



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"



Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

Subdirección de Educación e Investigación en Salud

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San

Luis Potosí

Jefatura de Posgrado e Investigación Clínica

TRABAJO DE INVESTIGACION PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE IMAGENOLOGIA DIAGNOSTICA Y TERAPEUTICA

**"VARIACION DEL INDICE DE FLUJO CEREBRAL POR EDAD EN
EMBARAZADAS DURANTE EL TERCER TRIMESTRE "**

RESPONSABLE DEL PROYECTO EN EL HC:

NOMBRE DEL INVESTIGADOR: DR. MARCO ANTONIO RIVERA AVALOS

DIRECTORES CLÍNICOS:

DR. ROBERTO ARTURO CASTILLO REYTHOR.

DR. CESAR DAVID GUZMÁN PEÑALOZA

Marzo del 2018

DATOS GENERALES

TÍTULO DEL ESTUDIO: VARIACION DEL INDICE DE FLUJO CEREBRAL POR EDAD EN EMBARAZADAS DURANTE EL TERCER TRIMESTRE

PROGRAMA ACADÉMICO:

LÍNEA DE GENERACIÓN Y APLICACIÓN INNOVADORA DEL CONOCIMIENTO (LGAC): PRUEBA DIAGNOSTICA

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Nombre: Marco Antonio Rivera Avalos

Adscripción: Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

Cargo: Médico Residente del tercer año

Nivel máximo de estudios: licenciatura

Pertenece a: H.C: U.A.S.L.P.

Departamento: Radiología e Imagen

División: Paraclínicos

Subdirección: Departamento de Radiología e Imagen

Firma _____

DIRECTOR DE TESIS:

Nombre: Dr. Roberto Arturo Castillo Reyther

Adscripción: Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

Cargo: Médico adscrito del servicio de Ginecología y obstetricia

Nivel máximo de estudios: Subespecialidad

Pertenece a: H.C U.A.S.L.P.

Departamento: Ginecología y obstetricia

División: Ginecología

Subdirección: Ginecología y obstetricia

Firma _____

Nombre: Dr. Cesar David Guzmán Peñaloza

Adscripción: Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

Cargo: Médico adscrito del servicio de Radiología e Imagen

Nivel máximo de estudios: Especialidad

Pertenece a: H.C U.A.S.L.P.

Departamento: Radiología e Imagen

División: Paraclínicos

Subdirección: Radiología e imagen

Firma _____

ASESOR METODOLÓGICO:

Nombre: Dr. Jose Rafael Villafan Bernal

Nivel máximo de estudios: Doctorado en Biología molecular

Pertenece a: HC: U.A.G.

Departamento: Epidemiología Clínica UAG

División: NA

Subdirección: NA

No aplica ()

DEPARTAMENTOS PARTICIPANTES:

División: Paraclínicos

Nombre del jefe de división: Dr. Ernesto Duran Rivera.

Firma_____

Departamento: Ginecología y obstetricia

Nombre del jefe de departamento o servicio: Dr. Salvador de la Maza Labastida

Firma_____

Departamento: Radiología e Imagen

Nombre del jefe de departamento o servicio: Dr. Jorge Guillermo Reyes Vaca

Firma_____

INSTITUCIONES PARTICIPANTES:

Institución: Hospital central Dr. Ignacio Morones Prieto Área de radiología e imagen, Área de ginecología y obstetricia

INTENCIÓN APLICATIVA:

Para obtener el Título o Diploma:

Licenciatura ()

Especialidad ()

Maestría ()

Doctorado ()

AUTORIZADO POR:

Comité de Investigación con fecha: 12 de octubre del 2016

Comité de Ética en Investigación con fecha: 22 de agosto del 2016

Número de autorización: 85-16.

SINODALES	FIRMA
<p>DR JORGE GUILLERMO REYES VACA MEDICO ADJUNTO Y JEFE DEL DEPARTAMENTO DE RADIOLOGIA</p>	
<p>DR. FRANCISCO DAVID DE LA ROSA ZAPATA MEDICO ADJUNTO Y COORDINADOR DE LA ESPECIALIDAD DE IMAGENOLOGIA DIAGNOSTICA Y TERAPEUTICA</p>	
<p>DR. CARLOS LAMBERT CERDA MEDICO ADJUNTO DE IMAGENOLOGIA DIAGNOSTICA Y TERAPEUTICA</p>	
<p>M. EN C. MA. DEL PILAR FONSECA LEAL JEFE DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA</p>	

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad.

Gracias Dr. Arturo Castillo Reyther y Dr. Cesar David Guzmán Peñaloza haberme brindado la oportunidad de desarrollar esta tesis profesional, por todo el apoyo y orientación que me fueron otorgadas. Por darme la oportunidad de crecer profesionalmente y aprender cosas nuevas.

Le agradezco la confianza, apoyo y dedicación de tiempo a mis profesores: Dr. Guillermo Reyes Vaca, Dr. Francisco De la Rosa, Dr. Carlos Lambert, por haber compartido conmigo sus conocimientos y sobre todo su amistad.

Le doy gracias a mis padres por apoyarme en todo momento, por los valores que me han inculcado, y por haberme dado la oportunidad de tener una excelente educación en el transcurso de mi vida y sobre todo por ser un excelente ejemplo de vida a seguir.

A Viridiana González, por ser una parte muy importante de mi vida, por haberme apoyado en las buenas y en las malas, sobre todo por su paciencia y amor incondicional

A todos ellos muchas gracias.

ÍNDICE

Parte	Página
Título	2 Secc 1
Agradecimientos	2 Secc 2
Índice	3
Abreviaturas, siglas y acrónimos	4
Lista de tablas	5
Lista de figuras	6
Resumen	7
Antecedentes	13
Pregunta de investigación	17
Justificación	18
Objetivos	19
Hipótesis	20
Material y métodos	20
Recursos humanos y materiales	25
Resultados	26
Discusión	31
Conclusiones	34
Referencias	35
Anexos	39

ABREVIATURAS, SIGLAS, Y ACRÓNIMOS

Siglas	Descripción
CPP	Presión de Perfusión Cerebral
DTC	Doppler Transcraneal
IP	Índice de Pulsatilidad
IR	Índice de resistencia
VPFS	Velocidad pico de flujo cerebral sistólico
VPFD	Velocidad pico de flujo cerebral diastólico
VPFM	Velocidad pico de flujo cerebral medio
PA	Presión Arterial
RMM	Razón De Mortalidad Materna
RCIU	Restricción Del Crecimiento Intrauterino
RAP	Producto área de resistencia.
IFC	Índice de flujo cerebral
SDG	Semanas de gestación

