



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“TAMIZAJE DEL SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRE DE
PREECLAMPSIA GUIADO POR DOPPLER DE ARTERIAS UTERINAS EN
EL SERVICIO DE MATERNO FETAL DE HRLALM.”**

Trabajo de Investigación que presenta:

DR. JOEL HERRERA CÍNTORA

Para obtener el Diploma de la Especialidad en

MEDICINA MATERNO FETAL

Asesor de Tesis:

DR. EDUARDO ERNESTO MEJIA ISLAS

No. De Registro de Protocolo: 099.2016



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. DANIEL ANTONIO RODRIGUEZ ARAIZA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. GUILBALDO PATIÑO CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

-
DR. EDUARDO ERNESTO MEJIA ISLAS
PROFESOR TITULAR

-
DR. EDUARDO ERNESTO MEJIA ISLAS
ASESOR DE TESIS

RESUMEN

Antecedentes: La preeclampsia-eclampsia constituye la causa principal de muerte materna (28.3%) desplazando a la hemorragia al segundo lugar (20.3%); actualmente se utiliza el IP promedio entre ambas arterias uterinas con el valor p95 como punto de corte de normalidad/anormalidad. La falla está en la segunda oleada de invasión trofoblástica ocurrida normalmente alrededor de las 14 -16 semanas de gestación; se han realizado estudios en flujometría Doppler durante el segundo trimestre demostrando una relación entre la elevación del índice de resistencia de la arteria uterina entre las 16 – 24 semanas y el subsiguiente desarrollo de la preeclampsia. Se recomienda el uso de tablas de valores normales de IP según edad gestacional, pues es sabido que a medida que progresa el embarazo el IP va disminuyendo, como manifestación de la disminución de la resistencia vascular dado por el proceso de placentación fisiológico.

Objetivo: Determinar el uso del Doppler de Arterias Uterinas para predecir preeclampsia en las pacientes en segundo y tercer trimestre de la gestación en el servicio de medicina materno fetal del HRLALM .

Materiales y Métodos: Se realizará en el Servicio de Medicina Materno Fetal, abarcando grupo de estudio a mujeres con embarazo del segundo y tercer trimestre de gestación con IP de arterias uterinas por arriba de la percentil 95. Criterios de inclusión: 1) que el control prenatal se llevara acabo en el servicio medicina materno fetal 2) las mujeres se les realizará ultrasonido Doppler de las arterias uterinas con búsqueda de valores IP derecha e izquierda para sacar un promedio 2) que la resolución del embarazo se llevara acabo en y criterios de exclusión: 1) Embarazadas con enfermedades inmunológicas ya diagnosticadas 2) Embarazadas con obesidad mórbida al inicio del control prenatal 3) Mujeres con embarazo menor a las 20 semanas de gestación 4) Mujeres que cuenten con tabaquismo positivo; criterios de eliminación: 1) Abandono por parte del paciente 2) Extravío del expediente clínico u electrónico de la paciente 3) La pérdida de seguimiento del curso del embarazo o resolución del mismo fuera del Hospital. Se realizará un estudio de tipo prospectivo, casos y controles, observacional descriptivo y longitudinal; con los datos obtenidos se recaban formato Excel de las pacientes que cumplieron los criterios de selección para posterior estudio estadístico.

Resultados: El DAUt en segundo trimestre asociado a los factores de riesgo maternos (embarazos de alto riesgo), ofrece la oportunidad de detectar la PE precoz con la mejor S (~80%), E (~95%) y VPN (~99%), con VPP (~18%), LR+ (~15) y LR- (~0,2) Todos los resultados reportados para predicción de PE en globo (o tardía) y otros resultados perinatales adversos son aún menos exactos, por lo que no se recomienda el DAUt como método de tamizaje en población general. Se observó la asociación entre Doppler de arterias uterinas alterado, con respecto a la aparición de trastornos hipertensivos durante el embarazo, con un “RR” de 0.8 (3.5 a 12) siendo estadísticamente significativa con respecto a las pacientes sin ningún trastorno hipertensivo durante la gestación que en nuestro estudio se evidenció que es del 18,1%, concordando con las estadísticas internacionales que indican que esta enfermedad afecta entre el 5 y 10 % de las mujeres embarazadas.

Conclusiones: El DAUt alterado es un método útil para el tamizaje de Preeclampsia en pacientes embarazadas seleccionadas por factores de riesgo; hallazgo importante para implementar acciones preventivas o de detección precoz en estas pacientes y evitar complicaciones en la gestación.

Palabras clave: preeclampsia, arterias uterinas, Doppler, tamizaje, ultrasonido.

ABSTRACT

Background: Preeclampsia-eclampsia is the leading cause of maternal death (28.3%) displacing bleeding into second place (20.3%); IP average between both uterine arteries with p95 value as a cutoff point of normality / abnormality is currently used. The fault is in the second wave of trophoblastic invasion occurred normally around 14 -16 weeks of gestation; studies have been performed in Doppler velocimetry during the second quarter showing a relationship between elevated resistance index of uterine artery between 16 to 24 weeks and the subsequent development of preeclampsia. using tables of normal values of IP is recommended by gestational age, it is known that as pregnancy progresses IP decreases, as a manifestation of decreased vascular resistance given by the placentación physiological process.

Objectives: Determine the use of Uterine Artery Doppler to predict preeclampsia in patients in second and third trimester of pregnancy in maternal fetal medicine service of HRLALM.

Materials and Methods: Will be held in the Department of Maternal-Fetal Medicine, encompassing study group for women with pregnancy in the second and third trimester PI of uterine arteries above the 95th percentile Inclusion criteria: 1) the prenatal care will be held fetal 2 maternal medicine service) women are held Doppler ultrasound of the uterine arteries with IP lookup values right and left to take an average 2) pregnancy resolution will take place in and exclusion criteria: 1) pregnant women with immunological diseases already diagnosed 2) pregnant morbidly obese at the start of prenatal 3) Women with less than 20 weeks gestation 4) Women who have positive pregnancy smoking; elimination criteria: 1) Abandonment by the patient 2) loss of the electronic medical record or patient 3) Loss of tracking the course of pregnancy or termination thereof outside the Hospital. a prospective study, case control, observational, descriptive and longitudinal will be conducted; with data from Excel format patients who met the selection criteria for later statistical study was collected.

Results: The Daut second quarter associated with maternal risk factors (high-risk pregnancies), provides the opportunity to detect early PE with the best S (~ 80%), E (~ 95%) and VPN (~ 99%) with VPP (~ 18%), LR + (~ 15) and LR (~ 0.2) All results reported for predicting PE balloon (or late) and other adverse perinatal outcomes are even less accurate, so the Daut is not recommended as a method of screening in the general population. the association between Doppler altered uterine arteries, with respect to the occurrence of hypertensive disorders during pregnancy was observed with a "RR" 0.8 (3.5 to 12) was statistically significant compared to patients without hypertensive disorder during pregnancy in our study it evidenced that is 18.1%, consistent with international statistics showing that this disease affects between 5 and 10% of pregnant women.

Conclusions: The altered Daut is a useful method for screening Preeclampsia in pregnant patients selected by risk factors; finding important to implement preventive measures or early detection in these patients and prevent complications in pregnancy.

KeyWords: preeclampsia, uterine artery, Doppler screening, ultrasound.

AGRADECIMIENTOS

A mi padre Joel por los ejemplos de perseverancia y constancia que lo caracterizan y que me ha infundado siempre, por el valor mostrado para salir adelante y por su amor.

A mi madre Reyna por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.

A mi hermano Paul por ser el ejemplo de un hermano mayor y de la cual aprendí aciertos en momentos difíciles.

A mi novia, mejor amiga y prometida, Helenia Arizué quien me apoyo y alentó para continuar estudiando y preparandome, y me ha ayudado a ser mejor profesionalista y persona.

A mi maestro, Dr. Eduardo Mejía Islas por su gran apoyo y motivación para la culminación de mis estudios profesionales y para la elaboración de esta tesis; y por impulsar el desarrollo de mi formación profesional.

