



**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”**

**COMORBILIDAD MATERNO FETAL ASOCIADA A ALTERACIONES DEL
ÍNDICE DE PULSATILIDAD DE ARTERIAS UTERINAS DURANTE EL
SEGUNDO TRIMESTRE DE EMBARAZOS LOGRADOS POR FERTILIZACIÓN
IN VITRO.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA
MATERNO FETAL**

PRESENTA

DR. RICARDO ANDRÉS SOLÍS GARCÍA

ASESOR

DR. MILTON PATRICIO LUGO CRUZ



CIUDAD DE MEXICO, AGOSTO 2021



ISSSTE



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**COMORBILIDAD MATERNO FETAL ASOCIADA A ALTERACIONES DEL
ÍNDICE DE PULSATILIDAD DE ARTERIAS UTERINAS DURANTE EL
SEGUNDO TRIMESTRE DE EMBARAZOS LOGRADOS POR FERTILIZACIÓN
IN VITRO.**

AUTORIZACIONES

Dr. Félix Octavio Martínez Alcalá
Subdirector de Enseñanza e Investigación

Dr. Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación

Dr. Fernando Escobedo Aguirre
Profesor Titular del Curso de Medicina Materno Fetal

Dr. Milton Patricio Lugo Cruz
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Materno Fetal y Asesor de Tesis

Dr. Ricardo Andrés Solís García
Médico Residente de Medicina Materno Fetal

**REGISTRO
163.2021**

Agradecimientos

A mis padres, Rosa María y Jorge Ricardo, con mucho cariño. Que con esfuerzo e infinita paciencia me encaminaron por el sendero correcto para lograr mis objetivos. Por ser lo mas sagrado que tengo en la vida, por ser siempre mis principales motivadores y los formadores de lo que ahora soy como persona y profesionalista. Sin ustedes y sus consejos, amor y su cariño, yo no habría llegado hasta donde estoy.

A mis hermanos, Jorge y Rocío Gabriela, por estar siempre presentes a lo largo de todos estos años de estudios, enseñándome lo bello de la hermandad y apoyándome en los obstáculos que se presentaron.

A mi sobrina, Rocío Samira. Eres el reflejo de mi hermana, una de las mujeres que mas quiero en este mundo. Tu cariño, amor y tus grandes manifestaciones de afecto son una gran bendición, y siempre me has hecho sentir un tío orgulloso.

A mi abuelita, quien siempre vio por mi y estuve presente en todas sus oraciones, y que a pesar de la distancia, siempre llevo en mi corazón.

A mi novia, Nadia. Por su apoyo incondicional, por estar presente incluso en mis ausencias. Por estar en los momentos difíciles y disfrutar juntos los mejores momentos. Porque al verte, observo en tus ojos un futuro.

A mi maestro y asesor de tesis, el Dr. Milton Lugo, que más que mi adscrito se convirtió en un amigo. Por el tiempo invertido en mi educación en este difícil proceso. Por el apoyo brindado, que con su amplia experiencia y conocimientos me orientó al correcto desarrollo y culminación con éxito de este trabajo de investigación.

A mi jefe de servicio, Dr. Fernando Escobedo. Nunca dejaré de verlo con el respeto que se merece, gracias por permitirme realizar esta especialidad, con ello culminando el más grande de mis sueños profesionales. Lo aprecio y le dedico este trabajo de tesis con mucho cariño.

A todos mis maestros, que, durante mis años de residencia, con dedicación y paciencia, me enseñaron a ser mejor persona y mejor médico.

Índice

Resumen	5
Introducción	7
Antecedentes	8
Planteamiento del problema	15
Justificación	16
Objetivos	17
Hipótesis	18
Metodología	19
Aspectos éticos	21
Recursos	21
Resultados	23
Discusión	29
Conclusión	31
Bibliografía	32

Resumen

Comorbilidad materno fetal asociada a alteraciones del índice de pulsatilidad de arterias uterinas durante el segundo trimestre de embarazos logrados por fertilización in vitro.

Solís R., Lugo M.

Servicio de Medicina Materno Fetal
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"

Antecedentes: Las tecnologías de reproducción asistida (TRA) que son usadas para tratar los problemas de infertilidad e incluyen técnicas como la medicación hormonal que estimula la ovulación de 1 o más ovocitos, la inseminación intrauterina que consiste en instilar en la cavidad uterina una muestra de espermatozoides procesados. La fertilización in vitro ha sido una de las técnicas más exitosas para el tratamiento de la infertilidad e involucra la estimulación ovárica con hormonas, se retira un ovocito el cual se fertiliza con espermatozoides en el laboratorio, se desarrolla el embrión en cultivos y se transfiere al útero posteriormente.

Objetivo: Determinar la comorbilidad asociada a alteraciones del índice de pulsatilidad de las arterias uterinas en gestaciones de segundo trimestre en paciente sometidas a fertilización in vitro en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre en el período comprendido del 1° de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2019.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal

Resultados: De las comorbilidades maternas estudiadas podemos mencionar una frecuencia de diabetes gestacional en 21 pacientes (16%), preeclampsia en 22 pacientes (16%), parto pretérmino 49 pacientes (37%), restricción del crecimiento intrauterino en 31 pacientes (24%). Al comparar los efectos de un índice de pulsatilidad de arterias uterinas anormal observamos una menor edad gestacional, la presencia de preeclampsia, parto pretérmino y RCIU con asociación estadísticamente significativa con $p < 0.05$. Además, el análisis inferencial mostró que un índice de pulsatilidad anormal incrementaba el riesgo de presentar preeclampsia (OR 13 IC 95% 4.05-41.7), Parto pretérmino (OR 6.5 IC 95% 2.94-14.3), RCIU (OR 2.4 IC 95% 1-5.6). Evaluamos también los resultados en los recién nacidos, de los cuales podemos mencionar que se estudiaron 191 recién nacidos, excluyéndose 1 el cual fue un óbito fetal. El peso promedio de la población fue de 2.274 kg (DE 775) un rango desde 460 g a 4090g. en 1 paciente se corroboró 1 alteración genética el cual fue un síndrome de Werdnig-Hoffman. Se documentaron 9 malformaciones genéticas de las cuales 6 fueron cardiovasculares (Comunicación interauricular, atresia tricúspidea, atresia pulmonar, comunicación interventricular) y 3 asociados a otros sistemas. De los 191 pacientes, 91 (52%) ameritó

hospitalización en el área de UCIN, con un promedio de días de estancia hospitalaria de 7.5 días (DE 11.9) algunos sin ameritar ingreso y el máximo de 65 días.

Conclusiones: La presencia de anormalidad en el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas se asocia con un incremento en el riesgo de presentar durante la gestación preeclampsia, parto pretérmino y restricción del crecimiento intrauterino, así como mayor riesgo en el recién nacido de peso bajo y que amerite hospitalización en la UCIN. Se necesitan estudios prospectivos controlados para confirmar la asociación de estas variables.

Introducción.

La fertilización in vitro (FIV) se asocia con incremento de las complicaciones maternas y fetales, podemos mencionar enfermedades hipertensivas, implantación placentaria anormal, retraso del crecimiento intrauterino fetal, y resultados perinatales malos. Se han estudiado diferentes factores que se asocian a la presencia de estas complicaciones, muchos de ellos concluyendo un punto de partida en común, la invasión trofoblástica inadecuada de la decidua, con la consiguiente placentación anormal. Se han reportado volúmenes placentarios menores en embarazos obtenidos por FIV los cuales se han observado marcadamente en gestaciones que desarrollaron preeclampsia.

