



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS

TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**HEMODINAMIA CEREBRAL MEDIDA POR DOPPLER
TRANSCRANEAL EN PACIENTES EMBARAZADAS DE ALTO
RIESGO PARA ENFERMEDADES HIPERTENSIVAS DEL EMBARAZO**

NÚMERO DE REGISTRO 076.2016

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA

EN MEDICINA MATERNO FETAL

P R E S E N T A

DRA. LAURA ELENA LÓPEZ SAIZ

A S E S O R

DR. FERNANDO ESCOBEDO AGUIRRE

MÉXICO, D.F. JULIO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

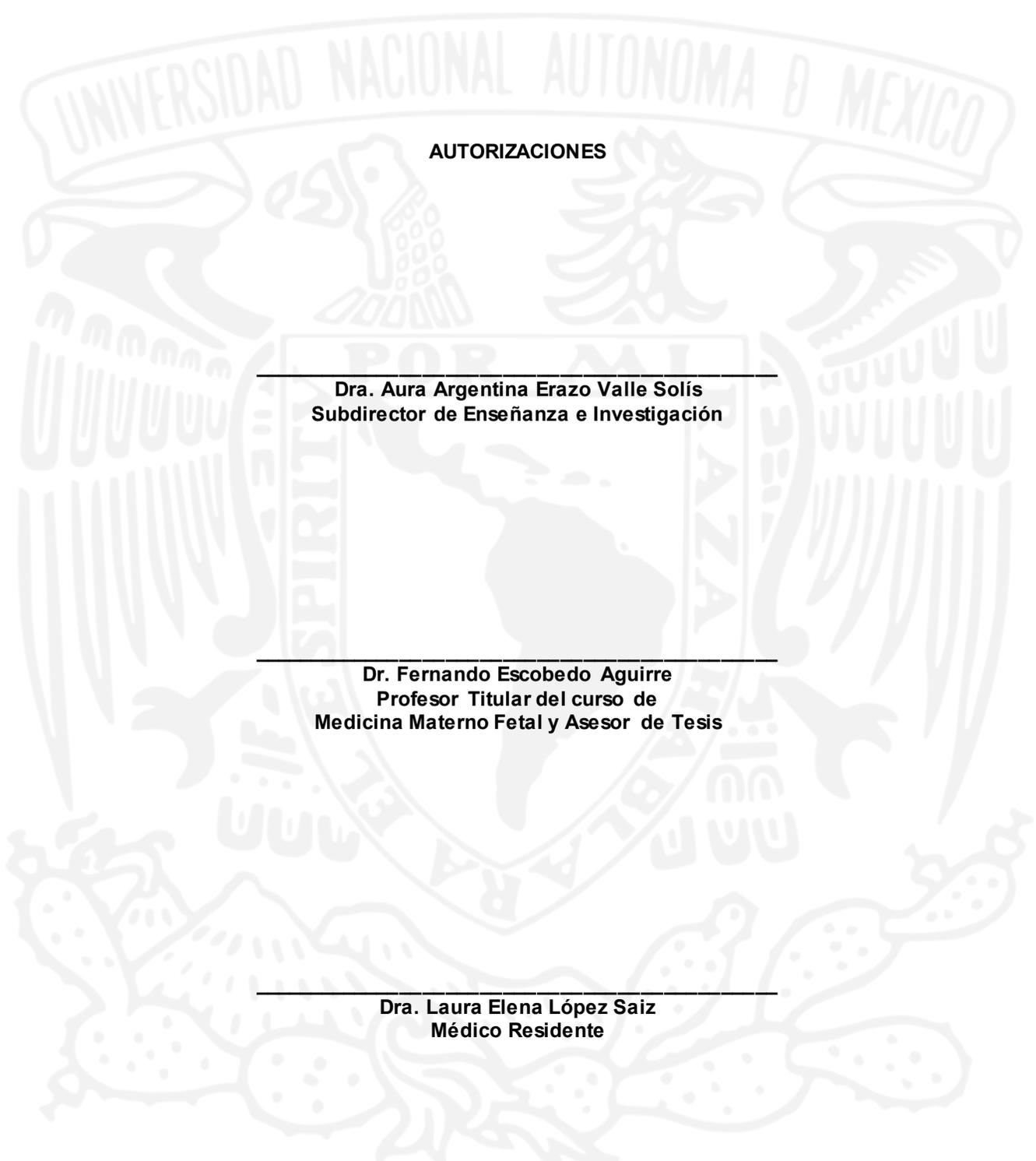


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



AUTORIZACIONES

Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solís
Subdirector de Enseñanza e Investigación

Dr. Fernando Escobedo Aguirre
Profesor Titular del curso de
Medicina Materno Fetal y Asesor de Tesis

Dra. Laura Elena López Saiz
Médico Residente

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, porque a pesar de la distancia, han sido mi mayor apoyo.

A mis compañeros residentes, Monica y David, ahora mis amigos, que sin ellos ésta aventura jamás pudiera haber sido igual.

A mi enfermera favorita Norma María, que sin ella esta tesis jamás se hubiera llevado a cabo, por ser un apoyo incondicional, por alimentarme cuando estaba hambrienta y por tolerar cada una de mis ocurrencias.

A este Hospital, por encontrar más de lo que venía buscando.

CONTENIDO

1. RESUMEN	5
2. INTRODUCCIÓN	6
3. ANTECEDENTES	7
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
5. JUSTIFICACIÓN	15
6. HIPOTESIS	15
7. OBJETIVO GENERAL	16
8. OBJETIVOS ESPECIFICOS	16
9. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	17
10. PRESENTACIÓN ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	20
11. CONCLUSIONES	28
12. REFERENCIAS	29
13. ANEXOS	31

1. RESUMEN

La preeclampsia-eclampsia es el principal problema de morbi-mortalidad materno-fetal a nivel mundial; en México se considera la principal causa de muerte materna.

El ultrasonido Doppler transcraneal hace posible evaluar la Hemodinamia cerebral en mujeres embarazadas de una manera no invasiva, el estudio de sus parámetros en diferentes fases del embarazo en mujeres con factores de riesgo para enfermedades hipertensivas puede permitir identificar los cambios de este sistema en etapas preclínicas y sintomáticas.

La Hemodinamia cerebral en la circulación posterior podría estar alterada en embarazadas que presenten enfermedad hipertensiva del embarazo, además la vasorreactividad puede ser un factor que aunado a la flujometría de arterias uterinas, sean predictivos para enfermedades hipertensivas del embarazo.

2. INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos del embarazo, incluyendo la preeclampsia, complican cerca del 10% de los embarazos a nivel mundial, constituyendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad perinatal y materna a nivel mundial¹. En México se considera la principal causa de mortalidad materna².

Siendo el DTC un estudio no invasivo que permite la evaluación de autorregulación vascular de un órgano blanco de este espectro de enfermedad, el estudio de sus parámetros en diferentes semanas de gestación puede permitir identificar los cambios de este sistema en etapas preclínicas y sintomáticas en diversas enfermedades y ha sido utilizado con seguridad para el estudio del modelo de la hipertensión inducida por el embarazo.

