



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**“CARACTERIZACIÓN DE LA HEMODINAMIA CEREBRAL EVALUADA MEDIANTE
ULTRASONIDO DOPPLER TRANSCRANEAL EN EMBARAZADAS CON ALTO RIESGO PARA
ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO”**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA

Melissa Figueroa Cucurachi

TUTOR PRINCIPAL:

Dr. Carlos G. Cantú Brito

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Departamento de Neurología y Psiquiatría

COMITÉ TUTOR:

Dr. Erwin Chiquete Anaya

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Departamento de Neurología y Psiquiatría

Dr. Pedro Antonio Reyes López

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Ciudad de México, Septiembre 2019



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.

Tutor principal

Dr. Carlos G. Cantú Brito
Departamento de Neurología y Psiquiatría
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Teléfono de oficina:
Correo electrónico: carloscantu_brito@hotmail.com

Responsable de la sede:
Dr. Carlos A. Aguilar Salinas
Coordinación de Investigación en Salud
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Sitio en donde se llevó a cabo la investigación:
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE
Servicio de Medicina materno-fetal
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Departamento de Neurología y Psiquiatría

Abreviaturas

FSC	FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL
DTC	DOPPLER TRANSCRANEAL
ACM	ARTERIA CEREBRAL MEDIA
AB	ARTERIA BASILAR
RVC	REACTIVIDAD VASCULAR CEREBRAL
IP	ÍNDICE DE PULSATILIDAD
IR	ÍNDICE DE RESISTENCIA
VM	VELOCIDAD MEDIA

Índice

1. Resumen	5
2. Marco teórico	6
3. Planteamiento del problema	15
4. Justificación	15
5. Pregunta de investigación	16
6. Hipótesis	16
7. Objetivos	17
8. Diseño del estudio	17
9. Criterios de inclusión y exclusión	18
10. Métodos	19
11. Variables	21
12. Tamaño de muestra	24
13. Análisis estadístico	25
14. Consideraciones éticas	26
15. Resultados	27
16. Discusión	28
17. Conclusión	29
18. Tablas	30
19. Figuras	32
20. Gráficas	33
21. Anexos	36
22. Bibliografía	45

1. RESUMEN

Introducción. La preeclampsia-eclampsia constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad materno-fetal en el mundo, afectando múltiples órganos maternos, incluyendo el cerebro y la circulación cerebral la cual puede ser evaluada con el ultrasonido Doppler transcraneal (DTC). El objetivo del estudio fue encontrar diferencias en los parámetros de la hemodinamia cerebral en embarazadas con alto riesgo para enfermedad hipertensiva del embarazo.

Métodos. Estudio prolectivo, observacional y transversal. Se realizó en grupos con bajo y alto riesgo para el desarrollo de enfermedad hipertensiva del embarazo, en las cuales se realizó DTC obteniendo los parámetros hemodinámicos de la arteria cerebral media bilateral y arteria basilar, incluyendo registro de velocidades de flujo sanguíneo, índices de pulsatilidad y resistencia así como la realización de la prueba de vasorreactividad cerebral (índice de retención respiratoria).

Resultados. Se estudiaron un total de 98 sujetos de los cual 5.1% no tenía adecuada ventana sonográfica. No se encontró diferencia entre grupos en velocidad media, índice de pulsatilidad, índice de resistencia e índice de retención respiratoria de las arterias estudiadas. Se encontró una correlación negativa moderada (0.4) pero significativa entre el índice de pulsatilidad y resistencia con la edad gestacional medida en semanas en el grupo de bajo riesgo en comparación con el grupo de alto riesgo.

Conclusiones. Existen cambios en los parámetros hemodinámicos cerebrales en el embarazo de alto riesgo para enfermedad hipertensiva, que se consideran anormales, al no existir la disminución fisiológica de los índices de resistencia y pulsatilidad que se observan en el embarazo normal.

Palabras clave. Doppler transcraneal, hemodinamia cerebral, preeclampsia-eclampsia.

2. MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

El embarazo es un proceso dinámico asociado con cambios fisiológicos para satisfacer las demandas maternas y fetales, incluyendo cambios en la hemodinamia cerebral. Cambios hemodinámicos insuficientes se asocian a enfermedad hipertensiva del embarazo¹, el 70% de todos los casos corresponden a preeclampsia.²

La preeclampsia es una enfermedad multiorgánica, responsable de un número significativo de muertes maternas a nivel mundial.³ Las mujeres con preeclampsia frecuentemente presentan involucro cerebral, atribuido a alteraciones vasculares, afectando principalmente la circulación posterior.⁴

Las manifestaciones cerebrovasculares de la preeclampsia son poco entendidas y se considera que son causadas por la alteración en la autorregulación cerebral, mecanismo mediante el cual la vasculatura cerebral mantiene una perfusión adecuada a pesar de los cambios en la presión arterial y que puede ser evaluada mediante un método no invasivo como el ultrasonido Doppler transcraneal.^{4,5}

GENERALIDADES Y ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Cambios fisiológicos en el embarazo

Cambios fisiológicos del sistema cardiovascular

Los cambios fisiológicos en el sistema cardiovascular son un mecanismo que el organismo ha adaptado para satisfacer las demandas fisiológicas maternas y del feto para asegurar una adecuada circulación uteroplacentaria.¹ Estos incluyen vasodilatación de la vasculatura sistémica y renal, aumento del gasto cardíaco, disminución de la presión arterial y cambios hormonales.⁶

La adaptación del sistema cardiovascular materno durante el embarazo es considerablemente importante para un crecimiento y desarrollo normal de la unidad feto-placentaria.^{1,7} Sistemáticamente, el embarazo es un estado de alto volumen y baja resistencia, caracterizado por un gran incremento del gasto cardiaco secundario a hormonas circulantes que se incrementan durante el curso de la gestación. El volumen plasmático se incrementa 40-50% durante una gestación única (hasta el 100% en embarazo gemelar), asociado con una baja de resistencia vascular sistémica, como consecuencia, la presión sanguínea baja en la mitad del embarazo para incrementarse a niveles normales al final del mismo. En adición a los cambios cardiovasculares, muchos órganos tienen incremento considerable de flujo sanguíneo durante el embarazo, incluyendo riñones, ovarios y útero. La distribución del gasto cardiaco a órganos individuales también cambia durante la gestación con el mayor incremento en la circulación útero-placentaria.⁴

Cambios fisiológicos del cerebro circulación cerebral

La adaptación del cerebro y la circulación cerebral durante el embarazo es única, debido a la necesidad constante de aporte sanguíneo y la relativa intolerancia al incremento del volumen sanguíneo. Comparado con otros órganos se tiene una comprensión limitada de la adaptación de la circulación cerebral. Indudablemente, el cerebro no puede tolerar un gran incremento en el flujo sanguíneo cerebral (FSC). La autorregulación del FSC es un mecanismo importante que proporciona un aporte sanguíneo relativamente constante durante los cambios de presión de perfusión. Es un mecanismo protector en el cerebro que tiene sus límites. En adultos normotensos el flujo sanguíneo cerebral es de 50-100 mL/100g/min, con una presión de perfusión cerebral entre 60 y 160 mmHg. Por encima o por debajo de ese límite, el FSC se vuelve dependiente de la presión de perfusión de forma lineal.¹⁸ Durante el embarazo, la autorregulación cerebral parece estar intacta y similar a las mujeres no embarazadas, sin embargo, no se conoce si hay un desplazamiento en los límites de la autorregulación, siendo esto importante ya que son frecuentes los episodios hipertensivos e hipotensivos en mujeres embarazadas.^{2,6,8}

Cambios hemodinámicos insuficientes pueden resultar en morbilidad materna y fetal y asociarse a enfermedad hipertensiva del embarazo y a retraso del crecimiento intrauterino.¹

Enfermedad hipertensiva del embarazo

La enfermedad hipertensiva del embarazo continua siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad materno-fetal³, ocurre en 7-10% de todos los embarazos,² con una incidencia tan alta como 17% en nulíparas.⁹ Se clasifica de acuerdo al grupo de trabajo en hipertensión arterial durante el embarazo del Programa Nacional de Educación en Hipertensión Arterial en:

- 1) Preeclampsia; hipertensión arterial con proteinuria significativa en el embarazo o dentro de las 12 semanas posteriores a la resolución del embarazo, signos multisistémicos indicativos de severidad de la enfermedad en ausencia de proteinuria, además con daño a órgano blanco, por ejemplo eclampsia la cual se caracteriza por la ocurrencia de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas en mujeres con preeclampsia que no son atribuidas a otras causas.³
- 2) Hipertensión gestacional; hipertensión arterial que se presenta por primera vez posterior a las 20 semanas de gestación sin proteinuria significativa demostrada, ocurre en 6% de los embarazos y progresa a preeclampsia en 15-45%.^{3,10}
- 3) Hipertensión crónica; presión arterial elevada documentada antes de las 20 semanas de gestación ó 12 semanas después de la resolución del embarazo, la cual complica el 3% de los embarazos.³
- 4) Preeclampsia sobreagregada a hipertensión crónica; hasta 25% de los embarazos con hipertensión crónica evolucionarán a preeclampsia.¹⁰

De todos los casos de hipertensión en el embarazo el 70% está relacionado a preeclampsia,² cuyas complicaciones son responsables del 16-38% de las muertes maternas a nivel mundial, siendo las complicaciones cerebrovasculares la causa principal.^{5,11} En México tiene una incidencia del 5-10% de todos los embarazos¹²,

representa hasta 34% del total de las muertes maternas de acuerdo con la Secretaría de Salud por lo que constituye la principal causa de muerte asociada a complicaciones del embarazo.¹³

Factores de riesgo para enfermedad hipertensiva del embarazo

Hay muchas condiciones y conductas de riesgo para la salud que predisponen a preeclampsia. Las mujeres con alto riesgo son aquellas con una edad mayor de 40 años (Riesgo relativo (RR): 1.96, 95%, intervalo de confianza (CI): 1.34–2.87), primigestas o nulíparas (RR 2.91, 95% CI: 1.28–6.61), historia de preeclampsia previa (RR: 7.19, 95% CI: 5.85–8.83), mujeres con historia familiar de preeclampsia (RR: 2.90, 95% CI: 1.70–4.93), fertilización in vitro (donación de óvulos, embriones o inseminación), gestación multifetal (RR 2.93, 95% CI: 2.04–4.21), obesidad (RR: 2.47, 95% CI: 1.66–3.67), otros riesgos incluyen diabetes mellitus (RR: 3.56, 95% CI: 2.54–4.99), hipertensión arterial preexistente (RR: 1.38, 95% CI: 1.01–1.87), mujeres que tienen alguna condición médica como síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (RR 9.72, 95% CI: 4.34–21.75).^{3,14,15}

Fisiopatología de preeclampsia

Los cambios fisiopatológicos responsables de la enfermedad inician en la gestación temprana. La fisiopatología exacta se desconoce, la hipótesis principal es que es secundaria al fallo en la placentación al final del primer trimestre y a inicios del segundo trimestre, resultando en un fallo en el reemplazo de la capa muscular de las arterias espirales, las cuales no se transforman en un sistema de baja resistencia y la resistencia uteroplacentaria no disminuye, para promover la perfusión placentaria existe una producción compensatoria de sustancias vasodilatadoras por la placenta, causando disfunción endotelial que puede llevar a afectar múltiples órganos.^{9,16}

A pesar de los avances recientes en el entendimiento de la fisiopatología de la preeclampsia, aún no existe una prueba de detección de utilidad clínica.

Diagnóstico de preeclampsia

Muchos estudios clínicos, bioquímicos y radiológicos se han propuesto como potenciales predictores para el desarrollo futuro de preeclampsia, pero hasta ahora ningún test ha demostrado ser confiable como prueba de tamizaje.¹⁰

La utilidad del ultrasonido Doppler de arterias uterinas ha sido estudiada extensamente, mejor estudiado para preeclampsia temprana (<34 semanas de gestación), que para preeclampsia tardía (>34 semanas de gestación).^{3,17} Los índices de resistencia en la arteria uterina materna normalmente disminuyen con la progresión del embarazo, el incremento es un signo radiológico temprano de preeclampsia. Este incremento en la resistencia probablemente refleja el alto flujo debido a la falla de transformación de las arterias espirales en vasos de baja resistencia. El Doppler de arterias uterinas en la semana 11-14 de gestación puede ser de utilidad en la predicción de preeclampsia severa en ciertos grupos de pacientes. En mujeres con bajo riesgo, el riesgo es mejor predecible por la elevación del índice de pulsatilidad (sensibilidad 78%, especificidad 95%) y en mujeres con alto riesgo el mejor predictor es la elevación del índice de resistencia (sensibilidad 80%, especificidad 78%).^{10,18,19}

Muchas investigaciones se han enfocado en los factores angiogénicos, incluidos los factores proangiogénicos: factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF), factor de crecimiento placentario (PIGF), en adición a dos proteínas angiogénicas, endoglinas solubles y sFlt-1. El factor PIGF es un factor angiogénico proinflamatorio que se produce por las células trofoblásticas, tiene un papel central en la regulación de la angiogénesis dependiente de VEGF, que ha sido ampliamente asociado con la patogénesis de preeclampsia y se cree que es un marcador secundario a la disfunción placentaria. Investigaciones recientes han examinado la relevancia clínica de la concentración baja de PIGF en mujeres en las cuales hay una sospecha clínica de preeclampsia a la semana 20-35 de gestación, con una alta sensibilidad de 0.96; CI 95% 0.89-0.99, baja especificidad 0.55, 95% CI 0.48-0.61 para desarrollo de preeclampsia a las 2 semanas siguientes.^{4,10}

Se ha identificado que la combinación de estos marcadores bioquímicos de angiogénesis con el ultrasonido Doppler de arterias uterinas sirven como predictores de preeclampsia temprana, sin embargo no se sugiere su uso ya que no se ha demostrado utilidad clínica.³

Tratamiento de preeclampsia

El manejo de la preeclampsia se centra en el reconocimiento temprano y la oportuna resolución del embarazo para prevenir la morbilidad y mortalidad. Mientras que la resolución del embarazo sigue siendo la única cura para este desorden, recientes investigaciones se han enfocado en la identificación de estrategias de prevención para mujeres con alto riesgo.²⁰

Complicaciones de preeclampsia

Debido al carácter sistémico de la enfermedad, las complicaciones maternas pueden afectar diferentes órganos, incluyendo el hígado (coagulopatía y disfunción hepática) y cerebro (cefalea, alteraciones visuales, crisis epilépticas y coma).²¹

Las manifestaciones cerebrovasculares de la preeclampsia poco entendidas, incluyen cefalea, encefalopatía hipertensiva, eclampsia, ceguera cortical y se cree que son causadas por la alteración en la autorregulación cerebral.²²

La eclampsia se considera que es similar a la encefalopatía hipertensiva en la cual una elevación aguda de la presión causa dilatación forzada de las arterias cerebrales, hiperperfusión y disrupción de la barrera hematoencefálica por remodelamiento de las arteriolas cerebrales que incrementan el volumen vascular y disminuyen las resistencias vasculares.^{23,24}

La eclampsia y la encefalopatía posterior reversible pueden suceder a presiones sanguíneas normales, lo que sugiere que la autorregulación del FSC está desplazada a presiones menores durante el embarazo.²⁵

El edema cerebral y los cambios isquémicos y hemorrágicos pueden resultar de

una disfunción endotelial generalizada, llevando a vasoespasmo de la vasculatura cerebral en respuesta a hipertensión severa o por la pérdida de la autorregulación cerebral que lleva a áreas de vasoconstricción y vasodilatación forzada, lo que representa una forma de síndrome de encefalopatía posterior reversible.^{7,11,26}

Si el límite superior de la autorregulación se desplaza a presiones más bajas durante el embarazo, la alteración en la autorregulación sucedería a presiones más bajas, ocasionando edema. La aparición de edema es la respuesta de la alteración en la autorregulación propuesta como mecanismo de la eclampsia. El límite menor del FSC en la autorregulación también es importante para entender las hemorragias cerebrales que ocurren durante el parto. Si el límite bajo de la autorregulación se desplaza a presiones más elevadas, el FSC puede caer con la disminución de la presión, llevando a síntomas neurológicos como mareo, confusión, pérdida de conciencia e isquemia cerebral.^{11, 24}

Cipolla-Marilyn realizó estudios en la autorregulación cerebral en ratas, encontrando que el límite superior de la autorregulación se encuentra ligeramente desplazado a la derecha en circulación anterior y posterior de ratas embarazadas, y el límite inferior solo está desplazado a presiones más bajas en circulación posterior. El mecanismo mediante el cual ocurre preferencia por circulación posterior no se conoce, se considera que la gestación induce cambios en el óxido nítrico endotelial y sintetasa. A pesar de una autorregulación cerebral más efectiva durante el embarazo, solo animales embarazadas desarrollan edema durante hipertensión aguda.^{6,25}