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Descripción	Página
Tabla 1	Características antropométricas de las pacientes (n=69).	27
Tabla 2	Comparación de las cifras de presión arterial sistólica, diastólica y media por grupos de edad	28
Tabla 3	Comparación de las cifras de presión arterial sistólica, diastólica y media por categorías de edad gestacional	28
Tabla 4	Comparación de las cifras medias de velocidad de flujo sistólico, diastólico y medio por grupos de edad	29
Tabla 5	Comparación de las cifras medias de velocidad de flujo sistólico, diastólico y medio por categorías de edad gestacional	29
Tabla 6	Comparación de las cifras medias de perfusión cerebral, índice de resistencia cerebral e índice de flujo cerebral por grupos de edad	30
Tabla 7	Comparación de las cifras medias de perfusión cerebral, índice de resistencia cerebral e índice de flujo cerebral por categorías de edad gestacional	30

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Descripción	Página
Figura 1	Imagen Doppler Triplex de la ACM derecha	22
Figura 2	Distribución de las pacientes por grupos de edad.	25
Figura 3	Distribución de las pacientes por edad gestacional.	26

RESUMEN

COMPARACIÓN DE INDICES Y VELOCIDADES DE FLUJO CEREBRAL POR CATEGORÍAS DE EDAD CRONOLÓGICA Y GESTACIONAL EN EMBARAZADAS

Antecedentes. El flujo sanguíneo cerebral se ve afectado por cambios en la presión arterial sistémica. En situaciones como la preeclampsia o durante el embarazo, también ocurren cambios en la perfusión cerebral a consecuencia de los cambios en el volumen, las resistencias periféricas y la frecuencia cardíaca, aunque poco se han explorado cambios en el flujo cerebral en pacientes con embarazo normoevolutivo.

Objetivo general. Comparar índices y velocidades de flujo cerebral por categorías de edad cronológica y gestacional en pacientes embarazadas del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” de San Luis Potosí.

Metodología. Se realizó un estudio observacional, transversal-analítico, prospectivo en pacientes embarazadas del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” de San Luis Potosí. Se utilizó un ultrasonido Doppler transcraneal (marca General Electric Logic P5 con transductor sectorial multifrecuencia 3SP) para realizar las siguientes determinaciones: velocidad pico de flujo cerebral sistólico (VPFS), diastólico (VPFD) y medio (VPFM), presión de perfusión cerebral (PPC), índice de resistencia cerebral (IRC) e índice de flujo cerebral (IFC). También se obtuvo información general de las pacientes: edad, edad gestacional, peso, talla e IMC, presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM). Se realizó un análisis estadístico descriptivo e inferencial, utilizando como prueba inferencial la ANOVA para comparar índices y velocidades de flujo cerebral por categorías de edad cronológica y gestacional. Una $p < 0.05$ fue significativa.

Resultados. Se incluyeron 66 pacientes embarazadas de edad promedio 21.8 ± 5.6 años, el 43.5% adolescentes (<19 años), el 44.9% de 20-29 años y el 11.6% de 30 años o más. El 22.1% tenían menos de 32 SDG, el 20.6% tenían de 32-36 SDG y el 57.4% 37 o más SDG. Las pacientes de ≤ 19 años (69.7 ± 9.4) tuvieron significativamente menor PAD (69.7 ± 9.4 mmHg) que las pacientes de 20-29 años (75.5 ± 8.1 mmHg) y ≥ 30 años

(75.5±8.1 mmHg; p=0.029). No hubo diferencias en PAS y PAM entre grupos de edad cronológica ni entre categorías de edad gestacional. Las cifras promedio de VPFS en adolescentes fue 55.4±17.3 m/s, en pacientes de 20-29 años fue 57.1±20.6 m/s y en pacientes de 30 años o más de 55.0±23.2 (p=0.928). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en VPFD y VPFM por grupos de edad cronológica. Entre las semanas 32-36 de la gestación ocurre un incremento significativo en las cifras de VPFS, VPFD y VPFM en comparación con las semanas previas o posteriores. Las pacientes con edad gestacional de 32-36 sdg tuvieron significativamente menor IRC (2.3±0.9) e IFC (14.0±6.6 cm/s) que las pacientes con gestaciones ≤32 sdg o ≥37 sdg.

Conclusiones. No se encontraron diferencias significativas en las velocidades pico de flujo sistólico, diastólico y medio por grupos de edad, pero si ocurre incremento significativo en estos parámetros entre las semanas 32-36 de gestación. Dentro del tercer trimestre de la gestación, ocurren cambios en los IRC y el IFC. Esto obliga a contar con valores de referencia de índices y velocidades de flujo cerebral por categorías de edad cronológica y gestacional y obliga a determinar su correlación clínica.

INTRODUCCIÓN

El ultrasonido Doppler transcraneal (DTC) puede medir la velocidad del flujo sanguíneo cerebral en los principales vasos intracraneales de forma no invasiva y con gran precisión. En combinación con la disponibilidad de los productos no invasivos para la medición continua de la presión arterial, el costo relativamente bajo, facilidad de uso y excelente resolución temporal han estimulado el desarrollo de nuevas técnicas para evaluar la autorregulación cerebral utilizando un enfoque dinámico, en lugar del método más clásico "estático". Las aplicaciones clínicas han mostrado resultados consistentes en ciertas condiciones, tales como traumatismo craneoencefálico grave y la enfermedad de la arteria carótida. Diferentes modelos analíticos para cuantificar el rendimiento de autorregulación cerebral han contribuido también a la diversidad de resultados en la literatura (1). Existen áreas donde se necesitan una mayor validación e investigación para mejorar la fiabilidad y la utilidad del DTC en la práctica clínica como en las pacientes embarazadas sanas y con enfermedades hipertensivas de inicio en el embarazo.

La preeclampsia es un síndrome idiopático heterogéneo multisistémico que se presenta después de la semana 20 de gestación, se caracteriza por hipertensión arterial y proteinuria. Constituye una causa importante de morbilidad materna y perinatal. Se presentan 50,000 muertes maternas a nivel mundial por este síndrome y en países en vías de desarrollo como México, América Latina y el Caribe constituyen la principal causa de muerte siendo responsable de una cuarta parte de las muertes maternas. Es la principal causa de nacimiento pretérmino por indicación médica y cuando se asocia a desprendimiento prematuro de placenta normoinsera y restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) se asocia a elevada morbilidad perinatal y secuelas a largo plazo (2).

