

PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA Y VALORACIÓN FETAL DURANTE EL EMBARAZO

RESUMEN

La carencia de predicción del riesgo o identificación de la enfermedad subclínica hacen difícil la profilaxis de la preeclampsia. Algunos elementos de riesgo asociados son la hipertensión crónica, la diabetes gestacional, las gestaciones múltiples y los antecedentes de preeclampsia. Su clínica (hipertensión, proteinuria y edema) ha hecho que los posibles potenciales marcadores estén dirigidos al estudio de la función renal, a la coagulación, sistema fibrinolítico y actividad plaquetaria, marcadores vasculares (fibronectina, prostaciclina y tromboxano), antioxidantes, hormonas placentarias, resistencia vascular, resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa, entre otros.

PALABRAS CLAVE: Preeclampsia, predicción, valoración fetal.

José H. Farfán

Rev Per Ginecol Obstet. 2006;52(4):229-36

Médico cesante Instituto Materno Perinatal (IMP)
Ex jefe de Servicio de Emergencias del IMP
Profesor Asociado Universidad Nacional Mayor de San Marcos

ABSTRACT

Lack of risk prediction or subclinical disease identification make preeclampsia prophylaxis difficult. Some associated risk factors are chronic hypertension, gestational diabetes, multiple pregnancy and history of preeclampsia. Characteristic clinical presentation (hypertension, proteinuria and edema) has directed to potential markers that study renal function, coagulation, fibrinolytic system and platelets activity, vascular markers (fibronectin, prostacycline and thromboxane), antioxidants, placental hormones, vascular resistance, insulin resistance and glucose intolerance, among others.

KEY WORDS: Preeclampsia, prediction, fetal evaluation.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia temprana es una de las mayores causas de mortalidad materna, fetal y neonatal en el mundo. En cambio, cuando ella se manifiesta cerca del término, el riesgo es bajo para la madre, el feto y el recién nacido. Ha sido defini-

da como la enfermedad de las múltiples teorías y aún su fisiopatología sigue siendo un enigma. La carencia de predicción del riesgo o identificación de la enfermedad subclínica hacen difícil su profilaxis. Algunos elementos de riesgo asociados son la hipertensión crónica, la diabetes gestacional, las gestaciones múltiples y los antecedentes de preeclampsia. Su clínica (hipertensión, proteinuria y edema), ha hecho que los posibles potenciales marcadores estén dirigidos al estudio de la función renal, a la coagulación, sistema fibrinolítico y actividad plaquetaria, marcadores vasculares (fibronectina, prostaciclina y tromboxano), antioxidantes, hormonas placentarias, resistencia vascular, resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa, entre otros⁽¹⁾.

MATERIALES Y MÉTODOS

Utilizamos Internet como puerta de entrada y buscadores como Google, Pub Med y Journal, los dos últimos en Medline. Las páginas a las que ingresamos fueron: www.analesdemedicina.com, www.hdcn.com (como link para Pub Med), la página del *New England Journal Medical*: www.nejm.com, la página de la OMS: www.who.int; *The Lancet*: www.lancet.com; Intermedicina: www.intermedicina.com; www.medicinafetal.cl; base de datos Lilacs, se utilizó Google y la búsqueda se inició con la palabra clave *lilacs*.

Nuestras palabras clave fueron: En Pub Med, *preeclampsia + eclampsia*; en www.analesdemedicina.com, *preeclampsia*; en OMS, *preeclampsia*; en Lilacs: *preeclampsia*; en Lancet, *preeclampsia, therapy, prognosis*.

RESULTADOS

La mejor síntesis bibliográfica al respecto fue la realizada por Conde-Agudelo y colaboradores, en 1994 y 2005. Las mismas investigaciones revelan que no existen métodos útiles aplicables en la práctica clínica que auxilien eficientemente al médico en la predicción de la preeclampsia.

Muchos métodos son los propuestos, pero ninguno alcanza las condiciones como para ser recomendado para su aplicación efectiva en la práctica obstétrica sin discusión.

La prevalencia baja de la afección objetivo hace que el procedimiento de elección deba tener una muy adecuada combinación de sensibilidad y especificidad. Los hay sensibles o específicos, pero los primeros generan una gran cantidad de falsos resultados positivos, mientras que los segundos, de falsos negativos.