Ultrasonido Doppler transcraneal

Desde hace más de 20 años, el ultrasonido Doppler transcraneal (DTC) ha sido una de las técnicas más utilizadas en el estudio de la circulación cerebral en forma no invasiva así como la evaluación de la autorregulación del FSC y de la vasorreactividad cerebral. Dado que mide la velocidad de flujo y no el FSC, lo que podremos medir mediante DTC serán cambios en la velocidad de flujo y no cambios absolutos del volumen de flujo en las principales arterias intracraneales

(arterias cerebrales medias, anteriores, posteriores, basilar). Este aspecto no reviste mayor importancia, dado que las determinaciones de la vasorreactividad cerebral o la eficacia de autorregulación se basan en los principios de estímulo-respuesta y, por tanto, los valores absolutos no son tan importantes como los cambios relativos a corto plazo.²⁷

Vasorreactividad cerebral

La medición de la vasorreactividad cerebral nos aporta información respecto a la capacidad compensatoria de la vasculatura cerebral. El hallazgo de un valor de vasorreactividad por debajo de la normalidad indica pérdida de la autorregulación del FSC.^{7,27}

Existen diversos métodos para valorar la vasorreactividad cerebral en la clínica diaria mediante DTC. Probablemente las maniobras más sencillas sean el test de apnea voluntaria y el índice de retención respiratoria, en donde se le solicita al paciente que mantenga una apnea durante al menos 30 segundos, se calcula evaluando el incremento de velocidad media en la arteria estudiada como resultado de la vasodilatación secundaria a la hipercapnia.²⁷

Ultrasonido Doppler transcraneal en el embarazo

Se ha utilizado el ultrasonido DTC en mujeres embarazadas sanas y en embarazadas con trastornos hipertensivos en búsqueda de evaluar diversos aspectos de la enfermedad como son cambios fisiológicos de la circulación cerebral durante el embarazo, autorregulación cerebral, fisiopatología de la preeclampsia y como método predictivo de preeclampsia.²⁸

Williams y colaboradores en 1994 mostraron que durante el embarazo normal existe disminución de la velocidad sistólica y velocidad media de la arteria cerebral media, sin que exista una disminución en la velocidad diastólica, lo que provoca una disminución en los índices de pulsatilidad y resistencia²⁹, corroborado por Belfort y colaboradores en 2001³⁰. Esto indica que durante el embarazo existe un incremento en la distensibilidad arterial y una disminución de las resistencias

periféricas a nivel de la circulación cerebral. Riskin-Mashiah y colaboradores mostraron que las mujeres que desarrollarán preeclampsia tienen disminución de los índices de resistencia y pulsatilidad en la arteria cerebral media en el segundo y tercer trimestre del embarazo³¹. Teelkien R. van Veen y colaboradores en 2015 evaluaron la vasorreactividad cerebral con test de apnea en embarazadas con preeclampsia y embarazadas sanas sin factores de riesgo, encontrando alteraciones del índice de retención respiratoria en las pacientes con preeclampsia, sin encontrar cambios en embarazadas sanas sin desarrollo de preeclampsia¹⁶.

La mayor parte de los estudios de la hemodinamia cerebral en embarazadas se han realizado en pacientes con diagnóstico ya establecido de enfermedad hipertensiva del embarazo, en su mayoría en pacientes con preeclampsia, encontrando que existen alteraciones en los índices de resistencia y pulsatilidad, así como aumento de velocidades de flujo en arteria cerebral media comparados con embarazadas sanas o mujeres sin embarazo.

El propósito del estudio es evaluar si existen diferencias en los parámetros de hemodinamia cerebral en embarazadas con bajo riesgo para enfermedad hipertensiva del embarazo comparadas con embarazadas de alto riesgo, previo al desarrollo de la enfermedad.

3. Planteamiento del problema

La preeclampsia-eclampsia es una causa importante de morbilidad y mortalidad durante el embarazo. Entre los múltiples órganos maternos que pueden verse afectados, a nivel cerebral las complicaciones cerebrovasculares representan un riesgo mayor, siendo fundamental su detección, ya que pueden conducir a morbilidad a largo plazo, incluso a la muerte materna. Estudios han sugerido que la presencia de estas complicaciones en el embarazo son debidas a una deficiente autorregulación cerebral, la cual puede ser evaluada mediante el uso de ultrasonido DTC.

Existen estudios de determinación de la hemodinamia cerebral en el embarazo y en los diferentes trastornos de la Enfermedad hipertensiva del embarazo, en donde se han identificado alteraciones en diversos parámetros hemodinámicos. Aún se requiere de la realización de estudios con ultrasonido DTC para establecer la potencial utilidad de esta tecnología no invasiva en este trastorno del embarazo, para determinar el tipo de alteraciones hemodinámicas que ocurren en embarazadas con alto riesgo y su asociación con el desarrollo subsecuente de Enfermedad hipertensiva del embarazo en el seguimiento hasta la resolución del embarazo.

4. Justificación

Durante la preeclampsia-eclampsia se ven afectados múltiples órganos. Las alteraciones cerebrovasculares son las más importantes ya que pueden ocasionar morbilidad a largo plazo o conducir a la muerte.

Siendo el ultrasonido DTC un estudio no invasivo que permite la evaluación de la hemodinamia cerebral, un proceso afectado en este espectro de enfermedad, el estudio de sus parámetros en diferentes fases del embarazo podría permitir identificar los cambios de este sistema en etapas previas al desarrollo de la preeclampsia-eclampsia.

En caso de identificar alteraciones en algunos parámetros, podría convertirse en un método de seguimiento para pacientes en alto riesgo de preeclampsia-eclampsia.

5. Pregunta de investigación

¿Existen diferencias en la hemodinamia cerebral determinadas por ultrasonido Doppler transcraneal en embarazadas con alto riesgo para enfermedad hipertensiva del embarazo cuando se compara con mujeres embarazadas de bajo riesgo?

6. Hipótesis

Los parámetros de la hemodinamia cerebral determinados por ultrasonido Doppler transcraneal en embarazadas serán diferentes en el grupo de mujeres con alto riesgo para enfermedad hipertensiva del embarazo respecto al grupo con bajo riesgo.

7. Objetivos

Objetivo primario

Conocer si existen diferencias en la hemodinamia cerebral determinada por ultrasonido Doppler transcraneal en embarazadas con alto riesgo para enfermedad hipertensiva del embarazo, comparadas con embarazadas con bajo riesgo.

Objetivo secundario

Evaluar si las alteraciones de la hemodinamia cerebral en embarazadas con alto riesgo para preeclampsia-eclampsia se asocian al desarrollo subsecuente de enfermedad hipertensiva del embarazo en el seguimiento hasta la resolución del embarazo.

8. Diseño del estudio

Se realizó un estudio comparativo y transversal entre grupos de embarazadas con alto riesgo y embarazadas con bajo riesgo para enfermedad hipertensiva del embarazo, a través de la medición de la hemodinamia cerebral mediante ultrasonido Doppler transcraneal en arterias cerebrales medias y arteria basilar. Se dio seguimiento hasta la resolución del embarazo para evaluar si desarrollaron enfermedad hipertensiva del embarazo.

9. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión grupo de alto riesgo

- Embarazadas con edad igual o mayor de 18 años
- Presentar 2 o más factores de riesgo para Enfermedad hipertensiva del embarazo:
 - Edad materna avanzada igual o mayor de 40 años
 - Primigesta
 - Obesidad
 - Preeclampsia en embarazo previo
 - Embarazo múltiple
 - Fertilización *in vitro* en embarazo actual
- Acepten participar en el estudio mediante firma de consentimiento informado

Criterios de inclusión de grupo de bajo riesgo

- Embarazadas con edad igual o mayor 18 años a 39 años
- Presentar 1 o menos factores de riesgo para Enfermedad hipertensiva del embarazo:
 - Edad materna avanzada igual o mayor de 40 años
 - Primigesta
 - Obesidad
 - Preeclampsia en embarazo previo
 - Embarazo múltiple
 - Fertilización *in vitro* en embarazo actual
- Acepten participar en el estudio mediante firma de consentimiento informado

Criterios de exclusión

- Pacientes con enfermedad hipertensiva del embarazo ya diagnosticada al momento del embarazo
- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades reumatológicas previo al embarazo

Criterios de eliminación

- Pacientes que sean incluidas al estudio en quienes no se pueda realizar Doppler transcraneal por problemas técnicos al no existir adecuada ventana acústica
- Pacientes sin seguimiento en servicio de ginecología que se desconozca resolución del embarazo
- Pacientes que retiren consentimiento informado

10. Métodos

Población de estudio

- Pacientes embarazadas con alto riesgo para el desarrollo de enfermedad hipertensiva del embarazo
- Pacientes embarazadas con bajo riesgo para desarrollo de enfermedad hipertensiva del embarazo.

