



**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"**

**“MODIFICACIÓN DEL ÍNDICE DE PULSATILIDAD DE ARTERIAS  
UTERINAS POR UN INHIBIDOR COX-3 EN EMBARAZOS CON  
ALTO RIESGO PREECLAMPSIA”**

**T E S I S**

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

**PRESENTA**

**DR. ANTONIO RODRÍGUEZ QUINTERO**

**ASESOR**

**DR. RICARDO ANDRÉS SOLÍS GARCÍA**

**CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2024**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**




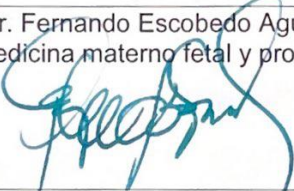
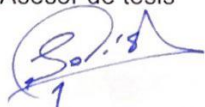



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

<p>Título de tesis</p> <p><b>MODIFICACIÓN DEL ÍNDICE DE PULSATILIDAD DE ARTERIAS UTERINAS POR UN INHIBIDOR COX-3 EN EMBARAZOS CON ALTO RIESGO PREECLAMPSIA</b></p> <p><b>Folio: 265.2023</b></p>
<p>Dra. Denisse Añorve Bailón Subdirectora de enseñanza e investigación</p> 
<p>Dr. Christian Gabriel Toledo Lozano Encargado de la coordinación de investigación</p> 
<p>Dr. José Luis Aceves Chimal Encargado de la coordinación de enseñanza</p> 
<p>Dr. Fernando Escobedo Aguirre Jefe de servicio medicina materno fetal y profesor titular del curso</p> 
<p>Dr. Ricardo Andrés Solís García Asesor de tesis</p> 
<p>Dr. Antonio Rodríguez Quintero Tesisista</p> 

31/enero/2024.

## AGRADECIMIENTOS

A mi madre, por todo el amor que me ha dado, la entrega a su familia y sus hijos, ejemplo de superación y de vida, protectora innegable del bienestar común, por los principios de vida, valores inculcados y la educación que me ha dado a través de los años, por todo el esfuerzo y los sacrificios realizados; indiscutiblemente es la persona más importante en mi vida y el motor de todos mis logros, los cuales compartiré hoy y siempre con ella.

A la gran familia del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, al Dr. Fernando Escobedo Aguirre; por darme la oportunidad de cumplir el sueño de convertirme en médico de subespecialidad, ya que su visión y su guía a través de estos dos años me han permitido adquirir los conocimientos, destrezas y habilidades propias del curso y también de vida. A mis adscritos Dra. Emma Karina Cantú Segovia, Dra. Verónica del Moral Estrada, Dr. Milton Patricio Lugo Cruz, Dr. José Martín Hilton Cáceres, Dra. Guadalupe Solís Vargas; por los conocimientos compartidos y las enseñanzas en las distintas áreas de nuestro servicio, son y serán siempre el pilar de mi formación y maestros dignos de reconocimiento de por vida.

A mi asesor de tesis Dr. Ricardo Andrés Solís García, ya que su guía y entereza han permitido la realización de este documento, además de la empatía que siempre mostró hacia los residentes y sus enseñanzas; por su compromiso y dedicación a la mejora continua en la formación académica y la atención a las pacientes.

Y, por último, pero no menos importante; a mis compañeros de generación Gaby, Dafne, Paloma, Fredal, Luis Gerardo y Arturo; por compartir dos años maravillosos en mi vida académica y profesional. Personas maravillosas, únicas, profesionales y respetables, indiscutiblemente volvería a vivir este tiempo compartido con ustedes ya que fueron pilar importante en este proceso y ya son parte de mi vida.

## **Índice**

<b>Resumen</b>	<b>5</b>
<b>Introducción</b>	<b>7</b>
<b>Antecedentes</b>	<b>9</b>
<b>Planteamiento del problema</b>	<b>21</b>
<b>Justificación</b>	<b>23</b>
<b>Objetivos</b>	<b>24</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>24</b>
<b>Metodología</b>	<b>25</b>
<b>Aspectos éticos</b>	<b>32</b>
<b>Recursos</b>	<b>33</b>
<b>Resultados</b>	<b>35</b>
<b>Discusión</b>	<b>41</b>
<b>Conclusión</b>	<b>44</b>
<b>Referencias bibliográficas</b>	<b>46</b>

## Resumen

### “MODIFICACIÓN DEL ÍNDICE DE PULSATILIDAD DE ARTERIAS UTERINAS POR UN INHIBIDOR COX-3 EN EMBARAZOS CON ALTO RIESGO PREECLAMPSIA”

**Rodríguez Antonio, Solís Ricardo A.**

Servicio de Medicina Materno Fetal Centro

Médico Nacional “20 de Noviembre”

**Antecedentes:** La preeclampsia (PE) se caracteriza por la presencia de hipertensión arterial detectada durante el embarazo a partir de las 20 semanas de gestación y con lesión a órgano diana secundario a un estado pro inflamatorio sistémico y es causa de morbilidad materna y perinatal. El tamizaje del primer y segundo trimestre de gestación es una herramienta fundamental para la detección de aquellas mujeres que se encuentren en alto riesgo de desarrollar la enfermedad. La ecografía Doppler evalúa el índice de pulsatilidad de arterias uterinas, el cual, representa uno de los principales factores en el segundo trimestre para determinar con mayor eficacia el riesgo de PE. El ácido acetilsalicílico disminuye la incidencia de PE por su capacidad para inhibir factores involucrados en la inflamación, por lo que podría estar igualmente implicada en las modificaciones del índice de pulsatilidad de las arterias uterinas.

**Objetivo:** Evaluar la modificación del índice de pulsatilidad de arterias uterinas por un inhibidor Cox 3 en embarazos de alto riesgo de preeclampsia.

**Metodología:** Cohorte histórica analítica del 01 de enero del 2018 al 31 de diciembre del 2021, con pacientes con alto riesgo de preeclampsia atendidas en el servicio de medicina materno fetal del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

**Resultados:** Se estudiaron 69 pacientes con edad media de  $37.9 \pm 5$  años. El Índice de pulsatilidad [mediana (p25-p75)] en el primer trimestre fue de 1.8 (1.7-0.7) y de 1.1 (0.7-1.1) en el segundo trimestre, con una disminución de 0.7 ( $p < 0.001$ ,  $r = 0.86$ , por Wilcoxon [rangos con signo]), encontrando una disminución clínica y estadísticamente significativa con un amplio tamaño del efecto.

**Conclusiones:** En este estudio se corroboró una disminución clínica y estadísticamente significativa del índice de pulsatilidad de las arterias uterinas con un amplio tamaño del efecto. Corroboramos la indicación de estandarizar el manejo de estas pacientes con ácido acetilsalicílico.

## Introducción

La preeclampsia (PE) es una enfermedad compleja multisistémica la cual se diagnostica a partir de las 20 semanas de gestación y con al menos una complicación asociada, incluyendo proteinuria, disfunción de órgano diana o disfunción uteroplacentaria. Se clasifica como pretérmino (<37 semanas), término (>37 semanas) o post parto. Este síndrome es inducido por una disfunción placentaria, la cual libera factores en la sangre materna que causan inflamación sistémica y generan una disfunción endotelial materna generalizada. Los tratamientos disponibles se dirigen al tratamiento de la hipertensión y de las convulsiones, pero la única “cura” para la PE es la eliminación de la placenta disfuncional y el feto, a menudo prematuramente. Se han realizado avances significativos en cuanto a la predicción y la prevención de la PE pretérmino, el cual se predice en etapas tempranas de la gestación mediante un tamizaje combinado y la prevención con bajas dosis de ácido acetilsalicílico; el cual se inicia antes de las 16 semanas de gestación. En contraste, la predicción de PE a término y post parto es limitada y no hay tratamientos preventivos en estos casos<sup>1</sup>.

Esta enfermedad es responsable de una sexta parte de todos los nacimientos pretérmino, así como un tercio de todos los casos de PE que requieren parto pretérmino y su asociación con restricción en el crecimiento fetal y prematuridad a menudo conllevan a consecuencias de por vida en el infante, incluyendo un mayor riesgo de parálisis cerebral, y retraso en el neurodesarrollo, hipertensión, disfunción renal, resistencia a la insulina, obesidad, enfermedad cardiovascular y compromiso intelectual<sup>2,3</sup>.

El remodelado deficiente de las arterias espirales está asociado con PE y también describe un espectro de complicaciones obstétricas, incluyendo la restricción del crecimiento fetal, parto pretérmino, ruptura prematura de membranas, aborto y muerte fetal; teniendo como vía común estos eventos adversos la deciduización anómala<sup>4,5</sup>.



La velocidad de la sangre tiene relación directa con el flujo sanguíneo, razón por la que las mediciones del índice de pulsatilidad de las arterias uterinas por técnica Doppler nos permite predecir la presencia de alteraciones en dicho sistema circulatorio<sup>6</sup>.

Para ello se emplean modelos basados en regresión logística que permiten calcular el riesgo individual basado en la combinación de múltiples marcadores, pueden detectar 75% aproximadamente de los casos de PE pretérmino y 55% de los embarazos que resultan en pequeños para la edad gestacional<sup>7</sup>.

El estudio ASPRE ha demostrado que el cribado en el primer trimestre por factores maternos, IP de arterias uterinas, tensión arterial media y factor de crecimiento placentario predijo el 90% de PE temprana, 75% de PE pretérmino tardío y 41% de PE a término<sup>8</sup>.

La justificación del tamizaje del segundo y tercer trimestre no tiene como fin la prevención de la PE, pero si la identificación de un grupo de alto riesgo el cual puede beneficiarse del monitoreo estrecho con el fin de minimizar los eventos perinatales adversos en aquellas mujeres que desarrollen PE determinando de manera apropiada el momento y lugar ideal para el parto<sup>9</sup>.

Se propone la presente investigación para conocer los posibles cambios en el índice de pulsatilidad de arterias uterinas atribuibles a la administración de inhibidor de Cox 3; específicamente con ácido acetilsalicílico, para, con la información obtenida, identificar la necesidad de realizar estrategias que promuevan su administración en una población mayor.

