

**CORRELACION ENTRE LOS HALLAZGOS DE INDICE DE
PULSATILIDAD EN DOPPLER DE ARTERIAS UTERINAS
DURANTE PRIMER Y SEGUNDO TRIMESTRE DE GESTACION**

María Constanza Rolon Porras MD

Residente de Ginecología y Obstetricia

José Luis Duque Acosta MD.

Universidad del Rosario

Unidad de medicina Perinatal

**CORRELACION ENTRE LOS HALLAZGOS DE INDICE DE
PULSATILIDAD EN DOPPLER DE ARTERIAS UTERINAS
DURANTE PRIMER Y SEGUNDO TRIMESTRE DE GESTACION**

María Constanza Rolon Porras MD

Ginecología y Obstetricia

Universidad del Rosario

Asesor Temático: DR. JOSE LUIS DUQUE ACOSTA

Jefe de la unidad de medicina perinatal

Especialista en Ginecología y Obstetricia y medicina materno fetal

Unidad de medicina perinatal

Asesor Metodológico: DR. JHONNY BELTRAN

Especialista en epidemiología clínica

Universidad del rosario

Marzo de 2010

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

TABLA DE CONTENIDO

1. Título
2. Rumen
3. Problema de estudio (justificación científica)
4. Justificación o relevancia del proyecto
5. Marco teórico
6. Objetivos (general y específicos)
7. Formulación de hipótesis
8. Metodología
 - Tipo y diseño general del estudio
 - Definiciones operacionales
 - Universo
 - Sujetos de estudio
 - Selección y tamaño de muestra
 - Unidad de análisis y observación
 - Criterio de inclusión y exclusión
 - Planes de reclutamiento
 - Procedimiento para la recolección de información
 - Instrumentos a utilizar
 - Métodos para el control de calidad de los datos
 - Métodos y asignación a los grupos de estudio
9. Procedimiento para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos y animales.
10. Plan de análisis de los resultados
 - Métodos y modelos de análisis de los datos según el tipo de variables.
 - Programas a utilizar para análisis de datos.
11. Organigrama
12. Cronograma
13. Presupuesto
14. Resultados
15. Discusión
16. Conclusiones
17. Anexos:
 - Instrumentos de recolección de información.
18. Bibliografía

1. Título

CORRELACION ENTRE LOS HALLAZGOS DE INDICE DE PULSATILIDAD EN DOPPLER DE ARTERIAS UTERINAS DURANTE PRIMER Y SEGUNDO TRIMESTRE DE GESTACION

2. Resumen del proyecto

La preeclampsia y RCIU permanecen como causas importantes de morbilidad y mortalidad materna y fetal. Las complicaciones maternas de preeclampsia incluyen coagulopatía, falla renal y hepática e infarto¹⁵ y por otro lado los adultos afectados por RCIU in utero tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2 e hipertensión^{9 10 11}.

La evaluación doppler de arterias uterinas en pacientes de alto riesgo se ha protocolizado en los últimos años, permitiendo la identificación un subgrupo de pacientes con mayor riesgo para desarrollar restricción de crecimiento intrauterino, preeclampsia, abrupcio y óbito fetal principalmente^{1 2 3 4}. En los últimos años se han realizado estudios para correlacionar hallazgos de arterias uterinas en semana once a catorce con resultados perinatales adversos, con cada vez más estudios disponibles que permiten extrapolar el uso de doppler en dicha edad gestacional para pacientes de alto riesgo.

La predicción precisa de preeclampsia y RCIU es crucial para permitir la instauración concienzuda de recursos para monitorización y tratamiento preventivo en pro del mejoramiento de los resultados maternos y perinatales.

Por esta razón nació la motivación de realizar un estudio de este tipo en población colombiana con el fin de sustentar la instauración del tamizaje de arterias uterinas en primer trimestre y tomar medidas de preventivas en el desarrollo de entidades con alta morbimortalidad maternofetal. Para ello los investigadores realizaron una amplia revisión

bibliográfica con el fin de determinar cuál de los índices del Doppler de arterias uterinas era más preciso para predecir preeclampsia y Restricción del crecimiento intrauterino.

Entre toda la bibliografía revisada se encontró un metanálisis que tenía como objetivo principal investigar la precisión predictiva de todos los índices de Doppler de arterias uterinas para ambas entidades mencionadas en primer y segundo trimestre, este metanálisis incluyó los estudios más relevantes hallados en MEDLINE, EMBASE y COCHRANE hasta abril de 2006. Identifico 74 estudios de preeclampsia con un total de 79547 pacientes y 61 estudios de RCIU con un total de 41131 pacientes. Basados en los resultados de este metanálisis se ecogieron las variables para el estudio que se está presentando, encontrando que el mejor predictor de preeclampsia fue el índice de pulsatilidad y el notch con un likelihood ratio positivo de 21.0 en pacientes de alto riesgo y 7.5 en pacientes de bajo riesgo. De igual manera fue el mejor predictor en el total de RCIU con likelihood ratio positivo de 9,1 y 14.6 en RCIU severo en pacientes de bajo riesgo. También a partir de los resultados de este metanálisis fueron elegidos los puntos de corte tanto de primer como de segundo trimestre. Los resultados de este metanálisis han sido utilizados también como base de otros estudios también relevantes, enfatizando en el índice más preciso del Doppler de arterias uterinas para determinar riesgo de preeclampsia y RCIU tanto en primer como en segundo trimestre es el IP ¹⁵.

Dentro del estudio ecográfico de las pacientes en la unidad de medicina perinatal se realiza rutinariamente a todas las pacientes entre semana diecisiete a veintitrés el doppler de arterias uterinas por vía transvaginal, identificando los índices de pulsatilidad para arteria uterina derecha e izquierda y la presencia de notch en cada una de ellas.

El presente estudio tuvo como fin evidenciar si los hallazgos en los índices de pulsatilidad en semana once a catorce obtenidos también por vía transvaginal se correlacionan de manera adecuada con los hallazgos definidos como alterados en doppler de arterias uterinas en ecografía de segundo trimestre.

Este estudio se planteo como un estudio piloto que con un estudio posterior aumentando el número de pacientes puede lograr determinar valores de referencia en la población en estudio, compararlo con valores de referencia publicados en la literatura mundial y

eventualmente promover el tamizaje metodológicamente apropiado de Doppler de arterias uterinas en población colombiana en semana once a catorce.

