doppler estableció el principio del cambio de frecuencias en la transmisión del sonido cuando existen movimientos relativos entre la fuente emisora del sonido y el receptor.³²

Las primeras aplicaciones del efecto Doppler en ultrasonografía se iniciaron 100 años después, a fines de 1950, con el surgimiento de un instrumento de ultrasonido Doppler que tenía la capacidad de registrar los movimientos de las válvulas cardíacas.

La primera aplicación de la ultrasonografía Doppler en obstetricia se realizó en 1964, y consistió en la detección de los latidos cardíacos fetales.

Posteriormente, comenzó a aplicarse en la arteria umbilical, con los trabajos pioneros de Fitz-Gerald y Drumm, y de McCallum y col.³²

- Concepto

El efecto Doppler consiste en la variación de frecuencia que se manifiesta en la onda transmitida cuando existe un cambio relativo de posición entre la fuente de transmisión del sonido y el receptor.¹⁸

La variación de frecuencia producida se conoce como cambio de frecuencia Doppler o viraje de frecuencia Doppler. Por lo tanto:

$$FD = FT - FR$$

Donde FD es el cambio de frecuencia Doppler, FT es la frecuencia transmitida y FR es la frecuencia recibida.

Cuando la fuente de emisión del sonido y el observador se acercan, la frecuencia del sonido aumenta. Por el contrario, cuando la fuente emisora del sonido y el receptor se distancian, la frecuencia disminuye. El efecto Doppler se aplica a todas las formas de transmisión de ondas y es independiente de quién realice el movimiento.¹⁸

El efecto Doppler puede comprenderse mejor mediante el siguiente ejemplo: podemos imaginar un trompetista en un vehículo que se aproxima hacia una persona que escucha el sonido emitido. En esta aproximación se produce una compresión de la onda sonora que determina una disminución de la longitud de onda y, por lo tanto, un aumento de la frecuencia. En este caso, la frecuencia que recibe la persona que está escuchando (FR) es mayor que la frecuencia que ha sido emitida (FO). Por lo tanto, la diferencia entre la frecuencia recibida y la frecuencia emitida es mayor de 0 ($FR - FO = > 1$), y se producirá un viraje de frecuencia Doppler. Por otro lado, si la fuente emisora del sonido se moviliza en sentido opuesto respecto de la persona que escucha el sonido emitido, como puede advertirse, en movimiento en sentido contrario se produce una descompresión de la onda sonora que determina un aumento de la longitud de onda y, por lo tanto, una disminución de la frecuencia. En este caso, la frecuencia que recibe la persona que escucha (FR) es menor que la frecuencia que ha sido emitida (FO). La diferencia entre la frecuencia recibida y la frecuencia emitida es menor a 0 ($FR - FO = < 1$), se producirá, entonces, un viraje de frecuencia Doppler.³²

La utilidad del efecto Doppler reside en que el cambio en la frecuencia se encuentra relacionado con la velocidad del movimiento entre la fuente y el receptor; por lo tanto, puede ser utilizado para estimar velocidades.³²

El efecto Doppler aplicado a los sistemas de ultrasonido médico diagnóstico brinda la posibilidad de registrar el cambio de frecuencia que se produce cuando se insona un objeto en movimiento, que para el médico es habitualmente la sangre.

Puede establecerse que cuando un haz de ultrasonido impacta contra un objeto que se encuentra en movimiento, el eco retorna al transductor con una frecuencia modificada. Como ya se mencionó, a ese cambio de frecuencia se le denomina cambio de frecuencia Doppler.

El equipo de ultrasonido debe representar ese cambio de frecuencias que se ha originado, y puede hacerlo de diferentes maneras:

1) De manera audible, con un sonido de frecuencias variables que corresponde al cambio producido en las mismas.

2) De manera espectral, con trazos de diferente altura en función del tiempo, los cuales se incrementarán cuanto mayor sea el viraje de la frecuencia. Al mismo tiempo, el espectro se situará por encima o por debajo de la línea de base, según la diferencia de frecuencias sea mayor o menor de 0; esto es, según el objeto registrado se aproxime o se aleje del transductor.

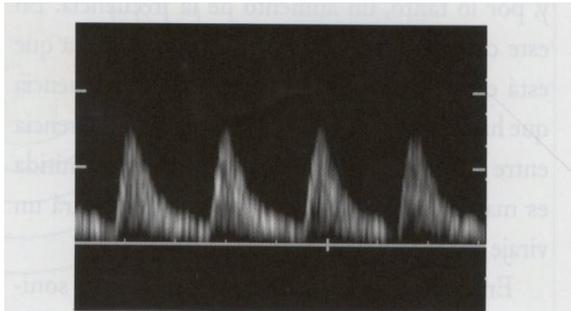


Figura 2.4 Representación espectral del viraje de frecuencias Doppler. Las porciones del espectro más alejadas de la línea de base representan los cambios de frecuencia más amplios.

3) Con codificación color, en la gama de los rojos si el movimiento se produce en sentido de aproximación, o en la de los azules si el objeto registrado se aleja del transductor. A su vez, los cambios de frecuencia mayores se codifican en tonos más claros.

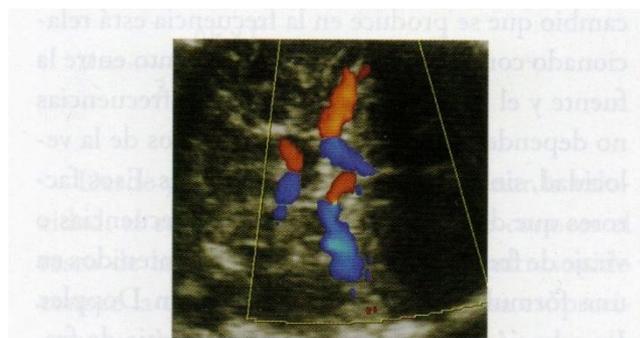
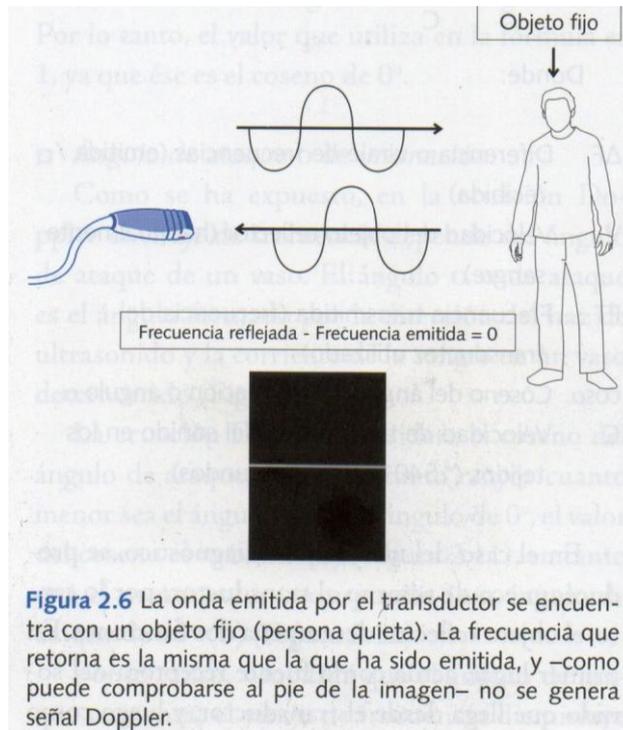
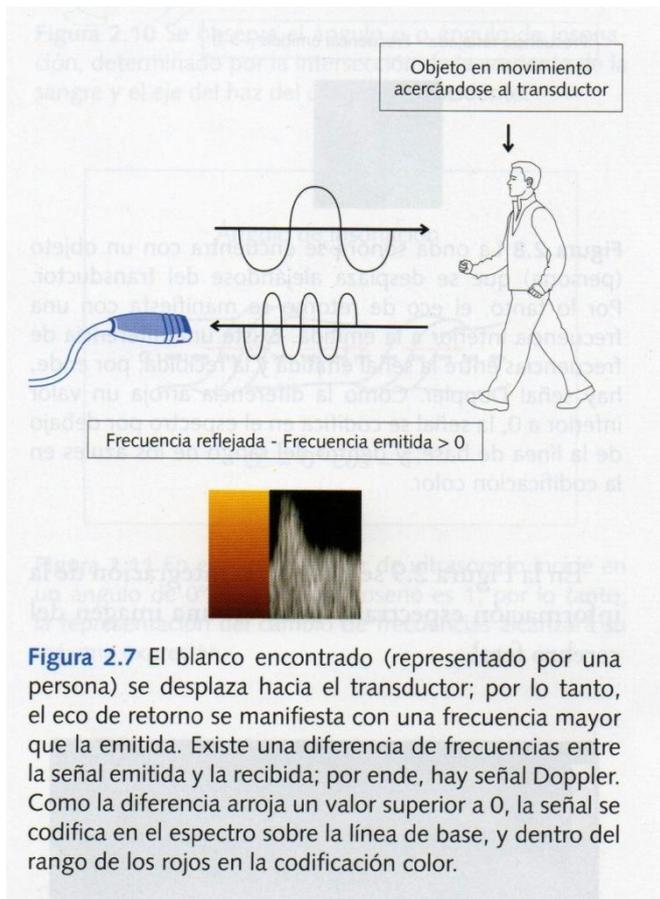


Figura 2.5 Codificación color. Se observa, en color rojo, un movimiento de la sangre en sentido de aproximación al transductor. Asimismo, se advierte el movimiento en sentido contrario en color azul.

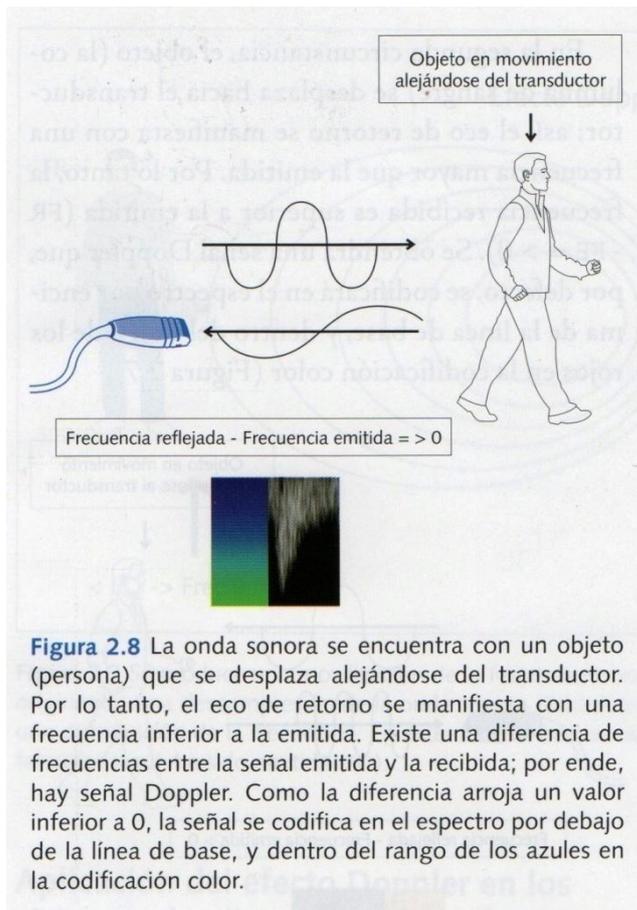
Pueden presentarse, entonces, tres circunstancias. La primera consiste en que el transductor que emite una determinada frecuencia de ultrasonido se encuentre con un objeto fijo. En este caso, la frecuencia que retorna es la misma que la que fue emitida, y por lo tanto no hay señal.



En la segunda circunstancia, el objeto (la columna de sangre) se desplaza hacia el transductor; así, el eco de retorno se manifiesta con una frecuencia mayor que la emitida. Por lo tanto, la frecuencia recibida es superior a la emitida ($F_R - F_E = > 0$). Se obtendrá una señal Doppler que, por defecto, se codificará en el espectro por encima de la línea de base, y dentro del rango de los rojos en la codificación color.



La última posibilidad es que la sangre se desplace alejándose del transductor. El eco retornará con una frecuencia inferior a la emitida. Por ende, la frecuencia recibida es menor que la emitida ($F_R - F_E = < 0$). Se producirá entonces una señal Doppler que, por defecto, se codificará en el espectro por debajo de la línea de base, y dentro del rango de los azules en la codificación color.



Se ha mencionado que la utilidad del efecto Doppler, y en consecuencia su aplicación en ultrasonografía diagnóstica, se sustenta en que el cambio que se produce en la frecuencia está relacionado con la velocidad del movimiento entre la fuente y el receptor. Pero el viraje de frecuencias no depende únicamente de los cambios de la velocidad, sino también de otros factores. Esos factores que determinan el cambio de frecuencias o viraje de frecuencia Doppler están contenidos en una fórmula conocida como ecuación Doppler.³²

La ecuación Doppler indica que el viraje de frecuencia que se produce es directamente proporcional a la velocidad del objeto en movimiento por la frecuencia de ultrasonido emitida y por el coseno del ángulo de insonación, e inversamente proporcional a la velocidad de transmisión del sonido en los tejidos.

Ecuación Doppler

$$\Delta F = 2 \times V \times FT \times \cos \alpha \quad \text{donde:}$$

ΔF diferencia o viraje de frecuencias (emitida/recibida)

V velocidad del objeto reflector (habitualmente sangre)

FT frecuencia transmitida (frecuencia del transductor utilizado)

$\cos \alpha$ coseno del ángulo de insonación

C velocidad de transmisión del sonido en los tejidos (1540 m /seg)

En el caso del ultrasonido diagnóstico, se produce un eco de retorno al transductor; por lo tanto, el objeto reflector desempeña dos funciones. En primer lugar, actúa como fuente receptora del sonido que llega desde el transductor; y luego como fuente emisora de sonido hacia el transductor. Por eso, en la ecuación Doppler figura el valor 2.

A partir de la ecuación Doppler puede calcularse la velocidad de la sangre (objeto reflector) del siguiente modo:

$$V = \frac{\Delta F \times C}{2 \times FT \times \cos \alpha}$$

Desde luego que para poder determinar la velocidad, el equipo de ultrasonido debe conocer el resto de las variables. El equipo de ultrasonido conoce la diferencia de frecuencia. Esa es, precisamente, la particularidad de un equipo dotado de modalidad Doppler: advertir el viraje de frecuencias. También conoce la frecuencia a la que está emitiendo el transductor desde el momento en que se selecciona alguno de ellos para trabajar. La velocidad de transmisión del sonido está incorporada al software del equipo, y es de 1540 m /s. Sólo le falta conocer una variable: el coseno del ángulo α o ángulo de ataque o de insonación. Por defecto, el software del equipo que realiza el cálculo de la velocidad asume que se está registrando la columna sanguínea en un ángulo de 0 grados. Por lo tanto, el valor que utiliza en la fórmula es 1, ya que éste es el coseno de 0 grados.³²

Como se ha expuesto, en la ecuación Doppler el viraje de frecuencia depende del ángulo de ataque de un vaso. El ángulo α o de ataque es el ángulo formado por la dirección del haz de ultrasonido y la corriente de la sangre en un vaso determinado.

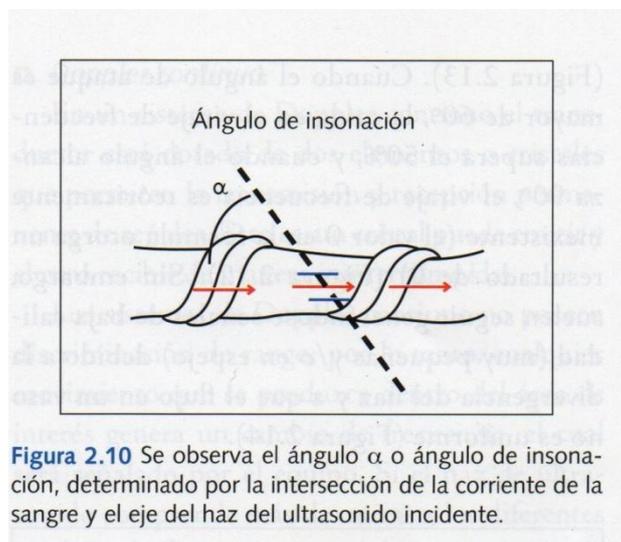


Figura 2.10 Se observa el ángulo α o ángulo de insonación, determinado por la intersección de la corriente de la sangre y el eje del haz del ultrasonido incidente.

La ecuación Doppler considera el coseno del ángulo de ataque, el cual es tanto mayor cuanto menor sea el ángulo. Para un ángulo de 0 grados, el valor del coseno es máximo (1), en tanto que el menor valor corresponde a un ángulo de ataque de 90 grado (0). Por lo tanto, a medida que el ángulo de ataque aumenta, el viraje de frecuencia disminuye. Cuando el ángulo de ataque es mayor de 60 grados, la caída en el viraje de frecuencias supera el 50%, y cuando el ángulo alcanza 90 grados, el viraje de frecuencia es teóricamente inexistente (el valor 0 en la fórmula otorga un resultado de 0). Cuanto más disminuye el ángulo de ataque, más aumenta el viraje de frecuencia Doppler. Así, el valor será máximo cuando éste sea de 0 grados; es decir, cuando el haz de ultrasonido se encuentre paralelo al vaso que se está evaluando.³²

En la práctica, la sensibilidad Doppler se ve seriamente comprometida en todos los casos en que el ángulo de ataque supera los 30 grados. Por lo tanto, éste suele ser el límite que se utiliza para el empleo clínico del Doppler en Obstetricia y otros campos.