Descripción de las maniobras:

1. La elección de las pacientes fue a través de médicos residentes de ginecología y medicina materno-fetal del CMN 20 de Noviembre de acuerdo a criterios de inclusión y exclusión
2. Se realizó lectura y firma de consentimiento informado con duración aproximada de 10 minutos por paciente
3. Personal de enfermería realizó toma de signos vitales, talla y peso previo a realización de DTC
4. Se realizó ultrasonido DTC en el área de medicina materno-fetal del CMN 20 de Noviembre
5. Al final del estudio se recabó en la hoja de recolección de datos la información de cada paciente
6. Posterior a resolución del embarazo se revisaron expedientes electrónicos o se realizó llamada telefónica a las pacientes para conocer el desenlace.

Técnica del Ultrasonido Doppler Transcraneal

1. En posición decúbito supino, mediante la utilización de ultrasonido DTC espectral marca DWL con transductor de 2 MHz, se procede a insonar a través de la 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.

2. Una vez encontrada se toma una impresión en pantalla de dicho flujo que se considerara la medición basal (donde se obtienen velocidades sistólica, media y diastólica así como los índices de pulsatilidad y resistencia. Posteriormente se realiza una apnea voluntaria de 30 segundos de una respiración habitual tras lo cual y hasta 10 segundos posterior a la espiración se toma nuevamente una impresión en pantalla del cambio de los flujos en la arteria estudiada. A esta medición se le cataloga como medición posapnea.

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

4. En decúbito lateral izquierdo se procede a insonar a través de ventana suboccipital hasta obtener un flujo que se aleja en una profundidad de 80-100 mm que corresponde al flujo de la arteria basilar, una vez encontrada se toma impresión en pantalla de dicho flujo que se considera la medición basal (donde se obtienen velocidades sistólica, media y diastólica así como los índices de pulsatilidad y resistencia). Posteriormente se realiza apnea voluntaria de 30 segundos, tras lo cual y hasta 10 segundos posterior a espiración se tomará nuevamente impresión de pantalla del cambio de los flujos de la arteria estudiada, esta medición se catalogará como medición posapnea.

5. Con el resultado de las mediciones basal y posapnea se calcula la reactividad mediante el índice de retención respiratoria de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{IRR} = \left(\frac{\text{VM apnea} - \text{VM basal}}{\text{VM basal} \cdot \text{Tapnea}} \right) \cdot [100].$$

Donde VM = Velocidad Media, y Tapnea = tiempo de apnea

11. Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Indicador
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Años de vida que tiene el sujeto al momento del estudio	Dimensional continua	Años
Edad gestacional	Tiempo transcurrido desde el primer día de la última menstruación hasta un momento determinado, se expresa en días, semanas o meses	Semanas de gestación 13-26 (segundo trimestre), 27-40 (tercer trimestre)	Dimensional continua	Semanas
Edad materna avanzada	Embarazo que ocurre en mujeres con edad igual o mayor de los 40 años	Edad al momento del embarazo igual o mayor de 40 años	Categórica dicotómica	Si/No
Primigesta	Mujer embarazada por primera vez	Primer embarazo	Categórica dicotómica	Si/No
Obesidad	Enfermedad crónica caracterizada por el aumento de grasa corporal asociada a mayor riesgo para la salud	Índice de masa corporal igual o mayor de 30 Kg/m ²	Categórica dicotómica	Si/No
Fertilización in vitro	Técnica por la cual la fecundación de los ovocitos por los espermatozoides se realiza fuera de la madre	Tratamiento de reproducción asistida	Categórica dicotómica	Si/No
Preeclampsia previa	Desarrollo de preeclampsia/eclampsia en embarazo previo	Desarrollo de preeclampsia/eclampsia en embarazo previo	Categórica dicotómica	Si/No
Embarazo múltiple	Desarrollo simultáneo en el útero de dos o más fetos	Embarazo gemelar y trillizos	Categórica dicotómica	Si/No
Hipotiroidismo subclínico	Trastorno endocrino producido por el déficit de hormonas tiroideas, con elevación de la hormona estimulante de la tiroides en presencia de hormonas tiroideas (T3 y T4) normales para el rango de referencia.	TSH sérica de 4.5 a 10 mU/L, con valores normales de T4 total o libre	Categórica dicotómica	Si/No
Velocidad pico sistólico	Valor máximo de velocidad de flujo en la	Medición del flujo máximo en	Dimensional continua	Centímetros/

	sístole	sístole con el Doppler transcraneal		segundo
Velocidad diastólica final	Valor mínimo de velocidad de flujo en la diástole	Medición del flujo mínimo en diástole con el Doppler transcraneal	Dimensional continua	Centímetros/segundo
Velocidad media	Es el valor promedio de todas las velocidades durante el ciclo cardíaco	Velocidad pico sistólico más dos veces la velocidad diastólica final dividido tres	Dimensional continua	Centímetros/segundo
Índice de resistencia	Resistencia distal del vaso sanguíneo	Velocidad pico sistólico menos velocidad diastólica/velocidad pico sistólico Normal 0.6-1.1	Dimensional continua	
Índice de pulsatilidad	Resistencia distal del vaso sanguíneo	Velocidad pico sistólico menos velocidad diastólica/velocidad media Normal 0.8-1.2	Dimensional continua	
Índice de retención respiratoria	Valora reactividad vascular cerebral. Medida mediante ultrasonido transcraneal, obtenido mediante el procesamiento de las mediciones Variable basal y postapnea como un porcentaje de acuerdo a la siguientes fórmulas: IRR = [(VM apnea – VM basal) / (VM basal * Tiempo apnea)] *100. Se considerara anormal una RVC < 1%/seg	Obtenida de los valores de ultrasonido transcraneal mediante la siguiente fórmula IRR = [(VM apnea – VM basal) / (VM basal * Tiempo apnea)] *100.	Dimensional continua	%/segundo
Enfermedad hipertensiva del embarazo	Estados hipertensivos asociados al embarazo después de la semana 20 del embarazo, durante el parto o en el puerperio:	Desarrollo de hipertensión gestacional o preeclampsia-eclampsia	Categórica dicotómica	Si/No

	<p>1. Hipertensión gestacional: Hipertensión arterial sin proteinuria</p> <p>2. Preeclampsia-eclampsia: presencia de hipertensión y proteinuria significativa, o hipertensión con signos multisistémicos de severidad sin proteinuria. Eclampsia: fase convulsiva</p> <p>3. Hipertensión crónica</p> <p>4. Hipertensión crónica con preeclampsia sobre agregada</p>			
--	---	--	--	--

12. Cálculo del tamaño de muestra

Se utilizó la fórmula de diferencia de medias de dos muestras independientes para detectar una diferencia de media en el índice de pulsatilidad de 0.1 (media 1: 0.83, media 2: 0.73) con una desviación de 0.03. (Riskin-Mashiah 2002). Se calculó un tamaño de muestra mínimo de 68 pacientes (34 pacientes por grupo)

Este tamaño de muestra tuvo un poder estadístico de 80% (error tipo II del 20%), con error tipo I (alfa) del 5% para detectar dicha diferencia. La fórmula empleada fue:

$$n = 2 \left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})\sigma}{\epsilon} \right]^2$$

13. Análisis estadístico

1. Estadística descriptiva.

Se describieron las variables dimensionales con medias y desviación estándar o mediana y rango intercuartil de acuerdo a su distribución. Para las variables no dimensionales se usaron frecuencias y porcentajes. Para evaluar la normalidad de las variables dimensionales continuas se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los parámetros hemodinámicos como velocidad pico sistólica, velocidad diastólica final, velocidad media, índice de pulsatilidad, índice de resistencia e índice de retención respiratoria se presentaron como promedios y desviación estándar.

2. Estadística inferencial.

Para la comparación entre los grupos se utilizó la prueba de T de Student de muestras independientes para las variables dimensionales. Se realizó correlación de Pearson entre índice de resistencia y pulsatilidad y las semanas de gestación. Todos los valores de p fueron calculados a dos colas y se consideran como significativos cuando $p < 0.05$. Para el análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 20.0 en todos los cálculos.

14. Aspectos éticos

El presente protocolo y el 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.

Financiamiento

El costo del proyecto fue asumido por el investigador y por el Laboratorio de Neurosonología del Departamento de Neurología y Psiquiatría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Consideraciones de bioseguridad

La maniobra propuesta por el estudio no modifica la práctica y seguimiento habitual de la población de estudio, no se administra ningún fármaco o maniobra invasiva.

La maniobra propuesta no pone en riesgo el curso habitual del embarazo o del producto.

