



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina
Unidad de Posgrado
Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

**Resultados perinatales adversos en gestantes
preeclámpticas a término con flujometría Doppler
anormal. Instituto Nacional Materno Perinatal. Año
2006**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Gineco - Obstetricia

AUTOR

Mario ZÁRATE GIRAO

Lima, Perú

2007



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Zárate M. Resultados perinatales adversos en gestantes preeclámpticas a término con flujometría Doppler anormal. Instituto Nacional Materno Perinatal. Año 2006 [Trabajo de investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2007.

ÍNDICE

Resumen		Pág. 3
CAPÍTULO I	Introducción	Pág. 4
CAPÍTULO II	Objetivos	Pág. 12
CAPÍTULO III	Material y métodos	Pág. 13
CAPÍTULO IV	Resultados	Pág. 17
CAPÍTULO V	Discusión	Pág. 23
CAPÍTULO VI	Conclusiones	Pág. 30
CAPÍTULO VII	Referencias bibliográficas	Pág. 31

Resumen

El objetivo del estudio fue determinar los principales resultados perinatales adversos en gestantes preeclámpticas a término con flujometría *Doppler* anormal. En el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima – Perú se realizó un estudio observacional, retrospectivo y transversal comparando 124 gestantes preeclámpticas a término con flujometría *Doppler* anormal e igual número de gestantes preeclámpticas a término con flujometría normal. El análisis estadístico se realizó con el programa *SPSS* 14.0. El 100% de gestantes preeclámpticas con flujometría *Doppler* anormal presentó resultados perinatales adversos. Los resultados perinatales adversos independientes y significativos en fetos a término con restricción del crecimiento intrauterino y flujometría *Doppler* anormal fueron: monitoreo electrónico fetal patológico (**OR** 3,71; 95% IC 2,21 – 7,18), sufrimiento fetal agudo (**OR** 3,53; 95% IC 1,76 – 6,56), parto por cesárea (**OR** 3,38; 95% IC 1,77 – 6,12), asfixia perinatal (**OR** 4,81; 95% IC 1,92 – 9,60), síndrome de distrés respiratorio (**OR** 3,96; 95% IC 1,83 – 6,75) y hospitalización en UCI neonatal (**OR** 3,41; 95% IC 1,91 – 6,33). Se concluyó que en gestantes preeclámpticas a término la flujometría *Doppler* anormal se asoció a un incremento en el riesgo de resultados perinatales adversos.

Palabras Clave: Preeclampsia, resultado perinatal, flujometría *Doppler*.

Capítulo I

Introducción

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo multisistémico, único de la especie humana y complica al 5 – 8% de todos los embarazos^{1,2}. A pesar de los avances de la Obstetricia moderna, es una causa importante de mortalidad materna (15 – 20% en países desarrollados), morbilidad a corto y largo plazo, muertes perinatales, parto pretérmino y restricción del crecimiento intrauterino³⁻⁶.

Los eventos claves fundamentan un modelo causal o patogénico de placentación superficial conducida por una mala adaptación inmune, con posteriores concentraciones de factores de crecimiento angiogénicos reducidas y un incremento de trofoblasto en la circulación materna que resulta en una respuesta inflamatoria materna (principalmente hipertensiva)⁷⁻¹¹. El fenotipo final, la preeclampsia, luego es modulada por las condiciones cardiovasculares o metabólicas preexistentes^{3,12}. Comúnmente, las mujeres en riesgo se identifican en base a factores de riesgo clínico y epidemiológico, pero sus criterios diagnósticos aún no son claros y no cuenta con biomarcadores³.

La preeclampsia es un síndrome específico del embarazo en el que existe hipoperfusión tisular secundaria a vasoespasmo y activación endotelial^{5,7}. Se cree que es un trastorno endotelial resultado de una perfusión placentaria deficiente que libera factores que lesionan el endotelio por activar la cascada de coagulación o aumentar la sensibilidad endotelial a agentes presores¹³. Recientes avances en su fisiopatología sugieren que la placenta juega un papel fundamental^{11,12}. La invasión vascular del trofoblasto y la disfunción endotelial serían dos características importantes^{3,14} que conducirían a un incremento de la resistencia vascular periférica y disminución de la perfusión útero placentaria¹⁵, que resulta en una incidencia incrementada de hipoxia fetal y restricción

del crecimiento fetal¹⁶, lo que hipotéticamente, afectaría la supervivencia fetal¹⁷. En respuesta a la hipoxia, el feto usa un mecanismo compensatorio para redistribuir el gasto cardiaco y el suplemento de sangre al cerebro para mantener el aporte de oxígeno a los órganos vitales¹⁷.

El manejo óptimo de la preeclampsia permanece incierto y el ultrasonido ha jugado un rol importante en su diagnóstico y manejo¹⁸. La introducción de la flujometría *Doppler* en la medicina perinatal ha permitido una mejor comprensión de la fisiología fetal, la hemodinamia fetoplacentaria y sus variantes fisiológicas, investigación clínica y manejo clínico de la preeclampsia¹⁹.

La flujometría *Doppler* se ha convertido en una herramienta clínica aceptada para la vigilancia del bienestar fetal en gestaciones complicadas con preeclampsia, demostrando que puede predecir confiablemente resultados perinatales adversos^{20,21}. En la década pasada, el ultrasonido *Doppler* permitió conocer los patrones de resistencia en diferentes vasos fetales y momentos cuando se deteriora la condición fetal. Actualmente, la flujometría *Doppler* permite reconocer los cambios patológicos generados en el feto ante diferentes tipos de lesión y actuar de forma oportuna, demostrado claramente que reduce los índices de morbilidad y mortalidad neonatal cuando se usa conjuntamente a otras pruebas de bienestar fetal²¹⁻²⁵.

La preeclampsia se define de acuerdo a los criterios del *Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy*⁴²⁶ como un incremento de la presión arterial de por lo menos 140/90 mmHg después de la semana 20 de gestación y la presencia de proteinuria (excreción ≥ 300 mg/24 horas o $\geq 1+$ por tira reactiva). Esto requiere de 2 registros de la presión arterial

sistólica ≥ 140 mmHg y/o la diastólica ≥ 90 mmHg, con un intervalo de 4 horas en mujeres previamente normotensas.

La preeclampsia es una causa importante de morbimortalidad materna y fetal⁴. Su incidencia depende de la población estudiada y de las definiciones utilizadas^{6,12,27}, es la principal causa de muerte materna en el mundo^{2,12}, registrando al menos 15% de las muertes relacionadas con el embarazo^{7,13}. En el Perú, los trastornos hipertensivos se han reportado en el 4,8 - 7,3 % de gestantes que acuden a hospitales nacionales; y la mortalidad por preeclampsia representa el 15,8% del total de muertes maternas²⁸. Asimismo, en el país, la mortalidad perinatal en hijos de madres con preeclampsia leve y severa fue del 1 % y 7%; respectivamente²⁸.

Los resultados maternos y perinatales en la preeclampsia dependen de una o más de las siguientes condiciones: edad gestacional al inicio de la enfermedad, severidad, calidad del manejo y presencia o ausencia de trastornos médicos preexistentes^{1,3}. En general, los resultados maternos y perinatales son frecuentemente favorables en mujeres con preeclampsia leve desarrollada después de las 36 semanas de gestación. Contrariamente, la morbimortalidad materna y perinatal se incrementa en mujeres que desarrollan el trastorno antes de las 33 semanas de gestación, en aquellas con condiciones médicas preexistentes o en aquellas procedentes de países en vías de desarrollo^{3,8}.