A pesar de los avances en la medicina, la frecuencia de este síndrome no se ha modificado, ocurriendo del 2 al 10% de las gestaciones.

Parte fundamental del manejo de la preeclampsia severa incluye una evaluación completa de la madre y el feto y la elección del mejor momento del nacimiento, mediante la vía obstétrica más adecuada. La vigilancia y el manejo estandarizado de la preeclampsia se asocian con una disminución del riesgo materno (3).

La razón de mortalidad materna RMM ha ido en aumento y del total de las muertes en el mundo, 40% ocurren en unidades hospitalarias, siendo la preeclampsia-eclampsia la segunda causa de muerte (16%), por lo que es fundamental desarrollar e implementar acciones con el propósito de disminuirla, es una complicación exclusiva del embarazo y es de causa desconocida, aunque se ha asociado a varios factores de riesgo entre ellos edad materna, antecedentes familiares, enfermedades crónicas asociadas como hipertensión arterial, diabetes, obesidad entre otras; que predispone a su desarrollo (4).

Aunque las convulsiones definen la eclampsia, algunos de los síntomas neurológicos pueden preceder a la aparición de convulsiones, tales como dolores de cabeza persistentes, visión borrosa, fotofobia y alteraciones mentales. Ha habido un considerable debate acerca de si los síntomas neurológicos de la eclampsia surgen de la pérdida de la autorregulación cerebral que causa el vasoespasmo e isquemia o hiperperfusión que causa la formación de edema cerebral(5).

La patogénesis de las manifestaciones neurológicas de la paciente con preeclampsia-eclampsia no se conoce; sin embargo, se admite la similitud de las manifestaciones clínicas entre el vasoespasmo y la encefalopatía hipertensiva. El mecanismo de autorregulación cerebral y su participación en esta patología, hasta hoy no conocida, reconociendo que las cefaleas y las convulsiones pueden presentarse en el puerperio. Se han implicado alteraciones endoteliales como la disminución en la síntesis de prostaciclina (Pgl₂), lo que favorece la agregación plaquetaria contribuyendo a fenómenos de isquemia cerebral transitoria o bien a

que las mismas alteraciones panendoteliales favorecen la fuga de líquido y el edema cerebral.(6)

La reversibilidad de los signos neurológicos clínicos y lesiones en estudios neurorradiológicos dentro de unos pocos días o semanas después del parto en la mayoría de los casos se opone a la existencia de una verdadera necrosis isquémica cerebral. De hecho, los hallazgos clínicos y de neuroimagen son más consistentes con edema. Por ejemplo, los hallazgos neurorradiológicos de la eclampsia son anomalías reversibles que aparecen en la tomografía computarizada y la resonancia magnética ponderadas en T2 y las imágenes potenciadas en difusión con alto coeficiente de difusión aparente, que sugiere edema (PRES) (7).

Una de las adaptaciones cardiovasculares más importante que se produce durante el embarazo es el aumento de volumen de plasma en un 40 a 50% a la mitad del embarazo, la resistencia vascular periférica total disminuye significativamente para acomodar la expansión del volumen plasmático y por lo tanto, la presión arterial no se eleva, sino que realmente cae algo a la mitad de la gestación y se eleva de nuevo al término. (8)Debido al gran aumento del gasto cardíaco y del volumen plasmático durante el embarazo normal, es de interés cómo se ven afectados el flujo sanguíneo cerebral y la resistencia vascular pero es poco conocida(9)

El DTC es una aplicación de la ultrasonografía que permite el estudio no invasivo de la circulación cerebral a través de la determinación de algunos parámetros del flujo sanguíneo en las porciones proximales de los grandes vasos intracraneales y por tanto permite comprender los cambios en la circulación cerebral bajo condiciones normales y patológicas.(10) El Doppler transcraneal utiliza un sistema Doppler pulsado que emite ondas de muy baja frecuencia (1-2 MHz), logrando penetración a través de estructuras óseas craneales seleccionadas denominadas ventanas ultrasónicas; la interpretación de los resultados requiere integración entre las mediciones Doppler con el estado clínico del paciente; debido a su

carácter no invasivo se puede hacer seguimiento las veces que se quiera.(10) En algunas situaciones clínicas los datos de desplazamiento Doppler no son transformados en velocidades de flujo real, ello ha hecho que se definan índices Doppler que denotan las mediciones de segmentos en las ondas de velocidad de flujo Doppler, que son proporciones basadas en cifras promedio; uno de estos índices es el de pulsatilidad (IP) y se obtiene como cociente entre las cifras sistólica menos la diastólica y entre la media, así como el índice de flujo cerebral, el cual es un parámetro descrito por Williams basado en la fórmula de perfusión cerebral sobre el producto de área de resistencia, dado que la presión de perfusión cerebral por sí sola no nos da una idea completa de cómo está siendo perfundido el cerebro, la combinación de los parámetros utilizados para evaluar la presión y la resistencia nos da una mejor idea del flujo sanguíneo cerebral (11).

Actualmente en México no se cuenta con algún estudio realizado en la población acerca del flujo cerebral evaluado mediante Doppler, el objetivo de este estudio es determinar si existe una diferencia significativa del índice de flujo cerebral por edad en las pacientes embarazadas que se encuentren en el tercer trimestre.

Factibilidad: Actualmente el hospital central Dr. Ignacio Morones Prieto cuenta con un equipo de ultrasonido con un transductor sectorial así como personal capacitado como lo son los residentes de imagenología diagnóstica y terapéutica así como la atención y control prenatal de las embarazadas adolescentes por ser consideradas de riesgo.

ANTECEDENTES.

Durante el embarazo hay aumento de la poscarga y del volumen plasmático hasta en 40%, alcanzando la semana veinte de gestación con una disminución de la resistencia vascular periférica. Estos hallazgos están en relación con otros en los cuales hay un estado hiperdinámico materno, con aumento de la poscarga cardíaca y resistencia periférica reducida en etapas tempranas del embarazo(12). Se ha demostrado que hay un aumento fisiológico del flujo sanguíneo cerebral en el primer trimestre del embarazo por encima del 25% y que este se reduce poco a poco según va avanzando el embarazo, pero en el tercer trimestre sigue siendo 15% mayor que el de mujeres normales no embarazadas. Inclusive en un estudio se ha determinado que el flujo sanguíneo cerebral puede elevarse hasta el 52% del nivel basal durante el embarazo normal(13).