## **Antecedentes**

La PE afecta del 2 al 8% de todas las gestaciones y es una causa importante de morbilidad y mortalidad perinatal y materna, particularmente cuando es de inicio temprano. Esta enfermedad es responsable de una sexta parte de todos los nacimientos pretérmino, así como un tercio de todos los casos de PE que requieren parto pretérmino y su asociación con restricción en el crecimiento fetal y prematuridad y a menudo conllevan a consecuencias de por vida en el infante, incluyendo un mayor riesgo de parálisis cerebral y retraso en el neurodesarrollo, hipertensión arterial, disfunción renal, resistencia a la insulina, obesidad, enfermedad cardiovascular y compromiso intelectual. Además, las madres afectadas por PE tienen de 2 a 5 veces mayor probabilidad de desarrollar hipertensión, enfermedad cardiovascular y enfermedad cerebrovascular en el futuro comparado con aquellas madres que no cursaron con PE durante la gestación<sup>10</sup>.

Se trata de una enfermedad potencialmente mortal del embarazo única en humanos y una causa importante de morbilidad y mortalidad materna y neonatal. Aquellas mujeres que sobreviven a la PE tienen una expectativa de vida reducida, aumento del riesgo de evento vascular cerebral, enfermedad cardiovascular y diabetes; mientras que los recién nacidos de madres con PE tienen un riesgo incrementado de parto pretérmino, muerte perinatal y discapacidad en el neurodesarrollo, así como enfermedad cardiovascular y metabólica posteriormente<sup>1</sup>.

La PE es una causa importante de muerte y de complicación para la madre y para el feto. El riesgo de complicaciones es considerablemente mayor cuando la enfermedad es severa y de inicio temprano, llevando al parto pretérmino antes de las 37 semanas de gestación. Entre los principales retos de la obstetricia moderna se encuentra la identificación de mujeres con alto riesgo de PE temprana y la intervención para reducir la prevalencia de la enfermedad<sup>11</sup>.

Además, las madres afectadas por PE tienen de 2 a 5 veces mayor probabilidad de desarrollar hipertensión, enfermedad cardiovascular y enfermedad cerebrovascular en el futuro comparado con aquellas madres que no cursaron con PE durante la gestación<sup>12,13,14</sup>.

A pesar de estos esfuerzos, la prevalencia de la enfermedad se ha mantenido sin cambios en las últimas décadas. Una gran cantidad de estudios heterogéneos han evaluado el beneficio de la ingesta de aspirina en el embarazo para minimizar el riesgo de PE, con grandes variaciones en la población catalogada como de riesgo, la dosis, la edad gestacional al momento del inicio de la ingesta, entre otros; por lo que es importante mencionar los antecedentes en relación a este medicamento<sup>15,16</sup>.

## **Historia**

En 1979 un estudio demostró que las mujeres que tomaron de ácido acetilsalicílico de manera regular durante el embarazo eran menos propensas a desarrollar PE que aquellas mujeres que no la tomaban<sup>17</sup>. Posteriormente, más de 30 estudios han investigado los beneficios de la ingesta de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (con una dosis de 50 a 150 mg/día) para la prevención de PE, el metaanálisis de estos estudios demostraron una disminución en la incidencia del PE del 10%<sup>16</sup> y que la ingesta de aspirina a las 16 semanas o antes de gestación redujo a la mitad las tasas de PE, restricción en el crecimiento fetal y muerte perinatal en comparación con aquellas mujeres que iniciaron terapia después de las 16 semanas, donde no se observó ningún beneficio significativo<sup>18,19</sup>. Además, los efectos beneficiosos del ácido acetilsalicílico cuando se inicia a las 16 semanas de gestación o antes fue dosis dependiente, con un incremento en la reducción de la incidencia de PE cuando se asocia a una ingesta diaria de aspirina de 100 mg o más<sup>20</sup>.

## Epidemiología

La PE afecta aproximadamente al 8% de primigestas y cada año afecta a 8 millones de embarazos y contabiliza por lo menos 76,000 muertes maternas y 500,000 muertes neonatales a nivel mundial<sup>21</sup>.

La PE es un problema importante de salud pública no solo por las complicaciones a corto plazo tanto para la madre como para el feto, sino porque incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares y enfermedad renal crónica. Las mujeres que experimentan esta enfermedad tienen mayor riesgo de desarrollar ansiedad y depresión. Las principales complicaciones para el recién nacido son la prematuridad asociada a consecuencias a largo plazo incluyendo el remodelado cardíaco<sup>22,23,24</sup>.

La prevalencia global de la PE entre los años 2002-2010 se estimó en 4.6% de los partos, aunque las tasas reportadas dependiendo de la región varió entre 1% y 5.6% con un mayor impacto en países no desarrollados y en vías de desarrollo; con una prevalencia de PE pretérmino <1%<sup>25</sup>.

En Latinoamérica y el Caribe la preeclampsia es la causante del 25.7% de las muertes maternas y en los últimas dos décadas se ha producido un aumento de su incidencia en 25%; así mismo se considera que mujeres que padecen trastornos hipertensivos durante el embarazo, cerca de 50 a 100 de ellas desarrollarán secuelas y 1 fallecerá<sup>26</sup>.

Los trastornos hipertensivos del embarazo son la segunda causa de muerte materna (14% de todas las muertes, IC 95%, 11.4-17.4), solo por detrás de la hemorragia obstétrica; causando aproximadamente entre 62,000-77,000 muertes por año<sup>27,28</sup>. La mortalidad materna es mayor en embarazos con PE que en aquellos embarazos que no cursan con PE (OR 3.73, IC 95%, 2.15-6.47), mientras que el riesgo de muerte fetal es equiparable al riesgo de muerte materna (OR 3.12, IC 95%, 2.77-3.51) como resultado de restricción en el crecimiento fetal y abruptio placentae. Las altas tasas de parto pretérmino por indicación médica también resultan en un incremento en las muertes neonatales, las cuales son 2.7 veces mayor (OR 2.47;

IC 95%, 2.28-3.21) que en embarazo que resultan en un nacimiento a término<sup>29</sup>.

Desde el 2011 la American Heart Association (AHA, por sus siglas en inglés) considera la historia de PE particularmente con las formas tempranas, severas o recurrentes de PE y de hipertensión gestacional un factor de riesgo mayor para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, ameritando una evaluación en años posteriores a la resolución de la gestación de la presión arterial, lípidos, glucosa e índice de masa corporal<sup>10</sup>.

La PE es una causa importante de muerte y de complicación para la madre y para el feto. El riesgo de complicaciones es considerablemente mayor cuando la enfermedad es severa y de inicio temprano, llevando al parto pretérmino antes de las 37 semanas de gestación. Entre los principales retos de la obstetricia moderna se encuentra la identificación de mujeres con alto riesgo de PE temprana y la intervención para la reducir la prevalencia de la enfermedad<sup>11</sup>.

### **Complicaciones de la preeclampsia**

La PE se ha asociado con una serie de morbilidades a corto y largo plazo tanto maternas como neonatales y la ocurrencia depende de la presencia de factores de riesgo (p.ej. diabetes, hipertensión, gestación múltiple, entre otros) y la severidad y tiempo de inicio de PE en una gestación previa. No se cuenta con ninguna terapia profiláctica efectiva a excepción del uso de dosis bajas de ácido acetilsalicílico, el cual tiene un modesto beneficio y la resolución de la gestación continúa siendo la estrategia principal para la prevención de la morbilidad y la mortalidad materna. Sin embargo, esto se logra a expensas de un parto prematuro y su directa asociación con el incremento en la morbilidad y mortalidad neonatal. Además, existen características fisiopatológicas entre la PE y las enfermedades cardiovasculares del adulto, específicamente el daño endotelial y la inflamación, aunado a factores de riesgo como hipertensión e diabetes; lo que incrementa el riesgo de patología cardiovascular en pacientes con antecedente de PE<sup>30</sup>.

La preeclampsia (PE) es la forma clínica de trastorno hipertensivo con mayor impacto perinatal, complicando entre el 2 y 10% de las gestaciones y se estima que es responsable de 15% de las muertes maternas. En países desarrollados, la PE es la principal causa de ingreso a la unidad de cuidados intensivos y en España es la segunda causa más frecuente de muerte materna por causa obstétrica directa. La morbilidad materna puede variar desde una hipertensión leve a moderada hasta el compromiso multiorgánico (neurológico, renal, cardiopulmonar, etc). Además, es uno de los principales contribuyentes de la morbilidad y mortalidad perinatal, siendo responsable del 15% de los nacimientos pretérmino y de un 10% de las muertes fetales. La PE coexiste con otras complicaciones obstétricas como el retraso en el crecimiento fetal y el desprendimiento prematuro de placenta normoinserata, que son per se, otras causas importantes de resultado perinatal adverso<sup>31</sup>.

Dado que la fisiopatología de la PE es común a otros resultados adversos relacionados con la placenta, como restricción en el crecimiento fetal o muerte fetal; es razonable anticipar que el tratamiento en aquellas mujeres con alto riesgo de PE también llevara a reducción otras complicaciones en el embarazo. Sin embargo, se debe de evaluar el efecto del ácido acetilsalicílico en otras complicaciones obstétricas, particularmente aquellas que son infrecuentes como la muerte fetal, ya que los estudios realizados se basan sólo en PE como resultado primario. Metaanálisis previos sugieren que la profilaxis con ácido acetilsalicílico antes de la semana 16 de gestación puede disminuir hasta un 50% de la incidencia de restricción en el crecimiento fetal (RR 0.46; IC 95%, 0.33-0.64), muerte perinatal (RR 0.41; IC 95%, 0.19-0.92) y parto pretérmino (RR 0.35; IC 95%, 0.22-0.57), en comparación con los grupos placebo o sin tratamiento<sup>10</sup>.

Para comprender la enfermedad es necesario conocer el desarrollo normal de la circulación uteroplacentaria, la cual se desarrolla a partir de 2 fases fundamentales bien establecidas: la primera etapa a partir de las primeras semanas de gestación caracterizado por la penetración de la decidua y la 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<sup>6</sup>.