A mis amigos, que nos apoyamos mutuamente en nuestra formación profesional y que hasta ahora, seguimos siendo amigos: Angel Cortés, Gabriela Cabrera y Brenda Gabilondo.

Son muchas las personas que han formado parte de mi vida profesional a las que me encantaría agradecerles su amistad, consejos, apoyo, ánimo y compañía en los momentos más difíciles de mi vida. Algunas están aquí conmigo y otras en mis recuerdos y en mi corazón, sin importar en donde estén quiero darles las gracias por formar parte de mí, por todo lo que me han brindado y por todas sus bendiciones.

ÍNDICE

ANTECEDENTES.....	8
OBJETIVO GENERAL.....	12
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	12
MATERIALES Y MÉTODOS.....	13
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIONES.....	25
ANEXOS.....	26
BIBLIOGRAFÍA.....	29

ANTECEDENTES

La preeclampsia y eclampsia forman parte de un espectro de trastornos hipertensivos del embarazo, que tienen en común a la hipertensión durante la gestación, pero difieren en su repercusión en la salud materna y fetal, y en las estrategias para su atención específica.¹ La clasificación actual más utilizada distingue cuatro categorías: 1) preeclampsia-eclampsia, 2) hipertensión crónica, 3) preeclampsia sobreagregada a hipertensión crónica, y 4) hipertensión gestacional.² La preeclampsia se define como la aparición de hipertensión gestacional y proteinuria significativa después de las 20 semanas de embarazo, durante el parto, o en las primeras 48 horas del puerperio.^{2,3}

En conjunto, la preeclampsia-eclampsia es la causa principal de las defunciones maternas en nuestro país.⁵ La lista detallada de las causas de mortalidad materna en el periodo 2002-2004 en México muestra en el primer lugar a la hemorragia posparto (20.3%), en el segundo a la preeclampsia (14.3%) y en el tercero a la eclampsia (14.0%). De esta manera, en conjunto la preeclampsia-eclampsia constituye la causa principal de muerte materna (28.3%) desplazando a la hemorragia al segundo lugar (20.3%).⁶ Recientemente, una publicación de la Organización Mundial de la Salud atribuyó a los trastornos hipertensivos del embarazo la mayor parte de las muertes maternas que ocurren en América Latina y el Caribe, dando una cifra global de 25.7% del total (rango de 7.9-52.4%).⁷

Entre las repercusiones perinatales más importantes de la preeclampsia eclampsia están: el nacimiento pretérmino (19%) y la restricción del crecimiento intrauterino (12%), que se asocian con aumento del riesgo de muerte fetal y neonatal,⁸ retraso del neurodesarrollo, y con enfermedades crónicas en la infancia.

El embarazo está asociado a cambios hemodinámicos muy marcados en el sistema vascular materno, siendo el más importante el constante crecimiento y desarrollo de la circulación uteroplacentaria (1).

Es por esto, que el determinar y cuantificar con las técnicas de Doppler actuales el flujo sanguíneo en la circulación uterina, uteroplacentaria y fetal, estandarizar valores de flujos normales con patologías obstétricas asociadas a fin de entender el mecanismo fisiopatológico y así poder predecir su pronóstico obstétrico, ha sido una tarea en la cual la obstetricia moderna tiene puesto mucho énfasis (2), a esto se agrega la enorme importancia que ha tomado en la última década la valoración del primer trimestre en varios aspectos relacionados al pronóstico y prevención en la patología materno fetal (3).

Para comprender la importancia de la valoración de la flujometría Doppler de las arterias uterinas, es necesario saber que el total del flujo sanguíneo uterino es estimado desde 50 ml/min al inicio del embarazo, hasta 500 ml/min al término siendo apoyado fundamentalmente por las arterias uterinas dando el 80 % del aporte sanguíneo (1), sin embargo para que esto se lleve a cabo de manera adecuada, se necesita un proceso progresivo que requiere la transformación fisiológica de las arterias espirales de un útero no gestante a las arterias uteroplacentarias, y que consiste en una degeneración fibrinoide y destrucción de la capa muscular de dichas arterias; ésta conversión ha sido llamada como "cambios fisiológicos" (4,5,6), iniciando temprano en la gestación con la colonización de las arterias uterinas por el citotrofoblasto la cual se asocia con la desorganización de las capas musculares y elásticas de la pared de las arterias; éste fenómeno vascular se realiza en dos pasos, el primero con la conversión de los segmentos de la decidua de las arterias espirales en un proceso que comienza desde las 8 semanas de gestación continuando hasta las 10 semanas, y que corresponde a la primera onda de migración trofoblástica endovascular, y el segundo paso con la conversión de los segmentos miometriales por una subsiguiente onda entre las 14 y 24 semanas de gestación.

Las pruebas pretenden detectar diversos indicadores subclínicos de la enfermedad y, entre muchas, algunas se basan en las concentraciones en suero materno u orina de marcadores

bioquímicos; otras, como la velocimetría Doppler, en determinar cambios hemodinámicos en la unidad útero-placentaria a través de la morfología e índices de la onda de velocidad de flujo de las arterias uterinas e identificar si hay resistencias vasculares elevadas. Esta pregunta se respondió con la información aportada por varias guías de práctica clínica y una revisión sistemática con metanálisis, ambas publicadas recientemente por organizaciones del Reino Unido (NICE, HTA) y Canadá, quienes investigaron la exactitud diagnóstica de las pruebas para predecir preeclampsia cuando se aplicaron a una población no seleccionada de embarazadas antes de la vigésima quinta semana.^{23,25,26}

Cuadro 2. Metanálisis: pruebas predictivas de preeclampsia

Prueba	Se (%)	(IC 95%)	Esp (%)	(IC 95%)	VPP (%)	VPN (%)
AFP en suero materno	9	(5-16)	96	(94-98)	5	98
HCG en suero materno	24	(16-35)	89	(86-92)	5	98
Estríol no conjugado	26	(9-56)	82	(61-93)	4	98
Ácido úrico (suero)	36	(22-53)	83	(73-90)	5	98
ADN fetal (suero)	50	(31-69)	88	(80-93)	10	99
Fibronectina celular	50	(30-70)	96	(79-99)	24	99
Fibronectina total	65	(42-83)	94	(86-98)	22	99
Excreción de calcio (orina)	57	(24-84)	74	(69-79)	5	98
Calcio-creatinina	50	(36-64)	80	(66-89)	6	98
Proteinuria total	35	(13-68)	89	(79-94)	8	98
Albuminuria total	70	(45-87)	89	(79-94)	14	99
Microalbuminuria	62	(23-90)	68	(57-77)	5	99
Microalbúmina-creatinina	19	(12-28)	75	(73-77)	2	97
Doppler en arteria uterina						
Índice de pulsatilidad	48	(29-69)	87	(75-94)	9	98
Notching unilateral	63	(51-74)	82	(74-87)	8	99
Notching bilateral	48	(34-62)	92	(87-95)	13	99
Índice de resistencia	66	(54-76)	80	(74-85)	8	99
Combinación de índices	64	(54-74)	86	(82-90)	10	99
Otros índices	55	(37-72)	80	(73-86)	7	99

Notching: muesca protodiastólica en la onda de velocidad de flujo; problemas metodológicos.

Una revisión realizada por el grupo de la Fetal Medicine Foundation mostró resultados alentadores en cuanto a la capacidad del Doppler anormal en las arterias uterinas para predecir preeclampsia en el segundo trimestre. Sin embargo, el grupo DARE evaluó su calidad metodológica señalando limitaciones importantes. Se incluyó una revisión sistemática muy reciente enfocada sólo a evaluar el valor predictivo del Doppler en arterias uterinas en diferentes poblaciones: no seleccionada, bajo y alto riesgo.²⁷ La revisión que evaluó específicamente el Doppler en arterias uterinas investigó su exactitud predictiva para preeclampsia en general y severa, en poblaciones de bajo y alto riesgo, tanto en el primero como en el segundo trimestre. En la población de bajo riesgo, que es el abordaje que interesa en esta sección de la guía, el índice de pulsatilidad aumentado fue el mejor predictor de preeclampsia severa (LR+ 15.6), seguido por el notching bilateral con LR+ 13.4 y LR- 0.86. La predicción mejoró cuando el Doppler se realizó en el segundo trimestre (más de 16 semanas) en comparación con el primero.²⁷ No existe una prueba única con valores de sensibilidad, especificidad y LRs adecuados para utilizarla de rutina para predecir preeclampsia. En la población de bajo riesgo, el ácido úrico en suero materno y el Doppler en arteria uterina utilizados en forma independiente, no tienen valor como prueba predictiva.