El feto obtiene el oxígeno a partir de la placenta y a través de la vena umbilical. Este volumen de oxígeno debe ser distribuido de manera óptima a los órganos que requieren mayor aporte como son el corazón y el cerebro. Para lograr esto, el feto cuenta con cuatro *shunts* fisiológicos (*ductus* venoso, foramen oval, *ductus* arterioso y arteria umbilical) que permiten que la sangre con una concentración más alta de oxígeno llegue rápidamente a su destino y que, a nivel placentario se dé un intercambio adecuado de

nutrientes y fluidos²⁹. Inicialmente, la sangre altamente oxigenada ingresa al feto por la vena umbilical, de allí, el torrente sanguíneo toma dos rutas: la vena hepática izquierda (que lleva los nutrientes al hígado) o el *ductus* venoso (que se une a la vena cava inferior). El *ductus* venoso es una estructura vascular muy pequeña (aproximadamente 2 mm a las 12 semanas de gestación) que por tener un calibre menor al de la vena umbilical actúa como un acelerador de flujo o *jet* (similar a lo que sucede al ocluir parcialmente el orificio de una manguera). La sangre altamente oxigenada ingresa a una mayor velocidad a la vena cava y así evita mezclarse con la sangre poco oxigenada que normalmente transporta este vaso³⁰; de la misma manera, esa mayor velocidad del flujo sanguíneo facilita su paso de la aurícula derecha a la izquierda por el foramen oval. De esta forma, sangre con alto contenido de oxígeno llega de manera expedita al ventrículo izquierdo y a través de la aorta es transportada al corazón (arterias coronarias) y cerebro (tronco braquiocefálico). Sin embargo, no toda la sangre procedente del *ductus* venoso toma esta ruta. Parte de ese volumen pasa de la aurícula derecha al ventrículo derecho y de allí es eyectado por la arteria pulmonar. Para obviar la circulación pulmonar, poco funcional en el feto, existe un tercer *shunt*; el *ductus* arterioso, que une la arteria pulmonar con la aorta descendente y facilitando que la sangre sea rápidamente distribuida al resto de la economía corporal. Finalmente, la sangre poco oxigenada es llevada a la placenta a través de la arteria umbilical para que allí se genere un intercambio gaseoso y nutricio. A medida que avanza la gestación, la circulación fetal se parece más a la adulta, de esta manera la circulación pulmonar se vuelve funcional y contribuye, cada vez en mayor proporción, al llenado del ventrículo izquierdo³¹.

La ecografía *Doppler* es una técnica no invasiva mediante la cual se estudia el movimiento de la sangre (usualmente en un vaso sanguíneo) detectando los cambios en

la frecuencia del sonido reflejado. El *American College of Obstetricians and Gynecologists* recomienda el estudio *Doppler* umbilical, asociado a otras pruebas de vigilancia fetal, para determinar el bienestar fetal en pacientes con restricción del crecimiento intrauterino y preeclampsia. Por el contrario, su utilización en poblaciones de riesgo menor aún no ha reportado un beneficio significativo³².

La arteria uterina es un ente dinámico durante todo el embarazo. Este vaso en estadios iniciales de la gestación presenta un patrón de bajo flujo y alta resistencia, asociado a presencia de incisura prediastólica en la valoración *Doppler*³³. Alrededor de la octava a novena semana de gestación se da la primera ola de invasión trofoblástica que genera cambios iniciales en la vasculatura placentaria. Luego, alrededor de la semana 15-16 de embarazo se da la segunda ola, que genera la pérdida de la capa muscular vascular de las arterias espirales llevando a un cambio profundo en los patrones de flujo de la arteria uterina, convirtiéndola en un vaso de baja resistencia con altos volúmenes diastólicos (aumenta hasta 10 veces su flujo basal) y con pérdida de la incisura protodiastólica^{34,35}.

Los índices utilizados para valorar la arteria uterina son la relación sístole/diástole (S/D), el índice de pulsatilidad (IP) y el índice de resistencia (IR)¹⁹. De todos ellos, los que tiene mayor uso y aplicabilidad son: la relación S/D con valor $< 2,6$, IR $< 0,58$ e IP $< 1,45$ ³⁶. Esto se explica porque a medida que aumentan los flujos, las resistencias caen. Hasta hace poco tiempo se daba mayor valor al IP obtenido de la arteria correspondiente al lado placentario, sin embargo, en la actualidad se toma un promedio de los resultados de ambas arterias y ese es el reportado.

La arteria umbilical es el reflejo de la circulación placentaria y como tal presenta patrones de flujo similares a la arteria uterina y contrarios a la arteria cerebral media. Normalmente, la arteria umbilical presenta una morfología de alto flujo y baja

impedancia; no obstante, ante la presencia de obstrucción vascular a nivel placentario, estos patrones presentan cambios patológicos³⁴. Sin embargo, es importante considerar factores técnicos que pueden afectar los resultados obtenidos. En la actualidad se recomienda que el asa de cordón estudiada se encuentre en una posición lo más vertical posible y cercana a la inserción placentaria para lograr resultados suficientemente confiables. Los índices a valorar en la arteria umbilical son los mismos descritos para la arteria uterina: IR, IP y relación S/D y también en este caso el de mayor importancia es el IP. Los hallazgos anormales para la arteria umbilical son un IP, un IR y una relación S/D altos³⁷.

Al contrario de lo descrito para la arteria uterina y la umbilical, el patrón de flujo normal en la arteria cerebral media (ACM) es de alta resistencia y bajos volúmenes diastólicos, de allí se deduce entonces que en caso de alteración los índices son anormalmente bajos. La arteria cerebral media es rama directa de la carótida interna y ofrece el mayor aporte sanguíneo al tejido encefálico. Es el vaso en el que empiezan los fenómenos de redistribución del flujo sanguíneo (*brain-sparing effect*)³³. La adaptación fetal a la hipoxemia incluye redistribución del flujo sanguíneo para asegurar el funcionamiento y desarrollo de órganos vitales (cerebro, corazón, suprarrenales y placenta), disminución del aporte sanguíneo en médula ósea, músculo, pulmones, tracto gastrointestinal y riñones^{9,14,17}; y disminución de los índices de impedancia en la arteria cerebral media. La implicancia en el pronóstico neurológico de esta condición es aún incierta, pero la vasodilatación cerebral debe interpretarse como una confirmación de que el feto está siendo capaz de adaptarse a la hipoxemia^{4,5,9}.

El estudio ultrasonográfico *Doppler* de la arteria uterina se ha utilizado como prueba de tamizaje y predicción de severidad para patologías derivadas de insuficiencia

placentaria, dentro de las que encuentran: trastornos hipertensivos, restricción de crecimiento intrauterino, resultado perinatal adverso y muerte fetal³⁴. El momento ideal para realizar el examen es entre las 20 - 26 semanas en gestantes de bajo riesgo, mientras que en aquellas de alto riesgo el examen se puede hacerse desde la semana 18. Si el resultado es reportado como normal, se puede ofrecer un grado de tranquilidad importante acerca de la posibilidad de presentar insuficiencia placentaria; sin embargo, si el examen resulta anormal se debe recomendar realizar una segunda evaluación entre las 24 – 26 semanas, momento para el cual tienen que haberse generado los cambios de aumento del flujo diastólico, pérdida de la incisura e IP bajo³⁴. Si una paciente no ha presentado los cambios descritos a las 26 semanas, es muy poco probable que su situación cambie posteriormente, por tanto debe ser catalogada como paciente de alto riesgo y amerita vigilancia estricta a las 28, 32 y 36 semanas de embarazo.

La principal ventaja de la prueba consiste en su alta especificidad (>90%), mientras que su mayor inconveniente es su baja sensibilidad (aproximadamente 60 - 70%), lo que quiere decir que las pacientes con pruebas normales tienen pocas posibilidades de desarrollar insuficiencia placentaria, mientras que aquellas con pruebas anormales tienen un 60% de posibilidades de desarrollar la enfermedad¹⁹.

Los embarazos con estudio *Doppler* anormal de las arterias uterinas en el segundo trimestre están asociados con un incremento de 6 veces en la tasa de preeclampsia³⁸.

El sustrato histológico placentario para el aumento de los índices de impedancia de la circulación umbilical, es la disminución en el número de vasos de pequeño calibre en las vellosidades terciarias, cambios obliterativos y esclerosis en los vasos de pequeño calibre que poseen pared muscular³⁸. En general, estos cambios preceden a la situación de hipoxia/acidosis fetal, siendo necesario una obliteración teórica de aproximadamente

50 - 60% en el calibre del vaso para obtener un aumento significativo del índice de pulsatilidad de la arteria umbilical⁴, considerándose en forma práctica, como una onda anormal aquella cuyo IP es mayor del *p*95 para el rango de referencia, lo que se asocia con hipoxia/acidosis *in útero* y mayor riesgo de morbimortalidad perinatal⁷.

El flujo ausente (AFD) o reverso (FDR) en la arteria umbilical, puede ser un hallazgo fisiológico durante las primeras etapas del embarazo, pero durante la segunda mitad de la gestación constituye el hallazgo más ominoso del estudio *Doppler* obstétrico. Su incidencia en la población general es extremadamente baja, se observa en el 34% de pacientes con alto riesgo obstétrico^{3,14} y se asocia con un incremento en el 36% de la mortalidad perinatal en presencia de restricción de crecimiento intrauterino, trastornos hipertensivos del embarazo, anomalías fetales estructurales y alteraciones del cariotipo fetal. Su evolución natural es hacia el sufrimiento fetal y la muerte intrauterina con períodos de latencia variables de 1 - 26 días³⁹.