La circulación uteroplacentaria cuenta con 2 fases fundamentales, la primera durante las primeras semanas de gestación caracterizado por la penetración de la decidua y una segunda etapa entre las semanas 15-20 donde el proceso de penetración alcanza el miometrio y posteriormente las arterias espirales con lo que se asegura una perfusión a las lagunas de las vellosidades. Esto implica una modificación de la circulación uterina de uno de flujo sanguíneo bajo y resistencia alta al inicio de la gestación, hacia uno de flujo alto y resistencia baja en el segundo y tercer trimestre de la gestación.

La inadecuada invasión trofoblástica llevará a un desarrollo anormal de la circulación uteroplacentario, desbalance de factores angiogénicos y disfunción endotelial. La velocidad de la sangre tiene relación directa con el flujo sanguíneo, razón por la que las mediciones de esta por técnica Doppler nos permite poder predecir la presencia de alteraciones en dicho sistema circulatorio.

Por ello en este estudio de investigación nos realizamos un análisis de la flujometría Doppler de las arterias uterina en las pacientes cuya concepción fue llevada a cabo por fertilización in vitro, en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre, durante los últimos cinco años conocer los valores del índice de pulsatilidad en pacientes mexicanas derechohabientes del ISSSTE, y que sirva como una muestra representativa de la población que es sometida a terapias de reproducción asistida, con el fin de predecir la probabilidad de desenlaces adversos en dicha población.

Antecedentes.

Las tecnologías de reproducción asistida (TRA) que son usadas para tratar los problemas de infertilidad e incluyen técnicas como la medicación hormonal que estimula la ovulación de 1 o más ovocitos, la inseminación intrauterina que consiste en instilar en la cavidad uterina una muestra de espermatozoides procesados. La fertilización in vitro ha sido una de las técnicas más exitosas para el tratamiento de la infertilidad e involucra la estimulación ovárica con hormonas, se retira un ovocito el cual se fertiliza con espermatozoides en el laboratorio, se desarrolla el embrión en cultivos y se transfiere al útero posteriormente.⁵

La idea de transferir un feto humano a una madre se puede encontrar en el libro Kalpa-Sutra de la religión Jain, donde nos habla de la historia de Mahavira quien, al ser concebido por una mujer de una casta inaceptable, el rey de los dioses ordenó que el embrión fuera transferido a la esposa del rey Siddhartha.⁶

En 1890 Walter Haeberle, profesor de la universidad de Cambridge reportó el primer caso de trasplante de embriones de conejo a un ciervo, el nacimiento se llevó a cabo con éxito. Fue hasta 1930 cuando se llevaron a cabo la transferencia de animales más grandes. En 1944 Miriam Menken y John Rock se convirtieron en los primeros investigadores en fertilizar un ovulo humano fuera del organismo, sin embargo, con escisión del embrión. El primer embarazo humano mediante FIV fue en 1973 por Carl Wood y John Leeton en Melbourne, Australia, desafortunadamente terminó en una muerte embrionaria temprana. No fue sino hasta 1976 que Patrick Steptoe y Robert Edwards lograron su primer embarazo con FIV, las primeras infructuosas, hasta culminar con el nacimiento de Louise Brown en 1978. Robert Edwards recibió el premio Nobel de fisiología.⁶

La infertilidad es un problema a nivel mundial, afecta entre el 15% y 20% de parejas en edad reproductiva. En los Estados Unidos 7.5 millones de mujeres y aproximadamente 1 en 8 parejas tiene problemas para concebir o sostener una gestación. En México entre 4 y 5 millones de parejas tiene problemas de fertilidad. Durante el año 2014 en México se realizaron 9221 técnicas con una tasa de 76.6 ciclos por millón de personas.⁷

Desde 1985 hemos conocido los resultados perinatales adversos de los embarazos con fertilización in vitro, podemos mencionar mayor incidencia de nacimientos pretérmino y bajo peso al nacimiento, mortalidad perinatal, enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, diabetes gestacional, óbitos, malformaciones fetales, placenta previa, mayores índices de cesárea y admisión a la terapia intensiva neonatal entre, otros.^{5,7}

En la FIV, los ovocitos y embriones se exponen a niveles elevados de estradiol, producidos por ovarios estimulados por gonadotrofinas. Los niveles del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) también se encuentran elevados y pueden causar un impacto negativo en el proceso de implantación. Así también los gametos al estar expuestos a un ambiente alterado de manera temprana pueden promover cambios que lleven a resultados perinatales adversos.⁵

Un meta-análisis que incluyó 12923 FIV versus concepciones no asistida observaron un RR de desórdenes hipertensivos del embarazo de 1.49 (95% IC 1.39-1.59). Cohortes subsecuentes han observado un riesgo hasta de 2 veces más al comparar FIV vs concepciones no asistida. Aunque estos resultados pueden estar sesgados por el hecho que las mujeres que buscan concepciones asistidas tienden a ser mayores o tener comorbilidades con síndrome de ovario poliquístico. La diabetes gestacional también se ha estudiado debido a sus resultados adversos en la madre y el producto, estudios han observado incidencias tan altas hasta de 43% mayor que las no asistidas, con un OR 2.23. al controlar otros factores condicionantes de diabetes gestacional, la asociación entre FIV y diabetes gestacional permanece por lo que los procedimientos de TRA contribuyen a su aparición. Hay un incremento para el nacimiento prematuro con RR 1.54-2.19, sin embargo, el riesgo se ha observado menos entre aquellos con embriones descongelados.⁵

De los resultados adversos en el feto podemos mencionar el bajo peso al nacimiento, defectos congénitos cardiovasculares, musculoesqueléticos, urogenitales. Así como desordenes de impronta que afectan su crecimiento, desarrollo y metabolismo.⁵

En México en un estudio realizado en 2019 de una muestra de 181 paciente al comparar embarazos mediante fertilización in vitro vs concepciones espontaneas, observaron una mayor frecuencia de embarazo gemelar, enfermedad hipertensiva del embarazo, hipotiroidismo, obesidad, diabetes gestacional ($p < 0.05$). En los recién nacidos presentaron mayormente prematurez, menor peso cuando hubo productos gemelares.⁷

Los trastornos hipertensivos del embarazo (EHI) representa la complicación más común en el embarazo, afectado el 15% de los embarazos y representan casi el 18% de las muertes maternas en el mundo, con un estimado de 62000 a 77000 muertes cada año. En un intento de predecir la aparición de preeclampsia (PE) y con ello iniciar terapias para su prevención se han estudiado desde marcadores angiogénicos podemos mencionar la forma soluble de tirosina kinasa sFlt-1, endoglina soluble y los proangiogénicos como el factor de crecimiento placentario PIGF y factor de crecimiento vascular endotelial VEGF. La sensibilidad y especificidad de la flujometría de la arteria uterina en la predicción de preeclampsia

entre la semana 11 y 14 de gestación es de 47.8% y 92.1%, respectivamente. Los flujos vasculares Doppler son útiles en la predicción de preeclampsia principalmente en pacientes con riesgo incrementado de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino, y ante datos alterados se recomienda decidir el tratamiento oportuno para evitar complicaciones o secuelas materno-fetales cuando se dispone con el recurso. La combinación de los factores maternos y la medición del IP (índice de pulsatilidad) de la arteria uterina mejora la tasa de detección del 36-59% con una tasa de falsos positivos menor al 5%. Razones por la que es recomendable la realización de IP de la arteria uterina en el primer y segundo trimestre.⁸