El presente estudio pretende describir las características de la Hemodinamia cerebral a la llegada de un centro de referencia de un grupo de mujeres embarazadas en alto riesgo para preeclampsia-eclampsia y buscar las asociaciones con la ocurrencia de enfermedad hipertensiva del embarazo

3. ANTECEDENTES

Los trastornos hipertensivos del embarazo constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad materno-fetal en el mundo. La incidencia mundial de preeclampsia es de 3%, y la incidencia en México es de entre 5 y 10% de todos los embarazos³. La variación en la prevalencia refleja diferencias en la distribución de la edad materna y la proporción de primíparas en la población. El inicio tardío de la enfermedad (>34 SDG) es más prevalente que la enfermedad de inicio temprano (<34 SDG) de 2.7 a 0.3%, respectivamente. ⁽⁴⁾

Las mujeres con preeclampsia están en riesgo de presentar eventos que amenacen la vida, incluyendo desprendimiento de placenta, daño renal agudo, hemorragia cerebral, falla hepática, edema pulmonar, coagulación intravascular diseminada y progresión a eclampsia.

A nivel mundial, del 10-15% de las muertes maternas están asociadas a preeclampsia/eclampsia. Existe aproximadamente 1 muerte materna debida a preeclampsia-eclampsia por cada 100 000 nacimientos. La morbilidad y mortalidad está también incrementada para los fetos/neonatos por el mayor riesgo de restricción en el crecimiento fetal y parto pretérmino en embarazadas afectadas. ⁽⁵⁾

Clasificación

Los estados hipertensivos en el embarazo, se han clasificado en cuatro categorías:

1. Hipertensión gestacional. Se caracteriza por una hipertensión que se presenta por primera vez posterior a las 20 semanas de gestación sin proteinuria significativa demostrada.
2. Preeclampsia-eclampsia. Es el estado que se caracteriza por la presencia de hipertensión y proteinuria significativa, después de la semana 20 del embarazo, durante el parto o en el puerperio.

Preeclampsia severa o preeclampsia con criterios de severidad:

- a. Síntomas maternos: cefalea persistente, alteraciones visuales, epigastralgia o dolor en hipocondrio derecho severo, edema agudo pulmonar, signos maternos o disfunción orgánica. En caso de hipertensión severa (sistólica > 160 o diastólica > 110 mmHg), edema agudo pulmonar o sospecha de desprendimiento placentario.
- b. Alteraciones de laboratorio: elevación de creatinina sérica (> 1.1 mg/dL), incremento de AST o ALT (> 70 IU/L) o deshidrogenasa láctica; disminución de plaquetas < 100,000/ mm³.

Eclampsia: se caracteriza por la ocurrencia de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas en mujeres con preeclampsia que no son atribuidas a otras causas.

3. **Hipertensión arterial crónica en el embarazo.** Es la hipertensión que se presenta antes de las 20 semanas de gestación o antes de la gestación. Según la etiología puede ser primaria o secundaria.

4. **Hipertensión arterial crónica con preeclampsia sobreagregada.** Se define como la hipertensión resistente a tratamiento o la aparición o agravamiento de la proteinuria, o bien la presencia de criterios de severidad en embarazos de más de 20 semanas de gestación.
(1, 2)

Factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia ^{1,2}

- Nulíparas
- Preeclampsia en embarazo previo
- Hipertensión arterial crónica
- Historia de trombofilia
- Nefropatía preexistente o proteinuria
- Embarazo múltiple
- Fertilización in vitro
- Historia familiar de preeclampsia
- Diabetes tipo I o Tipo II
- Obesidad
- Lupus eritematoso sistémico
- Edad materna avanzada (mayor a 40 años)

Fisiopatología

Durante muchos años se ha considerado a esta patología como la enfermedad de las teorías, esto porque las múltiples hipótesis no lograban explicar el cuadro en su totalidad. Actualmente se ha propuesto una estructura fisiopatológica compuesta por 2 etapas:

Primera etapa o de Injuria Placentaria.

Ocurre durante las primeras 20 semanas de gestación, en la cual se produciría el fenómeno de placentación anómala. En este proceso se produce una invasión defectuosa del trofoblasto extravelositario, por lo cual las arterias espirales no experimentarían los cambios específicos del

embarazo (no habría reemplazo de las capas endoteliales y media por trofoblasto invasor, pérdida de elasticidad de la pared y del control vasomotor) De esta manera, el lecho vascular placentario no se transforma en territorio de baja resistencia, permaneciendo en un territorio de alta resistencia al flujo sanguíneo. Lo que se traduce en un estado de vasoespasmo e isquemia local, lo que determina hipoxia y daño placentario.

Segunda etapa o de Disfunción Endotelial e Inflamación Sistémica

Disfunción endotelial. Corresponde a la alteración de la función endotelial, caracterizada por un aumento de la concentración de agentes vasopresores y agregantes plaquetarios (endotelina 1 y TBX A2), y una disminución de las sustancias vasodilatadoras y antiagregantes plaquetarias (NO y PG2) Este desbalance de sustancias vasoactivas determina un estado de vasoconstricción, produciéndose un aumento de la resistencia vascular periférica, y así un aumento de la presión arterial.

Inflamación sistémica: El embarazo se caracteriza por ser un estado de inflamación sistémica, en el cual hay una activación de monocitos, granulocitos, plaquetas y mayor concentración plasmática de citoquinas proinflamatorias. En la preeclampsia existiría una respuesta inflamatoria sistémica más exagerada, por lo que distintos marcadores de actividad proinflamatoria, tales como receptores de superficie, TNF α , IL-1 β e IL-6, se encuentran elevados.

Estrés oxidativo: Corresponde al desbalance entre la producción de radicales libres y las sustancias antioxidantes. En este estado se favorece la generación de sustancias reactivas, entre las que destacan las sustancias oxígeno reactivas. El daño en la preeclampsia sería a través de la transferencia de este estrés oxidativo placentario a la circulación materna vía lipoperóxidos, y también mediante la activación de neutrófilos que secretarían citoquinas proinflamatorias. El estrés oxidativo y la inflamación son procesos estrechamente relacionados, en el sentido que ambos son causa y a la vez consecuencia del otro; el estrés oxidativo produce inflamación sistémica.

Apoptosis. Corresponde al proceso de muerte celular programada, esto ocurre normalmente en todos los tejidos que están en permanente renovación, así también se constituye en parte importante del desarrollo embriológico de todos los órganos, incluida la placenta. En este sentido, el trofoblasto, dada su continua proliferación y renovación, presenta una tasa constante de apoptosis, que se inicia con la fusión sincitial y culmina con la extrusión del material apoptótico desde el sincitiotrofoblasto.

Los desechos subcelulares de este proceso se liberan a la circulación materna envueltas por una membrana protectora, impidiendo así el contacto con tejido materno y de paso evitar que estas estructuras induzcan una respuesta inflamatoria, permitiendo que sólo generen una pequeña activación de células inflamatorias maternas durante el embarazo normal. Este material apoptótico

se puede encontrar en la sangre de las venas uterinas, y de ahí se dirigen al pulmón, en donde es digerida por macrófagos pulmonares, reduciendo sustancialmente la concentración de cuerpos apoptóticos en la sangre periférica de la madre. Para que este proceso ocurra exitosamente, se requiere de un período de tiempo necesario para que las distintas etapas se acoplen adecuadamente, lo que en general toma 3 a 4 semanas.

Factores antiangiogénicos. Corresponden a proteínas que se unen directamente a factores de angiogénesis, impidiendo su unión con receptores de membrana en células endoteliales, propiciando la disfunción del endotelio. Se han descrito 2 factores: 1) *Sflt-1*: es una proteína antiangiogénica circulante, secretada principalmente por la placenta, y que corresponde a la forma truncada del receptor 1 del VEGF (VEGF R1 o ft-1). Sólo está compuesta por el dominio extracelular del receptor, sin los dominios transmembrana ni intracelular, por lo que no es capaz de generar señales intracelulares. Debido a que es secretada hacia el plasma materno, es proclive a unirse a VEGF y PGF (factor de crecimiento placentario), evitando que éstos interactúen con sus receptores en el endotelio, no pudiendo así ejercer sus roles angiogénico y vasodilatador. Su concentración plasmática se encuentra elevada en pacientes con preeclampsia, incluso desde estadios preclínicos, aproximadamente 6 a 8 semanas antes del inicio de los síntomas.