ETIOPATOGENIA DE LA PREECLAMPSIA Y RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL

En los últimos años, ha habido una serie de avances en el conocimiento de la etiopatogenia de la preeclampsia y sus patologías asociadas. Sin embargo, la fisiopatología del síndrome aún no ha sido establecida claramente.

Por lo anterior, el manejo de esta condición ha sido más bien empírico y la única forma de tratamiento efectivo sigue siendo la interrupción prematura, electiva o de urgencia, del embarazo (Sibai, 1998).

Origen placentario

Desde hace 100 años, se conoce que la preeclampsia (PE) es una condición placentaria (Holland, 1909). La placenta es el elemento fundamental para la aparición de preeclampsia y restricción de crecimiento fetal (RCF). Sin embargo, solamente entre 5 y 10% de las mujeres presenta estos cuadros clínicos. Por lo tanto, una reducción relativa del flujo uteroplacentario, secundaria frecuentemente a una alteración de la placentación, es la que conduce al desarrollo de estas patologías (Rauramo y Forss, 1988). La placentación fisiológica comprende dos etapas. La primera, en la que predomina citotrofoblasto con fenotipo de proliferación, hasta las 12 semanas de gestación, caracterizándose por una hipoxia relativa, con aumento del factor de transcripción inducido por la hipoxia (HIF-1 α), aumento del transformador del factor de crecimiento (TGF- α 3), aumento de citoquinas inflamatorias y aumento del factor de crecimiento vascular (VEGF) (Genbacevet y col., 1997). La segunda etapa comenzaría a las 12 semanas de gestación, consistiría en un cambio del citotrofoblasto de las vellosidades troncales hacia un fenotipo invasor (trofoblasto extravelositario), el cual es mediado por cambios en la concentración parcial de oxígeno en el espacio intervilloso. Estas modificaciones llevan a una disminución del HIF-1 α y TGF- α 3 (Caniggia y col., 2000).

Por el contrario, en las patologías con alteración de la placentación, la invasión trofoblástica es inadecuada y limitada solamente a las

arterias espiraladas presentes en la decidua superficial. Las diversas hipótesis planteadas para estos cuadros clínicos aceptan que la invasión del trofoblasto extravelositario es defectuoso en la preeclampsia (Meekins y col., 1994), llevando a que la circulación uteroplacentaria permanezca en un estado de alta resistencia durante la gestación, la cual puede ser detectada clínicamente por la velocimetría Doppler de las arterias uterinas (Albaiges y col., 2000), manifestándose por un aumento de la resistencia de estos vasos. La persistencia de un estado de subperfusión placentaria llevaría a hipoxia placentaria, estrés oxidativo y, en muchos casos, infartos del tejido placentario. Estos cambios bioquímicos conducirían a la liberación de un(os) factor(es) elusivo(s) que, al ganar acceso a la circulación materna, produciría una disfunción vascular (Roberts y Redman, 1993).

La alteración de la migración del trofoblasto, como hemos analizado, no es solo característica de la preeclampsia, sino también de la restricción de crecimiento fetal, desprendimiento prematuro de la placenta, parto prematuro e hipertensión crónica durante la gestación. Por lo tanto, se ha propuesto que se necesitaría factores adicionales para el desarrollo de una u otra condición de este síndrome clínico.

La preeclampsia, por ejemplo, se asociaría principalmente a vasculopatía materna preexistente (Caritis y col., 1998) factor genético paterno (Lie y col., 1998) y materno (Arngrimsson y col., 1990).

MÉTODOS DE PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA

Muchos métodos han sido propuestos para predecir la aparición de preeclampsia. A continuación se señala algunos.

Factores de riesgo de la historia clínica y embarazo actual

Entre los factores preconceptionales y/o patologías crónicas, cabe mencionar la primipateridad, exposición espermática limitada y padres con antecedentes de preeclampsia con otra pareja. Entre los factores asociados a la madre destacan la historia previa de preeclampsia, edad materna, intervalo gestacional e historia familiar.

Entre las patologías crónicas asociadas a preeclampsia están la hipertensión esencial, obesidad, diabetes gestacional y mellitus tipo I, déficit proteína S y resistencia de proteína C, anticuerpos antifosfolípidos e hiperhomocisteinemia. Por último, existen factores durante la gestación que se asocian mayormente con preeclampsia, como son el embarazo múltiple, las malformaciones congénitas, hidropesía fetal, cromosomopatías y mola hidatiforme. La detección clínica de estos factores de riesgo pregestacionales y asociados al embarazo podrían eventualmente ayudar a realizar una prevención primaria de esta patología (Dekker y Sibai, 2001).