La irrigación al útero es abastecida por las arterias uterinas y las ováricas. Los vasos arteriales al llegar al miometrio se ramifican hasta finalmente ser arterias espirales. En el primer y segundo trimestre del embarazo el trofoblasto invade las arterias espirales, paso importante en la placentación normal. Esta invasión transforma los vasos de pequeño calibre y alta resistencia en vasos de mayor calibre y baja resistencia que conducirán la sangre materna al espacio intervelloso de baja presión, donde se logra el intercambio de nutrientes, oxígeno y desechos. Durante la gestación existe un incremento progresivo del flujo sanguíneo en las arterias uterinas descrito como bifásico, lineal al comienzo y exponencial a continuación, o monofásico, lineal o exponencial desde el comienzo. Estos modelos describen el aporte sanguíneo al útero gestante durante todo el embarazo.⁹

En 1983 Campbell relacionó la alteración del Doppler de arterias uterinas con mayor riesgo de incidencia de estados hipertensivos del embarazo y crecimiento fetal restringido. La ecografía supone una técnica no invasiva, económica y rápida para la valoración de la circulación útero-placentaria.⁹

Los cambios en la resistencia durante el embarazo se reflejan por una velocidad diastólica alta y un flujo continuo durante la diástole en los estudios Doppler de las arterias uterinas. En aquellos casos en que existe falla en la invasión trofoblástica resultara en la retención de la capa elástica muscular de las arterias espirales e impedancia al flujo sanguíneo. En el estado no grávido hay un aumento y caída rápida de la velocidad del flujo en las arterias uterinas durante la sístole y una "muesca" en la onda descendente en la diástole temprana. Durante el embarazo las arterias uterinas son más complacientes con pérdida de la muesca diastólica y disminución en el índice de resistencia arterial (IRA) e índice de pulsatilidad (IP). Se observa en promedio caídas de IRA de 0.8-0.63 y de IP 2-1.3 para las 18 semanas de gestación.¹⁰

Hay estudios que evalúan el Doppler de las arterias uterinas anormales con su asociación a resultados adversos durante la gestación como son preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y mortalidad perinatal.

Estudios realizados en el segundo trimestre reportaron como signo de mal pronóstico la normalización tardía del Doppler de la arteria uterina. Ellos observaron que aquellas que a las 24 semanas de gestación normalizaron tuvieron una mayor probabilidad de complicaciones tales como recién nacidos pequeños para la edad gestacional, desprendimiento de placenta normoinserta al compararlo con la población general.¹¹

Parry et al en una cohorte prospectiva con el objetivo de determinar la utilidad de Doppler de arterias uterinas en el segundo trimestre como predictor de RCIU observó que la presencia de $IP \geq 1.60$ tuvo una sensibilidad de 9.5% y especificidad de 97.2%, valor predictivo positivo 13.7% y valor predictivo negativo de 95.8%, con un área bajo la curva de 0.5, para diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino.¹⁰

Valencia evaluó la validez diagnóstica del índice de pulsatilidad (IP) y la velocidad media (VM) de la arteria uterina en la preeclampsia y en la RCIU. Incluyó 178 gestantes, casos 78 gestante (21 con RCIU, 9 RCIU + PE, 15 PE de inicio precoz y 33 PE con inicio tardío), los controles fueron 100 gestantes. Observaron el IP medio de la arteria uterina fue mayor en los casos de RCIU + PE ($IP = 1.3$), que en los casos de PE precoz ($IP = 1.25$) y con solo RCIU ($IP = 0.93$). el valor más bajo en las gestantes control menores de 34 semanas ($IP = 0.73$), y >34 semanas ($IP = 0.70$). Los casos de RCIU + PE, 5 (55.6%) tuvieron $IP > p95$. Los casos de solo RCIU, 6 (28.6%) tuvieron $IP > p95$. Observaron una sensibilidad del IP de 28.6% y 30.3%, con una especificidad de 92.2% para RCIU y PE de inicio tardío respectivamente. El valor predictivo positivo (VPP) de IP fue de 54.5% y 66.7% para RCIU y PE de inicio tardío respectivamente.⁴

Medina et al en su estudio para establecer valores de referencia del índice de pulsatilidad de las arterias uterina durante la segunda mitad del embarazo, evaluó con ultrasonido Doppler a 2081 embarazadas. En las arterias uterinas calcularon el índice de pulsatilidad promedio ($IP_{promUte} = IP_{Part-lzq} + IP_{Part-uteDer} / 2$) y documentaron la prevalencia de muesca protodiastólica. Ellos observaron que los valores del índice de pulsatilidad de ambas arterias uterinas mostraron correlación inversa con la edad gestacional (1.57 ± 0.02) X semanas de gestación. Observaron la presencia de muesca en el 5% unilateral y 17% bilateral. Los rangos del índice de pulsatilidad de arterias uterinas en el 2º trimestre fueron desde un rango de 1.08-0.84.¹²

Otros estudios han evaluado si existe cambios en los índices Doppler de las arterias uterina en embarazos subsecuentes con cesáreas previas, así como su asociación con resultados adversos del embarazo. Observaron que el IP era mayor en aquellas pacientes con cesárea previa y así como también mayor incidente de resultados adversos durante el embarazo y de estas la mayoría presentaba índices Doppler anormales. Los IP en el grupo con cesárea previa fueron de 1.25 ± 0.4 comparado

con aquellos sin antecedente de cesárea que se mantuvo en 1.16 ± 0.34 $p=0.2$. en frecuencia de los resultados adversos observaron un riesgo aumentado para nacimiento pretérmino OR 3.82 (95% IC 1.16-12.49), RCIU OR 38.5 (95% IC 6.02-45.49), preeclampsia OR 8.57 (95% IC 2.75-26.66), oligohidramnios OR 14.09 (95% IC 2.81-70.57).¹³

En otros trabajos realizados durante el 2o trimestre, han observado índices anormales unilaterales en 26.9% y bilaterales en 10.3%, así como una frecuencia de la muesca diastólica en 4%. En las pacientes quienes presenta anomalías en el Doppler de arterias uterinas se asoció de manera significativa con la presencia de PE, síndrome de HELLP, insuficiencia placentaria, RCIU, peso bajo para edad gestacional (PBEG) y oligohidramnios. Se los pacientes con RCIU y PBEG el 14.8% tiene índices Doppler anormales en ambas arterias uterinas, el 41.3% y 27.1% presentó muesca diastólica, respectivamente. Han encontrado aumentos de PBEG y RCIU si la muesca es bilateral. Han evaluado también los puntajes APGAR los cuales fueron más bajos en aquellos con índice IP o IRA elevados.¹⁴

Ferreira evaluó a las pacientes índices de pulsatilidad de arterias uterinas que se encontraban por arriba de la P95, se intervino con la administración de ácido acetilsalicílico (ASA), y se compararon los desenlaces. Los IP en las pacientes sin ASA y aquellas que si se encontraban en 1.68 ± 0.13 . Las pacientes a quienes no se les administró ASA el 54.5% presentaron preeclampsia, comparado con el 12.5% del grupo al que se le administró. RCIU 9% vs 0%, oligohidramnios 9% vs 12.5%. las calificaciones APGAR también se observaron menores en los que no se administró ASA. Así también mayor frecuencia de prematuridad, RCIU. De la misma manera hay un aumento en el número de cesáreas ya que se presentó en 68.8%. con ello observaron un efecto protector el complementar con ASA a las pacientes con alto riesgo de complicaciones perinatales.⁹

En otro hospital de México estudiaron el IP en el primer y segundo trimestre con el desarrollo de preeclampsia en dicho estudio el 20% era mayor de 35 años. El análisis del Doppler 8% presentaron un $IP \geq 2.1$ en el primer trimestre y 6.5% con $IP \geq 1.6$ en el segundo trimestre, dichos resultados son considerados anormales. De las pacientes que tuvieron un valor anormal en el segundo trimestre el 32% también lo presentó en el primer trimestre.¹⁵

Índice de pulsatilidad de arterias uterinas y fertilización in vitro.