2) *s-eng*: la endoglina es un co-receptor de superficie para TGF β 1 y 3, el cual regula la vasodilatación dependiente de óxido nítrico. La forma soluble, o *s-eng*, corresponde a la forma truncada de la endoglina, e impide la unión de ésta al TGF β , determinando de esta manera una disfunción endotelial. Es producida por la placenta, y su concentración plasmática se encuentra elevada en pacientes con preeclampsia. ^(6,7)

Tomando en cuenta toda esta evidencia en conjunto, en el 2005 se postuló una teoría fisiopatológica unitaria, que incorpora las 2 fases y a los distintos mediadores recientemente descritos. Esta hipótesis es capaz de explicar aquel grupo de preeclampsia con alteración placentaria, que por lo general presentan un inicio precoz, con un curso severo, y asociadas a restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), no incluye a las pacientes con preeclampsia que no presentan alteración de la placentación, y que tienen un inicio más tardío, con un curso más benigno de la enfermedad y que logran muchas veces llegar hasta el final de la gestación. Este último grupo de pacientes muchas veces son obesas, asociadas a síndrome metabólico o a diabetes gestacional, cuadros que presentan basalmente una mayor concentración de los distintos marcadores de inflamación, tales como TNF α , IL-6, leptina y PAI-1; si a esta inflamación basal se adiciona un estado proinflamatorio como el embarazo normal, existe mayor riesgo de que esta respuesta inflamatoria global adquiera caracteres patológicos. Es en este sentido que las publicaciones más recientes plantean a la inflamación sistémica materna como el elemento fisiopatológico primario, sobre el cual actúan distintos situaciones que determinan una respuesta exagerada, como injuria placentaria, obesidad,

síndrome metabólico, etc. (7)

Diagnóstico

El diagnóstico se debe realizar en una mujer previamente normotensiva con inicio de hipertensión arterial, proteinuria o disfunción de órgano blanco después de 20 SDG.

Criterios diagnósticos:

- TAS \geq 140 mmHg o tensión arterial diastólica (TAD) \geq 90 mmHg
- Proteinuria \geq 0.3 g en orina de 24 horas, o proteína:creatinina ratio \geq 0.3
- Signos de disfunción de órgano blanco (plaquetas $<$ 100,000/microlitros, creatinina sérica $>$ 1.1 mg/dL o el doble de creatinina sérica, elevación de transaminasas séricas dos veces la concentración normal) (1)

Predictores de preeclampsia

La identificación de mujeres con riesgo de desarrollar preeclampsia antes que se instale, es indudablemente un punto importante, esto permitiría conducir una vigilancia prenatal estrecha y la intervención profiláctica para evitar su aparición clínica y/o reducir la severidad de la misma.

Marcadores bioquímicos.

Existen determinados marcadores, que podrían servir como marcadores precoces, presentes en el suero materno antes de que se presenten síntomas.

Marcadores bioquímicos angiogénicos predictores de preeclampsia: Alteraciones en el número de proteínas antiangiogénicas (sFlt-1) y proteínas proangiogénicas (PlGF, VEGF) han sido evaluadas como potenciales biomarcadores utilizados para preeclampsia.

Entre otros marcadores se encuentran: la inhibina y activina A, PAPP-A, la β -HCG.

Ultrasonido doppler de arterias uterinas.

Las arterias uterinas se someten a una serie de cambios morfológicos durante el embarazo normal. Los vasos son invadidos por trofoblasto, el cual después se incorpora a las paredes de los vasos, reemplaza al endotelio y a la capa muscular. Esto resulta en la conversión de las arterias espirales en vasos de mayor diámetro con resistencia baja y compliance elevado, en ausencia de control vasomotor materno. Esta transformación vascular en el útero es necesaria para asegurar el incremento dramático de suministro de sangre al espacio intervelloso.

Se cree que el mecanismo subyacente para el desarrollo de PE es la invasión trofoblástica anormal a las arterias espirales y la conversión a vasos sin muscular. El ultrasonido doppler es un método no invasivo para la valoración de la circulación uteroplacentaria. La impedancia de las arterias uterinas, durante el primer trimestre se correlaciona con la invasión trofoblástica, el peso al nacer y el riesgo de patologías, durante el embarazo: PE y restricción de crecimiento intrauterino (RCU). Los hallazgos muestran que la impedancia del flujo disminuye con la edad gestacional; en la PE se produce un defecto en la segunda invasión trofoblástica y la circulación uteroplacentaria permanece en un estado de alta resistencia y, bajo estas condiciones, la circulación uteroplacentaria mantiene un bajo flujo. Las características de la ultrasonografía doppler de las arterias uterinas varían de acuerdo a la edad gestacional, y por la presencia o no de patologías asociadas, estudiándose con mayor frecuencia, el índice de pulsatilidad (IP) y la presencia o no de Notch. Numerosos estudios han evaluado la validez de la prueba para predecir complicaciones en la placentación, midiendo la velocimetría doppler entre las 18 a 24 semanas. Sin embargo, la preeclampsia se desarrolla desde antes. Por lo que, se han incrementado los estudios sobre el uso del doppler en el primer trimestre (semana 11 a 14), para predecir la enfermedad. La ultrasonografía doppler de las arterias uterinas se define como anormal según los criterios propuestos por Bower: presencia de Notch bilateral y/o si el índice de pulsatilidad está sobre el percentil 95, para la edad gestacional. (1, 10, 11)

Doppler transcraneal.

Se ha utilizado el doppler transcraneal (DTC) en mujeres embarazadas sanas y en embarazadas con trastornos hipertensivos en búsqueda de evaluar:

- Fisiopatología preeclampsia
- Evaluar la autorregulación cerebral
- Predictivo de preeclampsia

La autorregulación cerebral es la habilidad que tiene la vasculatura cerebral para mantener una perfusión cerebral adecuada a pesar de los cambios en la presión sanguínea. La autorregulación cerebral puede ser evaluada con doppler transcraneal y medición no invasiva de la presión arterial. La funcionalidad de la autorregulación puede ser expresada como el índice de autorregulación, graduado de 0 (ausente) a 9 (autorregulación cerebral perfecta). Se ha demostrado que el índice de autorregulación (IAR) es menor en mujeres con PE comparadas con controles sanos. El IAR fue independiente de la presión arterial y los síntomas, lo cual puede explicar las complicaciones cerebrales que ocurren como eclampsia y hemorragia cerebral pueden ocurrir sin elevación excesiva de la presión arterial. El IAR de otros desórdenes hipertensivos del embarazo no son conocidos.