Presión arterial

Su medición ha demostrado escasa utilidad en la predicción de esta condición (Villar y Sibai, 1989) Aunque una elevación de la presión arterial diastólica o presión arterial media en el segundo trimestre puede predecir adecua-

damente la aparición del síndrome hipertensivo del embarazo, este cambio no está asociado a una mayor morbimortalidad perinatal (Conde-Agudelo y Belizan, 2000).

Ácido úrico

La uricemia ha sido empleada como un indicador de la severidad de la PE y sería un mejor predictor que la presión arterial de mal pronóstico perinatal (Dekker & Sibai, 1991). Pero, la baja sensibilidad de esta prueba, encontrada en muchos estudios, ha hecho que su uso no se haya masificado mayormente (Masse y col., 1993).

Doppler de las arterias uterinas

La invasión trofoblástica de las arterias espiraladas maternas es la base anatomopatológica clave de la preeclampsia y de la restricción de crecimiento fetal (Khong y col., 1986b). La flujometría Doppler es una técnica no invasiva que mide la velocidad de los flujos sanguíneos e indirectamente su resistencia. La pesquisa de preeclampsia (PE) y restricción de crecimiento fetal (RCF) por medio de flujometría Doppler de las arterias uterinas en poblaciones no seleccionadas ha mostrado resultados variables, debido esencialmente a las diferentes edades gestacionales al momento del examen, la metodología empleada y las definiciones de mal resultado perinatal (Campbell y col., 1986; Steel y col., 1990; Bewley y col., 1991; Bower y col., 1993b).

Se ha descrito su uso en dos etapas, 20 y 24 semanas de gestación, con el objetivo de seleccionar a un grupo de riesgo alto de desarrollar PE y

RCF (Bower y col., 1993a). Harrington y col. (1996), empleando el mismo método, encontraron que 4% de la población de mujeres embarazadas presentaba aumento de la resistencia de las arterias uterinas a las 24 semanas de gestación, grupo que contenía a 55% y 30% de las embarazadas que desarrollarían PE y RCF, respectivamente. En dos trabajos recientes, donde realizaron solamente flujometría Doppler color a las 23 semanas de gestación, clasificaron como población de riesgo alto de PE y RCF a 5% de las mujeres embarazadas (Albaiges y col., 2000; Papageorghiou y col., 2001). Aproximadamente, 90% y 60% de éstas desarrolló PE y RCF, respectivamente, antes de las 34 semanas de gestación. Por último, Chien y colaboradores realizaron una rigurosa revisión de 27 estudios y 12 994 embarazadas, en quienes se empleó Doppler de las arterias uterinas como un predictor de PE y RCF. Aunque se concluyó que este examen tiene una moderada habilidad en predecir estas patologías, un Doppler anormal en el segundo trimestre del embarazo aumenta el riesgo de presentar PE en 6 veces, haciéndolo por lo tanto clínicamente relevante, tanto para la madre como para el médico tratante (Chien y col., 2000).

Marcadores bioquímicos

La determinación de marcadores bioquímicos de utilidad en el tamizaje de PE y RCF se basa en los elementos etiopatogénicos anteriormente discutidos. La reducción del flujo uteroplacentario no es capaz de explicar por sí sola la etiopatogenia de la PE. La placentación anormal debe interactuar con factores constitucionales maternos en

Tabla. Marcadores bioquímicos para el diagnóstico de preeclampsia

Método	Procedimiento predictivo	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
• En orina	Hipocalciuria	80-87%	64,8%	38,7%	92,1%
	Caliceína/creatinina	83%		91%	RR: 4,9
	Microalbuminuria	50-68%	58-92%	26-61%	
• Bioquímica en sangre	Inhibina A	4,8-7,8%			
	Activina A	4,8-7,8%			
	Alfa-fetoproteína	4,8%	98,6%	6,7%	98%
	Fibronectina	73%	87%	29%	98%
				RR: 16,1	
VPP = valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo					

la génesis de este síndrome clínico, y esto queda de manifiesto en los casos de RCF sin PE, los cuales comparten la misma alteración de placentación que la PE (Khong y col., 1986a), pero sin los factores maternos que predispongan a esta condición (Roberts & Lain, 2002). Es posible diferenciar marcadores séricos o plasmáticos en tres distintas fases: precoces, intermedios y tardíos (Lala y Chakraborty, 2003).