Bajo condiciones de normalidad hay un sistema de autorregulación que permite que el flujo sanguíneo cerebral no se altere a pesar que ocurra variación de la presión sanguínea sistémica. Belford y colaboradores identificaron disminución fisiológica de la velocidad sistólica y media de la arteria cerebral en forma lineal durante el embarazo normal, desde la semana doce hasta la cuarenta, al igual que los índices de pulsatilidad y resistencia, mientras la velocidad diastólica no se modificaba en forma importante.(12) Los intervalos de la velocidad sistólica se encontraban entre 80 y 112 cm/seg, los de la velocidad media de 57 a 81 cm/seg y los de la diastólica 39 a 47 cm/seg. Williams y colaboradores encontraron que la velocidad sistólica de la arteria cerebral media permanecía constante durante los primeros dos trimestres (71+ 22 cm/seg), con disminución entre las semanas 29 y 36 de gestación (62 + 17 cm/seg), mientras la velocidad diastólica no tuvo una variación importante(12). Actualmente en México no se cuenta con algún estudio que evalúe la hemodinámica cerebral en las pacientes con embarazo normoevolutivo ni con enfermedades hipertensivas de inicio en el embarazo.

El Doppler transcraneal es un método no invasivo, capaz de medir parámetros directos (velocidad del flujo sanguíneo cerebral) y parámetros indirectos de la hemodinámica cerebral como lo son el índice de pulsatilidad, el índice de resistencia, y la presión de perfusión cerebral. Los parámetros indirectos se utilizan porque hay algunas situaciones como el vasoespasmo donde la velocidad del flujo sanguíneo y el volumen de sangre varían en direcciones opuestas, y, en consecuencia, no es apropiado la evaluación de la perfusión cerebral con solo el uso de valores absolutos como la velocidad del flujo sanguíneo para evaluar la perfusión cerebral, sin embargo si se realiza la evaluación simultánea de la presión arterial varios valores derivados que representan la presión de perfusión estimada y la resistencia vascular pueden ser calculados con las siguientes formulas: Presión de perfusión cerebral (CPP) = $(\text{Velocidad media} / (\text{Velocidad media} - \text{Velocidad diastolica})) \times (\text{presion arterial media} - \text{presión arterial diastolica})$; Resistance area product (RAP) Producto área de resistencia o índice de resistencia cerebrovascular = $\text{Presión arterial media} / \text{velocidad media de la arteria cerebral media}$; Índice de flujo cerebral (CFI) = CPP / RAP ; (11) El producto de área de resistencia es igual al índice de resistencia cerebrovascular y es obtenido dividiendo la presión arterial media sobre la velocidad media de la arteria cerebral media, el índice de flujo cerebral es un parámetro descritos por Williams basado en la fórmula de perfusión cerebral sobre el producto de área de resistencia, dado que la presión de perfusión cerebral por sí sola no nos da una idea completa de cómo está siendo perfundido el cerebro, la combinación de los parámetros utilizados para evaluar la presión y la resistencia nos da una mejor idea del flujo sanguíneo cerebral.(11)

El síndrome de Preeclampsia -Eclampsia se conoce desde hace aproximadamente 2000 años, lo descubrieron los chinos y egipcios, aunque fue Hipócrates el que describió el cuadro clínico.(14)

La preeclampsia es una de las principales causas de muerte materno-fetal (36.2%); la incidencia en el mundo es de 3%, y la incidencia en México es de entre 5 y 10% de todos los embarazos.(14)

Las causas de la preeclampsia aún no están claramente identificadas, de ahí que también se le conozca como la “enfermedad de las teorías”. Se relaciona con edad avanzada de la madre (mayor de 35 años) o poca para el embarazo (adolescentes), antecedentes familiares de preeclampsia, preeclampsia en embarazos previos, embarazo molar, múltiple o gemelar, esposo con antecedentes familiares de preeclampsia, hipertensión y enfermedad renal crónicas, diabetes mellitus o ser de raza afroamericana(14).

Los estudios epidemiológicos recientes demuestran que la preeclampsia tiene características hereditarias y que la madre y el padre contribuyen al riesgo de la misma.

También se plantea que la edad puede ser un factor de riesgo para preeclampsia y/o eclampsia porque el desarrollo de la eclampsia.

Durante el embarazo, aproximadamente el 2-8% de las mujeres tienen algún tipo de hipertensión o preeclampsia diagnosticado. Las complicaciones de la preeclampsia ocasionan el 16-38% de todas las muertes maternas, las complicaciones cerebrovasculares son la causa primaria (38,7%). La preeclampsia se ha implicado en el síndrome de encefalopatía posterior reversible lo que planteó la hipótesis de que estar relacionado con autorregulación alterada, lo que lleva a cualquiera sobreperfusión o hipoperfusión del cerebro. La autorregulación cerebral es un proceso fisiológico que mantiene el flujo de sangre a un nivel adecuado, a pesar de los cambios en la presión arterial (PA). El deterioro de esta función puede explicar por qué algunas pacientes tienden a desarrollar edema cerebral y convulsiones o hemorragia cerebral, sin hipertensión significativa. En estudios previos utilizando Doppler transcraneal, la falta de aumento de la resistencia y el aumento de las velocidades de flujo sanguíneo cerebral, junto con el aumento de la presión arterial media en las mujeres con preeclampsia, han sido

interpretadas como disfunción de la autorregulación. Se ha intentado encontrar un método diagnóstico para su detección temprana, iniciar la terapia oportuna y reducir los efectos negativos.(7) El Doppler transcraneal es un examen no invasivo, de bajo costo y seguro, que puede tener un valor diagnóstico.(7) En los estudios que utilizaron imágenes de resonancia magnética se observó aumento de la perfusión cerebral en pacientes con preeclampsia apoyando el concepto de que la preeclampsia se asocia con un síndrome de hiperperfusión y la autorregulación cerebral desordenada. Cipolla ha realizado múltiples estudios sobre la autorregulación en ratas y encontró que el límite superior de la autorregulación a ser ligeramente desplazado hacia la derecha en etapas tardías del embarazo, lo que sugiere una mejor autorregulación. Sin embargo, sólo las ratas embarazadas tenían edema cerebral significativo en la respuesta a la hipertensión aguda. (15) La ecografía Doppler transcraneal hace posible el estudio de la hemodinámica cerebral en las mujeres embarazadas de una manera no invasiva.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen diferencias significativas en índices y velocidades de flujo cerebral entre categorías de edad cronológica y gestacional en pacientes embarazadas del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” de San Luis Potosí?