Se trata de un estudio prospectivo longitudinal realizado en Medicina Perinatal Ltda, una unidad de perinatología y centro ecográfico altamente calificado en la ciudad de Bogotá. Se incluyeron todas las pacientes que acudieron a control obstétrico en este centro que se realizaron por lo menos ecografía de semana once a catorce y ecografía de semana diecisiete a veintitrés durante el periodo comprendido entre el primero de diciembre de dos mil ocho y el treinta de Septiembre de dos mil nueve.

Las pacientes que accedieron voluntariamente a realizarse el control prenatal de rutina a quienes se les realizó ecografía de tamizaje de primer trimestre y en esa misma intervención se obtuvieron los índices de pulsatilidad e identificación de notch de las arterias uterinas por vía transvaginal con la vejiga vacía durante el primer trimestre.

La edad gestacional fue confirmada por la longitud corona – rabadilla del feto. Solo fueron incluidos los embarazos simples, sin malformaciones fetales y con tamizaje ecográfico de primer trimestre normal.

Como parte del control prenatal de rutina, se les realizó a las pacientes un segundo control ecográfico en semana diecisiete a veintitrés durante el cual nuevamente se obtuvieron los índices de pulsatilidad y la presencia o no de notch de arterias uterinas por vía exclusivamente transvaginal con vejiga vacía.

Los resultados de estos registros no fueron discutidos y tampoco se realizo algún tipo de intervención basándose en ellos. Las pacientes con fetos anormales, con complicaciones obstétricas o aquellas con fetos que mostraron crecimiento anormal fueron excluidas del análisis.

3. Planteamiento del problema

Durante los últimos años se han realizado diferentes esfuerzos para predecir resultados obstétricos adversos. Entre las diferentes propuestas existentes se ha enfatizado en la realización de doppler de uterinas⁷⁸⁹. Dentro de estos esfuerzos para predicción temprana de bajo peso fetal y preeclampsia se ha planteado el tamizaje de uterinas en primer

trimestre, sin embargo hay gran controversia acerca de su reproducibilidad y correlación con respecto a los métodos ya existentes ^{1 2 3 4}.

Actualmente hacen falta herramientas que permitan la detección temprana de pacientes con alto riesgo para desarrollar dichos eventos obstétricos adversos. Dentro de las herramientas disponibles se encuentra la clasificación de pacientes según factores de riesgo en la historia clínica y los hallazgos en el doppler de arterias uterinas en semana diecisiete a veintitrés ^{10 11 12}. Sin embargo se hace necesaria la identificación de dichas pacientes de manera más temprana⁵, dejando al resto de pacientes en un nivel intermedio o de bajo riesgo según los hallazgos, optimizando de esta manera los recursos de detección y seguimiento.

Se han publicado varios estudios sobre doppler de arterias uterinas en semana once a catorce y su correlación con resultados adversos perinatales. El único metanálisis existente publicado hasta el momento tiene déficits grandes debido a la calidad de los estudios incluidos disponibles ¹³, lo cual permite una amplia gama de conclusiones sin poder concluir con certeza estadística qué se debe usar, qué es mejor, qué es peor o su correlación adecuada con el doppler en semana diecisiete a veintitrés.

A pesar de los múltiples estudios realizados a este respecto, aun existen varias preguntas por resolver: realizar doppler de uterinas en semana once a catorce se correlaciona con los hallazgos de doppler en segundo trimestre?, es mejor realizar tamizaje con doppler de uterinas en semana once a catorce que en segundo trimestre?, se debe realizar un tamizaje escalonado con doppler en semana once a catorce y doppler en semana diecisiete a veintitrés solo a las pacientes con alto riesgo?, la alteración de doppler en arterias uterinas en primer y segundo trimestre predicen los mismos eventos adversos perinatales?

Por lo anterior el objetivo principal de este estudio es probar en una población blanco sin seleccionar, es decir de alto y bajo riesgo, si el punto de corte elegido del índice de pulsatilidad medio IP de la onda Doppler de arterias uterinas, basado en los estudios ya publicados, mas específicamente en el metanálisis previamente mencionado, permite hacer una correlación entre resultados normales y anormales en doppler de semana once a catorce y doppler de semana diecisiete a veintitrés.

4. Justificación o relevancia del proyecto

Se ha demostrado que la valoración de la circulación placentaria por medio de la velocimetría doppler es útil en las pacientes con factores de riesgo para múltiples patologías, por lo que aumentar la capacidad de predecirlas antes que den manifestaciones constituye uno de los principales objetivos de las últimas investigaciones a nivel de ultrasonografía ⁵.

La identificación tardía de pacientes con restricción de crecimiento intrauterino y preeclampsia aumenta el número de eventos adversos perinatales. La realización de doppler de segundo trimestre ha permitido subclasificar las pacientes según el resultado, permitiendo la aplicación de protocolos de seguimiento más cercanos en estas pacientes ¹¹
^{12 13}.

La medición de arterias uterinas en semana once a catorce en teoría ofrece una detección más temprana de estas pacientes de alto riesgo, sin embargo en los diferentes estudios ha habido resultados ambiguos con respecto a su poder de predicción y correlación con resultados adversos ^{1 2 3 4}. Esta falta de correlación se debe principalmente a los puntos de corte utilizados en los estudios y a la inclusión o no de notch en primer trimestre como predictor, ya que el notch (muesca protodiastólica) puede ser positivo de manera fisiológica en primer trimestre.

La mayoría de los estudios se han realizado para determinar si hay correlación entre el doppler de uterinas de semana once a catorce y eventos perinatales adversos, sin embargo solo encontramos 1 estudio disponible que compara los resultados del doppler de arterias uterinas de semana once a catorce y el doppler de segundo trimestre ⁶. Dicho estudio prospectivo longitudinal realizado en un hospital universitario de Brasil tuvo como objetivo evaluar la viabilidad del examen doppler de arterias uterinas por vía transvaginal en primer y segundo trimestre de gestación, establecer rangos de referencia para la población de Brasil y examinar la correlación entre estos hallazgos de doppler.

