



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO DEL ÁREA DE LA
SALUD

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA

**“FLUJOMETRÍA DE LA ARTERIA OFTÁLMICA COMO
PREDICTOR DE PREECLAMPSIA EN EL PRIMER Y SEGUNDO
TRIMESTRE EN EMBARAZADAS DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE PUEBLA”**

**TESIS
POSGRADO**

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD EN:
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**PRESENTA:
DR. JUAN CARLOS HUERTA MENDOZA**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. MICHEL DASSAEJV MACIAS AMEZCUA**

**ASESOR DE TESIS:
DR. ALONSO ANTONIO COLLANTES GUTIERREZ**

No. CVU 978403

PUEBLA, PUEBLA FEBRERO DE 2023

Agradecimientos a madre y padre, por brindar su apoyo durante todo este camino.

Cada logro en mi vida está dedicado a ustedes.

Durante esta etapa de crecimiento y superación, muchas personas han estado presentes. Agradezco infinitamente a todos mis maestros del servicio de Ginecología y Obstetricia, quienes me otorgaron su confianza, aportaron conocimientos teóricos y prácticos e incluso me ofrecieron su amistad.

Muchas gracias a los amigos que conocí durante la residencia, quienes aplaudieron mis logros y éxitos, aquellos que vieron en mi un maestro y ejemplo a seguir, con los que pase momentos inolvidables y especialmente a quienes estuvieron cuando más los necesite. “No hay buenos amigos ni malos amigos, sólo personas con las que uno quiere estar, necesita estar; gente que ha construido su casa en nuestro corazón” It – Stephen King

La mención especial es para las pacientes que pusieron su vida y confianza en mis manos, gracias a ustedes me he convertido en un especialista.

INDICE

| | | |
|--------|--|----|
| 1. | INTRODUCCIÓN | 1 |
| 2. | MARCO TEÓRICO..... | 3 |
| 2.1. | ANTECEDENTES GENERALES | 3 |
| 2.1.1. | Enfermedad hipertensiva asociada al embarazo | 3 |
| 2.1.2. | Epidemiología..... | 3 |
| 2.1.3. | Factores de riesgo | 3 |
| 2.1.4. | Clasificación..... | 4 |
| 2.1.5. | Fisiopatología | 5 |
| 2.2. | ANTECEDENTES ESPECÍFICOS | 12 |
| 2.2.1. | Predicción de preeclampsia | 12 |
| 2.2.2. | Doppler de arteria oftálmica como predictor de preeclampsia..... | 13 |
| 3. | JUSTIFICACIÓN..... | 17 |
| 4. | PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 18 |
| 5. | PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN..... | 18 |
| 6. | OBJETIVOS..... | 19 |
| 6.1. | OBJETIVO GENERAL..... | 19 |
| 6.2. | OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 19 |
| 7. | HIPOTESIS..... | 19 |
| 8. | MATERIAL Y METODOS | 20 |
| 8.1. | DISEÑO DEL ESTUDIO:..... | 20 |
| 8.2. | UBICACIÓN ESPACIOTEMPORAL | 20 |
| 8.3. | MUESTREO | 20 |
| 8.3.1. | DEFINICIÓN DE LA UNIDAD DE POBLACIÓN..... | 20 |
| 8.3.2. | SELECCIÓN DE LA MUESTRA..... | 20 |
| 8.4. | CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS UNIDADES DE MUESTREO | 20 |
| 8.4.1. | CRITERIOS DE INCLUSIÓN..... | 20 |
| 8.4.2. | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | 20 |
| 8.4.3. | CRITERIOS DE ELIMINACIÓN..... | 21 |
| 8.5. | DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO | 21 |
| 8.6. | TAMAÑO DE LA MUESTRA | 21 |
| 8.7. | DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN | 21 |
| 8.8. | MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS | 24 |
| 8.9. | TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS | 24 |

| | | |
|-------|---|----|
| 8.10. | ANÁLISIS DE DATOS..... | 25 |
| 9. | LOGISTICA..... | 26 |
| 9.1. | RECURSOS HUMANOS..... | 26 |
| 9.2. | RECURSOS MATERIALES..... | 26 |
| 9.3. | RECURSOS FINANCIEROS..... | 26 |
| 9.4. | CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES..... | 27 |
| | TABLA 2. GRÁFICA DE GRANTT..... | 27 |
| 10. | BIOÉTICA..... | 28 |
| 11. | RESULTADOS..... | 29 |
| 12. | DISCUSIÓN..... | 34 |
| 13. | CONCLUSIÓN..... | 35 |
| 14. | ANEXOS..... | 36 |
| 14.1. | ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO..... | 36 |
| 15. | BIBLIOGRAFÍA..... | 37 |

1. INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es un trastorno que complica de 3 a 5% de todos los embarazos y se estima que es causa de al menos 42000 muertes maternas al año. Se define como la presencia de hipertensión de nueva aparición (presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg o ambas) con proteinuria, disfunción de órgano blanco o ambas, después de las 20 semanas.

Es una enfermedad progresiva del embarazo que involucra diferentes órganos y sistemas. Se incluyen el cerebro, causando cefalea severa, alteraciones visuales o convulsiones; el hígado causando dolor en epigastrio o anormalidad en las pruebas de función hepática; los riñones causando alteración en la función renal y proteinuria; en el sistema hematológico, causando hemólisis, trombocitopenia, o coagulopatía; a nivel pulmonar causando baja saturación de oxígeno y edema pulmonar; y en placenta provocando restricción de crecimiento fetal.

La preeclampsia representa la principal causa de muerte materna en las instituciones del Sistema Nacional de Salud. En México se estima que la razón de muertes es de 22/100000 nacidos vivos. (1) Por cada muerte materna, se estima que 20 pacientes pueden sufrir morbilidad severa o discapacidad, e incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2, hipertensión y microalbuminuria.

La adecuada predicción de preeclampsia continúa siendo complicada. El enfoque actual de la evaluación se basa en identificar factores de riesgo que incluyen características demográficas e historia clínica, factores clínicos y bioquímicos. La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia y la Fundación de Medicina Fetal (FMF) establecen que toda mujer embarazada debe ser evaluada para preeclampsia temprana y tardía en el primer trimestre, con el fin de identificar a pacientes con alto riesgo de preeclampsia.

El objetivo de la predicción de preeclampsia es logra aplicar medidas preventivas tempranas para disminuir las complicaciones maternas y perinatales. En México, el uso de factores bioquímicos para la detección de preeclampsia es limitado debido a su elevado costo. Al contrario, el uso de parámetros de ultrasonido durante el embarazo es una técnica de bajo costo y no invasiva, que puede identificar a pacientes con alto riesgo de enfermedades hipertensivas.

Dentro de los nuevos modelos ultrasonográficos de predicción de preeclampsia está el Doppler de arterias oftálmicas. La arteria oftálmica es la primera rama de la arteria carótida interna, de fácil acceso y evaluación, que arroja información sobre la circulación intracraneal. Existen diferentes estudios en donde se agregan índices obtenidos a través del Doppler de arterias oftálmicas a distintos modelos

predictivos de preeclampsia en los cuales se ha demostrado que es un marcador de predicción de preeclampsia, barato y reproducible, por lo que es fácilmente aplicable a países en donde los marcadores bioquímicos son de difícil acceso.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES GENERALES

2.1.1. Enfermedad hipertensiva asociada al embarazo

La enfermedad hipertensiva es una de las principales complicaciones asociadas al embarazo. A pesar de que el número de muertes maternas ha disminuido continuamente en años recientes en países desarrollados, continúa encontrándose entre las primeras 6 causas de mortalidad, representando casi el 18% de todas las muertes maternas a nivel mundial. (2,3)

2.1.2. Epidemiología

La incidencia de enfermedad hipertensiva en el embarazo (preeclampsia, eclampsia, hipertensión gestacional) ha incrementado a través de las últimas dos décadas, con un número de hospitalizaciones de 57.3 por 1000 pacientes en 1994 a 86.5 por 1000 en 2013. (4). Complican del 2 al 8% de los embarazos en países desarrollados, incrementando hasta el 10% de países en desarrollo. (5)(5,6)

Su incidencia aumenta cuando se asocia a diferentes factores de riesgo, siendo 5 a 6 veces más frecuente en pacientes primigestas, de hasta 15-20% de los embarazos múltiples y el 25% en quienes presentan neuropatía crónica. Se estima que 25% de las pacientes con diagnóstico de hipertensión gestacional evolucionaran a PE. (5)

En conjunto, la preeclampsia-eclampsia es el causante principal de defunciones maternas en nuestro país.(5,7) La lista de causas de mortalidad materna en el periodo 2002-2004 en México muestra en primer lugar a la hemorragia postparto (20.3%), en segundo lugar, la PE (14.3%) y el tercero la eclampsia (14.0%). En conjunto la preeclampsia-eclampsia son la principal causa de muerte materna (28.3%).(5,8) Recientemente la Organización Mundial de la Salud atribuyó a los trastornos hipertensivos del embarazo la mayoría de muertes maternas que ocurren en América Latina y el Caribe, dando una cifra global de 25.7 del total. (5)

Las repercusiones perinatales más importantes son el nacimiento pretérmino (19%), restricción de crecimiento fetal (12%), retraso del neurodesarrollo y enfermedades crónicas de la infancia. (5)

2.1.3. Factores de riesgo

La PE incluye múltiples factores de riesgo, lo más importantes son la edad, raza, nuliparidad, historia previa de preeclampsia, técnicas de reproducción asistida y condiciones médicas previas al embarazo como síndrome anticuerpos

antifosfolípidos (SAF), diabetes, hipertensión arterial crónica y enfermedad renal crónica. (9)

Los extremos de la vida representan un mayor riesgo, principalmente en mujeres menores de 18 años y mayores de 35 años, independiente de la paridad.

En relación con la raza, existe una prevalencia mayor de hipertensión crónica en afroamericanas, y estudios demuestran que este grupo racial este asociado a un mayor riesgo de preeclampsia temprana. (9)

El riesgo asociado a diabetes incrementa en relación con el grado de afectación microvascular diabética. Con base en la clasificación de Priscilla White, el riesgo incrementa de 11 a 16%, 21 a 23%, 35 a 40% y más de 70% en clase B, C, D y R respectivamente. (10)

Las enfermedades del tejido conectivo como el lupus eritematoso sistémico y síndrome anticuerpos antifosfolípidos elevan el riesgo de PE en el contexto de hipertensión y nefropatía lúpica. A pesar de que la ACOG incluye al SAF como un criterio mayor para desarrollo de PE, no recomienda el cribado de la enfermedad con test de anticuerpos en esta población. (11)

Con respecto al índice de masa corporal, el riesgo tiene una relación lineal a partir de IMC ≥ 30 kg/m². La relación incrementa cuando se asocia resistencia a la insulina.