El estudio *Doppler* umbilical aplicado como *screening* en poblaciones de bajo riesgo no produce ningún impacto en el resultado perinatal⁴⁰; mientras en embarazos de alto riesgo, esencialmente preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino, muestra una disminución significativa de la mortalidad perinatal, además de una reducción significativa del número de hospitalizaciones antenatales, partos inducidos y cesáreas de urgencia por sufrimiento fetal agudo^{28,41}.

Capítulo II

Objetivos

Objetivo General

- Determinar los principales resultados perinatales adversos en gestantes preeclámpticas a término con flujometría *Doppler* anormal en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima – Perú durante el período comprendido entre el 1º de enero y el 31 de diciembre del 2006.

Objetivos específicos

- Identificar los principales resultados perinatales adversos en gestantes preeclámpticas a término.
- Determinar el riesgo de presentar muerte intrauterina súbita, monitoreo electrónico fetal patológico, sufrimiento fetal agudo, parto por cesárea, asfixia perinatal, bajo peso al nacer, síndrome de *distrés* respiratorio, hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal y muerte neonatal en gestantes preeclámpticas a término con flujometría *Doppler* anormal.
- Determinar la existencia de asociación entre los resultados perinatales adversos en estudio y la presencia de flujometría *Doppler* anormal en gestantes preeclámpticas a término.

Capítulo III

Material y métodos

En el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima – Perú se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y comparativo. Se comparó los resultados perinatales de 124 gestantes preeclámpticas a término con flujometría *Doppler* anormal con los de 124 gestantes preeclámpticas a término con flujometría *Doppler* normal.

Se consideró preeclampsia al registro de la presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o la diastólica ≥ 90 mmHg en dos oportunidades, con un intervalo de 4 horas en mujeres previamente normotensas, con presencia de proteinuria (excreción ≥ 300 mg/24 horas o $\geq 1+$ por tira reactiva).

La flujometría *Doppler* anormal se definió como el informe de la Unidad de Medicina Fetal documentado en la historia clínica concluyente como centralización de flujos (disminución del índice de resistencia de la arteria cerebral media), redistribución de flujos (cociente entre el índice de resistencia de la arteria cerebral media / arteria umbilical < 1) o inversión de flujos (flujo ausente o reverso en arteria umbilical al final de la diástole), considerando como límites los percentiles 5^{to} y 95^{vo}.

Se consideró resultado perinatal adverso a la presencia de alguna de las siguientes condiciones: muerte intrauterina súbita, monitoreo electrónico fetal patológico, sufrimiento fetal agudo, parto por cesárea, asfixia perinatal, síndrome de *disstres* respiratorio, hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal y muerte neonatal.

Se definió como muerte intrauterina súbita al óbito fetal ocurrido sin causa probable en ausencia de complicaciones maternas y como sufrimiento fetal agudo a la presencia de líquido amniótico meconial grumoso espeso y/o un monitoreo electrónico fetal

patológico y/o un *ph* de sangre venosa de cordón umbilical $\leq 7,20$; documentado en la historia clínica.

El monitoreo electrónico fetal se consideró patológico cuando la frecuencia cardiaca basal por debajo de 100 o encima de 180 latidos por minuto, persistencia de la variabilidad de menos de 5 latidos por minuto por más de 40 minutos, desaceleraciones variables severas o desaceleraciones tempranas repetitivas severas, desaceleraciones prolongadas, desaceleraciones tardías o patrón sinusoidal.

Se definió como asfixia perinatal a la puntuación de Apgar < 7 a los 5 minutos, documentado en la historia clínica.

El síndrome de *distress* respiratorio se basó en el diagnóstico documentado en la historia clínica, por tratarse de un estudio retrospectivo.

Se definió paridad como la clasificación de la madre según el número de partos anteriores a la gestación actual: nulípara (0 hijos), multípara (2 - 5 hijos) y gran multípara (≥ 6).

Se incluyó en el estudio a las gestantes con diagnóstico de preeclampsia entre las 37 - 42 semanas que realizaron su control prenatal en el Instituto Nacional Materno Perinatal entre el 1º de enero y el 31 de diciembre del 2006, y que como parte del protocolo de manejo de la institución se les realizó una evaluación ultrasonográfica con flujometría *Doppler* en la Unidad de Medicina Fetal del instituto y dieron a luz dentro de los 7 días de realizada la evaluación ecográfica. La edad gestacional se basó en la fecha de última menstruación si esta era conocida y confiable. De lo contrario, se utilizó la edad gestacional extrapolada de la ecografía más precoz. Se requirió que la gestación sea única y viable (feto vivo y sin malformaciones congénitas detectadas por ecografía) y que la historia clínica este accesible y con la información requerida completa.

La muestra se calculó utilizando el programa estadístico STATS™. Para ello se consideró que según la Unidad de Procesamiento de Datos de la Oficina de Estadística e Informática del Instituto Nacional Materno Perinatal el año 2005, un total de 1142 gestantes fueron diagnosticadas como preeclámpticas, registrando una frecuencia del 6,3%. El nivel de confianza deseado fue del 95% y se consideró como máximo error aceptable 5%. El tamaño de la muestra calculada fue de 248 gestantes preeclámpticas a término, de las cuales 124 tenían flujometría *Doppler* anormal e igual número flujometría *Doppler* anormal.

La determinación de pacientes se realizó por muestreo no probabilístico (identificación de casos consecutivos no apareados).

Se excluyó a las gestantes preeclámpticas, con diagnóstico confirmado de enfermedad renal crónica, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad cardíaca crónica, Diabetes mellitus y/o enfermedades autoinmunes; a aquellas con edad gestacional menor de 37 o mayor de 42 semanas, con diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas, con embarazo no viable (feto muerto o con malformaciones) o múltiple, y aquellas con historia clínica no disponible y/o con información requerida incompleta

La hipótesis planteada fue que las gestantes preeclámpticas a término con flujometría *Doppler* anormal en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima – Perú durante el período comprendido entre el 1º de enero y el 31 de diciembre del 2006 tienen mayor riesgo de presentar resultados perinatales adversos.

Los datos fueron recolectados de fuente primaria (historias clínicas maternas y perinatales e informes de flujometría *Doppler*) por el propio investigador y se registraron en una base elaborada en la hoja de cálculo del programa SPSS 14.00 tomando en cuenta todas las variables e indicadores.

Se verificó en la fotografía que la valoración *Doppler* de la arteria umbilical (AU) se haya realizado en un asa de cordón libre y que la medición de la flujometría *Doppler* de la arteria cerebral media (ACM) se haya realizado en el plano del diámetro biparietal en un segmento del vaso cercano al menos 1 cm de la arteria carótida interna o del polígono de *Willis*. Todas las mediciones se realizaron con transductores de 5-MHz (*General Electric Co. Modelo Logic 400, Taiwán, Japón*). Los índices incluyeron el índice de resistencia (IR) y el índice de pulsatilidad (IP), los que fueron calculados por la máquina del promedio de 3 ondas uniformes consecutivas.

El análisis descriptivo y analítico se realizó con el apoyo de los paquetes estadísticos *EPIINFO* y *SPSS versión 14.00*.