15. Resultados

Un total de 98 sujetos cumplieron criterios de inclusión, de los cuales se excluyeron 5 (5.1%) por falta de ventana acústica, quedando para el análisis final un total de 93 sujetos (figura 1), en los cuales se tomaron parámetros hemodinámicos basales y posterior a apnea voluntaria de 30 segundos en las arterias cerebrales medias de ambos hemisferios cerebrales y arteria basilar, mediante ultrasonido Doppler transcraneal. La muestra se dividió en 2 grupos de acuerdo a los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad hipertensiva del embarazo de la siguiente manera: grupo con 1 o menos factores de riesgo 67/93 (72.1%), grupo con 2 o más factores de riesgo 26/93 (27.9%).

Las características basales de todos los sujetos fueron: edad mediana 33 años (rango 30-37 años), edad gestacional medida en semanas de 25 (rango 19-32) índice de masa corporal 27 (rango 24-29). 12 sujetos (12.9%) desarrollaron enfermedad hipertensiva del embarazo: 5 (5.4%) hipertensión gestacional y 7 (7.5%) preeclampsia. Se encontraron diferencias significativas en la edad gestacional entre ambos grupos (gráfica 1), con una $p = 0.001$. Las características demográficas por grupo se muestran en la tabla 1.

Los parámetros de la hemodinamia cerebral de la arteria cerebral media derecha, izquierda y arteria basilar se muestran en la tabla 2, no se encontraron diferencias entre grupos en velocidad media, índice de pulsatilidad, índice de resistencia e índice de retención respiratoria.

Se encontró una correlación negativa moderada (0.4) pero significativa entre el índice de pulsatilidad y resistencia con la edad gestacional medida en semanas en el grupo con $1 \leq$ factores de riesgo en comparación con el grupo con $2 \geq$ factores de riesgo (gráfica 2 y 3)

De las 26 mujeres del grupo 2 con alto riesgo, desarrollaron enfermedad hipertensiva 4(15.4%), mientras que en las 67 de bajo riesgo fueron 3 (4.5%). No se encontraron diferencias en los parámetros hemodinámicos cerebrales de los sujetos que desarrollaron enfermedad hipertensiva del embarazo (12/93) con los

sujetos que permanecieron normotensos (81/93) (tabla 3)

16. Discusión

Nuestro estudio sugiere que existe una disminución progresiva en los índices de pulsatilidad y resistencia vascular cerebral durante el embarazo con bajo riesgo para desarrollo de enfermedad hipertensiva del embarazo, lo cual no sucede en el embarazo con alto riesgo para desarrollo de preeclampsia-eclampsia. Sin embargo, no se encontraron cambios hemodinámicos cerebrales asociados con el posterior desarrollo de preeclampsia-eclampsia, como posibles predictores de la enfermedad.

Estos datos son consistentes con el estudio realizado por Belfort y colaboradores en 2001⁽¹⁹⁾ en donde mostraron que durante el embarazo normal existe disminución de la velocidad sistólica y velocidad media de arteria cerebral media, sin que exista una disminución en la velocidad diastólica, lo que provoca una disminución en los índices de pulsatilidad y resistencia. Nuestro estudio no corroboró lo documentado por Riskin-Marshiah y colaboradores⁽³⁰⁾ los cuales realizaron un estudio de casos y controles anidado, en donde sugieren que las mujeres que desarrollarán preeclampsia-eclampsia tendrán cambios hemodinámicos previos al desarrollo de la enfermedad.

Existen limitaciones en la realización del estudio ya que entre los grupos existen diferencias significativas en la edad gestacional y se realizó una única medición de la hemodinamia cerebral en cada sujeto de estudio. Asimismo, solamente 12 mujeres desarrollaron enfermedad hipertensiva del embarazo lo cual limitó el tamaño de muestra para establecer diferencias en la hemodinámica cerebral; es probable que los mejores cuidados de atención de las mujeres con alto riesgo de preeclampsia-eclampsia en unidades de tercer nivel reduzca la posibilidad del desarrollo subsecuente de enfermedad hipertensiva del embarazo.

Para confirmar los hallazgos se sugiere que se realice un estudio longitudinal, con seguimiento a partir del segundo trimestre del embarazo en ambos grupos y evaluar si existe asociación con el desarrollo de enfermedad hipertensiva del

embarazo.

17. Conclusiones

Concluimos que existen cambios en los parámetros hemodinámicos cerebrales en el embarazo de alto riesgo para el desarrollo de enfermedad hipertensiva, dichos cambios se consideran patológicos, al no existir la disminución fisiológica de los índices de resistencia y pulsatilidad que se observan en el embarazo normal. Un segundo estudio deberá validar estos datos, así como evaluar si existe asociación de éstos con la presentación de síntomas neurológicos y/o el desarrollo de preeclampsia-eclampsia.

18. Tablas

Tabla 1. Características generales de los sujetos estudiados

Variable	Total (n=93)	1≤ FR (n= 67)	2≥ FR (n=26)	p
Edad, mediana (RIC) ^a	33 (30-37)	33 (29-36)	36.5 (30-39)	0.070
SDG, Mediana (RIC) ^a	25 (19-32)	28 (20-34)	21 (17-25)	0.001
IMC mediana (RIC) ^a	27 (24-29)	27 (25-29)	26 (23-30)	0.894
Edad materna avanzada n(%)	8 (8.6)	2 (2.9)	6 (23)	0.028
Primigesta n(%)	27 (29)	13 (19.4)	14 (53.8)	0.004
Obesidad n(%)	22 (23.6)	13 (19.4)	9 (34.6)	0.124
Embarazo múltiple n(%)	7 (7.5)	1 (1.49)	6 (23)	0.018
Fertilización in vitro n(%)	22 (23.6)	4 (5.9)	18 (69)	0.001
Preeclampsia previa n(%)	2 (2.1)	2 (2.98)	0	0.379
Hipotiroidismo n(%)	24 (25.8)	16 (17.2)	8 (30.8)	0.501
EHE n(%)				
HG	5 (5.4)	3 (4.5)	2 (7.7)	0.578
Preeclampsia	7 (7.5)	3 (4.5)	4 (15.4)	0.088

^a Rango intercuartilar, SDG = semanas de gestación, IMC = índice de masa corporal, EHE = enfermedad hipertensiva del embarazo, HG = Hipertensión gestacional.

Tabla 2. Comparación de los valores de hemodinamia cerebral entre ambos grupos

Arteria	Parámetros	Total (n=93)	1≤ FR (n= 67)	2≥ FR (n=26)	p
ACMD	VM	60 (±11.63)	59.62 (±12.38)	62.16 (±9.39)	0.348
	IR	0.56 (±0.06)	0.56 (±0.07)	0.58 (±0.04)	0.078
	IP	0.92 (±0.17)	0.90 (±0.18)	0.96 (±0.13)	0.101
	IRR	1.42 (±0.85)	1.27 (±0.89)	1.39 (±0.75)	0.446
ACMI	VM	59 (±12.3)	58.26 (±13.8)	61.10 (±6.69)	0.188
	IR	0.56 (±0.05)	0.56 (±0.05)	0.56 (±0.05)	0.581
	IP	0.91 (±0.15)	0.90 (±0.15)	0.92 (±0.15)	0.537
	IRR	1.2 (±0.72)	1.41 (±0.79)	1.29 (±0.50)	0.493
AB	VM	34.33(±8.9)	34.05 (±8.65)	35.03 (±9.91)	0.641
	IR	0.54 (±0.07)	0.54 (±0.08)	0.55 (±0.07)	0.656
	IP	0.88 (±0.20)	0.87 (±0.20)	0.89 (±0.19)	0.700
	IRR	1.4 (±1.07)	1.46 (±1.07)	1.51 (±1.08)	0.844

EHE = Enfermedad hipertensiva del embarazo, ACMD = arteria cerebral media derecha, ACMI = arteria cerebral media izquierda, AB= arteria basilar, VM = velocidad media, IR = índice de resistencia, IP = índice de pulsatilidad, IRR = índice de retención respiratoria. Para los parámetros hemodinámicos se utilizó la media y desviación estándar

Tabla 3. Evaluación de la hemodinamia cerebral y su relación con el desarrollo de EHE