Realizaron doppler por vía transvaginal a la semana once a catorce y semana veinte a veinticinco de gestación. Determinaron el índice de pulsatilidad medio y la presencia de notch protodiastolico. Fueron evaluadas trescientas cuarenta y cuatro pacientes con

embarazos simples y desenlaces normales, las cuales fueron examinadas por primera vez a una edad gestacional media de 12,7 semanas. Los valores correspondientes al percentil 50 y 95 de la media del índice de pulsatilidad respectivamente fueron 1,69 y 2,48. Se observaron notches bilaterales en 44% de los casos y unilaterales en 19%. El examen doppler de segundo trimestre se llevo a cabo a una edad gestacional media de 23,2 semanas y los valores correspondientes a los percentiles 50 y 95 del índice de pulsatilidad medio fueron 1,03 y 1,57 respectivamente. Se encontraron notches bilaterales en 4,4% de los casos. Los índices de impedancia de primer trimestre fueron significativamente más altos y correlacionados positivamente con los hallazgos de segundo trimestre ($r = 0,42$, $p < 0,0001$).

El estudio que se está presentando se origino en primera medida de la necesidad que se tiene de poder predecir tempranamente enfermedades de alto impacto materno fetal como son la preeclampsia y RCIU, partiendo de los resultados encontrados en estudios previos en los cuales se demuestra que la alteración del Doppler de arterias uterinas se correlaciona con el posterior desarrollo de preeclampsia y RCIU, que esta correlación es mayor cuando el Doppler se realiza en segundo trimestre y que la variable más precisa para predecir el desarrollo de alguna de estas dos entidades es el promedio del índice de pulsatilidad de ambas arterias uterinas tanto en primer trimestre como en segundo trimestre junto con la presencia de notch.

Sin embargo el hecho de poder identificar pacientes en riesgo de desarrollar preeclampsia o RCIU a una edad gestacional mas temprana sería una gran herramienta para disminuir la morbimortalidad materno fetal instaurando medidas preventivas, seguimiento cercano supervisión periparto y aplicarla a nuestra población con el fin de evitar complicaciones perinatales futuras, una menor tasa de pérdida de pacientes de alto riesgo y de esta manera implementar políticas de salud dirigidas al diagnóstico temprano de las mismas y mejor utilización de los recursos a estas pacientes, siendo este el principal objetivo de este trabajo.

Este es el primer paso en una serie de determinaciones que como ya se mencionó tienen como fin encontrar correlación entre los hallazgos del doppler de primer y segundo trimestre. Posteriormente habrá que hacer una determinación de resultados perinatales adversos correlacionarlos con doppler de primer y segundo trimestre para determinar si se

puede realizar solo doppler en semana once a catorce como predicción de desenlaces perinatales adversos en la unidad de Medicina Perinatal Ltda^{7 8}.

Este estudio es importante ya que aporta nueva información a la literatura médica de nuestro medio, por que actualmente no contamos con estudios que soporten y permitan determinar la utilidad del doppler basados en la evidencia.

En nuestro país no se ha realizado hasta el momento un estudio de este tipo y en la literatura mundial la mayoría de estudios publicados no cuentan con un número importante de pacientes como en el estudio planteado.

Es un estudio relevante ya que los resultados pueden influir en la práctica clínica determinando cual es el manejo ideal para cada tipo de paciente con alteración del Doppler y de esta manera implementar programas de tamizaje para poder realizar una identificación precoz de pacientes con riesgo de desarrollar bajo peso para la edad gestacional y/o preeclampsia.

5. Marco teórico

En la actualidad hay fuerte evidencia de que las complicaciones maternas originadas de entidades obstétricas como la preeclampsia y RCIU podrían acarrear consecuencias funestas tanto para la madre como para el feto, convertirse en entidades crónicas graves^{9 10}, sin contar también con el estrés para el obstetra cuando la manifestación de la enfermedad se hace de manera súbita y grave.

La velocimetría doppler puede identificar algunos cambios patológicos tempranos en el embarazo, la cual aplicada de manera transabdominal o transvaginal es una herramienta no invasiva utilizada para evaluar la fisiología y patología característica del flujo sanguíneo del embarazo^{11 12}. La observación de que las complicaciones que afectan el embarazo avanzado y la vida postnatal derivan de eventos ocurridos en el embarazo temprano justifica la aplicación de estos avances tecnológicos para identificar los cambios tempranos del embarazo¹³.

La mayoría de estudios a cerca de la predicción de preeclampsia y RCIU han utilizado la evaluación de Doppler de arterias uterinas en semanas 16 – 24 y la mayoría de ellos han encontrado amplias diferencias poblacionales, en metodología de Doppler, puntos de corte para valores anormales y definiciones de la enfermedad, produciendo amplias diferencias en la sensibilidad^{6 7 8 14 15 16}.

Un estudio multicéntrico reciente evaluó 8335 embarazos únicos a la semana 23 de gestación y el índice de pulsatilidad de cada arteria uterina fue medido por Doppler color. La sensibilidad del aumento del IP medio (>percentil 95) para desarrollo subsecuente de preeclampsia con o sin RCIU fue de 40,7% y para RCIU sin preeclampsia fue 13,2%, para embarazos con estas complicaciones que requirieron parto antes de la semana 32 la sensibilidad fue de 90% y 56,3% respectivamente.¹⁴

Posteriormente el mismo grupo de investigadores examinó los valores del Doppler de arterias uterinas en semana 11 – 14 de gestación con el objetivo de identificar mujeres en riesgo de desarrollar preeclampsia y RCIU.³

En este estudio mencionado se realizó un análisis regresivo de los valores de IP concluyendo que el punto de corte es de 2,35 (percentil 95) con un rango de 0,7 a 2,5.

Se tomó como parámetro el IP debido a que es un valor con alta reproducibilidad intra e interobservador encontrando que en 95% de las veces dos lecturas por el mismo observador no difieren más de 0,28 (repetibilidad intraobservador). Entre observadores el intervalo de predicción del 95% fue de 0,41 para mediciones simples y 0,29 para la mediana de dos mediciones.

Los hallazgos más importantes de este estudio se basan en que un índice de pulsatilidad por encima del percentil 95 (2,35) tiene una sensibilidad del 27% para preeclampsia y 11,7% para RCIU, pero la sensibilidad aumenta cuando estas complicaciones requieren desembarazar antes de la semana 32 a 60% y 27,8% respectivamente.

El Doppler de la arteria uterina es una forma de rastreo para establecer el riesgo de padecer algunas enfermedades o para predecir con alto grado de certeza el desarrollo de un embarazo sin estas complicaciones.