- Variedades del sistema Doppler

Existen diferentes modos de generar y de procesar las frecuencias Doppler. Esos modos originan los distintos sistemas Doppler, que poseen utilidades clínicas específicas.³²

Doppler Continuo

En un sistema de Doppler continuo el transductor está dotado de dos elementos o cristales que permiten la transmisión y recepción permanente de señales. Esto es, un cristal puede emitir y el otro recibir de manera ininterrumpida.

Los sistemas Doppler continuo no poseen discriminación de rango; por lo tanto, cualquier movimiento que se produzca dentro del área de interés genera un cambio de frecuencia, el cual será señalado por el equipo. Si el haz de ultrasonido comprende más de un vaso, los diferentes cambios de frecuencia se combinan en una sola señal. La única posibilidad de distinguirlos, entonces, reside en que las señales provenientes de una localización más profunda se verán amortiguadas por la atenuación que se irá originando en la transmisión del sonido.

El ultrasonido Doppler continuo se utiliza con gran frecuencia en Obstetricia, a modo de sistema base para los detectores de latidos fetales, o en los sistemas de monitoreo electrónico de la frecuencia cardíaca fetal. También ha sido empleado en la detección de la forma de onda de velocidad de flujo de la arteria umbilical y de las arterias uterinas. En la actualidad, el uso de Doppler continuo para el estudio de los flujos materno-fetales es infrecuente.

Doppler Pulsado

En un sistema de Doppler pulsado actúa un solo cristal como emisor y receptor de pulsos de ultrasonido. Es decir, debe emitir y recibir de manera

alternativa. El Doppler pulsado, tanto en su variante espectral como en la de color, transmite las ondas de ultrasonido en pulsos.

La variabilidad de Doppler pulsado brinda la posibilidad de seleccionar el área de interés desde dónde recibir las diferencias de frecuencia. Esto es, es posible determinar el vaso y la porción del mismo que se desea explorar. El área seleccionada en el recorrido del haz de ultrasonido, de la cual se obtendrán las variaciones Doppler, se denomina volumen de muestra. Desde luego que este tipo de Doppler se utiliza en forma simultánea con el registro de la imagen en modo B, a fin de poder determinar el sitio de exploración deseado. Esta variedad de Doppler presenta una limitación: la distancia entre el transductor y el vaso a explorar.

Doppler Color

El mapa Doppler color codifica las diferencias de frecuencias obtenidas en color, a fin de proporcionar información hemodinámica cualitativa al operador. Este mapa se basa en una codificación color, en la cual cada píxel representa la diferencia de frecuencia media de un sitio determinado.

En primer lugar, el mapa de color indica la dirección del flujo respecto del transductor. En general, se codifica por defecto en rojo al flujo que se acerca al transductor, y en azul al flujo que se aleja del transductor.

Por su parte, la magnitud del viraje de frecuencia obtenido se codifica según el brillo. Los cambios de frecuencia mayores se expresan con más brillo, y los menores, con menos brillo.

El Doppler color es muy útil en la práctica, ya que permite identificar con mayor facilidad diferentes estructuras vasculares (por ejemplo la arteria cerebral media fetal), así como vasos dentro de algún parénquima determinado (flujo en el ovario). Asimismo, mediante la observación de las variaciones en el brillo pueden detectarse zonas de muy elevada velocidad de flujo (por ejemplo, ductus venoso). Su aplicación es también útil en el diagnóstico de ciertas malformaciones fetales.

- Hemodinamia

El registro de la velocidad de la sangre en circulación y la evaluación de la resistencia periférica son dos elementos muy útiles en el estudio de la hemodinamia fetal; por lo tanto, es importante tener presentes los principios que los regulan.¹⁸

La velocidad del flujo sanguíneo es directamente proporcional a la diferencia de presión entre los extremos del vaso que se evalúa, e inversamente proporcional a la resistencia.

$$\text{Velocidad} = \frac{\Delta \text{Presión}}{\text{Resistencia}}$$

El gradiente de presión, por su parte, consiste en la diferencia de presión (presión diferencial) que existe entre los dos extremos de un segmento

vascular. Cuanto mayor sea esta presión diferencial, mayor será la velocidad de flujo.

Al mismo tiempo, la resistencia es directamente proporcional a la viscosidad del fluido y a la longitud del vaso, e inversamente proporcional al radio del vaso elevado a la cuarta potencia.

$$\text{Resistencia} = \text{Viscosidad} \times \text{Longitud} / (\text{Radio})^4$$

Si se conjugan ambas fórmulas puede comprobarse que la velocidad circulatoria es directamente proporcional a la diferencia de presión y a la disminución del calibre vascular, e inversamente proporcional a la viscosidad sanguínea y a la longitud del vaso.

$$\text{Velocidad} = \Delta \text{ Presión} \times (\text{Radio})^4 / \text{Viscosidad} \times \text{Longitud}$$

De lo enunciado se desprenden algunas conclusiones importantes:

- La velocidad con que el flujo recorre un vaso depende de las presiones iniciales y finales. Por ejemplo, en la arteria umbilical la velocidad del flujo estará sujeta al gradiente de presión existente entre la circulación fetal y la placenta.
- La velocidad del flujo también depende de la resistencia distal con respecto del sitio que se está muestreando. Por eso – continuando con el ejemplo anterior –, a medida que aumente la resistencia placentaria disminuirá la velocidad en la arteria umbilical.
- El radio vascular – al encontrarse elevado a la cuarta potencia – tiene gran influencia en la resistencia. Por lo tanto, un vaso que se dilata disminuye la resistencia de manera significativa.

- Forma de onda de velocidad de flujo

La imagen espectral que muestra el equipo de ultrasonografía Doppler consiste en la representación gráfica del movimiento de los glóbulos rojos con respecto del tiempo. En el eje vertical se representan los virajes de frecuencia (en KHz), convertidos a velocidades (centímetros/segundo o metros/segundo), y en el eje horizontal, el tiempo.

El registro espectral de la forma de onda de velocidad de flujo obtenida a través del Doppler pulsado posee información importante, la cual debe ser interpretada de manera adecuada.¹⁸

La información que puede recogerse de la representación espectral del Doppler pulsado consiste en tres variables:

- La frecuencia, que es proporcional a la velocidad de los glóbulos rojos.
- La amplitud, que es proporcional al número de glóbulos rojos que reflejan el haz de ultrasonido transmitido.
- El tiempo durante el cual se modifican ambos parámetros.

De la observación del espectro de la forma de onda de velocidad de flujo se desprende que el eje vertical representa los diferentes cambios de frecuencia. La línea de base divide el flujo según su dirección. Sobre la línea de base se representa el flujo que se acerca al transductor, y por debajo de la misma, el flujo que se aleja del transductor. A mayor alejamiento de la línea de base en uno u otro sentido, mayor es el cambio de frecuencia que se está registrando y, mientras se trabaje con frecuencia de transductor y ángulo de ataque constantes, puede afirmarse también que mayor es la velocidad.

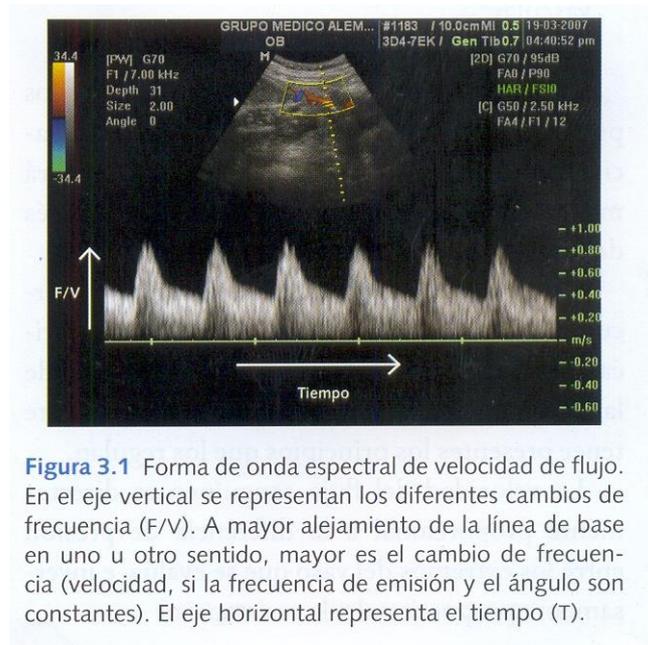


Figura 3.1 Forma de onda espectral de velocidad de flujo. En el eje vertical se representan los diferentes cambios de frecuencia (F/V). A mayor alejamiento de la línea de base en uno u otro sentido, mayor es el cambio de frecuencia (velocidad, si la frecuencia de emisión y el ángulo son constantes). El eje horizontal representa el tiempo (T).

De este modo, en el momento en que se registra la circulación arterial, una onda completa corresponde a un ciclo cardíaco. El inicio de la onda corresponde al comienzo de la sístole ventricular. Así, se produce la fase ascendente de la sístole hasta alcanzar el pico de mayor velocidad, que corresponde a la velocidad sistólica máxima. Luego, en la fase descendente de la sístole, la velocidad disminuye. Sobre el final de esta fase suele apreciarse, en territorios de velocidad elevada, una escotadura (notch) que corresponde al cierre de la válvula aórtica. 18

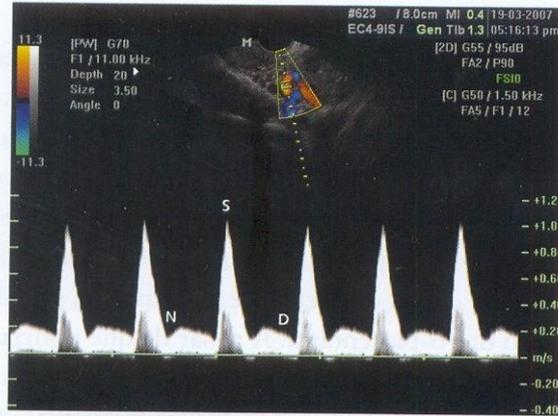


Figura 3.3 Onda de flujo arterial. Principales accidentes. S: velocidad sistólica máxima - N: notch protodiastólico - D: velocidad de fin de diástole.

Este hallazgo es poco frecuente en la circulación fetal. A partir de este momento se inicia la diástole y se alcanza el extremo derecho de la onda, que representa la velocidad de fin de diástole.

Por lo tanto, en una forma de onda de flujo arterial pueden considerarse tres velocidades:

A o S : velocidad sistólica máxima

B o D : velocidad de fin de diástole

M : velocidad media

La velocidad media surge de un promedio que efectúa el equipo en base a las diferentes velocidades registradas a lo largo de todo el ciclo. Para poder calcular este valor, el operador debe trazar de manera automática o manual todo el recorrido de la onda, desde su inicio hasta el inicio de la siguiente onda. En caso de que se registre ausencia de flujo de fin de diástole o flujo reverso durante la diástole, esa porción de flujo deberá ser incluida, para luego continuar el trazado hasta la siguiente onda. 18

- Presencia de flujo

La información más sencilla de obtener, y en muchas ocasiones de gran importancia, es tal vez la simple detección de flujo en algún sitio. Esta capacidad, proporcionada básicamente por el Doppler color, es muy útil, no sólo para la exploración selectiva de un vaso sino en función de colaborar con la detección de información anatómica o útero-placentaria. 18

- Dirección del flujo

La ultrasonografía Doppler brinda información acerca de la dirección del flujo, sobre todo en la representación espectral del Doppler pulsado.

La información sobre la dirección de la columna de sangre y de los cambios que se producen en la misma se emplea con frecuencia.¹⁸

- Velocidad de flujo

Las velocidades que pueden evaluarse en una onda de flujo determinada son: velocidad sistólica máxima, velocidad media y velocidad mínima obtenida al fin de la diástole.

- Resistencia periférica: índices

Una de las aplicaciones más importantes del Doppler en Obstetricia consiste en el establecimiento de los diferentes índices de resistencia de un vaso determinado, con el propósito de definir la resistencia del lecho distal con respecto del mismo. El ejemplo más contundente es la evaluación de la resistencia de la arteria umbilical, que proporciona una idea de la resistencia del lecho vascular placentario y, en consecuencia, de la adecuada función placentaria.¹⁸

Si se presta nuevamente atención a la forma de onda de velocidad de flujo y se le relaciona con los eventos del ciclo cardíaco, surge que durante la sístole la fuerza de eyección cardíaca logra movilizar la columna de sangre a elevada velocidad de manera sencilla. En un momento se alcanza una velocidad máxima, que luego comienza a disminuir progresivamente. Resulta elemental, entonces, que de no manifestarse un nuevo latido cardíaco, en determinado momento la velocidad llegaría a ser nula. Sin embargo, en algunos territorios como la arteria umbilical y la circulación esplácnica fetal, el comienzo de un nuevo ciclo suele producirse antes de que la corriente circulatoria se haya detenido. Durante la diástole el flujo avanza debido a una fuerza inercial. Su velocidad (mayor o menor) depende en gran medida de la resistencia del lecho distal o resistencia periférica. De este modo, a medida que aumenta la resistencia periférica disminuye el flujo de fin de diástole, que puede llegar a convertirse en ausente o reverso si las resistencias aumentan de manera considerable.¹⁸

Por lo tanto, cuanto menor sea la velocidad del flujo de fin de diástole – y por ende mayor la diferencia entre la velocidad sistólica máxima y la velocidad de fin de diástole –, mayor será la resistencia en el lecho distal.



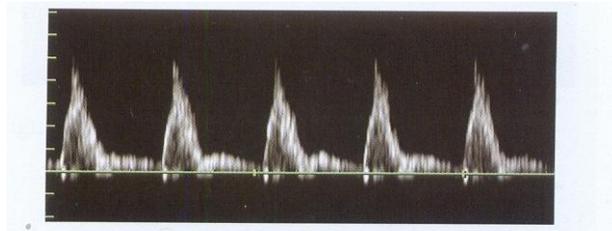


figura 3.11 Representación espectral de una onda de flujo de elevada resistencia. Se aprecia escasa cantidad de flujo de fin de diástole.

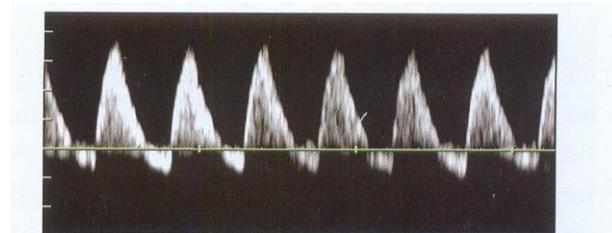


figura 3.12 Representación espectral de una onda de flujo con muy elevada resistencia. Se aprecia flujo reverso durante la diástole.

De manera subjetiva, puede calificarse a una onda como "de elevada o baja resistencia", según la proporción de flujo de fin de diástole. Los índices más utilizados son los siguientes:

Índice A/B o S/D = A/B

Índice de resistencia = A - B / A

Índice de pulsatilidad = A - B / M

Donde:

A = velocidad sistólica máxima

B = velocidad de fin de diástole

M = velocidad media

- Elección del índice

Cuanto mayor sea el valor del índice obtenido, mayor será la resistencia distal que enfrenta el segmento vascular explorado. 32

El índice A/B o S/D relaciona la velocidad sistólica máxima (A o S) con la velocidad de fin de diástole (B o D). A medida que disminuye la velocidad de fin de diástole, este índice aumenta de manera exponencial. Ante la manifestación de ausencia de flujo diastólico, la presencia del número 0 en el

denominador arrojará un resultado infinito; por lo tanto, este índice no puede ser empleado en dichas circunstancias.

El índice de resistencia se encuentra relacionado matemáticamente con el índice A/B, y tiene como limitación la imposibilidad de reflejar aumentos de impedancia cuando el flujo de fin de diástole se torna reverso. Estos dos índices consideran en su formulación los mismos componentes de la onda de velocidad de flujo, que como ya se ha observado, son la velocidad sistólica máxima (A o S) y la velocidad de fin de diástole (B o D).³²

El índice de pulsatilidad incluye mayor información hemodinámica que los anteriores, ya que, al considerar en el denominador a la velocidad media, comprende información referente a toda la onda. Además, puede registrar valores de resistencia aun en situaciones en las que existe ausencia de flujo de fin de diástole o flujo diastólico reverso. Al considerar todo el trazado de la onda, el índice de pulsatilidad muestra información acerca de su morfología. Si en el trayecto entre la máxima velocidad en sístole y el final de la onda se produjeran cambios en la forma de la onda (por ejemplo, la presencia de un notch o incisura diastólica), los índices A/B y de resistencia no los reflejarán, ya que, como se ha mencionado, sólo contemplan dos puntos en la onda. Por su parte, al considerar toda la extensión, el índice de pulsatilidad reflejará en cierto modo los cambios en la morfología de la onda.³²

No obstante, las críticas a este índice se sustentan en que el cálculo de la velocidad media que efectúa el equipo no es tan preciso como el de las velocidades máxima o mínima.

Una alternativa adecuada dentro de la aplicación del Doppler en Obstetricia sería utilizar los índices sístole/diástole y de resistencia en los territorios materno-fetales y placentarios que poseen una forma de onda de velocidad de flujo regular, sin mayores accidentes (umbilical, cerebral media) y reservar el índice de pulsatilidad para aquellos territorios que presenten una forma de onda más accidentada (ductus venoso fetal, aorta fetal, arterias uterinas).