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 ésta por técnica Doppler nos permite predecir la presencia de alteraciones en dicho sistema circulatorio<sup>6</sup>.

En la actualidad se acepta que en la PE temprana existe un desequilibrio entre los factores proangiogénicos (Placental Growth Factor [PlGF] y Vascular Endothelial Growth Factor [VEGF]) y los factores antiangiogénicos (soluble fms-like tyrosine kinase-1 [s-Flt1]), de manera que aumentan los factores antiangiogénicos y disminuyen los factores proangiogénicos. Los más estudiados son el PlGF, el sFlt-1 y el ratio sFlt-1/PlGF, en los cuales se ha demostrado su utilidad en el diagnóstico y la exclusión de PE; así como en la predicción de efectos adversos asociados a la enfermedad. El estudio PETRA (2012) en el cual se incluyeron 96 pacientes con sospecha de PE sin cumplir con los criterios diagnósticos, se observó que la aparición de complicación severa fue del 96% en aquellas pacientes con niveles patológicos de PlGF versus 5% que cursaban con niveles normales, mientras que el estudio PELICAN se evidenció que en pacientes con sospecha de PE temprana y valores de PlGF <12pg/mL presentaban un valor predictivo positivo del 70% y valor predictivo negativo del 87% para la predicción de PE con la consiguiente necesidad de parto en las siguientes semanas<sup>31</sup>.

Recientemente se ha buscado elucidar la fisiopatología de la enfermedad y se han desarrollado métodos para identificar a mujeres con riesgo a través de modelos predictivos y se ha investigado posibles estrategias de prevención para reducir la incidencia de la PE<sup>32</sup>. Uno de ellos es el algoritmo predictivo aplicado entre las 11+0 a 13+6 semanas de gestación, el cual identifica el 75% de los casos de PE pretérmino (con parto antes de las 37 semanas de gestación) y cerca del 90% de los casos de PE temprana (con parto antes de las 34 semanas de gestación), con una tasa de falsos positivos del 10%<sup>33</sup>.

## Índice de pulsatilidad de las arterias uterinas

El remodelado defectuoso de las arterias espirales maternas resulta en una luz del vaso reducida, una gruesa capa muscular, arterias de paredes anchas, vasos en forma de embudos; todos los cuales son marcadores de la PE y en conjunto se denomina invasión endovascular superficial anómala. Este remodelado patológico resulta de la falla en el trofoblasto extra vellosos por imitar un fenotipo de adhesión vascular, consecuentemente la unidad feto placentaria supera el aporte sanguíneo; resultando en una disfunción en la perfusión placentaria y por último en la enfermedad clínica. Sin embargo, esto no es suficiente para la expresión de la enfermedad, ya que otras complicaciones del embarazo como restricción en el crecimiento fetal o un tercio de los partos pretérmino se asocia a un remodelado vascular anómalo generando estrés oxidativo en el sincitiotrofoblasto con la consecuente liberación de citoquinas pro inflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 1 y factores antiangiogénicos como la tirosina quinasa-1 similar a fms soluble (sFLT1, por sus siglas en inglés). La disrupción en la función del endotelio materno aunado a una respuesta inflamatoria exagerada es responsable de las manifestaciones clínicas del síndrome de PE<sup>21</sup>.

El aporte de oxígeno y nutrientes a la unidad feto placentaria es dependiente de los cambios fisiológicos cardiovasculares a nivel sistémico y uterino, en el primer y segundo trimestres de gestación. La identificación de las gestantes en riesgo a desarrollar PE está basada en el desarrollo de algoritmos para el cálculo del riesgo. Se ha demostrado la utilidad del Doppler de las arterias uterinas como un instrumento de tamizaje temprano y predictor, habiéndose establecido la relación entre el IP anormal de la arteria uterina con la PE y restricción en el crecimiento fetal. Además, se ha informado un mayor riesgo de complicaciones maternas y fetales en mujeres que muestran un aumento de la resistencia en las arterias uterinas<sup>6</sup>.

El proceso de placentación normal implica la modificación de la circulación uterina de uno de flujo sanguíneo baja capacitancia y alta resistencia al inicio de la gestación, hacia uno de flujo alta capacitancia y baja resistencia en el segundo y



tercer trimestres de la gestación. La ecografía Doppler de la circulación uterina provee evidencia indirecta de los cambios del flujo sanguíneo uterino y el Doppler pulsado establece la relación entre las ondas de velocidad de flujo de alta resistencia y la PE. La hemodinamia de los vasos uterinos tiene relación directa con la vasodilatación arterial y la velocidad de la sangre, pues a menor vasodilatación hay menor velocidad y menor flujo y, por lo tanto, menor perfusión y aporte de oxígeno y nutrientes<sup>6</sup>.

Al valorar la circulación uterina mediante la determinación del IP como prueba de detección, no ha mejorado la morbilidad y mortalidad materna y neonatal a corto plazo, dado que el IP es reflejo de la impedancia vascular y este aumento se da generalmente cuando hay disfunción endotelial<sup>6</sup>.

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. Por lo tanto, la ecografía supone una técnica no invasiva, económica y rápida para la valoración de la circulación útero-placentaria<sup>34</sup>.

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<sup>35</sup>.

Los hallazgos anormales en el Doppler de arterias uterinas son comunes en la PE temprana en comparación con la PE tardía, confirmando la alta impedancia al flujo sanguíneo asociado a una falla en el remodelado fisiológico de las arterias uterinas

y la pobre perfusión placentaria, hipoxia y lesiones por reperfusión en PE temprana<sup>36</sup>. En contraste, la PE de inicio tardío esta frecuentemente relacionada a disfunción celular endotelial y se cree está influenciada por condiciones maternas preexistentes que pueden afectar la integridad del endotelio<sup>37</sup>.

La restricción en el crecimiento fetal ocurre principalmente debido a disfunción placentaria y, por lo tanto; está altamente asociado con PE pretérmino<sup>38</sup>. Las anomalías en la invasión trofoblástica durante la gestación temprana llevan a un remodelado inadecuado de las arterias espirales, con la consecuente hipoxia y deficiencia nutricional y eventualmente causar restricción en el crecimiento fetal. La PE de inicio tardío complicada con FGR esta generalmente acompañada de menor peso fetal y mayores anomalías vasculares y vellosas que en la PE de inicio tardío sin FGR<sup>39,40,41,42</sup>.

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 (RCF) y mortalidad perinatal:

Un gran ensayo aleatorizado realizado en 1994 llamado Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy (CLASP, por sus siglas en inglés), el cual incluyo a 9364 mujeres con alto riesgo de PE y restricción en el crecimiento fetal determinado por el historial médico y gestaciones ya diagnosticadas con estas complicaciones, las cuales tuvieron un tratamiento con ácido acetilsalicílico a una dosis día de 60 mg iniciado entre las 12 y las 32 semanas de gestación, fue considerado seguro aunque no llevó a una reducción de la tasa de PE. Sin embargo, se observó una correlación entre las tasas de PE y edad gestacional al momento del parto; esto es, a menor edad gestacional, menores tasas de PE<sup>43</sup>.

Una serie de metaanálisis subsecuente revelo que la alta efectividad del ácido acetilsalicílico en la reducción de las tasas de PE cuando se inicia el manejo antes de la semana 16 de gestación (RR 0.47; IC 95%, 0.34-0.65), sin efecto benéfico cuando se inicia posterior a la semana 16 (RR 0.81; IC 95%, 0.63-1.03), el efecto sobre las tasas de PE se debe principalmente a la reducción de las formas severas

y pretérmino de la enfermedad (RR 0.11; IC 95%, 0.04-0.33); sin efecto benéfico en la PE a término (RR 0.98; IC 95%, 0.42-2.33), existiendo una dosis respuesta cuando el ácido acetilsalicílico es administrado antes de las 16 semanas de gestación, lo que corresponde al momento en que la placentación se completa<sup>18,20,44</sup>.

El estudio The Combined Multimarker Screening and Randomized Patient Treatment with Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention (ASPREE) fue diseñado para probar la hipótesis con el uso del teorema de Bayes en que aquellas mujeres que han sido identificadas en el grupo de alto riesgo para PE temprana con bases en los factores previamente mencionados, con una ingesta de ácido acetilsalicílico de 150 mg por día desde las 11-14 semanas hasta la semana 36 de gestación, lo que daría lugar a una reducción de la incidencia a la mitad de PE temprana en comparación con lo observado en el grupo placebo<sup>11</sup>.

La metodología empleada en el estudio mencionado previamente se basa en un estudio doble ciego placebo control donde se compara la dosis de 150 mg por día de aspirina con placebo el cual fue administrado entre las semanas 11 a 14 hasta la semana 36 de gestación en mujeres con embarazo único con alto riesgo de preeclampsia pretérmino. Este estudio se realizó en 13 hospitales de maternidad en el Reino Unido, España, Italia, Bélgica, Grecia e Israel. Todas las mujeres que se sometieron a una visita de rutina prenatal entre las 10+0 y las 13+6 semanas de gestación se ofertó el tamizaje de PE por medio de un algoritmo que combina factores maternos, tensión arterial media, índice de pulsatilidad de arterias uterinas y el marcador sérico materno proteína A plasmática asociada al embarazo y el factor de crecimiento placentario. La edad gestacional se determinó a partir de la medición de la longitud cráneo cauda. Además, se realizó un registro de las características maternas (incluyendo peso y talla), el historial médico y obstétrico, la tensión arterial media se validó con dispositivos automatizados, la ecografía Doppler color vía transabdominal se empleó para la medición del índice de pulsatilidad de las arterias uterinas derecha e izquierda y el valor medio de éstas<sup>11</sup>.