La sensibilidad del IP mayor al percentil 95 en la predicción de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino es menor cuando se realiza en las semanas 11 – 14 que cuando se realiza en semana 22 – 24¹⁵, sin embargo la potencial ventaja de un tamizaje mas

temprano es que se podría llevar a cabo una intervención profiláctica como es la ingesta materna de bajas dosis de aspirina, lo cual podría ser efectivo en la prevención de preeclampsia y RCIU.

La arteria uterina es típicamente medida con doppler color donde ella cruza la arteria iliaca externa. En el embarazo normal, la onda normal muestra flujo en diástole. Una onda anormal se caracteriza por alta resistencia y NOTCH protodiastolico. Este hallazgo se piensa está relacionado con la falla en la invasión trofoblastica de las arterias espirales y la resultante circulación de baja resistencia.

Un estudio multicéntrico de 7851 con embarazos únicos en población no seleccionada mostró que la sensibilidad del doppler de arterias uterinas por vía transvaginal con un índice de pulsatilidad mayor a 1,63 (percentil 95) a la semana 23 es 93,3% para predecir preeclampsia y RCIU y 56,3% para predecir RCIU sin preeclampsia cuando el parto se produce antes de la semana 32. Los factores predictivos negativos fueron 100% y 99,9% respectivamente. Cuando todos los partos fueron incluidos, la sensibilidad disminuyo a 69% para predicción de preeclampsia y RCIU y 13,2% para RCIU sin preeclampsia.

Cuando el tamizaje arrojo un índice de pulsatilidad 1,63 o la presencia de NOTCH bilateral, la sensibilidad para preeclampsia y RCIU sin preeclampsia aumento a 68,8% en pacientes nacidos antes de la semana 32, sin embargo la tasa de tamizaje positiva, aumento de 51% a 119%¹⁶.

La predicción exacta de preeclampsia y restricción del crecimiento intra uterino es crucial para la asignación justa de recursos para la monitorización y el tratamiento preventivo en vías de mejorar los resultados perinatales. Sin embargo los estudios de investigación sobre la exactitud de los índices de arterias uterinas han revelado resultados considerablemente variables. Por tal motivo fue llevado a cabo un metanálisis¹⁷ que analizó todos los estudios existentes hasta ese momento evaluando los puntos de corte considerados de alto riesgo para desarrollar preeclampsia y/o restricción del crecimiento intra uterino, en vías de unificar conceptos a partir de estos trabajos.

Se identificaron estudios relevantes por medio de las bases de datos MEDLINE, EMBASE y COCHRANE hasta abril de dos mil seis, revisando de cada uno la bibliografía, análisis de datos y validez del estudio.

En este metanálisis se identificaron setenta y cuatro estudios de preeclampsia con un total de setenta y nueve mil quinientas cuarenta y siete pacientes y sesenta y un estudios de restricción de crecimiento intra uterino con un total de cuarenta y un mil ciento treinta y un pacientes. El Doppler de arterias uterinas proveyó una predicción más precisa cuando se realizó en el segundo trimestre que en el primero. La mayoría de los índices de doppler tuvieron pobres características predictivas, pero esto vario con el riesgo de las pacientes y la severidad del resultado. Un aumento en el índice de pulsatilidad con presencia de notch fue el mejor predictor de preeclampsia (likelihood ratio positivo 21,0 entre pacientes de alto riesgo y 7,5 en pacientes de bajo riesgo). También fue el mejor predictor de restricción de crecimiento intra uterino general (likelihood ratio 9, 1) y severo (likelihood ratio positivo 14,6) en pacientes de bajo riesgo. De lo anterior se puede concluir que la alteración en las ondas doppler de arterias uterinas es mejor predictor de preeclampsia que de restricción del crecimiento intra uterino. El índice de pulsatilidad solo o combinado con Notch la medida de Doppler con mayor predicción. De este metanálisis se obtuvieron los puntos de corte a considerar en el presente trabajo.¹⁷

En este momento no estamos en capacidad de cambiar la fisiopatología del proceso progresivo de la enfermedad que se evidencia primero por la alteración de la velocimetría doppler de arterias uterinas. Sin embargo estos fetos se benefician del seguimiento cercano y la supervisión anteparto.

La circulación uteroplacentaria alterada puede ser identificada cuando los cambios fisiológicos del flujo sanguíneo esperados en el embarazo (índice de pulsatilidad disminuido y velocidad aumentada) no se producen¹⁸.

Mientras el ultrasonido doppler ha sido utilizado exitosamente como un método de tamizaje de segundo trimestre para identificar casos en riesgo de desarrollar las 2 complicaciones, permitiendo así una intervención hipotética, la sensibilidad del método a la fecha no ha sido lo suficientemente alta para ser utilizada durante el primer trimestre.

6. Objetivos

Objetivo general

- A. Determinar la asociación entre los hallazgos de velocimetría doppler de arterias uterinas por medio del índice de pulsatilidad medio en semana 11-14 comparado con índice de pulsatilidad medio en segundo trimestre en pacientes de Medicina Perinatal Ltda en el periodo comprendido entre Diciembre 1 de 2008 al 30 de Septiembre de 2009 para la población obstétrica que asiste dicha unidad.

Objetivos específicos

- A. Determinar si el índice de pulsatilidad medio de arterias uterinas anormal en primer trimestre es un determinante de índices de pulsatilidad medios anormales en segundo trimestre basados en los puntos de corte preestablecidos a partir del metanálisis canadiense para primer y segundo trimestre.
- B. Describir si existe correlación lineal en los IP medios de arterias uterinas de primer y segundo trimestre obtenidos por vía transvaginal.
- C. Describir si la presencia de notch protodiastólico uni o bilateral en segundo trimestre muestra asociación con la alteración del IP en primer trimestre.
- D. Describir si las pacientes mayores de 35 años tienen mayor riesgo de presentar alteración en los índices de pulsatilidad medios y notch de arterias uterinas en primer trimestre.
- E. Describir si las pacientes mayores de 35 años tienen mayor riesgo de presentar alteración en los índices de pulsatilidad medios y notch de arterias uterinas en segundo trimestre.
- F. Describir si las pacientes mayores de 35 años tienen mayor asociación entre la presencia de notch uni o bilateral de arterias uterinas en segundo trimestre y la alteración del IP en primer trimestre.