Un nuevo biomarcador prospectivo para identificar pacientes con riesgo de preeclampsia es la proteína placentaria 13 (PP13), cuyo nivel en sangre materna, como prueba prenatal de rutina en el primer trimestre, podría identificar hasta 90% de las mujeres en riesgo, y promete facilitar la adopción de medidas protectoras antes de que se desarrollen las complicaciones. Más aún, el marcador nuevo aparentemente identifica pacientes que tienen riesgo de sufrir las dos formas de la enfermedad, preeclampsia con restricción de crecimiento y con crecimiento fetal normal y actualmente se halla en validación. Según el Prof. Nico-

laides, es necesario realizar un estudio de tamizaje grande de PP13 en suero materno y flujometría Doppler de las arterias uterinas y separar aleatoriamente a las mujeres, en el grupo de riesgo alto, para determinar si la intervención temprana puede realmente reducir la prevalencia de la enfermedad (Meiri, *Diagnostic Technologies Ltd.* www.pregensys.co.il).

En la actualidad, no existe una prueba de tamizaje que sea clínicamente útil para predecir el desarrollo de la preeclampsia, pero son pruebas promisorias⁽¹⁶⁾:

- La combinaciones de marcadores de insuficiencia placentaria y función endotelial.
- Los niveles séricos o urinarios de PIGF y sFIT-1 en el primer trimestre.

Un método será buen predictor de preeclampsia si detecta marcadores para preeclampsia desde el primer trimestre. El uso de múltiples marcadores en el tamizaje refleja diferentes aspectos del proceso de la enfermedad y puede incrementar la especificidad y sensibilidad.

PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA Y RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL

Tamizaje para preeclampsia antes del embarazo:

Historia personal y familiar

Está bien establecido que la preeclampsia tiene tendencia familiar. Las gestantes nulíparas tienen 5% de riesgo de preeclampsia, pero su riesgo aumenta 5 veces si su madre tuvo preeclampsia severa. Su riesgo se reduce a 1% en el segundo embarazo del mismo esposo, si tuvo embarazo normal. El riesgo de preeclampsia es conferido *de novo* en el embarazo con un nuevo esposo. El embarazo resultado de fertilización asistida (*in vitro*, sin eyaculación) o luego de prolongado uso de anticoncepción hormonal o en lesbianas que gestan con inseminación, incrementa el riesgo de preeclampsia.

Alto riesgo de recurrencias:

- Si la gestación anterior tuvo preeclampsia severa, 65% de recurrencia.
- Si la preeclampsia severa tuvo valores >160 mmHg en PA sistólica.
- Si la preeclampsia severa cursó con proteinuria por más de 10 días.
- Si presentó eclampsia o síndrome Hellp.

Historia de preeclampsia y trombofilias

El antecedente de trombosis venosa y/o embolismo pulmonar incrementa el riesgo de desarrollar preeclampsia. Enfermedades autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico, se asocian con trom-

boembolismo y un riesgo alto de preeclampsia (50%). En el síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos, puede asociarse aborto recurrente y riesgo alto de preeclampsia.

Clasificación de riesgo de preeclampsia antes del embarazo:

1. Grupo de riesgo bajo: comprende multíparas con antecedente de embarazos normales e intervalo intergenésico menor de 2 años desde el último embarazo y con el mismo esposo.
2. Grupo de riesgo mediano: comprende mujeres nulíparas con historia familiar de preeclampsia, mujeres multíparas con un

nuevo esposo, mujeres diabéticas dependientes de insulina, hipertensas crónicas, mujeres obesas.

3. Grupo de riesgo alto: comprende mujeres con antecedente de preeclampsia severa, eclampsia o síndrome Hellp, o con enfermedad que sugiera enfermedad renal, vascular o diabetes descompensada y obesa.