El resultado principal fue el parto con PE antes de las 37 semanas de gestación, definiendo PE de acuerdo a la International Society for the Study of Hipertension in

Preganancy. Los resultados secundarios fueron los resultados adversos antes de las 34 semanas de gestación, antes de las 37 semanas de gestación y >37 semanas de gestación, muerte fetal o neonatal, complicaciones neonatales, terapia neonatal y pobre crecimiento fetal (peso fetal menor al percentil 3, 5 y 10). Se estableció una adecuada adherencia al tratamiento cuando la ingesta de tabletas fue mayor al 85% desde el momento de la aleatorización de las pacientes hasta las 36 semanas de gestación o al momento del parto en casos de que éste ocurriese antes de la semana 36, la adherencia moderada se consideró cuando la ingesta fue entre el 50 a 84.9% y una pobre ingesta cuando la ingesta fue menor al 50%. La estimación del tamaño de la muestra se basó en el supuesto de que el tamizaje del primer trimestre podría detectar el 76% de los casos de PE pretérmino con una tasa de falsos positivos del 10% y se estableció la hipótesis de que dosis bajas de aspirina disminuirán la tasa de PE en un 50% comparada con el grupo control (3.8% vs 7.6%), empleando un modelo de regresión logística para el análisis estadístico para determinar la significancia entre los grupos<sup>11</sup>.

De un total de 26.941 mujeres con embarazo único que se sometió al tamizaje, 2971 (11.0%) se encontró que estaban en alto riesgo de PE temprana, de las cuales 332 (11.2%) fueron excluidas por no cumplir con los criterios de inclusión. De las 2641 pacientes restantes, 1776 (67.2%) aceptaron participar en el estudio. Tras el proceso de aleatorización, 152 mujeres (8.6%) se retiró y 4 pacientes durante el estudio se perdieron durante el seguimiento. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos independientemente de las características de las participantes. La PE temprana ocurrió en 13 de 798 participantes (1.6%) en el grupo de aspirina, comparado con 35 de 822 (4.3%) en el grupo placebo con un OR ajustado para el grupo de aspirina de 0.38 (IC 95%, 0.20-0.74; P=0.004)<sup>11</sup>.

El grupo del Dr. Nicholaidis crea un algoritmo de tamizaje entre las 19-24 semanas de gestación empleando el método que combina factores maternos, MAP, UtA-PI y P1GF con puntos de corte de >1 en 25 para PE antes de la semana 32 y 1 en 150 para PE antes de la semana 36 teniendo en cuenta que con tal enfoque, alrededor del 1% de la población total contiene hasta el 100% de los casos de PE antes de la semana 32 de gestación; los cuales requerirán de una monitorización estrecha entre

la semana 24 a 31 y 10% de la población que contiene el 90% de los casos que desarrollan PE y ameritan parto entre las 32+0 a 35+6 semanas ameritarán una reevaluación del riesgo a las 32 semanas de gestación. Consecuentemente, cerca del 90% de las mujeres examinadas entre las 19-24 semanas pueden ser tranquilizadas de que es poco probable que desarrollen PE antes de la semana 36 de gestación. Sin embargo, todas las mujeres que continúan embarazadas requieren de una reevaluación a la semana 36 de gestación ya que el rendimiento de la prueba de tamizaje entre la semana 19-24 de gestación para PE >36 semanas es pobre<sup>9</sup>.

Valencia estudio la validez diagnóstica del IP y la velocidad media (MnV) de la arteria uterina en la PE y la restricción en el crecimiento fetal. Este estudio tiene un diseño transversal y analítico de casos y controles, donde se midió el IP promedio de las arterias uterinas y para la medición de la MnV, se obtuvo de la medición anterior, considerando el cálculo promedio de MnV de ambas arterias uterinas con un punto de corte en el percentil 5 según la edad gestacional. En este estudio se incluyeron 178 gestantes con 78 casos (2 con RCF, 9 con PE, 15 con PE temprana, 33 con PE pretérmino) y 100 controles (36 <34 semanas y 64 >34 semanas). Se observó que el IP medio de arterias uterinas es mayor en los casos de RCF con PE (IP= 1.30) que en los casos de PE temprana (IP=1.25) y con solo RCIU (IP=0.93), encontrando el valor más bajo del IP en gestantes normales antes de las 34 e >34 semanas (IP=0.73, 0.70; respectivamente). Contrariamente, el valor más bajo de la MnV de la arteria uterina se encontró en los casos de RCF más PE (MnV=52.89cm/s) y los valores más altos en las gestantes normales >34 y <34 semanas (MnV=93.82cm/s, 88.03; respectivamente). El Doppler de arteria uterina anormal en la PE de inicio temprano en este estudio fue de 60%, similar a lo reportado en otros estudios por Reis ZS (69.2%) y por Madazli R (71.4%), mientras que para la PE de inicio tardío el IP anormal es del 30.3% (Madazli R 30.1%); y en RCF las anomalías Doppler de arterias uterinas se demostró en 28.6% (Reis ZS 30.0%). El fenotipo más prevalente de este síndrome es PE de inicio tardío, con una tasa de detección del 38.3%<sup>6</sup>.

## Planteamiento del problema

El tamizaje de preeclampsia en el primer trimestre permite identificar a aquellas pacientes con alto riesgo de preeclampsia mediante la evaluación Doppler de las arterias uterinas<sup>45</sup>. Estas pacientes se pueden ver beneficiadas de la ingesta de un inhibidor COX-3; como lo es el ácido acetilsalicílico<sup>17</sup>, fármaco el cual es no selectivo y que inhibe todos los tipos de encimas COX, disminuyendo la incidencia tanto de preeclampsia como de complicaciones obstétricas asociadas a la disfunción placentaria; patologías con gran impacto económico y social, debido a las altas tasas de morbilidad y mortalidad tanto materna como perinatal a las que están sujetas<sup>18,19</sup>. Además de que la incidencia de otras complicaciones obstétricas, crónico degenerativas maternas y propias del infante se ven disminuidas mediante la profilaxis<sup>1</sup>. Se cree que el ácido acetilsalicílico en pacientes de riesgo tiene la capacidad de disminuir la síntesis de tromboxanos, disminuyendo el estado pro inflamatorio asociado a una placentación anómala y disminuyendo los eventos trombóticos en la microcirculación uteroplacentaria<sup>10</sup>.

Si bien, las alteraciones de la invasión trofoblástica que caracteriza a algunas de las complicaciones ya mencionadas, pueden ser detectadas desde etapas tempranas de la gestación y permiten dar seguimiento a las pacientes con riesgo alto de desarrollar complicaciones asociadas a una placentación anómala<sup>21</sup>, y es mediante la evaluación del segundo trimestre donde se realiza una reevaluación Doppler de las arterias uterinas, lo que permite evaluar de manera indirecta si existen modificaciones o no en el índice de pulsatilidad de arterias uterinas<sup>34</sup>. Este tipo de investigación es no invasivo, económico y de fácil reproducibilidad y permite su aplicación a toda población derechohabiente que se encuentre gestante y que se someta a evaluación ecográfica Doppler a una edad gestacional determinada; y de esta forma, detectar las alteraciones en la circulación uteroplacentaria<sup>35</sup>.

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

¿Cuál es la modificación del índice de pulsatilidad de arterias uterinas por un inhibidor Cox 3 en embarazos con alto riesgo de preeclampsia?

## **Justificación**

El Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” es una institución del sector salud público que brinda a su población derechohabiente la posibilidad de someterse a evaluaciones ecográficas con base en las recomendaciones de la Fetal Medicine Foundation (FMF) para la evaluación de primer trimestre y evaluación estructural del segundo trimestre, en las cuales se realizan pruebas indirectas del flujo uterino mediante evaluación Doppler y la determinación del índice de pulsatilidad para el tamizaje de PE, con el fin de detectar aquellos embarazos con alto riesgo de desarrollar PE de inicio temprano (tasa de detección de 75-90%), lo que permite seleccionar a las pacientes candidatas a terapéutica con ácido acetilsalicílico con el fin de disminuir el riesgo de morbilidad y mortalidad materno y fetal.

Es por ello que se justifica este estudio a fin de conocer los valores de los índices de pulsatilidad de arterias uterinas durante el segundo trimestre post tratamiento con ácido acetilsalicílico en pacientes con alto riesgo de preeclampsia en la evaluación del primer trimestre.



## Objetivos

**Objetivo General:** Evaluar la modificación del índice de pulsatilidad de arterias uterinas por un inhibidor Cox 3 en embarazos con alto riesgo de preeclampsia.

### Objetivos Específicos:

- Describir el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas en el primer y segundo trimestre.
- Identificar los cambios en las arterias uterinas mediante el índice de pulsatilidad con el uso de ácido acetilsalicílico antes de las 16 semanas.
- Describir la frecuencia de diabetes, infertilidad, edad materna de riesgo, hipertensión arterial crónica, lupus eritematosos sistémico, síndrome anticuerpos antifosfolípidos, edad materna de riesgo, hipertensión gestacional, entre otras.
- Describir la frecuencia de preeclampsia, parto pretérmino y restricción en el crecimiento fetal.
- Analizar la asociación entre el índice de pulsatilidad de arterias uterinas y el desarrollo de preeclampsia
- Analizar la asociación entre el índice de pulsatilidad de arterias uterinas y el desarrollo de restricción en el crecimiento fetal.
- Analizar la asociación entre el índice de pulsatilidad de arterias uterinas y el parto pretérmino.

## Hipótesis

Un inhibidor Cox 3 modifica significativamente el índice de pulsatilidad de arterias uterinas en embarazos con alto riesgo de preeclampsia.

## **Metodología**

### **Diseño y tipo de estudio**

Cohorte histórica analítica.

### **Población de estudio**

Pacientes atendidas en el servicio de medicina materno fetal en el ISSSTE (Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado) Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” con alto riesgo de preeclampsia en la evaluación del primer trimestre, en las cuales; se administró ácido acetilsalicílico antes de las 16 semanas de gestación y que se sometieron a evaluación Doppler de arterias uterinas durante el segundo trimestre para valorar la modificación del índice de pulsatilidad de arterias uterinas.

### **Universo de trabajo**

Expedientes clínicos de pacientes con embarazo y alto riesgo de preeclampsia en primer trimestre.

### **Período de estudio**

Del 01 de enero 2018 al 31 de diciembre 2021.