7. Formulación de hipótesis nula

No existe asociación entre los índices de pulsatilidad doppler promedio de arterias uterinas obtenidos por vía transvaginal en semana 11-14 al compararlos con los índices de pulsatilidad doppler promedio obtenidos por vía transvaginal en semana 17 – 23.

8. Metodología

- **Tipo de estudio**

Es un estudio prospectivo longitudinal

- **Definiciones operacionales**

- **Universo**

Pacientes con embarazo normal con seguimiento ecográfico de rutina.

- **Población Accesible**

Pacientes que asisten a control a la Unidad de Medicina Perinatal en el periodo comprendido entre 1 de Diciembre de 2008 al 30 de Septiembre de 2009.

- **Sujetos de estudio**

- **Criterios de inclusión**

Pacientes con embarazo único normal que se realizaron doppler arterias uterinas en la semana 11-14, sin alteraciones en el tamizaje de aneuploidias, sin malformaciones fetales, sin alteraciones en las curvas de crecimiento y con posterior control Doppler a la semana 17-23 durante el periodo comprendido entre el 1 de Diciembre de 2008 al 30 de Septiembre de 2009 en la Unidad de Medicina Perinatal de Bogotá.

- **Criterios de exclusión**

- Pacientes que no se realizaron doppler de arterias uterinas en semana 11-14.
- Pacientes que no se realizaron Doppler a la semana 17-23.

- Embarazo gemelar.
 - Alteración en el tamizaje de aneuploidias de semana 11 – 14.
 - Malformaciones fetales detectadas durante las ecografías de control
 - Pacientes con alteración en las curvas de crecimiento en ecografías de rutina.
- **Selección y tamaño de muestra:**
 No se realizó muestreo, se tomaron y siguieron 245 pacientes durante el periodo comprendido desde diciembre de 2008 y el 30 de septiembre de 2009, quienes asistieron a la consulta en la unidad de medicina perinatal a control prenatal, población sin seleccionar (alto riesgo obstétrico y bajo riesgo obstétrico) se tomaron todas las pacientes (245) que se realizaron ecografía de semana 11-14 dentro de la unidad y a las cuales se les realizó medición doppler de arterias uterinas, desde el primero de Diciembre 2008 y todas las pacientes que para el 30 de septiembre tenían como mínimo ecografía de semana 11-14 y semana 17-23 con medición doppler de arterias uterinas.
- **Unidad de análisis y observación**
 Cada una de las gestaciones incluidas en la base de datos por cumplir los criterios de selección.

VARIABLE	DEFINICION	NATURALEZA	U. DE MEDIDA
INDICE DE PULSATILIDAD MEDIO DE 1ER TRIMESTRE	IP ARETRIA UTERINA DERECHA+ IZQUIERDA/2	CUANTITATIVA RAZON	IP MEDIO >2,1
INDICE DE PULSATILIDAD MEDIO DE 2DO TRIMESTRE	IP ARETRIA UTERINA DERECHA+ IZQUIERDA/2	CUANTITATIVA RAZON	IP MEDIO >1,6

NOCHT	MUESCA	NOMINAL	PRESENTE
	PRODIASTÓLICA		AUSENTE

- **Planes de reclutamiento**

Las pacientes objeto de este estudio asistieron voluntariamente a la unidad de medicina perinatal para realizarse controles ecográficos en semana 11- 14 de gestación y en semana 17-23 de gestación como parte de su control prenatal de rutina. Ninguna de ellas fue convocada para la realización de dichos exámenes ni para el desarrollo de este estudio.

La unidad de medicina perinatal es un centro ecográfico reconocido, confiable y que cuenta con profesionales certificados, altamente calificados y entrenados para la realización de ecografía y doppler obstétrico. Además cuenta con alto volumen de pacientes, lo cual hizo factible el desarrollo de este estudio.

- **Procedimiento para la recolección de la información**

Cada estudio reaalizado en Medicina perinatal Ltda fue almacenado en una base de datos magnetica de la cual se obtuvo información de las pacientes que en primera medida se realizaron ecografía de tamizaje de aneuploidias en semana 11 a 14, posteriormente se revisaron uno a uno los expedientes o historias clínicas de las pacientes con el fin de encontrar las pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y que básicamente tuvieran información doppler de arterias uterinas en semana 17 a 23. Todos estos datos fueron insertados organizadamente en una tabla de Excel. Esta actividad fué llevada a cabo por los investigadores principales evaluando las variables anteriormente enumeradas.

La fuente de datos fué la Historia Clínica ecográfica de cada una de las pacientes seleccionadas.

- **Instrumentos a utilizar**

Se recolectaron los datos del estudio en un formato Excel 2007 (ver anexo 1), realizado por los investigadores en el cual se diligenció la información que se encontró en las historias clínicas ecográficas.

- **Métodos para el control de calidad de los datos**

- Sesgo de selección, para controlar este sesgo se aplicaron criterios de inclusión y exclusión.
- Sesgo de información cuando la información no se encontró en la historia clínica se excluyó la paciente del análisis de datos.
- Sesgo de memoria, se controló con los registros en la Historia Clínica o se asumió el sesgo y se describieron dichas pacientes, en los resultados y la discusión.

- **Métodos y asignación de los grupos de estudio:**

Se determinaron los índices doppler de pulsatilidad IP de cada arteria uterina por vía transvaginal, en primer y segundo trimestre, posteriormente se obtuvo el promedio de ambas arterias uterinas (derecho + izquierdo/2) en primer y segundo trimestre. Se conoció la distribución de los IP medios respectivamente. Se realizó la comparación de estos IP medios en primer y segundo trimestre y se calculó el coeficiente de correlación de Pearson, el coeficiente de determinación y la regresión lineal simple para valorar el grado de correlación entre estas variables. Las frecuencias de Notch en primer y segundo trimestre se describieron y se compararon por medio de la prueba de Fisher.

9. Procedimiento para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos y animales

En este estudio no se propuso consentimiento informado, ya que solo se realizó recolección de datos en archivos médicos e historias clínicas y no hubo ningún tipo de intervención a ningún paciente de acuerdo al Ministerio de Salud de la REPUBLICA DE COLOMBIA resolución 8430 del año 1993 (4 octubre de 1993) se considera que esta es una “**investigación sin riesgo**”, de acuerdo al artículo 11 que dice: “son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variable biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se les identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.