2.1.4. Clasificación

La clasificación actual de los estados hipertensivos del embarazo por la ACOG y Gynecologist Task Force on Hipertension incluye a la hipertensión arterial crónica, hipertensión gestacional, preeclampsia-eclampsia e hipertensión arterial crónica con preeclampsia sobre agregada.

Hipertensión arterial crónica: definida como la persistencia de hipertensión arterial mayor o igual a 140/90 mmHg diagnosticada antes de las 20 semanas. También a la hipertensión diagnosticada por primera vez en el embarazo y persiste más de 84 días después del parto. (9)

Hipertensión gestacional: nueva aparición de cifras tensionales elevadas después de las 20 semanas en ausencia de proteinuria. Esta condición puede predisponer la aparición de PE, por lo que se recomienda el monitoreo estrecho. Cuando la presión arterial no se normaliza después del parto, el diagnóstico debe cambiar a hipertensión crónica. (9)

Preeclampsia con o sin criterios de severidad: Enfermedad del embarazo asociada a la nueva aparición de hipertensión, que ocurre más frecuentemente después de las 20 semanas y frecuentemente cerca de término. A pesar de que frecuentemente está acompañada de proteinuria, la hipertensión y otros signos o síntomas de PE pueden presentarse en ausencia de esta.

El estándar de oro para la detección de proteinuria es la determinación de proteínas en recolección de orina de 24 horas, siendo positiva cuando es mayor a 300 mg/dL. Otro método diagnóstico es el índice de proteína creatinina de 30 mg/mol o mayor. Cuando no se dispone de estos métodos, una tira de orina mayor a 2+ o mayor es fuertemente sugestiva de proteinuria significativa.

Se clasificara con criterios de severidad si se presenta cualquiera de lo siguiente: trombocitopenia (conteo plaquetario menor a $100,000 \times 10^9/L$); daño en la función hepática indicado por la anormalidad en las concentraciones séricas de enzimas hepáticas (dos veces su concentración normal); dolor severo y persistente en cuadrante superior derecho o en epigastrio que no está asociado a otro diagnóstico; insuficiencia renal (creatinina sérica mayor a 1.1 mg/dL o el doble de la concentración sérica de creatinina en ausencia de enfermedad renal); edema pulmonar; nueva aparición de cefalea que no responde a analgésico o alteraciones visuales; presión arterial severa (presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg o diastólica ≥ 110 mmHg). (10)

La eclampsia es una de las más serias complicaciones durante el embarazo, y trae consigo alta mortalidad y morbilidad para la madre y el feto. Se define como la ocurrencia de 1 o más convulsiones, generalizadas, tónico-clínicas, no relacionadas a otras condiciones médicas en una mujer con enfermedad hipertensiva durante el embarazo. A pesar de que 10% de los embarazos se complicación con enfermedad hipertensiva, la eclampsia solo ocurre en 0.8% de las mujeres con alguna enfermedad hipertensiva.

El síndrome de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y baja cuenta plaquetaria (HELLP) es la variante más severa de la PE que ocurre entre 0.05% a 0.09% de todos los embarazos, y 10% a 20% en pacientes con PE con criterios de severidad. Los índices de morbilidad y mortalidad pueden ser tan altos de 24 y 40% respectivamente. (12,13)

2.1.5. Fisiopatología

La PE es una enfermedad enigmática que ha sido llamada “la enfermedad de las teorías”. Actualmente se conoce que la vía común de la PE consiste en activación de las células endoteliales, inflamación intravascular y estrés del sincitiotrofoblasto. (14)

Desarrollo placentario normal

La sangre del útero es suministrada por las arterias uterinas, ramas de las arterias ilíacas internas, que se unen a la sangre que proviene de las arterias ováricas. Las arterias uterinas entregan sangre a las ramas arcuatas, radiales y espirales. Las arterias espirales se extienden más allá de la superficie endometrial basal, llevando suministro a la capa funcional. La capa funcional se somete a cambios hormono-dependientes durante el ciclo menstrual. En el embarazo, esta capa se transforma en la decidua. (14,15)

Se estima que aproximadamente 30 a 60 arterias espirales suministran sangre al espacio intervelloso de la placenta y mantienen la perfusión uteroplacentaria. Durante la evolución del embarazo, el flujo sanguíneo incrementa de 45 ml/min a 750 ml/min a término, con el fin de mantener las altas demandas del crecimiento fetal. Estos cambios hemodinámicos se facilitan por la transformación fisiológica masiva de las arterias espirales. El remodelamiento extenso causa pérdida del músculo liso y su rica inervación autonómica, que provoca cambios funcionales en la reactividad de las paredes arteriales, mejorando la vasodilatación y disminución de la resistencia vascular. (15)

Previo a este remodelamiento de arterias espirales el primer trimestre del embarazo, las glándulas uterinas proveen nutrición histo-trófica al feto. El trofoblasto endovascular (extravelloso) bloquea y limita la entrada de sangre materna a las cámaras intervelloso, manteniendo un estado de hipoxia fisiológica temprana en el proceso de placentación, favoreciendo la proliferación del citotrofoblasto antes de su diferenciación e invasión. A las 9 semanas se retira este bloqueo, permitiendo que las arterias espirales inicien el soporte de sangre materna al espacio intervelloso. (15)

El desarrollo placentario normal inicia con la proliferación del trofoblasto extravelloso (TEV), que invade la decidua en el sitio de implantación, hasta encontrar las capas de músculo liso y células endoteliales de las arterias espirales. (16)

El proceso de remodelamiento de las arterias espirales ha sido dividido en 5 estadios por Pinijeborg et al. (Figura 1). El estadio 1 (remodelamiento vascular temprano decidual) consiste en vacuolización y engrosamiento de las células musculares individuales. Este proceso ocurre en ausencia de invasión del trofoblasto. En el estadio 2, el trofoblasto intersticial invade el tejido estromal y perivascular e induce más desorganización del músculo liso vascular y debilitamiento de la lámina elástica de las arterias. El estadio 3, el trofoblasto

extravesollos endovasculares entran desde la luz de las arterias espirales a la pared del vaso. El estadio 4 involucra la incorporación del trofoblasto en las paredes vasculares, donde una capa fibrinoide reemplaza a la capa de músculo liso y la lámina elástica. Esta pérdida del músculo liso convierte a las arterias en conductos flácidos. El estadio 5 involucra la reparación vascular materna con reendotelización y adelgazamiento de la subintima. (15,17)

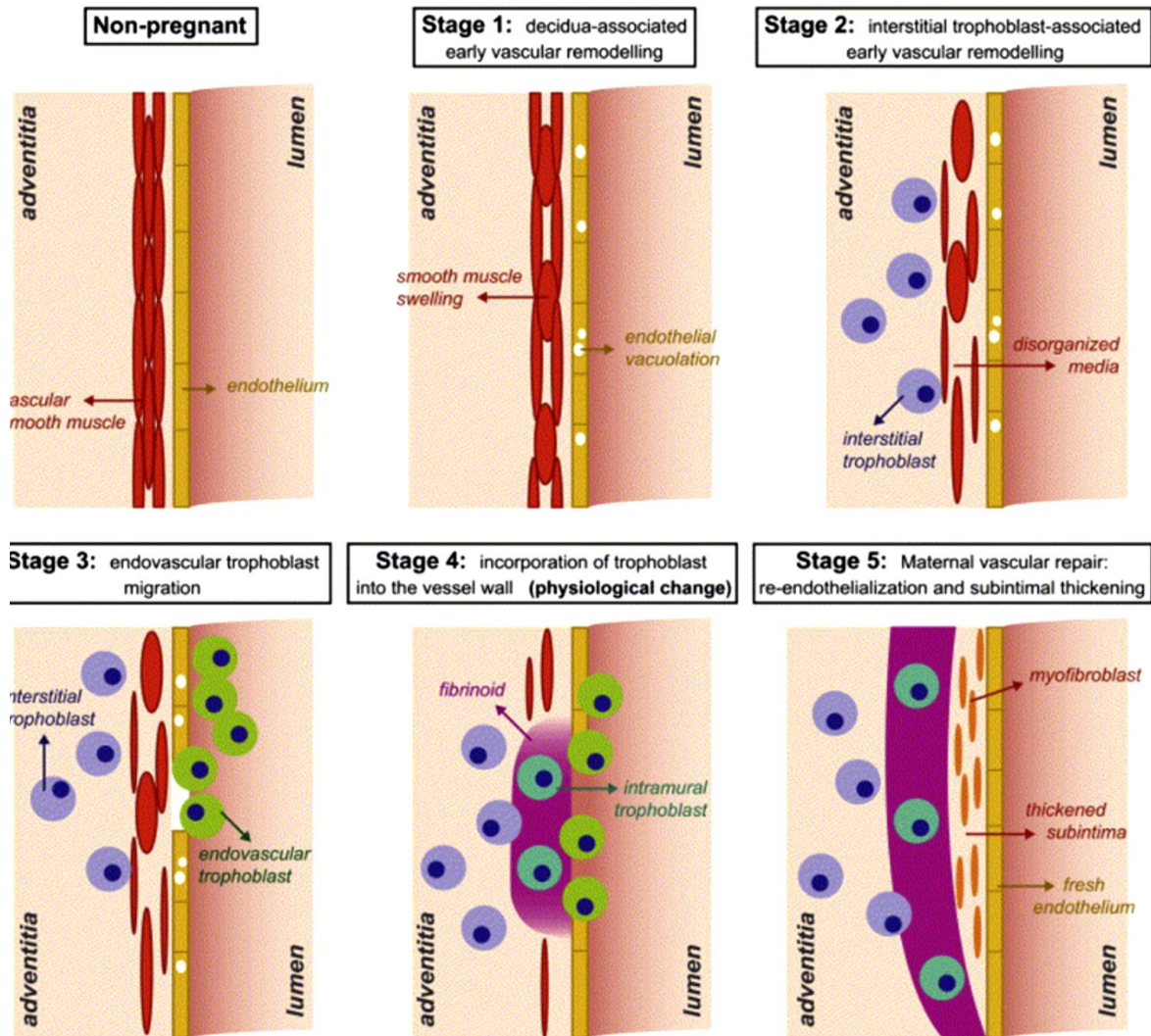


Figura 1. Los diferentes pasos en la remodelación de arterias uterinas. Tomado de Staff AC, Fjeldstad HE, Fosheim IK, Moe K, Turowski G, Johnsen GM, et al. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2022;226(2):S895–906.