Dentro de este cribado del primer trimestre, el uso de la onda de velocidad de flujo Doppler de las arterias uterinas y su aplicación clínica está aún limitada a pocos estudios, por lo que son necesarias más investigaciones para comprobar su eficacia e importancia en la prevención de ciertas patologías, todo esto a pesar que ya han transcurrido poco más de dos décadas desde el primer reporte de Doppler de arterias uterinas en obstetricia.

En la década pasada, era más común el uso del índice de resistencia (IR) o consignar la presencia de “notch” o escotadura protodiastólica, con alta subjetividad y variación interobservador. Actualmente, se utiliza el IP promedio entre ambas arterias uterinas con el valor p95 como punto de corte de normalidad/anormalidad. Se recomienda el uso de tablas de valores normales de IP según edad gestacional, pues es sabido que a medida que progresa el embarazo el IP va disminuyendo, como manifestación de la disminución de la resistencia vascular dado por el proceso de placentación fisiológico. Se recomienda utilizar IP p95 en primer trimestre (valor=2,43) y en segundo trimestre (valor=1,54) basado en datos obtenidos literatura internacional (22).

Tabla III
ESTUDIOS QUE REPORTAN S, E, VPP, VPN, LR+ Y LR- PARA LA PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA Y PREECLAMPSIA PRECOZ EN SEGUNDO TRIMESTRE

Referencia	n	S (%)		E (%)		VPP (%)		VPN (%)		LR+		LR-	
		PE	PE pr	PE	PE pr	PE	PE pr	PE	PE pr	PE	PE pr	PE	PE pr
Papageorghiou 2001 ²⁵	7851	24	80	95	95	4,2	1	99,3	100	4,9	15,8	0,8	0,21
Aquilina 2001 ³¹	640	60	26,7	93	97	33,3	18,2	97,5	98,2	8,6	9,2	0,43	0,75
Harrington+ 2004 ²⁴	628	95	88,9	80	74,5	38,8	16,3	99,2	99,2	4,9	3,4	0,06	0,15
Axt-Fliedner 2005 ²⁵	52	50	n/d	75	n/d	14	n/d	95	n/d	2	n/d	0,66	n/d
Papageorghiou 2005 ²⁵	16806	45	n/d	90	n/d	9,1	n/d	98	n/d	5,07	n/d	0,6	n/d
Ay 2005 ³²	178	78	n/d	86,6	n/d	33	n/d	97,9	n/d	5,8	n/d	0,25	n/d
Yu 2005 ³⁷	32157	56	82	90	90	9,8	3,5	99	99,9	5,6	8,2	0,48	0,2
Parra 2005 ²²	743	48	85	96	95	24,6	18	98,5	99,8	11,5	18,8	0,54	0,15
Yu 2008 ³⁸	30639	22	77	95	95	8,3	n/d	98,3	n/d	4,4	15,4	0,92	0,24
Onwudiwe 2008 ³³	3347	56	100	90	90	17,5	6,4	98,5	100	5,6	10	0,48	0

+ Valores obtenidos para población embarazada con alto riesgo de PE. El resto de los valores fueron obtenidos en población general de embarazadas. n/d = no disponible. S: sensibilidad. E: especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. LR: likelihood ratio. PE: preeclampsia. PE pr: Preeclampsia precoz.

Otro estudio por Martin y Nicholaides en el 2012, valora también el uso de Doppler en arterias uterinas (onda notch, índices de resistencia y pulsatilidad) entre las 11 y 14 semanas de gestación y su relación con el desarrollo posterior de preeclampsia y RCIU en 3195 pacientes, se encontró una sensibilidad del 27.0 % para preeclampsia (con o sin RCIU), sin embargo la sensibilidad fue mayor para sus complicaciones requiriendo interrupción del embarazo antes de las 32 semanas en el 60 % para las pacientes con preeclampsia, cabe destacar que los hallazgos encontrados en este estudio, son similares a los reportados en estudio de Doppler en arterias uterinas realizado en el segundo trimestre.

Si bien la mayoría de los estudios se inclinan a que el momento de la falla está en la segunda ola de invasión trofoblástica ocurrida normalmente alrededor de las 14 -16 semanas de gestación, esto no se ha corroborado de manera contundente, aún así y basados en lo anterior, se han realizado estudios en flujometría Doppler durante el segundo trimestre demostrando una relación entre la elevación del índice de resistencia de la arteria uterina entre las 16 – 24 semanas y el subsiguiente desarrollo de la preeclampsia (5,14), sin embargo los estudios cuentan con una gran variación en la población examinada, en la metodología Doppler, puntos de corte en los valores anormales, produciendo grandes diferencias en la sensibilidad (15).

Basándose en todo lo anteriormente descrito, el presente estudio pretende evaluar el valor de IP de arterias uterinas mediante el Doppler de las arterias uterinas, en segundo y tercer trimestre de la gestación en la identificación de mujeres con riesgo de desarrollar preeclampsia; en relación se han hecho pocos estudios, uno de los cuales es realizado por Harrington, reportado en 2007 y en el cual se examinan 652 mujeres entre las 12 y 16 semanas de gestación buscándose la asociación entre los índices de resistencia anormal y/o formas de ondas anormales con el desarrollo de preeclampsia y/o fetos pequeños para la edad gestacional, los resultados arrojaron que del total de pacientes, 278 (44.4 %) no tuvieron onda de notch, en tanto que 205 pacientes (32.7 %) presentaron onda de notch bilateral. Se reportan además, un OR en el grupo de pacientes con presencia de onda notch bilateral de 43.54 (IC 95 % de 5.84 a 324.73) para preeclampsia (29).

Por último la reproducibilidad de la velocidad de flujo Doppler transabdominal de las arterias uterinas en segundo y tercer trimestre fue evaluada por Hollis en el 2010, el estudio concluyó que el procedimiento es técnicamente factible de realizar en estas semanas (14).

Tabla 1. Valores de normalidad

EG (a)	IPAU (p95) ¹	IPACM(p5) ¹	ICP (p5) ²	PVS (1.5MoM) ³	IPDV (p95) ⁴	IPCVC1 (p95) ⁵	IPmUt (p95) ⁶
20	2.01	1.37	0.65	38	0.89	0.81	-
21	1.96	1.4	0.75	40	0.88	0.78	-
22	1.9	1.45	0.85	42	0.87	0.75	-
23	1.85	1.47	0.92	44	0.86	0.72	-
24	1.79	1.5	1	46	0.85	0.68	1.30
25	1.73	1.51	1.05	48	0.83	0.66	1.24
26	1.69	1.52	1.1	50	0.82	0.64	1.18
27	1.64	1.53	1.15	52	0.81	0.62	1.13
28	1.6	1.53	1.2	55	0.80	0.60	1.08
29	1.58	1.53	1.23	58	0.79	0.57	1.04
30	1.54	1.52	1.25	61	0.78	0.55	1.00
31	1.5	1.51	1.27	64	0.76	0.53	0.97
32	1.48	1.5	1.28	67	0.75	0.52	0.94
33	1.46	1.47	1.27	70	0.74	0.50	0.92
34	1.43	1.43	1.27	73	0.73	0.48	0.90
35	1.42	1.4	1.25	76	0.72	0.47	0.88
36	1.41	1.37	1.22	80	0.71	0.45	0.87
37	1.4	1.32	1.17	84	0.70	0.43	0.86
38	1.4	1.28	1.13	-	0.68	0.41	0.85
39	1.4	1.21	1.08	-	0.68	0.40	0.85
40	1.4	1.18	1	-	0.68	0.39	0.85

1 Ardini D J Perinat Med 1990;18:165

2 Baschat AA UOG 2003 ;21:124

3 Mari G N Engl J Med 2000;342:9

4 Hecher K UOG 1994;4:381

5 Rizzo G UOG 1996;7:401

6 ICGON

OBJETIVO GENERAL:

Determinar el uso del Doppler de Arterias Uterinas para predecir preeclampsia en las pacientes en segundo y tercer trimestre de la gestación en el servicio de medicina materno fetal del HRLALM .