### **Tiempo de ejecución**

7 meses (junio, 2023 – diciembre, 2023)

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con embarazos únicos.
- Pacientes que cuenten con evaluación de primer trimestre (11+0 a 13+6 semanas de gestación) con evaluación Doppler de arterias uterinas.
- Pacientes que en las cuales se haya iniciado profilaxis con ácido acetilsalicílico antes de la semana 16 de gestación.
- Pacientes que cuenten con evaluación estructural de segundo trimestre (18+0 a 23+6 semanas de gestación) con evaluación Doppler de arterias uterinas.
- Contar con el expediente clínico completo disponible en el archivo clínico del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes que no cuenten con evaluación del primer trimestre.
- Pacientes que durante el control prenatal presenten malformaciones fetales.
- Pacientes con mal apego al tratamiento con ácido acetilsalicílico.
- Pacientes que cursen con gestación múltiple.

### **Criterios de eliminación**

- Paciente que no cuenten con control prenatal en ISSSTE "20 de Noviembre". Información incompleta en el expediente clínico de acuerdo con la tabla de variables.

### **Definición del grupo a intervenir**

El estudio que se propone no contempla ninguna intervención. La administración de

ácido acetilsalicílico fue determinado por el médico tratante, independientemente de la inclusión del estudio.

### **Tipo de muestreo y tamaño de muestra**

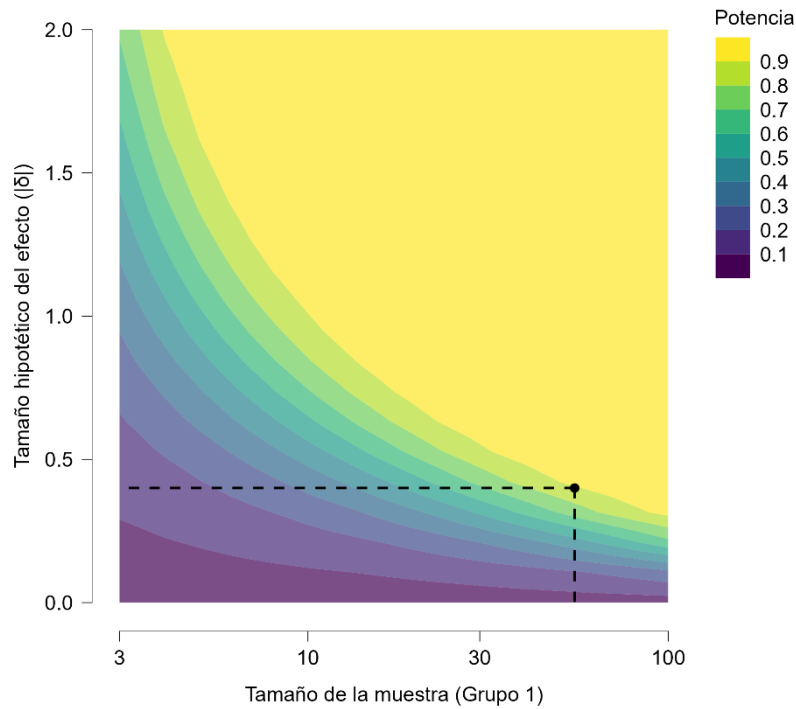
Se efectuó muestreo no probabilístico a conveniencia del investigador, se recolectaron a los pacientes de los expedientes clínicos de acuerdo a los criterios de selección del 01 de enero 2018 al 31 de diciembre 2021.

### **Cálculo del tamaño de muestra**

Para el análisis planteado en donde las pacientes serán autocontroles, para analizar la diferencia en el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas como variable continua, sería necesario un tamaño de muestra de 55 individuos para detectar, de forma fiable (con una probabilidad mayor o igual a 0.9), un tamaño del efecto de mayor o igual a 0.4; asumiendo un criterio de detección de unilateral que permita una tasa de error tipo I máxima de  $\alpha=0.05$ . La hipótesis se plantea a una cola ya que existe evidencia de que el ácido acetilsalicílico disminuye el riesgo de preeclamsia en forma significativa.

En la siguiente figura se puede observar el cambio en el poder del estudio de acuerdo al tamaño del efecto:

**Gráfico 1.** Cambio en el poder del estudio con base en el tamaño del efecto.



El cálculo de tamaño de muestra se realizó con el Software Estadístico JASP versión 0.18.3.

## Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Edad	Es el tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Edad materna obtenida a partir del registro del expediente clínico al momento de la evaluación de 1T y/o 2T	Cuantitativa discreta	Años
Edad gestacional	Medida de tiempo del	Edad gestacional	Cuantitativa	Semanas

	embarazo	registrada en el reporte de ultrasonido al momento de la evaluación de 1T y 2T	discreta	
Índice de pulsatilidad	Parámetro que analiza las ondas de flujo vascular evaluando la relación entre el funcionamiento cardíaco y la resistencia periférica	Índice de pulsatilidad medido y registrado a partir del reporte de ultrasonido realizado en el 1T y 2T	Cuantitativa continua	índice
Hipertensión gestacional	Hipertensión (140/90 mmHg) que se presenta después de la semana 20 de gestación o 12 semanas post parto sin evidencia de proteinuria	Desarrollo de hipertensión gestacional durante el seguimiento de paciente a partir de las 20 semanas en el periodo de gestación, parto y/o puerperio	Cuantitativa dicotómica	0 = SI 1 = NO
Preeclampsia	Hipertensión (140/90 mmHg) que se presenta después de la semana 20 de gestación o 12 semanas post parto con proteinuria positiva ( $\geq 300$ mg/24h)	Desarrollo de preeclampsia durante el seguimiento de paciente a partir de las 20 semanas en el periodo de gestación, parto y/o puerperio	Cuantitativa dicotómica	0 = SI 1 = NO
Restricción en el crecimiento fetal	Incapacidad del feto para alcanzar el potencial genético para el cual está programado y siguiendo los criterios establecido (peso menor al percentil 3, peso menor al percentil 10 y mayor al percentil 3 con alteraciones en la evaluación Doppler	Desarrollo restricción en el transcurso de la gestación, ya sea de manera temprana (antes de las 32 semanas) o tardía (después de las 32 semanas)	Cuantitativa dicotómica	0 = SI 1 = NO
Parto pretérmino	Nacimiento de recién nacido vivo entre las 22 y las 36.6 semanas de gestación o igual o mayor a 500 gramos	Parto por vía vaginal u abdominal entre las semanas de gestación definidas por la definición conceptual	Cuantitativa dicotómica	0 = SI 1 = NO

<p>Índice de masa corporal</p>	<p>Es el índice de peso de una persona en relación a la altura</p>	<p>Con base en el registro del reporte de ultrasonido se toma el peso y la talla y se calcula el IMC</p>	<p>Cualitativa ordinal</p>	<p>0= 19-&lt;25, normal  1=25 a 29.9, sobrepeso  2=30.0 a 34.9, obesidad grado I  3=35 a 39.9, obesidad grado II  4=&gt;40 obesidad grado III o mórbida</p>
<p>Comorbilidad</p>	<p>Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo, generalmente relacionadas</p>	<p>Presencia o ausencia de patologías agregadas en las pacientes en estudio al momento de la evaluación de 1T</p>	<p>Cualitativa Nominal politómica</p>	<p>Edad materna de riesgo, diabetes, hipertensión arterial, lupus eritematoso sistémico, síndrome anticuerpos anti fosfolípidos, etc.</p>

## **Técnicas y procedimientos a emplear**

La investigación se realizó en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” en pacientes con alto riesgo de preeclampsia tras la evaluación de primer trimestre, cursando con embarazo único y con ingesta antes de las 16 semanas de gestación de ácido acetilsalicílico. La información se obtuvo a partir de los expedientes clínicos del 01 de enero 2018 al 31 de diciembre 2021.

Posterior a la aprobación del protocolo por comités institucionales se seleccionarán a las pacientes que cumplan con los criterios de selección del expediente clínico se registrarán las siguientes variables: edad materna, edad gestacional, índice de pulsatilidad, comorbilidad materna, hipertensión gestacional, preeclampsia, índice de masa corporal. Los datos mencionados se capturaron en una base de datos en Microsoft Excel para su posterior interpretación.

Tras la obtención de los resultados y la revisión de los mismos por el departamento de investigación y enseñanza del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, se procede a la integración definitiva del estudio y a su presentación final.

## **Procesamiento y análisis estadístico**

La base de datos se generó en el programa Microsoft Excel ® con ayuda de una plantilla de recolección de datos, la cual es codificada para los propósitos del estudio. Se empleó el programa SPSS Statistics v.25 para el análisis estadístico.

Se aplicó el test Kolmogorov-Smirnov para la evaluación de la distribución de la población y se reportaron como medidas de tendencia central con media y desviación estándar. Las variables categóricas se describen con frecuencia y porcentajes.

Para variables con distribución normal, se analizaron las diferencias con la prueba t de Student para muestras pareadas, para otras distribuciones el análisis se realizó con la prueba de Rangos con Signo de Wilcoxon; las variables cualitativas se



analizaron con  $X^2$  de Pearson. La significancia se consideró con p menor a 0.05.

### **Aspectos éticos**

El investigador garantizó que este estudio tuvo apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brindó mayor protección a los sujetos del estudio.

2. De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este proyecto estuvo considerado como **investigación sin riesgo** ya que únicamente se consultaron registros del expediente clínico y electrónico.

3. Los procedimientos de este estudio se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud y se llevó a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:

a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.

b. Este protocolo fue sometido a evaluación y aprobado por el Comité Local de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del “Centro Médico Nacional 20 de noviembre del ISSSTE”.

c. Debido a que para el desarrollo de este proyecto únicamente se consultaron registros del expediente clínico y electrónico, y no se registraron datos confidenciales que permitan la identificación de las participantes, no se requirió carta de consentimiento informado.

d. Este protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.

e. Este protocolo guardó la confidencialidad de las personas.

4. Se respetó cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont.

### **Consentimiento informado**

No aplica.

### **Conflicto de intereses**

Los investigadores involucrados declaran que no existe conflicto de intereses.

### **Consideraciones de bioseguridad**

El estudio se ajusta a la **norma oficial mexicana NOM-012-SSA 3-2012** donde se indica que el estudio es sin riesgo, puesto que sólo se evaluó información documental.