Las mujeres que son sometidas a fertilización in vitro y transferencia de embrión, tiene exámenes ultrasonográficos que comienzan desde la semana 6 para evaluar la presencia de saco gestacional intrauterino para referir un embarazo clínico. Entre 15% a 20% de los embarazos pueden resultar en pérdida y la gran mayoría dentro de las primeras semanas. Las mediciones durante el segundo trimestre y tercer trimestre permiten evaluar su progresión normalmente. En estas

pacientes se observan IP medio a las 6 semanas de 2.5 (2.2-2.9) en embarazos que progresaron más allá de las semanas 12 de gestación, mientras que los embarazos perdidos presentaron niveles más bajos de IP 2.1 (1.9-2.4).¹⁶

La prevalencia de RCIU en pacientes con embarazos por FIV se ha observado en un 27%, observando la presencia de IP con percentil ≥ 95 en el 6.4% de los embarazos y que se catalogó como un factor de riesgo para RCIU. Así también observaron entre las pacientes la presencia de edad materna mayor de 35 años, hipotiroidismo, miomatosis uterina, lupus eritematoso sistémica, hipertensión arterial.¹⁷

Al comparar la velocimetría Doppler de arterias uterinas en las pacientes con fertilización in vitro contra aquellas con concepción espontánea. Algunos estudios no encuentran diferencias entre estos grupos cuando se toma en cuenta el IP de arterias uterinas. Sin embargo, si existen evidencias importantes en cuanto a otros valores Doppler como índices de resistencia unilateral o bilateral, así como la relación sístole diástole. Los IP que se han observado en el primer trimestre en las pacientes con fertilización in vitro de la arteria uterina izquierda fue de 1.9 +/- 0.5 mientras que en la derecha fue de 0.9 +/- 0.1. Otros resultados obtenidos fueron mayor riesgo de prematurez, menor peso al nacimiento, mayor nacimiento por cesárea, puntajes APGAR más bajos, Mayor requerimiento de una unidad de cuidados intensivos neonatales, abortos y preeclampsia se observó en las pacientes con fertilización in vitro.¹⁸

Cavoretto en una cohorte prospectiva comparó los IP de las arterias uterinas entre aquellas pacientes con fertilización in vitro con donación de ovocito (DO) vs aquellas con concepción espontánea, se les realizó mediciones repetidas entre las semanas 11 a 34, tomando como medida la IP promedio de ambas arterias uterinas. Como se esperaba las pacientes con DO fueron mayores 44.4 años (42.3-44.6) y frecuentemente nulíparas 96.6% comparadas con aquellas de concepción natural 35.1 años (34.5-35.7) y 56.2%. el IP promedio fue menor en el grupo DO 1.04 vs 1.22 en el grupo de concepción natural. La preeclampsia se encontró 11 veces más frecuente en las pacientes DO (0.6% vs 6.6%).¹⁹

Dentro de aquellas pacientes con FIV se han comparado el IP de las arterias uterinas entre aquellas que usaron técnicas con blastocistos frescos vs criopreservados. A las pacientes se les realizó evaluación ultrasonográfica a las 7-10, 11-14-18-25 y 26-37 semanas de gestación, tomando como medida del Doppler el promedio de IP de ambas arterias uterinas. Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, el IP de arterias uterinas en fue menor en el grupo de blastocisto criopreservado 0.86 +/- 0.28, vs 1 +/- 0.29 en el grupo de blastocisto fresco. Así también se observó menor frecuencia de PBEG, y con pesos de los recién nacidos normales en los pacientes con blastocistos criopreservados. Con ello

corroboraron la una mejor perfusión uterina y un mejor crecimiento fetal que aquellos con blastocistos frescos.²⁰

Otros estudios no han encontrado diferencias significativas al comparar los flujos uterinos en las pacientes con transferencia de embriones frescos vs preservados, sin embargo, han evaluado otros parámetros como es el volumen placentario donde han encontrado que este es significativamente menor en las pacientes con fertilización in vitro vs aquellas con concepción espontanea. Y de los de fertilización in vitro fueron aún menor aquellos con transferencia fresca. También se han comparado los mismos parámetros entre aquellos que usaron ovocitos autólogos, ovocitos de donadores y los concebidos naturalmente., obteniéndose resultados similares.^{1,2}

Planteamiento del problema.

Existen estudios que han demostrado que las gestaciones obtenidas por métodos de alta complejidad como fertilización in vitro, tienen un riesgo incrementado de complicaciones obstétricas y perinatales tales como la preeclampsia y restricción de crecimiento fetal, con gran impacto económico, debido a las altas tasas de morbilidad y mortalidad. Además de que la incidencia de otras alteraciones como la presencia de desprendimiento de placenta, diabetes mellitus y bajo peso al nacer.

Las alteraciones de la invasión trofoblástica que caracteriza a algunas de las complicaciones ya mencionadas, pueden ser detectadas desde etapas tempranas con el fin de adoptar medidas farmacológicas para disminuir su impacto en el pronóstico de la paciente, para lo cual ha surgido el estudio del estudio Doppler de las arterias uterinas, que pueden predecir las alteraciones antes mencionadas. Este tipo de investigación es no invasivo y económico y permiten su aplicación a toda población derechohabiente embarazada, y de esta forma, detectar las alteraciones en la circulación uteroplacentaria.

Por lo anteriormente mencionado se formula la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la comorbilidad materno fetal asociada a alteraciones del Índice de pulsatilidad de arterias uterinas durante el segundo trimestre de embarazos logrados por fertilización in vitro?

Justificación.

El Centro Médico Nacional 20 de noviembre es la única institución del sector salud público, que brinda a su población derechohabiente la posibilidad de someterse a técnicas avanzadas de reproducción asistida, las cifras de este procedimiento son elevadas por lo que las tasas de complicaciones también es una amenaza inminente a la vida del binomio. Por ello nos disponemos con este estudio de investigación a crear un panorama estadístico sobre la situación de este problema de salud en este grupo de vulnerable.

Los embarazos conseguidos por técnicas de reproducción asistida están en riesgo incrementado de complicaciones maternas y perinatales. La mayoría de las complicaciones están asociadas a las características maternas (edades mayores, disminución de la reserva ovárica, implantación defectuosa), anormalidades espermáticas, factores de laboratorio. Es por ello que estos embarazos deben ser evaluados muy cuidadosamente en términos de bienestar fetal. El índice de pulsatilidad de las arterias uterinas surge como una herramienta valiosa para la evaluación de alteraciones en la perfusión uteroplacentaria, que, en términos de anormalidades, conllevan a riesgo tan importantes como la presencia de preeclampsia cuyas cifras de mortalidad no son nada despreciables, mayores tasas de prematuridad y RCIU en los hijos de estas pacientes y que aumenta también su morbilidad y mortalidad.