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Cuantificar el número de casos en los cuales se presentó IP por arriba del percentil 95
2. Determinar las características epidemiológicas de la población en estudio.
3. Determinar la asociación entre IP AU por arriba de la p95 y las semanas de gestación en las cuales se presento la preeclampsia.
4. Asociar enfermedad crónica previa que se asocia con mas frecuencia en pacientes con IP AUt p95.

MATERIAL Y METODOS:

Se realizó un estudio prospectivo, casos y controles, observacional, longitudinal dividido en las siguientes etapas:

Etapa I:

Recolección de datos bibliográficos, hemerográficos, vía Internet e institucionales. Redacción y análisis del proyecto de investigación.

Etapa II:

Revisión y corrección del protocolo, así como su registro en el Comité local de Investigación del ISSSTE.

Etapa III:

Difusión y capacitación del personal para el ingreso de pacientes en el segundo y tercer trimestre grupo en relación a DAut P95, con la finalidad de llenar correctamente la hoja de consentimiento informado (anexo C).

Etapa IV:

Se inició el estudio de investigación ingresando y seleccionando las pacientes dentro del HRLALM:

En una fase inicial, se realizó historia clínica completa a cada paciente (anexo A), se revisó la estandarización en el procedimiento de la valoración de la velocimetría Doppler en arterias uterinas en base a su localización adecuada, se recabó en Excel los datos de las pacientes que cumplieron los criterios de selección, que tuvieron el estudio de la velocimetría Doppler en arterias uterinas de manera satisfactoria. Esto en base a la hoja de recolección de datos (anexo B).

Etapa V:

Se dio seguimiento en la consulta externa del servicio de medicina materno fetal cada 2 semanas hasta la semana 34 y una vez por semana hasta la resolución del embarazo, obteniendo la información necesaria de la hoja de recolección de datos, que incluyo la presencia de preeclampsia, también se recolectaron los datos de enfermedades concomitantes como diabetes mellitus, hipertensión arterial crónica, hipotiroidismo.

Etapa VI:

Finalmente, se realizó la recolección de datos y el análisis de los resultados. Para comprobar la asociación entre las variables y sus categorías se aplicará la prueba de T de Student, el test exacto de Fisher y la evaluación de una prueba diagnóstica (VPP, VPN, SE, ES, RV+ y RV-).

El estudio se realizará en el Servicio de Medicina Materno Fetal en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos (H.R.L.A.L.M.) en donde se abarco como grupo de estudio a mujeres con embarazo del segundo y tercer trimestre de gestación con IP de arterias uterinas por arriba de la percentil 95; y se contará con un grupo de control de mujeres con embarazo del segundo y tercer trimestre de gestación con IP arterias uterinas por abajo de la percentil 95.

Se tuvo como criterios de inclusion al estudio los siguientes parámetros: 1) que el control prenatal se llevara acabo en el servicio medicina materno fetal 2) las mujeres se les realizará ultrasonido Doppler de las arterias uterinas con búsqueda de valores IP derecha e izquierda para sacar un promedio 2) que la resolución del embarazo se llevara acabo en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.

Se tuvieron como criterios de exclusión al estudio los siguientes parámetros: 1) Embarazadas con enfermedades inmunológicas ya diagnosticadas 2) Embarazadas con obesidad mórbida al inicio del control prenatal 3) Mujeres con embarazo menor a las 20 semanas de gestación 4) Mujeres que cuenten con tabaquismo positivo.

Se tuvieron como criterios de eliminación los siguientes parámetros: 1) Abandono por parte del paciente 2) Extravío del expediente clínico u electrónico de la paciente 3) La pérdida de seguimiento del curso del embarazo o resolución del mismo fuera del Hospital Lic. Adolfo López Mateos.

Se realizará un estudio de investigación de tipo prospectivo de casos y controles, observacional y longitudinal; en el servicio de medicina materno fetal, con una fase inicial se realizará la historia clínica completa a cada paciente del servicio de medicina materno fetal y de acuerdo a las semanas de gestación, se revisó y realizó a las pacientes la estandarización en el procedimiento de la valoración de la velocimetría Doppler en arterias uterinas en base a su localización adecuada para su medición y las mediciones se realizarán por médicos residentes del servicio de medicina materno fetal y médicos adscritos al mismo (se necesita para la realización de dicho estudio un ultrasonido con tecnología Doppler), con los datos obtenidos se recaban los datos en base a la hoja de recolección de datos y dependiendo si la paciente se encuentra en segundo trimestre se citará para una revaloración del estudio Doppler en el tercer trimestre, y si de inicio se encuentra en el tercer trimestre sólo se mantendrá un valor de IP Aut para después vaciar los datos de la hoja de recolección de datos en archivo tipo Excel de las pacientes que cumplieron los criterios de selección, y que tuvieron el estudio de la velocimetría Doppler en arterias uterinas de manera satisfactoria en el segundo y/o tercer trimestre.

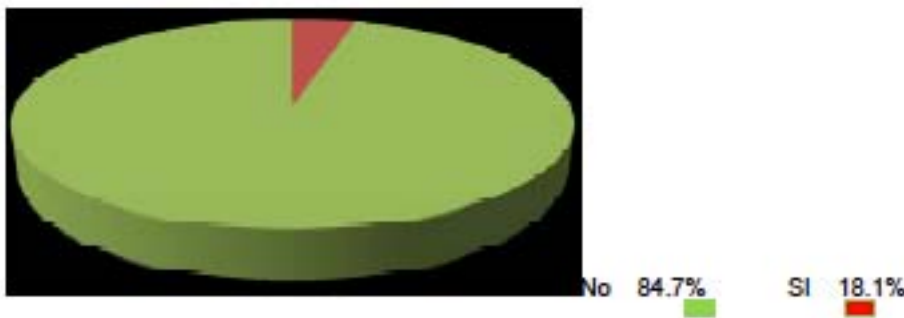
Una vez recolectada la información en archivo Excel, se realizará el estudio estadístico para comprobar la asociación entre las variables y sus categorías y se aplicará la prueba de T de Student y el test exacto de Fisher y la evaluación de una prueba diagnóstica (VPP, VPN, SE, ES, RV+ y RV-).

RESULTADOS

En el estudio se toma una muestra poblacional de 150 maternas que asisten a los controles prenatales, una vez verificado el cumplimiento de los criterios de inclusión se ingresa al estudio un total de 138 maternas de las cuales 25 desarrollaron trastornos hipertensivos en el embarazo. (Ver tabla N°01).

Tabla 01

Trastornos hipertensivos	Frecuencia	porcentaje
Si	25	18.1%
No	113	81.9%
Total	138	100%



De 138 gestantes, 25 de ellas que corresponde al (18.1%) desarrollaron trastornos hipertensivos en el embarazo. En el período comprendido entre Marzo de 2015 a Febrero Diciembre de 2016 la incidencia de Trastornos Hipertensivos fue de 18.1.

Con respecto a la muestra poblacional de 138 maternas, 25 de ellas presentaron trastornos hipertensivos. De estas maternas con trastorno hipertensivo 16 de ellas presentan alteración en el índice de pulsabilidad en Doppler de arterias uterinas, y 9 gestantes tenían el doppler normal pero presentaron Hipertensión. Las que tenían alto riesgo en el índice de pulsabilidad con las que no desarrollaron la enfermedad fueron 11 maternas, y por ultimo las que no desarrollaron la enfermedad ni tuvieron alteración en el índice de pulsabilidad fueron de 102. (Ver tabla 2)

Tabla 2

	Trastornos hipertensivos	Sin trastornos hipertensivos	Total
Doppler alterado	16	11	27
Doppler normal	9	102	111
Total	25	113	138

Según la relación se establece un riesgo relativo de asociación "RR" de 6,8 (3.59-12) de acuerdo al intervalo de confianza al 95%. En donde se analiza que hay diferencia estadística significativa, ya que hay 6,8 veces mayor riesgo de desarrollar el trastorno hipertensivo con alteración del doppler de arterias uterinas con respecto a las que no desarrollan la enfermedad sin alteración de índice de pulsabilidad del doppler.