JUSTIFICACIÓN

El Doppler transcraneal nos permite atravesar la barrera craneal y poder estudiar la velocidad de la sangre en las principales arterias cerebrales, velocidad que guarda relación directa con el flujo cerebral y es inversamente proporcional al calibre del vaso estudiado, se ha utilizado en el diagnóstico de procesos cerebrovasculares que cursen con estenosis de arterias basales, estudio de la circulación colateral en cuadros vasculares oclusivos, evaluación del flujo cerebral en pacientes con malformaciones vasculares, valoración de la muerte cerebral, la preeclampsia / eclampsia, para evaluar de forma no invasiva la hemodinámica cerebrovascular en la arteria cerebral media materna, es un método no invasivo, rápido y reproducible, que permite una evaluación en tiempo real, no utiliza radiaciones ionizantes, ni medios de contraste y es menos costoso que otras técnicas diagnósticas. El Doppler transcraneal ha demostrado en mujeres con preeclampsia vasoespasmo cerebral, que no se correlaciona con la presión arterial media evaluada simultáneamente. La presión de perfusión cerebral estimada, evaluada mediante una fórmula modificada, ha demostrado estar aumentada en mujeres con preeclampsia grave y no grave. Sin embargo, en la preeclampsia grave, la presión de perfusión cerebral elevada se ve compensada por el aumento de la resistencia vascular cerebral y flujo sanguíneo cerebral no se ve afectado. Los cambios cerebrovasculares hasta la fecha no han sido lo suficientemente sensibles para predecir el desarrollo de la preeclampsia o eclampsia. Necesitan ser diseñados estudios transversales analíticos con el fin de tener los valores de los índices y velocidades de flujo cerebral en embarazos normoevolutivos y los cambios de los mismos en enfermedades hipertensivas de inicio en el embarazo con el fin de predecir la aparición de la pre-eclampsia y para evaluar los efectos de diversos fármacos sobre la circulación cerebral materna. La preeclampsia afecta a un 3-7% de las mujeres y se asocia con un aumento significativo de la morbilidad y mortalidad perinatal. Actualmente en los estudios de resonancia magnética se observa aumento de la perfusión cerebral en pacientes con preeclampsia apoyando el concepto de que la preeclampsia se asocia con un síndrome de hiperperfusión y pérdida de la autorregulación cerebral; sin embargo no han sido

bien documentados, en México no se cuenta con algún estudio que evalúe la hemodinámica cerebral en las pacientes embarazadas. El ultrasonido Doppler transcraneal es fácil de usar y proporciona mediciones reproducibles, se ha convertido en un método ampliamente aceptado de la evaluación de la reactividad cerebrovascular, se ha utilizado en los pacientes con trastornos neurológicos, alteraciones tanto en la autorregulación cerebral y reactividad vascular cerebral y ha demostrado predecir la mala evolución neurológica.

OBJETIVOS

Objetivo general

Comparar índices y velocidades de flujo cerebral por categorías de edad cronológica y gestacional en pacientes embarazadas.

Objetivos específicos

Realizar ultrasonido Doppler transcraneal a las pacientes embarazadas acudan al Servicio de Imagenología.

Comparar entre grupos de edad cronológica la velocidad pico de flujo cerebral sistólico (VPFS), diastólico (VPFD) y medio (VPFM), presión de perfusión cerebral (PPC), índice de resistencia cerebral (IRC) e índice de flujo cerebral (IFC).

Comparar por categorías de edad gestacional la velocidad de flujo cerebral sistólico (VPFS), diastólico (VPFD) y medio (VPFM), presión de perfusión cerebral (PPC), índice de resistencia cerebral (IRC) e índice de flujo cerebral (IFC).

Hipótesis de trabajo.

Si existen diferencias significativas en índices y velocidades de flujo cerebral entre pacientes embarazadas según categorías de edad cronológica y gestacional.

Diseño del estudio.

Observacional, transversal-analítico, prospectivo.

METODOLOGIA

Lugar de realización

Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" de San Luis Potosí, San Luis Potosí.

Universo, unidades de observación, métodos de muestreo, y tamaño de la muestra.

Universo: Embarazadas en el tercer trimestre que acudan al Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" de San Luis Potosí al servicio de Radiología e Imagen y a la Unidad de Control Prenatal de Ginecología y Obstetricia.

Se calcula la muestra para una regresión la cual explicara la variabilidad del índice de flujo cerebral por las variables edad, semanas de gestación, índice de masa corporal y presión arterial

Con cuatro variables explicativas con un término cada una de ellas según recomendación de Harrel se necesitan de cuarenta a ochenta sujetos para análisis de regresión múltiple.

Se realizó análisis descriptivo univariado y se reportará la media y desviación standard de las variables con escala continua y con distribución normal o equivalentes en las que no la tengan y frecuencias y porcentajes en las variables discretas, en las cuales se realizara análisis de chi cuadrada o escala de Fisher según corresponda.

Se realizará análisis de regresión múltiple con el siguiente modelo: CFI \approx Edad + SDG + IMC

Criterios de selección:

- Inclusión

Pacientes femeninas embarazadas que se encuentren en el tercer trimestre del embarazo que acepten participar mediante firma en consentimiento informado.

- Exclusión

Enfermedad neurológica

Traumatismo craneal reciente

Enfermedad vascular preexistente

Hipertensión arterial crónica primaria y secundaria

Diabetes pregestacional

Enfermedad renal

Uso de medicamentos que puedan aumentar la presión arterial

Variables en el estudio

Cuadro de Variables:

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Índice de flujo cerebral	Parámetro para valorar como está siendo perfundido y se obtiene dividiendo la presión de perfusión cerebral/ índice de resistencia cerebrovascular	50-60	cm/s	Continua
Índice de resistencia	Medida que refleja la resistencia al flujo arterial originado por el lecho microvascular distal al sitio de la medición	0.2-1	-	Continua
Edad	Años cumplidos por la paciente	14-40	Años	Continua
Presión arterial media	Presión constante que, con la misma resistencia periférica produciría el mismo caudal (volumen minuto cardíaco) que genera la presión arterial variable (presión sistólica y diastólica)	70-110	mmHg	Continua
Índice de masa corporal	Medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo	16-40	Kg/m ²	Continua
Semanas de gestación	Periodo de tiempo comprendido entre la concepción y nacimiento de un individuo.	28-41 semanas	Semanas	Continua

Tamaño de la muestra.