Esta interacción induce el remodelamiento de estos vasos, convirtiéndolos en vasos de alta capacitancia y baja resistencia, que proveen nutrientes y oxígeno de la placenta hacia el feto en desarrollo (Figura 2). (18) Durante este proceso el

citotrofoblasto adopta un fenotipo endotelial, expresando moléculas de adhesión clásicamente encontradas en las células endoteliales. Estos eventos son orquestados por factores de transcripción liberados por el TEV, células estromales deciduales y células asesinas naturales uterinas (NKut). (16,18)

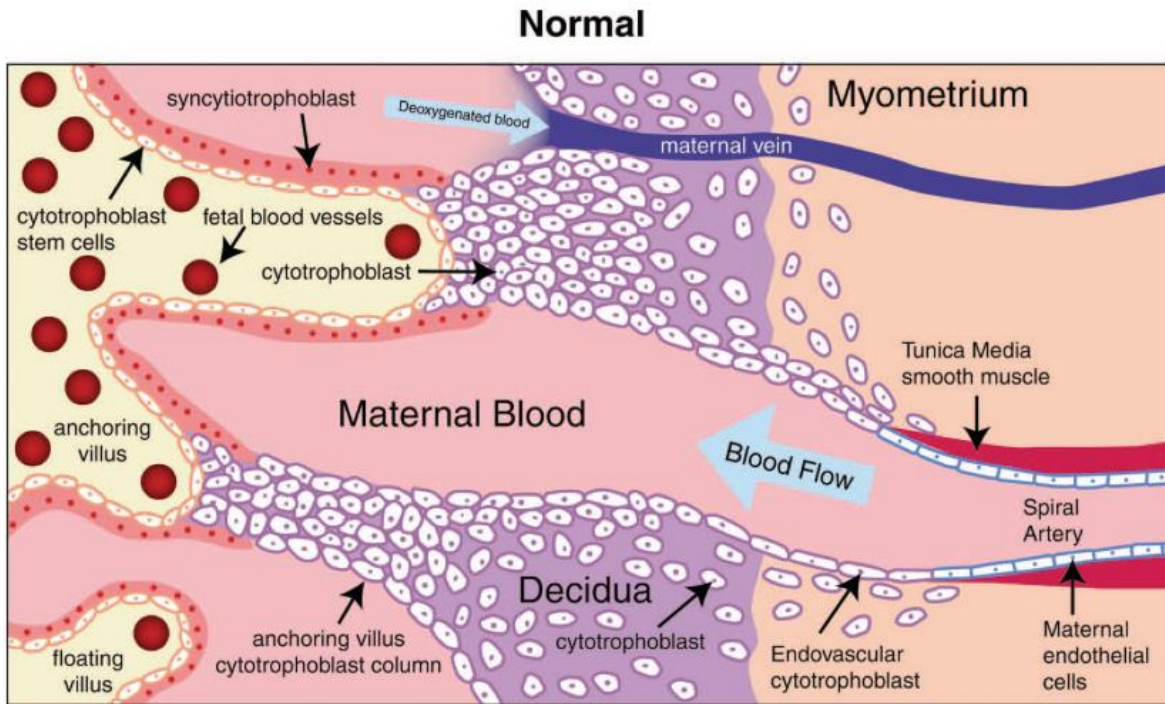


Figura 2. Placentación normal. En el proceso de desarrollo placentario, el citotrofoblasto invade las arterias espirales, transformándolas en vasos de alta capacitancia, baja resistencia y alto flujo, capaces de proveer perfusión placentaria adecuada al feto en crecimiento. Durante el proceso de invasión, el citotrofoblasto se diferencia de un fenotipo epitelial a endotelial. Tomado de Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;123(24):2856–69.

Los cambios en las arterias espirales son facilitados por la liberación de factores angiogénicos, como las isoformas A y C del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el factor de crecimiento placentario (PIGF), por los macrófagos y células asesinas naturales deciduales (dNK). El rol de las dNK ha sido extensamente estudiado en modelos animales, y es bien aceptado que estas secretan citocinas y factores proangiogénicos para favorecer la placentación hemocorial. (19). VEGF son glucoproteínas dimericas secretadas involucradas en la vasculogénesis (proceso en el cual se forman nuevos vasos sanguíneos en la vida embrionaria). Los receptores de VEGF presentes en las células endoteliales incluyen FIT-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2). Mientras que VEGF se une a estos

receptores, PIFG se une exclusivamente a FLT-1. Se cree que KDR es responsable de la acción primaria de VEGF en las células endoteliales (18).

Modelo de dos estadios

La patogénesis de PE se conceptualiza en un modelo de 2 estadios, que propone que una perfusión placentaria anormal lleva a las manifestaciones clínicas. El primer estadio (placentario) se caracteriza por una inadecuada invasión de las células del citotrofoblasto y como consecuencia una remodelación inadecuada de las arterias espirales. (16,18,20) Estos vasos presentan alta resistencia, alta presión y bajo flujo, provocando una mala perfusión placentaria (Figura 3). (18)

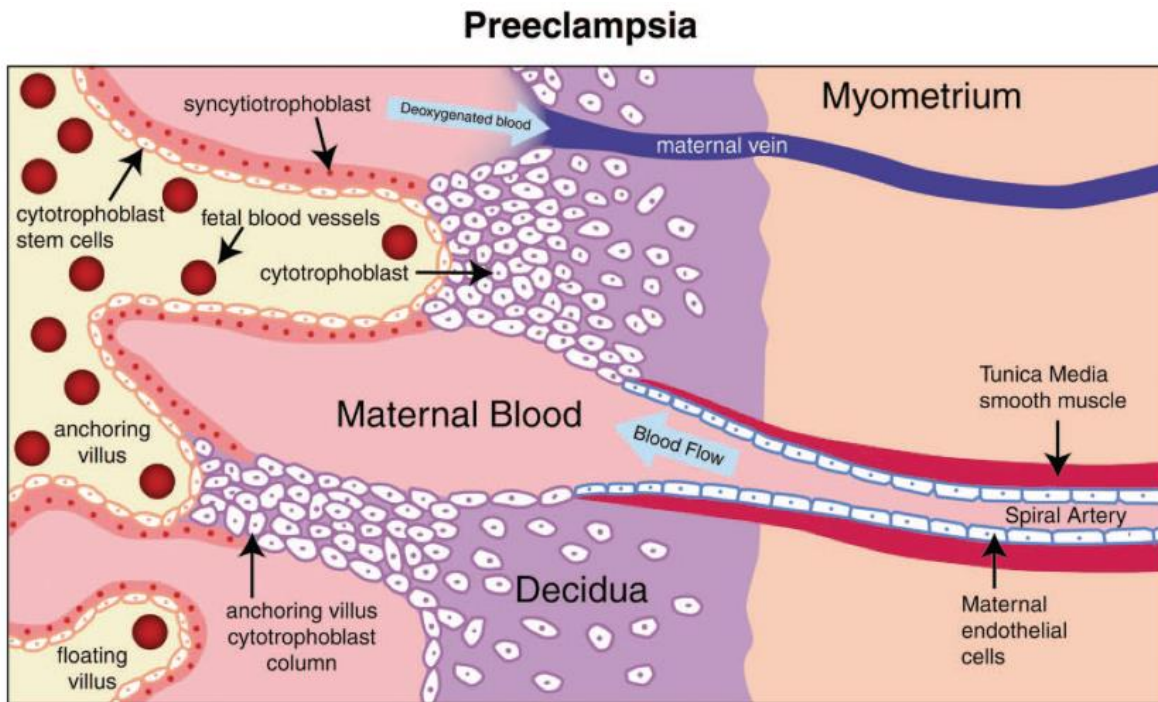


Figura 3. Placentación anormal en preeclampsia. El citotrofoblasto falla en adoptar un fenotipo endotelial invasivo. En cambio, la invasión de las arterias espirales es superficial, y permanecen de bajo calibre y alta resistencia. Tomado de Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;123(24):2856–69.

El segundo es el estadio clínico, la pobre placentación resulta en hipoxia placentaria, daño por isquemia-reperfusión y estrés oxidativo placentario. La alta resistencia de los vasos uterinos provoca disminución de las fuerzas de cizallamiento en el espacio intervesollos, con daño mecánico de las vellosidades y desprendimiento de detritus vellositarios hacia la circulación sanguínea. La degradación rápida del tejido placentario por necrosis induce una respuesta

inflamatoria, siendo la placenta una fuente de mediadores inflamatorios sistémicos. La placenta reacciona liberando cantidades excesivas de factores solubles que entran a la circulación materna causando disfunción endotelial, daño en vasculatura materna e hipertensión (Figura 4). (9,16). Los factores solubles derivados de la placenta incluyen factores antiangiogénicos, como la forma soluble similar a tirosina cinasa-1 (sFlt-1) y endoglina soluble (sEng). Estos factores se unen y neutralizan las acciones de factores proangiogénicos, como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y factor de crecimiento transformante beta. Existen otros factores solubles derivados de la placenta como citocinas proinflamatorias y detritus placentarios. (21)

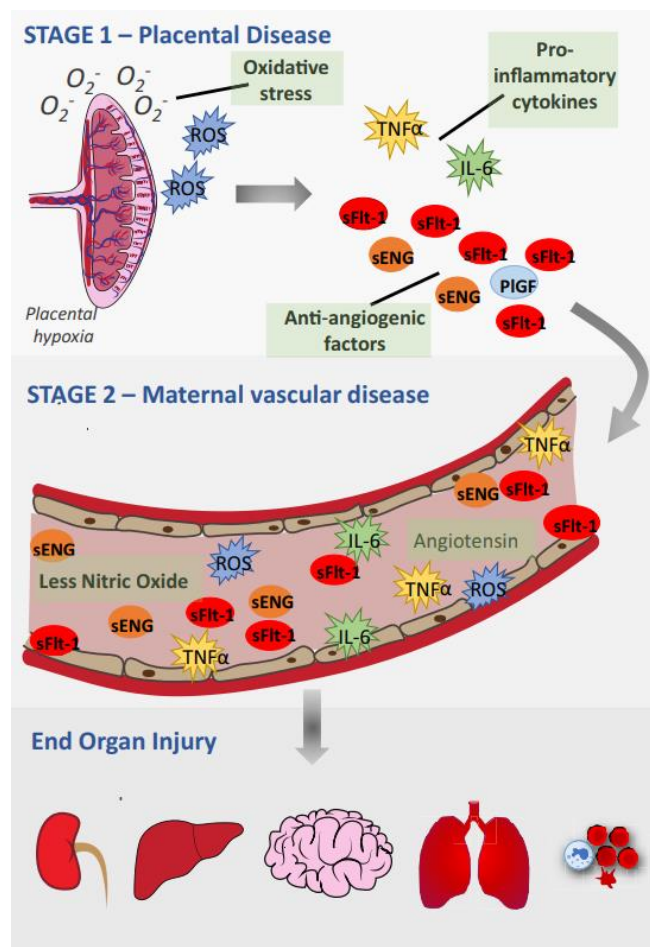


Figura 4. Modelo de dos estadios. El primer estadio es la enfermedad placentaria. El segundo estadio es la enfermedad vascular materna y disfunción endotelial que causa hipertensión y daño a órgano blanco. Tong S, Tu'uhevaha F, Kaitu'u-Lino J, Hastie R, Brownfoot F, Cluver C, et al. Pravastatin, proton-pump inhibitors, metformin, micronutrients, and biologics: new horizons for the prevention or treatment of preeclampsia. [cited 2022 Sep 30]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.014.3>