Los investigadores se comprometieron a la divulgación de los resultados sin la mención de ningún nombre de paciente, a mantener al máximo la confidencialidad de los datos de las gestaciones analizadas y a aplicar los resultados que sean concluyentes para el beneficio de futuros pacientes.

10. Plan de análisis de los resultados

UNIVARIADO:

Descriptivo de las variables de interés

- Descriptivo

BIVARIADO:

Se cruzaron las siguientes variables

- IP medio de arterias uterinas en primer y segundo trimestre, presencia y ausencia de Notch.

- **Programas a utilizar para análisis de datos**

Los datos se recolectaron en una base de datos del programa office EXCEL 2007 y se analizaron en el paquete estadístico SPSS V 17.0 con licencia para la universidad del Rosario

11. Organigrama

Investigador principal

NOMBRE	CORREO	TELEFONO	CARGO
MARIA CONSTANZA ROLON PORRAS	connierolonp@hotmail.com	CEL 316-5286462	Residente Ginecología de tercer año

Coinvestigador

NOMBRE	CORREO	TELEFONO	CARGO
JOSE LUIS DUQUE ACOSTA	joseluisduqueacosta@gmail.com	CEL 315-3315782	Jefe unidad medicina perinatal

12. Cronograma

- Reclutamiento de pacientes: del 1 de Diciembre de 2008 al 30 de Septiembre de 2009.
- Presentación de proyecto: del 31 de Octubre de 2009 al 30 de Noviembre de 2009.
- Recolección de datos: del 1 de Septiembre de 2009 al 31 de Octubre de 2009.
- Análisis de datos y elaboración del trabajo final: del 31 de Noviembre de 2009 al 6 Diciembre de 2009.
- Presentación del trabajo final: Del 7 al 13 de Diciembre de 2009.

13. Presupuesto

- Gastos de papelería: \$ 450.000
- Transporte: \$ 500.000
- Digitador: \$ 850.000
- Análisis estadístico: \$ 2.500.000
- Total: \$ 4.300.000

14. Resultados

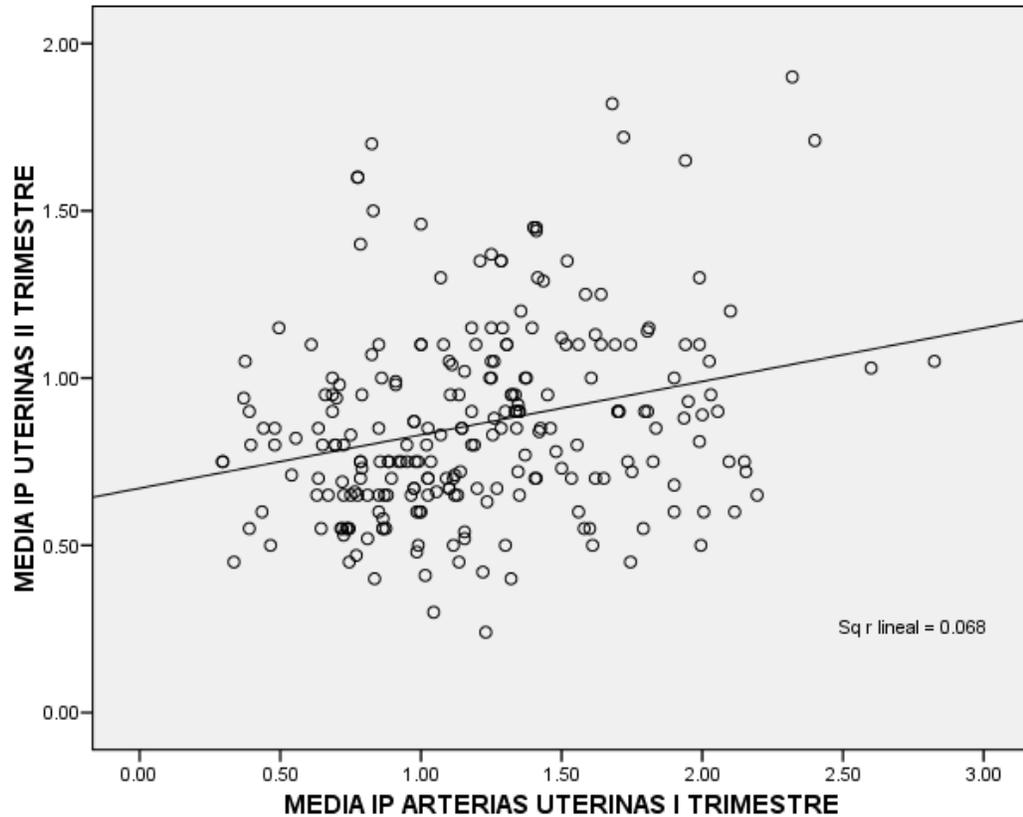
- En el periodo comprendido desde diciembre del 2008 a Septiembre de 2009 se valoraron 474 pacientes de las cuales 266 cumplieron criterios de inclusión.
- Las pacientes fueron clasificadas por grupos de edad encontrando 57 pacientes mayores de 35 años (21,4%), 209 pacientes entre 17 y 35 años (78,5%) y ninguna menor de 17 años.
- 11 pacientes (4,2%) presentaron doppler de arterias uterinas con un promedio de IP mayor o igual a 2,1 en primer trimestre y fueron consideradas positivas, 255 pacientes (95,8%) presentaron promedio de IP menor de 2.1 y fueron consideradas negativas.
- 7 pacientes (2,6%) presentaron promedio de IP mayor o igual a 1.6 en segundo trimestre y fueron consideradas positivas, 259 pacientes (97,3%) presentaron IP menor a 1,6 en segundo trimestre y fueron consideradas negativas.
- 0,75% de todas las pacientes mostraron anormalidad en los valores de IP tanto en primero como en segundo trimestre. (ver tabla 1)
- 28,5 % de las pacientes que mostraron valores de IP anormales en segundo trimestre mostraron también anormalidad en valores de IP de primer trimestre (2 de 7). (ver tabla 1)

- Con lo anterior se observa que los porcentajes de asociación entre doppler de arterias uterinas de primer y segundo trimestre son muy bajos y no se pueden obtener conclusiones significativas de estos resultados.