La bibliografía escrita se enfoca en el estudio de su asociación únicamente a la presencia de preeclampsia y RCIU, además de que la mayoría son en pacientes con embarazos concebidos naturalmente. La información respecto a los índices de pulsatilidad en las pacientes con concepción por fertilización in vitro es escasa, está por más decir que en México es muy poco lo que se ha escrito respecto a estos puntos.

Objetivos.

Objetivo General: Determinar la comorbilidad asociada a alteraciones del índice de pulsatilidad de las arterias uterinas en gestaciones de segundo trimestre en paciente sometidas a fertilización in vitro en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre en el período comprendido del 1° de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2019.

Objetivos Específicos:

- 1.- Conocer días de estancia hospitalaria de neonatos con restricción y bajo peso al nacer.
- 2.- Conocer la frecuencia de alteraciones asociadas a dichas comorbilidades de acuerdo al grupo etario.
- 3.- Conocer la relación de complicaciones asociadas a la alteración del índice de pulsatilidad de arterias uterinas en gestación única y de alto orden fetal en pacientes sometidas a FIV.

Hipótesis.

Las pacientes con índices de pulsatilidad de las arterias uterinas anormales presentaron una incidencia del 70% de comorbilidades materno-fetales y aquellas con índices de pulsatilidad normal solo se observó en el 10%.

Hipótesis nula.

No se observó diferencia en la incidencia de comorbilidad materno-fetal entre las pacientes con índices de pulsatilidad normal y anormal.

Metodología.

Diseño y tipo de estudio

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal

Población de estudio

Todas las pacientes atendidas en el servicio de Medicina Materno Fetal en el ISSSTE Centro Médico Nacional 20 de noviembre con embarazo concebido por fertilización in vitro, durante el período del estudio del 01 de enero 2015 al 31 de diciembre 2019.

Universo de trabajo

Expedientes clínicos de pacientes con embarazo concebido por fertilización in vitro.

Universo de trabajo

6 meses

Definición del grupo a intervenir

Mujeres con embarazos concebidos por fertilización in vitro que se les haya realizado estudio Doppler de arterias uterinas en las semanas 18-22

Criterios de inclusión

- Pacientes con embarazos concebidos por fertilización in vitro.
- Pacientes que se les haya realizado estudio Doppler de arterias uterinas en las semanas 18-22.
- Contar con el expediente clínico completo disponible en el archivo clínico del Centro Médico Nacional 20 de noviembre.

Criterios de exclusión

- Pacientes con comorbilidad preexistente.
- Pacientes que durante el control prenatal presenten malformaciones fetales.

Tipo de muestreo

Muestreo probabilístico Aleatorio simple

Cálculo del tamaño de muestra

El cálculo de tamaño de la muestra se realizó con la fórmula para comparación de proporciones, planteando como hipótesis nula que no existe diferencia entre ambos valores. Con un intervalo de confianza de 95% y una potencia de 95%:

$$n = \frac{\left(Z_{\alpha/2} \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + Z_{\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right)^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Proporción esperada en el grupo 1: 70%

Proporción esperada en el grupo 2: 10%

N= 15 individuos

Grupo 1: Pacientes con índice de pulsatilidad de las arterias uterinas anormales.

Grupo 2: Pacientes con índice de pulsatilidad de las arterias uterinas normales.

Variables

- Pulsatilidad de la arteria uterina: Promedio de los índices de pulsatilidad de las arterias uterinas derecha e izquierda, obtenidas con Doppler.
- Peso al nacer.
- Vía de resolución del embarazo
- Indicación de interrupción
- Destino del recién nacido
- Comorbilidad materna

Técnicas y procedimientos a emplear

La investigación se realizó en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con la población derechohabiente. Se tomaron las pacientes con embarazo conseguido por FIV, que cumplieron con los criterios de inclusión y que se les realizó ultrasonido Doppler entre las semanas 18-22 de gestación.

Se tomaron los datos generales de las pacientes: nombre, antecedente de preeclampsia y el promedio de los índices de pulsatilidad de las arterias uterinas derecha, izquierda y medio las cuales se representaron como valores absolutos, así como su percentil para edad gestacional. Los datos mencionados se capturaron en una base de datos en el programa SPSS para su posterior interpretación.

Procesamiento y análisis estadístico

Los datos obtenidos se concentraron en una hoja del programa SPSS. Se utilizaron medidas de tendencia central y porcentajes para exponer los resultados obtenidos. Se aplicó análisis estadístico con X^2 (chi cuadrado) para asociación entre las variables.

Aspectos éticos

Se trabajó con información registrada en los expedientes clínicos del archivo del Centro Médico Nacional 20 de noviembre. La información se manejó de manera anónima y no se utilizaron los nombres de las personas para ningún análisis o presentación de la información obtenida.

La investigación se realizó de acuerdo a los estándares nacionales e internacionales de investigación según la Ley General de Salud, las pautas éticas para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos de la Organización Mundial de la Salud, y la declaración de Helsinki.

Consentimiento informado

No aplica

Conflicto de intereses

Los investigadores involucrados declaran que no existe conflicto de intereses.

Consideraciones de bioseguridad

No aplica

Recursos

Recursos humanos

Milton Patricio Lugo Cruz, médico adscrito al servicio de medicina materno fetal del Centro Médico Nacional 20 de noviembre.

Ricardo Andrés Solís García médico residente de la subespecialidad de medicina materno fetal, adscrito al Centro Médico Nacional 20 de noviembre.

Recursos materiales

Hojas de papel.

Pluma.

Lápiz.

Computadora.

Impresora.

Recursos financieros

- 1 paquete de hojas en blanco: \$60.
- 1 cartucho de tinta negra: \$240.

Resultados

Nuestro estudio estuvo conformado por un total de 131 pacientes quienes fueron sometidas a fertilización in vitro y que cumplían con los criterios de inclusión. Las características de la población estudiada fueron una edad promedio de 37.1 años (DE 5.2 años) con un rango de 24 a 50 años. Durante su seguimiento se evaluó la resistencia de las arterias uterinas de las cuales observamos que el índice por arriba del percentil 95 se encontró en 46 pacientes (35%). Las comorbilidades maternas estudiadas podemos mencionar una frecuencia de diabetes gestacional en 21 pacientes (16%), preeclampsia en 22 pacientes (16%), parto pretérmino 49 pacientes (37%), restricción del crecimiento intrauterino en 31 pacientes (24%). La edad gestacional al término del embarazo promedio fue de 35.5 (DE 3.7) semanas de gestación. De acuerdo al número de fetos de cada embarazo 77 fueron únicos (59%), 47 pacientes (36%) con 2 productos y 7 (5%) con 3 productos (**Tabla y grafico 1,2 y 3**).

Al comparar los efectos de un índice de pulsatilidad de arterias uterinas anormal observamos una menor edad gestacional, la presencia de preeclampsia, parto pretérmino y RCIU con asociación estadísticamente significativa con $p < 0.05$. Además, el análisis inferencial mostró que un índice de pulsatilidad anormal incrementaba el riesgo de presentar preeclampsia (OR 13 IC 95% 4.05-41.7), Parto pretérmino (OR 6.5 IC 95% 2.94-14.3), RCIU (OR 2.4 IC 95% 1-5.6) (**Tabla 2 y 3**). Evaluamos también los resultados en los recién nacidos, de los cuales podemos mencionar que se estudiaron 191 recién nacidos, excluyéndose 1 el cual fue un óbito fetal. El peso promedio de la población fue de 2.274 kg (DE 775) un rango desde 460 g a 4090g. en 1 paciente se corroboró 1 alteración genética el cual fue un síndrome de Werdnig-Hoffman. Se documentaron 9 malformaciones genéticas de las cuales 6 fueron cardiovasculares (Comunicación interauricular, atresia tricúspidea, atresia pulmonar, comunicación interventricular) y 3 asociados a otros sistemas. De los 191 pacientes, 91 (52%) ameritó hospitalización en el área de UCIN, con un promedio de días de estancia hospitalaria de 7.5 días (DE 11.9) algunos sin ameritar ingreso y el máximo de 65 días (**Tabla 4**).