Según el tipo de preeclampsia según total de 16 pacientes que corresponde a un porcentaje de 65,8% de los trastornos hipertensivos, 9 pacientes corresponde al 52% que presentaron preeclampsia tardía o en el tercer trimestre y 7 pacientes 14% presentaron preeclampsia temprana o en el segundo trimestre . (Ver tabla N°03)

Tabla N 03

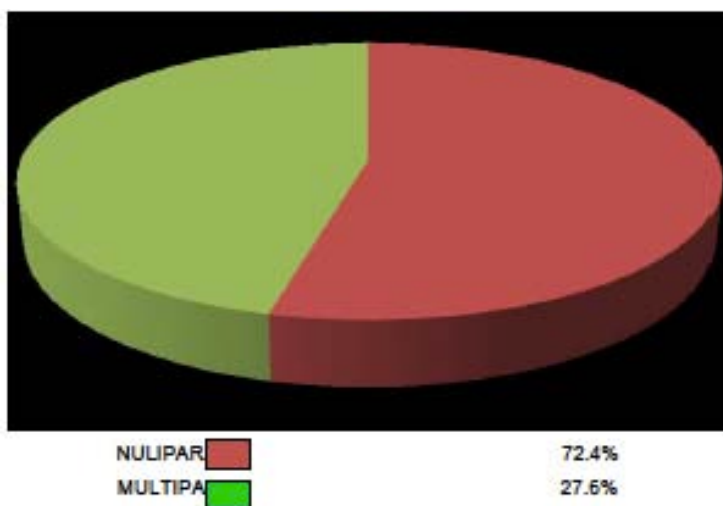
Tipo de preeclampsia	Pacientes investigados	
Clasificación	Frecuencia	Porcentaje
Temprana o 2T	7	14%
Tardía o 3T	9	52%
Total	16	65.8%

En este estudio tenemos que 21 pacientes fueron nulíparas (72.4%) y 8 multíparas (27.6%) se observó diferencias estadísticas significativas. (Ver tabla N°04).

Las pacientes primigestantes presentaron mayor incidencia en el desarrollo de pre eclampsia, lo cual va acorde con la literatura.

Tabla no 4

Paridad	Frecuencia	Porcentaje
Nulípara	18	72.4%
Múltipara	7	27.6%
Total	25	100%

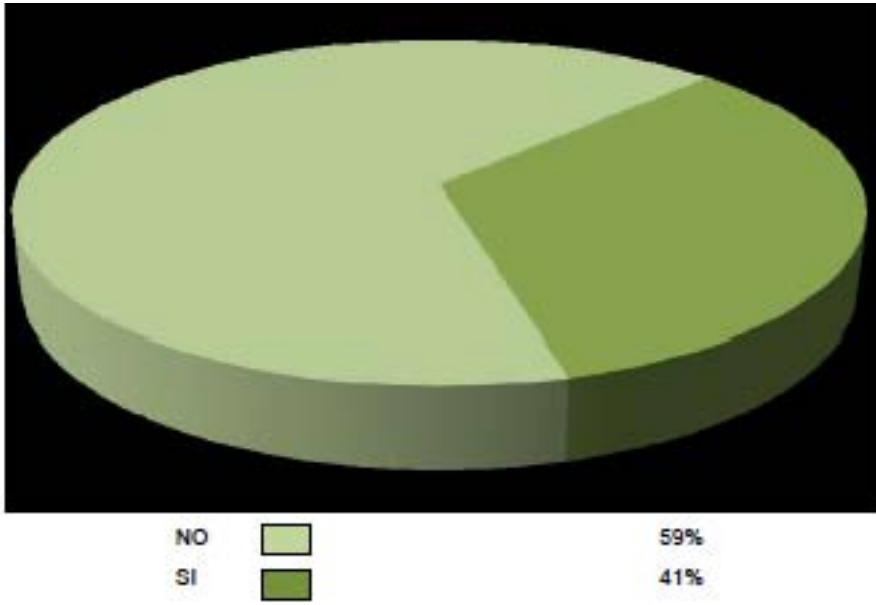


Interpretación: La gestante nulípara tiene una alta probabilidad de desarrollar una preeclampsia-eclampsia, los resultados de esta investigación reafirman los hallazgos reportados.

De las 25 pacientes con trastornos hipertensivos, 12 pacientes (41%) tuvieron el antecedente de preeclampsia. (Ver tabla N°5)

Tabla no 5

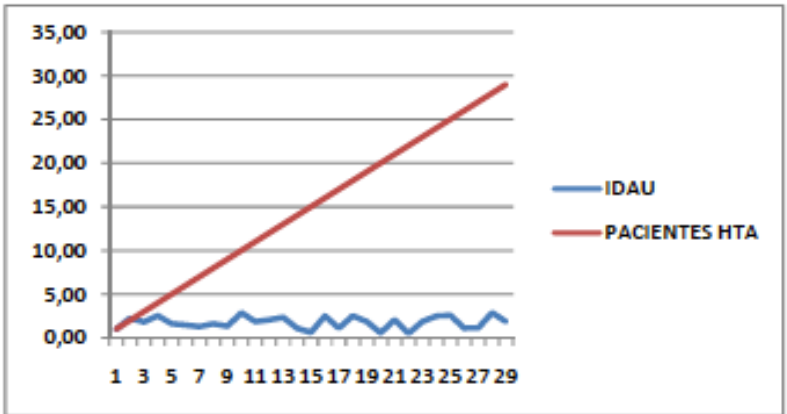
Antecedente de preeclamsia	Frecuencia	Porcentaje
Si	10	41%
No	15	59%
Total	25	100%



Interpretación: No se demuestra en este estudio que el antecedente personal de preeclampsia sea un factor de riesgo de gran importancia para volver a padecer preeclampsia en un próximo embarazo.

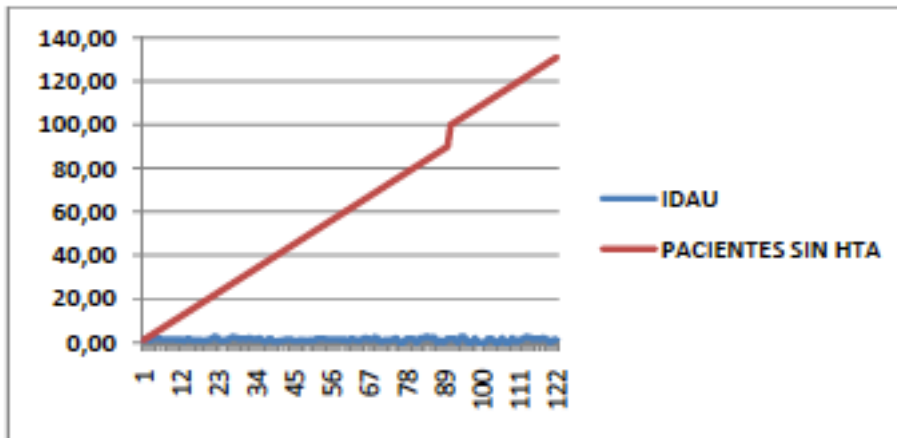
Los índices de pulsabilidad de la arteria uterina encontrados con algún trastorno hipertensivo en la gestación oscilan entre 0.58 y 2.98; con promedio de 1.8 con un valor que más se repite de 2.5. (Ver gráfico N°01)