- Tamizaje de la preeclampsia y complicaciones de la gestación

En los últimos años, se han desarrollado diversos estudios tendientes a investigar qué capacidad de predicción posee el Doppler de la arteria uterina, como prueba de tamizaje de complicaciones de la gestación, y en particular hipertensión inducida por el embarazo y restricción del crecimiento intrauterino; sin embargo los resultados han sido variables. Esta controversia puede atribuirse al tipo de Doppler utilizado, al vaso examinado, a las distintas definiciones de forma de onda de velocidad de flujo anormal, a las diferentes poblaciones estudiadas y a los diversos criterios utilizados para evaluar el resultado de la gestación.²⁵

En un estudio pionero, Campbell (1986),²² que evaluó la onda de velocidad de flujo de las arterias arcuatas entre las 16 y 18 semanas de gestación mostró que el valor de corte de 0.58 para el índice de resistencia predecía RCIU con una sensibilidad de 68%. La especificidad era 69%; el valor predictivo positivo, 42%, y el valor predictivo negativo, 87%. No obstante, la prevalencia de un resultado perinatal desfavorable en este estudio fue alta, casi el 25%.

En un intento de cuantificar el valor predictivo de la velocimetría Doppler de la arteria uterina, Bewley, Cooper y Campbell (1993),⁹ estudiaron a 977 pacientes elegidas al azar con una gestación entre las 16 y 24 semanas. El riesgo total de complicaciones del embarazo fue del 25% cuando el índice de resistencia promedio estaba por encima del percentil 95. La sensibilidad del método para predecir preeclampsia fue del 25%; la especificidad, 95%, el valor predictivo positivo, 20%; y el valor predictivo negativo 96%. Si se elegía un valor de corte inferior, la sensibilidad alcanzó 50%, pero en forma inevitable, la especificidad disminuía al 73%. Esto significa que para poder predecir la subsecuente preeclampsia en la mitad de las pacientes afectadas, casi la cuarta parte de las pacientes normales deben ser ficticiamente elegidas como si estuvieran en riesgo de tener este desorden. El estudio funcionó mejor en mujeres primigrávidas y afrocaribeñas, quizás esto se deba a la alta prevalencia de resultados perinatales adversos en estos grupos. Así, los resultados de este estudio se deben interpretar con cautela porque los autores debieron confiar en el equipo Doppler de onda continua sin el reconocimiento específico de los vasos.

North y col. (1994),¹⁰ midieron el índice de resistencia y el índice de circunferencia abdominal (A/C) en una población de bajo riesgo que consistía de 458 pacientes primigrávidas entre las 19 y 24 semanas del embarazo para predecir preeclampsia y fetos con restricción del crecimiento intrauterino. El mejor estudio de predicción fue el índice de resistencia de la arteria uterina en el sitio placentario o relación A/C por encima del percentil 90 para la edad gestacional cuando la placenta estaba localizada ya fuera a la derecha o a la izquierda. Si la placenta se encontraba en la línea media, los índices de resistencia más altos y la relación A/C eran los mejores índices de predicción. Los autores fueron capaces de predecir 51% de pacientes que desarrollaron preeclampsia más tarde durante el embarazo. El valor predictivo fue del 29%. Pudieron detectar el grupo de pacientes que terminarían su embarazo antes de las 37 semanas por enfermedad grave con una sensibilidad de 83% y una especificidad de 88%.

Por lo visto, sobran motivos para que la bibliografía resulte confusa. Así las cosas, es necesario encontrar el modo de homogeneizar un poco la metodología, a efectos de poder comparar hallazgos o bien evaluar críticamente los diferentes resultados y concluir cuál es la mejor manera de manejarse en la práctica.

En primer lugar, según la bibliografía, el valor predictivo positivo del Doppler de la arteria uterina para el desarrollo de preeclampsia ha superado pocas veces el 50%. Harrington y col. (1996)¹³, encontraron un valor predictivo

positivo del 50% para el desarrollo de preeclampsia, así como del 54.2% para cualquier complicación, en pacientes con persistencia bilateral del notch en la semana 24.

Zimmerman y col. (1997) 27 detectaron una incidencia del 58% de preeclampsia o restricción de crecimiento intrauterino en pacientes de alto riesgo. No obstante, lo hicieron en base a considerar si los tres parámetros Doppler (índice de resistencia de la arteria uterina, notch bilateral e índice de resistencia de las arterias útero-placentarias) que evaluaron eran anormales.

Por lo tanto, aproximadamente la mitad de las pacientes que evidencia un resultado Doppler anormal en sus arterias uterinas experimentará un embarazo sin complicaciones. Es muy probable que los estudios Doppler de la arteria uterina reflejen más el fracaso de una placentación adecuada, que modifique correctamente la circulación uterina, que el desarrollo seguro de complicaciones.

La información más útil está relacionada con los valores predictivos negativos que se han expuesto, los cuales oscilan entre el 97% y el 99%. Es decir, aproximadamente un 98% de las pacientes que revelen un Doppler normal de las arterias uterinas, carecerá de complicaciones durante la gestación. El Doppler de la arteria uterina es una buena herramienta cuando la paciente presenta un riesgo elevado de padecer la enfermedad. Coleman y col. (2000) 42 informaron que en pacientes con riesgo muy elevado de padecer preeclampsia, sólo un 5% de las que mostraron un resultado normal (índice de resistencia de ambas arterias uterinas inferior a 0.58) desarrolló una complicación grave.

Un estudio que debe ser tomado en cuenta, tanto por el prestigio de sus investigadores como por el número de pacientes evaluadas, es el desarrollado por la Fetal Medicine Foundation (2001) 30 el cual analizó 8335 embarazos consecutivos, no seleccionados, con una edad gestacional de entre 22 y 24 semanas. A partir del estudio de la forma de onda de velocidad de flujo de las arterias uterinas por vía transvaginal se registró el índice de pulsatilidad promedio entre ambas arterias, así como la presencia de un notch protodiastólico. A continuación, se presentan los resultados en la predicción de diferentes complicaciones de la gestación utilizando el percentil 95 del índice de pulsatilidad de la arteria uterina (1.63) y considerando una tasa de falsos positivos del 5.1%.

Predicción de diversas complicaciones mediante el empleo del percentil 95 del índice de pulsatilidad de la arteria uterina. VPP valor predictivo positivo, VPN valor predictivo negativo, PR probabilidad de riesgo.

| CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO | SENSIBILIDAD (%) | ESPECIFICIDAD (%) | VPP (%) | VPN (%) | PR |
|-------------------------------|------------------|-------------------|---------|---------|------|
| Todo el Grupo | | | | | |
| Preeclampsia y RC IU | 6.9 | 95.2 | 7.2 | 99.8 | 14.5 |
| Preeclampsia sin RC IU | 23.9 | 95.1 | 4.2 | 99.3 | 4.9 |
| RC IU sin preeclampsia | 13.2 | 95.7 | 22.9 | 91.8 | 3.1 |
| Parto antes de las 32 Semanas | | | | | |
| Preeclampsia y RC IU | 93.3 | 95.1 | 3.5 | 100 | 18.9 |
| Preeclampsia sin RC IU | 8.0 | 94.9 | 1 | 100 | 15.8 |
| RC IU sin preeclampsia | 56.3 | 95 | 2.3 | 99.9 | 11.2 |

Del análisis de las cifras expuestas en la tabla, surge claramente que la evaluación del índice de pulsatilidad de la arteria uterina predice mejor el desarrollo de preeclampsia asociada con restricción de crecimiento intrauterino que cada uno de estos trastornos de manera aislada. Asimismo, se desprende que la sensibilidad aumenta según la gravedad de la enfermedad, la cual se expresa a través de la necesidad de parto a edades gestacionales más tempranas. De este modo, la implementación de un programa de tamizaje en la atención prenatal de rutina puede ser útil para planificar la intensidad del control, ya que un índice de pulsatilidad aumentado en la onda de flujo de la arteria uterina se asocia con una probabilidad 6 veces mayor de desarrollar complicaciones graves.

En la siguiente tabla se detallan los riesgos de probabilidad positivos y negativos para desarrollar preeclampsia, reportados por diversos autores a partir del tamizaje mediante el estudio Doppler de las arterias uterinas:

Probabilidad de riesgo de desarrollar preeclampsia mediante Doppler arteria uterina, PR probabilidad de riesgo

| ESTUDIO | n | PR resultado positivo | PR resultado negativo |
|--------------------------|-------|-----------------------|-----------------------|
| Steely col 1990 | 1014 | 5.93 | 0.41 |
| Bewley y col 1991 | 917 | 5.08 | 0.80 |
| Bowery col 1993 | 2058 | 5.19 | 0.29 |
| Valensise y col 1993 | 272 | 12.99 | 0.12 |
| North y col 1994 | 446 | 2.35 | 0.83 |
| Irion y col 1998 | 1159 | 2.14 | 0.84 |
| Harrington y col 1996 | 1204 | 11.79 | 0.24 |
| Frusca y col 1997 | 419 | 6.42 | 0.54 |
| Kurdiy col 1998 | 946 | 5.51 | 0.43 |
| Albaiges y col 2000 | 1757 | 7.63 | 0.59 |
| Papageorghiou y col 2001 | 7851 | 8.87 | 0.62 |
| Todos | 18043 | 6.61 | 0.55 |

Puede verse que la probabilidad de riesgo de desarrollar preeclampsia en caso de una prueba positiva varía entre 2 y 13 según los diferentes trabajos de referencia, pero es necesario evaluar los resultados y, sobre todo, analizar la metodología aplicada por los diferentes autores, así como la población estudiada y las variables analizadas.

Respecto de la metodología, específicamente, de la variedad del tipo de Doppler empleado, debe tenerse en cuenta que si bien actualmente la evaluación de las arterias uterinas se realiza mediante el uso de Doppler color, muchos trabajos, sobre todo, los pioneros, han sido efectuados con Doppler continuo, el cual no permite individualizar el vaso que se intenta explorar, por lo cual es posible que en muchas oportunidades se esté evaluando otra arteria en lugar de la uterina.

En cuanto al vaso examinado, hay mucha bibliografía sobre Doppler de arterias uterinas dedicada a evaluar diferentes vasos, incluidas las arterias uterinas, arcuatas y espirales en forma aislada, o bien combinando los resultados. Por otra parte, cuando la placentación es asimétrica surgen diferencias en los resultados. En ese sentido, los hallazgos deberían normalizarse tanto se consideren una de las arterias o el promedio de ambas, o bien la localización de la placenta.¹⁸

Asimismo, existen diferentes criterios para considerar anormal una onda de velocidad de flujo. Uno de los procedimientos más utilizados para rotular una forma de onda de velocidad de flujo como normal o patológica se basa en el índice de resistencia. Los valores publicados como límite superior varían; se utilizan valores absolutos o percentiles de 90 ó 95. De un modo u otro, el rango de valores límite considerados para la arteria uterina oscila entre 0.55 y 0.68.

Además, puede tomarse en cuenta la persistencia del notch protodiastólico, que demostró ser un buen indicador de riesgo, aun cuando se utiliza de manera aislada, sin considerar los índices de resistencia. Respecto de la definición de notch, diversos autores han intentado, sin éxito, cuantificarla o evaluarla objetivamente.¹⁵

Las diferencias que surgen en relación con la población estudiada no están vinculadas sólo con el origen étnico, sino también con que se trata de casos con alto o bajo riesgo de desarrollar preeclampsia o restricción del crecimiento intrauterino. La sensibilidad y la especificidad de la evaluación de la velocidad Doppler de la arteria uterina como tamizaje en la predicción de preeclampsia, mejora si la muestra consiste en una población de alto riesgo de desarrollar las patologías.

Finalmente, si se cotejan los distintos resultados publicados, puede comprobarse que también varía el modo en que se definió el resultado de la gestación (preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, resultado perinatal adverso, etc).

De la información relacionada con el tamizaje de preeclampsia y otras complicaciones del embarazo mediante el Doppler de las arterias uterinas surge un concepto muy importante: la efectividad de esta metodología se incrementa notablemente cuando el objetivo es la detección de formas graves de preeclampsia y los casos más severos de restricción del crecimiento intrauterino.¹⁰

Algunos estudios que toman series numerosas reportan que la sensibilidad en la detección de preeclampsia acompañada de restricción de crecimiento intrauterino alcanza un 69%, cifra que triplica prácticamente la tasa de detección de preeclampsia aislada (24%). Es importante considerar también que la sensibilidad en la identificación de preeclampsia mediante el Doppler de las arterias uterinas es inversamente proporcional a la edad gestacional. Esto es, cuanto más grave es esta condición y requiere de interrupción del embarazo a menores edades gestacionales, mejor es la detección.¹³

Un dato importante que jerarquiza la utilidad de esta metodología de rastreo es el siguiente: un test positivo (desfavorable) en la semana 22 indica que la paciente presenta un riesgo 6 veces mayor de desarrollar una preeclampsia grave que aquella que muestra un resultado normal, independientemente de que pertenezca a una población de alto o bajo riesgo.

Actualmente, mediante la combinación de los antecedentes de riesgo, con marcadores bioquímicos en el suero materno, puede identificarse a un 90% de las pacientes que desarrollarán una forma grave de preeclampsia con necesidad de interrupción del embarazo antes de las 33 semanas de edad gestacional.³³

- Evaluación Doppler de la arteria uterina

El embarazo se caracteriza por suscitar cambios en la paciente gestante, muchos de los cuales se producen en la circulación uterina, uno de los más importantes es la transformación fisiológica que se origina en las arterias espirales, lo cual determina, junto con otros factores (hormonales, por ejemplo), un aumento de la volemia y del gasto cardíaco y una disminución de la viscosidad sanguínea y de la resistencia periférica.

La posibilidad de estudiar muchos de estos cambios mediante la evaluación de las arterias uterinas con Doppler fue reportada por primera vez por Campbell y col. (1983)²¹. La evaluación mediante Doppler de las arterias uterinas se ha convertido en el método de elección para la detección de pacientes con riesgo elevado de padecer preeclampsia u otras complicaciones durante el embarazo. No obstante, en principio, resulta fundamental revisar la anatomía de la circulación útero-placentaria y los aspectos técnicos necesarios para individualizar las arterias uterinas y registrar correctamente su forma de onda de velocidad de flujo.

- Anatomía de la circulación uterina

El útero está irrigado por las arterias uterinas derecha e izquierda. Ambas se originan en la arteria ilíaca interna o hipogástrica y recorren el interior del ligamento ancho. Se dirigen hacia el útero, al que alcanzan a nivel del orificio cervical interno. En este punto, en cada arteria uterina se originan dos ramas descendentes: la arteria cervical y la arteria vesicovaginal. En tanto, la arteria uterina propiamente dicha gira en un ángulo de aproximadamente 90 grados y marcha en sentido ascendente, bordeando el útero en un trayecto característicamente tortuoso. En su extremo superior, a nivel de la unión útero-tubaria, la arteria uterina se dirige hacia el ovario bajo la denominación de arteria útero-ovárica, para luego anastomosarse con la arteria ovárica, rama de la aorta abdominal, y originar un arco arterial que proporciona irrigación al ovario y a las trompas de Falopio.⁷

Durante su trayecto ascendente, la arteria uterina principal acompaña los bordes externos del útero y produce alrededor de 10 ramas intraparietales, denominadas arterias arcuatas. Estas se introducen hasta aproximadamente la unión del tercio externo con los dos tercios internos del miometrio, rodean ambas paredes del útero y se anastomosan con las contralaterales, lo cual genera un sistema comunicante que abarca todo el útero, desde esta red conformada por las arterias arcuatas se originan pequeños vasos que se dirigen hacia la serosa uterina, a fin de proporcionar irrigación a la porción externa del útero. En sentido opuesto, emergen las arterias radiales, que se dirigen hacia el endometrio y una vez que lo alcanzan, dan origen a las arterias basales y a las espirales. Las arterias espirales ingresan en el endometrio y producen centenares de vasos capilares, los cuales se unen a su vez con los capilares venosos que formarán las venas endometriales. Las arterias espirales nutren el endometrio y se caracterizan por experimentar cambios cíclicos durante el período menstrual.⁷

En el embarazo normal, la capa muscular de las arterias espirales es reemplazada por un tejido fibroso a raíz de la invasión de células trofoblásticas. De este modo, generan un sistema de baja impedancia desde el que, durante la gestación, la circulación materna envía sangre directamente al espacio intervilloso de la placenta. El fracaso o la interrupción de este proceso de invasión trofoblástica ha sido asociado con trastornos de la gestación como la preeclampsia y la restricción de crecimiento intrauterino.⁷

- Doppler de las arterias uterinas: técnica

Inicialmente, el registro de la forma de onda de las arterias uterinas se realizaba con equipos de Doppler continuo.

La introducción del Doppler pulsado, al asociarse con el modo B de tiempo real, brinda la posibilidad de elegir el sitio donde ubicar la muestra y registrar la onda Doppler. Sin embargo, la región en la que se debe identificar la onda de la arteria uterina es muy densa, a raíz de la cantidad de estructuras vasculares, sobre todo en pacientes con varicocele pelviano.¹⁷

La incorporación de la codificación con color de los sistemas de Doppler constituye un avance tecnológico importante en función de identificar la forma de onda de velocidad de flujo de las arterias uterinas, ya que permite superponer en el modo B el mapa de color que identifica a los diferentes componentes vasculares de la región.

El modo ideal de registrar la arteria uterina es, entonces, la utilización de Doppler color o de energía, para lo cual debe emplearse un transductor abdominal. En el primer trimestre, la evaluación puede ser efectuada por vía endovaginal. Si bien durante el primer trimestre es posible identificar a la arteria uterina mediante el acceso transabdominal, se prefiere el acceso por vía transvaginal, ya que permite una identificación mucho más precisa, con un ángulo de acceso muy adecuado. De este modo se obtiene una onda de velocidad de flujo muy clara.¹⁷

- Registro de la onda de flujo de la arteria uterina por vía transvaginal

La técnica consiste en identificar un corte longitudinal del útero y desplazarse hacia la región del cuello y el tercio inferior del cuerpo uterino, a fin de incluir la unión del cuello con el cuerpo, a continuación, el operador debe desplazar lentamente el transductor hacia un lado y, luego, de alcanzar el borde uterino, activar el Doppler color para identificar un vaso que se destaca por su calibre y por presentar un trayecto más o menos tortuoso.