Arteria	Parámetros	Desarrollo de EHE (n= 12)	Sin EHE (n= 81)	<i>p</i>
ACMD	VM	59.38 (±9.72)	60.19 (±11.96)	0.825
	IR	0.58 (±0.05)	0.56 (±0.06)	0.377
	IP	0.96 (±0.14)	0.91 (±0.17)	0.399
	IRR	1.65 (±0.92)	1.31 (±0.82)	0.197
ACMI	VM	59.83 (±8.59)	58.73 (±12.57)	0.770
	IR	0.56 (±0.05)	0.56 (±0.05)	0.746
	IP	0.90 (±0.13)	0.92 (±0.15)	0.718
	IRR	1.45 (±0.41)	1.31 (±0.68)	0.503
AB	VM	39.11 (±7.89)	33.69 (±9.01)	0.052
	IR	0.53 (±0.06)	0.55 (±0.08)	0.415
	IP	0.84 (±0.15)	0.89 (±0.20)	0.349
	IRR	1.21 (±0.49)	1.49 (±0.49)	0.381

EHE = Enfermedad hipertensiva del embarazo, ACMD = arteria cerebral media derecha, ACMI = arteria cerebral media izquierda, AB= arteria basilar, VM = velocidad media, IR = índice de resistencia, IP = índice de pulsatilidad, IRR = índice de retención respiratoria. Para los parámetros hemodinámicos se utilizó la media y desviación estándar

19. Figuras

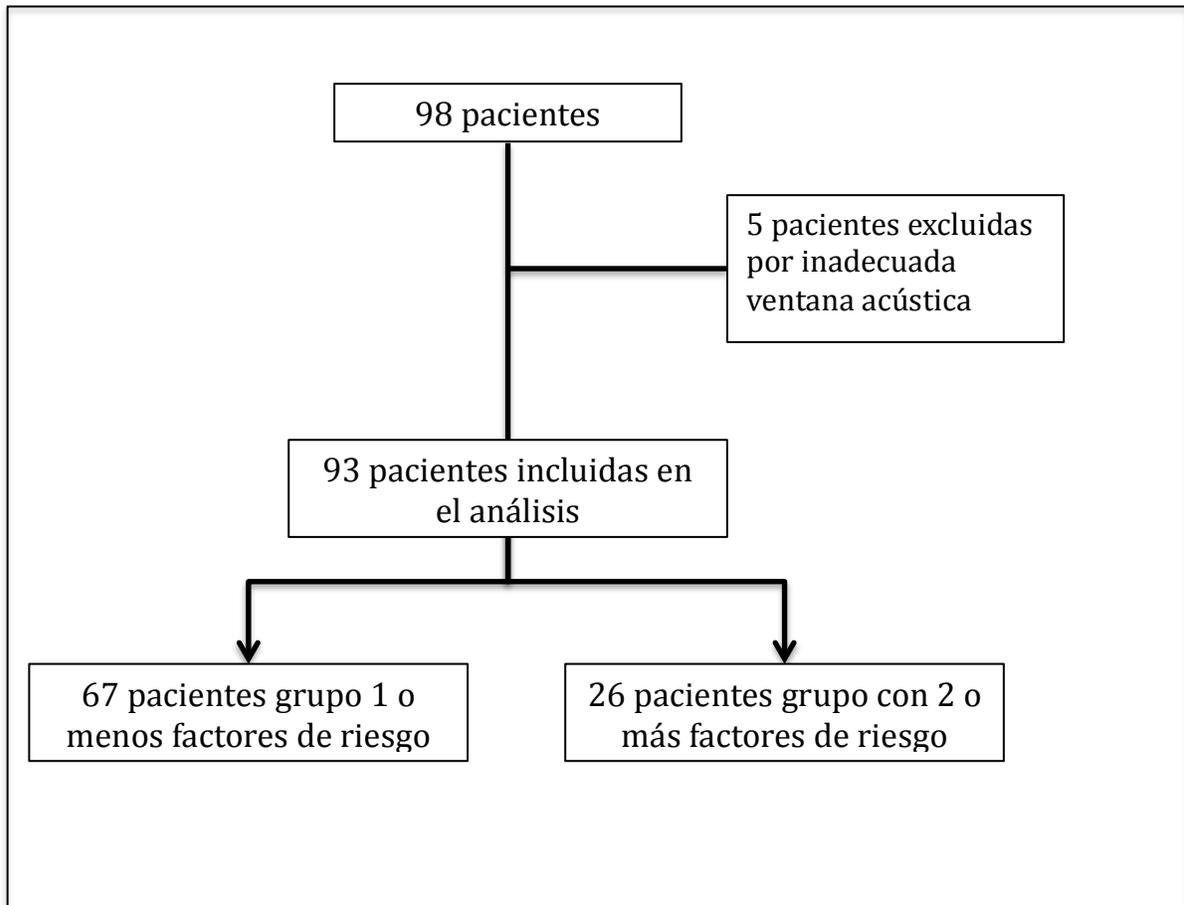
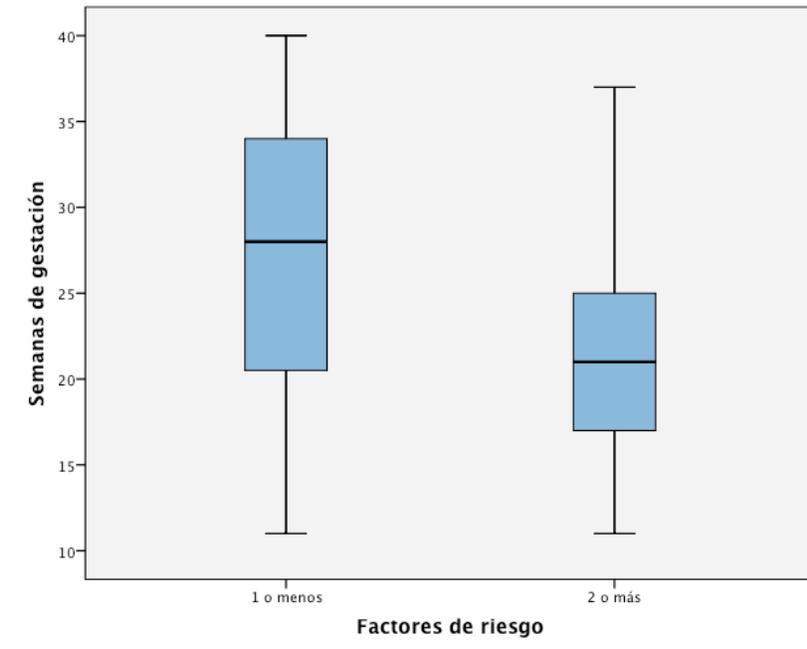


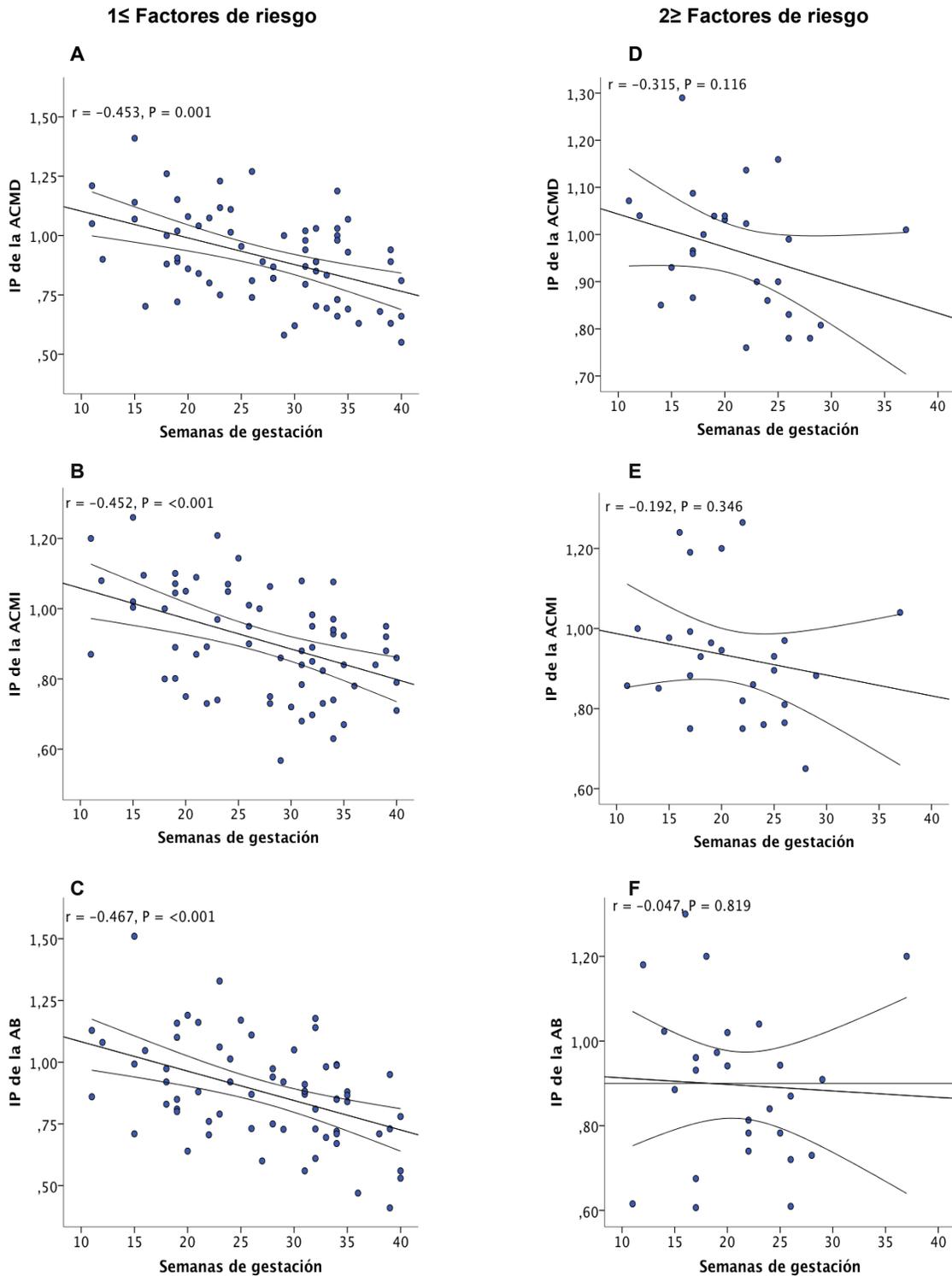
Figura 1. Inclusión y exclusión de sujetos evaluados