Basados en el incremento de complicaciones cerebrovasculares que se han visto en PE e hipertensión crónica, pero no en hipertensión gestacional, Van Veen y colaboradores realizaron un estudio en donde evaluaron 30 mujeres con PE, 30 pacientes embarazadas con hipertensión crónica, 20 pacientes con hipertensión gestacional y se compararon con un grupo control de 30 pacientes con embarazo normal, calcularon el IAR con la medición de la velocidad de arteria cerebral media (ACM), presión arterial y dióxido de carbono al final del volumen tidal en un periodo de 7 minutos. En el estudio se encontró que el IAR estuvo reducido en PE e hipertensión crónica, pero no en hipertensión gestacional. ⁽¹²⁾

Belfort y colaboradores realizaron DTC de ACM en 405 embarazadas con bajo riesgo para PE durante el segundo trimestre del embarazo para determinar si la disminución de resistencia (vasodilatación) en la ACM en el segundo trimestre del embarazo puede ser predictivo para el desarrollo de PE. Evaluaron la presión arterial media (PAM), velocidades de ACM, índices de resistencia (IR), índice de pulsatilidad (IP) y presión de perfusión cerebral (PPC) y realizaron comparaciones entre embarazadas normotensas y con preeclampsia. 7 pacientes presentaron PE, un IR <0.54 y un IP >0.81 fueron clínicamente útiles para la predicción de desarrollo subsecuente de PE. ⁽¹³⁾

Prevención

Estrategias para prevenir la preeclampsia han sido estudiadas exhaustivamente en los últimos 20 años, ninguna intervención ha sido probada como totalmente efectiva. Las únicas medidas aceptadas que han mostrado una mínima reducción en la incidencia y morbilidad de preeclampsia son:

Dosis bajas de ácido acetilsalicílico (75-162 mg/dl) y suplementación con calcio (1 g/dl) en mujeres con baja ingesta de calcio¹.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aunque múltiples órganos pueden ser afectados por las enfermedades hipertensivas del embarazo, las manifestaciones cerebro vasculares son unas de las complicaciones más importantes porque conllevan riesgo de muerte materna y morbilidad a largo plazo.

El riesgo de complicaciones cerebrovasculares durante el embarazo se cree son debido a una deficiencia en la autorregulación cerebral, la cual puede ser evaluada mediante el uso de Doppler transcraneal y medición no invasiva de la presión arterial.

Los factores asociados al tiempo de inicio y tipo de alteraciones hemodinámicas cerebrales que ocurren en pacientes de alto riesgo para desarrollo de enfermedad hipertensiva del embarazo aún requieren de estudios en diferentes poblaciones.

5. JUSTIFICACIÓN

La preeclampsia-eclampsia constituye la principal causa de muerte materna en México. Los factores predictores para su desarrollo en pacientes de alto riesgo obstétrico aún son susceptibles de mejora.

Siendo el DTC un estudio no invasivo que permite la evaluación de autorregulación vascular de un órgano blanco de este espectro de enfermedad, el estudio de sus parámetros en diferentes fases del embarazo puede permitir identificar los cambios de este sistema en etapas preclínicas y sintomáticas.

De encontrarse positivo para algunos parámetros podría convertirse en un método de seguimiento para pacientes en riesgo.

6. HIPÓTESIS

Por ser un estudio estrictamente descriptivo no requiere el planteamiento de hipótesis. Sin embargo, el presente es un estudio exploratorio que servirá para el desarrollo de hipótesis de parámetros objetivos de Doppler transcraneal que permitan el seguimiento o identificación de pacientes en riesgo de preeclampsia-eclampsia.

7. OBJETIVOS GENERAL

Describir las características hemodinámicas cerebrales medidas por Doppler transcraneal de pacientes embarazadas con alto riesgo para enfermedades hipertensivas del embarazo

8. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

A. Medición de los siguientes parámetros de Doppler Transcraneal:

- Velocidad pico sistólica de arteria cerebral media derecha e izquierda.
- Velocidad diastólica final de arteria cerebral media derecha e izquierda.
- Velocidad pico sistólica arteria cerebral posterior derecha e izquierda.
- Velocidad diastólica final de arteria cerebral posterior derecha e izquierda.
- Velocidad pico sistólica de arteria vertebral derecha e izquierda.
- Velocidad diastólica final de arteria basilar.
- Índices de resistencia y pulsatilidad en todas las arterias estudiadas.
- Reactividad vascular cerebral medida por prueba de apnea de 20 segundos en arteria cerebral media bilateral, cerebral posterior y basilar.

B. Comparación de dichos parámetros de acuerdo al desenlace del embarazo: presencia o no de enfermedad hipertensiva del embarazo.

C. Comparación de los parámetros de Doppler transcraneal con los marcadores aceptados de riesgo de enfermedad hipertensiva del embarazo de acuerdo al desenlace.

- Índice de pulsatilidad de la arteria uterina en el primer o segundo trimestre

9. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

A. Diseño y tipo de estudio

Estudio descriptivo, observacional, prolectivo, longitudinal

B. Población de estudio

Pacientes embarazadas en control prenatal por el servicio de medicina materno-fetal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades hipertensivas del embarazo.

C. Universo de trabajo

Pacientes embarazadas en control prenatal por el servicio de medicina materno-fetal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

D. Tiempo de ejecución

1 año a partir del inicio de reclutamiento para evaluación de desenlace final, ocurrencia de enfermedad hipertensiva del embarazo.

E. Criterios de inclusión

Pacientes embarazadas consecutivas referidas al Servicio de medicina materno fetal CMN 20 de Noviembre

- Factores de riesgo para Preeclampsia-Eclampsia
- Doppler arterias uterinas en el primer o segundo trimestre
- Acepten participar en el estudio mediante firma de consentimiento informado

F. Criterios de exclusión

Pacientes con enfermedad hipertensiva del embarazo ya diagnosticada al momento del embarazo

G. Criterios de eliminación

Pacientes que sean incluidas al estudio en quienes no se pueda realizar Doppler transcraneal por falta de ventana acústica.

Resolución del embarazo fuera del hospital, porque entonces como sabríamos que no tuvieron enfermedad hipertensiva del embarazo

H. Tipo de muestreo

Muestreo no probabilístico por conveniencia. Pacientes embarazadas consecutivas referidas al Servicio de medicina materno fetal CMN 20 de Noviembre

I. Metodología para el cálculo del tamaño de muestra

Considerando una prevalencia de 4% en la población de pacientes atendidas en 2014 en el CMN 20 Noviembre Para encontrar las características de dicha proporción se requieren de 59 pacientes asumiendo una pérdida de seguimiento de 20% se incluirán a 70 pacientes

Poder 80%

Error 5%

$$N\left(p, \sqrt{\frac{pq}{n}}\right)$$

J. Descripción operacional de las variables

Variable	Definición	Categoría	Unidad de Medida
Doppler Transcraneal			
Velocidad pico sistólica	Velocidad máxima medida en ACM, ACP. AV, AB en Doppler espectral	Cuantitativa continua	Cm/s
Velocidad diastólica final	Velocidad medida al final de la diástole en Doppler espectral	Cuantitativa continua	Cm/s
Índice de resistencia	Obtenida de los valores de US Doppler transcraneal. mediante la formula IR= Velocidad sistólica máxima-velocidad diastólica final/velocidad sistólica máxima.	Cuantitativa continua	IR
Índice de Pulsatilidad	Obtenida de los valores de US Doppler transcraneal y de la arteria uterina. mediante la formula IP= Velocidad sistólica máxima-Velocidad diastólica mínima/ Velocidad media.	Cuantitativa continua	IP

Reactividad vascular cerebral	Mediante la siguiente fórmula ([(VS apnea – VS basal / (VS basal * T apnea)*[100]).	Cuantitativa continua	0 al 9
Enfermedad Hipertensiva del Embarazo	Si o No de acuerdo a resolución del embarazo.	Cualitativa nominal dicotómica	Si o No

K. Técnicas y procedimientos a emplear

En posición en decubito supino, se procedió mediante la utilización de US Duplex con transductor sectorial de 1-5 MHz a insonar a través de ventana transtemporal hasta obtener un flujo que se acerca en una profundidad de 40- 60 mm que corresponde al flujo de la arteria cerebral media ipsilateral.