Se incluyeron por conveniencia 69 sujetos, que durante el periodo de estudio fueron evaluadas.

Prueba piloto

No

Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo univariado y se reportó la media y desviación estándar de las variables con escala continua y con distribución normal. Para las variables cualitativas se utilizaron las frecuencias y porcentajes. Como prueba inferencial se utilizó la prueba ANOVA con post-hoc HSD de Tukey para determinar si existían diferencias significativas en índices y velocidades de flujo cerebral entre categorías de edad gestacional y cronológica. Una $p < 0.05$ fue considerada significativa.

Aspectos éticos

Investigación con riesgo mínimo.

Plan de trabajo

1.- Se invitó a participar al protocolo a las pacientes embarazadas sanas que se encontraban cursando el tercer trimestre de la gestación.

2.- Previa aceptación, se obtuvo consentimiento informado, y se recolectaron los datos, explicándole el procedimiento del estudio.

3.- Con la paciente sentada en posición vertical en una silla sin hablar ni moverse, en una sala tranquila, se realizó la medición de las velocidades de flujo de la ACM derecha por personal capacitado.

4.- Se utilizó un equipo de ultrasonido General Electric Logic P5 y transductor sectorial multifrecuencia 3SP (1.5-3.5MHz) vía transtemporal derecha a nivel del borde temporal sobre la base superior del arco cigomático por delante y algo por encima de trago, con una leve angulación anterior del transductor (15-30°).

5.- Se identificó la ACM derecha; el estudio se inició a 55 mm de profundidad (30-60 mm) hasta ubicar la señal en la que la dirección de flujo se dirige hacia la sonda con los siguientes parámetros modo B: Frecuencia de 2 MHz, ganancias a 78, profundidad de 9 cm; Doppler color: frecuencia de 1.8 MHz, ganancias 18, PRF 1.1 hHz, filtro de pared a 119 Hz; Doppler pulsado: Frecuencia 2 MHz, ganancias 20, PRF 5.6 hHz, filtro de pared 125 Hz, ángulo de insonación 12°.

6.- Se registraron un mínimo de seis ciclos y se guardó una copia en el PACS.

7.- Se dio por terminado el estudio y se le agradeció a la paciente su participación en el mismo.

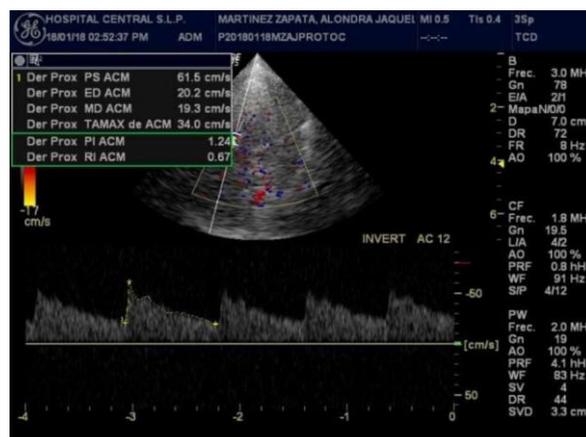


Figura 1. Doppler triplex de la ACM derecha.

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

Recursos humanos: Residente que cursaba el tercer año de la especialidad en Radiología e Imagen y médicos adscritos al Servicio de Radiología e Imagen.

Recursos materiales: Equipo de ultrasonido General Electric Logic P5 y transductor sectorial multifrecuencia 3SP (1.5-3.5MHz)

CAPACITACIÓN DE PERSONAL

Capacitación de personal: el procedimiento se realizó bajo la supervisión del médico adscrito. Se concordaron las mediciones obtenidas entre el experto y el residente capacitado.

FINANCIAMIENTO

Interno por parte del Servicio de Radiología e Imagen del Hospital Central.

RESULTADOS

Características generales de las pacientes

Se incluyeron en el presente estudio un total de 66 pacientes embarazadas de edad promedio 21.8 ± 5.6 años, edad mínima de 14 años y máxima de 39 años. Estas pacientes se clasificaron por grupos de edad, siendo el 43.5% adolescentes (<19 años), el 44.9% de 20-29 años y el 11.6% de 30 años o más (Figura 1). Las semanas de gestación (SDG) promedio fueron 35.7 ± 3.9 y al distribuir a las pacientes por categorías de edad gestacional el 22.1% tenían menos de 32 SDG, el 20.6% tenían de 32-36 SDG y el 57.4% 37 o más semanas de gestación (Figura 2).

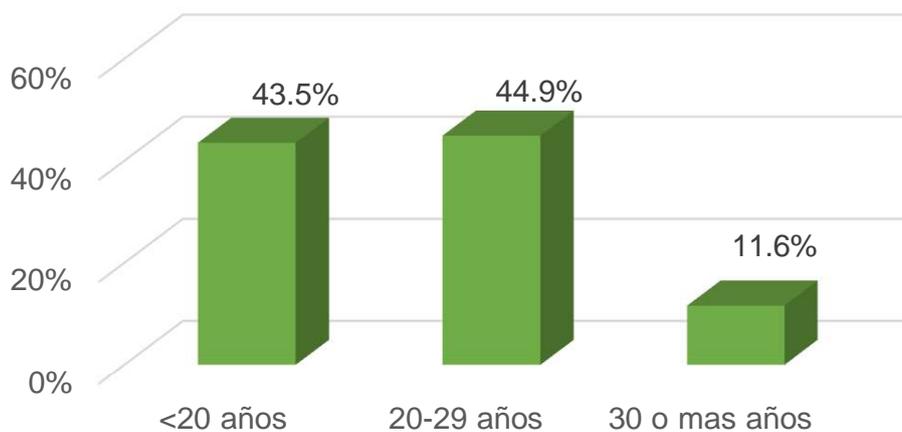


Figura 2. Distribución de las pacientes por grupos de edad.

El peso promedio de las pacientes (Kg), la talla (m) y el IMC (Kg/m²) se presentan en la Tabla 1.