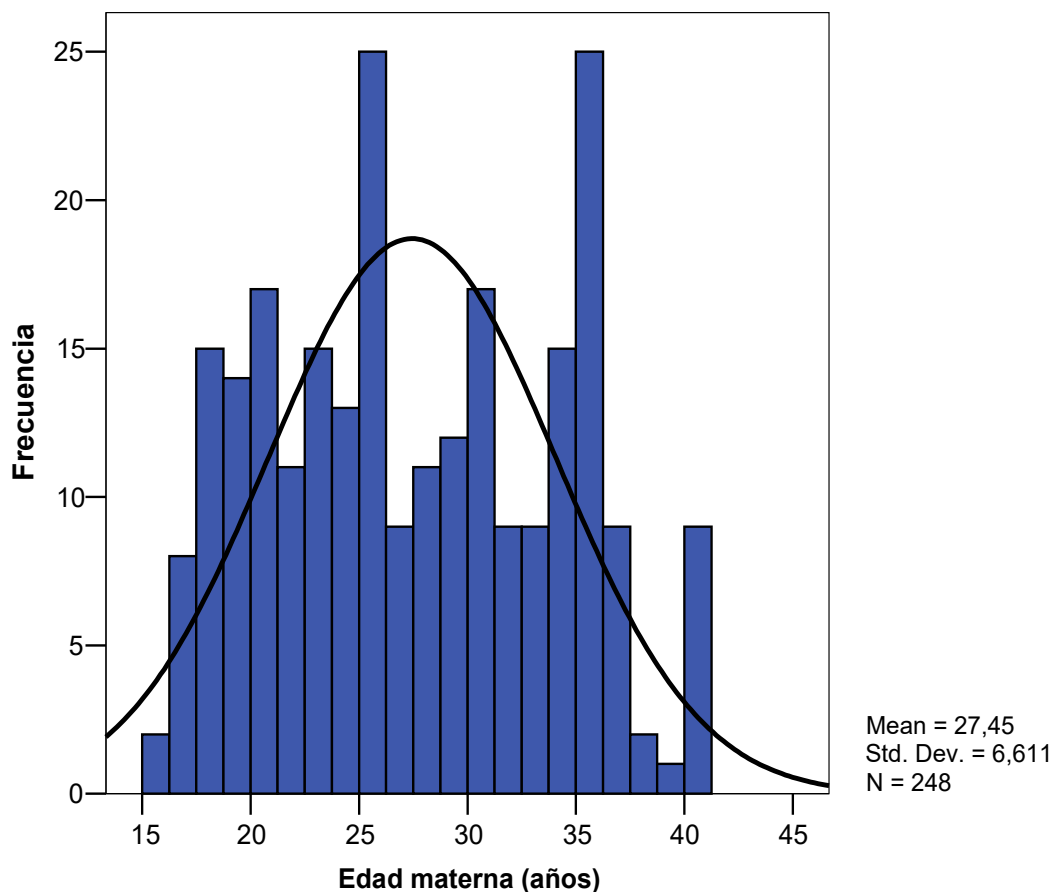
En el análisis descriptivo para la edad materna, edad gestacional y peso al nacer se determinó medidas de tendencia central (media) y medidas de dispersión (desviación estándar), mientras que para las variables cualitativas: muerte intrauterina súbita, monitoreo electrónico fetal patológico, sufrimiento fetal agudo, parto por cesárea, asfixia perinatal, síndrome de *distress* respiratorio, hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal y muerte neonatal se determinó frecuencias y porcentajes. En el análisis inferencial se determinó el grado de asociación de los resultados perinatales adversos en gestantes preeclámpticas con flujometría *Doppler* anormal sobre la base del cálculo del *Odds ratio*. Se analizó si estos tenían significación estadística mediante el cálculo del intervalo de confianza (IC) al 95%. Un valor $P \leq 0.05$ se consideró significativo. Las variables categóricas fueron comparadas con la prueba del Chi cuadrado y las continuas con la *Prueba t de student*. Aquellas variables estadísticamente significativas en el análisis univariado fueron objeto de un análisis de regresión logística múltiple.

Capítulo IV

Resultados

En el servicio de Medicina Fetal del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima - Perú, entre el 01 de enero y el 31 de diciembre del 2006, se estudió 248 gestantes preeclámpticas a término, de las cuales 124 tenían flujometría *Doppler* anormal e igual número flujometría *Doppler* anormal.

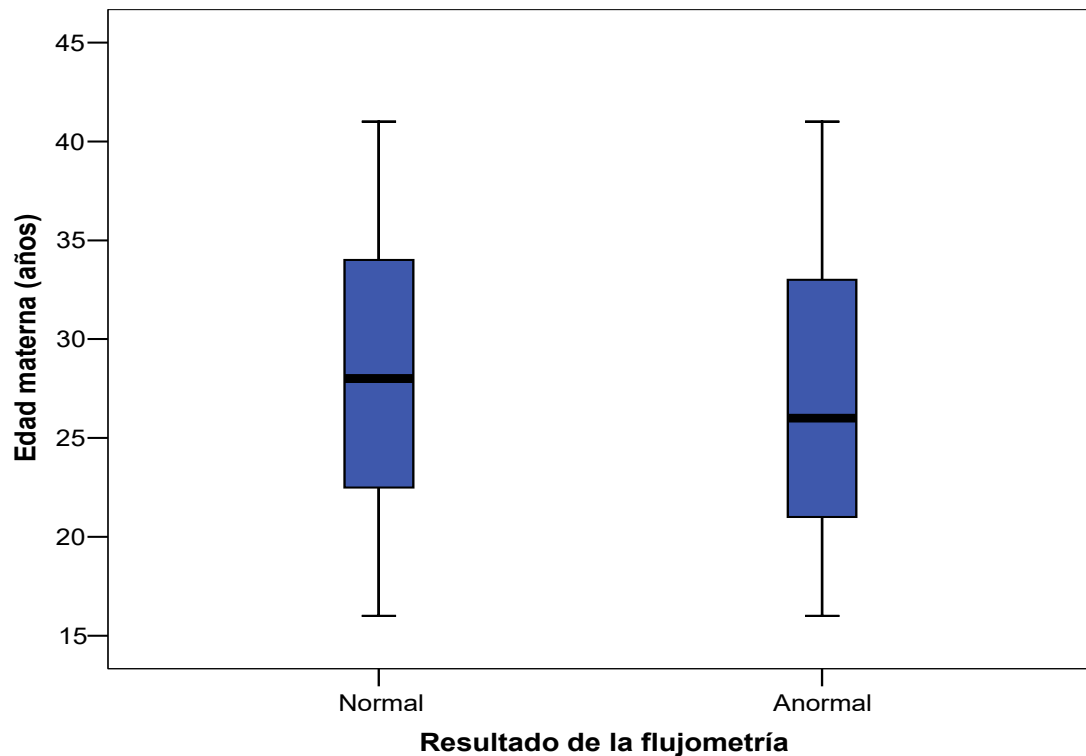
La edad del total de la población en estudio tuvo una distribución normal y varió entre los 16 y 41 años, con una media de 27,5 +/- 5,5 años (figura 1).



Fuente: Instituto Nacional Materno Perinatal

Figura 1. Distribución de gestantes preeclámpticas a término según edad según. Año 2005

Para las gestantes preeclámpticas a término con flujometría *Doppler* normal y anormal, la edad promedio fue 27,9 +/- 6,7 y 26,9 +/- 6,6 años; respectivamente ($P = 0.26$), lo que demuestra que no existió diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de pacientes (figura 2).

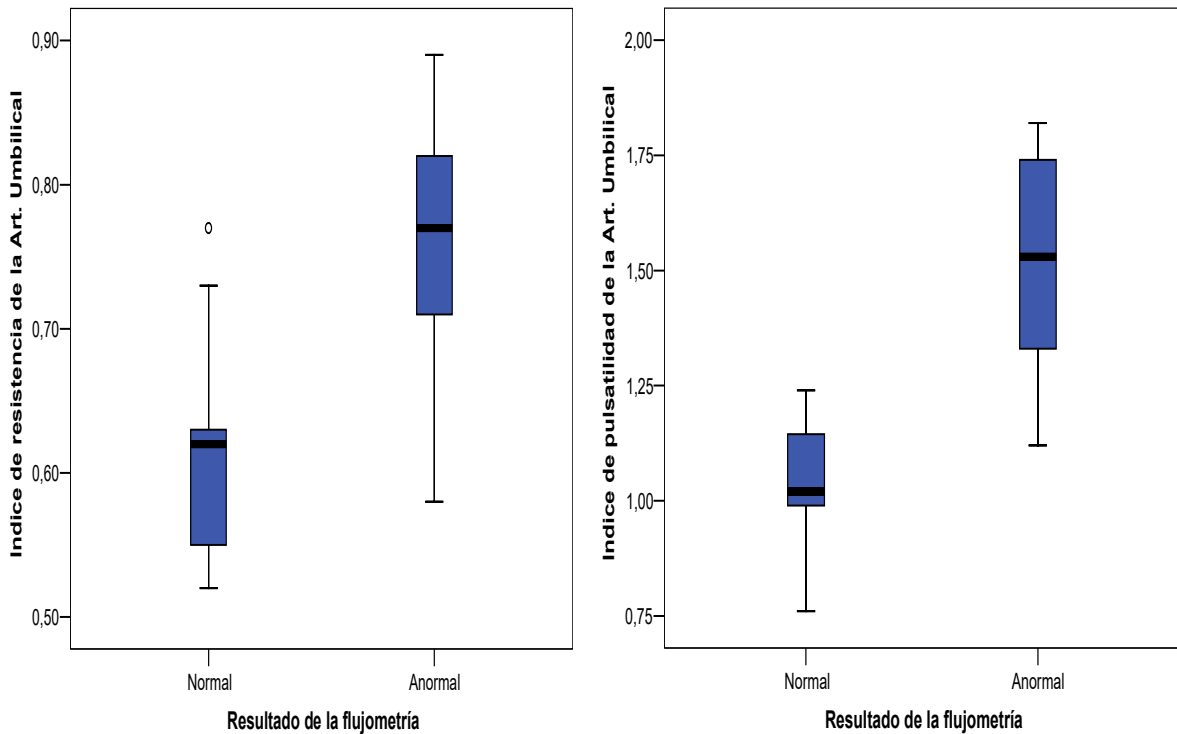


Fuente: Instituto Nacional Materno Perinatal

Figura 1. Gráfico de Cajas para la edad según resultado de la flujometría Doppler en gestantes preeclámpticas a término. Año 2005