Una vez encontrada se tomó una impresión en pantalla de dicho flujo que se considerara la medición basal, posteriormente se realizó una apnea voluntaria de 20 segundos tras lo cual y hasta 10 segundos posterior a la espiración se tomó nuevamente una impresión en pantalla del cambio de los flujos en la arteria estudiada. A esta medición se le catalogó como medición postapnea.

Se realizó mismo procedimiento en lado contralateral posterior a 5 minutos de reposo.

Con el resultado de las mediciones basal y postapnea se calculó la reactividad mediante el índice de retención respiratoria (IRR) de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$IRR= ([(VS_{apnea} - VS_{basal} / (VS_{basal} * T_{apnea}) * [100]).$$

Este procedimiento se repitió en las arterias cerebrales posteriores, vertebral y basilar.

L. Procesamiento y análisis estadístico

Se realizará pruebas de estadística inferencial χ^2 de Pearson, corrección de Yates, prueba exacta de Fisher, t de student, U de Mann-Whitney de acuerdo al tipo de variable y distribución de la misma. Se usará la prueba de correlación de Pearson para evaluar la asociación lineal entre dos variables cuantitativas continuas y el valor de la correlación resultante (rho de Pearson) será elevada al cuadrado para obtener el coeficiente de determinación (Parámetros de Doppler transcraneal y de la arteria uterina). Finalmente, se realizará análisis de regresión lineal para ajustar las variables de interés por posibles factores confusores (factores de riesgo preeclampsia). Todos los valores de p para comparaciones y correlaciones serán calculados a dos colas y considerados como significativos cuando $p < 0.05$.

10. PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

RESULTADOS

En este estudio se presentan los resultados de las pacientes del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en el Servicio de Medicina Materno Fetal que cumplieron con los criterios de inclusión mencionados previamente. El análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS 20.0, empleando medidas de tendencia central y pruebas no paramétricas. Se utilizaron valores de mediana y rango intercuartil para describir los datos demográficos, así como para los valores de la hemodinamia cerebral basales y posterior a prueba de apnea. Se incluyeron 54 pacientes que presentaban algún factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades hipertensivas durante el embarazo; en las siguientes líneas se describirán las características de las mismas

El rango de las mujeres incluidas en el estudio se encontraba entre los 30 y 37 años de edad, presentándose una media de 35; a la mayoría de las pacientes se les realizó la medición del Doppler transcraneal durante el segundo trimestre de gestación (69.8%) seguido por pacientes en el tercer trimestre y finalmente aquellas que se encontraban en el primero (Figura 1)

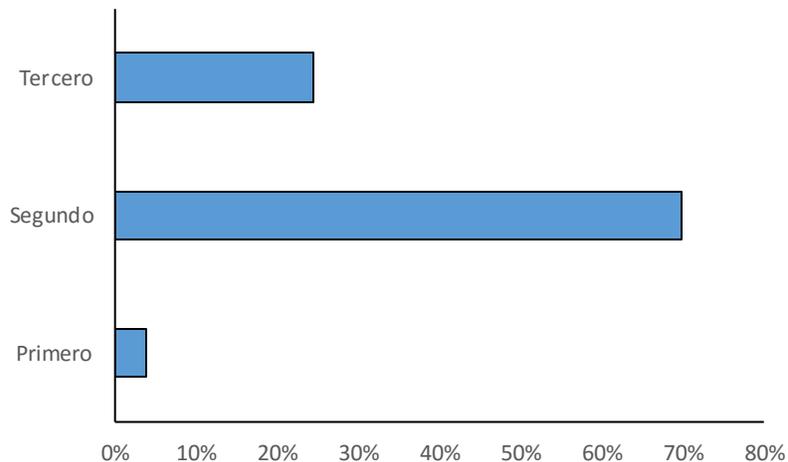


Figura 1. Edad gestacional por trimestre de las pacientes atendidas en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en el Servicio de Medicina Materno Fetal al realizar la medición del Doppler Transcraneal

En cuanto al índice de masa corporal, se detectó que el 66.5% de la población se encontraba por arriba de los valores recomendados, correspondiendo a un 46.2% a sobrepeso y un 20.3% a obesidad; por otra parte el 1.8% se encontraba con peso bajo (Figura 2)

El 7.4 % de la población desarrolló preclamsia y un 9.2% hipertensión gestacional, mientras que el resto de la población estudiada no desarrolló ninguna clase de complicación hipertensiva; estos resultados son mostrados en la Figura 3.

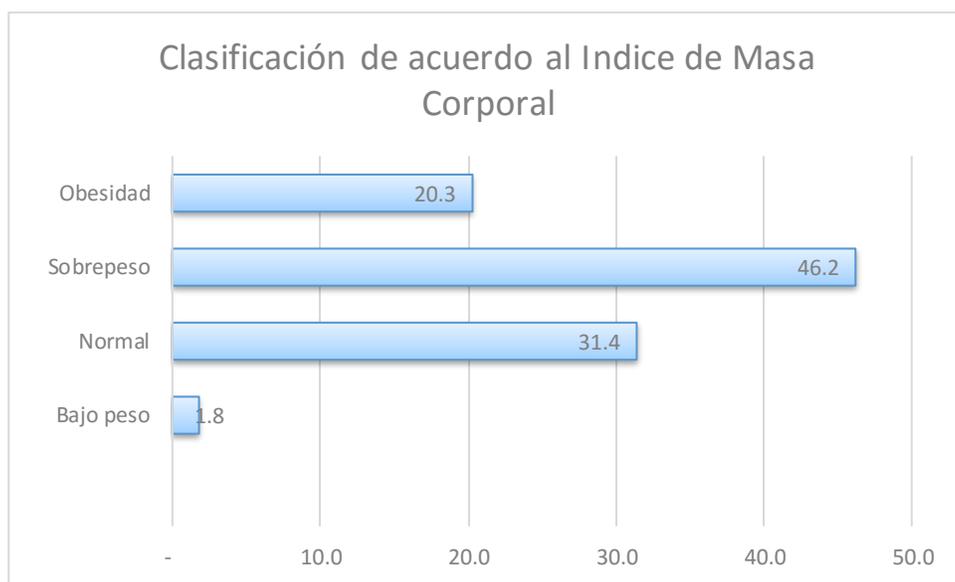


Figura 2. Porcentaje de población de las pacientes del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en el Servicio de Medicina Materno Fetal en las diferentes categorías de índice de masa corporal.