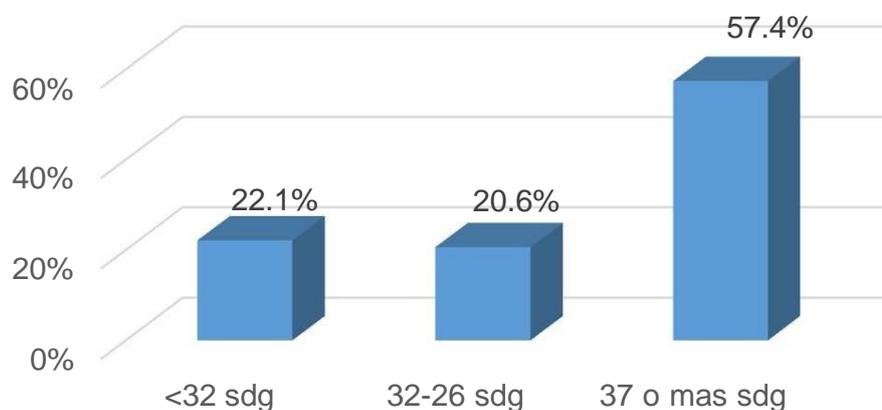


Figura 3. Distribución de las pacientes por edad gestacional.

Tabla 1. Características antropométricas de las pacientes (n=66).			
Característica	Media±DE	Mínimo	Máximo
Peso (Kg)	61.6±5.8	48	75
Talla (cm)	158.1±5.9	147	172
IMC (Kg/m ²)	24.7±2.2	19.5	31.2

Comparación de presión arterial por grupos de edad y categorías de edad gestacional

Se compararon las cifras medias de presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM) por grupos de edad, encontrando que las pacientes adolescentes (≤ 19 años) tuvieron significativamente menor PAS que las pacientes

de otros grupos de edad, sin existir diferencias significativas en PAS y PAM entre grupos de edad (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación de las cifras de presión arterial sistólica, diastólica y media por grupos de edad (n=66).

Característica	≤19 años	20-29 años	≥30 años	Valor de p*
PAS (mmHg)	113.2±9.9	114.2±12.0	115.6±11.8	0.851
PAD (mmHg)	69.7±9.4	75.5±8.1	75.0±7.5	0.029
PAM (mmHg)	84.2±8.6	88.2±8.3	88.5±7.4	0.144

* Prueba ANOVA

También, se compararon las cifras de PAS PAD y PAM por categorías de edad gestacional, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en la presión arterial por categorías de edad gestacional (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación de las cifras de presión arterial sistólica, diastólica y media por categorías de edad gestacional (n=66).

Característica	≤32 sdg	32-36 sdg	≥37 sdg	Valor de p*
PAS (mmHg)	113.2±9.9	114.2±12.0	115.6±11.8	0.689
PAD (mmHg)	71.3±8.3	71.8±6.7	73.7±9.9	0.618
PAM (mmHg)	85.3±7.4	85.3±7.3	86.4±8.5	0.684

* Prueba ANOVA

Comparación de velocidad pico de flujo cerebral sistólico, diastólico y medio por grupos de edad y categorías de edad gestacional

Se compararon las cifras promedio de velocidad de flujo cerebral sistólico (VPFS), diastólico (VPFD) y medio (VPFM) por grupos de edad y categorías de edad gestacional. Las cifras promedio de VPFS en adolescentes fue 55.4±17.3 cm/s, en pacientes de 20-29 años fue 57.1±20.6 cm/s y en pacientes de 30 años o más de

55.0±23.2 cm/s (p=0.928). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en VPFD y VPFM por grupos de edad cronológica (Tabla 4).

Tabla 4. Comparación de las cifras medias de velocidad pico de flujo sistólico, diastólico y medio por grupos de edad (n=66).

Característica	≤19 años (n=15)	20-29 años (n=14)	≥30 años	Valor de p*
VPFS (cm/s)	55.4±17.3	57.1±20.6	55.0±23.2	0.928
VPFD (cm/s)	21.8±8.2	21.6±8.9	22.2±12.3	0.988
VPFM (cm/s)	32.3±10.3	33.4±12.7	32.6±15.8	0.941

* Prueba ANOVA

Posteriormente, se compararon las cifras promedio de la velocidad pico de flujo cerebral sistólico (VPFS), diastólico (VPFD) y medio (VPFM) por categoría de edad gestacional, encontrando que entre las semanas 32-36 de la gestación ocurre un incremento en las cifras de VPFS, VPFD y VPFM en comparación con las semanas previas o posteriores (Tabla 5).

Tabla 5. Comparación de las cifras medias de velocidad de flujo sistólico, diastólico y medio por categorías de edad gestacional (n=66).

Parámetro	≤32 sdg (n=14)	32-36 sdg (n=15)	≥37 sdg (n=39)	Valor de *p
VPFS (cm/s)	52.4±16.2	74.2±25.8	51.5±13.6	<0.000
VPFD (cm/s)	19.4±6.4	29.5±11.8	20.2±6.9	0.001
VPFM (cm/s)	29.5±8.7	43.6±16.2	30.6±8.8	0.001

* Prueba ANOVA

Comparación de presión de perfusión cerebral, e índices de resistencia cerebral y de índice de flujo cerebral por grupos de edad y categorías de edad gestacional

También se comparó la presión de perfusión cerebral (PPC) por grupos de edad y categorías de edad gestacional. La PPC fue significativamente menor en pacientes de 20-29 años (36.3 ± 8.8 mmHg) que en pacientes ≤ 19 años (45.2 ± 11.1 mmHg) o que en pacientes ≥ 30 años (40.1 ± 12.1 mmHg), sin embargo no hubo diferencias por grupos de edad en el índice de resistencia cerebrovascular (IRC) ni en el índice de flujo cerebral (IFC), Tabla 6.

Tabla 6. Comparación de las cifras medias de perfusión cerebral, índice de resistencia cerebral e índice de flujo cerebral por grupos de edad (n=66).

Característica	≤ 19 años (n=15)	20-29 años (n=14)	≥ 30 años	Valor de p*
PPC (mmHg)	45.2 ± 11.1	36.3 ± 8.8	40.1 ± 12.1	0.005
IRC	2.9 ± 1.0	2.9 ± 0.9	3.4 ± 1.7	0.481
IFC (cm/s)	17.8 ± 8.1	14.0 ± 6.6	15.1 ± 9.0	0.151

* Prueba ANOVA

También, se compararon las cifras medias de PPC, IRC y el IFC por categorías de edad gestacional, encontrando que, las pacientes con edad gestacional de 32-36 sdg tuvieron significativamente menor IRC (2.3 ± 0.9) e IFC (14.0 ± 6.6 cm/s) que las pacientes con gestaciones ≤ 32 sdg o ≥ 37 sdg (Tabla 7).