Gráfico no 1



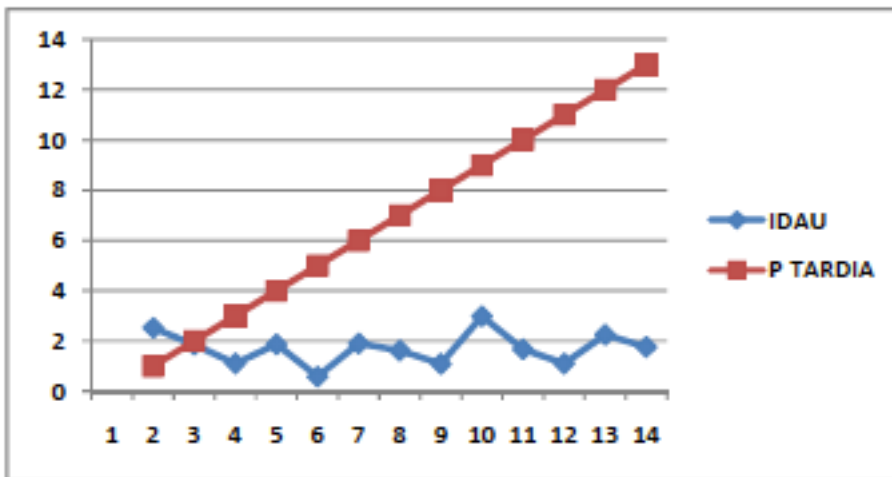
Los índices de pulsabilidad de la arteria uterina encontrados en pacientes sin algún trastorno hipertensivo en la gestación oscilan entre 0.46 y 2.98; con promedio de 0.47, con un valor más frecuente de 0.8.(Ver gráfico N°02).

Gráfico no 02



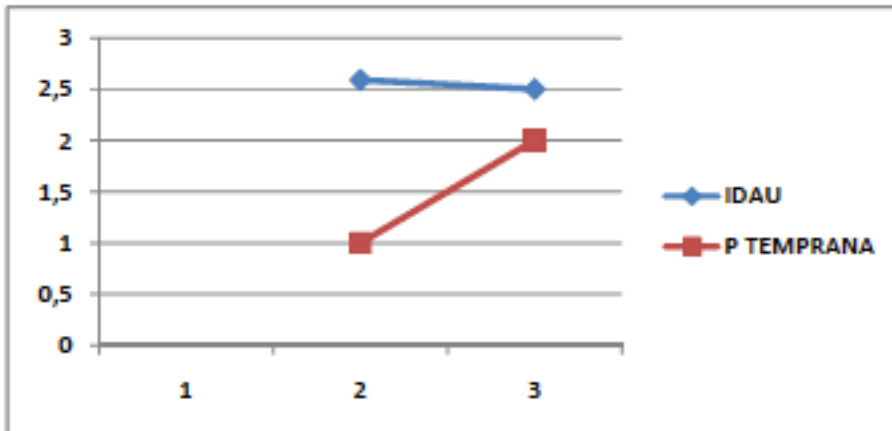
Los índices de pulsabilidad de la arteria uterina encontrados en pacientes con Preeclampsia Tardía o en el tercer trimestre oscilan entre 0.58 y 2.98; con promedio de 1.71 y el valor que más se repite es 1.1. (Ver gráfico N°03).

Gráfico no 3



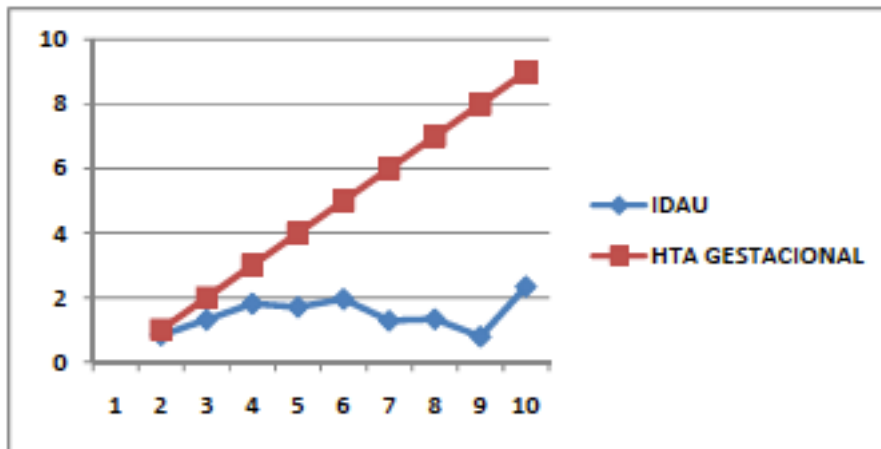
Los índices de pulsabilidad de la arteria uterina encontrados en pacientes con Preeclampsia Temprana o en el segundo trimestre oscilan entre 2.5 y 2.59; con promedio de 2.5. (Ver gráfico N°04).

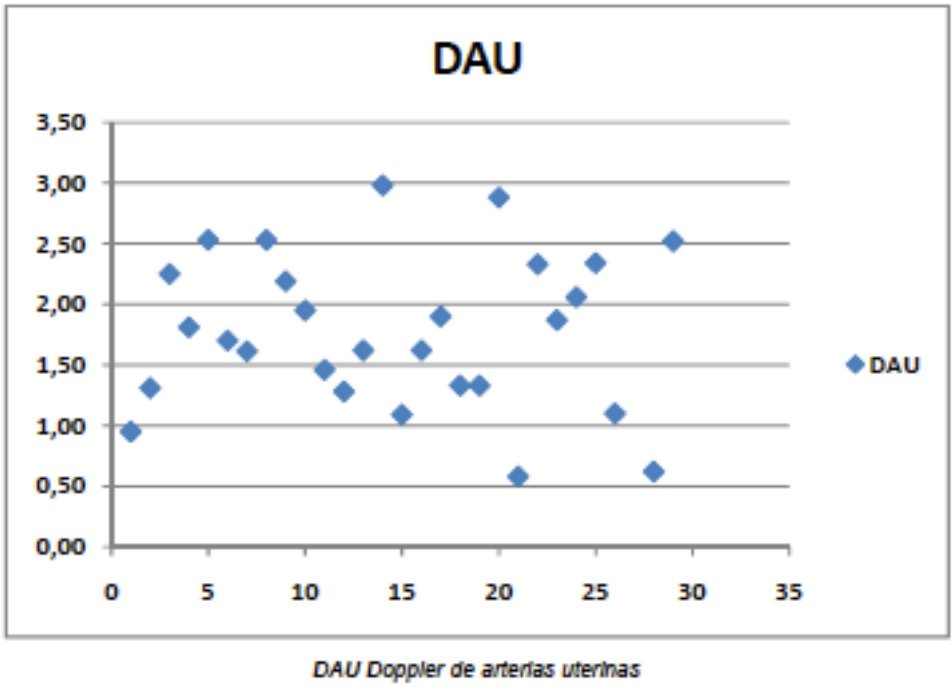
Gráfico no 4



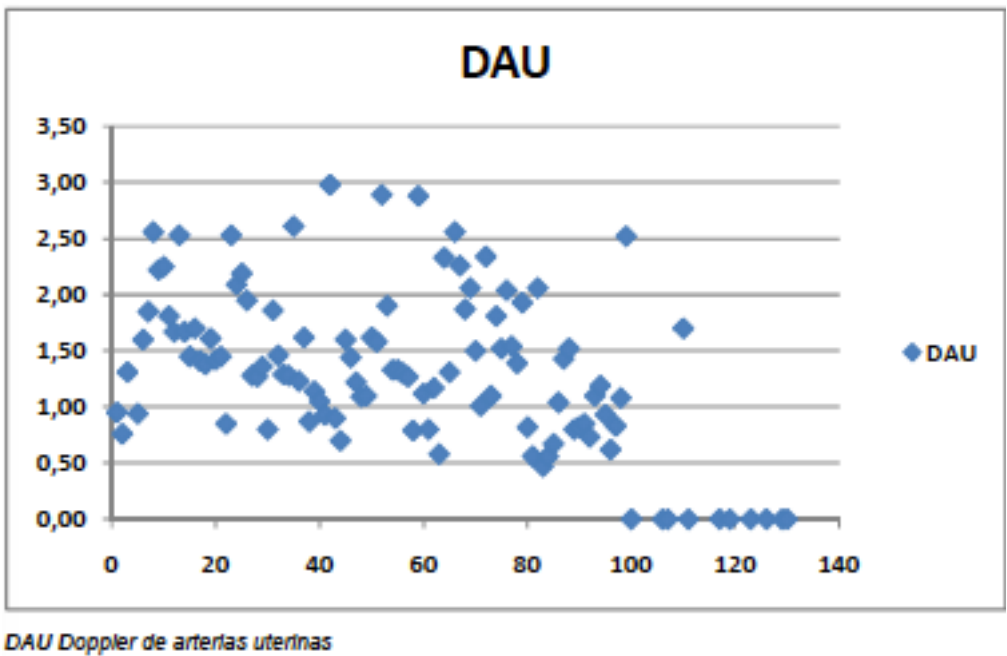
Los índices de pulsabilidad de la arteria uterina encontrados en pacientes con Hipertensión Gestacional oscilan entre 0.79 y 2.34; con promedio de 1.48. (Ver gráfico N°05).