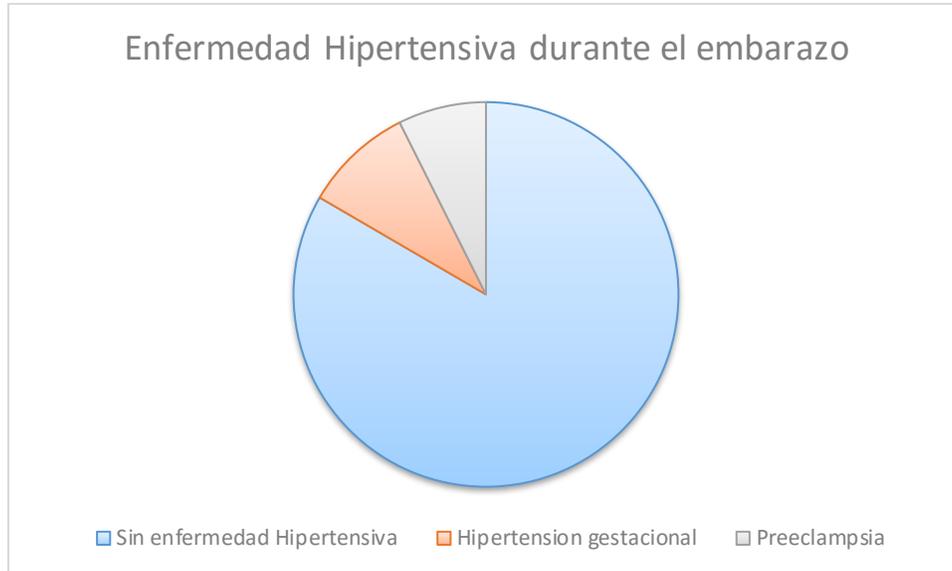


Figura 3. Enfermedades Hipertensivas de las pacientes de las pacientes del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en el Servicio de Medicina Materno Fetal durante el embarazo

En cuanto a la vía de resolución del embarazo la mayoría de las pacientes llevaron a término su embarazo por cesárea (92%) y el resto por parto (Figura 4).

Las comorbilidades que se observaron fueron: embarazo múltiple, fertilización in vitro, hipertensión crónica, diabetes, hipotiroidismo, entre otras; todas ellas en diferentes porcentajes; estas proporciones se pueden observar en la figura 5

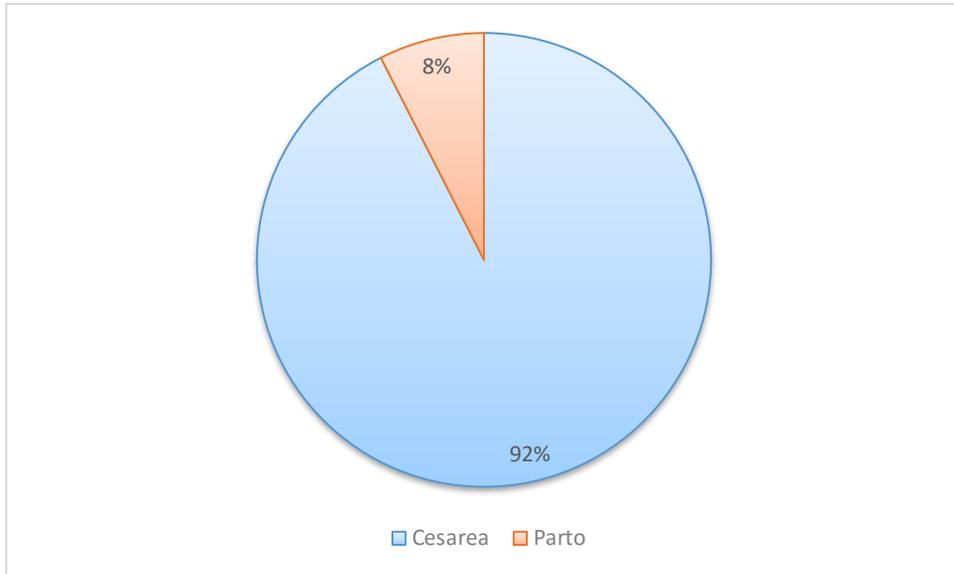


Figura 4. Vía de resolución del embarazo

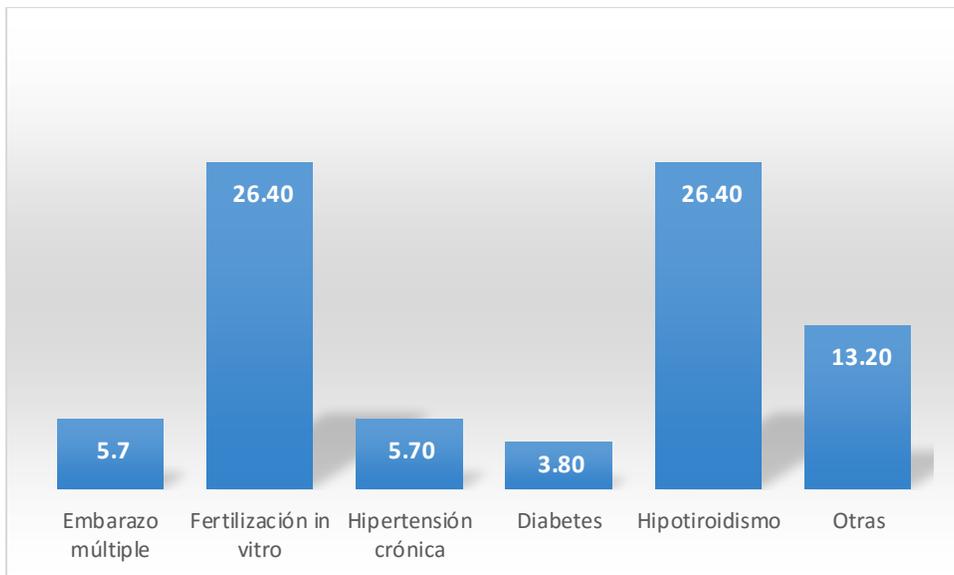


Figura 5. Comorbilidades asociadas al embarazo

En cada paciente se utilizó equipo Doppler transcraneal espectral marca DWL con transductor de 2 MHz. En posición decúbito supino se insonó a través de ventana transtemporal derecha a profundidad de 40-60 mm obteniéndose flujo correspondiente a arteria cerebral media ipsilateral, se realizaron las mediciones basales de hemodinamia cerebral (velocidad sistólica pico, velocidad diastólica final, velocidad media, índice de resistencia e índice de pulsatilidad), posteriormente se realizó maniobra de vasorreactividad con apnea voluntaria de hasta 30 segundos de duración, tras lo cual y hasta 10 segundos posterior a la espiración se midió la hemodinamia cerebral postapnea, tras 5 minutos de reposo se realizó mismo procedimiento en ventana transtemporal izquierda; también se realizó insonación a través de ventana suboccipital a profundidad de 80-100 mm y se obtuvo flujo correspondiente a arteria basilar, realizándose mediciones basales y postapnea.

Con el resultado de las mediciones basal y postapnea se calculó la reactividad mediante el índice de retención respiratoria (IRR) de acuerdo a la siguiente fórmula: $IRR = \left[\frac{VS_{apnea} - VS_{basal}}{VS_{basal} * T_{apnea}} \right] * 100$, tomándose como normal valores mayores de 1 tanto en arteria cerebral media como en arteria basilar.

En la tabla 2 se describe la hemodinamia cerebral medida mediante ultrasonido Doppler transcraneal (DTC), describiendo valores basales de velocidad pico sistólica, velocidad diastólica final, velocidad media, índice de resistencia e índice de pulsatilidad de arteria cerebral media derecha e izquierda y arteria basilar, además los valores posteriores a prueba de vasorreactividad con test de apnea. Tomándose como valores normales los reportados en la literatura (velocidad media de arteria cerebral media 58 ± 12 cm/seg, velocidad media de arteria basilar 40 ± 10 cm/seg, índice de pulsatilidad 0.6-1.15).

En la tabla 3 se describen los resultados del test de apnea (Breath Holding Index, BHI). Se considera que la hemodinamia cerebral durante el embarazo en pacientes con alto riesgo no se modifica comparados con valores normales en adulto sano.