La paridad de las gestantes preeclámpticas a término no mostró diferencias significativas en sus categorías entre los grupos con flujometría Doppler normal y anormal. La edad gestacional varió entre las 37 – 41 semanas, con una media de 38,4 +/- 1,3 semanas y no mostró diferencias para los grupos con flujometría Doppler normal y anormal (38,6 +/- 1,6 semanas versus 38,1 +/- 0,6 semanas; $P = 0,82$).

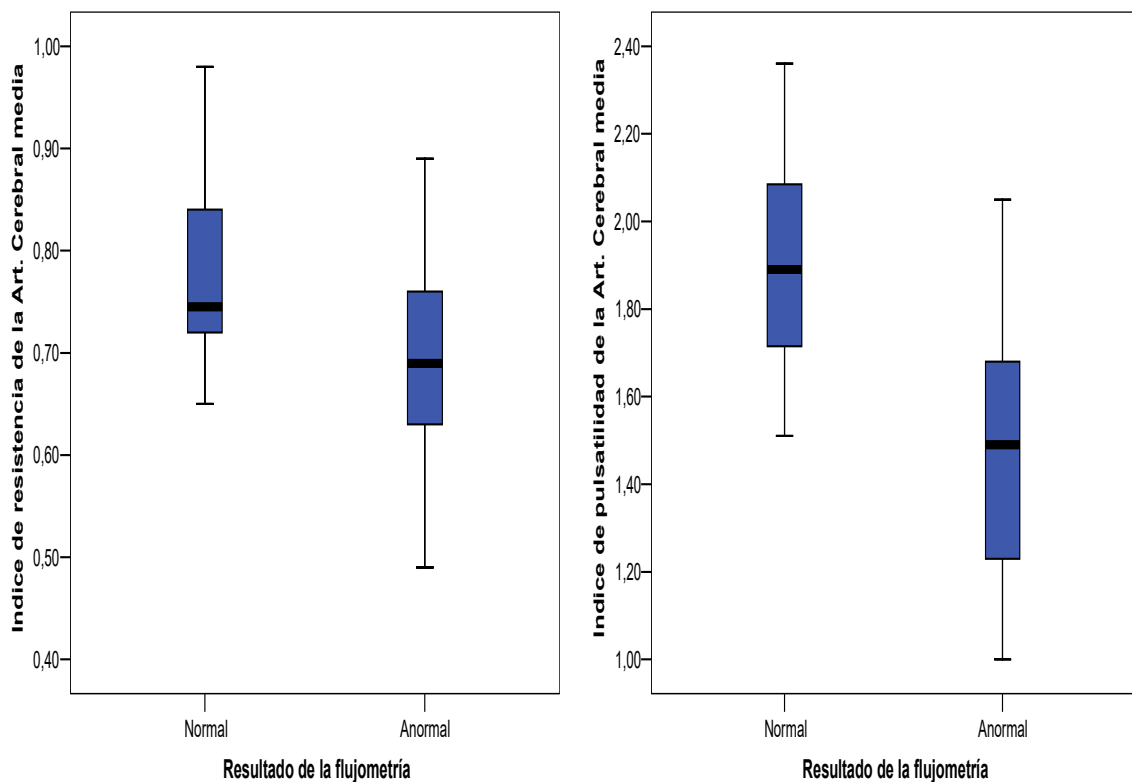
En gestantes preeclámpticas a término, la media de los índices de resistencia ($0,62 \pm 0,06$ versus $0,77 \pm 0,07$; $P < 0,0001$) y de pulsatilidad ($1,04 \pm 0,10$ versus $1,51 \pm 0,21$; $P < 0,0001$) de la arteria umbilical mostró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con flujometría Doppler normal y anormal (figura 3).



Fuente: Instituto Nacional Materno Perinatal

Figura 3. Gráfico de Cajas para los índices de resistencia y pulsatilidad de la arteria umbilical en gestantes preeclámpticas a término según resultado de la flujometría Doppler. Año 2005

La arteria cerebral media también mostró diferencia estadísticamente significativa entre el promedio de los índices de resistencia ($0,79 \pm 0,08$ versus $0,68 \pm 0,11$; $P < 0,0001$) y de pulsatilidad ($1,89 \pm 0,23$ versus $1,48 \pm 0,30$; $P < 0,001$) de los grupos con flujometría Doppler normal y anormal (figura 4).



Fuente: Instituto Nacional Materno Perinatal

Figura 4. Gráfico de Cajas para los índices de resistencia y pulsatilidad de la arteria cerebral media en gestantes preeclámpticas a término según resultado de la flujometría Doppler. Año 2005

Los diferentes resultados perinatales adversos en fetos a término con restricción del crecimiento intrauterino se analizan en la tabla 1.

En gestantes preeclámpticas a término con flujometría Doppler anormal se encontró mayor riesgo de presentar resultados perinatales adversos, monitoreo electrónico fetal patológico, sufrimiento fetal agudo, parto por cesárea, asfixia perinatal, síndrome de distress respiratorio y hospitalización en UCI neonatal y muerte neonatal.

No existieron diferencias en el riesgo de bajo peso al nacer en gestantes preeclámpticas a término con flujometría Doppler anormal y aquellas con flujometría normal.

No se registró ningún caso de muerte intrauterina súbita ni de muerte neonatal.

Tabla 1. Resultados perinatales adversos en gestantes preeclámpticas a término según resultado de la flujometría Doppler. Año 2005

Resultado perinatal adverso	Resultado Doppler		Valor <i>P</i>
	Normal	Anormal	
Resultado perinatal adverso (%)	11,7 (15 / 124)	100,0 (124 / 124)	< 0,001 (**)
Monitoreo electrónico fetal patológico (%)	0,0 (0 / 124)	16,4 (21 / 124)	< 0,001 (**)
Sufrimiento fetal agudo (%)	8,8 (11 / 124)	42,7 (53 / 124)	< 0,001 (**)
Parto por cesárea (%)	12,1 (15 / 124)	100,0 (124 / 124)	< 0,001 (**)
Asfixia perinatal (%)	0,0 (0 / 124)	26,6 (33 / 124)	< 0,001 (**)
Síndrome de distress respiratorio (%)	3,2 (4 / 124)	41,1 (51 / 124)	< 0,001 (**)
Hospitalización en UCI neonatal (%)	4,8 (6 / 124)	37,1 (46 / 124)	< 0,001 (**)
Bajo peso al nacer (%)	3,2 (4 / 124)	8,1 (10 / 124)	0,09 (NS)

(*) Estadísticamente significativo con un valor *P* < 0, 05.

(**) Estadísticamente significativo con un valor *P* < 0, 001.

(NS) Estadísticamente no significativo.

Fuente: Instituto Nacional Materno Perinatal

El análisis multivariado demostró que los resultados perinatales adversos independientes y significativos en gestantes preeclámpticas a término con flujometría Doppler anormal fueron: monitoreo electrónico fetal patológico (**OR** 3,71; 95% IC 2,21 – 7,18), sufrimiento fetal agudo (**OR** 3,53; 95% IC 1,76 – 6,56), parto por cesárea (**OR** 3,38; 95% IC 1,77 – 6,12), asfixia perinatal (**OR** 4,81; 95% IC 1,92 – 9,60), síndrome de distrés respiratorio (**OR** 3,96; 95% IC 1,83 – 6,75) y hospitalización en UCI neonatal (**OR** 3,41; 95% IC 1,91 – 6,33). Ver tabla 2.