Muchos factores antiangiogénicos son producidos por una placenta anormal en altas concentraciones y liberados en la circulación materna. Se cree que el desequilibrio de factores proangiogénicos y antiangiogénicos en la circulación materna desencadena la aparición de PE al inducir microangiopatía en órganos diana como riñón, hígado y cerebro. (19) Estos factores solubles de la placenta pueden reducir la producción de moléculas vasoactivas (óxido nítrico) y causar la liberación local de factores derivados del endotelio que exacerbaban la disfunción endotelial, incluyendo tromboxano y endotelina-1 (ET-1).(21)

Aunque la liberación de sFlt-1, no es claramente el primer evento que desencadena la enfermedad, es el elemento clave que conduce a la preeclampsia. (21). El factor soluble sFlt-1 pertenece a una familia de proteínas sintetizadas en la placenta por splicing alternativo. Las dos formas presentes en la placenta humana son sFlt y sFlt1-14. No presentan dominios citoplasmáticos y transmembrana del receptor Flt-1 y son secretadas extracelularmente en la circulación materna al no poseer los dominios para anclarse a la membrana celular. Actúan como potentes antagonistas de VEGF y PlGF al unirse con estas moléculas en la circulación. La proteína sFlt-1 está ampliamente localizada en la superficie del sincitiotrofoblasto y grupos anormales de sincitiotrofoblasto degenerativo conocidos como cuerpos sincitiales (también conocidos como lesiones de Tenney-Parker).(19)

A pesar de que sFlt-1 juega un rol importante en la patogénesis de PE, no gobierna por sí solo la aparición de la enfermedad. La endoglina (CD105) es un correceptor de superficie celular, cuya función es unirse y regular la señalización de los miembros de la familia de factor de crecimiento transformante (TGF) como el TGF- β 1 y TGF- β 3. Estos dos factores de crecimiento son potentes inhibidores de la diferenciación y migración del trofoblasto. La forma soluble de endoglina (sENG) es una forma truncada del dominio extracelular de la endoglina que es expresada en altos niveles por la capa de sincitiotrofoblasto y por las células de citotrofoblasto que sufren diferenciación a un fenotipo invasivo. De forma similar a sFlt-1, los niveles circulantes de sENG se elevan previo a la aparición de PE. La capacidad anti angiogénica de sENG se debe a que antagonizan los efectos de la proteína 9 morfogénica ósea, que es una proteína antiangiogénica que controla la quiescencia vascular en la vasculatura adulta. (19)

El endotelio sistémico

El endotelio es el principal órgano implicado en la PE. Las células endoteliales orquestan la distribución de flujo sanguíneo en la microcirculación para equilibrar la entrega de nutrientes y oxígeno hacia los tejidos. La circulación de factores antiangiogénicos liberados por la placenta (sFlt-1 y sENG) activan las células

endoteliales, alterando su función (16). Este efecto se incrementa por la caída concomitante de PIGF, un importante catalizador de la renovación de las células endoteliales. La activación del endotelio lleva a un desequilibrio angiogénico en la circulación sistémica. En casos severos, la pérdida de células endoteliales puede exceder la renovación de estas, provocando un recubrimiento vascular discontinuo y áreas desnudas, exponiendo la membrana basal. Las plaquetas que pasan a través de estas áreas son activadas, liberando sustancias vasoactivas como tromboxano A₂, serotonina y endotelina-1. La reducción de la renovación del endotelio, asociado con una mayor cantidad de plaquetas activadas en la circulación empeora aún más la vasoconstricción, y con eso, incrementa la tensión sobre los eritrocitos circulantes causando hemolisis. (16)

La preeclampsia es una enfermedad que inicia en la placenta y termina en el endotelio. La evidencia sugiere que la enfermedad materna es atribuible a factores antiangiogénicos, liberados anormalmente por la placenta. Estos factores antiangiogénicos antagonizan los efectos de factores proangiogénicos (VEGF, PIGF y TGF- β) que son importantes para el mantenimiento del endotelio vascular.(18)

2.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

2.2.1. Predicción de preeclampsia

La adecuada predicción y prevención de PE continúa siendo complicada. El enfoque actual de la evaluación de PE se basa en identificar factores de riesgo que incluyen características demográficas e historia clínica. (11)

De acuerdo a National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), las mujeres deben considerarse de alto riesgo de desarrollar preeclampsia si tienen alguno de los factores de alto riesgo (enfermedad hipertensiva previa a embarazo, hipertensión crónica, enfermedad renal crónica, diabetes o enfermedad autoinmune) o al menos 2 de los riesgos moderados (nuliparidad, edad \geq 40 años, índice de masa corporal (IMC) \geq 35 kg/m², historia familiar de PE, o periodo intergenésico > 10 años), o de acuerdo al Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) se cataloga como alto riesgo si cumple un criterio mayor (historia de PE, enfermedad renal, enfermedad autoinmune, diabetes tipo 1 o tipo 2, hipertensión crónica) o dos o más de los riesgos moderados (primer embarazo, edad \geq 35 años, IMC \geq 30 kg/m², historia familiar de PE, características socio-demográficas o factores personales). Sin embargo, a pesar de que el reconocimiento de dichos factores es útil para identificar a mujeres de alto riesgo en la práctica clínica, no es una herramienta suficiente para la predicción efectiva de la PE. La evaluación usando las guías NICE, tiene un índice de detección de

39% para PE pretérmino y 34% para PE a término con 10.3% de índice de falsos positivos. (9)

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) adopta y apoya a la Fundación de Medicina Fetal (FMF) donde se establece que toda mujer embarazada debe ser evaluada para PE temprana y tardía en el primer trimestre, combinando exámenes con factores de riesgo materno, presión arterial media, índice de pulsatilidad de arteria uterina y factor de crecimiento placentario. (9,11)

Los métodos tradicionales para una efectiva predicción de preeclampsia consisten en evaluar la combinación de características demográficas, historia médica y marcadores bioquímicos. Los biomarcadores útiles a las 11 a 13 semanas son el índice de pulsatilidad de arterias uterinas, presión arterial y factores de crecimiento placentario séricos. A partir de las 19 a las 24 semanas son el IP AUt, MAP, PIGF y la fracción soluble de la tirocina cinasa-1 fms-like (sFlt-1).

A pesar de que un modelo predictivo de PE puede prevenir la enfermedad, a diferencia del primer trimestre, podemos establecer un seguimiento específico en pacientes con alto riesgo para minimizar riesgos maternos y perinatales.

El uso de parámetros de ultrasonido durante el embarazo es una técnica de bajo costo y no invasiva, que puede identificar a pacientes con alto riesgo de enfermedades hipertensivas. Por lo tanto, permite una vigilancia estrecha materno-fetal para evadir efectos adversos. Estos parámetros de ultrasonido tienen una correlación con la fisiopatología de la preeclampsia, como una deficiencia en el proceso de placentación (Doppler de arterias uterinas) e hipertensión en el sistema nervioso central (Doppler de arterias oftálmicas).

2.2.2. Doppler de arteria oftálmica como predictor de preeclampsia

El desarrollo de signos clínicos de PE es precedido por cambios cardiovasculares maternos que aparecen desde el primer trimestre del embarazo, incluyendo incremento en el gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica. Por lo que no es sorprendente que el desarrollo de PE también es precedido por alteraciones en la circulación cerebral reflejados en los cambios observados en las formas de ondas obtenidas de las arterias oftálmicas. (22)

Las complicaciones neurológicas de PE con criterios de severidad son secundarias a la pérdida de la autorregulación en la vasculatura cerebral materna, siendo responsables de una proporción significativa de morbilidad y mortalidad de la enfermedad. Las alteraciones en el flujo cerebral han mostrado ser útiles para predecir el desarrollo clínico en PE semanas previas, entre ellas el índice de resistencia (IR) y el índice de pulsatilidad (IP) en la arteria cerebral media (ACM)

materna, que son menores en mujeres que desarrollan PE. (23) Los vasos orbitales tienen características similares con los vasos intracraneales en relación con su función, características anatómicas y embriológicas, por lo que la evaluación Doppler de estos, puede dar una perspectiva de la vasculatura de pequeño calibre cerebral que no puede ser evaluada de manera transcraneal. Los estudios de la arteria oftálmica en mujeres con PE muestran generalmente disminución en el IP e IR, combinado a un incremento en la velocidad de flujo sanguíneo, sugiriendo resistencia vascular. (23)

La arteria oftálmica es la primera rama de la carótida interna, con características embriológicas, anatómicas y funcionales similares con la vasculatura intracraneal. Es un vaso fácilmente accesible con técnica Doppler, que provee información de la circulación intracraneal. (24) La forma de onda de la arteria oftálmica es caracterizada por 2 picos en sístole (Figura 5). Para su análisis se utilizan los siguientes índices: primera velocidad de pico sistólico (VPS), segunda velocidad de pico sistólico, índice de pulsatilidad y el índice del segundo al primer pico sistólico. La primer VPS y el IP son calculados automáticamente por la máquina de ultrasonido, la segunda VPS es medida manualmente y el índice entre la segunda a primera VPS es calculada. (24,25)

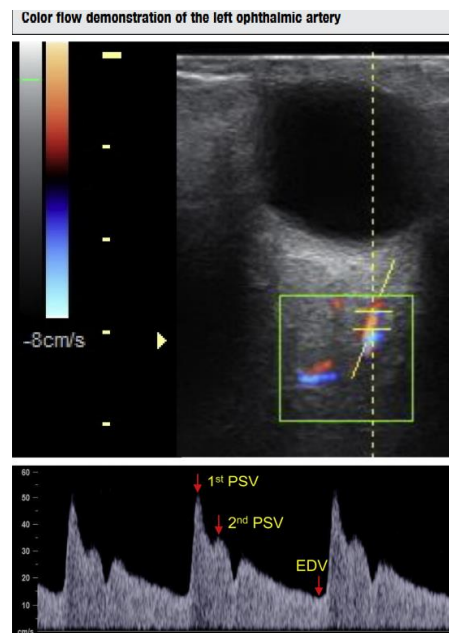


Figura 5. Doppler color de arteria oftálmica. En la parte superior se observa la velocidad de onda de la arteria oftálmica obtenida por Doppler. En la parte inferior se observa la primera VPS, segunda VPS y el EDV. Nicolaides KH, Sarno M, Wright A. Expert Review Ophthalmic artery Doppler in the prediction of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2021;1–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.11.039>