Tabla 2. Hemodinamia cerebral medida mediante DTC en embarazadas con alto riesgo para enfermedad hipertensiva del embarazo.			
Variable basal	Resultado	Variable Postapnea	Resultado
Arteria cerebral media derecha			
VPS	95 (86-113)	VPS	114 (103-141)
VDF	39 (32-49)	VDF	57 (48-70)
VM	58.66 (49.4-70.2)	VM	75.6 (66-97)
IR	0.58 (0.55-0.62)	IR	0.5 (0.45-0.55)
IP	0.96 (0.88-1.07)	IP	0.76 (0.65-0.88)
Arteria cerebral media izquierda			
VPS	96 (79-115)	VPS	112 (99-123)
VDF	38 (35-48)	VDF	57 (44-64)
VM	58.3 (49.6-66.5)	VM	75 (64-95)
IR	0.58 (0.54-0.62)	IR	0.48 (0.45-0.53)
IP	0.96 (0.85-1.06)	IP	0.72 (0.65-0.82)
Arteria basilar			
VPS	55 (52-64)	VPS	68.5 (66-76)
VDF	23 (22-30)	VDF	32 (32-39)
VM	33.3 (32-39)	VM	44 (44-50)
IR	0.57 (0.48-0.6)	IR	0.47 (0.43-0.52)
IP	0.93 (0.71-1)	IP	0.69 (0.61-0.81)
+ VPS Velocidad pico sistólica, ++ VDF Velocidad diastólica final, € VM Velocidad media, IP índice de pulsatilidad, IR índice de resistencia.			

Tabla 3. Resultado de Test de vasorreactividad	
Variable global	Resultado
BHI ACMD	1.1 (0.75-1.5)
BHI ACMI	1.3 (0.81-1.7)
BHI AB	1.3 (0.80-1.7)
BHI global	14 < 1 (25.9%)
BHI Breath holding index	
ACMD Arteria cerebral media derecha	
ACMI Arteria cerebral media izquierda	
AB Arteria basilar	

Nueve pacientes presentaron enfermedad hipertensiva en el tercer trimestre del embarazo, de las cuales 4 cumplieron criterios para hipertensión gestacional y 5 para preeclampsia. Los factores de riesgo que presentaban las pacientes para el desarrollo de enfermedad hipertensiva se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Factores de riesgo que presentaron las pacientes para el desarrollo de enfermedad hipertensiva del embarazo					
Hipertensión gestacional					
Paciente	Edad (años)	Estado nutricional	Primigesta	Fertilización in vitro	Otros
1	36	Peso normal	No	No	No
2	42	Obesidad	No	No	No
3	35	Sobrepeso	No	Si	No
4	26	Sobrepeso	No	Si	No
Preeclampsia					
1	36	Sobrepeso	No	No	DM2, HAS
2	30	Sobrepeso	Si	No	DM2
3	34	Sobrepeso	No	No	No
4	37	Sobrepeso	Si	No	LES
5	29	Sobrepeso	Si	No	No

Se utilizó prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney para variables independientes para el análisis de las variables de hemodinamia cerebral y enfermedad hipertensiva del embarazo encontrando que la velocidad de pico sistólico, velocidad diastólica final y velocidad media de arteria basilar se encuentran alteradas, con p de 0.018 para VSP, p de 0.016 para VDF y p 0.021 para VM. El resto de las variables comparadas no se obtuvo significancia estadística.

En cuando al resultado del ultrasonido de arterias uterinas: 16 pacientes presentaron NOTCH, 3 pacientes con preeclampsia y 1 con hipertensión gestacional. En las pacientes con NOTCH positivo, 7 (43.75%) presentaron BHI <1, con significancia estadística (p 0.046), relacionando la presencia de NOTCH con la alteración de la vasoreactividad cerebral a través de prueba de apnea.

ANALISIS DE RESULTADOS

Se observó que la prevalencia de preeclampsia en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre es similar a la reportada a nivel Mundial¹⁶, la cual ocurrió en un 7.4% de las gestaciones.

En estudios realizados utilizando Doppler transcraneal en pacientes con preeclampsia, se ha observado una falta de un incremento en las resistencias y un incremento en las velocidades de los flujos cerebrales en pacientes; como es el caso del estudio realizado por Sherman RW et al¹⁸ donde observaron que las pacientes con preeclampsia presentan una velocidad sistólica pico de arteria cerebral media mayor comparada con embarazadas normales.

En este estudio no se encontró alguna diferencia en relación a velocidad sistólica pico de la arteria cerebral media; sin embargo se observó que las velocidades sistólica pico, diastólica final y media de la arteria basilar se encontraron alteradas, siendo estadísticamente significativas pero sin encontrar diferencias en el índice de resistencia. En relación a los índices de pulsatilidad y resistencia de los vasos insonados, no se encontraron diferencias entre las pacientes con enfermedad hipertensiva y aquellas que no lo presentaron.

Todo lo anterior difiere a lo reportado en el estudio realizado por Van Veen¹⁷, quienes señalan diferencias en el índice de autorregulación, índice de resistencia y pulsatilidad, así como en la presión de perfusión cerebral pero no en las velocidades.

Se observó una correlación entre la presencia de alteración en la flujometría de arterias uterinas y vaso reactividad, sin embargo no hay estudios en la literatura que evalúen dicha relación.

Las diferencias encontradas en los diferentes estudios puede ser explicados en relación a la severidad de la enfermedad hipertensiva, además del momento en que se realiza el ultrasonido Doppler transcraneal.

Es importante considerar que este estudio tiene una muestra pequeña, sin tener un grupo control sano, por lo que es necesario realizar un estudio incluyendo una mayor población que corrobore dicha relación.

10. CONCLUSIONES

El ultrasonido Doppler transcraneal hace posible evaluar la Hemodinamia cerebral en mujeres embarazadas de una manera no invasiva.

La Hemodinamia cerebral en la circulación posterior podría estar alterada en embarazadas que presenten enfermedad hipertensiva del embarazo, además la vasorreactividad puede ser un factor que aunado a la flujometría de arterias uterinas, sean predictivos para enfermedades hipertensivas del embarazo.

Se requiere realizar un estudio con una población mayor, incluyendo pacientes embarazadas sin factores de riesgo para preeclampsia, así como estandarizar la edad gestacional en la cual se llevará a cabo la medición con Doppler transcraneal.

11. REFERENCIAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013; 122(5):1122.
2. Hernández-Pacheco JA, et al. Instrumentos de la Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de la preeclampsia y eclampsia en el embarazo, parto y puerperio. *Perinatol Reprod Hum* 2013; 27 (4): 262-280.
3. García-Ortiz L, et al. Posible asociación entre preeclampsia-eclampsia y la edad paterna: estudio piloto. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(4):190-196.
4. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, et al. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2014; 124:771.
5. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33:130.
6. Rodríguez GM, et al. Preeclampsia: mediadores moleculares del daño placentario. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2012; 77(1): 72 - 78
7. Carrillo-Esper R, et al. Bases moleculares de la preeclampsia-eclampsia. *Rev Invest Med Sur Mex*, 2013; 20 (2): 103-109.
8. Romero-Arauz JF et al. Guía de práctica clínica: Preeclampsia-eclampsia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012; 50 (5): 569-579.
9. Valencia-Villalvazo EY, et al. Avances de la genética de la preeclampsia. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas* 2011;16(3):163-168.
10. Poon L. Early Prediction of Preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology International.* 2014; 1-10.
11. SOGC clinical practice guideline. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(5):416–438
12. Belfort T, Van ven TR, et al. Low maternal middle cerebral artery Doppler resistance indices can predict future development of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 406–411
13. Van Veen TR. Cerebral autoregulation in different hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212
14. Atención Integral de la preeclampsia en el Segundo y tercer niveles de atención. Secretaría de Salud; 2008.
15. Oyston C, Baker P. Therapeutic strategies for the prevention and treatment of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine* 2013; 23(12): 375-380.