	SEGUNDO TRIMESTRE ≥ 1.6	< 1.6	
PRIMER TRIMESTRE			
≥ 2.1	2	9	11
< 2.1	5	250	255
	7	259	

TABLA 1. FRECUENCIA DE ALTERACION DE IP EN PRIMER TRIMESTRE VS SEGUNDO TRIMESTRE

- El coeficiente de determinación R^2 fue 6.8 %. Lo cual indica que 6.8 % de la variabilidad del IP medio en segundo trimestre está explicado por la relación lineal con IP medio de arterias uterinas en primer trimestre y el 93.2 % por otros factores, de lo que se puede concluir que no existe correlación lineal entre los valores de IP de arterias uterinas del primer y el segundo trimestre. (ver grafica 1)
- El coeficiente de correlación de Pearson 26%, nos demuestra una asociación débil entre el IP medio de arterias uterinas en primer trimestre con IP medio en segundo trimestre.



Grafica 1: CORRELACIÓN LINEAL ENTRE LOS IP DERECHO E IZQUIERDO DE PRIMER TRIMESTRE.

- De las pacientes que tuvieron IP positivos en primer trimestre 54,5% tuvieron también notch uni o bilateral en segundo trimestre (6 de 11), (ver tabla 2) con lo cual se muestra una asociación mayor del 50% entre estas dos variables la cual podría mejorar al aumentar la muestra.
- El 19% de las pacientes que mostraron notch uni o bilateral en segundo trimestre mostraron también IP positivos en primer trimestre. (ver tabla 2)
- De las pacientes mayores de 35 años solo el 1,75% mostraron notch uni o bilateral y alteración del IP en el doppler de arterias uterinas de primer trimestre, lo cual demuestra que la edad en este estudio no fue un factor determinante de alteración en el doppler de arterias uterinas en primer trimestre. (ver tabla 3)

		IP PRIMER TRIMESTRE < 2.1	IP PRIMER TRIMESTRE ≥ 2.1	
NOTCH II TRIMESTRE				
AUSENTE		224	5	229
UNI/BILATERAL		31	6	37
		255	11	

TABLA 2. ASOCIACION DE ALTERACION DE IP EN PRIMER TRIMESTRE CON NOTCH UNI O BILATERAL EN SEGUNDO TRIMESTRE

		IP PRIMER TRIMESTRE < 2.1	IP PRIMER TRIMESTRE ≥ 2.1	
NOTCH I TRIMESTRE				
AUSENTE		31	0	31
UNI/BILATERAL		25	1	26
		56	1	

Tabla3. ASOCIACION ENTRE NOTCH EN PRIMER TRIMESTRE CON ALTERACION DEL IP EN PRIMER TRIMESTRE EN MAYORES DE 35 AÑOS

- En segundo trimestre el 5.2% de las pacientes mayores de 35 años mostraron notch uni o bilateral y alteración en el IP de arterias uterinas. Al igual que en primer trimestre este porcentaje no es significativo demostrando una vez más que la edad no fue un factor determinante para alteración del doppler de arterias uterinas en segundo trimestre. (ver tabla 4)

		IP SEGUNDO TRIMESTRE < 1.6	≥ 1.6	
NOTCH II TRIMESTRE				
AUSENTE		49	3	52
UNI/BILATERAL		2	3	5
		51	6	

Tabla4. ASOCIACION ENTRE NOTCH EN SEGUNDO TRIMESTRE CON ALTERACION DEL IP EN SEGUNDO TRIMESTRE EN MAYORES DE 35 AÑOS

- 3.5% de las pacientes mayores de 35 años mostraron alteración del IP en primer trimestre y notch uni o bilateral en segundo trimestre. (ver tabla 5)
- Es importante mencionar que una paciente del grupo de mayores de 35 años (75%) presentó alteración en IP de primer y segundo trimestre y además notch bilateral en primer y segundo trimestre, constituyendo el 0,37% de toda la población estudiada.
- 7% de las pacientes mayores de 35 años mostraron notch uni o bilateral tanto en primer como en segundo trimestre, siendo este un porcentaje no significativo. (ver tabla 6)

		IP PRIMER TRIMESTRE < 2.1	≥ 2.1	
NOTCH II TRIMESTRE				
	AUSENTE	52	0	52
	UNI/BILATERAL	3	2	5
		55	2	

Tabla 5. ASOCIACION ENTRE NOTCH EN SEGUNDO TRIMESTRE CON ALTERACION DEL IP EN PRIMER TRIMESTRE EN MAYORES DE 35 AÑOS

		NOTCH II TRIMESTRE AUSENTE	UNI/BILATERAL	
NOTCH I TRIMESTRE				
	AUSENTE	29	2	31
	UNI/BILATERAL	22	4	26
		51	6	

Tabla 6. ASOCIACION ENTRE NOTCH EN PRIMER Y SEGUNDO TRIMESTRE EN MAYORES DE 35 AÑOS

15. Discusión

Aunque con este estudio prospectivo longitudinal no se demostró que la alteración en el IP de arterias uterinas en primer trimestre es un factor predictivo de encontrar esta misma alteración en Doppler de segundo trimestre, no se puede descartar por completo la utilidad de esta práctica en primer trimestre ya que se cree que al aumentar el tamaño de la muestra se puede llegar a obtener conclusiones que demuestren dicha asociación con mayor poder estadístico.

Desde otro punto de vista aunque el tamaño de la muestra fue insuficiente para demostrar asociación entre los hallazgos del doppler de arterias uterinas en primer y en segundo trimestre, hay que tener en cuenta que en Colombia no se había llevado a cabo un estudio de estas características con objetivos similares, ni con un número de sujetos tan amplio y la posibilidad de continuarlo durante varios años es válida con el fin de tener una población considerablemente mayor aumentando la probabilidad de encontrar la asociación esperada.

Con respecto a la edad de las pacientes se dividieron en tres grupos: menores de 17 años, de 17 a 35 años y mayores de 35 años, evidenciando que la mayoría de la población se encontró en el grupo entre 17 y 35 años, muy pocas en el grupo de mayores de 35 años y ninguna en el grupo de menores de 17 años, lo que no permitió conocer el comportamiento del Doppler en este grupo etario. Esta falla del estudio es susceptible de corrección aumentando la población o realizando un estudio multicéntrico.

Otra manera de mejorar la calidad del estudio es conocer el desenlace de los embarazos como peso del recién nacido, edad gestacional al nacimiento, patologías obstétricas asociadas, etc. Para de esta manera aumentar el valor predictivo de la prueba, lo cual también podría lograrse cambiando el diseño del estudio por un estudio de prueba diagnóstica.