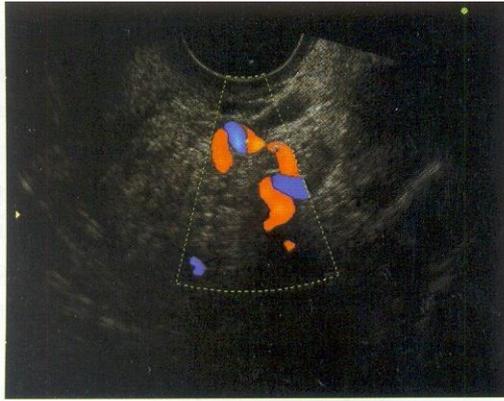


Figura 5.5 Identificación de la arteria uterina por vía endovaginal. Puede apreciarse su típico trayecto tortuoso.

Una vez identificado el vaso, se activa el Doppler pulsado y se busca colocar el volumen de muestra de modo que se alcance un ángulo, en lo posible, menor de 30 grados.

- Registro de la onda de flujo de la arteria uterina por vía transabdominal

Para ubicar la arteria uterina por vía transabdominal suele ser útil seguir una secuencia de maniobras determinadas. Se ubica el transductor de modo que su eje mayor coincida con el plano longitudinal del abdomen materno y el borde inferior del mismo, inmediatamente por encima, así como en contacto, con el borde superior del pubis. Luego, se rota ligeramente el extremo superior del transductor para que se disponga en un ángulo de aproximadamente 45 grados respecto de la línea media, con el objeto de que recorra aproximadamente la misma dirección que el borde uterino. Una vez dispuesto en esa orientación, se le desplaza hacia uno de los lados. 32



Figura 5.6 Imagen del abdomen materno con el transductor ubicado en la línea media, siguiendo su eje.



Figura 5.7 En este caso, el transductor ha sido rotado, con el propósito de disponerlo en un ángulo de 45° respecto de la línea media del abdomen de la madre.



Figura 5.8 Desde la posición anterior, en ángulo de 45°, el transductor se desplaza ahora hacia el borde del útero.

Cuando la pantalla indica que se ha dejado atrás la cavidad del útero y se ha alcanzado el borde del mismo, se activa el Doppler color o de energía. En este sitio, el operador visualizará, o estará muy próximo a visualizar, la imagen del cruce de dos vasos: la arteria y/o la vena ilíaca externa con la arteria uterina.

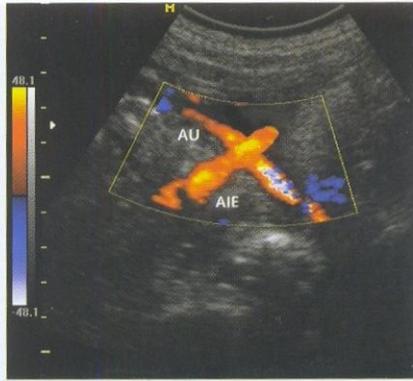


Figura 5.9 Cruce de la arteria uterina (AU) con la arteria ilíaca externa (AIE) visualizado mediante Doppler color.

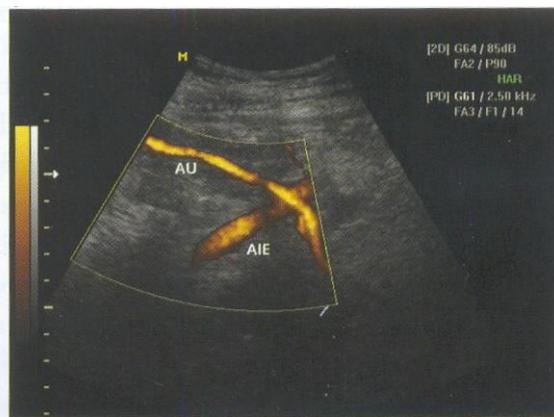


Figura 5.10 Cruce de la arteria uterina (AU) con la arteria ilíaca externa (AIE) visualizado con Doppler de energía.



Figura 5.11 Cruce de la arteria uterina (AU) con la arteria ilíaca externa (AIE) visualizado mediante Doppler de energía tridimensional. Se observa también el origen de una arteria arcuata (AA) y la vena ilíaca externa (VIE).

En ocasiones, antes de activar la codificación color se visualizarán los componentes vasculares que se desean localizar. La diferenciación de los vasos que componen este cruce es muy sencilla. Mediante Doppler color, la arteria ilíaca externa muestra la representación de un patrón muy pulsátil y de

alta velocidad: un cambio del color rojo al azul. La vena iliaca externa corre paralela a la arteria homónima y mediante Doppler color muestra un patrón estable no pulsátil, adicionalmente, la evaluación de la forma de onda de velocidad de flujo de la arteria iliaca externa muestra un patrón de velocidad y resistencia elevado, con dirección de flujo en ambos sentidos. Por su parte, la arteria uterina puede identificarse, en primer lugar, por su ubicación relativa, dado que con frecuencia se encontrará en ángulo de 90 grados respecto de la arteria y vena iliaca externa. El mapa color de la arteria uterina revelará que, en comparación con la arteria iliaca externa, no se han registrado cambios de color que sugieran una dirección alternante, lo cual da como resultado una disminución en el brillo. La forma de onda de velocidad de flujo depende del momento del embarazo en que se registre. 32

En el primer trimestre la resistencia es más alta y la onda presenta una incisura protodiastólica.

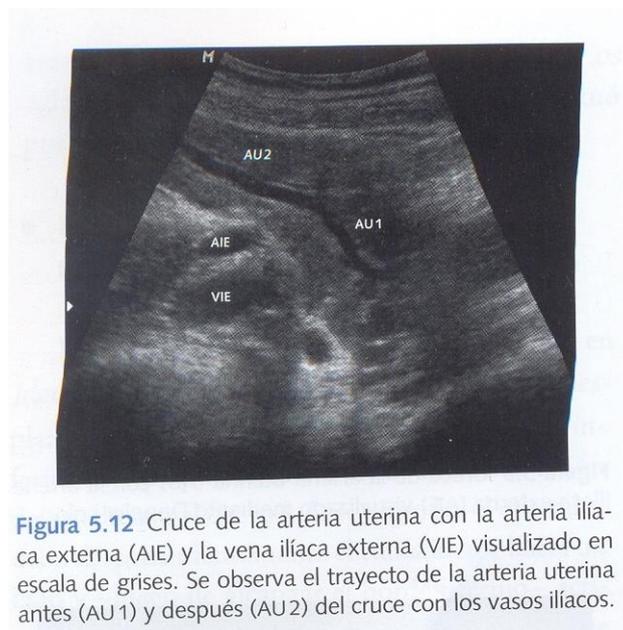


Figura 5.12 Cruce de la arteria uterina con la arteria iliaca externa (AIE) y la vena iliaca externa (VIE) visualizado en escala de grises. Se observa el trayecto de la arteria uterina antes (AU1) y después (AU2) del cruce con los vasos ilíacos.

En el segundo y en el tercer trimestre se obtienen ondas de menor resistencia y sin incisura diastólica en embarazos normales.

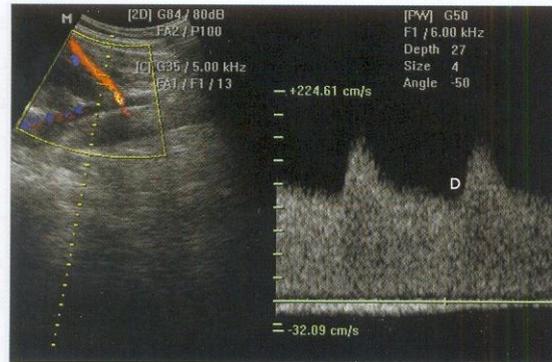


Figura 5.16 Forma de onda de velocidad de flujo de la arteria uterina en el tercer trimestre. Se observan la desaparición del *notch* protodiastólico y abundante cantidad de flujo de fin de diástole (D), lo cual determina una forma de onda de elevada resistencia.

Una vez identificada, la arteria uterina puede medirse inmediatamente por encima de su cruce con la arteria ilíaca externa, o bien en las inmediaciones de esta región anatómico. Es importante que el operador modifique la posición del transductor, con el propósito de efectuar el rastreo de la onda de flujo mediante un ángulo adecuado.

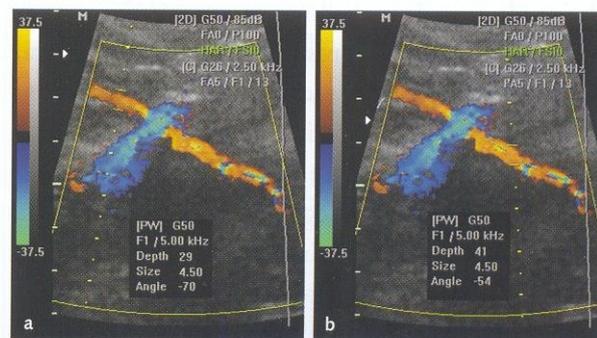


Figura 5.24 a Medición de la arteria uterina luego del cruce con los vasos ilíacos. El ángulo de ataque obtenido es de 70° (Angle 70). **b** Medición de la arteria uterina antes del cruce con los vasos ilíacos. El ángulo de ataque obtenido es de 54° (Angle 54).

- Forma de onda de velocidad de flujo de las arterias uterinas

La forma de onda de la velocidad de flujo de las arterias uterinas varía según el momento del embarazo. En el primer trimestre de la gestación, las arterias uterinas muestran el patrón típico de un vaso con alta resistencia periférica, caracterizado por la presencia de un notch o incisura protodiastólica y valores elevados en los diferentes índices de resistencia.¹⁰

Las arterias espirales sufren modificaciones durante la gestación. Durante la primera mitad del embarazo experimentan el proceso de invasión trofoblástica: las células del trofoblasto invaden sus paredes y reemplazan la capa muscular por tejido fibrinoide, transformándolas en vasos de baja resistencia. Esta caída de la resistencia en el lecho distal provoca la consecuente disminución de la resistencia en las arterias uterinas, lo cual se manifiesta progresivamente durante el transcurso del embarazo. Así, a partir del segundo trimestre, la onda de flujo de la arteria uterina evidencia una pérdida progresiva del notch protodiastólico, un aumento del flujo de fin de diástole y una disminución de los índices de resistencia.

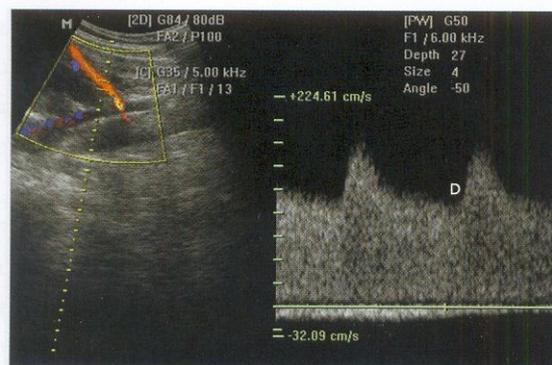


Figura 5.16 Forma de onda de velocidad de flujo de la arteria uterina en el tercer trimestre. Se observan la desaparición del *notch* protodiastólico y abundante cantidad de flujo de fin de diástole (D), lo cual determina una forma de onda de elevada resistencia.

Hacia la semana 20 de edad gestacional, el patrón de flujo de la arteria uterina muestra un componente diastólico importante, con un índice de resistencia bajo, en tanto que la incisura diastólica persiste sólo en un 20% de las pacientes. A partir de las 24 semanas de edad gestacional se producen pocos cambios en la forma de la onda de la arteria uterina, al tiempo que se estima que la muesca diastólica está presente sólo en un 9% de los embarazos normales.¹⁰

- Cambios vasculares fisiológicos durante el embarazo

La migración trofoblástica hacia la capa íntima de las arterias espirales de la decidua y el miometrio y el reemplazo del tejido musculoesquelástico de la pared vascular, constituyen un suceso esencial para el desarrollo normal de la placenta. En los humanos, la placentación profunda requiere la invasión

trofoblástica del tercio interno del miometrio y la transformación fisiológica de las arterias espirales en esa región. Esto último es consecuencia de la invasión intersticial y endovascular del trofoblasto, lo cual resulta en la formación de las arterias útero-placentarias, que establecen una conexión vascular de baja resistencia entre las arterias radiales y el espacio intervelloso.7

Es posible afirmar que una gestación adecuada se sustenta en la manifestación de tres procesos interdependientes; el desarrollo del embrión, la formación de la placenta y la deciduización de los tejidos maternos.

- Transformación decidual o deciduización

Si bien el término deciduización se utiliza habitualmente como sinónimo de la diferenciación de las células del estroma endometrial que se produce en el embarazo, el proceso de deciduización involucra a todos los compartimientos celulares, incluidos la regeneración de las arterias espirales y los cambios en la capa interna del miometrio o "zona de unión". La transformación decidual de los tejidos se inicia alrededor del día 8 posterior a la ovulación en las células del estroma, alrededor de las arteriolas y capilares espirales de la capa superficial del endometrio. Este proceso de transformación decidual que se inicia en la fase secretoria tardía del ciclo menstrual es independiente de la presencia de un blastocisto implantado, continúa ante un embarazo y se supone que regula la subsiguiente invasión trofoblástica y la formación de la placenta. En diversas especies, la extensión de la deciduización parece estar correlacionada con el grado de invasión trofoblástica. Asimismo, existen evidencias, de que el proceso de deciduización es necesario para proteger la integridad materna contra la invasión trofoblástica. Se estima que el proceso de deciduización no sólo provocaría una modificación del endometrio; hay indicios acerca de que la capa interna del miometrio o zona de unión se encontraría sometida a importantes cambios antes y durante el embarazo.7

- Características especiales de la capa interna del miometrio

Existen evidencias crecientes acerca de que la capa interna del miometrio es una estructura especializada en el desempeño de diversas funciones uterinas, como el transporte de espermatozoides, la menstruación y la implantación. También se ha demostrado la contracción permanente de la capa interna del miometrio, en contraposición al miometrio externo, que no muestra motilidad. La frecuencia y la dirección de la contracción de la capa interna del miometrio varía según la fase del ciclo menstrual.

Como se ha señalado, existe un proceso de deciduización de las arterias espirales miometriales. Este proceso de transformación decidual incluye tumefacción de la íntima vascular, edema de la media y separación de las capas musculoelásticas.7

- *Cambios fisiológicos en las arterias espirales (invasión trofoblástica)*

Durante la primera mitad del embarazo, en las arterias espirales se producen cambios determinados por la penetración del trofoblasto en sus paredes. La migración trofoblástica hacia la capa íntima de las arterias espirales a nivel de la decidua y el miometrio distal, con el consecuente reemplazo del tejido musculoelástico de la pared vascular, resulta esencial para el desarrollo normal de la placenta. Se denomina **invasión trofoblástica**.

Si bien el proceso de deciduización es responsable del inicio de los cambios morfológicos en las arterias espirales de la zona de unión, la transformación en vasos útero-placentarios de baja resistencia requiere la presencia del trofoblasto periférico y de la invasión por trofoblasto endovascular. 7

Por lo general, el proceso de invasión trofoblástica se divide en dos etapas, conocidas como "oleadas u ondas de invasión trofoblástica". Esta división en etapas se relaciona con el momento en que se produce cada una de ellas, así como con el sector anatómico que involucran. En una instancia muy temprana de la gestación, células del citotrofoblasto invaden la pared de las arterias espirales localizadas a nivel de la decidua y reemplazan el endotelio y la capa muscular de las mismas por una estructura conformada por citotrofoblasto, tejido fibroso y material fibrinoide. El material fibrinoide se compone de fibrina materna y material proteico derivado de las células trofoblásticas. En primer lugar, el proceso de transformación de las arterias espirales involucra la destrucción de la capa elástica, lo que da como resultado una membrana basal delgada ubicada entre el endotelio y el músculo liso. Luego, el trofoblasto penetra en las arterias y reemplaza la capa muscular por el material fibrinoide mencionado. Una vez que la estructura musculoelástica ha desaparecido por completo, se produce una reendotelización que completa la transformación en una arteria espiral fisiológicamente alterada o vaso útero-placentario. A esta etapa inicial se le denomina **primera oleada de invasión trofoblástica**. Se sabe que comienza temprano, ya que a las 8 semanas de amenorrea, puede observarse que se ha iniciado el proceso de invasión trofoblástica. Por su parte, la invasión endovascular de las arterias de la zona de unión, localizadas en el tercio interno del miometrio, se manifiesta de manera más tardía, entre las 12 y 14 semanas de gestación. 7

A las 18 semanas puede apreciarse que un tercio de las arterias posee trofoblasto incorporado en la pared vascular. Esta transformación trofoblástica involucra a la mayoría de las arterias espirales miometriales del centro de la placenta, y se extiende en menor grado a los vasos periféricos.