Tabla 2. Análisis de regresión logística múltiple de resultados perinatales adversos en gestantes preeclámpticas a término según resultado de la flujometría Doppler. Año 2005

Resultados adversos	Odds ratio	IC al 95%	Valor P multivariado
Monitoreo electrónico fetal patológico	3,71	2,21 - 7,18	< 0,001 **
Sufrimiento fetal agudo	3,53	1,76 - 6,56	< 0,001 **
Parto por cesárea	3,38	1,77 - 6,12	< 0,001 **
Asfixia perinatal	4,81	1,92 - 9,60	< 0,001 **
Síndrome de distrés respiratorio	3,96	1,83 - 6,75	< 0,001 **
Hospitalización en UCI neonatal	3,41	1,91- 6,33	< 0,001 **

(*) Estadísticamente significativo con un valor $P < 0, 05$.

(**) Estadísticamente significativo con un valor $P < 0, 001$.

(NS) Estadísticamente no significativo.

Fuente: Instituto Nacional Materno Perinatal

Capítulo V

Discusión

Los trastornos hipertensivos del embarazo y en particular la preeclampsia, a pesar de los notables avances en la Medicina, constituyen un serio problema y uno de los mayores desafíos de la Obstetricia moderna; siendo en la actualidad una de las principales causas de morbilidad y mortalidad perinatal, que obliga a tomar medidas rápidas y adecuadas para prevenirla y manejarla apropiadamente a fin de disminuir sus posibles secuelas; aunque su manejo ha sido mas bien empírico y la única forma de tratamiento efectivo sigue siendo la interrupción prematura, electiva o de urgencia, del embarazo.

Desde hace 100 años que se conoce que la preeclampsia es una condición placentaria, siendo la placenta el elemento fundamental para su aparición. Sin embargo, solamente entre 5 – 10% de las mujeres la presentan. Por lo tanto, una reducción relativa del flujo útero-placentaria, secundaria frecuentemente a una alteración de la placentación, es lo que conduce al desarrollo de esta patología. Se ha visto que en la preeclampsia existen similares alteraciones histopatológicas en el sitio de implantación placentario. Brosens *et al*⁴², estudiando biopsias del sitio de inserción placentaria llegaron a la conclusión de que en más del 80% había un déficit del fenómeno de invasión fisiológica del trofoblasto extravellositario en las arterias espiraladas maternas. Este hallazgo fue corroborado por Khong *et al*⁴³ quienes encontraron que en el 100% de las mujeres con preeclampsia existía ausencia de las modificaciones fisiológicas de las arterias espiraladas.

Aunque la aplicación del efecto *Doppler* era algo bien conocido en otros campos de la ciencia, fue en 1957, cuando el japonés Satomura⁴⁴ propuso el estudio de la hemodinamia mediante el uso del efecto *Doppler*. De la misma manera, se conocía el

uso del efecto Doppler en el terreno obstétrico, especialmente en la detección del latido cardíaco fetal. Sin embargo, recién en 1977, Fitzgerald y Drumm⁴⁵ reportaron por primera vez el uso de la ecografía Doppler para investigar el patrón de formas de onda en la arteria umbilical durante el embarazo. Así, las pruebas iniciales con *Doppler* continuo permitieron evaluar el sistema arterial umbilical orientándose al lado materno de la circulación útero-placentaria y demostraron que la forma de onda habitual de la circulación fetoplacentaria tenía un patrón compatible con un sistema de baja resistencia, exhibiendo un flujo sanguíneo hacia delante durante todo el ciclo cardíaco⁴⁶. La velocimetría Doppler de la arteria uterina fue reportada por primera vez por Campbell *et al*⁴⁷ en 1983, quienes compararon embarazos con flujometría *Doppler* de la arteria uterina normal y anormal; asociándose estos últimos resultados con trastornos hipertensivos del embarazo, restricción del crecimiento fetal y parto pretérmino. La interpretación de estos cambios anormales se basó en la existencia de incremento de la impedancia al flujo sanguíneo por una inadecuada modificación de las arterias espirales, ya que la invasión del citotrofoblasto es incompleta debido a que no cambia su fenotipo de proliferativo a invasivo y los vasos arteriales conservan su alta resistencia hasta el final del embarazo; siendo ésta una de las teorías que explican la etiología de la preeclampsia⁴⁸⁻⁵⁰. Así, el estudio de la flujometría *Doppler* de la arteria uterina cobró enorme importancia en el despistaje de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino a las 20 semanas de edad gestacional en poblaciones de riesgo^{13,28,48-51}.

No hubo diferencias epidemiológicas respecto a paridad, edad materna y edad gestacional de las pacientes con flujometría *Doppler* normal y anormal. Esto se explicaría porque se trabajó con una población homogénea ya que todas eran preeclámpticas.

Varios estudios han demostrado una asociación significativa entre índices *Doppler* anormales y complicaciones obstétricas, y diferentes técnicas ultrasonográficas *Doppler* han sido usadas para seguir y manejar dichas complicaciones^{16,17}. La correlación entre índices *Doppler* anormales de vasos fetales y resultados perinatales adversos, preeclampsia o restricción de crecimiento intrauterino ha sido demostrada por diferentes investigadores^{16,17,52}. Una onda *Doppler* anormal de la arteria umbilical es un predictor fuerte e independiente de resultado perinatal adverso en gestantes preeclámpticas⁵³. Se ha sugerido en algunos estudios que los índices *Doppler* están asociados con resultados perinatales adversos^{54,55}, mientras otros autores han propuesto que el cociente cerebral – umbilical es un mejor predictor de resultados perinatales adversos o de restricción de crecimiento intrauterino que los valores *Doppler* de cada vaso en forma individual en gestantes preeclámpticas^{17,52}.

Las ondas *Doppler* de las arterias uterinas y umbilicales son una medición indirecta de la insuficiente función uteroplacentaria^{38,56}. Por ello, el *American College of Obstetricians and Gynecologists* recomienda el estudio *Doppler* umbilical, asociado a otras pruebas de vigilancia fetal, para determinar el bienestar fetal en pacientes con restricción del crecimiento intrauterino y preeclampsia².

El sustrato histológico placentario para el aumento de los índices de impedancia de la circulación umbilical, es una disminución en el número de vasos de pequeño calibre en las vellosidades terciarias⁸, cambios obliterativos y esclerosis en dichos vasos. Estas alteraciones preceden a la hipoxia - acidosis fetal, y teóricamente es necesaria una obliteración aproximada del 50% - 60% para obtener un aumento significativo en el índice de pulsatilidad (IP) de la arteria umbilical^{23,31}, considerándose en forma práctica, una onda de velocidad de flujo umbilical anormal cuando su IP es mayor del *p*95 para el

rango de referencia³².

El flujo ausente o reverso en la arteria umbilical, puede ser un hallazgo fisiológico durante las primeras etapas del embarazo. Sin embargo, durante la segunda mitad de la gestación es el hallazgo más ominoso del estudio *Doppler* obstétrico y se le asigna un alto riesgo perinatal, con una incidencia extremadamente baja en la población general y del 1 – 34% en las poblaciones de riesgo²¹.

Existe actualmente una fuerte evidencia que correlaciona índices umbilicales elevados con hipoxia/acidosis *in utero*, así como con mayor morbimortalidad perinatal^{23-25,53}, que incluye: restricción de crecimiento intrauterino, prematuridad, mayor número de inducciones, pérdida del bienestar fetal en el parto y mayor número de cesáreas^{10,21,32-35}.

Ferrazzi *et al*⁵⁷ reportaron que las gestantes normotensas que dieron a luz fetos con restricción de crecimiento intrauterino y tenían flujometría de la arteria uterina anormal, tuvieron mayor probabilidad de tener cambios placentarios isquémicos similares a lo encontrado en gestantes preeclámpticas.

Urviola⁵⁸ en un estudio prospectivo para evaluar la utilidad y capacidad predictiva de la velocimetría *Doppler* de las arterias umbilicales con relación a resultados perinatales adversos en embarazos de alto riesgo, encontró que este método tiene adecuada capacidad predictiva para preeclampsia, restricción de crecimiento intrauterino, cesárea por sufrimiento fetal, estancia prolongada en UCI y academia neonatal, y que la ausencia de flujo diastólico final es un fuerte predictor de muerte perinatal.