Gráfico no 5





Análisis: De acuerdo al anterior grafico que los índices de pulsatilidad de la arteria uterina encontrados con algún trastorno hipertensivo en la gestación oscilan entre 0.58 y 2.98; con promedio de 1.8 con un valor que mas se repite de 2.5.



Análisis: De acuerdo al anterior gráfico los índices de pulsabilidad de la arteria uterina encontrados en pacientes sin algún trastorno hipertensivo en la gestación oscilan entre 0.46 y 2.98; con promedio de 0.47, con un valor más frecuente de 0.8.

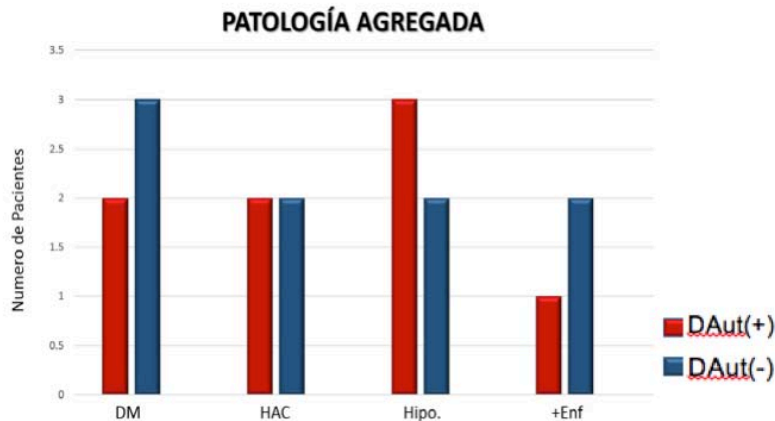
De las patologías agregadas (Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial Crónica, Hipotiroidismo y más de una de estas enfermedades asociadas) se tuvieron los siguientes resultados Diabetes Mellitus: 2 pacientes del grupo DAut(+) y 3 del grupo DAut(-) por prueba exacta de Fisher con un valor de P de 0.81, considerada no significativa. Hipertensión Arterial Crónica: 2 pacientes del grupo DAut(+) y 2 del grupo DAut(-) con un valor de P por prueba exacta de Fisher de 0.80, considerada no significativa. Hipotiroidismo: 3 pacientes del grupo DAut(+) y 2 del grupo DAut(-) con un valor de P de 0.81 por prueba exacta de Fisher, no significativa. Aquellas pacientes que tuvieron más de una de las enfermedades anteriores fueron 1 para DAut(+) y 2 para DAut(-) con un valor de P por prueba exacta de Fisher de 0.80 no significativa. (Tabla 6, Gráfica 6):

Tabla 6: Patología agregada

Patología agregada	DAut Pos.	DAut Neg.
Media	0.317	0.609
Desviación estándar	0.87	1.18
Valor de P	0.0652	
Mínima	0.0	0.0
Mediana	0.0	0.0
Máxima	4	4

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 6



Fuente: Hoja de recolección de datos

Al no tener diferencias significativas en las variables evaluadas se establece la similitud de los grupos lo que nos permite evaluar la asociación entre la presencia o ausencia de notch con el desarrollo posterior de preeclampsia.

DISCUSIÓN

De acuerdo al estudio diseñado, se recolectó información durante los años 2015 y 2016. También se tiene la base de datos de las historias clínicas de los pacientes que asistieron a la institución.

Por ser servicio de alto riesgo, pueden existir factores que intervienen en sesgo de selección e información de los datos.

El análisis de la literatura disponible nos permite interpretar que el DAUt en segundo trimestre asociado a los factores de riesgo maternos (embarazos de alto riesgo), ofrece la oportunidad de detectar la PE precoz con la mejor S (~80%), E (~95%) y VPN (~99%), con VPP (~18%), LR+ (~15) y LR- (~0,2) que distan de entregarnos un pronóstico aceptable. Todos los resultados reportados para predicción de PE en globo (o tardía) y otros resultados perinatales adversos (RCIU, óbito fetal, desprendimiento de placenta) son aún menos exactos, por lo que no se recomienda el DAUt como método de tamizaje en población general.

Este trabajo de investigación descriptivo, ha permitido identificar por medio de un instrumento de tamizaje como es el Doppler de arterias uterinas hacia segundo y tercer trimestre del embarazo para coincidir en su importancia en el desenlace en el trastorno hipertensivo identificado en los resultados del estudio.

Se observa la asociación entre Doppler de arterias uterinas alterado, con respecto a la aparición de trastornos hipertensivos durante el embarazo, con un "RR" de 0.8 (3.5 a 12) siendo estadísticamente significativa con respecto a las pacientes sin ningún trastorno hipertensivo durante la gestación que en nuestro estudio se evidenció que es del 18,1%, concordando con las estadísticas internacionales que indican que esta enfermedad afecta entre el 5 y 10 % de las mujeres embarazadas.

La gestante nulípara tiene una alta probabilidad de desarrollar un trastorno hipertensivo asociado a la gestación ya que se demostró por la diferencia estadística significativa en el estudio lo que concordaría con la literatura. La asociación de antecedente de preeclampsia en un embarazo anterior se considera riesgo eventual al trastorno hipertensivo según algunos estudios de la literatura, aspecto que difiere en los resultados de nuestra investigación en donde no hubo cierta relación.

CONCLUSIONES

Se concluye que el objetivo para este estudio es establecer la relación e importancia del tamizaje del doppler de arterias uterinas en segundo y tercer trimestre de la gestación, en donde concuerda como una herramienta útil para establecer la probabilidad de predicción de trastornos hipertensivos en el embarazo, específicamente para preeclampsia tardía o en el tercer trimestre. El DAUt alterado es un método útil para el tamizaje de Preeclampsia en pacientes embarazadas seleccionadas por factores de riesgo; hallazgo importante para implementar acciones preventivas o de detección precoz en estas pacientes y evitar complicaciones en la gestación.

Los resultados obtenidos en este estudio, coinciden con lo reportado en la literatura mundial, donde el mayor valor si el resultado es negativo por su baja asociación con preeclampsia. (21, 22, 23).

ANEXOS

Historia Clínica Completas: Anexo A

HISTORIA CLINICA MEDICINA MATERNO FETAL

FECHA: HORA:

□ Signos vitales PRESENTACIÓN:
TA: DIAGNÓSTICOS:
*FC: FICHA DE IDENTIFICACIÓN:
*FR: Originaria y residente:
*PESO ACTUAL: kg Domicilio:
*TALLA: m Religión:
*IMC: Escolaridad:
*PESO PREVIO AL Estado civil:
EMBARAZO: Ocupación:
IC ponderal : Teléfono:
Familiar responsable:

ANTECEDENTES HEREDO FAMILIARES.

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLOGICOS.

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS.

Enfermedades propias de la infancia. Cirugías. Traumáticos. Alérgicos. Transfusionales. Crónico degenerativos.

ANTECEDENTES GINECO- OBSTETRICOS.