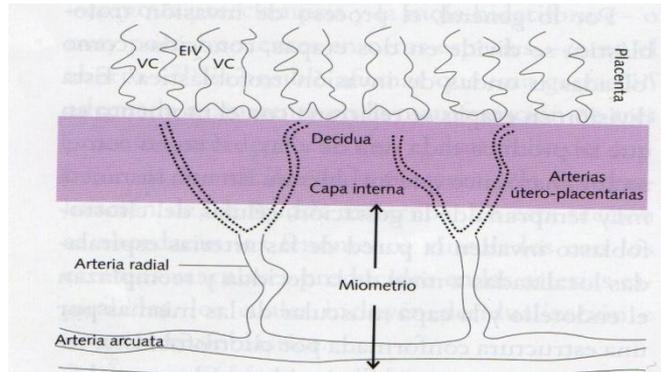


Figura 5.28 Se observa la configuración de las arterias espiraladas antes de que se manifieste la invasión trofoblástica. Las mismas se muestran delgadas en toda su extensión. VC: vellosidades coriales; EIV: espacio intervellosos. Modificado de Khong et al. *Br J Obstet Gynecol* 1993:1049-59.⁵³

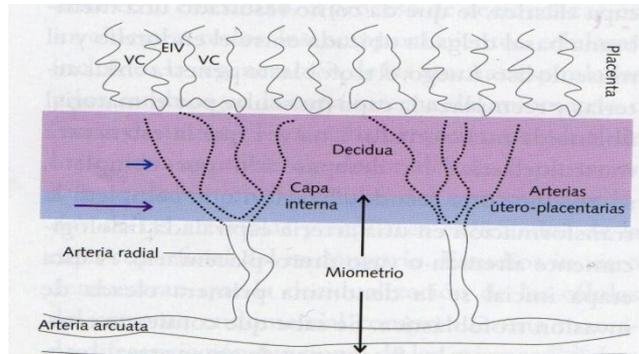


Figura 5.29 Representación de las arterias espiraladas luego de manifestada la primera oleada de invasión trofoblástica. La porción decidual muestra un calibre amplio, ya que ambas arterias han perdido la capa musculoelástica (flecha celeste). Por su parte, el segmento miometrial mantiene un calibre pequeño (flechas negras). VC: vellosidades coriales; EIV: espacio intervellosos. Modificado de Khong et al. *Br J Obstet Gynecol* 1993:1049-59.⁵³

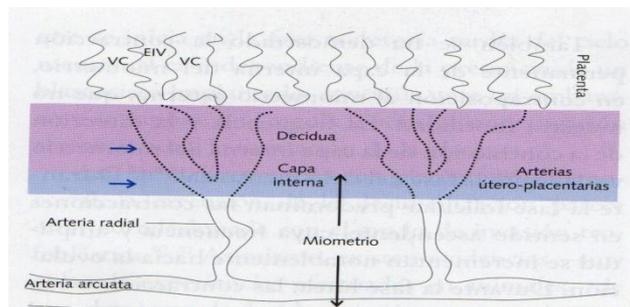
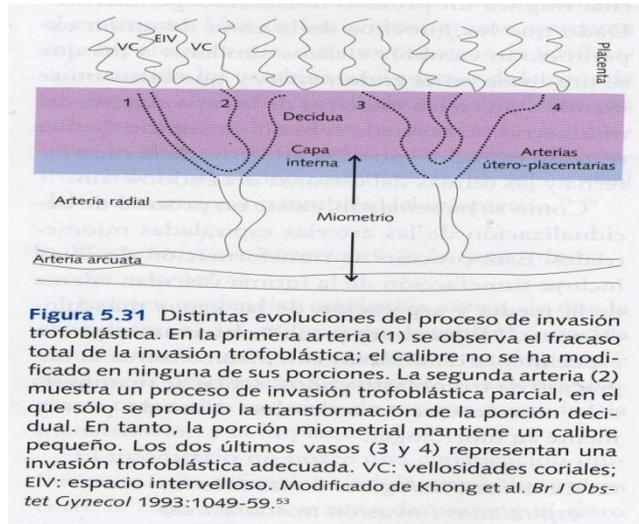


Figura 5.30 Invasión trofoblástica completa. Se observa la modificación del calibre de las arterias espiraladas, tanto en la porción decidual como en la miometrial (flechas), lo cual determina la formación de las denominadas arterias útero-placentarias. VC: vellosidades coriales; EIV: espacio intervellosos. Modificado de Khong et al. *Br J Obstet Gynecol* 1993:1049-59.⁵³



De este modo, las arterias espirales, que inicialmente tienen un calibre pequeño, un trayecto tortuoso y una capa muscular sensible a los agentes vasoconstrictores, se transforman en arterias útero-placentarias de amplio calibre deprivadas de capa muscular. Se estima que pueden llegar a tener un calibre 30 veces mayor que el de las arterias espirales de una paciente no embarazada. De manera adicional, hacia las 19 semanas las arterias espirales pierden su morfología en espiral, muy probablemente debido al estiramiento del útero. Se estima que la pérdida de la capa musculoelástica determina que las arterias espirales dejen de responder a sustancias vasoactivas. 8

Estas modificaciones aseguran un flujo preferencial hacia el espacio intervelloso. Al mismo tiempo, y tal como se ha expuesto anteriormente, en la onda de velocidad de flujo del estudio Doppler de las arterias uterinas estos cambios se traducen en una desaparición del notch protodiastólico, un aumento de la velocidad del flujo de fin de diástole y una disminución de los índices de resistencia. Debido a los tiempos en que se desarrollan los cambios fisiológicos de las arterias espirales durante la gestación, en muchas pacientes es posible detectar la persistencia del notch protodiastólico e índices de resistencia elevados hasta las 22 a 24 semanas. 7

Las arterias basales, también originadas en las arterias radiales, no experimentan el proceso de invasión trofoblástica.

- Criterios de normalidad de la evaluación Doppler de la arteria uterina

La evaluación de la forma de onda de velocidad de flujo de las arterias uterinas mediante Doppler ha demostrado ser útil para detectar pacientes que poseen riesgo elevado de sufrir preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino y desprendimiento prematuro de placenta normoinserta.

En este sentido, resulta indispensable establecer rangos de normalidad o puntos de corte adecuados. En el caso de la onda Doppler de la arteria uterina es necesario considerar diferentes variables, entre las que se destacan el momento de evaluación, la morfología de la onda, el índice y la localización de la placenta. 13

El momento de evaluar la onda de flujo de la arteria uterina se encuentra vinculado con la dinámica de los cambios que se producen en las arterias espirales. Si se registran los diferentes índices de resistencia de la arteria uterina en el primer trimestre, es probable que, al no haberse completado el proceso de invasión trofoblástica, se encuentren aún resultados similares a los que presentan las pacientes fuera del embarazo; esto es, elevada impedancia con notch protodiastólico.⁸

En el primer trimestre existen valores de referencia específicos para los diferentes índices de resistencia de la arteria uterina. Por otra parte, hacia la semana 22, ya completadas las dos oleadas de invasión trofoblástica, en la mayoría de las pacientes normales se observa una caída en la impedancia, con desaparición del notch protodiastólico en la onda de la arteria uterina.

Cuando se evalúa la onda de flujo de la arteria uterina no sólo se considera la objetivación de la impedancia a través de los diferentes índices, sino también la morfología; es decir, la presencia o no de una incisura e inicio de la diástole o notch protodiastólico.⁹

El notch protodiastólico suele verse bien definido durante el primer trimestre de la gestación, y generalmente persiste hasta la semana 20 a 26. En muchas ocasiones, el notch no se muestra bien definido o bien se observa de manera inconstante en diferentes ciclos cardíacos. En esos casos es posible remitirse al concepto de notch verdadero reportado por Campbell y col. (1986)²², quienes lo definen como una desaceleración de al menos 50 Hz por debajo de la velocidad diastólica máxima a partir de la semana 20. Los autores consideran que su presencia es por demás inusual luego de las 20 semanas en la arteria uterina que se sitúa en el área de la inserción placentaria principal. Por su parte, Fleischer y col. (1986)¹⁸, han reportado la posibilidad de que se detecte hasta la semana 26 de gestación. Ellos mismos reportan la asociación entre la persistencia del notch protodiastólico y el desarrollo de preeclampsia.

Con respecto al índice de elección, debe tenerse en cuenta que el índice A/B (I A/B) y el índice de resistencia (IR) otorgan dos ventajas: su cálculo es sencillo y cuentan con varias referencias en la bibliografía que coinciden en gran medida con los puntos de corte. Por otra parte, el índice de pulsatilidad (IP) recién ha comenzado a ser evaluado de manera más generalizada. Si bien la medición de la velocidad media es más compleja e implica una mayor posibilidad de error que la simple determinación de las velocidades máxima y mínima en una onda, su incorporación en el cálculo del IP hace que éste refleje de algún modo la forma de la onda. Si en una onda de flujo se consideran sólo las velocidades máxima y mínima (como se procede en el cálculo del índice A/B y el IR), no se toma en cuenta qué sucede en la onda entre esos dos puntos. Por su parte, la utilización de la velocidad media refleja qué ocurre durante toda la onda y no sólo a nivel de sus velocidades extremas.²⁴

En el caso particular de la arteria uterina, los cambios en la forma de la onda han mostrado ser relevantes; por eso, se considera que es más prudente utilizar el IP. De hecho, varios autores han desarrollado algunos índices específicos con el propósito de intentar una cuantificación o evaluación objetiva del notch. El resultado fue que el IP evidenció un valor similar o superior a los otros índices ensayados.

Respecto de la localización de la placenta, se ha apreciado que cuando la placentación es asimétrica existen diferencias entre los hallazgos en la forma de onda de la arteria uterina del lado derecho e izquierdo. Entendiendo por placentación asimétrica, aquella situación en la que 2/3 o más de la placenta se sitúan hacia un lado de la línea media. Así, diversos autores han informado que un índice anormal en la arteria uterina del lado placentario constituye un mejor indicador del resultado del embarazo que la del lado no placentario.¹⁷

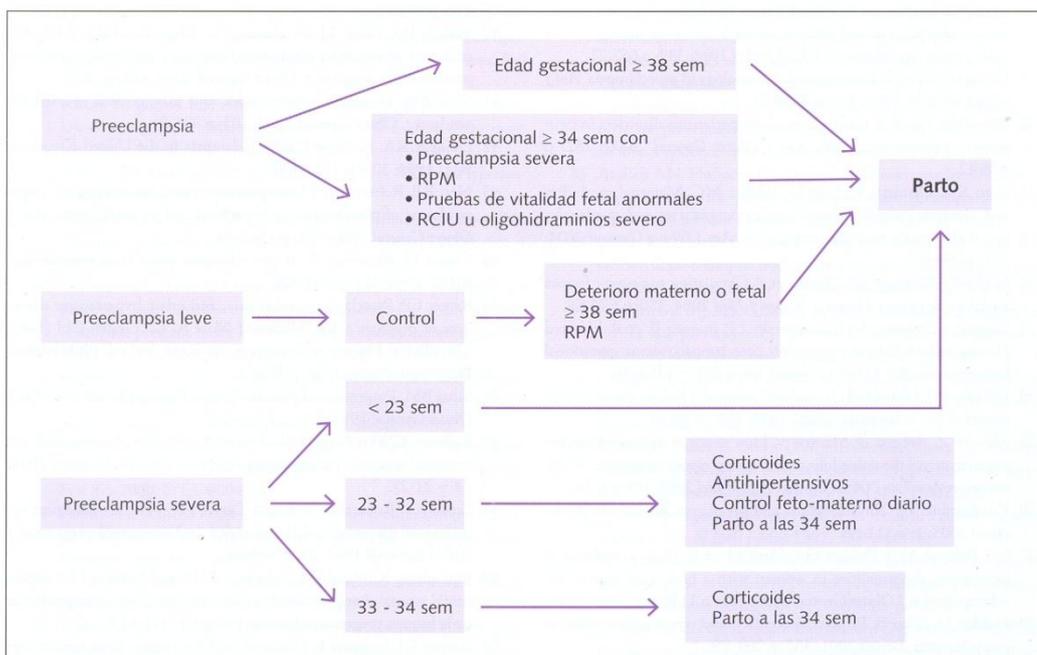
En definitiva, si se considera la resistencia de la arteria uterina del lado opuesto de la placenta, deberán utilizarse valores de referencia obtenidos sólo en función de ese aspecto. Por lo tanto, no se podrá utilizar cualquier tabla que contemple, por ejemplo, el promedio de ambas, o que no discrimine a la arteria uterina considerada en relación con la localización placentaria.

- Manejo de la Preeclampsia

Un objetivo importante en el manejo de esta enfermedad consiste en salvaguardar a la madre con el menor riesgo posible para el feto. En este sentido, se sabe que la terminación del embarazo resulta en la resolución de los problemas de la madre, lo cual no siempre es beneficioso para el feto si no ha alcanzado aún la madurez. Los principales marcadores a tener en cuenta para tomar la decisión de proseguir con el embarazo o proceder a su interrupción son la edad gestacional del feto y su estado de salud, así como el grado de afección de la madre.³⁴

Las pacientes con enfermedad leve de aparición tardía tendrán un resultado perinatal similar al de aquellas madres que no padecieron hipertensión. En estas pacientes puede inducirse el parto si la edad gestacional es de 38 semanas o más. También estaría indicada la inducción más precoz del parto; esto es, a las 34 semanas o más en aquellas pacientes con preeclampsia grave, ruptura prematura de membranas, pruebas de vitalidad fetal anormales y presencia de restricción de crecimiento intrauterino u oligohidramnios marcado. En el grupo restante de pacientes en las que se continúa con el embarazo debe efectuarse un seguimiento estricto, de acuerdo con el siguiente esquema.

Manejo trastornos hipertensivos durante el embarazo.



- Profilaxis

La disponibilidad de un tratamiento profiláctico para cierto trastorno es un prerrequisito importante para aceptar un estudio de detección, en este caso, el uso de Doppler como tamizaje en la detección de preeclampsia. Sin embargo, esto no se ha logrado hasta el momento.^{11,31,36.}

Aún así, se han propuesto diversas medidas profilácticas para la preeclampsia como son las medidas higiénico dietéticas, la administración de aspirina en dosis bajas y de suplementos de calcio, magnesio o zinc, vitamina C y vitamina E, así como la aplicación de heparina de bajo peso molecular y el empleo de fármacos antihipertensivos en pacientes con hipertensión arterial crónica.

1. Medidas higiénico dietéticas: se han indicado diferentes medidas, como la dieta y la actividad física, aunque no han demostrado beneficio alguno y, por lo tanto, no hay evidencias que avalen su recomendación. Tampoco se han obtenido resultados satisfactorios con los suplementos de aceite de pescado u otras fuentes de ácidos grasos.³⁷

2. Heparina: estudios observacionales han sugerido que el uso de heparina de bajo peso molecular reduce la tasa de recurrencia de preeclampsia en pacientes con trombofilias.³⁷

3. Suplemento de calcio: en una revisión de Cochrane, el empleo de calcio demostró ser útil en la reducción de la prevalencia de hipertensión y preeclampsia, especialmente en aquellas pacientes que presentaron riesgo

elevado de padecer la enfermedad y que evidenciaron un consumo inadecuado de calcio en su dieta.³⁷

4. Agentes antioxidantes: se ha informado de la reversión del daño endotelial en pacientes con preeclampsia mediante la administración de ácido ascórbico. En un estudio reducido de terapia antioxidante en el que se administraron 1000 mg de vitamina C y 400 UI de vitamina E a partir de las 20 semanas de embarazo no sólo se observó una reducción de la presencia de disfunción endotelial, sino también en la incidencia de preeclampsia.³⁷

5. Donantes de óxido nítrico: se ha observado que en pacientes con preeclampsia la inhibición de la óxido nítrico sintetasa y oxigenasa involucradas en la elaboración de óxido nítrico obstaculiza la producción de esta sustancia, que es un reconocido vasodilatador y antiagregante plaquetario. De este modo, la administración de nitroglicerina u otros donantes de óxido nítrico podría ser útil para disminuir la gravedad o la prevalencia de preeclampsia. Varios investigadores detectaron una caída en el índice de resistencia de las arterias uterinas en el primer y segundo trimestres de embarazo luego de la administración de donantes de óxido nítrico.³⁷

6. Aspirina y otras drogas antiagregantes: el sustento para la recomendación del empleo de aspirina en dosis bajas en la profilaxis de la preeclampsia parte del conocimiento de que muchos de los trastornos presentes en la enfermedad se deben a un desbalance en la relación tromboxano A₂-prostaciclina. La utilización de dosis bajas de aspirina inhibe la síntesis de tromboxano y por lo tanto, inclina, la relación a favor de la prostaciclina.^{36,31.}

En 1994 se publicaron los resultados del CLASP⁴⁴, un estudio colaborativo efectuado sobre casi 10 000 pacientes con riesgo elevado de desarrollar preeclampsia, con el propósito de determinar la probable contribución de la administración de aspirina en dosis bajas en la prevención de la preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino. Si bien los investigadores no pudieron demostrar que disminuyera la prevalencia de preeclampsia, RCIU o muerte perinatal en pacientes a las que se administró aspirina en dosis bajas (75 mg/día), se observó en este grupo una significativa disminución de la incidencia de preeclampsia grave de inicio precoz y de parto prematuro.

No obstante, en la mayoría de ellos la tasa de preeclampsia grave y de inicio precoz se redujo.

La revisión de los estudios clínicos de la base de datos Cochrane reveló que las dosis bajas de aspirina disminuyen en cierta medida el riesgo de preeclampsia (15%), con un descenso similar del riesgo de muerte del neonato (14%) y una escasa disminución del riesgo de nacimientos prematuros (8%).

Las dosis inferiores a 75 mg parecen ser seguras; en tanto, las dosis más altas pueden ser más efectivas, aunque, como es posible también que aumenten el riesgo de efectos adversos, es necesario llevar a cabo nuevas investigaciones. En la revisión Cochrane se concluye que la utilización de aspirina en dosis bajas presenta beneficios exigüos a moderados cuando se emplea en la prevención de la preeclampsia, y que se requiere información adicional para evaluar cuáles son las mujeres que tienen más probabilidades de beneficiarse, cuándo debe iniciarse el tratamiento y cuál es la dosis recomendable.