20. Gráficas



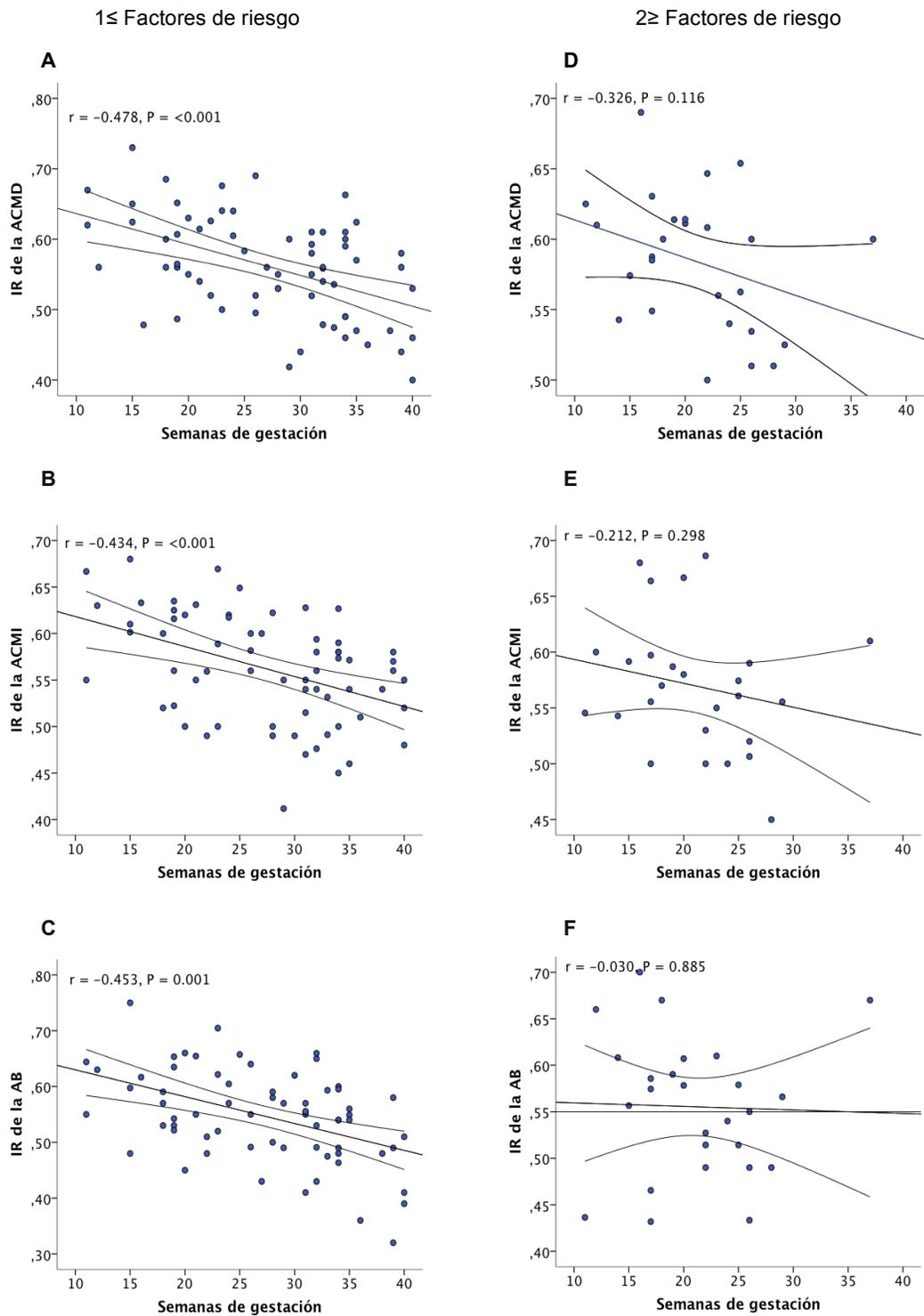
Gráfica 1. Edad gestacional en semanas

Gráfica 2. Análisis de correlación entre el índice de pulsatilidad y la edad gestacional



Gráfica 2. Correlación de Pearson entre el índice de pulsatilidad (IP) y la edad gestacional (semanas), A-C grupo con 1 ≤ factores de riesgo: (A) índice de pulsatilidad de la ACMD, (B) índice de pulsatilidad de ACMI, (C) índice de pulsatilidad de AB, D-E grupo con ≥ 2 factores de riesgo, (D) índice de pulsatilidad de ACMD, (E) índice de pulsatilidad de ACMI, (F) índice de pulsatilidad de AB.

Gráfica 3. Análisis de correlación entre el índice de resistencia y la edad gestacional



Gráfica 3. Correlación de Pearson entre el índice de resistencia (IR) y la edad gestacional (semanas), A-C grupo con 1 ≤ factores de riesgo: (A) índice de resistencia de la ACMD, (B) índice de resistencia de ACMI, (C) índice de resistencia de AB, D-E grupo con 2 ≥ factores de riesgo, (D) índice de resistencia de ACMD, (E) índice de resistencia de ACMI, (F) índice de resistencia de AB.

21. Anexos

Anexo A

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

Dirección Médica
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"
Subdirección de Enseñanza e Investigación
Coordinación de Investigación

"2016, Año Del Nuevo Sistema de Justicia Penal"

Oficio N° 96.202.1.3.2/ 209/2016
Asunto: Número de Registro de Protocolo

C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE
OFICINA DE INVESTIGACIONES
2016 MAR 2 PM 1 34
SUBDIRECCION ADMINISTRATIVA
ISSSTE
002593

Ciudad de México a 02 de marzo del 2016

Dr. Fernando Escobedo Aguirre
Responsable del Proyecto
Servicio de **Medicina Materno Fetal**
Presente:

Se hace de su conocimiento que el protocolo de Investigación Titulado: **Hemodinamia Cerebral Medida por Doppler Transcraneal en Pacientes Embarzadas de Alto Riesgo para Enfermedad Hipertensivas del Embarazo.**

Donde funge como responsable del trabajo de Investigación de fin de curso del servicio de **Medicina Materno Fetal** del residente: **Dra. Laura Elena López Saiz**

El cual ha sido evaluado por los comités de Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad locales quienes lo han aprobado y ha quedado registrado en el Departamento de Investigación dependiente de la Dirección Médica con Folio: **076.2016**

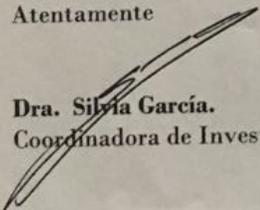
Por lo que a partir de esta fecha podrá iniciar la investigación y **deberá** cumplir cabalmente con lo estipulado en la Ley General de Salud en materia de Investigación en seres humanos.

Así mismo deberá entregar a esta Coordinación de forma trimestral el **"Formato de Seguimiento"** donde se consignen los avances de la investigación en cuestión. De la misma manera en el mismo formato al término de la investigación se deben de incluir los resultados y conclusiones del mismo, para poder dar por concluida la investigación.