Se ha reportado mayor mortalidad perinatal acumulada en presencia de flujo ausente o reverso en la arteria umbilical, la misma que se asocia con restricción de crecimiento intrauterino, trastornos hipertensivos del embarazo, anomalías fetales estructurales y alteraciones del cariotipo fetal^{21,27}.

Ante una limitada reserva de nutrientes intraútero, el feto redistribuye su flujo sanguíneo (*brain-sparing effect*) para asegurar el funcionamiento y desarrollo de órganos vitales (cerebro, corazón, suprarrenales y placenta); con disminución del aporte sanguíneo en médula ósea, músculo, pulmones, tracto gastrointestinal y riñones^{2,11,17}. La adaptación fetal a la hipoxemia incluye redistribución del flujo hacia el cerebro y disminución de los índices de impedancia en la arteria cerebral media. El pronóstico neurológico es aún incierto, pero la vasodilatación cerebral debe interpretarse como una confirmación de que el feto está siendo capaz de adaptarse a la hipoxemia^{1,5,10,21}.

A diferencia de otros autores^{36,37}, no se registró ninguna muerte neonatal. La probable explicación es que el intervalo entre el diagnóstico y el parto fue corto, todos eran fetos a término y no tenían anomalías congénitas. Asimismo, se observó que el 100% de gestantes preeclámpticas con flujometría *Doppler* alterada tenían resultados perinatales adversos, cifra mayor a lo publicado en otras investigaciones^{36,37}.

Los resultados de este estudio demuestran que las gestantes preeclámpticas con flujometría *Doppler* anormal tienen mayor riesgo de monitoreo electrónico fetal patológico, sufrimiento fetal agudo, asfixia perinatal, síndrome de dificultad respiratoria y hospitalización en UCI neonatal. Berkowitz *et al*³⁹ demostró que las gestantes con flujometría *Doppler* anormal tenían riesgo incrementado de bajo peso al nacer, oligohidramnios y admisión a las unidades de cuidados intensivos neonatales.

Otros investigadores^{40,41} han sido reportados resultados similares observando complicaciones como: depresión perinatal ante un trabajo de parto mal tolerado secundaria a una mala adaptación al estrés hipóxico, hipoglucemia, hiperviscosidad y policitemia (secundarias a un aumento de eritropoyetina por estados hipóxicos), aspiración de meconio, hipertensión pulmonar persistente (secundaria al engrosamiento

en la musculatura de la arteria pulmonar tras estados de hipoxia fetal); hipocalcemia, inestabilidad térmica, trombocitopenia, enterocolitis necrotizante, falla renal, y otras complicaciones derivadas de las situaciones previamente descritas.

La preeclampsia requiere de una intervención pronta para evitar complicaciones maternas y fetales posteriores, por lo que la indicación de operación cesárea es frecuente. El 12,5% de las gestantes preeclámpticas con flujometría normal y el 100% de las gestantes preeclámpticas con flujometría Doppler anormal fueron sometidas a cesárea, porcentaje mucho mayor al 34,9% para preeclampsia severa reportado por Hauth *et al*⁵⁹ y al 41,3% para preeclampsia reportado por Moodley *et al*⁶⁰, lo cual sugiere un manejo clínico mucho más agresivo o quizás también una condición clínica mucho más grave que condujo a la decisión de practicar cesárea con el propósito de proteger a la madre y el producto. Un estudio previo refiere una tasa de cesárea de 91% en madres que cursaron con preeclampsia severa y que tuvieron recién nacidos con muy bajo peso al nacer⁶¹. Los autores argumentan que un inicio temprano de la preeclampsia se asocia con un deterioro progresivo de la madre y del recién nacido, lo que justifica un manejo más enérgico con el fin de evitar muertes perinatales. Sin embargo, sería un tema a investigar en la institución, si la indicación de operación cesárea corresponde a la gravedad de las complicaciones maternas o fetales, o si este incremento se debe a otras razones, pues hay una tendencia al incremento en la proporción de operaciones cesárea como una alternativa de resolución obstétrica.

El sufrimiento fetal es una complicación que puede conducir a daño cardiovascular, respiratorio y neurológico o muerte fetal. Se confirmó que los hijos de preeclámpticas con flujometría *Doppler* anormal tuvieron mayor riesgo de presentar sufrimiento fetal, concordando con lo reportado por Heinonen y Saarikoski⁶² en Finlandia para hipoxia

perinatal en embarazos complicados con preeclampsia.

Estudios previos^{63,64} han reportado asfixia perinatal a los cinco minutos, los cuales coinciden con este estudio, donde los hijos de preeclámpticas tuvieron 4,81 veces mayor probabilidad de asfixia perinatal a los cinco minutos, lo que sugiere la relevancia clínica de esta complicación y una intervención médica oportuna en todos los casos, pues ningún neonato falleció. Asimismo, la ausencia de muertes neonatales también podría atribuirse a una adecuada vigilancia y atención del parto y del recién nacido.

Recientemente, Baschat y Weiener⁴¹ han sugerido que el monitoreo antenatal sería innecesario en gestantes preeclámpticas si tienen flujometría *Doppler* de la arteria umbilical y volumen de líquido normales, porque las complicaciones de estos fetos ocurren en el intraparto. Por lo contrario, estos mismos autores han demostrado que las gestantes con flujometría *Doppler* alterada de la arteria umbilical es más probable que tengan mayor riesgo de hipoxemia crónica, por lo que se beneficiarían con un monitoreo prenatal e intraparto intensivos. De allí la importancia de la flujometría *Doppler* que permite identificar la aparición secuencial y temporal de cambios cardiovasculares fetales en la preeclampsia evidenciando el riesgo de compromiso progresivo aún en presencia de pruebas de bienestar normales.

Finalmente, los resultados de este estudio son consistentes con aquellos que señalan que las gestantes preeclámpticas con flujometría *Doppler* anormal tienen mayor riesgo de resultados perinatales adversos. La preeclampsia es una causa importante de muerte materna en el Perú y estos resultados apoyan evidencias de que subyace también como una causa importante de resultado perinatal adverso, por lo que los esfuerzos que se realicen para su detección oportuna mediante la flujometría *Doppler*, no solamente contribuirán a disminuir el riesgo materno, sino también a mejorar el resultado perinatal.

Capítulo VI

Conclusiones

- El 100% de gestantes preeclámpticas a término con flujometría *Doppler* anormal presentó resultados perinatales adversos.
- En gestantes preeclámpticas a término con flujometría *Doppler* anormal, los resultados perinatales adversos más frecuentes fueron: monitoreo electrónico fetal patológico, sufrimiento fetal agudo, parto por cesárea, asfixia perinatal, síndrome de distrés respiratorio y hospitalización en UCI neonatal.
- El riesgo de monitoreo electrónico fetal patológico, sufrimiento fetal agudo, parto por cesárea, asfixia perinatal, síndrome de distrés respiratorio y hospitalización en UCI neonatal fue significativamente mayor en gestantes preeclámpticas a término con flujometría *Doppler* anormal que en aquellas con flujometría *Doppler* normal.
- En gestantes preeclámpticas a término con flujometría *Doppler* anormal el manejo debe procurar el término de la gestación garantizando una vigilancia fetal intensiva.

Capítulo VII

Referencias Bibliográficas

1. Sibai B, Ewell M, Levine R, *et al.* Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. The Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1003 – 10.
2. Farag K, Hassan I, Ledger W. Prediction of Preeclampsia: Can It Be Achieved? *Obstet Gynecol Survey* 2004; 59: 464 – 82.
3. Sibai B, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005 365: 785 – 99.
4. Myers J, Baker P. Hypertensive diseases and eclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 119 – 25.
5. Barrilleaux P, Martin J. Hypertension Therapy During Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45: 22 - 34.
6. Ventura S, Martin J, Curtin S, Mathews T, Park M. Births: Final data for 1998. *National Vital Statistics Reports* 2000; 48: 3. Hyattsville, MD, National Center Health Statistics.
7. Pridjian G, Puschett J. Preeclampsia. Part 1: Clinical and Pathophysiologic Considerations. *Obstet and Gynecol Survey* 2002; 57: 598 - 618.
8. Dekker G, Sibai B. Etiology and pathogenesis of preeclampsia. Current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1359 - 75.
9. Redman Ch, Sacks G, Sargent I. Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 499 – 506.
10. Sibai B. Preeclampsia: An inflammatory syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1061 – 2.