Menarca. Telarca-pubarca. Ritmo. Inicio de vida sexual activa. Citología cérvico vaginal. Método de planificación familiar. Autoexploración mamaria. Mastografía nunca realizada. Fecha de ultima menstruación.

ANTECEDENTES PERINATALES

Gestas: Hallazgos.

SINTOMAS:

EXPLORACION FISICA:

ANALISIS:

ULTRASONIDO:

PLAN:

PRONOSTICO:

Cédula de recolección de datos: Anexo B

No:		DAUt POS					DAUt NEG.				
TEL:		FECHA:									
NOMBRE (Apellidos, Nombre)											
CEDULA:											
EDAD:											
G		P		C		A		E		OBITO	
SEMANAS DE GESTACIÓN:											
FLUJOMETRIA DOPPLER											
		ART. UT. DER.				ART. UT. IZQ.					
		IP promedio DAUt:				Percentil:					
RESULTADO		NORMOTENSA:									
PREECLAMPSIA:											
FACTOR DE RIESGO											

Hoja de consentimiento informado: Anexo C.

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO
H.R.L.A.L.M.
SERVICIO DE MEDICINA MATERNO FETAL
REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE LA SALUD**

Norma Oficial Mexicana

NOM-168-SSAI-1998

Diario Oficial de la Federación 7 DIC 98

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN DE PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS,
MEDICOS Y QUIRURGICOS

PACIENTE: _____

Apellido paterno Apellido materno Nombre(s)

CÉDULA: _____ EDAD: _____.

DOMICILIO: _____.

AL PACIENTE: Usted como paciente, tiene el derecho de ser informado acerca de su condición y del procedimiento médico y de diagnóstico que se usará en su caso, de modo que usted pueda tomar la decisión de someterse o no al procedimiento, una vez conocidos todos los riesgos y peligros a que estará expuesto. Esta información no tiene el propósito de atemorizarlo o alarmarlo sino que se trata simplemente de que usted está bien informado de manera que se pueda dar o negar su autorización para que se efectúe el procedimiento.

Yo voluntariamente acepto participar en el proyecto de investigación titulado:

“TAMIZAJE DEL SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRE DE PREECLAMPSIA GUIADO POR DOPPLER DE ARTERIAS UTERINAS EN EL SERVICIO DE MATERNO FETAL DE HRLALM. “

Registrado en el comité local de investigación médica con el número: _____, el cual tiene como objetivo determinar si el Uso del Doppler de Arterias Uterinas para predecir preeclampsia en las pacientes de medicina materno fetal del HRLALM.

Mi participación consistirá en la autorización para la realización del estudio de ultrasonido doppler realizado en una ocasión y posteriormente acudir a la valoración médica para control prenatal.

Declaro que se me ha informado en forma clara y amplia sobre los objetivos del estudio. El investigador Dr. Joel Herrera Cántora, se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier duda que se genere durante el transcurso de la investigación, así como los beneficios relacionados con la misma.

Entiendo que se me da seguridad de que no se me identificará en las presentaciones y/o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados de forma confidencial.

Asimismo entiendo que puedo dejar de participar en el estudio en el momento que yo así lo decida sin que por ello se modifique la atención a que tengo derecho como derechohabiente del ISSSTE.

D.F. a _____ de _____ del 2015.

Firma de la paciente: _____.

Firma del médico investigador: _____.

Testigo: _____.

BIBLIOGRAFIA

1. Thaler I, Manor D. Changes in uterine blood flow during human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 121- 125.
2. Roberson W. Uteroplacental vascular pathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002; 4: 47- 65.
3. Nicolaides K.H. Nuchal translucency and other first – trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J. Obstet Gynecol* 2004; 191: 45 -67.
4. Bronsens J. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies. *Am J. Obstet Gynecol* 2004; 187: 1416 -1423.
5. Khong T. Y. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre – eclampsia and by small –for- gestational age infants. *Br. J Obstet Gynecol.* 2007; 93: 1049 – 1059.
6. Carbillon I. Uteroplacental circulation development: Doppler assessment and clinical importance. *Placenta*; 2008; 22: 795 -799.
7. Cafici D. Margules D. Doppler en Obstetricia. Ediciones Journal. 2007. 1 a edición. Páginas 69- 81.
8. Gazzolo D, Visser GH, Santi F. Behavioral development and Doppler velocimetry in relation to perinatal outcome in small for dates fetuses. *Early Hum Dev.* 2005; 43: 185 -95.
9. Schulman H. Fleisher A. Development of uterine artery compliance in pregnancy as detected by Doppler ultrasound. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 155: 1031-6.
10. Brinda R, Nicolaides K. H. Uterine Artery Doppler at 11- 14 weeks of gestation in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 18:587 -589.
11. Lees C. Uterine Artery Doppler: Time To establish the ground rules. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 607 -609.
12. Schuchter K. Uterine artery Doppler and placental volume in the first trimester in the prediction of pregnancy complications. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 2011: 590 -592.
13. Makikallio K. First trimester uterine, placental and yolk sac haemodynamics in pre-eclampsia and preterm labor. *Hum Reprod* 2014; 19: 729 -733.
14. Hollis B, Campbell S. Reproducibility and repeatability of transabdominal uterine artery Doppler velocimetry between 10 and 14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 18: 593 -597.
15. Martin A, Nicolaides K.H. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11- 14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 18:583- 586.
16. Gómez JM. Martínez JM. Uterine artery Doppler at 11 -14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 26: 490 -494.
17. Vianio M. Kujansuu E. Low dose acetylsalicylic in prevention of pregnancy - induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. *Br J Obstet Gynecol.* 2012; 109: 161- 167.
18. Maryland B. Report Of the National High Blood Pressure Education Program. Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 90: 1300 -1320.
19. Ahmet A. Pathophysiology of fetal growth restriction: Implication for diagnosis and surveillance. *Obstet Gynecol* 2012; 99 490- 496.
20. Resnik K Intrauterine Growth Restriction. *Obstet Gynecol* 2012; 59: 617 -627.
21. Sheppard B, Bonnar J. An ultrastructural study of utero- placental spiral arteries in hypertensive and normotensive pregnancy and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 2001; 88: 695 -705.
22. Gerrsten G, Uisjes H. Morphological changes of spiral arteries in the placental bed in relation to preeclampsia and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynecol.* 2001; 88: 876 -881.
23. De Wolf F, Renaer m. Fetal Growth Retardation and the maternal artery supply of the human placenta in the absence of sustained hypertension. *Br J Obstet Gynecol.* 2010; 87:678 -685.
24. Peilin Zhang, Schmidt m. Maternal vasculopathy and Histologic diagnosis of preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension*, 2011; 38: 718 -722.

25. Granger j. P. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension*; 2012; 38 718 -722.
26. Redman C. W. Current Topic Pre- eclampsia and the placenta. *Placenta* 1991; 12: 301 -308.
27. Campbell S, Hernandez C, Qualitative Assessment of uteroplacental blood flow; Early screening test of high –risk. *Obstet Gynecol* 1986;68: 649 -653.
28. Hollis b, Prefumo a. First –trimester uterine artery blood flow and brith weigth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 22; 373 -376.
29. Harrington k, Campbell s, Transvaginal uterine and umbilical artery Doppler examination of 12-16 weeks and the subequent development of preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Ultrasound obstet Gynecol* 2011; 9; 94- 100.
30. Papageroghiou a. Multicenter screening for pre –eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 18; 441 -449.
31. Prefumo F, sebire N. Decreased endovascular trophoblast invasion in first trimestre pregnancies with high –resistance uterine artery Doppler indices. *Hum Reprod* 2004.
32. Den Ouden M. Uterine and fetal umbilical artery flow velocity waveforms in normal first trimester pregnancies *Br J. Obstet Gynecol* 2000; 97: 716 -719.
33. Pellizzari p. Assessment of uterine artery blood flow in normal first- trimester pregnancies and complicated by uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 366 -370.
34. L wanga SK Lemeshow S. Determinación del tamaño muestral en los estudios sanitarios. *Manual Práctico Ginebra: O.M.S.; 2001.*