### **Recursos**

- Registros de embarazos únicos del servicio de medicina materno fetal.
- Archivo del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.
- Expediente electrónico: Sistema Integral de Administración Hospitalaria (SIAH)

### **Recursos humanos**

Dr. Ricardo Andrés Solís García, médico adscrito al servicio de medicina materno fetal del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

Dr. Antonio Rodríguez Quintero, médico residente de la subespecialidad de medicina materno fetal del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

### **Recursos materiales**

-Hojas de papel.

-Pluma.

-Lápiz.

-Computadora.

-Impresora.

### Recursos financieros

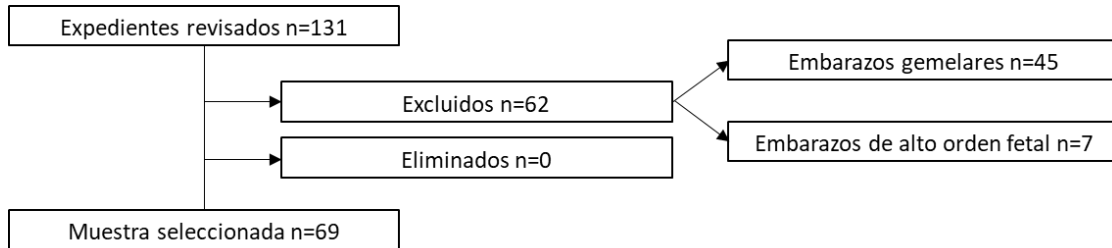
- No aplica

### Cronograma

	Abril-mayo, 2023	Junio, 2023	Septiembre, 2024	Diciembre, 2023	Enero- febrero, 2024
Evaluación por comités	X	X			
Recolección de datos		X			
Captura de datos			X		
Análisis de datos				X	
Presentación de informe final					X

## Resultados

**Gráfico 2. Criterios de elección para el estudio.**



En este estudio se revisaron 131 expedientes, de los cuales se excluyeron 62 casos con base en los criterios de exclusión y eliminación; sólo se incluyeron 69 pacientes con base en los criterios de inclusión (gráfico 2), dicha muestra se encuentra reducida debido a que durante el periodo de estudio 2018-2021 se presenta la pandemia por infección por SARS-Cov-2, la cual redujo considerablemente el número de pacientes y, por lo tanto, el volumen muestra. La edad promedio de las pacientes incluidas fue de 37.9 años con una desviación estándar de 5.05, la edad promedio de realización de la evaluación estructural del segundo trimestre fue de 20.5 semanas con una desviación estándar de 1.3, respecto a las medidas antropométricas no se pudo calcular el índice de masa corporal ya que no se cuenta en los reportes de procedimiento de ultrasonido registro de peso y talla materna, las comorbilidades maternas encontradas fueron la infertilidad en el 100% de los casos y la diabetes en el 17.3%. el índice de pulsatilidad mayor al percentil 95 en el primer trimestre se encontró en el 13.0% y en el segundo trimestre en el 11.5% de las pacientes, ninguna paciente debuto con hipertensión gestacional y la preeclampsia se presentó en el 8.6% de los casos.

**Tabla 1. Características maternas**

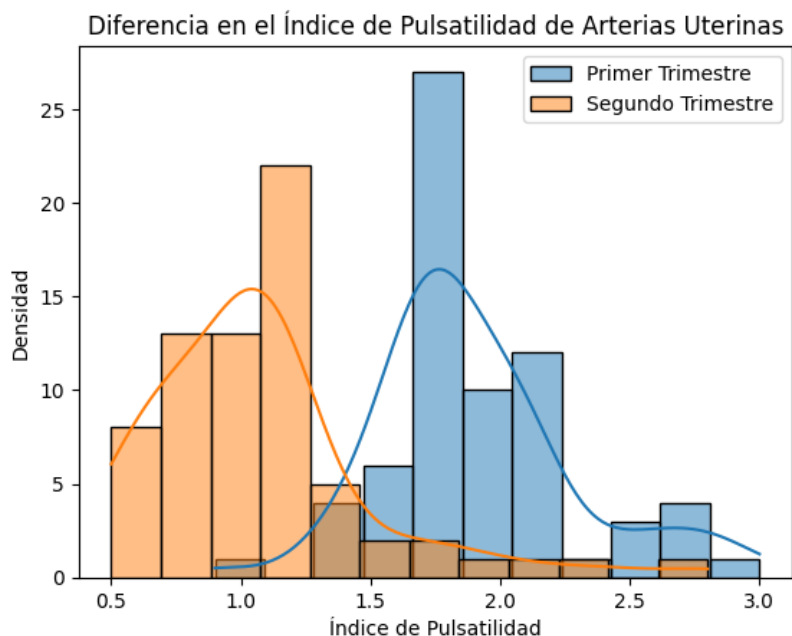
Variable	Media	DE	Frecuencia	
			N=69	%
Edad (años)	<b>37.9</b>	<b>5.05</b>	--	--
Edad gestacional	<b>20.5</b>	<b>1.3</b>	--	--
Comorbilidades				
• Diabetes	--	--	<b>12</b>	<b>17.2%</b>
• Infertilidad	--	--	<b>69</b>	<b>100%</b>
• Hipertensión gestacional	--	--	<b>0</b>	<b>0%</b>
• Edad materna de riesgo	--	--	<b>51</b>	<b>73.9%</b>
UT PI 1T >p95	--	--	<b>9</b>	<b>13.00%</b>
UT PI 2T >p95	--	--	<b>8</b>	<b>11.50%</b>
Hipertensión gestacional	--	--	<b>0</b>	<b>0.00%</b>
Preeclampsia	--	--	<b>6</b>	<b>8.60%</b>
Restricción en el crecimiento fetal	--	--	<b>13</b>	<b>18.3%</b>
Parto pretérmino	--	--	<b>12</b>	<b>17.3%</b>

Abreviaturas: IMC (índice de masa corporal), DE (desviación estándar), UT PI (índice de pulsatilidad medio de arterias uterinas), 1T (primer trimestre), 2T (segundo trimestre). No se reportó IMC ya que no hay registros en el reporte de ultrasonido del segundo trimestre.

Para resolver el objetivo general del estudio y analizar la modificación en el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas (IP UT) en ambos periodos de estudio, en primer lugar; se elaboró un histograma con los IP UT encontrando mayor frecuencia de valores menores del índice de pulsatilidad en el segundo trimestre, lo que indicaría una disminución global en el mismo (gráfico 3). Y para corroborarlo, se analizó la distribución de las variables utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov para normalidad, que arrojó un valor de  $p < 0.05$ , que rechaza el supuesto de

normalidad, por lo que se utilizó la prueba no paramétrica de Rangos con Signos de Wilcoxon con hipótesis a una cola donde el índice de pulsatilidad del segundo trimestre es menor que en el primer trimestre y se obtuvo un valor de  $p < 0.01$ , con un tamaño de efecto ( $r$ ) de 0.87 (tabla 3).

**Grafico 3. Histograma de IP UT por periodo de tiempo.**



**Tabla 2. Descriptivos del IP UT y análisis comparativo.**

Descriptivos	1T	2T
	n=69	
Media	1.90289855	1.06086957
Desviación estándar	0.38308769	0.42503197
Mínimo	0.9	0.5
Percentil 25	1.7	0.7
Mediana	1.8	1.1
Percentil 75	2.1	1.1
Máximo	3	2.8

<b>Análisis por prueba de Wilcoxon*</b>	
p <sup>+</sup>	<b>&lt;0.0001</b>
Z	-7.21192
r (tamaño del efecto)	<b>0.86821</b>

\*Prueba de Wilcoxon (Prueba de Rangos con Signo). †Hipótesis a una cola  
H1: T2<T1. 1T: Primer Trimestre, 2T: Segundo Trimestre.

Estos datos nos indican que existe una diferencia estadísticamente significativa, con un amplio tamaño del efecto en los IP UT del primer y segundo trimestre, ya que el tamaño del efecto se considera muy significativo (>0.5).

Se analizó la asociación entre el índice de pulsatilidad de arterias uterinas y el desarrollo de preeclampsia en las pacientes que se sometieron a estudio, encontrando:

**Tabla 3. Asociación entre el índice de pulsatilidad de arterias uterinas y el desarrollo de preeclampsia.**

		<b>Preeclampsia</b>		<b>Valor de p*</b>
		Si	No	
<b>Índice de pulsatilidad</b>	Menor a p95	1	60	p=<0.001
	Mayor a p95	5	3	
Total		6	63	

El índice de pulsatilidad de arterias uterinas mayor al percentil 95 durante la evaluación Doppler del segundo trimestre mostró una asociación estadísticamente significativa, ya que se presentó la preeclampsia en el 62.5% (n=5) de este grupo, mientras que sólo en el 1.6% (n=1) de las pacientes con un índice de pulsatilidad menor al percentil 95 se presentó la enfermedad, p=0.001 (chi cuadrado).

La relación que se establece entre el índice de pulsatilidad de arterias uterinas y el desarrollo de restricción en el crecimiento fetal en las pacientes que se sometieron a nuestro estudio se encontró:

**Tabla 4. Asociación entre el índice de pulsatilidad de arterias uterinas y el desarrollo de restricción en el crecimiento fetal.**

		Restricción en el crecimiento fetal		Total	Valor de p*
		Si	No	Total	
<b>Índice de pulsatilidad</b>	Menor a p95	<b>10</b>	<b>51</b>	61	<b>p=0.151</b>
	% dentro del IP	<b>16.4%</b>	<b>83.6%</b>	100%	
	Mayor a p95	<b>3</b>	<b>5</b>	8	
	% dentro del IP	<b>37.5%</b>	<b>62.5%</b>	100%	
Total		<b>13</b>	<b>56</b>	69	
		18.3%	81.2%	100%	

Abreviaturas: IP (índice de pulsatilidad)

El índice de pulsatilidad de arterias uterinas mayor al percentil 95 durante la evaluación Doppler del segundo trimestre no mostró una asociación estadísticamente significativa en relación a la restricción del crecimiento fetal, presentándose esta patología en el 37.5% (n=13) de este grupo, mientras que sólo en el 16.4% (n=10) de las pacientes con un índice de pulsatilidad menor al percentil 95 se desarrolló esta patología fetal, p=0.151, (chi cuadrado).