Tamizaje para preeclampsia durante el primer trimestre del embarazo

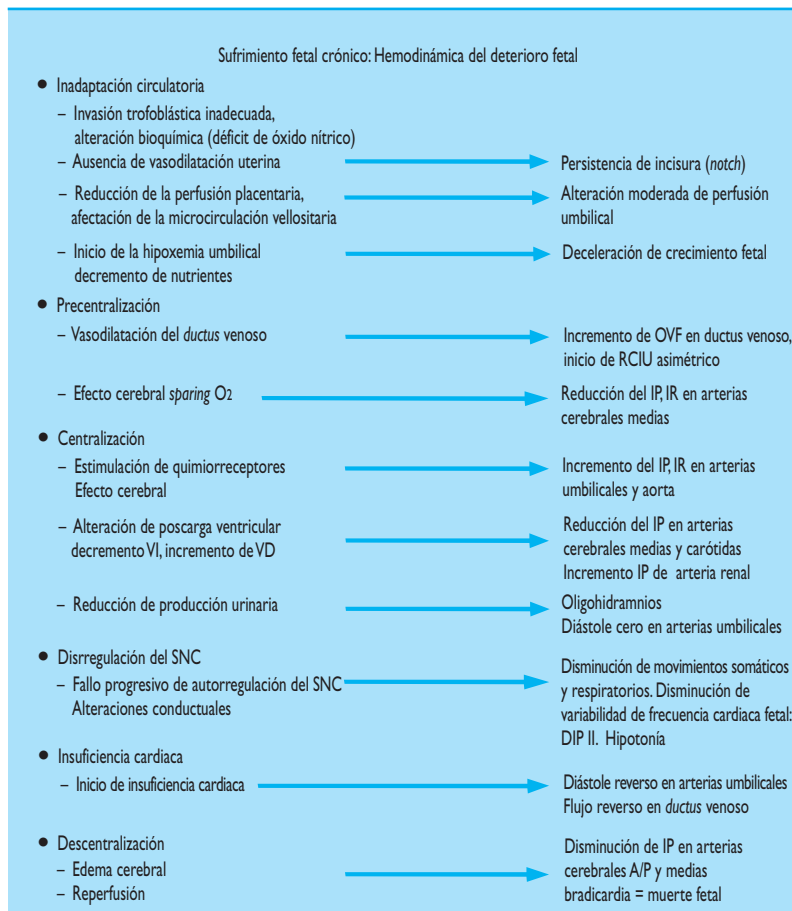
El desarrollo placentario y el establecimiento de la circulación materno-fetal en el primer trimestre son pasos cruciales para el progreso del embarazo. Los eventos

iniciales de la invasión de tejido uterino ocurre desde los 12 días después de la concepción, en que los tejidos fetales derivados del citotrofoblasto extravelositario penetran en los tejidos uterinos. Un sangrado de amenaza de aborto puede representar una anomalía focal de la placenta temprana y se asocia con riesgo doble para desarrollar preeclampsia.

Realizar estudio Doppler de las arterias uterinas por vía transvaginal (idealmente al momento de la medición de la longitud cervical) o por vía transabdominal y efectuar el cálculo del índice de pulsatilidad promedio.

MÉTODOS DE VALORACIÓN FETAL EN PREECLAMPSIA Y RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO FETAL

- El estudio del flujo sanguíneo uterino y fetoplacentario mediante velocimetría Doppler representa una necesidad moderna en la evaluación de la gestante con riesgo alto para presentar preeclampsia. Para entender la importancia del estudio Doppler de las arterias uterinas en el diagnóstico predictivo de la preeclampsia, es necesario entender el fenómeno de la migración placentaria.
- En la placenta normal, las células migratorias invaden las paredes de arterias espirales, destruyendo elementos elásticos, musculares y nerviosos de la media vascular.
- Luego, se incorporan a la pared vascular, reemplazando al endotelio de las arterias espirales. Estos cambios crean un



sistema de resistencia baja, presión alta, flujo alto, que no está bajo control vasomotor materno.

Primera invasión: después de la fecundación (intervalo de 6 a 10 semanas), tiene lugar la destrucción de la capa músculo esquelética del segmento decidual de las arterias espirales, mientras permanece intacto el miometrio.

Segunda invasión: ocurre al final del primer trimestre (15 a 20 semanas), invasión más profunda (un tercio de la pared uterina); las arterias espirales terminan por transformarse en vasos de resistencia baja que confieren normalidad a la circulación uteroplacentaria.