Por lo anterior, puede afirmarse que los estudios efectuados y sus respectivos metaanálisis no avalan la utilización de aspirina en dosis bajas como prevención de la preeclampsia, ya que el beneficio que puede obtenerse es insuficiente. Sin embargo, puede afirmarse que ese pequeño beneficio se encuentra limitado a pacientes con alto riesgo de desarrollar preeclampsia y otras complicaciones en la gestación. Si se considera que aquellas pacientes con índices de resistencia elevados o presencia de notch se encuentran en el grupo de alto riesgo, un resultado anormal con Doppler de las arterias uterinas podría constituir una indicación para el empleo de esta profilaxis.

J U S T I F I C A C I O N

La preeclampsia es una complicación del embarazo impredecible en su inicio y progresión, que a pesar de los avances logrados por la ciencia sigue teniendo efectos significativos en la morbilidad y mortalidad materno-fetal predisponiendo a la gestante al desarrollo de complicaciones potencialmente letales, principalmente desprendimiento prematuro de placenta, coagulación intravascular diseminada, hemorragia cerebral, insuficiencia hepática, e insuficiencia renal aguda.³⁴

Actualmente, aunque se desconoce la etiología de la preeclampsia, se han logrado grandes avances en la comprensión de los procesos fisiopatológicos involucrados, tales como: aumento de la reactividad vascular periférica, contracción del volumen plasmático circulante y placentación defectuosa, por una anormal invasión trofoblástica de las arterias espirales maternas. La evaluación de éste último evento mediante el uso de la flujometría Doppler color, método confiable, no invasivo y accesible; de manera precoz al final del primero e inicios del segundo trimestre de gestación ha sido materia de muchos estudios como predictor de preeclampsia.³⁸

En la gestación normal las arterias espirales poseen lúmenes amplios, su endotelio muestra invasión por células trofoblásticas y el músculo arterial liso es reemplazado por tejido fibrinoide con lo cual se logra tener flujos altos, de baja resistencia; necesarios para perfundir adecuadamente el espacio intervilloso y así sostener las crecientes demandas feto placentarias. La arteria uterina, en especial la correspondiente al lado de la implantación placentaria pierde en su trayectoria ascendente un doble proceso de estiramiento y engrosamiento que multiplica su diámetro por 3. Producto de la invasión trofoblástica, las arterias arcuatas se dilatan en 1000 % y las arterias espirales alcanzan en la gestación avanzada una dilatación relativa de 3000 % . El proceso de invasión trofoblástica se realiza en dos partes u "oleadas". La primera se inicia con la nidación, dura todo el primer trimestre de la gestación y coloniza sólo las arterias espirales de la decidua basal. La segunda oleada acontece entre las 16-20 semanas e invade las porciones intramiométriales de las arterias espirales y las zonas más distales de las arterias radiales.

En la preeclampsia no se producen los cambios descritos en la musculatura vascular ni la invasión trofoblástica probablemente por una respuesta inmunológica materno-trofoblástica alterada (expresión inapropiada del HLA - G), aceptándose que el estudio de la flujometría Doppler en la arteria uterina es un fiel reflejo de la hemodinámica útero placentaria y de las resistencias vasculares placentarias en el sector materno.

La evaluación del sistema circulatorio fetal por medio de la ultrasonografía Doppler se ha utilizado clínicamente desde 1980. En 1983 Campbell y colaboradores²¹ propusieron el estudio de la velocimetría Doppler en el sistema arterial uterino-arcuata entre las semanas 16 y 20 como un índice de riesgo de restricción de crecimiento intrauterino y de preeclampsia, encontrando en gestaciones de 16-18 semanas una sensibilidad de 68% ,

especificidad de 69% , valor predictivo positivo de 42% y valor predictivo negativo de 87% para predecir patología hipertensiva y restricción de crecimiento intrauterino. Posteriormente Bower y el mismo Campbell²³ consideran que el estudio debe realizarse de rutina en todas las gestaciones entre las semanas 18 - 22 y debe repetirse entre las semanas 24 y 26 si persistiera el notch del primer control (invasión trofoblástica totalmente terminada). El procedimiento se ha visto simplificado últimamente al comprobarse que el elemento pronóstico fundamental no reside en valores numéricos de los diversos índices con los cuales se realiza el análisis de las OV F sino en la persistencia del notch bilateral diastólico y/o sistólico mas allá de la semana 24 (mal pronóstico materno y perinatal), sugiriendo que la flujometría Doppler de la arteria uterina en el segundo trimestre debería realizarse como prueba de tamizaje para preeclampsia y restricción de crecimiento intrauterino.²⁷

Cabe hacer mención, no existen estudios nacionales respecto del estudio de la onda de la arteria uterina con ecografía Doppler como predictor de preeclampsia.

Consecuentemente la detección de gestantes de alto riesgo para desarrollar preeclampsia constituye un reto para la obstetricia de hoy en día, por el impacto que tendría en la reducción de la morbimortalidad materna y neonatal.

La importancia del presente estudio radica en poder validar un instrumento eficaz para identificar a la población de gestantes en riesgo de preeclampsia, contribuyendo a diseñar estrategias efectivas para el manejo y prevención de una de las patologías obstétricas más importantes en el ámbito nacional.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ CUÁL ES EL VALOR PREDICTIVO DE LA FLUJOMETRÍA DOPPLER DE LA ARTERIA UTERINA EN LA DETECCIÓN PRECOZ DE LA PREECLAMPSIA EN PACIENTES CON FACTORES DE RIESGO ?

O B J E T I V O G E N E R A L

Evaluar la capacidad para la predicción de preeclampsia de la velocimetría Doppler de la arteria uterina en la semana 24 en pacientes con factores de riesgo para desarrollar preeclampsia.

O b j e t i v o E s p e c í f i c o

Identificar la asociación entre resultado de Doppler anormal y el desarrollo de preeclampsia. Se realizará Doppler de arterias uterinas en la semana 24 de gestación, se medirán los índices de resistencia (IR), índice de pulsatilidad (IP) y la presencia de notch (muesca protodiastólica) para los cuales se determinará la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la prueba para este evento.

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de Estudio

Se realizó un estudio prospectivo y descriptivo, en el que se incluyeron todas las pacientes gestantes con factores de riesgo para desarrollar preeclampsia, el cual se realizó en el Hospital Juárez de México, en el período comprendido entre enero del 2009 hasta abril del 2009.

Tamaño de la muestra: se determinó el tamaño de la muestra en base a la prevalencia de la enfermedad que para el Hospital Juárez de México, en los últimos 3 años, corresponde a un 10%, dando un total de 120 pacientes, con un nivel de confiabilidad de 95% y un margen de error del 5%; sin embargo se realizó el estudio en 42 pacientes por lo que los resultados arrojan un reporte preliminar para este estudio.

Se obtuvo el consentimiento informado de todas las pacientes (explicación verbal y por escrito), haciéndoles comprender que no se modificaría la atención en función de los hallazgos del estudio.

Material y Métodos

Se incluyeron todas aquellas pacientes gestantes que cumplieran con uno o más de los siguientes criterios de entrada al estudio:

Criterios de inclusión:

- Edad materna menor de 18 y mayor de 35 años.
- Primigesta.
- Hipertensión crónica.
- IMC mayor o igual a 35.
- Antecedentes familiares de preeclampsia
- Antecedente de enfermedad hipertensiva o preeclampsia en embarazo previo.

Criterios de exclusión:

- Producto con malformaciones.
- Embarazo múltiple.
- Enfermedad renal.
- Enfermedad autoinmune.
- Discracias sanguíneas.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no sigan control del embarazo en el hospital.

-Definición de variables:

Variable Independiente (cuantitativa): velocimetría Doppler (IP, IR, presencia de notch).

Variable Dependiente: porcentaje de pacientes que desarrolló preeclampsia.

-Técnica de realización del estudio:

Se realizó estudio Doppler de arterias uterinas entre las semanas 24 y 26 de gestación con un equipo ecográfico GE Logic 9 provisto de Doppler color y pulsado, con transductor abdominal convexo multifrecuencia, en el servicio de Radiología del Hospital Juárez de México, en el área de ultrasonido Doppler, realizado por el Dr. R. Balcazar Vázquez (Médico Radiólogo). Una vez realizada la biometría ecográfica sistemática, se colocó transductor en cuadrante uterino inferior, unos 2 cm por encima de la espina ilíaca anterosuperior, posteriormente se angula levemente en sentido medial hasta identificar la arteria ilíaca externa y su cruce con la arteria uterina, se amplía la zona con zoom y se activa el Doppler color para identificar la arteria uterina, se ajusta el volumen de la muestra y se procura que el ángulo de insonación sea inferior de 30 grados, se activa el Doppler pulsado hasta conseguir una onda de velocidad de flujo claramente definida. Se calculó el índice de pulsatilidad (IP), el índice de resistencia (IR) y se determinó la presencia de notch (muesca protodiastólica) si estaba presente en tres ondas consecutivas de similar altura.

Se consideró el **Doppler anormal** cuando se encontró alguno o más de los siguientes resultados:

-Índice de Resistencia (IR) mayor o igual a 0.58

-Índice de Pulsatilidad (IP) mayor o igual a 1.5

-Presencia de muesca protodiastólica (notch) uni o bilateral persistente después de las 24 semanas.

Se llevó control prenatal de cada una de las pacientes hasta la resolución del embarazo.

El resultado primario fue la presencia de preeclampsia al término de la gestación. Se definió preeclampsia de acuerdo a los criterios del Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy². Esto requirió 2 registros de presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg y/o la diastólica ≥ 90 mm Hg con un intervalo de 6 horas en mujeres previamente normotensas y la presencia de proteinuria (excreción $> 0,3$ gramos de proteínas en una muestra de orina de 24 horas).

Los resultados del notch protodiastólico y de los índices de resistencia anormales no se consideraron en el manejo obstétrico.

Los resultados se recolectaron en una base de datos en Excel. El estudio analítico y estadístico se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) para Windows, efectuando un análisis estadístico descriptivo de las diversas variables y análisis comparativo entre los parámetros de interés.

En el análisis de variables cualitativas se utilizó la prueba de la *chi* cuadrada (χ^2), mientras que el de cuantitativas se recurrió a la prueba de la *t* de student, considerando significativo un valor de $p < 0.05$ y expresando los intervalos de confianza del 95%.

R E S U L T A D O S

Durante un período de 4 meses se realizó el estudio en 42 pacientes con factores de riesgo para desarrollar preeclampsia.

Los hallazgos en relación a los **factores de riesgo** se detallan en la tabla 1 y se describen a continuación.

Se encontró un promedio de edad de 25.5 años con una moda de 18 años. Dentro del grupo de factor riesgo con respecto a la edad, se encontró un total de 24 pacientes menores o igual a 18 años (57%) y mayores de 35 años, 18 pacientes (43%). Tabla 2, Gráfica 2.

En el grupo de pacientes primigestas se encontraron 20, con un porcentaje de 48%. Tabla 3, Gráfica 3.

Para el IMC se encontraron 9 pacientes con IMC mayor de 35 (21%), esto es, con obesidad grado II. Tabla 4, Gráfica 4.

Pacientes con antecedente de preeclampsia en embarazo previo se encontraron 8 pacientes (19%). Tabla 5, Gráfica 5.

Dentro de las pacientes que presentaron hipertensión crónica como factor de riesgo fueron 6 (14%). Tabla 6, Gráfica 6.

Pacientes con antecedente familiar de preeclampsia se incluyeron 10 pacientes (24%). Tabla 7, Gráfica 7.

La **velocimetría Doppler de las arterias uterinas**, se realizó a una edad gestacional media de 25 semanas (rango 23-26 semanas). Tabla 8.

Se registró la onda de velocidad de flujo de ambas arterias uterinas en aproximadamente el 80% de las pacientes.

Se reportó resultado de Doppler normal en 24 pacientes (57%) y anormal en 18 pacientes (43%). Tabla 9, Gráfica 9.

El resultado de Doppler anormal se reportó con mayor frecuencia entre las semanas 24 y 25. Tabla 10.

El resultado de IR (índice de resistencia) en promedio fue de 0.5, encontrándose anormal (mayor de 0.58) en 18 pacientes (42.8%), de las cuales el 60% (11 pacientes) debutó con preeclampsia.

El resultado de IP (índice de pulsatilidad) promedio fue de 1.2 encontrándose anormal (mayor de 1.5) en 6 pacientes (11.9%), de las cuales el 40% presentó preeclampsia (2 pacientes).

La presencia de notch bilateral y unilateral se encontró positiva en 15 pacientes (31%) de las cuales el 85% (13 pacientes) desarrolló preeclampsia. Tabla 11, Gráfica 11.

Los resultados de Doppler anormal con respecto a los factores de riesgo se pueden observar en la tabla 12.

Dentro de las complicaciones asociadas a un resultado anormal de Doppler, se encontró para la preeclampsia una incidencia del 30.9%, observando la siguiente distribución, para preeclampsia leve 7 pacientes (39%), preeclampsia severa en 2 pacientes (11%), hipertensión gestacional en 2 pacientes (11%), restricción en el crecimiento intrauterino en 1 paciente (6%) y 6 pacientes (33%) con Doppler positivo no presentaron ninguna complicación. Tabla 13 y 14, Gráfica 13 y 14.

Lo anterior indica un 67% de complicaciones asociadas a un resultado anormal en el Doppler.

Cabe mencionar que del total de complicaciones, se presentó preeclampsia en 2 pacientes con Doppler negativo.

La preeclampsia se presentó en todas las pacientes en el último trimestre de la gestación, no se encontró registros previos de elevación de TA en los expedientes; ninguna requirió interrupción del embarazo por esta causa antes de la semana 32.

La sensibilidad del estudio Doppler para la predicción de preeclampsia en nuestro análisis fue de 86% (IC 95%, 0.67-1.04), con una especificidad de 79% (IC 95%, 0.63-0.94), un valor predictivo positivo de 67% (IC 95%, 0.45-0.88) y un valor predictivo negativo de 92% (IC 95%, 0.81-1.03). Tabla 15.

El riesgo relativo de presentar preeclampsia con un estudio Doppler anormal fue de 8.

Para la resolución del embarazo se realizó cesárea en 24 pacientes (59%) y 17 pacientes se sometieron a parto (41%). Tabla 16, Gráfica 16.

Dentro de las causas de cesárea, ésta se realizó en 3 pacientes por preeclampsia, por DCP se realizó en 6 pacientes, presentación pélvica en 2 pacientes, cesárea iterativa en 4 pacientes, por ruptura de membranas en 1 paciente, por falta de progresión de trabajo de parto en 6 pacientes, y por último, por taquicardia fetal y desprendimiento prematuro de placenta en 1 paciente respectivamente. Tabla 17, Gráfica 17.

La edad gestacional (Capurro) que presentaron los productos fue en promedio de 39 semanas, encontrando productos menores de 37 semanas en sólo 3 pacientes (Capurro de 36 semanas).

Por último, el peso de los productos en promedio fue de 3170 g, encontrando un producto con restricción del crecimiento intrauterino con peso de 1750 g con un capurro de 37 semanas.

La valoración de Apgar en promedio al minuto fue de 8 y a los 5 minutos de 9, encontrando únicamente un resultado bajo (3/7) en una paciente con preeclampsia leve que se sometió a cesárea por desprendimiento prematuro de placenta normoinserta.

A N A L I S I S

Los resultados del estudio Doppler como predictor de resultados perinatales anormales (preeclampsia) han sido hasta ahora, en la literatura, discordantes, probablemente por las diferencias existentes en la población estudiada, equipo utilizado, tipo de vaso estudiado, criterios de Doppler anormal y resultado perinatal. Sin embargo, existe una amplia evidencia acumulada sobre la relación del resultado anormal del estudio Doppler uteroplacentario y el resultado perinatal.

Nuestros resultados permiten afirmar que es posible identificar con el estudio Doppler de las arterias uterinas en la semana 24-26 a un grupo de gestantes con alto riesgo de desarrollar preeclampsia.

Se han propuesto numerosos parámetros para la valoración mediante Doppler de dicha circulación con el fin de conseguir una mayor efectividad en la predicción de los resultados obstétricos adversos, pero la mayoría de trabajos coinciden en que la presencia de notch protodiastólico, considerado como una valoración cualitativa de la hemodinámica uterina, presenta mayor sensibilidad y especificidad que el uso del índice de resistencia (IR) o el índice de pulsatilidad (IP). Recordando que la persistencia de la muesca diastólica después de la semana 24 implica la existencia de un flujo placentario anormal, que puede ser consecuencia de una insuficiente migración trofoblástica. Éste fue uno de los criterios utilizados en este estudio para definir un patrón Doppler uteroplacentario anormal, presente en el 31% de nuestras pacientes con factores de riesgo, de las cuales el 85% desarrolló preeclampsia al término de la gestación, con una incidencia del 30.9%.

La prueba de Chi cuadrada demostró asociación entre la presencia del notch protodiastólico en la onda de flujometría como variable categórica y presencia de preeclampsia. Aquellas gestantes que presentaron notch protodiastólico a la evaluación ultrasonográfica con Doppler color de las arterias uterinas tuvieron un riesgo relativo de probabilidad de preeclampsia de 8.

Para el IR (índice de resistencia) éste se encontró anormal en 18 pacientes (42.8%), de las cuales el 60% (11 pacientes) debutó con preeclampsia, lo cual es significativo, en comparación con el IP que estuvo presente en sólo 6 pacientes.