**Tabla 5. Asociación entre el índice de pulsatilidad de arterias uterinas y el parto pretérmino.**

		Parto pretérmino		Valor de p*
		Si	No	
<b>Índice de pulsatilidad</b>	Menor a p95	<b>8</b>	<b>53</b>	<b>p=0.010</b>
	Mayor a p95	<b>4</b>	<b>4</b>	
Total		12	57	

El índice de pulsatilidad de arterias uterinas mayor al percentil 95 durante la evaluación Doppler del segundo trimestre mostró una asociación estadísticamente significativa, ya que se presentó parto pretérmino en el 50% (n=4) de este grupo, mientras que en el 13.11% (n=8) de las pacientes con un índice de pulsatilidad menor al percentil 95 se dio el parto antes de la semana 37 de gestación,  $p=0.010$  (chi cuadrado).

## Discusión

La preeclampsia como parte del espectro de los grandes síndromes que complican el embarazo, el parto y el puerperio, es la causa más común de morbilidad y mortalidad materna y perinatal. A través de la evaluación de primer trimestre de las 11+0 a las 13+6 semanas se puede realizar el primer tamizaje para la detección de aquellas mujeres gestantes con riesgo de desarrollar preeclampsia temprana (<34 semanas) y pretérmino (<37 semanas), momento en el cual ha concluido la primera oleada de invasión trofoblástica y ventana ideal para iniciar la terapia profiláctica con ácido acetilsalicílico, previo a la segunda oleada de invasión trofoblástica y como única medida demostrada científicamente para la prevención de preeclampsia al disminuir el estado pro inflamatorio asociada a una placentación anómala, inhibiendo la síntesis de tromboxanos y evitando los eventos trombóticos en la circulación uteroplacentaria. En aquellas pacientes con alto riesgo de preeclampsia en el primer trimestre que se someten a terapia profiláctica y en las que se realiza un recálculo de riesgo clínico en la evaluación estructural del segundo trimestre entre las 18+0 a las 24+0 semanas, podemos determinar de manera indirecta los efectos de la terapia profiláctica y demostrar si existe o no modificación en la capacitancia de las arterias uterinas mediante la evaluación del índice de pulsatilidad.

En este estudio se encontró una disminución significativa del índice de pulsatilidad en el segundo trimestre ( $p < 0.001$ ) con un tamaño del efecto importante ( $r = 0.87$ ), si bien, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la reducción del número de pacientes que estaban arriba del percentil 95, ya que solo una paciente cambió su clasificación (9 en T1 vs 8 en T2).

El uso de ácido acetilsalicílico y la prevención de preeclampsia fue sugerido por el reporte de un caso publicado en 1978, en el cual se describe la mejoría de los resultados perinatales tras la ingesta diaria de ácido acetilsalicílico desde mediados del segundo trimestre cursando su tercera gestación y con antecedente de 2

gestaciones previas gravemente afectada por preeclampsia y restricción en el crecimiento fetal, hito importante en la concepción de los efectos benéficos del uso de este medicamento como parte de la terapia profiláctica para la prevención de preeclampsia<sup>48</sup>.

No es sino hasta el año 2017 con el estudio The Combined Multimarker Screening and Randomized Patient Treatment with Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention (ASPREE), estudio multicéntrico prospectivo doble ciego placebo control en el que se demuestra que aquellas mujeres que han sido identificadas en el grupo de alto riesgo para PE temprana, la ingesta de ácido acetilsalicílico de 150 mg/día desde las 11-14 semanas hasta la semana 36 de gestación, se reduce la incidencia de PE temprana a la mitad en comparación con lo observado en el grupo placebo<sup>11</sup>.

Cabe resaltar la importancia en relación a las comorbilidades de las pacientes, ya que con base en los resultados de las variables se observó que aquellos embarazos logrados mediante técnicas de reproducción asistida - fertilización in vitro -, en las que no se discrimina entre infertilidad primaria o secundaria o por factor materno o paterno; en el 100% de los casos se encontraron con alto riesgo de preeclampsia incluso con un índice de pulsatilidad medio de arterias uterinas menores al percentil 95, lo que nos indica que la gestación lograda por fertilización in vitro es per se un factor de riesgo para un alto riesgo de preeclampsia y de preeclampsia.

El índice de pulsatilidad de arterias uterinas mayor al percentil 95 durante la evaluación Doppler del segundo trimestre y el desarrollo de preeclampsia mostró una asociación estadísticamente significativa ( $p=0.001$ ).

Cabe mencionar que no se encontró una asociación estadísticamente significativa en relación al desarrollo de restricción en el crecimiento fetal y el índice de pulsatilidad de arterias uterina mayor al percentil 95 ( $p=0.151$ ), por lo que se deberán de realizar estudios derivados de este estudio que permitan establecer las causas de la presentación de esta patología en este grupo de pacientes. Aunque si

se encontró una asociación estadísticamente significativa en relación al parto pretérmino y la alteración en el índice de pulsatilidad de arterias uterinas en el segundo trimestre ( $p=0.010$ ).

GP Guy et.al. (2021) realizaron un estudio en una unidad de tercer nivel en Londres de enero del 2017 a marzo del 2019, empleando el logaritmo de la Fetal Medicine Foundation para la determinación del riesgo de preeclampsia temprana; donde observaron una reducción del 89% de presentar preeclampsia temprana tras la evaluación de primer trimestre y la administración de ácido acetilsalicílico, similar a nuestro estudio donde la reducción fue del 91.3%.<sup>45</sup>

Dagmar Wertaschnigg et.al. (2019) concluyen que al realizar el tamizaje para preeclampsia en el segundo trimestre empleando factores maternos, índice de pulsatilidad medio de arterias uterinas, tensión arterial médica y factor de crecimiento placentario entre las 19+0 y las 24+0 semanas tiene un valor predictivo superior a la evaluación de primer trimestre, con una predicción del 99% para preeclampsia temprana, 85% para preeclampsia pretérmino y 46% para preeclampsia a término con una tasa de falsos positivos del 10%.<sup>46</sup>

Robert S. Bujold et.al. (2018) tras realizar revisiones sistemáticas y meta análisis de las publicaciones realizadas y las guías establecidas por los distintos organismos especializados en el estudio de la preeclampsia y su prevención con el uso de ácido acetilsalicílico concluyen que la administración de la terapia profiláctica antes de la semana 16 de gestación y en dosis mayores a 100 mg/día reducen el riesgo de preeclampsia temprana hasta en un 70%.

En el presente estudio se expone la modificación del índice de pulsatilidad de arterias uterinas tras la administración ya estandarizada de ácido acetilsalicílico en pacientes con alto riesgo de preeclampsia en el primer trimestre y al no contar con un fármaco alternativo en nuestro centro médico o en alguna otra unidad de atención

de embarazos de alto riesgo a nivel nacional, regional o internacional no fue posible comparar el fármaco mencionado con otros medicamentos, ya que no sería ético un grupo control con placebo o terapia alternativa. Por lo tanto, no se logró el objetivo central de este estudio, dado que no es posible identificar el tamaño del efecto de la terapia profiláctica con ácido acetilsalicílico en nuestra población y sólo se pudo cuantificar la diferencia en el índice de pulsatilidad de la población en estudio en los periodos comprendidos.

Este estudio presenta limitaciones en relación a que no se puede sustituir el ácido acetilsalicílico con otro fármaco disponible en nuestro centro médico y tampoco se cuenta en la literatura con evidencia científica que permita dar otra terapia profiláctica para la prevención de preeclampsia en pacientes con alto riesgo. Además, de que no se cuenta con una población control que permita determinar la modificación en el índice de pulsatilidad de arterias uterinas, ya que no sería ético ni justificable el realizar intervenciones que pongan en riesgo al binomio materno fetal. Aunado a estas limitaciones, existen otras intervenciones en estudio que no requieren de terapia farmacológica; sino modificaciones en la dieta y la rutina de las pacientes que permitan disminuir el estrés materno y mejorar en lo posible el resultado perinatal; tales intervenciones son la dieta mediterránea y mindfulness.

Los hallazgos en relación a la modificación del índice de pulsatilidad de arterias uterinas y la administración de ácido acetilsalicílico en nuestro estudio corrobora la indicación de estandarización en el manejo de las pacientes con alto riesgo de preeclampsia en el primer trimestre con ácido acetilsalicílico para disminuir la incidencia de preeclampsia, observando una disminución clínica y estadística significativa del índice de pulsatilidad de arterias uterinas con un amplio tamaño del efecto. Por lo tanto, se demostró que el índice de pulsatilidad de arterias uterinas puede modificarse por la terapia profiláctica farmacológica iniciada antes de las 16 semanas de gestación.

## Conclusión

Se observó una modificación significativa del índice de pulsatilidad de arterias uterinas en pacientes con alto riesgo de preeclampsia en el primer trimestre y que recibieron ácido acetilsalicílico ( $p$  menor a 0.0001). En el análisis de distribución de variables se encontró una disminución global significativa en el índice de pulsatilidad del segundo trimestre ( $p < 0.05$ ) y a las pruebas no paramétricas se encontró que el índice de pulsatilidad en el segundo trimestre es menor que en primer trimestre con un valor de  $p$  menor a 0.01 y un tamaño del efecto clínica y estadísticamente significativo  $r = 0.87$ . Por lo tanto, se demuestra que sin incluir otros factores que puedan modificar la pulsatilidad de los vasos uterinos, el ácido acetilsalicílico si modifica el índice de pulsatilidad de arterias uterinas, aunque este resultado se encuentra con limitaciones al no contar con un grupo control con el cual comparar el efecto del medicamento.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el índice de pulsatilidad de arterias uterinas mayor al percentil 95 en pacientes con alto riesgo de preeclampsia y el desarrollo de la misma, que se traduce en una falta de respuesta a la terapia profiláctica instaurada antes de la semana 16 de gestación con ácido acetilsalicílico. Es en este subgrupo donde el control prenatal estricto, el empleo de marcadores bioquímicos y el automonitoreo de cifras tensionales son las herramientas más eficaces para mejorar el pronóstico materno y dependiendo de la edad gestacional del feto. Los hallazgos de este estudio deberán de ser comparados con el tamizaje del tercer trimestre entre las semanas 30+0 a 34+0 de gestación en estudios posteriores con el fin de determinar la asociación de las alteraciones en el índice de pulsatilidad en el segundo trimestre y el recálculo de riesgo clínico en el tercer trimestre; para determinar el comportamiento hemodinámico de la circulación uteroplacentaria, dar seguimiento a los resultados perinatales y sus repercusiones en el binomio.