16. Atención integral de la Preeclampsia en el Segundo y tercer nivel de atención. Secretaría de salud; 2008.
17. Van Veen TR, Panerai RB, Haeri S, et al. Cerebral autoregulation in normal pregnancy and preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology* 2013; 122(5): 1064-1069.
18. Sherman RW, Bowie RA, Henfrey ME, Mahajam RP, Bogod D. Cerebral haemodynamics in pregnancy and pre-eclampsia s assessed by transcranial Doppler ultrasonography. *Br J Anaesth* 2002; 89:687-692.

12. ANEXOS

ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:

“Hemodinamia cerebral medida por Doppler transcraneal en pacientes embarazadas de alto riesgo para enfermedad hipertensiva del embarazo”

INTRODUCCIÓN:

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios que esto implica, con el fin de tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación, la cual podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le pedirá que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este documento.

INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado Sr.(a) _____

El **Centro Médico Nacional 20 de noviembre** le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo: Parámetros de hemodinámica cerebral y su asociación a desarrollo de preeclampsia-eclampsia

El número aproximado de participantes será: 70 participantes.

Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características: Embarazo en seguimiento de la clínica materno-Fetal del CMN 20 de Noviembre

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Su participación en el estudio consiste en:

- 1) Entrevista con el investigador para obtención de su historia clínica y aplicación de cuestionario de factores de riesgo para enfermedad hipertensiva del embarazo.
- 2) Cita para procedimiento de estudio Doppler transcraneal.

En el estudio se incluye el procedimiento Doppler transcraneal, para ello requiere:

En posición de reposo recostada boca arriba se coloca un transductor en la región temporal del cráneo para medir la velocidad de la sangre de las arterias dentro del cráneo. Se toma una medición inicial y posteriormente se le solicitará contener la respiración y al volver a respirar se mide nuevamente las velocidades. En este último paso se realizarán varios ensayos antes de tomar la medición, ninguno de estos estudios es invasivo para usted.

Todas las intervenciones propuestas no se consideran parte del tratamiento estándar y ninguna de ellas lo pone en riesgo alguno.

RESPONSABILIDADES

Las responsabilidades de los participantes incluyen:

Reportar cambios de dirección o del estado de salud, informar cambios en el tratamiento

proporcionar información completa y verídica, cumplir con las citas programadas.

RIESGOS E INCONVENIENTES

El estudio Doppler transcraneal representan riesgo mínimo. Los riesgos pueden ser eritema en el sitio de aplicación del transductor del ultrasonido, discomfort al contener la respiración durante la maniobra de Doppler transcraneal. Ninguna de estas maniobras ponen en riesgo su salud o el curso de su embarazo.

Los datos acerca de su identidad y su información médica no serán revelados en ningún momento como lo estipula la ley, por tanto, en la recolección de datos clínicos usted no enfrenta riesgos mayores a los relativos a la protección de la confidencialidad la cual será protegida mediante la codificación de su información.

BENEFICIOS POTENCIALES

Este estudio no está diseñado para beneficiarle directamente. Sin embargo, la búsqueda de una correlación entre los parámetros de Doppler transcraneal y la evolución del embarazo podría permitir conocer más de los mecanismos que potencialmente favorezcan la ocurrencia de enfermedad hipertensiva del embarazo y así desarrollar nuevos blancos terapéuticos y con esto hacer un tratamiento más personalizado de esta enfermedad.

Además gracias a su participación altruista, su comunidad se puede beneficiar significativamente al encontrar nuevas formas de atender esta complicación médica.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

No se cobrará ninguna tarifa por participar en el estudio ni se le hará pago alguno. El investigador no podrá cubrir los gastos de su transportación al Hospital.

COMPENSACION

No se considera con riesgo para sufrir lesiones con motivo de este estudio, si durante el curso de su participación ó traslado a sus citas usted sufre lesiones, nosotros le proporcionaremos el tratamiento inmediato y lo referiremos, en caso de ameritarlo, al especialista médico que requiera.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:

Su participación es voluntaria. Sin embargo, usted puede elegir no participar en el estudio. Por ser un sujeto sano, o bajo tratamiento de una enfermedad ya diagnósticada y atendida habitualmente no requiere estudios o acciones terapéuticas adicionales.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el ISSSTE o el CMN 20 de Noviembre su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención o relación con en el Hospital. Se le informará a tiempo si nueva información es obtenida que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El investigador o el patrocinador del estudio puede excluirlo del estudio si usted no cumple con alguna de sus citas para realizar las mediciones ya especificadas.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Para este estudio no se tomaran muestras biológicas

Los códigos que identifican sus estudios estarán solo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados, por Ley, a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave, al cual solo tendrán acceso los investigadores tendrán acceso. Existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio. Su confidencialidad será protegida como lo marca la ley. Será mantenida asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o
- Es solicitado por la ley.

Monitores o auditores del estudio podrán tener acceso a la información de los participantes.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre.

La Comisión de Ética en Investigación del Hospital aprobó la realización de éste estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con dicha Comisión de ética que supervisa el estudio para decidir la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice ponernos en contacto nuevamente, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio, por favor póngase en contacto con Dr. Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto Dr. Si usted tiene preguntas a cerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas me han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis resultados de estudios de ultrasonido para ser utilizadas en éste estudio. Así mismo, mi información médica y biológica del expediente clínico podrá ser utilizada con los mismos fines.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere

colectar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.
 Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo al participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no cumplió con los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
m. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Declaración del paciente: Yo, _____ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el CMN 20 de Noviembre y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto al tel. 5200 545 con el Dr. Fernando Escobedo Aguirre o la Dra. Laura Elena López Saiz, o con la Presidente del Comité de Ética en Investigación del CMN "20 de Noviembre", Dra. Zoé Gloria Sondón García. Tel. 52003544 ó 523005003 Ext. 14631, comiteetica20nov@gmail.com.

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del CMN 20. Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos,) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer

preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Nombre del Participante Firma del Participante Fecha

Coloque su huella digital si no sabe escribir Teléfono del participante (celular y casa)

Nombre del Investigador Firma del Investigador Fecha
que explicó el documento

Nombre del Testigo 1 Firma del Testigo 1 Fecha

Relación con el participante: _____

Dirección: _____

Nombre del Testigo 2 Firma del Testigo 2 Fecha

Dirección: _____

Relación que guarda con el participante: _____

Lugar y Fecha: _____

DATOS DEL ALUMNO	DATOS DEL ALUMNO
APELLIDO PATERNO	LOPEZ
APELLIDO MATERNO	SAIZ
NOMBRE	LAURA ELENA
TELEFONO	6621 207726
UNIVERSIDAD	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD	MEDICINA
CARRERA	MEDICINA MATERNO FETAL
NO DE CUENTA	511221394
DATOS DEL ASESOR	
APELLIDO PATERNO	ESCOBEDO
APELLIDO MATERNO	AGUIRRE
NOMBRE	FERNANDO
DATOS DEL PROYECTO DE TESIS	
TTULO	HEMODINAMIA CEREBRAL MEDIDA POR DOPPLER TRANSCRANEAL EN PACIENTES EMBARAZADAS DE ALTO RIESGO PARA ENFERMEDADES HIPERTENSIVAS DEL EMBARAZO
NUMERO DE PAGINAS	35
AÑO	2016
NUMERO DE REGISTRO	076.2016