Se han reportado diferentes estudios en embarazos con alto riesgo, donde se examinó el valor potencial del Doppler de arteria oftálmica como tamizaje para el desarrollo de PE. Hata y colaboradores realizaron el primer reporte del uso de Doppler de arteria oftálmica durante el embarazo y encontraron hiperperfusión y vasodilatación en vasos orbitales en mujeres con preeclampsia, en contraste con la teoría más aceptada que describe vasoconstricción generalizada. (25). También se ha reportado que antes del desarrollo de preeclampsia o hipertensión gestacional el índice de pulsatilidad (marcador de impedancia) se encuentra reducido y la segunda velocidad pico sistólica (marcador de perfusión) se encuentra elevado.(26)

El un estudio realizado por Guargel y cols., se examinaron 440 embarazos desde las 11 a 14 semanas, y los autores reportaron que en el grupo que desarrollo PE, comparado con los embarazos no afectados, la segunda velocidad sistólica pico estaba incrementada. La evaluación con características demográficas e historia médica identifico 45% de los casos de PE, con un índice de falsos positivos de 10%; agregar la segunda VPS de la arteria oftálmica estuvo asociada con una mejoría en el índice de detección (ID) de 48%. (23,24)

Matías y cols., estudiaron el valor predictivo del Doppler de arteria oftálmica y su relación con el desarrollo de preeclampsia, incluyendo 347 embarazos, examinados entre las semanas 20 a 28, y los autores reportaron que el grupo que desarrollo PE la segunda VPS estaba incrementada, y con la evaluación de este marcador el ID para PE fue 70% con un índice de falsos positivos de 25%. (24,27)

Se realizo un estudio observacional prospectivo en mujeres que acudieron a control prenatal en el tercer trimestre (36.0 a 36.6) al Hospital "King's College" en Londres, entre 2019 a 2020, en el cual se recabaron características demográficas maternas, historia médica y evaluación por ultrasonido de arterias oftálmicas. Se midieron cuatro índices (Primer velocidad pico sistólica, segunda velocidad pico sistólica, índice de pulsatilidad, índice de la segunda a primer velocidad pico sistólica). La muestra fue de 2287 embarazos, de los cuales 60 (2.6%) desarrollaron PE, y 19 (0.8%) resultaron en parto en menos de 3 semanas después de la evaluación, y 64 (2.8%) desarrollaron hipertensión gestacional, con 15 (0.7%) que presentaron parto en menos de 3 semanas desde la evaluación. El índice de detección con un IFP de 10%, de parto con PE en cualquier momento desde la evaluación usando factores maternos fue de 25% (95% IC 14.7-37.9) el cual incremento en 25% (p 0.005) a 50% (95% IC 36.8-63.2) con la adición del ajuste del índice de la segunda a primera velocidad pico sistólica. Los valores respectivos para parto con PE en menos de 3 semanas desde la evaluación fueron 31.6 (95% IC 12.6-56.6) y 57.9% (95% IC 33.5-79.8), concluyendo que la

aplicación de este índice entre las 35 a 37 semanas puede predecir el parto con PE, especialmente en las primeras 3 semanas posteriores a su evaluación. (28)

La extensa evidencia sugiera que, en embarazos con PE, comparados con embarazos normales, hay un incremento en la impedancia al flujo e incremento en la velocidad de onda de las arterias oftálmicas. El Doppler de la arteria oftálmica es un marcador de predicción de PE, útil, barato, reproducible, por lo que es fácilmente aplicable a países en donde los marcadores bioquímicos son de difícil acceso. (24)

3. JUSTIFICACIÓN

Un modelo predictivo de preeclampsia es de fundamental importancia en la práctica clínica, porque permite mejorar la sobrevivencia de la mujer que tiene alto riesgo de desarrollar dicha enfermedad, implementando tempranamente medidas profilácticas y terapéuticas.

El modelo predictivo actual de Preeclampsia propuesto por la Fundación de Medicina Fetal incluye factores demográficos, historia clínica, datos clínicos, ultrasonográficos y de laboratorio, con un alto índice de detección. Todo esto es fácilmente reproducible en países de primer mundo, sin embargo, en nuestro medio el uso de parámetros de laboratorio implica un costo elevado, por lo que no es una práctica común.

El uso de ultrasonido es una herramienta de bajo costo, fácilmente aplicable y no requiere un amplio entrenamiento para su evaluación. El Doppler de arterias oftálmicas puede ser una herramienta asequible para mejorar la capacidad de predicción de preeclampsia identificando a las pacientes con alto riesgo de complicación y mejorando su seguimiento durante embarazo.

El objetivo de la presente investigación es evaluar flujometría Doppler de arteria oftálmica como predictor de preeclampsia en primer trimestre en embarazos únicos, con esto se podrá conocer si es un marcador útil para aumentar el índice de detección de la enfermedad, y así poder aplicar dicho tamizaje a los modelos actuales de PE aplicados en nuestra institución, con el fin de aumentar la detección de mujeres con alto riesgo de desarrollar PE, realizar una intervención temprana, seguimiento y tratamiento oportuno.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades hipertensivas del embarazo constituyen una de las principales causas de mortalidad materna y perinatal a nivel mundial. En Latinoamérica y el caribe son responsables de hasta 26% de las muertes. A pesar de que la mortalidad materna es más baja en países de altos ingresos a diferencia de países en desarrollo, 16% de las muertes maternas pueden ser atribuidas a enfermedades hipertensivas (29). En México son las complicaciones más comunes del embarazo, afectando hasta 15% del embarazo. El embarazo complicado con PE tiene implicaciones económicas importantes para la paciente y el sistema de salud.(2) Las mujeres con PE tienen riesgo elevado para hipertensión crónica, enfermedad cardiovascular futura, daño cognitivo, enfermedad renal crónica. Los niños de madres afectadas también están en riesgo de tener complicaciones a mediano y largo tiempo, como daño en el desarrollo neurológico, resistencia a la insulina, diabetes, enfermedad coronaria e hipertensión. (9)

La evaluación de PE usando factores maternos y biomarcadores en países de bajos y medianos ingresos es considerado un reto, ya que dichas evaluaciones fueron diseñadas para países de altos ingresos. Algunos factores (dieta, tabaquismo, historia paterna y coital) pueden alterar el riesgo, severidad y fisiopatología de la PE comparadas con las ciudades de altos ingresos. Más aun, los estudios como la determinación de PIFG y sFLT1 no están disponibles en los centros de atención primaria. (9) El uso de marcadores ultrasonográficos como predictor de PE es una herramienta sencilla, fácil, barata y reproducible.

Encontrar herramientas que mejoren predicción permitirá dar tratamiento preventivo oportuno para disminuir complicaciones. El Doppler de la arteria oftálmica es un marcador de predicción de PE, útil, barato, reproducible, por lo que es fácilmente aplicable a países en donde los marcadores bioquímicos son de difícil acceso.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El Doppler de la arteria oftálmica es un marcador útil para la predicción de preeclampsia en primer trimestre?

6. OBJETIVOS

6.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la efectividad de la Flujiometría de arterias oftálmicas en el primer trimestre para la predicción de preeclampsia

6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir factores sociodemográficos de la población
- Describir los factores de riesgo presentes para preeclampsia en la población de estudio
- Describir la vía de nacimiento de las pacientes que desarrollan algún estado hipertensivo del embarazo.

7. HIPOTESIS

La flujometría de la arteria oftálmica es un método adecuado en la predicción de preeclampsia en el primer trimestre en embarazadas del Hospital Universitario de Puebla

8. MATERIAL Y METODOS

8.1. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Descriptivo analítico longitudinal transversal

8.2. UBICACIÓN ESPACIOTEMPORAL

El presente estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario de Puebla en el servicio de Ginecología y Obstetricia; ubicado 25 poniente 1301 Col. Volcanes, C.P.72410 Puebla, Puebla. Durante el periodo comprendido de 31 de marzo de 2021 a septiembre de 2022.

8.3. MUESTREO

8.3.1. DEFINICIÓN DE LA UNIDAD DE POBLACIÓN

Pacientes embarazadas derechohabientes y no derechohabientes que acuden a consulta externa de control prenatal en el Hospital Universitario de Puebla.

8.3.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Pacientes embarazadas que se encuentran entre las semanas 11 a 14.6

8.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS UNIDADES DE MUESTREO

8.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mujeres embarazadas que acudieron a consulta de control prenatal en el Hospital Universitario de Puebla
- Edad de 18 a 40 años.
- Embarazo entre las 11 a las 14.6 semanas por fecha de última menstruación (FUM) o FUM corregida por ultrasonido de primer trimestre.
- Embarazo normoevolutivo

8.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Hipertensión arterial crónica
- Diabetes tipo 2.
- Antecedente de cirugía ocular previa o trauma ocular
- Enfermedades oculares (glaucoma, retinopatía, neuritis óptica)
- Enfermedades reumatológicas
- Embarazo múltiple

8.4.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Parto pretérmino no asociado a enfermedad hipertensiva
- Pérdida de seguimiento en control prenatal
- Fallecimiento por causas no asociadas a embarazo

8.5. DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO

No probabilístico por conveniencia en función a criterios de inclusión y exclusión.

8.6. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Serie de casos consecutivos de pacientes embarazadas que se presentaron en la consulta externa de ginecología y obstetricia cursando primer trimestre.