11. Mignini L, Latthe P, Villar J, Kilby M, Carroli G, Khan K. Mapping the Theories of Preeclampsia: The Role of Homocysteine. *Obst Gynecol* 2005, 105: 411 – 25.
12. Solomon C, Seely E. Preeclampsia — Searching for the Cause. *N Engl J Med* 2004; 350: 641 – 2.
13. Wilson M, Goodwin T, Pan V, Ingles S. Molecular epidemiology of preeclampsia. *Obstet Gynecol Survey* 2003; 58: 39 – 66.
14. Peeters L, Sheldon R, Jones Jr, Makowski E, Meschia G. Blood flow to fetal organs as a function of arterial oxygen content.. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 637 – 42.
15. Karr K, Joupplia P, Kuikka J, Luotola H, Toivanen J, Rekonen A. Intervillous blood flow in normal and complicated late pregnancy measured by means of an intravenous Xe method. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1980; 59: 7 – 11.
16. Fairlie F, Moretti M, Walker J, Sibai B. Determinants of perinatal outcome in pregnancy-induced hypertension with absence of umbilical artery end-diastolic frequencies. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164: 1084 – 9.
17. Ozeren M , Dinc H, Ekmen U, Senekayli C, Aydemir V. Umbilical and middle cerebral artery Doppler indices in patients with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 82: 11 – 6.
18. Van Asselt K, Gudmundsson S, Lindqvist P. Uterine and umbilical artery velocimetry in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998. 77 (6): 614 –619.
19. Victoria P. Valoración por ultrasonografía Doppler en medicina materno – fetal. *Rev Col Obstet Ginecol* 2006; 57: 190 - 200.
20. Alfirevic Z, Neilson J. The current status of Doppler sonography in obstetrics. *Cur Opin Obstet Gynecol* 1996; 8: 114 – 18.

21. Divon M. Umbilical artery Doppler velocimetry: clinical utility in high-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174 (Part 1): 10 – 14.
22. Lin S, Schimizu I, Suerhara N, Nakama M, Aono T. Uterine artery Doppler velocimetry in relation to trophoblast migration into the myometrium of the placental bed. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 760 – 5.
23. Campbell S, Pearce J, Hackett G, Cohen-Overbeek T, Hernández C. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 649 – 53.
24. Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of pre-eclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 78 – 83.
25. Thaler I, Weiner Z, Itskovitz J. Systolic or diastolic notch in uterine artery blood flow velocity waveforms in hypertensive pregnant patients: Relationship to outcome. *Obstet Gynecol* 1992; 80 (2): 277 – 82.
26. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National Blood Pressure Report Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1-S22.
27. Broughton F, Roberts J. Hypertension in pregnancy. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 705-24.
28. Sánchez S, Ware-Jáuregui S, Larrabure G, *et al.* Factores de riesgo para preeclampsia en mujeres peruanas. *Ginecol Obstet* 2001; 47: 102 - 11.
29. Nicolaidis K, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: results and estimation of

- the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25: 221 - 6.
30. Kiserud T. Physiology of the fetal circulation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10: 493 - 503.
31. Baschat A. The fetal circulation and essential organs – a new twist to an old tale. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 349 - 54.
32. Roberts J, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension* 2003; 41: 437 - 45.
33. Nicolaides K. Chapter 4. Diagnosis of fetal abnormalities, the 18-23 week scan. Small for gestational age. Tomado de Fetal foundation 2004. Disponible en: <http://www.centrus.com.br/DiplomaFMF/SeriesFMF/11-14weeks/chapter-04/chapter-04-final.htm>.
34. Divon M, Ferber A. Doppler evaluation of the fetus. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45: 1015 - 25.
35. Harman C, Baschat A. Arterial and venous Doppler in IUGR. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46: 931 - 46.
36. Park Y, Cho J, Choi H, Kim T, Lee S, Yu J. Clinical significance of early diastolic notch depth: uterine artery Doppler velocimetry in the third trimester. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1204 - 9.
37. Konje J, Taylor D, Abrams K. Normative values of Doppler velocimetry of five major fetal arteries as determined by color power angiography. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 230 - 7.

38. Divon M, Ferber A. Umbilical artery Doppler Velocimetry: An update. *Semin Perinatol* 2001; 25: 44 – 7.
39. Skjerven R, Wilcox A, Lie R. The Interval Between Pregnancies and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med* 2002; 346: 33 – 8.
40. Sibai B. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 181 – 92.
41. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Practice Bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. No. 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 159 - 67.
42. Brosens I, Robertson W, Dixon H. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1972; 1: 171 – 91.
43. Khong T, De Wolf F, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for gestational age infants. *BJOG* 1986; 93: 1049 – 59.
44. Satomura S. Ultrasonic Doppler method for the inspection of cardiac function. *J Acoust Soc Am* 1957; 29: 1181 – 5.
45. Fitzgerald D, Drumm J. Non – invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: A new method. *Br Med J* 1977; 2: 1450 – 1.
46. Mc Callum W, Olson R, Daigle R, Baken D. Real time analysis of Doppler signals obtained from the fetoplacental circulation. *J Ultrasound Med* 1997; 3: 1361- 64.
47. Campbell S, Griffin D, Pearce J. New Doppler technique for assessing utero-placental blood flow. *Lancet* 1983; 1: 675 - 77.

48. Harrington K, Campbell S, Bewley S, Bower S. Doppler velocimetry studies of the uterine artery in the early prediction of pre-eclampsia and intra-uterine growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 42 (Suppl.): 14 – 20.
49. Steer C, Williams J, Zaidi J, Campbell S, Tan S. Intraobserver, interobserver, interultrasound transducer and intercycle variation of colour Doppler assessment of uterine artery impedance. *Hum Reprod* 1991; 10: 479 – 81.
50. Hofstaetter C, Dubiel M, Gudmundsson S, Marsal K. Uterine artery color Doppler assisted velocimetry and perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 75: 612 – 19.
51. Mignini L, Latthe P, Villar J, Kilby M, Carroli G, Khan K. Mapping the Theories of Preeclampsia: The Role of Homocysteine. *Obst Gynecol* 2005, 105: 411 – 25.
52. Gramellini D, Folli M, Raboni S, Vadora E, Merialdi A. Cerebral – umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 416 – 20.
53. Yoon B, Lee M, Kim S. An abnormal umbilical artery waveform: a strong and independent predictor of adverse perinatal outcome in patients with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 713 – 21.
54. Mari G, Deter RL. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small for gestational age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1262 – 70.
55. Alatas C, Aksoy E, Akarsu C, Yakin K, Bahceci M. Prediction of perinatal outcome by middle cerebral artery Doppler velocimetry. *Arch Gynecol Obstet* 1996; 258: 141– 6.

56. Park Y, Cho J, Choi H, *et al.* Clinical significance of early diastolic notch depth: Uterine artery Doppler velocimetry in the third trimester. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1204 – 9.
57. Ferrazzi E, Bulfamante G, Barbera A, Messopane R, Moneghini L, Pardi G. Uterine Doppler velocimetry and placental hypoxic-ischemic lesion in pregnancies with fetal intrauterine growth restriction. *Placenta* 1999; 20: 389 – 94.
58. Urviola R. Utilidad clínica de la velocimetría Doppler de Arteria Umbilical en la evolución del pronóstico de resultados perinatales en embarazos de alto riesgo. XIV Congreso Peruano de Obstetricia y Ginecología, 2002.
59. Moodley J, Mphatsoe M, Gouws E. Pregnancy outcome in primigravidae with late onset hypertensive disease. *East Afr Med J* 1999; 76: 490 – 4.
60. Hauth J, Evell M, Revine R, *et al.* Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 24 – 8.
61. Szymonowicz W, Yu V. Severe pre-eclampsia and infants of very low weight. *Arch Dis Childhood* 1987; 62: 712 – 6.
62. Heinonen S, Saarikoski S. Reproductive risk factors of fetal asphyxia at delivery: a population based analysis. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 407 – 10.
63. Flores-Nava G, Joaquín-Roy H. Evaluación de un recién nacido crítico, hijo de una madre con preeclampsia/eclampsia. *Ginecol Obstet Méx* 1997; 65: 56 – 8.
64. Sibai B, Taslimi M, Abdella T, Brooks T, Spinatto J, Anderson G. Maternal and perinatal outcome of conservative management of severe preeclampsia in midtrimester. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 32 – 7.