En la preeclampsia ocurren dos estadios:

1. Perfusión placentaria disminuida, debido a implantación anormal.
2. Lo que causa una alteración materna, caracterizada por disfunción endotelial y cambios fisiopatológicos.
 - En la preeclampsia, la segunda oleada de migración trofoblástica no se produce, de tal modo que el segmento musculoelástico miometrial de las arterias espirales permanece intacto y, por tanto, conservando su inervación y propiciando la liberación incrementada de noradrenalina; es capaz de responder a agentes vasomotores.
 - A partir de las 18 a 20 semanas, se origina una acentuada disminución de la circulación uteroplacentaria.

UTILIDAD DEL DOPPLER DE LAS ARTERIAS UTERINAS

- Para el estudio mediante Doppler de las arterias uterinas, adoptamos la técnica de Schulmann y Fleischer, por vía abdominal, con el transductor situado a la altura del segmento inferior del útero.
- También, se puede evaluar por vía transvaginal, considerando los reparos anatómicos del cuello uterino.
- La presencia de incisura protodiastólica o *notch* (+) significa incremento del tono vasomotor en las arterias espirales y es signo residual de ausencia de la segunda oleada de invasión trofoblástica, que se demuestra en la onda de velocidad de flujo de las arterias uterinas.

Montenegro y col. examinaron, en 1998, a 454 gestantes del servicio de medicina fetal de la Maternidad de la Escuela de la Universidad Federal de Río de Janeiro y realizaron estudio Doppler de las arterias uterinas entre las 18 y 20 semanas, evaluando la presencia de la incisura, IR, relación S/D en la onda de velocidad de flujo de ambas uterinas.

En 214 casos, el Doppler fue *notch* (-), en 114 el *notch* (+) fue unilateral y en 126 fue bilateral.

Solamente las pacientes con incisura bilateral desarrollaron preeclampsia (24 casos, $p > 0,000$). Cerca de 20% de las gestantes con incisura bilateral a las 20 semanas de gestación desarrolló preeclampsia y 70% de estas presentaba además una relación S/D superior a 2,6.

El IR de las que presentaron preeclampsia ya estaba aumentado desde las 18 a 20 semanas. La sensibilidad para preeclampsia con el *notch* bilateral fue 100%.

El VPP solo alcanzó el 20%. En el grupo de riesgo alto, se evalúa Doppler de arterias uterinas en el primer trimestre, a partir de la semana 14 (diabéticas, hipertensas, mala historia obstétrica). En el grupo de riesgo bajo, se efectúa estudio Doppler de arterias uterinas a las 20 semanas.

La flujometría Doppler de la arteria uterina fue definida anormal si tenía índice IP $\geq 1,45$ (95 percentil).

En un estudio prospectivo en la Unidad de Medicina Fetal del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (Parra y col.), han encontrado resultados similares a los descritos en la literatura internacional, tanto a las 12 como a las 23 semanas de gestación (4). El Doppler de arterias uterinas se realizó tanto a las 11-14 semanas y/o 22-25 semanas, a todas las pacientes incorporadas al proyecto. La sensibilidad en la detección de PE global a través de los parámetros anteriores fue 45,2% a las 23 semanas y 30% a las 12 semanas.

Últimamente, Chien y col.⁽¹³⁾ realizaron una revisión de 27 estudios y 12 994 embarazadas, la que empleó Doppler de arterias uterinas como un predictor de PE y RCF. Se concluyó que este examen tiene una moderada calidad en predecir estas patologías. Pero, un Doppler anormal en el segundo trimestre del embarazo aumenta el riesgo de presentar PE en 6 veces, haciéndolo por lo tanto útil clínicamente para la madre como para el médico tratante.

PAPEL DE LA ARTERIA UMBILICAL

Estudios patológicos de la placenta han demostrado que el aumento de la resistencia de la arteria umbilical se hace evidente cuando al menos un 60% de la red vascular está obliterada. Varios estudios clínicos demostraron el aumento progresivo en la resistencia de la arteria umbilical en embarazos con preeclampsia y RCF, llegando inclusive a presentar flujo diastólico ausente o reverso.

En un estudio en sangre fetal obtenida a través de cordocentesis, en fetos con RCF, y ausencia de flujo diastólico en la arteria umbilical, se encontró hipoxemia (80%) y acidosis (46%). Por el contrario, en RCF con presencia de diástole en arteria umbilical, solo 12% fue hipoxémico y ninguno tuvo acidosis.