Dada la escasa cantidad de pacientes embarazadas que acuden al hospital y durante el periodo de contingencia ambiental, se estableció una cuota mínima de 40 participantes. Sin embargo, serán incluidas todas las pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

8.7. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

Tabla 1. Operacionalización de variables

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Tipo | Escala | Respuesta |
|--------------|---|---|--------------|--------|-----------|
| Edad | Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona | Edad del paciente al momento del estudio | Cuantitativa | Razón | Años |
| Talla | Estatura de una persona, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza | Talla de la paciente al momento del estudio | Cuantitativa | Razón | Metros |

| | | | | | |
|--|--|--|--------------|---------|-------------------------|
| Peso | Fuerza que genera la gravedad sobre el cuerpo humano. | Peso de la paciente al momento del estudio | Cuantitativa | Razón | Kilogramos |
| Índice de masa corporal (IMC) | Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo. | IMC de la paciente al momento del estudio | Cuantitativa | Razón | kg/m ² |
| Paridad | Numero de gestas vía cesárea o parto vaginal | Se considera primigesta al primer embarazo, multigesta a 2 o más embarazos | Cualitativa | Nominal | Primigesta o multigesta |
| Velocidad de primer pico sistólico | Máxima velocidad que alcanza la primera onda de la arteria oftálmica durante la sístole cardiaca | Valor máximo obtenido de forma automática a través de técnica Doppler de la velocidad de primer pico sistólico de la arteria oftálmica | Cuantitativa | Razón | Cm/s |
| Velocidad de segundo pico sistólico | Máxima velocidad que alcanza la segunda onda de la arteria oftálmica durante la sístole cardiaca | Valor máximo obtenido de forma manual a través de técnica Doppler de la velocidad de primer pico sistólico de la arteria oftálmica | Cuantitativa | Razón | Cm/s |

| | | | | | |
|--|---|--|--------------|---------|--------------------|
| Índice de pulsatilidad de arteria oftálmica | Diferencia entre el flujo sistólico máximo y la velocidad del flujo diastólico mínimo, dividida por la velocidad media registrada a lo largo del ciclo cardíaco de la arteria oftálmica | IP de arteria oftálmica obtenido al momento del estudio | Cuantitativa | Razón | Decimales |
| Relación de la velocidad de la segunda a primera velocidad pico sistólica | Resultado obtenido al dividir la velocidad de la segunda a primera velocidad pico sistólica | Relación obtenida al momento del estudio | Cuantitativa | Razón | Decimales |
| Vía de nacimiento | Modo de salida del recién nacido de útero grávido | Parto al nacimiento del producto de concepción a través del canal de parto, cesárea al nacimiento del producto de concepción a través de una laparotomía | Cualitativa | Nominal | Parto o cesárea |
| Preeclampsia | Presencia de hipertensión de nueva aparición (presión arterial) | Diagnóstico de preeclampsia o hipertensión gestacional | Cualitativa | Ordinal | Presente o ausente |

| | | | | | |
|--|---|--|--|--|--|
| | <p>sistólica ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg o ambas) con proteinuria, disfunción de órgano blanco o ambas, después de las 20 semanas de gestación</p> | | | | |
|--|---|--|--|--|--|

8.8. MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Las pacientes que acudieron a consulta externa de control prenatal se sometieron a medición de Flujiometría de arteria oftálmica una vez aceptaron participar en el estudio y que se encontraban entre las 11 a 14.6 semanas, por fecha de última menstruación confiable o corregida por ultrasonido de primer trimestre.

Se tomaron sus datos generales (edad, peso, talla, índice de masa corporal, paridad), la vía de resolución obstétrica y si la paciente desarrollo o no algún estado hipertensivo del embarazo,

Los datos fueron recabados en la hoja de recolección de datos de Microsoft Excel para su codificación y posterior análisis en el programa IBM SPSS versión 24.

8.9. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

La madre se coloca en posición supina y con descanso de 5 minutos. Un transductor lineal de 7.5 MHz es coloca gentil y transversalmente sobre el párpado del ojo cerrado después de la aplicación de gel de conducción. El Doppler color se usa para identificar la arteria oftálmica, que se encuentra superior y medialmente a una banda hipoecoica que representa el nervio óptico. La onda Doppler pulsado es entonces usada para grabar de 3 a 5 ondas similares. El ángulo de insonación debe permanecer menor a 20 grados, la ventana de muestra se coloca a 2 mm para cubrir el vaso completo, la profundidad es de 3-0 a 3.5 cm, el filtro de paso alto

es 50 Hz, y la frecuencia de repetición de pulso se establece a 125 kHz. Para minimizar cualquier efecto potencial sobre los ojos, la duración de la examinación de cada ojo es de pocos segundos.

8.10. ANÁLISIS DE DATOS

La base de datos se construyó en el programa Excel para Windows, una vez que se completó, se realizó la codificación de las variables cualitativas y la base se exportó al programa IBM SPSS® versión 24, para Windows® en donde se realizó el análisis estadístico.

Se obtuvo estadística descriptiva para variables cuantitativas, para las variables cuantitativas con distribución normal, se empleó la media como la medida de tendencia central y desviación estándar (\pm) como medida de dispersión.

Para las variables categóricas se reportaron frecuencias y porcentajes.

Para las comparaciones de los resultados de las escalas y otras variables de estudio; se empleó la prueba t de student (en caso de variables con distribución normal) para comparar variables cualitativas, se empleó la prueba Chi².

Un valor por debajo de 0.05 fue tomado como significativo.

9. LOGISTICA

9.1. RECURSOS HUMANOS

Dr. Juan Carlos Huerta Mendoza.

Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Reclutar pacientes, aplicación de instrumentos para recolección de datos, análisis de resultados, redacción de tesis y difusión de resultados.

Dr. Michel Dassaejv Macias Amezcua.

Medico adscrito de Ginecología y Obstetricia, certificación por Fundación de Medicina Fetal ID 184194. Director de tesis, contribuirá con desarrollo y redacción de protocolo de investigación.

Dr. Alonso Antonio Collantes Gutiérrez.

Medico adscrito de Ginecología y Obstetricia. Asesor metodológico. contribuirá con desarrollo y redacción de protocolo de investigación.

9.2. RECURSOS MATERIALES

- Ultrasonido Sonoscape S2, Doppler portátil
- Recursos propios del hospital

9.3. RECURSOS FINANCIEROS

Recursos del Servicio de Ginecología y obstetricia del Hospital Universitario de Puebla.

9.4. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

TABLA 2. GRÁFICA DE GRANTT

| MES | | ACTIVIDAD PARA REALIZAR | | | | | |
|-------------|--------------------------|---|----------------------|------------------------|--|-----------------------|--|
| 2021 | | | | | | | |
| MAR- ABR | Elaboración de protocolo | Someter e comité de ética e investigación | | | | | |
| MAY- JUN | | | Recolección de datos | | | | |
| JUL- AGO | | | | | | | |
| SEP- OCT | | | | | | | |
| NOV- DIC | | | | | | | |
| 2022 | | | | | | | |
| ENE- FEB | | | Recolección de datos | Captura de información | | | |
| MAR- ABR | | | | | | | |
| MAY- JUN | | | | | | | |
| JUL- AGO | | | | | | Análisis de datos | |
| SEP- OCT | | | | | | | |
| NOV | | | | | | Entrega de resultados | |

10. BIOÉTICA

Este estudio y los procedimientos para realizar se apegaron a las normas éticas vigentes nacionales e internacionales.

También con base en la declaración de Helsinki, realizada en la Asamblea Médica Mundial, donde refiere que el propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.

Se llevó a cabo con previa aprobación del Comité de Enseñanza e Investigación del Hospital Universitario de Puebla, en conformidad a lo establecido en el artículo 14 del Reglamento de la Ley General en Salud en Materia de Investigación para la Salud y el apartado 9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Asimismo, el artículo 17 de la ley general de salud, clasifica a esta investigación como “Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros”.

Durante la realización del presente protocolo, se mantuvo el respeto, se resolvieron dudas sobre el procedimiento a realizar, los riesgos, beneficios y asuntos relacionados con la investigación. Toda paciente tenía la libertad de retirarse del estudio en cualquier momento.

11.RESULTADOS

Durante el periodo de este estudio de acuerdo con criterios de inclusión y exclusión se incluyeron un total de 51 pacientes. Se realizó un análisis descriptivo de la población estudiada, con medias y desviación estándar (Tabla 3), en el que se incluyó la edad, talla, índice de masa corporal, peso, primera velocidad pico sistólico, segunda velocidad pico sistólico, IP de arteria oftálmica, relación de segunda a primer pico sistólico.

Tabla 3. Análisis general, con media y desviación estándar del total de pacientes estudiadas.

| Características demográficas | |
|--------------------------------------|--|
| | Número total de pacientes (N 51) Media / DE |
| Edad | 27 ± 3.8 |
| Talla | 1.64 ± 0.57 |
| Peso | 70.92 ± 7.35 |
| IMC | 26.2 ± 2.38 |
| 1ra VPS | 34.18 ± 3.9 |
| 2da VPS | 22.4 ± 2.0 |
| IP arteria oftálmica | 2.08 ± 0.19 |
| Relación segunda a primer VPS | 0.66 ± 0.07 |

De acuerdo con lo observado, el grupo de edad predominante se encontraba en la tercera década de la vida, con una edad media de 27 ± 3.8, la edad mínima y máxima fue de 19 y 36 años respectivamente. El índice de masa corporal predominante fue sobrepeso con una media de 26.2 ± 2.38; del total de pacientes 20 (39.2%) tuvieron un IMC normal, 28 (54.9) se encontraban con sobrepeso y 3 (5.9) con obesidad. (Tabla 4).

Tabla 4. Tabla de frecuencia con base en el índice de masa corporal del total de pacientes estudiadas.

| Total de pacientes de acuerdo a su IMC | | |
|---|------------|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje |
| Normal | 20 | 39.2% |
| Sobrepeso | 28 | 54.9% |
| Obesidad | 3 | 5.9% |

Con respecto a la paridad 20 (39.2%) pacientes fueron primigestas, mientras que 31 (60.8%) fueron multigestas. El número de pacientes en el cual el embarazo se resolvió por parto vaginal fue de 8 (15.7%), y de 43 (84.3%) por cesárea (Tabla 5).

Tabla 5. Frecuencia y porcentaje de paridad y vía de nacimiento en el total de pacientes evaluadas.

| | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------------------|------------|------------|
| Paridad | | |
| Primigesta | 20 | 39.2% |
| Multigesta | 31 | 60.8% |
| Total | 51 | 100% |
| Vía de nacimiento | | |
| Parto | 8 | 15.7% |
| Cesárea | 43 | 84.3% |
| Total | 51 | 100% |

Del total de pacientes estudiadas 42 (82.45) no desarrollaron algún estado hipertensivo, se consideraron sanas, mientras que 9 (17.6%) pacientes cumplieron con criterios diagnósticos de preeclampsia sin criterios de severidad, las cuales 8 fueron diagnosticadas en el tercer trimestre del embarazo y 1 durante el puerperio (Tabla 6).

Tabla 6. Frecuencia y porcentaje de pacientes sanas y que desarrollaron preeclampsia.

| | Frecuencia | Porcentaje |
|---------------------|------------|------------|
| Sana | 42 | 82.4% |
| Preeclampsia | 9 | 17.6% |
| Total | 51 | 100% |

Para el grupo de pacientes sanas, fueron 16 primigestas y 26 multigestas y en el grupo de estado hipertensivo, 4 pacientes fueron primigestas y 5 multigestas (Gráfica 1 y Tabla 7). Se aplicó prueba de chi-cuadrada de Pearson para comparar diferencias entre grupos sin presentar un resultado estadísticamente significativo entre ambos grupos (p 0.724).