Al comparar el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas con el desenlace de los recién nacidos, observamos que aquellos en quien a la madre se le documentó un IP alterado presentaron menor peso (1854 vs 2539 $p < 0.001$), mayor frecuencia de hospitalización (61 vs 38 $p < 0.001$), mayor número de estancia hospitalaria (11.5 vs 4.2 $p < 0.001$). Un hallazgo interesante es que las alteraciones genéticas y las malformaciones congénitas fueron observadas en aquellas con índice de pulsatilidad de las arterias uterinas normales. La alteración del IP aumentó en 4 veces la necesidad de hospitalización en UCIN del recién nacido (OR 4 IC 95% 2.2-7.5) (**Tabla 5**).

Tabla 1. Características de la población de estudio

Variable	N= 131
Edad	37.1 (DE 5.2)
Índice de pulsatilidad de arterias uterinas	
< 95	85 (65%)
> 95	46 (35%)
Diabetes gestacional	21 (16%)
Preeclampsia	22 (16%)
Parto Pretérmino	49 (37%)
Restricción del crecimiento intrauterino	31 (24%)
Número de fetos	
1	77 (59%)
2	47 (36%)
3	7 (5%)
Edad gestacional	35.58 (DE 3.7)

Tabla 2. Comparación del índice de pulsatilidad con la presencia de comorbilidades maternas

Variables	IP normal (n=85)	IP anormal (n=46)	p
Edad	37.4 (DE 5)	36.6 (DE 5.3)	0.43
Edad gestacional	36.7 (DE 3.1)	33.4 (DE 3.8)	< 0.001
Diabetes gestacional	13	8	0.755
Preeclampsia	4	18	<0.001
Parto pretérmino	19	30	<0.001
RCIU	15	16	0.028

Tabla 3. Índice de pulsatilidad y el riesgo de presentación de comorbilidades maternas.

Variables	OR	p	CI
Diabetes gestacional	1.1	0.755	0.44-3.05
Preeclampsia	13	<0.001	4.05-41.7
Parto pretérmino	6.5	<0.001	2.94-14.3
RCIU	2.4	0.027	1.0-5.6

Tabla 4. Resultados generales en los recién nacidos.

Variables	N= 191
Índice de pulsatilidad > p 95	87
Peso al nacimiento (g)	2227.4 (DE 775)
Alteraciones genéticas	1 (0.5%)
Malformaciones genéticas	9 (5%)
Hospitalización en UCIN	99 (52%)
Días de estancia en UCIN	7.5 (DE 11.9)

Tabla 5. Relación del índice de pulsatilidad de las arterias uterinas con el desenlace del recién nacido.

Variables	IP normal (n=104)	IP anormal (n=87)	<i>p</i>
Peso al nacimiento (g)	2539 (DE 697)	1854 (DE 697)	<0.01
Alteraciones genéticas	1	0	0.359
Malformaciones congénitas	9	0	0.004
Hospitalización UCIN	38	61	<0.001
Días de estancia en UCIN	4.2 (DE 7.6)	11.5 (DE 14)	<0.001

Gráfico 1. Comorbilidades maternas

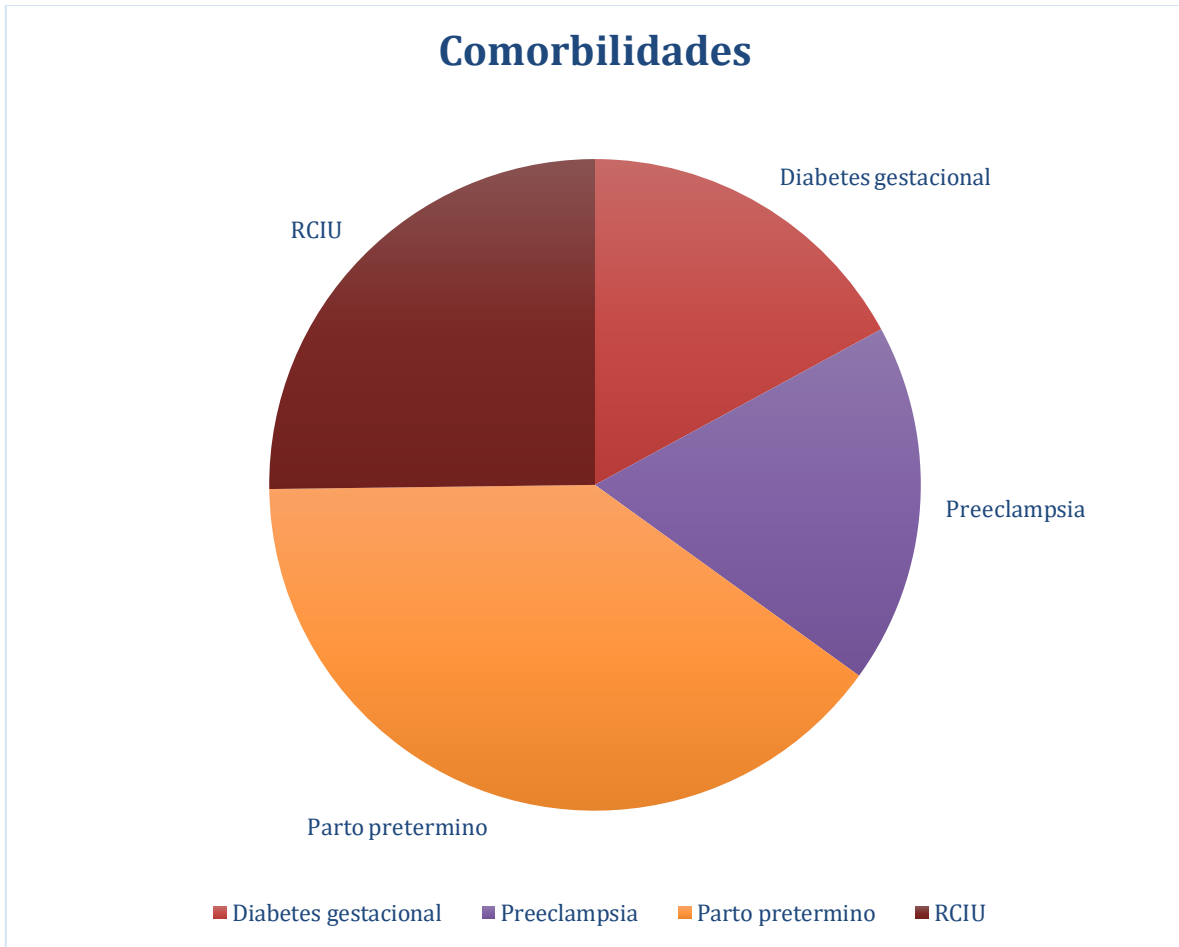


Gráfico 2. Frecuencia del índice de pulsatilidad de arterias uterinas.