Un estudio multicéntrico clasificó a su población de riesgo clínico alto, preeclampsia y restricción de crecimiento fetal, en tres grupos, de acuerdo a la morfología de la arteria umbilical: diástole presente, diástole ausente y diástole reversa. La mortalidad global fue 28%; sin embargo, este riesgo fue 10 veces superior en las pacientes con flujo diastólico reverso comparado con los normales. Además, el grupo con flujo ausente o reverso tuvo mayor necesidad de internarse en la UCI neonatal, con mayor incidencia de hemorragia intracraneal, anemia, hipoglicemia y daño neurológico a largo plazo. Varios autores, que han seguido longitudinalmente embarazos con RCF, han encontrado que, la arteria umbilical se altera alrededor de 4 semanas antes de la aparición de signos hipóxicos/acidóticos en la monitorización de la frecuencia cardíaca fetal.

REDISTRIBUCIÓN ARTERIAL FETAL Y EVALUACIÓN DE LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA

Los fetos hipoxémicos presentan una redistribución del flujo sanguíneo, el cual se manifiesta con un aumento de éste hacia el cerebro, miocardio y glándulas suprarrenales; y una disminución hacia los riñones, tracto gastrointestinal y extremidades inferiores. Se conoce que, los mecanismos de vasodilatación cerebral son limitados, alcanzando su máxima disminución del índice de pulsatilidad, alrededor de 2 semanas antes de la aparición de desaceleraciones tardías. Pero, ante vasodilatación persistente en fetos extremadamente hipoxémicos, puede haber súbito aumento de la resistencia de la arteria cerebral media secundaria a edema cerebral, insuficiencia cardíaca y alteraciones endoteliales y de la musculatura lisa vascular, seguido de muerte fetal.

En el diagnóstico diferencial y manejo de fetos con restricción de crecimiento fetal, el grupo hipoxémico presentará redistribución arterial, con inversión de flujos, llegando a una relación cerebro/placentaria <1; en cambio, en el grupo de restricción de crecimiento fetal de tipo constitucional, los flujos umbilicales y cerebrales se hallan normales, con relación de IR >1 entre la arteria cerebral media y la arteria umbilical.

DOPPLER CARDIACO FETAL

Durante la redistribución arterial fetal en la hipoxia intrauterina, se observa al mismo tiempo una disminución de la poscarga del ventrículo izquierdo, posterior a la vasodilatación cerebral, y un aumento de la poscarga en el ventrículo

derecho, debido a un aumento de la resistencia placentaria y sistémica. Estudios longitudinales en fetos con restricción de crecimiento fetal muestran que, la contracción miocárdica se daña dramáticamente alrededor de una semana antes del óbito fetal.

PAPEL DE LO VASOS VENOSOS Y EVALUACIÓN DEL DUCTUS VENOSO

En estudios realizados en animales sometidos a hipoxia, se ha demostrado que el flujo venoso umbilical se dirige preferencialmente hacia el ductus venoso, a expensas del flujo hacia el hígado, aumentando por lo tanto el débito cardíaco. El flujo sanguíneo derivado hacia el miocardio y cerebro se duplica en la fase de redistribución arterial. En la medida que la redistribución arterial mantenga un flujo preferencial hacia las arterias coronarias, se retrasarán las alteraciones que el ductus venoso nos manifestará, con un aumento en la presión del fin de la diástole (aumento de la profundidad de la onda 'a' u onda reversa en la sístole auricular).

El flujo venoso hacia el corazón tiene 3 ondas: la 'S' tiene relación con el flujo eyector del ventrículo izquierdo, la onda 'D' anterógrada eyectora corresponde a una disminución de la poscarga del ventrículo derecho y la onda 'a', de flujo retrógrado relativo durante la sístole auricular.

Una hemodinámica normal a nivel del ductus nos habla de un mecanismo de compensación adecuado; por el contrario, una alteración del ductus venoso (onda 'a') y finalmente la aparición de pulsaciones en la vena umbilical son contemporáneos con la aparición de patrones anormales de la monitorización

electrónica y académica de las etapas terminales de fetos con restricción de crecimiento fetal. Los cambios en los flujos venosos son mejores predictores de compromiso fetal severo que el perfil biofísico.