Gráfica 1. Grafica de barras que representa la paridad de pacientes evaluadas. La barra azul representa mujeres sanas y barra verde pacientes con estado hipertensivo asociado al embarazo.

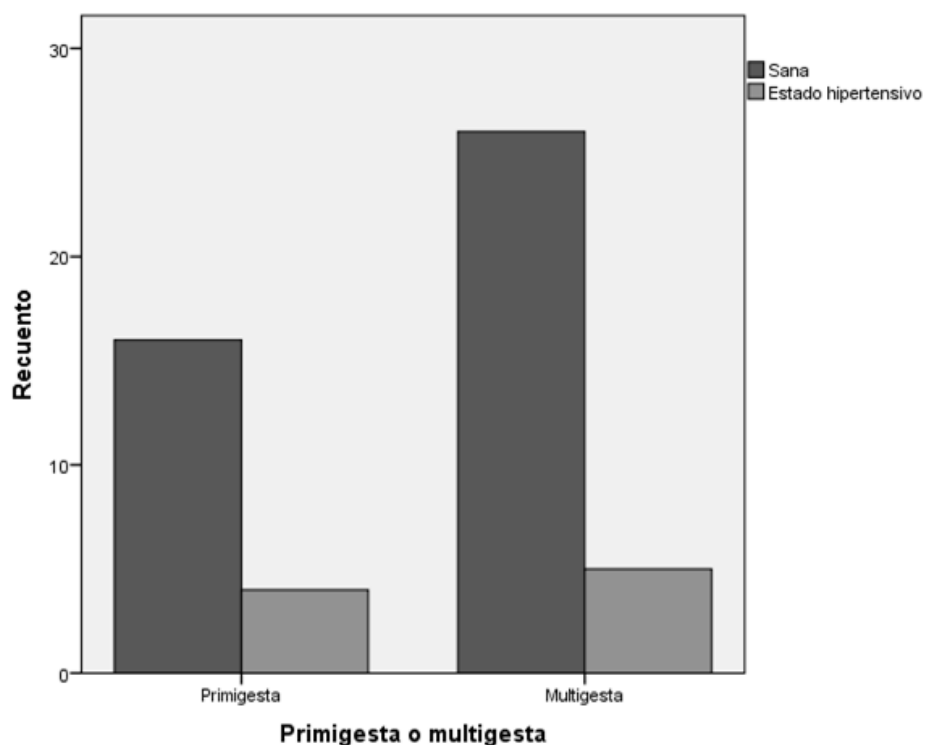


Tabla 7. Número total de pacientes primigestas y multigestas en pacientes sanas y que presentaron un estado hipertensivo del embarazo.

| | Sana | Preeclampsia | Total |
|------------|------|--------------|-------|
| Primigesta | 16 | 4 | 20 |
| Multigesta | 26 | 5 | 31 |
| | 42 | 9 | 51 |

Para el grupo de pacientes sanas hubo 7 partos y 35 cesáreas, mientras que en el grupo de estado hipertensivo 1 parto y 8 cesáreas (Grafico 2 y Tabla 8). Se aplicó prueba de chi-cuadrada de Pearson sin presentar un resultado estadísticamente significativo entre ambos grupos (p 0.677).

Gráfico 2. Grafica de barras que representa la vía de nacimiento de pacientes evaluadas. La barra azul representa mujeres sanas y barra verde pacientes con estado hipertensivo asociado al embarazo.

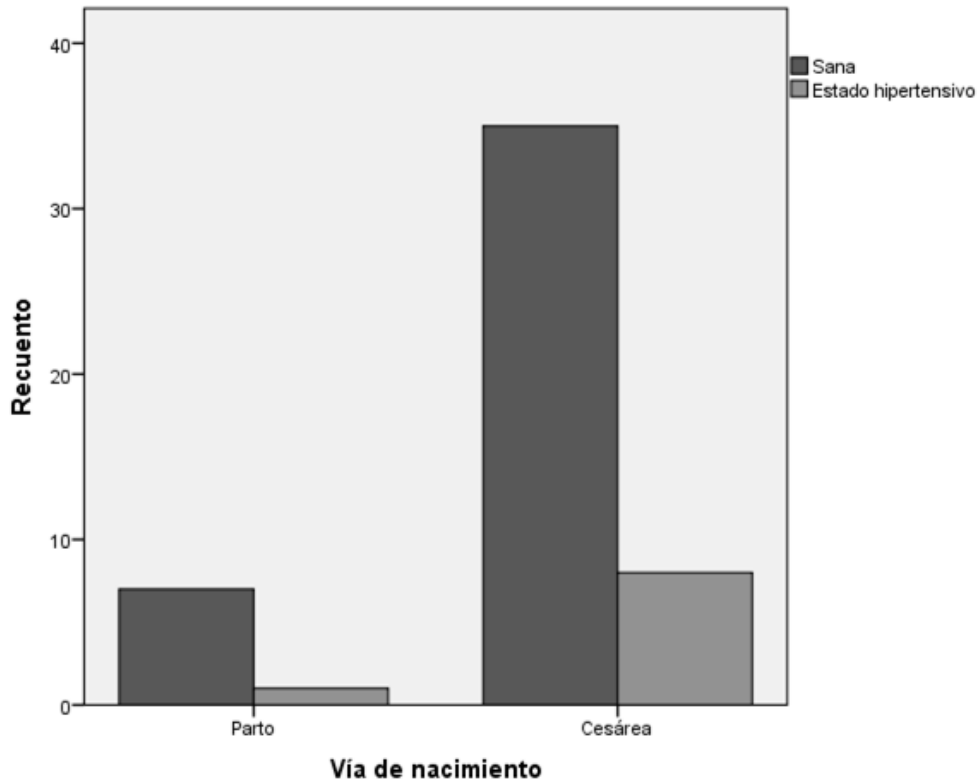


Tabla 8. Número total de pacientes con resolución obstétrica vía parto o cesárea en pacientes sanas y que presentaron un estado hipertensivo del embarazo.

| | Sana | Preeclampsia | Total |
|---------|------|--------------|-------|
| Parto | 7 | 1 | 8 |
| Cesárea | 35 | 8 | 43 |
| | 42 | 9 | 51 |

Se evaluaron 4 parámetros de la flujometría Doppler de arteria oftálmica. La primera velocidad de pico sistólico observada en pacientes sanas fue de 34.35 ± 4.2 cm/s y en pacientes con estado hipertensivo de 33.39 ± 2.15 cm/s, el índice de pulsatilidad en pacientes sanas fue de 2.0943 ± 0.21094 y de 2.0633 ± 0.10025 sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa para los dos parámetros (p 0.506 y 0.666 respectivamente). La segunda velocidad pico sistólico en pacientes sanas fue de 22.08 ± 1.97 cm/s, mientras que en pacientes con estado hipertensivo de 23.96 ± 1.66 , encontrando una diferencia significativa entre ambos grupos (p 0.012). El índice de la segunda a primera velocidad pico sistólica en pacientes sanas fue de 0.6498 ± 0.07753 y en pacientes con estado hipertensivo

de 0.7198 ± 0.4948 , con un resultado significativo ($p 0.014$) entre ambos grupos (Tabla 7).

De los resultados previamente descritos, se realizó una comparación general de las características demográficas de pacientes sanas y las que desarrollaron preeclampsia (Tabla 9), con prueba de Chi-Cuadrado aplicado sobre el análisis cruzado de nuestras variables de estudio, concluyendo que no existe una diferencia significativa entre ambos grupos, con respecto a edad, talla, peso, IMC, vía de nacimiento y paridad, por lo que ambos grupos de estudio son similares; con respecto a la flujometría Doppler de arteria oftálmica, los resultados arrojan que no existe una diferencia significativa en los parámetros de primera velocidad pico sistólico y el IP de arteria oftálmica, pero para la segunda velocidad pico sistólica y el índice entre la segunda y primer velocidad pico sistólica, existe una diferencia significativa entre ambos grupos. Con esto se concluye que en las pacientes que desarrollan preeclampsia, existe una alteración de flujometría Doppler de arteria oftálmica en los parámetros previamente descritos.

Tabla 9. Tabla comparativa de características demográficas y flujometría de arteria oftálmica en pacientes sanas y que desarrollaron preeclampsia.

| | PACIENTE SANA Media / DE | PREECLAMPSIA Media / DE | VALOR DE P |
|----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| Edad | 27.02 ± 3.81 | 26.88 ± 4.25 | 0.973 |
| Talla | 1.64 ± 0.05 | 1.62 ± 0.05 | 0.648 |
| Peso | 70.1 ± 7.3 | 73.7 ± 7.0 | 0.758 |
| IMC | 25.8 ± 2.12 | 28.03 ± 2.81 | 0.056 |
| Paridad | | | 0.724 |
| • Primigesta | 16 | 4 | |
| • Multigesta | 26 | 5 | |
| Vía de nacimiento | | | 0.677 |
| • Parto | 7 | 1 | |
| • Cesárea | 35 | 8 | |
| Primera velocidad pico sistólico | 34.35 ± 4.2 | 33.39 ± 1.99 | 0.512 |
| Segunda velocidad pico sistólico | 22.08 ± 1.97 | 23.73 ± 1.84 | 0.026 |
| IP de arteria oftálmica | 2.0943 ± 0.21094 | 2.0478 ± 0.13782 | 0.531 |
| Índice de segunda a primera VPS | 0.6498 ± 0.07753 | 0.7130 ± 0.5188 | 0.024 |

12. DISCUSIÓN

El objetivo principal del trabajo fue evaluar la flujometría Doppler de arteria oftálmica como predictor de preeclampsia. Se reunió una muestra de 51 pacientes a quienes se aplicó la prueba. En las características basales de las pacientes (peso, talla, edad, índice de masa corporal) no se observó diferencias significativas, por lo que los grupos de estudio fueron similares.

La muestra tuvo una edad que reflejó una población adulta en la tercera década de la vida, con una edad media de 26.88 ± 4.2 , algo similar a lo encontrado en un estudio realizado en Cancún, Quintana Roo, en donde la edad promedio de pacientes con diagnóstico de preeclampsia-eclampsia fue de 28.45 ± 6.57 años.(30)

Con respecto a los parámetros evaluados de la flujometría Doppler de arteria oftálmica se encontró que la segunda velocidad pico sistólica se encontraba aumentada en el grupo que desarrollo preeclampsia. Diferentes estudios han encontrado este hallazgo, como lo que se observaron Guargel y cols, tras examinar a pacientes en primer trimestre de embarazo, reportaron que este parámetro se encontraba alterado y el índice de detección utilizando características demográficas e historia médica, aumentaba hasta un 3% si se agregaba la segunda velocidad pico sistólico de arteria oftálmica.