Aunque el índice de resistencia (IR) de la arteria uterina se describe como factor de riesgo para preeclampsia, sus limitaciones y diferencias en la interpretación de la onda han obligado a utilizar la presencia del notch diastólico como método de despistaje.

Bower y col. (1993) informaron que la presencia de notch protodiastólico en arteria uterina a las 24 semanas fue más sensible que el índice de resistencia en la predicción del desarrollo de hipertensión inducida por el embarazo. Park y col. (1996) también encontraron que el valor predictivo positivo, para un mal resultado perinatal, con la presencia de notch protodiastólico fue mayor que

la relación sístole/diástole en la arteria uterina, sin embargo, usando ambos conjuntamente el valor predictivo se eleva (92.3).

En nuestro estudio valoramos en conjunto la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de las tres variables (IP, IR, notch).

El análisis de regresión logística demostró que la presencia de un resultado anormal para la flujometría de las arterias uterinas, la nuliparidad y la edad se asociaron con preeclampsia al término de la gestación.

La observación de que la nuliparidad y la edad se asocian significativamente con preeclampsia es consistente con estudios previos. Sin embargo, un detalle importante es que prescindiendo de estas variables la presencia de Doppler anormal en las semanas 24 a 26 de gestación, es un importante predictor de preeclampsia.

La combinación de factores de riesgo y la velocimetría Doppler uteroplacentaria después de la semana 24 identificó a un grupo de pacientes con una incidencia de preeclampsia para este estudio de 30.9%.

La incidencia de preeclampsia de 30.9% encontrada en este estudio, está muy por encima a la reportada por la mayoría de investigadores, lo que pudiera explicarse debido a que la evaluación con ultrasonografía Doppler de las arterias uterinas no se realiza de forma rutinaria en nuestra institución, en este estudio se realizó únicamente en gestantes con factores de riesgo, desarrollando casi la mitad complicaciones (preeclampsia, HAS gestacional, RCIU).

La sensibilidad, especificidad, valores predictivo positivo y negativo encontrada en este estudio, es similar a lo reportado por otros autores; donde es característico una alta sensibilidad (89%), así como un bajo valor predictivo positivo.

La presencia del notch protodiastólico en las ondas de flujo de la arteria uterina fue significativamente más frecuente en pacientes que posteriormente tuvieron preeclampsia.

Este estudio demuestra que la presencia del notch protodiastólico evaluada por ultrasonografía Doppler transabdominal entre las 24 - 26 semanas de gestación es un predictor independiente de preeclampsia en gestaciones únicas, hallazgos consistentes con otras investigaciones; aunque con algunas diferencias con relación a diseño, población, edad gestacional al momento de la evaluación y técnica ultrasonográfica.

Los hallazgos del presente estudio tienen implicaciones significativas en la selección de un grupo de gestantes con riesgo incrementado de resultados obstétricos pobres (complicados por preeclampsia); y por lo tanto, la evaluación con ultrasonografía Doppler abdominal de las arterias uterinas sería de utilidad en identificar una subpoblación que podría beneficiarse de medidas de intervención oportunas o de estrategias de prevención.

C O N C L U S I O N E S

En este estudio encontramos que la combinación de factores de riesgo junto con el estudio Doppler uteroplacentario después de las 24 semanas fue capaz de seleccionar una población de alto riesgo para el desarrollo de complicaciones perinatales (riesgo relativo de 8), por lo que creemos que la aplicación de esta metodología a la práctica clínica en este Hospital puede ayudar a la vigilancia de pacientes con factores de riesgo.

La comparación con otros estudios resulta difícil por los distintos criterios en la clasificación de las ondas de velocidad de flujo. En dichos estudios la sensibilidad en la predicción de la preeclampsia varían entre el 31 y 100%, dependiendo de la edad gestacional en la que se realiza el estudio de los parámetros utilizados en la clasificación del resultado como anormal. Los valores predictivos positivos oscilan entre el 2 y el 80%, dependiendo también de los parámetros utilizados y de la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada. Nuestros valores son casi similares a éstos (sensibilidad 86%, especificidad, un valor predictivo negativo de 92%; cabe hacer destacar el bajo valor predictivo positivo (VPP 67%).

Como es de esperar, los valores predictivos positivos aumentan si los estudios incluyen una gran proporción de pacientes con factores de riesgo. En nuestro estudio, originalmente el tamaño de la muestra con base a la incidencia fue de 120 pacientes, sin embargo, únicamente se realizó en 42 pacientes, lo que pudiera hacer que perdiera significancia estadística, por lo que consideramos importante el poder continuar con el mismo.

Otra referencia destacable en la literatura, es que mediante la combinación del estudio Doppler de arterias uterinas, con dosajes bioquímicos en el suero materno como activina A, inhibina A, fibronectina, proteína placentaria 13 (PP13), etc, puede identificarse a un 90% de las pacientes que desarrollaran una forma grave de preeclampsia antes de las 34 semanas de gestación.

En relación con la inserción de la placenta de manera asimétrica, se puede evaluar la arteria uterina del lado placentario o bien considerar anormal un resultado cuando el promedio de valores entre ambas arterias uterinas se encuentre alterado, como en el caso de este estudio en el que los resultados fueron obtenidos indistintamente de ambas arterias uterinas, sin tomar en cuenta la inserción placentaria.

Por otro lado, el momento ideal para obtener la mejor combinación sensibilidad-especificidad, según la literatura, es entre las semanas 20 y 24. Si se realiza a las 24 semanas, se logrará la mejor especificidad. Sin embargo, la realización del estudio de manera tardía puede impedir la institución de medias profilácticas.

Finalmente, debe tenerse en cuenta que el Doppler de la arteria uterina identifica mejor las complicaciones graves que suelen manifestarse de manera temprana, antes de las 34 semanas, lo que para nuestro estudio, no se presentó en ningún caso, sino al término del embarazo; pudiendo atribuirse esto a la falta de control de seguimiento de alguna de estas pacientes.

En síntesis, el Doppler de las arterias uterinas es una herramienta que permite seleccionar pacientes con riesgo aumentado de desarrollar durante su embarazo complicaciones como preeclampsia, restricción de crecimiento intrauterino o desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, entre otras. Sin embargo, aún su valor no es lo suficientemente idóneo para predecir el desarrollo de una patología, pero se incrementa notablemente si se le utiliza en el momento adecuado, con la metodología precisa, y sobre todo, sobre una población de alto riesgo, con el propósito de rastrear complicaciones graves.

En ningún caso evalúa la salud fetal ni determina la adopción de procedimientos obstétricos.

A N E X O S

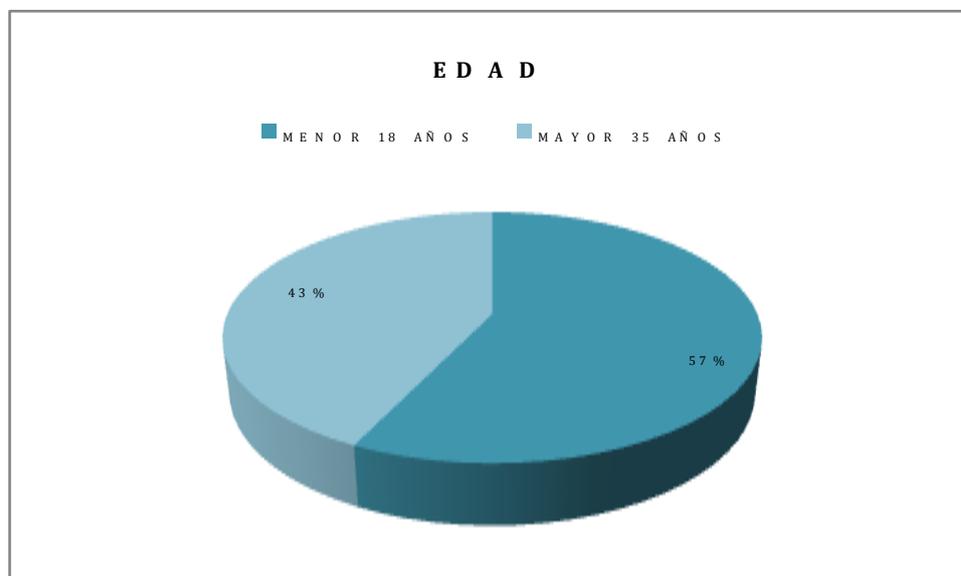
T A B L A 1 .

| FACTORES DE RIESGO | CASOS (n) | PORCENTAJE |
|---------------------------------|-------------------------|------------|
| Edad < 18 años y > 35 años | 24 y 18 respectivamente | ---- |
| Primigesta | 20 | 48 % |
| IMC > 35 | 9 | 21 % |
| HAS Crónica | 6 | 14 % |
| AHF Preeclampsia | 10 | 24 % |
| Antecedente previo preeclampsia | 8 | 19 % |

T A B L A 2

| EDAD | PACIENTES |
|---------------|-----------|
| MENOR 18 AÑOS | 24 |
| MAYOR 35 AÑOS | 18 |

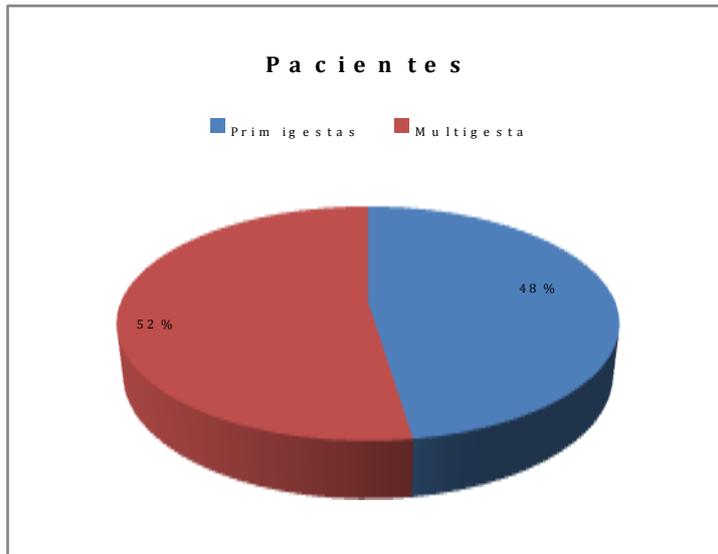
G R A F I C A 2



T A B L A 3

| Gestaciones | Pacientes | Porcentaje |
|-------------|-----------|------------|
| Primigestas | 20 | 48 % |
| Multigesta | 22 | 52 % |

G R A F I C A 3

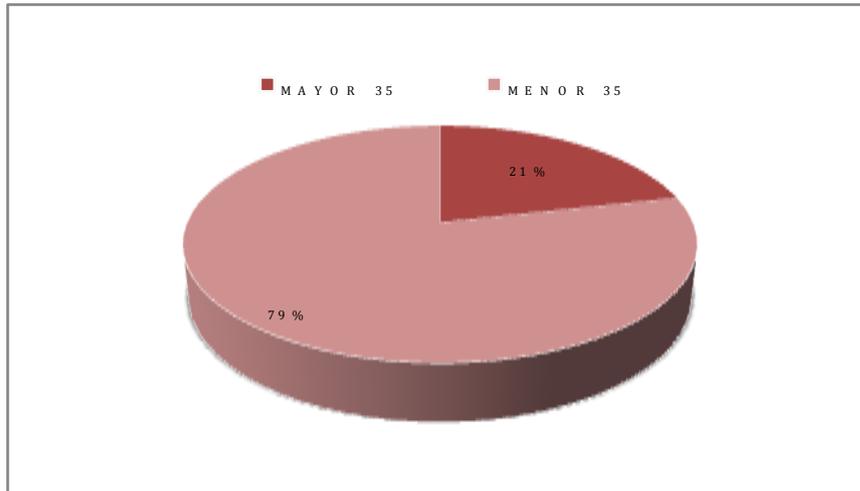


T A B L A 4

| IMC | PACIENTES | PORCENTAJE |
|----------|-----------|------------|
| MAYOR 35 | 9 | 21 % |
| MENOR 35 | 33 | 79 % |

G R A F I C A 4

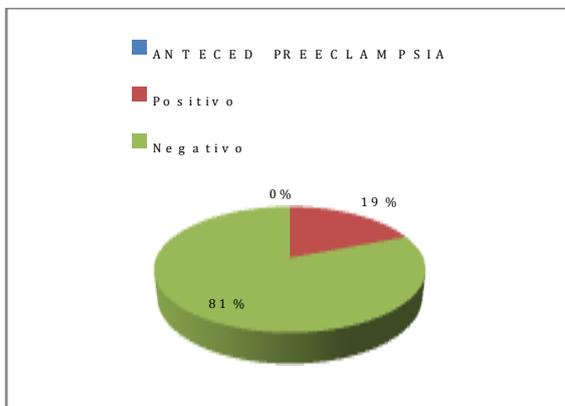
I M C



T A B L A 5

| A N T E C E D P R E E C L A M P S I A | P A C I E N T E S | P O R C E N T A J E |
|--|--------------------------|----------------------------|
| Positivo | 8 | 19 % |
| Negativo | 34 | 81 % |

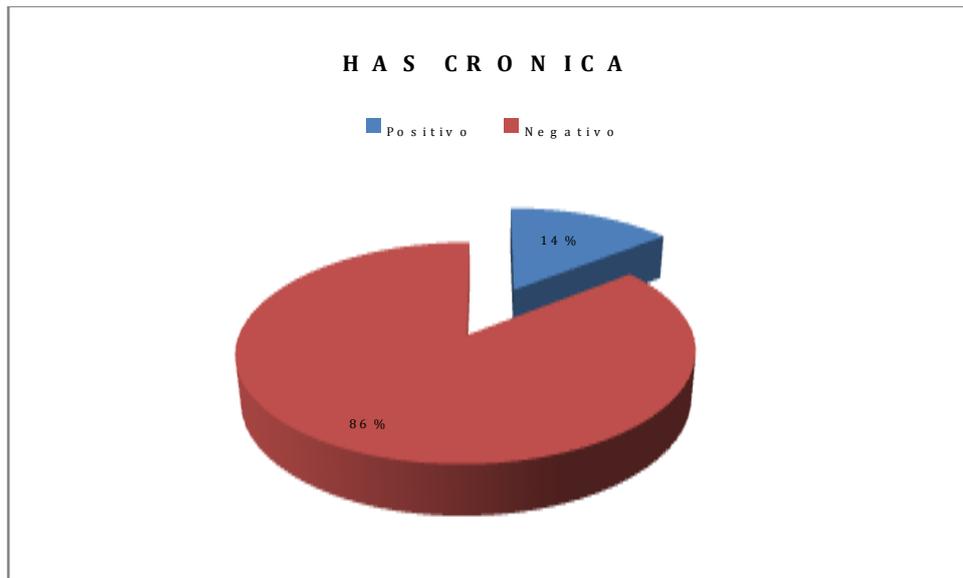
G R A F I C A 5



T A B L A 6

| H A S C R O N I C A | P A C I E N T E S | P O R C E N T A J E |
|--------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Positivo | 6 | 14 % |
| Negativo | 36 | 86 % |

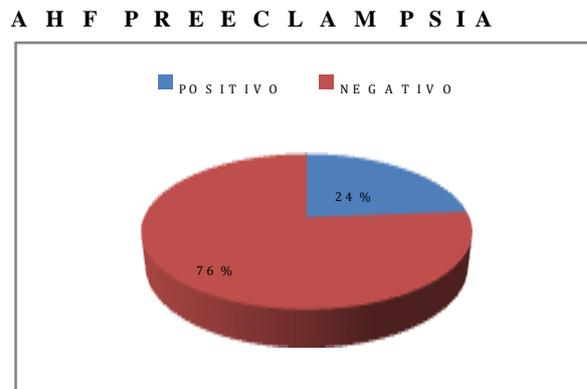
G R A F I C A 6



T A B L A 7

| A H F P R E E C L A M P | P A C I E N T E S | P O R C E N T A J E |
|----------------------------|-------------------|---------------------|
| P O S I T I V O | 1 0 | 2 4 % |
| N E G A T I V O | 3 2 | 7 6 % |

G R A F I C A 7



T A B L A 8

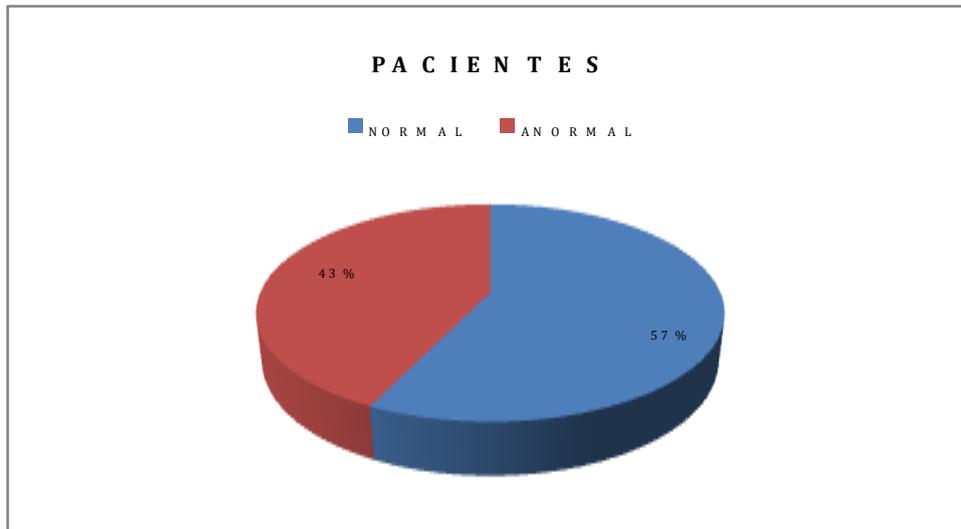
| D O P P L E R | S E M A N A S |
|-----------------|---------------|
| P R O M E D I O | 2 5 |
| M O D A | 2 5 |