Un estudio en el que se realizó cordocentesis a un grupo de fetos con RCF severo observó que, el parámetro que tiene una mayor correlación con la acidemia es el ductus venoso y fue el parámetro que mejor se asoció con mortalidad perinatal.

MOMENTO DE LA INTERRUPCIÓN DE LA GESTACIÓN

Bilardo y col., en un estudio multicéntrico realizado en Europa en 70 fetos con RCF interrumpidos entre la 26 y 33 semanas de gestación, evaluaron por medio de un análisis multivariado la utilidad del Doppler de arteria umbilical, ductus venosos y la variabilidad a corto plazo en la determinación del mal pronóstico perinatal (mortalidad perinatal, hemorragia cerebral, displasia broncopulmonar) de estos embarazos. El mal pronóstico perinatal fue observado en 27% de los fetos estudiados con presencia de un ductus venoso alterado. Se observó, además, que el riesgo de presentar un mal pronóstico perinatal aumentaba 3 veces si el IP venoso del ductus era 2 desviaciones estándares (DE) por sobre la media (2 a 7 días antes del parto) y aumentaba 11 veces si el IP del ductus era 3 DE (1 día antes de la interrupción).

En la actualidad, se lleva a cabo un estudio multicéntrico aleatorio en Europa, para definir el mejor momento de la interrupción de gestaciones con fetos hipoxémicos (Universidad de Cambridge y estudio TRUFFLE).

Mientras tanto, si hay arteria umbilical con diástole reversa y aumento del IP del ductus venoso, con ausencia de la onda 'a' y la disminución de la variabilidad, este es el mejor momento para la interrupción de este tipo de gestaciones con hipoxemia crónica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baker P, Kingdon J. Preeclampsia. Current perspectives on management. The Parthenon Publishing Group. 2004.
2. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol.* 2000;96:559-64.
3. Parra M, Rodrigo R, et al. Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical marker of oxidative stress and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(4):1486-91.
4. Parra M, Nicolaides KH, et al. Fetal arterial and venous Doppler pulsatility index and time averaged reference ranges for a high risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005.
5. Hecher K, Bilardo CM, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:564-70.
6. Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2000.
7. Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of preeclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol.* 1993a;82:78-83.
8. Bower S, Schuchter K, Campbell S. Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: prediction of preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993b;100:989-94.
9. Campbell S, Pearce JM, Hackett G, Cohen-Overbeek T, Hernandez C. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1986;68:649-53.
10. Caniggia I, Winter J, Lye SJ, Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta.* 2000;21 Suppl A:S25-S30.
11. Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer M, van Dorsten P, Klebanoff M, Thom E, Landon M, Paul R, Miodovnik M, Meis P, Thurnau G, Dombrowski M, McNellis D, Roberts J. Predictors of preeclampsia in women at high risk. National Institute of

Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:946-51.

12. Chappell L, O'Brien Coker I, Mallet A, Briley A, Poston L. Reduction in occurrence of pre-eclampsia with antioxidants is associated with decreased concentrations of plasma 8-epi-prostaglandin F2alpha. *J Soc Gynecol Invest.* 2000;7:182A.
13. Chien PF, Arnott N, Gordon A, Owen P, Khan KS. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of preeclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *BJOG.* 2000;107:196-208.
14. CLASP study. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet.* 1994;343:619-29.
15. Conde-Agudelo A, Belizan JM. Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *BJOG.* 2000;107:75-83.
16. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2004;104(6):1367-91. Review. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2005;106(4):869.
17. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet.* 2001;357:209-15.
18. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;7:182-8.
19. Papageorgiou A, Yu CKH, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:441-9.
20. Roberts JM, Hubel CA. Oxidative stress in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 ;190 :1177-8.
21. Roberts JM, Lain KY. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta.* 2002;23:359-72.
22. Belliardo F, Maina A, Marozio L, Zonca M. Vitamin E supplementation in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 1994;37:246-9.
23. Subtil D, Goeusse P, Puech F. Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the Essai Regional Aspirine Mere-Enfant study (Part 1). *Br J Obstet Gynaecol.* 2003;110:475-84.
24. Yu CKH, Papageorgiou A, Parra M, Palma Dias R, Nicolaides KH. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 week's gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22:233-9.