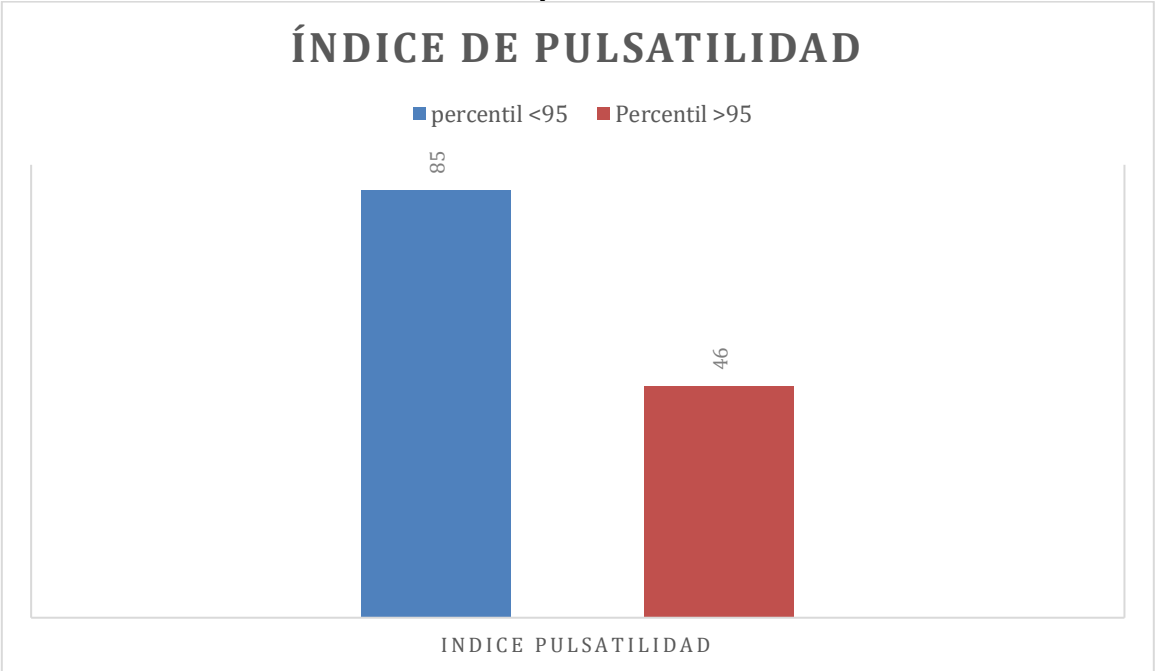
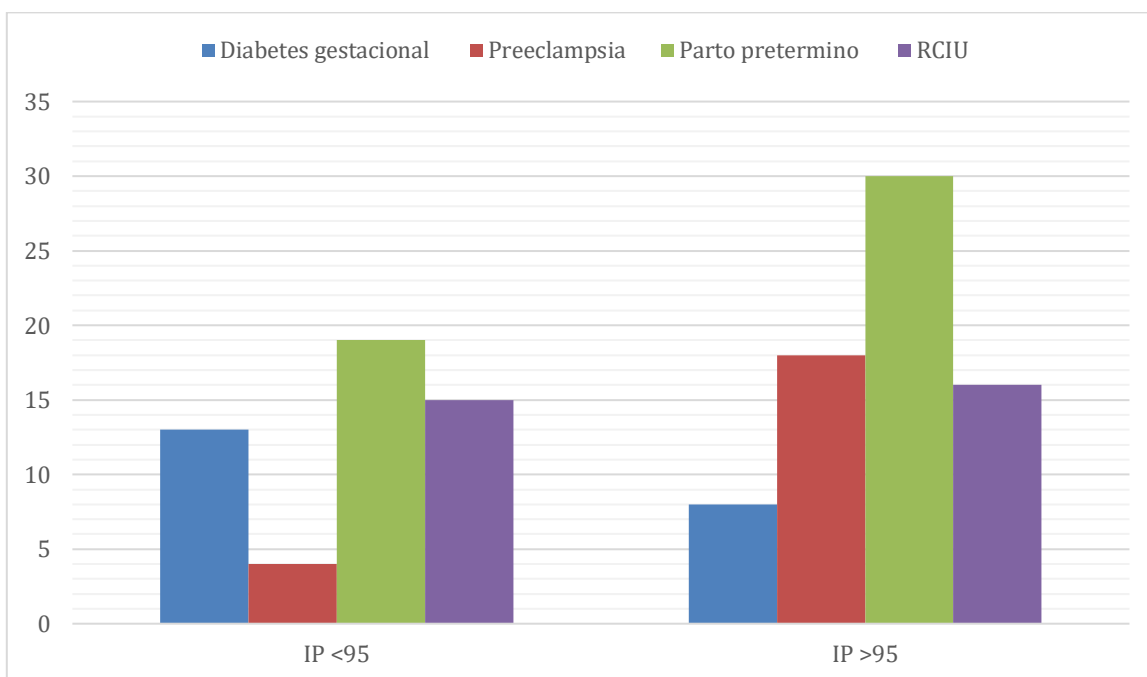


Gráfico 3. Índice de pulsatilidad y complicaciones maternas.



Discusión

La irrigación de sangre al útero es abastecida por las arterias uterinas y las ováricas. Los vasos arteriales al llegar al miometrio se ramifican hasta finalmente ser arterias espirales. En el primer y segundo trimestre del embarazo el trofoblasto invade las arterias espirales, paso importante en la placentación normal. Esta invasión transforma los vasos de pequeño calibre y alta resistencia en vasos de mayor calibre y baja resistencia que conducirán la sangre materna al espacio intervelloso de baja presión, donde se logra el intercambio de nutrientes, oxígeno y desechos. Durante la gestación existe un incremento progresivo del flujo sanguíneo en las arterias uterinas descrito como bifásico, lineal al comienzo y exponencial a continuación, o monofásico, lineal o exponencial desde el comienzo. Estos modelos describen el aporte sanguíneo al útero gestante durante todo el embarazo.⁹

Campbell en 1983 relacionó la alteración del Doppler de arterias uterinas con mayor riesgo de incidencia de estados hipertensivos del embarazo y crecimiento fetal restringido. Al suponer una técnica no invasiva, económica y rápida para la valoración de la circulación uteroplacentaria⁹. Debido a su disponibilidad en nuestro instituto consideramos factibles la realización de un estudio evaluando las alteraciones del índice de pulsatilidad de las arterias uterinas con las complicaciones materno y fetales frecuentemente asociadas. En nuestro estudio observamos alteración del índice en 35% de la población estudiada la cual es una frecuencia mayor a lo observado en la literatura¹⁴. El 16% de las pacientes presentó preeclampsia cuya incidencia no es mayor a lo reportado en la estadística mexicana donde reportan una incidencia de hasta el 15% de los embarazos⁸. La incidencia de RCIU en embarazo por FIV se presentó 24% y de estos el 47% presentó alteración en el índice de pulsatilidad, al compararlo con otros estudios son similares con 27%, pero en este estudio el IP >95 ocurrió en el 6.4%¹⁷. Así también observamos una mayor frecuencia de parto pretérmino y menor peso en aquellas pacientes con IP anormal. La alteración en el IP elevó el riesgo de presentar preeclampsia hasta 13 veces, parto pretérmino en 6.5 veces y RCIU 2.4 veces, similar a lo observado por Cavoretto et al¹⁹ todas estas características presentaron asociación estadísticamente significativa. De forma contraria no asociación con diabetes gestacional la cual consideramos podría deberse a que esta no es una complicación materna cuyo origen fisiopatológico no se explica por alteración en las resistencias de la circulación uteroplacentaria.