## Referencias bibliográficas

1. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV, et al. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2023;9(1):8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-023-00417-6>
2. Irving RJ, Belton NR, Elton RA, Walker BR. Adult cardiovascular risk factors in premature babies. *Lancet* [Internet]. 2000;355(9221):2135–6. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02384-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02384-9)
3. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* [Internet]. 2008;359(3):262–73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0706475>
4. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019;221(5):437–56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.05.044>
5. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2011;204(3):193–201. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.009>
6. 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.
7. Pedroso MA, Palmer KR, Hodges RJ, Costa F da S, Rolnik DL. Doppler de la arteria uterina en la detección de preeclampsia y restricción del crecimiento fetal. *Rev Bras Ginecol Obstet* [Internet]. 2018;40(5):287–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1660777>
8. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O’Gorman N, Delgado JL, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;52(2):186–95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.19112>

9. Litwinska M, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19–24 weeks' gestation: Second-trimester screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;52(3):365–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.19099>
10. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2022;226(2S):S1108–19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.045>
11. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(7):613–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1704559>
12. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: A systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2017;10(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497>
13. Breetveld NM, Ghossein-Doha C, van Neer J, Sengers MJJM, Geerts L, van Kuijk SMJ, et al. Decreased endothelial function and increased subclinical heart failure in women several years after pre-eclampsia: FMD and HF after PE. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;52(2):196–204. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.17534>
14. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* [Internet]. 2009;53(6):944–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.130765>
15. Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ* [Internet]. 2013;347(v0715):f6564. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f6564>
16. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* [Internet]. 2007;369(9575):1791–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/s0140->



6736(07)60712-0

17. Crandon AJ, Isherwood DM. Effect of aspirin on incidence of pre-eclampsia. *Lancet* [Internet]. 1979;313(8130):1356. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(79\)91996-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(79)91996-2)
18. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2010;116(2 Pt 1):402–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e9322a>
19. Roberge S, Nicolaidis KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis: Aspirin for the prevention of perinatal death. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2013;41(5):491–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.12421>
20. Roberge S, Nicolaidis K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017;216(2):110-120.e6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.076>
21. Garrido-Gómez T, Castillo-Marco N, Cordero T, Simón C. Decidualization resistance in the origin of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2022;226(2S):S886–94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.039>
22. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2007;335(7627):974. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39335.385301.BE>
23. Bokslag A, Teunissen PW, Franssen C, van Kesteren F, Kamp O, Ganzevoort W, et al. Effect of early-onset preeclampsia on cardiovascular risk in the fifth decade of life. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017;216(5):523.e1-523.e7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.015>
24. Ackerman CM, Platner MH, Spatz ES, Illuzzi JL, Xu X, Campbell KH, et al.

Severe cardiovascular morbidity in women with hypertensive diseases during delivery hospitalization. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019;220(6):582.e1-582.e11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.010>

25. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2013;170(1):1–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.05.005>

26. Del embarazo DELASENHI. Detección, Diagnóstico y Tratamiento [Internet]. Cenetec-difusion.com. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/IMSS-058-08/ER.pdf>

27. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PFA. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* [Internet]. 2006;367(9516):1066–74. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68397-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68397-9)

28. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* [Internet]. 2014;2(6):e323-33. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X)

29. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP, et al. Preeclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG* [Internet]. 2014;121 Suppl 1:14–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12629>

30. Costantine MM, West H, Wisner KL, Caritis S, Clark S, Venkataramanan R, et al. A randomized pilot clinical trial of pravastatin versus placebo in pregnant patients at high risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021;225(6):666.e1-666.e15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2021.05.018>

31. Francesc Figueras, Eduard Gratacós, Ma. Dolores Gómez-Roig, Josep María Martínez Crespo, Montse Palacio. Preeclampsia y síndrome de Hellp. Actualización en Medicina Materno Fetal. Contenido teórico del curso intensivo en

medicina materno fetal 2021. Hospital Clinic y Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona: Fetal I + D EDUCATION; 2021.

32. Viguiouk E, Park AL, Berger H, Geary MP, Ray JG. Low rates of aspirin use for the prevention of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet]. 2017;39(9):722–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2017.04.040>

33. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016;214(1):103.e1-103.e12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.034>

34. Ferreira Luqueño Sandra Paola. Efecto del ácido acetilsalicílico en pacientes con índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas mayor a percentil 95 en el segundo trimestre. 2017

35. Parry S, Sciscione A, Haas DM, Grobman WA, Iams JD, Mercer BM, et al. Role of early second-trimester uterine artery Doppler screening to predict small-for-gestational-age babies in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017;217(5):594.e1-594.e10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.06.013>

36. Wadhvani P, Saha PK, Kalra JK, Gainer S, Sundaram V. A study to compare maternal and perinatal outcome in early vs. late onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Sci* [Internet]. 2020;63(3):270–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5468/ogs.2020.63.3.270>

37. Pereira MM, Torrado J, Sosa C, Zócalo Y, Bia D. Role of arterial impairment in preeclampsia: should the paradigm shift? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2021;320(5):H2011–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.01005.2020>

38. Nardoza LMM, Caetano ACR, Zamarian ACP, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VMG, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2017;295(5):1061–77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-017-4341-9>

39. Takahashi M, Makino S, Oguma K, Imai H, Takamizu A, Koizumi A, et al.

Fetal growth restriction as the initial finding of preeclampsia is a clinical predictor of maternal and neonatal prognoses: a single-center retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2021;21(1):678. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-021-04152-2>

40. Wójtowicz A, Zembala-Szczerba M, Babczyk D, Kołodziejczyk-Pietruszka M, Lewaczyńska O, Huras H. Early- and late-onset preeclampsia: A comprehensive cohort study of laboratory and clinical findings according to the new ISHHP criteria. *Int J Hypertens* [Internet]. 2019;2019:4108271. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2019/4108271>

41. Madazli R, Yuksel MA, Imamoglu M, Tuten A, Oncul M, Aydin B, et al. Comparison of clinical and perinatal outcomes in early- and late-onset preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2014;290(1):53–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-014-3176-x>

42. Egbor M, Ansari T, Morris N, Green CJ, Sibbons PD. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction. *BJOG* [Internet]. 2006;113(5):580–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00882.x>

43. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet* [Internet]. 1994 [citado el 22 de marzo de 2023];343(8898):619–29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7906809/>

44. Roberge S, Villa P, Nicolaidis K, Giguère Y, Vainio M, Bakthi A, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* [Internet]. 2012;31(3):141–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/00033666>

45. Guy GP, Leslie K, Diaz Gomez D, Forenc K, Buck E, Khalil A, et al. Implementation of routine first trimester combined screening for pre-eclampsia: a clinical effectiveness study. *BJOG* [Internet]. 2021;128(2):149–56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.16361>

46. Wertaschnigg D, Reddy M, Mol BWJ, Rolnik DL, da Silva Costa F.

Prenatal screening for pre-eclampsia: Frequently asked questions. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2019;59(4):477–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ajo.12982>

47. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;218(3):287-293.e1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.561>

48. Goodlin RC, Haesslein HO, Fleming J. Aspirin for the treatment of recurrent toxæmia. *Lancet* [Internet]. 1978;312(8079):51. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)91367-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(78)91367-3)



GOBIERNO DE  
MÉXICO



NUEVO  
ISSSTE

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
DIRECCIÓN  
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA  
DIVISIÓN DE POSGRADO  
SERVICIOS ESCOLARES

**DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y NO PLAGIO**

**TESIS PARA TITULACION**

La vulneración de los derechos de autor es un delito contra la propiedad de intelectual catalogado como plagio, el cual puede tener graves consecuencias, como la anulación de la matrícula y la anulación del título. y, por consiguiente, puede ser sancionada.

La adopción de ideas ajenas vertidas en un texto y presentarlas en uno propio se califica como plagio o robo de propiedad intelectual, el cual puede ser por copiar directamente, por hacer una traducción y no indicarla como tal o tomar una idea ajena sin indicar su bibliografía, lo cual va en contra del código de honor de la ciencia

Bajo protesta de decir verdad los firmantes al calce de este documento deberán lo siguiente:

1. Se realizó revisión de la bibliografía publicada en la literatura nacional e internacional, seleccionando la considerada apropiada para respaldar el conocimiento científico en el que se basa la tesis titulada Modificación del índice de positividad de antígenos orales por un inhibidor cox-2 en embarazos con alto riesgo de pre-eclampsia y esta bibliografía fue citada apropiadamente en el texto.
2. Los hallazgos de la investigación fueron contrastados con la información científica publicada, la cual fue debidamente citada en el texto.
3. Para la divulgación de la información científica, nos conduciremos en todo momento protegiendo los derechos de autor, en términos de los artículos 1, 18 y 19 y demás disposiciones aplicables a la ley federal de derechos de autor, así como de su reglamento.

Nombre y firma autógrafa del tutor Solis García Ricardo Andrés

Nombre y firma autógrafa del Médico Residente tesista Antonio Rodríguez Cisneros

Nombre y firma autógrafa del Jefe de Servicio Fernando Escobedo Aguilar

Fecha de entrega de tesis 31 / Enero / 2024

El llenado de este documento deberá ser realizado a mano por las personas que lo firman



Av. Félix Cuevas No 540, Col. Del Valle. C.P. 03229,  
Alcaldía Benito Juárez Ciudad de México CDMX



2023  
Francisco  
VILLA