Entre otros aspectos con el objetivo de llegar a extrapolar los resultados del estudio a la población colombiana es de gran importancia conocer los aspectos demográficos de las pacientes incluidas. Dado que este estudio fue realizado en un centro privado de ecografía

al que solo pacientes de estratos socio económicos superiores tienen acceso, es probable que los hallazgos no sean extrapolables a la población general.

El análisis de los datos también se realizó modificando el punto de corte del IP promedio en primer trimestre basándose en los resultados encontrados por Nicholaides en el estudio publicado en 2001 ³ donde encontraron que el punto de corte del IP medio de arterias uterinas en primer trimestre de 2,35 se considera factor de riesgo para desarrollar RCIU o preeclampsia. Sin embargo al modificar este punto de corte el análisis de los datos y su interpretación no se modificó considerablemente y se escogió como punto de corte 2,1 por ser el punto de corte del IP medio considerado factor de riesgo para RCIU o preeclampsia hallado en el metanálisis canadiense ¹⁷

Aunque el estudio no haya conclusivo, los valores encontrados en este estudio son similares a los encontrados en estudios internacionales publicados, lo cual habla de la reproducibilidad y confiabilidad del mismo y despierta el deseo de continuar investigando sobre esta misma línea.

16. Conclusiones

- El estudio realizado es un buen estudio piloto para un estudio multicentrico posterior, con mayor tamaño de población y mejor poder estadístico. Se demostró que los hallazgos en la población estudiada no difieren de los encontrados en la población mundial observados en estudios previamente publicados.
- Se requiere continuar la misma línea de investigación en vías a implementar políticas de salud pública basándose en los resultados de este estudio.
- No se puede descartar por completo la posibilidad de adoptar el doppler de arterias uterinas en primer trimestre como una prueba de predicción de enfermedades obstétricas de manifestación mas tardía como son la preeclampsia y RCIU, teniendo en cuenta que estas son enfermedades de alto riesgo materno fetal que tienen un gran impacto socio económico al poner en riesgo la vida de la madre y/o el feto y desde este punto de vista lograr una prueba diagnóstica que alerte sobre estas enfermedades

tempranamente es un reto para los investigadores en obstetricia ya que con esto se podrían implementar medidas preventivas y de seguimiento estricto a las madres en riesgo.

17. Anexos

- **Instrumentos de recolección de información**

Ver tabla de Excel anexa en CD.

18. Bibliografía

-
- ⁽¹⁾ Lorraine Dugoff, MD, Anne M. Lynch, MD, MSPH. First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2005) 193, 1208–12.
- ⁽²⁾ L. C. Y. Poon, g. Karagiannis, a. Leal, x. C. Romero and k. H. Nicolaides, Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 497–502,
- ⁽³⁾ M. Martin, r. Bindra, p. Curcio, s. Cicero and k. H. Nicolaides. Screening for pre eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 583–586.
- ⁽⁴⁾ K. Melchiorre, k. Leslie, f. Prefumo, a. Bhide and b. Thilaganathan. First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 524–529.

-
- ⁽⁵⁾ Stacy L. Costa, Leslie Proctor , Jodie M. Dodd, Meghana Toal , Nan Okun, Jo-Ann Johnson. Screening for Placental Insufficiency in High-risk Pregnancies: Is Earlier Better? *Placenta* (2008), doi:10.1016/j.placenta.2008.09.004
- ⁽⁶⁾ Adolfo wenjaw liao, julio toyama, verbênia costa , carla ramos , maria brizot, marcelo zugaib. Correlation between the doppler velocimetry findings of the uterine arteries during the first and second trimesters of pregnancy. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55(2): 197-200
- ⁽⁷⁾ Rampello S, et al. Transabdominal uterine arteries Doppler at 12–14th and 20–24th week of gestation and pregnancy outcome: A prospective study. *Eur J Obstet Gynecol* (2009), doi:10.1016/j.ejogrb.2009.07.021
- ⁽⁸⁾ W. Plasencia, N. Maiz, L. Poon, C. Yu and K. H. Nicolaides. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 138–146.
- ⁽⁹⁾ DJP Barker, JG Ericksson, T Forsen, C Osmond. Fetal Origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *International journal of epidemiology* 2002; 31: 1235 – 1239.
- ⁽¹⁰⁾ Mark J. Nijlанда, Stephen P. Ford, Peter W. Nathanielsza, Prenatal origins of adult disease. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2008, 20:132–138
- ⁽¹¹⁾ Meghana Toal, MBBS; Sarah Keating, MD; Determinants of adverse perinatal outcome in high-risk women with abnormal uterine artery Doppler images *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:330.e1-330.e7.
- ⁽¹²⁾ Saskia Rang, MD; Gert A. van Montfrans, PhD; Hans Wolf, PhD. Serial hemodynamic measurement in normal pregnancy, preeclampsia, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:519.e1-519.e9.

-
- (13) Laura detti, Samuel C. Johnson, Michael P. Diaamond, Elizabeth E. Puschek, First trimester Doppler of the uterine circulation, american journal of Obstetrics and Gynecology 2006 195, 1210 – 8.
- (14) Papageorghiou AT, Yu CKH, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH .Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restrictionby transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18: 441–9
- (15) Lynne McLeod MD. How useful is uterine artery Doppler ultrasonography in predicting pre-eclampsia and intrauterine growth restriction? CMAJ March 11, 2008 178(6)
- (16) Katie M. Groom, Robyn A. North, Peter R. Stone, Eliza H. Y. Chan, MSc, Rennae S. Taylor, Gustaaf A. Dekker, Lesley M. E. McCowan. Patterns of Change in Uterine Artery Doppler Studies Between 20 and 24 Weeks of Gestation and Pregnancy Outcomes. Obstetrics and gynecology vol. 113, NO. 2, part 1, february 2009.
- (17) Jeltsje S. Cnossen MD, Rachel K. Morris MD. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict preeclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. Canadian Medical Association March 11, 2008 • 178(6)
- (18) Prefumo F. Sebire NJ, Thilaganathan B. Decreased endovascular trophoblast invasion in first trimester pregnancies with high resistance uterine artery Doppler índices. Human reproduce 2004; 19: 206-9.