Así también un índice de pulsatilidad de las arterias uterinas anormal, aumentó las posibilidades de un recién nacido con bajo peso y además incrementó el riesgo de hospitalización del recién nacido en UCIN hasta 4 veces, los cuales en nuestro punto de vista este incremento más que debido a la presencia de anormalidad del IP, este aumentó es explicado por la mayor prevalencia de complicaciones como preeclampsia, RCIU, parto pretérmino y peso bajo al nacimiento. Vale la pena

observar que las alteraciones genéticas y malformaciones genéticas se observaron más en aquellas pacientes sin alteraciones en el IP lo cual llama la atención que existen otros factores que se relacionan con la aparición de estas y no el IP.

Si bien nuestro estudio abre un camino en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en cuanto a los resultados de las pacientes con FIV, tiene limitaciones debidas al diseño del estudio, el número de pacientes, y no contamos con el final de los recién nacidos.

Conclusiones

La presencia de anomalía en el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas en embarazo obtenidos por FIVTE se asocia con un incremento en el riesgo de presentar durante la gestación preeclampsia, parto pretérmino y restricción del crecimiento intrauterino, así como mayor riesgo en el recién nacido de peso bajo y que amerite hospitalización en la UCIN. Se necesitan estudios prospectivos controlados para confirmar la asociación de estas variables.

Referencias bibliográficas

1. Rizzo G., Aiello E., Pietrolucci ME., Arduini D. Are there differences in placental volume and uterine artery Doppler in pregnancies resulting from the transfer of fresh versus frozen-thawed embryos through in vitro fertilization. *Reprod Sci.* 2016 Oct;23(10):1381-6. doi: 10.1177/1933719116641765. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27071962.
2. Rizzo G., Aiello E., Pietrolucci ME., Arduini D. Placental Volume and uterine artery Doppler evaluation at 11+0 to 13+6 weeks' gestation in pregnancies conceived with in-vitro fertilization: comparison between autologous and donor oocyte recipients. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016; 47: 726-731.
3. Napoles D. Actualización sobre las bases fisiopatológicas de la preeclampsia. *MEDSAN* 2015; 18(8): 1020
4. Apaza J. Validez diagnóstica del índice de pulsatilidad y velocidad media de la arteria uterina en preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2019; 65(2): 163-168.
5. Sullivan-Pyke CS, Senapati S, Mainigi MA, Barnhart KT. In Vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal outcomes. *Semin Perinatol.* 2017 Oct;41(6):345-353. doi: 10.1053/j.semperi.2017.07.001. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28818301; PMCID: PMC5951714.
6. Mata M, Vázquez GJ. La fecundación in vitro: Louise Brown, a cuatro décadas de su nacimiento. *Rev. sanid. mil.* 2018 Dic; 72(5-6): 363-365.
7. Cruz Santander Omar Alejandro, sustentante. Complicaciones obstétricas y perinatales en embarazos obtenidos por fertilización in vitro vs embarazos espontáneos en la unidad médica de alta especialidad número 3 Hospital de Ginecología y obstetricia "Dr. Víctor Manuel Espinoza de los Reyes Sánchez" Centro Médico Nacional la Raza. 2019.
8. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención, Instituto Mexicano del Seguro Social; Ciudad de México, 16/03/2017.
9. Ferreira Luqueño Sandra Paola, sustentante. Efecto del ácido acetilsalicílico en pacientes con índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas mayor a percentil 95 en el segundo trimestre. 2017
10. Parry S, Sciscione A, Haas DM, Grobman WA, Iams JD, Mercer BM, Silver RM, Simhan HN, Wapner RJ, Wing DA, Elovitz MA, Schubert FP, Peaceman A, Esplin MS, Caritis S, Nageotte MP, Carper BA, Saade GR, Reddy UM, Parker CB, for the NuMoM2b study, Role of early second trimester uterine artery Doppler screening to predict small for gestational age babies in nulliparous women, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2017), doi: 10.1016/j.ajog.2017.06.013.
11. Kurdi W, Fayyad A, Thakur V, Harrington K. Delayed normalization of uterine artery Doppler waveforms is not a benign phenomenon. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 117: 20-23.

12. Medina N, Figueroa H, Guzman M, Hernandez E. Valores de referencia del índice de pulsatilidad de las arterias uterina y umbilical durante el embarazo. *Ginecol Obstet Mex* 2006; 74:509-15.
13. Shirin Torabi, Mahdi Sheikh, Farzaneh Fattahi Masrou, Alireza A. Shamshirsaz, Zhoobin H. Bateni, Ahmed A. Nassr, Parichehr Pooransari, Marzieh Talebian & Sedigheh Hantoushzadeh (2018): Uterine artery Doppler ultrasound in second pregnancy with previous elective cesarean section, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, DOI: 10.1080/14767058.2018.1430132.
14. Ratiu D, Hide-Moser K, Morgenstern B, Gottschalk I, Eichler C, Ludwig S, Grüttner B, Mallmann P, Thangarajah F. Doppler Indices and Notching Assessment of Uterine Artery Between the 19th and 22nd Week of Pregnancy in the Prediction of Pregnancy Outcome. *In Vivo*. 2019 Nov-Dec;33(6):2199-2204. doi: 10.21873/invivo.11722. PMID: 31662556; PMCID: PMC6899124.
15. Diaz Gomez Claudia Nathanael, sustentante. Correlación del índice de pulsatilidad en Doppler de arterias uterinas en el primer y segundo trimestre de gestación y desarrollo de preeclampsia. 2018.
16. Guo J, Chaemsaitong P, Huang J, Chung JPW, Huang J, Poon LCY, Li TC. Comparison of uterine artery Doppler measurements at 6 weeks of pregnancy after IVF between pregnancies that resulted in miscarriage and ongoing pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021 Feb;152(2):249-255. doi: 10.1002/ijgo.13371. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32920837.
17. Quisbert Lazo Maria Elena, sustentante. Prevalencia de restricción del crecimiento intrauterino y factores maternos asociados en embarazos obtenidos por fertilización in vitro con transferencia embrionaria en el centro medico nacional 20 de noviembre. 2020
18. Hakan Timur M.D, Mehmet Çınar M.D, Necati Hançerlioğulları M.D, Mihriban Alkan M.D, Hasan Ali İnal M.D, Dilek Uygur M.D & Nafiye Yılmaz M.D (2016): Associations between first-trimester uterine artery Doppler velocimetry indices and adverse perinatal outcomes in women conceiving via in vitro fertilization, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, DOI: 10.1080/14767058.2016.1182979
19. Cavoretto PI, Farina A, Miglio R, Zamagni G, Girardelli S, Vanni VS, Morano D, Spinillo S, Sartor F, Candiani M. Prospective longitudinal cohort study of uterine arteries Doppler in singleton pregnancies obtained by IVF/ICSI with oocyte donation or natural conception. *Hum Reprod*. 2020 Nov 1;35(11):2428-2438. doi: 10.1093/humrep/deaa235. PMID: 33099621.
20. Cavoretto, P.I., Farina, A., Gaeta, G., Sigismondi, C., Spinillo, S., Casiero, D., Pozzoni, M., Viganò, P., Papaleo, E. and Candiani, M. Uterine artery Doppler in singleton pregnancies conceived after *in-vitro* fertilization or intracytoplasmic sperm injection with fresh vs frozen blastocyst transfer: longitudinal cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020; 56: 603-610.