T A B L A 9

| D O P P L E R | P A C I E N T E S | P O R C E N T A J E |
|---------------|-------------------|---------------------|
| N O R M A L | 2 4 | 5 7 % |
| A N O R M A L | 1 8 | 4 3 % |

G R A F I C A 9

D O P P L E R A N O R M A L



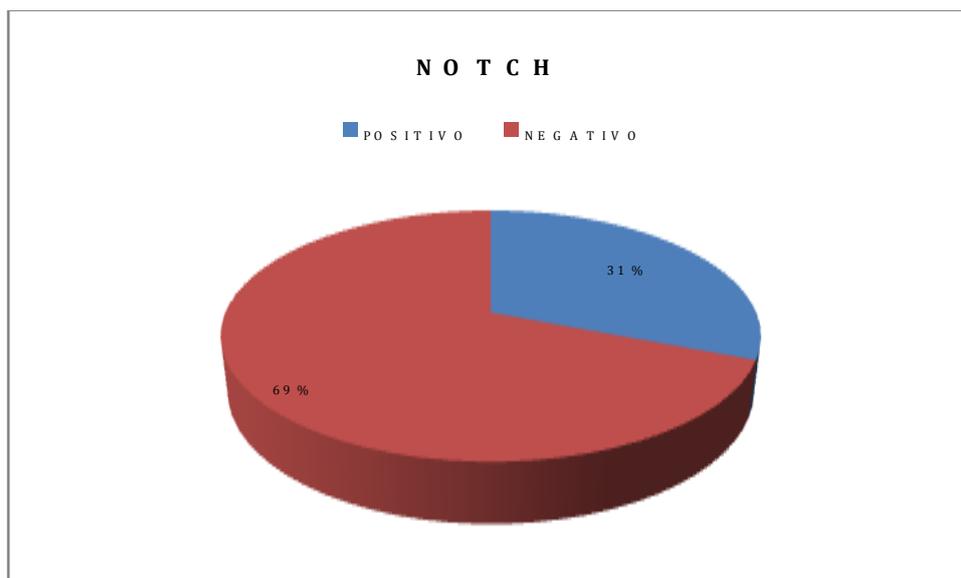
T A B L A 10

| S E M A N A | D O P P L E R |
|-------------------|---------------|
| G E S T A C I O N | A N O R M A L |
| 2 4 | 7 |
| 2 5 | 7 |
| 2 6 | 4 |

T A B L A 11

| N O T C H | P A C I E N T E S | P O R C I E N T O |
|-----------------|-------------------|-------------------|
| P O S I T I V O | 1 5 | 3 1 % |
| N E G A T I V O | 2 9 | 6 9 % |

G R A F I C A 1 1



T A B L A 1 2

| D O P P L E R | A N O R M A L |
|----------------------|----------------------|
| EDAD < 18 Y > 35 | 12 (66.6 %) |
| ANTEC PREECLAM | 3 (16.6 %) |
| ANTEC FAMILIAR | |
| PREECLAMPSIA | 5 (27.7 %) |
| PRIMIGESTA | 10 (55.5 %) |
| IMC > 35 | 5 (27.7 %) |
| HAS CRONICA | 4 (22.2 %) |
| NINGUNO | 2 (11.1 %) |

T A B L A 1 3

| D O P P L E R A N O R M A L | C O M P L I C A C I O N E S |
|------------------------------------|------------------------------------|
| PREECLAMPSIA LEVE | 7 (39 %) |
| PREECLAMPSIA SEVERA | 2 (11 %) |
| HAS GESTACIONAL | 2 (11 %) |
| R CIU | 1 (6 %) |
| NINGUNA | 6 (33 %) |

GRAFICA 13

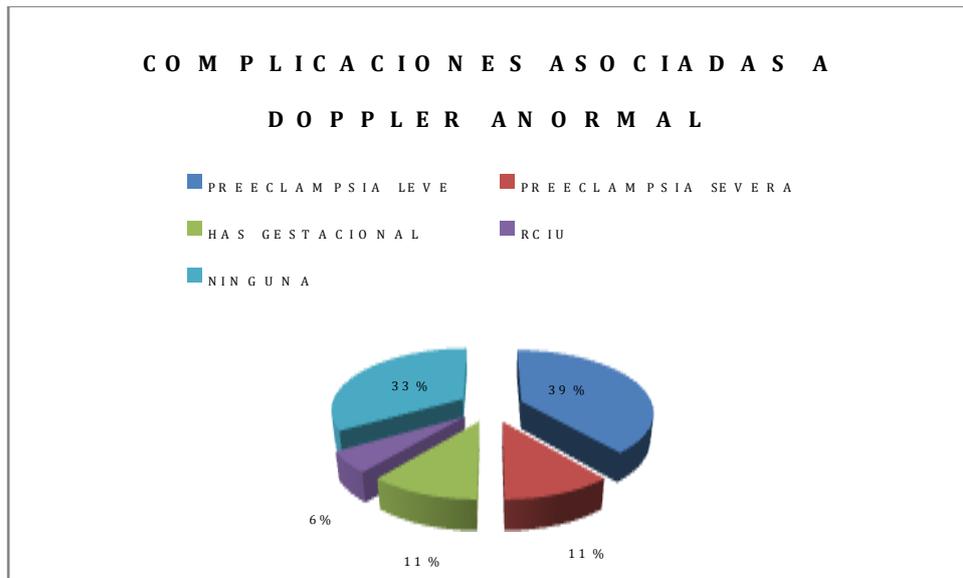
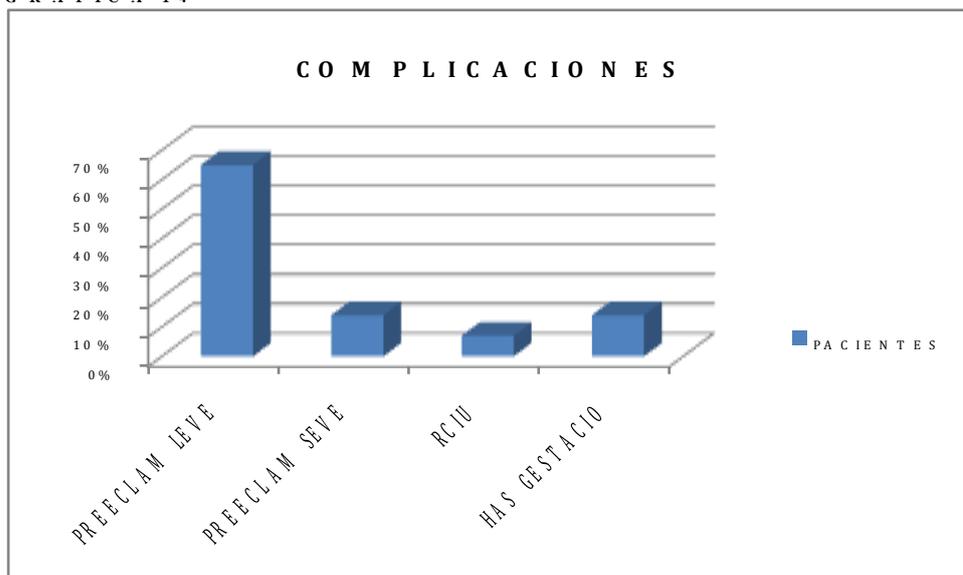


TABLA 14

| COMPLICACION | PACIENTES |
|---------------------|-----------|
| PREECLAMPSIA LEVE | 9 |
| PREECLAMPSIA SEVERA | 2 |
| RCIU | 1 |
| HAS GESTACIONAL | 2 |

GRAFICA 14



T A B L A 1 5

R E S U L T A D O S D O P P L E R A . Ú T E R I N A P R E D I C C I O N P R E E C L A M P S I A

| S E N S I B I L I D A D | E S P E C I F I C I D A D | V P P | V P N |
|-------------------------|---------------------------|-------|-------|
| 8 6 % | 7 9 % | 6 7 % | 9 2 % |

T A B L A 1 6

| R E S O L U C I O N G E S T A C I O N | P A C I E N T E S |
|--|-------------------|
| C E S A R E A | 2 4 |
| P A R T O | 1 7 |

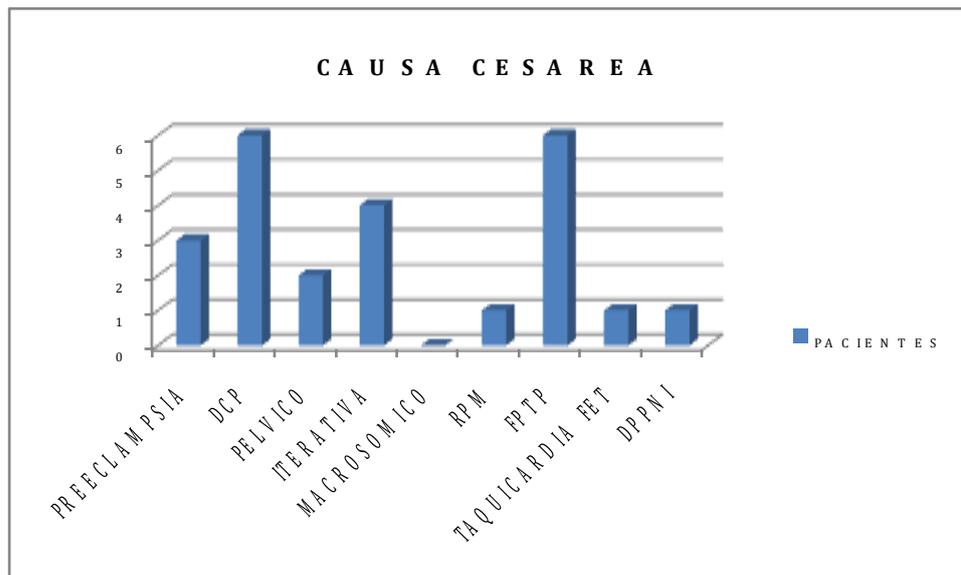
G R A F I C A 1 6



T A B L A 17

| CESAREA CAUSAS | PACIENTES |
|-------------------|-----------|
| PREECLAMPSIA | 3 |
| DCP | 6 |
| PELVICO | 2 |
| ITERATIVA | 4 |
| MACROSOMICO | 0 |
| RPM | 1 |
| FPTP | 6 |
| TAQUICARDIA FET | 1 |
| DPPNI | 1 |

G R A F I C A 17



H O J A D E C A P T U R A D E D A T O S

" V A L O R D E L A F L U J O M E T R I A D O P P L E R D E L A A R T E R I A U T E R I N A
C O M O P R E D I C T O R U N I C O D E P R E E C L A M P S I A E N P A C I E N T E S C O N
F A C T O R E S D E R I E S G O "

N o m b r e d e l a p a c i e n t e

E d a d

N o . E x p e d i e n t e

D i r e c c i ó n

T e l é f o n o

S e m a n a s d e g e s t a c i ó n a l i n i c i o d e l e s t u d i o

A G O : M e n a r c a C i c l o s I V S A

N P S G e s t a P a r a A b o r t o C e s á r e a

F U R M P F

F A C T O R E S D E R I E S G O

P r i m i g e s t a

I M C > 35

E d a d m e n o r 18 a ñ o s y m a y o r 35 a ñ o s

A n t e c e d e n t e p r e e c l a m p s i a e m b a r a z o p r e v i o

A n t e c e d e n t e s h e r e d o f a m i l i a r e s p r e e c l a m p s i a

H i p e r t e n s i ó n a r t e r i a l c r ó n i c a

D O P P L E R S E M A N A 24 I P I R P R E S E N C I A N O T C H

P R E S E N C I A P R E E C L A M P S I A S E M A N A S D E G E S T A C I O N

R E S U L T A D O O B S T E T R I C O

O T R A S C O M P L I C A C I O N E S

B I B L I O G R A F I A

1. Principales causas de mortalidad en mujeres en edad reproductiva. INEGI, Secretaría de Salud, Dirección General de Información en Salud. CONAPO, 2000. Proyecciones de la población de México, 2000. SINAIS.
2. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National Blood Pressure Report Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1-S22.
3. Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, Izzo J et al and The National High Blood Pressure Education Program Coordination Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289 (19): 2534 - 73.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. ACOG Technical Bulletin No.: 219. Washington, DC 1996; 1-8.
5. Trastornos hipertensivos de embarazo. En Williams Obstetricia 21ª edición. Editorial Médica Panamericana S.A. Buenos Aires, Argentina 2002; 489 - 533.
6. Pinedo A. et. al. Complicaciones materno perinatales de la preeclampsia eclampsia. *Ginec y Obstet.* 2001; 47 (1):41-46.
7. Pinjnenborg R. et al. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta* 1983;4:397-414.
8. Pinjnenborg R. et al. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1991;98:648-55.
9. Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of pre-eclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 78 - 83.
10. North RA. et. al. Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. *Obstet Gynecol* 83:378, 1994.
11. Bower SJ. et. al. Prediction of preeclampsia by anormal uterine Doppler ultrasound and modification by aspirin. *Br J Obstet Gynaecol* 103:625. 1996.
12. Benedetto Ch, Valensise H, Marozio L et al. A two-stage screening test for pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1998; 92 (6): 1005 - 1011.
13. Harrington K, Cooper D. et al. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of preeclampsia, placental abruption or delivery of a small for gestational age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:182-8.
14. Harrington K, Zimmermann P, Eirio P. Doppler assessment of the uterine and utero placental circulation in the second trimester in pregnancy at high risk for preeclampsia and intrauterine growth retardation. Comparison and correlation between different Doppler parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 339.
15. Harrington K, Thaler I, Weiner Z, Itskovitz J. Systolic or diastolic notch in uterine artery blood flow velocity waveforms in hypertensive pregnant patients: Relationship to outcome. *Obstet Gynecol* 1992; 80(2): 277-282.

16. Ohkuchi A, Minakami H, Sato I, Mori H, Nakano T, Tatino M. Predicting the risk of pre-eclampsia and a small-for gestational age infant by quantitative assessment of the diastolic notch in uterine artery flow velocities waveforms in unselected women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16 (2): 171 – 8.
17. Van Asselt K, Gudmundsson S, Lindqvist P. Uterine and umbilical artery velocimetry in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998. 77 (6): 614 – 619.
18. Fleischer A, Romero R. The principles and Practice of ultrasonography Doppler in obstetrics and gynecology. Fourth edition. Ed. Appleton. California, USA, 1992.
19. Kingdom J, Kaufmann P. Oxygen and placental vascular development. *Adv Exp Med Biol* 1999; 474: 259 – 75.
20. Park Y, Cho J, Choi H, Kim T, Lee S, Yu J, Kim W. Clinical significance of early diastolic notch depth: Uterine artery Doppler velocimetry in the third trimester. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182. 1204 – 9.
21. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin D, Cohen-Overbeek T, Pearce J, Wilson K, et al. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet* 1983, 1: 675 – 77.
22. Campbell S, Pearce J, Hackett G, Cohen-Overbeek T, Hernández C. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 649 – 53.
23. Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of pre-eclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 78 – 83.
24. Thaler I, Weiner Z, Itskovitz J. Systolic or diastolic notch in uterine artery blood flow velocity waveforms in hypertensive pregnant patients: Relationship to outcome. *Obstet Gynecol* 1992; 80 (2): 277 – 82.
25. Leiberman J, Meizner J, Fraser D, Meril Z, Yohay D, Glezerman M. The association between increased mean arterial pressure and abnormal uterine artery resistance to blood flow during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;; 82. 494 – 9.
26. Lin S, Schimizu I, Suerhara N, Nakama M, Aono T. Uterine artery Doppler velocimetry in relation to trophoblast migration into the myometrium of the placental bed. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 760 – 5.
27. Zimmermann P, et al. Doppler assessment of the uterine and uteroplacental circulation in the second trimester in pregnancies at high risk for preeclampsia and or intrauterine growth retardation: comparison and correlation between different Doppler parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9:330-8.
28. Dekker G, Sibai B. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1359 – 75.
29. Martin M, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides K. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 583 – 6.
30. Papageorghiou A, Yu C, Bindra R, Pandis G, Nicolaides K. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 441 – 49.

31. Coomarasamy A, Papaioannous S, et al. Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler: a meta analysis. *Obstet Gynecol* 2001;98:861-6.
32. Callen P. *Ecografía en Obstetricia y Ginecología*. 4ta. Edición. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2002; 651-695.
33. Christina K, Yu MD, Aris T, Papageorghiou, et al. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low risk women. *Am J Obstet Gynecol*. 2005,193,429-36.
34. Sibai B, Dekker G. Preeclampsia. *Lancet* 2005; 365:785-99.
35. Espinoza J, Romero R, et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:326.e1-326.e13.
36. Askie LM, Duley L, et al. Antiplatelet agents for prevention of preeclampsia: a meta analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:170-9.
37. Barton R, J., Baha M, Sibai. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2008; 112:359-72.
38. Toal M, Keating S, Machin G, et al. Determinants of adverse perinatal outcome in high risk women with abnormal uterine artery Doppler images. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:330.e1-330.e7.
39. Meekins JW, Van Asshe. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe preeclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1994;101:669-74
40. Benirschke K, Kaufmann P. Nonvillous parts and trophoblast invasion. *Pathology of the human placenta*. New York: Springer-Verlag;2000.
41. Roberts JM. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998;16:5-15.
42. Coleman MA, North RA. Mid trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:7-12.
43. Richard J, Levine, Baha M, Sibai, M.D, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350:672-83.
44. Wallenburg H.C.S. Prevention of preeclampsia: status and perspectives 2000. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2001; 94:13-22.