Sin más por el Momento le envió un cordial saludo y lo invito a seguir en el camino de la investigación en salud.

RECIBIDO 03 MAR 2016

Atentamente


Dra. Sylvia García.
Coordinadora de Investigación.

c.c.p. Dr. Raúl Esparza Ávila.- Coordinador de Enseñanza.
c.c.p. Dra. María de Lourdes Estrada Soria.- Jefa de Enseñanza de Gineco-obstetricia
c.c.p. Minuta de la Coordinación de Investigación

Anexo B.

“CARACTERIZACIÓN DE LA HEMODINAMIA CEREBRAL EVALUADA MEDIANTE ULTRASONIDO DOPPLER TRANSCRANEAL EN EMBARAZADAS CON ALTO RIESGO PARA ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO”

Hoja de recolección de datos

Nombre: _____ Fecha de estudio: _____
Número telefónico: _____

Edad: _____ Fecha de nacimiento: _____ Peso: _____ Talla: _____
Presión arterial _____ FC: _____ IMC: _____

Datos de embarazo:

Número de embarazo _____ Fecha de última menstruación: _____
Fecha probable de parto: _____ Semanas de gestación: _____ Trimestre: _____
Gesta: _____ Para: _____ Cesárea: _____ Aborto: _____

Factores de riesgo:

Tabaquismo: Sí _____ No _____ Alcoholismo: Sí _____ No _____
Primípara: Sí _____ No _____ Obesidad: Sí _____ No _____ Preeclampsia previa: Sí _____ No _____
Embarazo múltiple (gemelar): Sí _____ No _____ Fertilización in vitro: Sí _____ No _____
Comorbilidades: Sí _____ No _____ ¿Cuáles? _____
Se realizó Doppler de arterias uterinas: Sí _____ No _____ Resultado: _____

Doppler transcraneal:

ACMD: VS: _____ VD: _____ VM: _____ IP: _____ IR: _____ IRR: _____
ACMI: VS: _____ VD: _____ VM: _____ IP: _____ IR: _____ IRR: _____
AB: VS: _____ VD: _____ VM: _____ IP: _____ IR: _____ IRR: _____

Resolución de embarazo:

Término: Sí _____ No _____ Cesárea: Sí _____ No _____ Parto: Sí _____ No _____

Preeclampsia: Sí _____ No _____ HG: Sí _____ No _____

ANEXO C

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:

“CARACTERIZACIÓN DE LA HEMODINAMIA CEREBRAL EVALUADA MEDIANTE ULTRASONIDO DOPPLER TRANSCRANEAL EN EMBARAZADAS CON 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 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición 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

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 un

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, disconfort 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 diagnosticada 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 coleccionar 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 siguiente preguntas

a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?

Si: ___ No: ___

b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?

Si: ___ No: ___

c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?

Si: ___ No: ___

d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?

Si: ___ No: ___

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?

Si: ___ No: ___

f. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?

Si: ___ No: ___

g. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo al participar en este estudio?

Si: ___ No: ___

h. ¿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?

Si: ___ No: ___

i. ¿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?

Si: ___ No: ___

j. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?

Si: ___ No: ___

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. 55 5200 5003 con el Dr. Fernando Escobedo Aguirre o la Dra. Laura Elena López Saiz. 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 _____

Coloque su huella digital si no sabe escribir _____

Nombre del representante legal (si aplica) _____

Nombre del Investigador que explicó el documento

Nombre del Testigo 1 _____

Firma del Participante _____ Fecha _____

Teléfono del participante (celular y casa) _____

Firma del representante legal _____ Fecha _____

Firma del Investigador _____ Fecha _____

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: _____

22. Bibliografía

1. Sanghavi, M., Rutherford, J. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*. 2014;139:1003-1008.
2. Williams, K., Galerneau, F. Maternal transcranial Doppler in preeclampsia and eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003; 21:507-551.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2015;122(5):1-87
4. Cipolla, Marilyn J. The adaptation of the cerebral circulation to pregnancy: mechanisms and consequences. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2013; 33, 465-478.
5. Y.J. Lee et al. Alterations in transcranial Doppler indices of pregnant women with complicated preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*. 2019;189-194.
6. Cipolla, Marilyn, J. Cerebrovascular function in pregnancy and Eclampsia. *Hypertension*. 2007; 50:14-24.
7. Sherman, R. W. Cerebral haemodynamics in pregnancy and pre-eclampsia as assessed by transcranial Doppler ultrasonography. *British Journal of Anaesthesia*, 2002: 89: 687-92
8. Sherman, R. W. Cerebral haemodynamics in pregnancy and pre-eclampsia as assessed by transcranial Doppler ultrasonography. *British Journal of Anaesthesia*, 2002: 89: 687-92
9. Belfort, T., van Veen, G., White, G. Low maternal middle cerebral artery Doppler resistance indices can predict future development of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012; 40: 406–411
10. Núñez, JP., Sánchez, MT., Morales, LA. Enfermedad hipertensiva del embarazo. *Revista de la asociación mexicana de medicina crítica y terapia intensiva*. 2010; 4:190-195.
11. van Veen, T., Panerai, R., Haeri, S. Cerebral Autoregulation in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 122:1064–9.
12. Instituto Nacional de Salud Pública, INSP, Resultados de la Encuesta Nacional de Salud Pública 2012 (ENSANUT), disponible en <http://ensanut.insp.mx/>
13. INEGI(2013), Estadísticas a propósito del día mundial de la salud, disponible en: <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2013/salud0.pdf>
14. Maynard, S., Karumanchi, A. Angiogenic Factors and Preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011; 31(1): 33–46.
15. English, F., Kenny, L., McCarthy, F. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integrated Blood Pressure Control*. 2015; 8: 7–12.
16. van Veen, T., Panerai, R., Haeri, S. Effect of breath holding on cerebrovascular hemodynamics in normal pregnancy and preeclampsia. *J Appl Physiol*. 2015;118: 858–862.

17. Raymond D., Peterson E. A critical review of early-on- set and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;66(8):497-506.
18. Poon, Leona. Early Prediction of Preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology International.* 2014;1-10.
19. Janzarik, W., Ehlers, E., Ehmann, R. Neurovascular coupling in pregnancy and the risk of preeclampsia. *Stroke.* 2014; 45:2792-2794.
20. Goetzinger, K., Tuuli, M. Development and validation of a risk factor scoring system for first trimestre prediction of preeclampsia. *Am J Perinatol.* 2014 December ; 31(12): 1049–1056.
21. Janzarik, W., Ehlers, E., Ehmann, R. Dynamic cerebral autoregulation in pregnancy and the risk of preeclampsia. *Hypertension.* 2014;63:161-166.
22. Williams, K., Galerneau, F., Small, M. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation in preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women’s Cardiovascular Health.* 2015; 5: 322–324.
23. Cipolla, M., Smith, J., Bishop, N. Pregnancy Reverses Hypertensive Remodeling of Cerebral Arteries. *Hypertension.* 2008;51:1052-1057
24. Champman, A., Cipolla, M., Chan, S. C. Effect of Pregnancy and Nitric Oxide on the Myogenic Vasodilation of Posterior Cerebral Arteries and the Lower Limit of Cerebral Blood Flow Autoregulation. *Reproductive Sciences .* 2013; 20(9): 1046-1054.
25. Cipolla, M., Bishop, N., Chan, S. Effect of Pregnancy on Autoregulation of Cerebral Blood Flow in Anterior Versus Posterior Cerebrum. *Hypertension.* 2012;60:705-711.
26. Oehm, E., Hetzel, A., Els, T. Cerebral Hemodynamics and Autoregulation in Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome Caused by Preeclampsia/eclampsia. *Cerebrovasc Dis.* 2006;22:204–208.
27. Serena Leal, J. Vasorreactividad cerebral y Doppler transcraneal: utilidad práctica. *Avances en neurosonología. Revista del grupo de estudio de enfermedades cerebrovasculares de la sociedad española de neurología.* 2010 (8):16-21
28. Williams, K., Moutquin, J. Do maternal cerebral vascular changes assessed by transcranial Doppler antedate pre-eclampsia? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 23: 254–256
29. Williams K., Wilson S. Maternal middle cerebral artery blood flow velocity variation with gestational age. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 445–8.
30. Belfort, M., Tooke-Miller C, Allen JC Jr, Saade GR, Dildy GA, Grunewald C, Nisell H, Herd JA. Changes in flow velocity, resistance indices, and cerebral perfusion pressure in the maternal middle cerebral artery distribution during normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; 80: 104–112.
31. Riskin-Mashiah, Shlomit. Transcranial Doppler measurement of cerebral velocity indices as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1667-72.