Otro índice que mostró estar aumentado en el grupo de preeclampsia fue la relación entre la segunda y primer velocidad pico sistólica, y este parece ser un índice con mayor valor de acuerdo con lo publicado en diferentes estudios. Sapantzoglou reportó que el índice de detección tan solo con el uso de factores maternos asociado a esta relación de ondas, aumentaba hasta 24.1% y 12.2%, para preeclampsia pretérmino y a término respectivamente, con un índice de falsos positivos de 10%, y usando el modelo de predicción de la fundación de medicina fetal aumento 4.9% y 8.2%, para preeclampsia pretérmino y a término respectivamente, con un índice de falsos positivos de 10%, sin embargo para esta última disminuye hasta 38.6 su índice de detección, concluyendo que los modelos predictivos de preeclampsia tienen un índice de detección mayor para preeclampsia pretérmino y que agregar la relación entre la segunda y primera velocidad pico sistólica aumenta la capacidad diagnóstica a los diferentes modelos predictivos de preeclampsia, que van desde el solo uso de características demográficas maternas, hasta los modelos que incluyen factores clínicos como la presión arterial media, el índice de pulsatilidad de arteria uterina y bioquímicos como la medición de PIGF y sFLT propuestos por la fundación de medicina fetal (22). Sarno y cols reportaron que la adición de esta relación al modelo de predicción usando factores maternos, incremento el índice de detección hasta

25%, concluyendo que la aplicación de este índice puede predecir el parto con preeclampsia. (28)

En nuestro estudio, no se observó una diferencia significativa del índice de pulsatilidad de arteria oftálmica en el grupo de pacientes sanas y con preeclampsia, a diferencia de lo que se reporta en el estudio de Hata y cols, que encontraron que el IP fue significativamente menor en pacientes con preeclampsia, sin embargo, en estudios recientes no se ha encontrado utilidad de este índice como predictor de preeclampsia.

Los resultados del estudio indican que un incremento en la segunda velocidad pico sistólico y el índice de segunda a primera velocidad pico sistólico durante el primer trimestre del embarazo son predictores del desarrollo de estado hipertensivo asociado al embarazo.

13. CONCLUSIÓN

El uso de flujometría Doppler de arterias oftálmicas es un método diagnóstico que puede mejorar la capacidad de detección de preeclampsia al aplicarlo a modelos actuales. Se observó que la segunda velocidad pico sistólica y la relación entre la segunda y primera velocidad pico sistólica estaba significativamente elevada en el grupo de preeclampsia. El índice de pulsatilidad y la primera velocidad pico sistólica no tuvieron diferencia estadísticamente significativa.

De acuerdo con los resultados obtenidos, consideramos que el estudio puede ser considerado concluyente, y que sirve como base para realizar nuevos estudios con el fin de aumentar la predicción de la enfermedad en nuestra población y así dar un seguimiento y tratamiento oportuno para evitar complicaciones maternas y perinatales.

14. ANEXOS

14.1. ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

| | |
|--|--|
| BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA Carta de consentimiento informado | |
| Nombre del estudio: | |
| “FLUJOMETRÍA DE LA ARTERIA OFTÁLMICA COMO PREDICTOR DE PREECLAMPSIA EN EL PRIMER TRIMESTRE EN EMBARAZADAS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA” | |
| Lugar | |
| HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA | |
| Objetivo: | |
| Evaluar el uso de flujometría de arteria oftálmica como predictor de preeclampsia en primer trimestre de embarazo | |
| Procedimientos para realizar: | |
| Si usted acepta participar en el estudio, se tomarán datos generales incluidos su edad sexo, peso y estatura, signos vitales, ultrasonido obstétrico, Doppler de arterias uterinas y oftálmicas. | |
| Molestias y posibles riesgos: | |
| Reacción adversa a gel transductor, dolor ocular de leve intensidad, en caso de presentar es importante que lo comunique al médico que lo está atendiendo. | |
| Información sobre resultados: | |
| Si usted lo desea podrá conocer sus resultados cuando el estudio termine, para esto deberá decirlo al médico en el momento en el que firme este documento. | |
| Participación o retiro: | |
| Su participación en este estudio es voluntaria, eso significa que usted decide si quiere participar, y puede decidir su salida en cualquier momento sin que esta acción afecte de ninguna manera su tratamiento o atención presente o futura; tampoco se le presionará para evitar su salida del estudio, y no habrá consecuencias para usted. | |
| Privacidad y confidencialidad: | |
| Los datos que se extraigan de su expediente se conocerán solo por los investigadores, quienes están comprometidos a cuidar sus datos. En ningún momento le vamos a identificar directamente con los resultados obtenidos, es decir, CURP, INE u otro, toda la información sólo la usaremos para fines científicos y académicos. | |
| Declaración de consentimiento: | |
| Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio: | |
| <input type="checkbox"/> No acepto participar en el estudio. | |
| <input type="checkbox"/> Si acepto participar en el estudio | |
| Nombre y firma del participante | Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento |
| Testigo 1 | Testigo 2 |
| _____ Nombre, dirección, relación y firma | _____ Nombre, dirección, relación y firma |

15. BIBLIOGRAFÍA

1. De Jesús-García A, Valeria Jimenez-Baez M, Guadalupe González-Ortiz D, De La Cruz-Toledo P, Sandoval-Jurado L, Kuc-Peña LM. Características clínicas, epidemiológicas y riesgo obstétrico de pacientes con preeclampsia-eclampsia. *Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc*. 2018;26(4):256–62.
2. Andoni M., Arriaga J.J MH. Prevención, diagnóstico y tratamiento GC IMSS. *Rev del Inst Mex del Seguro Soc*. 2017;20–90.
3. Fishel Bartal M, Sibai BM. Eclampsia in the 21st century. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020;226(2):S1237–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.037>
4. Data on Pregnancy Complications | Pregnancy | Maternal and Infant Health | CDC [Internet]. [cited 2022 Feb 18]. Available from: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pregnancy-complications-data.htm>
5. Leis-Márquez, M. Rodríguez-Bosch, M. García-López M. Diagnóstico y manejo de la Preeclampsia-Eclampsia. *Col Mex Espec en Ginecol y Obstet AC* [Internet]. 2016;437–89. Available from: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/062GRR.pdf>
6. Dimitris L. Hypertensive disorders of pregnancy. *Hjog*. 2022;21(2).
7. Vellasco-Murillo, V. Palomares-Trejo, A. Navarreve-Hernández E. Causalidad y tendencia de la mortalidad perinatal hospitalaria en el Instituto Mexicano del Seguro Social, 1998-2002. *Cir Cir*. 2003;71:301–13.
8. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: Systematic review and meta-analysis. *Br Med J*. 2007;335(7627):974–7.
9. Chaemsaihong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020;226(2):S1071-S1097.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.020>
10. Resnik R, Lockwood C, Moore T, Greene M, Copel J, Silver R. *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 8th editio. Elsevier; 2019.
11. Hypertension G. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):e1–25.
12. Kappler S, Ronan-Bentle S, Graham A. Thrombotic microangiopathies (TTP, HUS, HELLP). *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. 2014;32(3):649–71.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2014.04.008>

13. Martin D. HELLP Syndrome A-Z: Facing an Obstetric Emergency. *Air Med J* [Internet]. 2009;28(5):229-231,256. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amj.2009.03.005>
14. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-lopez N. Expert Review The etiology of preeclampsia. 2022;(February):844–66.
15. Staff AC, Fjeldstad HE, Fosheim IK, Moe K, Turowski G, Johnsen GM, et al. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2):S895–906.
16. von Salmuth V, van der Heiden Y, Bekkers I, van Runnard Heimel P, Spaanderman MA, Peeters LL, et al. The role of hepatic sinusoidal obstruction in the pathogenesis of the hepatic involvement in HELLP syndrome: Exploring the literature. *Pregnancy Hypertens* [Internet]. 2020;19(April 2019):37–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.11.012>
17. Pijnenborg R, Vercruyssen L, Hanssens M. The Uterine Spiral Arteries In Human Pregnancy: Facts and Controversies. *Placenta*. 2006;27(9–10):939–58.
18. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;123(24):2856–69.
19. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2):S1019–34.
20. Garrido-Gómez T, Castillo-Marco N, Cordero T, Simón C. Decidualization resistance in the origin of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2):S886–94.
21. Tong S, Tu'uhevaha F, Kaitu'u-Lino J, Hastie R, Brownfoot F, Cluver C, et al. Pravastatin, proton-pump inhibitors, metformin, micronutrients, and biologics: new horizons for the prevention or treatment of preeclampsia. [cited 2022 Sep 30]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.014>
22. Sapantzoglou I, Wright A, Arozena MG, Campos RV, Charakida M, Nicolaides KH. Ophthalmic artery Doppler in combination with other biomarkers in prediction of pre-eclampsia at 19–23 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(1):75–83.
23. Gurgel Alves JA, Praciano De Sousa PC, Bezerra Maia E Holanda Moura S, Kane SC, Da Silva Costa F. First-trimester maternal ophthalmic artery Doppler analysis for prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*.

2014;44(4):411–8.

24. Nicolaides KH, Sarno M, Wright A. Expert Review Ophthalmic artery Doppler in the prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021;1–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.11.039>
25. Teresa M, Chaves P, Martins-costa S, Lúcia M, Palma R, Magno V, et al. Maternal ophthalmic artery Doppler ultrasonography in preeclampsia and pregnancy outcomes. *Pregnancy Hypertens* [Internet]. 2021;10(September 2017):242–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2017.10.006>
26. Praciano De Souza PC, Gurgel Alves JA, Bezerra Maia E Holanda Moura S, Araujo Júnior E, Martins WP, Da Silva Costa F. Second Trimester Screening of Preeclampsia Using Maternal Characteristics and Uterine and Ophthalmic Artery Doppler. *Ultraschall der Medizin*. 2018;39(2):190–7.
27. Matias DS, Costa RF, Matias BS, Gordiano L, Correia LCL. Predictive value of ophthalmic artery Doppler velocimetry in relation to development of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(4):419–26.
28. Sarno M, Wright A, Vieira N, Sapantzoglou I, Charakida M, Nicolaides KH. Ophthalmic artery Doppler in prediction of pre-eclampsia at 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(5):717–24.
29. Hypertension G. The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2020. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):1492–5.
30. De Jesús-García A, Valeria Jimenez-Baez M, Guadalupe González-Ortiz D, De La Cruz-Toledo P, Sandoval-Jurado L, Kuc-Peña LM. Características clínicas, epidemiológicas y riesgo obstétrico de pacientes con preeclampsia-eclampsia. *Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2018;26(4):256–62. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/enfermeriaimss/eim-2018/eim184e.pdf>