Tabla 7. Comparación de las cifras medias de perfusión cerebral, índice de resistencia cerebral e índice de flujo cerebral por categorías de edad gestacional (n=69).

Parámetro	≤ 32 sdg (n=14)	32-36 sdg (n=15)	≥ 37 sdg (n=39)	Valor de *p
PPC (mmHg)	41.0 ± 8.1	42.8 ± 12.8	40.1 ± 11.3	0.719
IRC	3.1 ± 0.8	2.3 ± 0.9	3.4 ± 1.7	0.028
IFC (cm/s)	17.8 ± 8.1	14.0 ± 6.6	15.1 ± 9.0	0.007

* Prueba ANOVA

DISCUSIÓN

En el presente estudio, se encontraron diferencias significativas en las velocidades pico de flujo en arterial cerebral media según la edad gestacional, encontrando que las pacientes con una gestación de 32- 36 semanas tuvieron significativamente un incremento en las cifras de VPFS, VPFD y VPFM en comparación con las pacientes <32 SDG y 37 SDG ó más.

Por lo tanto, con base en los hallazgos del presente estudio, las velocidades pico de flujo en arteria cerebral media varían de acuerdo a la edad gestacional y los incrementos en las cifras VPFS, VPFD y VPFM encontrados entre las 32 y 36 SDG podrían relacionarse a adaptaciones en el flujo sanguíneo cerebral como resultado de la anemia que ocurre durante el embarazo y se acentúa durante el tercer trimestre (Breymann, 2015; Sifakis y Pharmakides, 2009).

Mientras, que la reducción en el embarazo a término puede deberse a adaptaciones locales en el flujo sanguíneo cerebral, dado que existen mecanismos de adaptación del flujo cerebral ante la presencia de cambios en el volumen sanguíneo, en el contenido de oxígeno o estados de anemia, como ocurre durante el embarazo (Cipolla 2009; Bush et al., 2016; Brown et al., 1985; Soma et al., 2016).

En el estudio realizado por Nevo se reportó un ligero aumento del flujo sanguíneo cerebral durante el embarazo normoevolutivo conforme avanza la edad gestacional, acompañado de una disminución progresiva de la resistencia vascular cerebral (Nevo et al., 2010).

Sharara HA en un estudio retrospectivo realizado para determinar la prevalencia en Qatar observo que hay una mayor incidencia de eclampsia en las embarazadas menores de 37 semanas, algunos otros estudios demuestran que la mayor incidencia de eclampsia es durante el puerperio.

En el presente estudio se encontraron variaciones en el IRC según la edad gestacional, encontrando que el IRC se redujo de las semanas 32-36 del embarazo de forma significativa en comparación con las semanas 28-31. Sin embargo se incrementó de nuevo el IRC en los embarazos a término. En comparación con nuestro estudio, Nevo y cols. encontraron una disminución sostenida de la resistencia vascular cerebral a lo largo de la gestación, con resistencias inferiores en el tercer trimestre que en el primero. En nuestro estudio sin embargo solo se incluyeron pacientes de tercer trimestre y demuestra que existen cambios en la resistencia al flujo sanguíneo cerebral según la etapa del tercer trimestre, siendo menores los valores de IRC de la 32-36 SDG (Nevo et al., 2010).

Por su parte, Cipolla y cols. demostraron (en animales de experimentación) que existe un aumento en la capilaridad cerebral hacia el final de la gestación, generado por factores angiogénicos. Este efecto pudiera disminuir la resistencia cerebrovascular generando estos cambios hemodinámicos del tercer trimestre, un efecto antagónico que por un lado permite los cambios hemodinámicos en pacientes sanas, pero que puede ser la causa de aumento en la mortalidad por hemorragia cerebral en pacientes con enfermedad hipertensiva, ante los cambios de presión hidrostática y vasos de neo formación. Además el embarazo induce cambios en la hemodinámica cerebral mediante activación de PPAR γ factor transcripcional que induce la remodelación de arteriolas penetrantes y aumento de la densidad de capilares cerebrales. Además, encontraron que en ratas embarazadas hipertensas la activación de PPAR γ también disminuye la resistencia vascular y aumenta el flujo sanguíneo cerebral un ~40% en respuesta a la elevación de la presión arterial como un mecanismo compensatorio de la autorregulación cerebral. Estos cambios estructurales y hemodinámicos en el cerebro durante el embarazo se asociaron con un aumento considerable de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, un efecto que infieren, podría promover el paso de proteínas dañinas al cerebro y causar las complicaciones neurológicas de la eclampsia, incluidas las convulsiones (Cipolla et al., 2011).

La adaptación de la circulación cerebral al embarazo es única a diferencia de otros lechos vasculares. Esto se logra a través de varios mecanismos, incluyendo

regulación a la baja de receptores clave y factores de transcripción, y producción de factores circulantes que contrarrestan el efecto vasodilatador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento placentario. El embarazo evita y revierte remodelación interna hipertensiva de las arterias cerebrales, posiblemente a través de la regulación a la baja del receptor de angiotensina tipo 1. Mientras que la adaptación de la circulación cerebral al embarazo proporciona un flujo sanguíneo cerebral relativamente normal y propiedades de barrera hematoencefálica frente a cambios cardiovasculares sustanciales y altos niveles de factores circulantes, en condiciones patológicas, estas adaptaciones parecen promover una mayor lesión cerebral, incluida la formación de edema durante la hipertensión aguda y una mayor sensibilidad a la endotoxina bacteriana. (Cipolla 2013).

Sin embargo, las observaciones en humanos sobre cambios en la velocidad del flujo sanguíneo cerebral, de los índices de flujo cerebral y de resistencia al flujo en arteria cerebral media aún son escasas, por lo que, el presente trabajo contribuye a establecer lo que ocurre en el flujo de arterial cerebral media en embarazos normoevolutivos y servirá de referencia para estudios futuros estudios en los que se evalúen los mismos índices y velocidades de flujo sanguíneo cerebral en pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo y su correlación con síntomas neurológicos y severidad de estas enfermedades de la mujer.

CONCLUSIONES

Las velocidades pico de flujo sistólico, diastólico y medio no variaron por grupos de edad, pero si por semanas de gestación. Las pacientes con 32-36 semanas de gestación tuvieron un incremento significativo en las velocidades pico de flujo sistólico, diastólico y medio que podrían asociarse a la anemia que se acentúa típicamente durante dicho periodo del embarazo.

Además, dentro del tercer trimestre de la gestación ocurren cambios en el índice de resistencia cerebral y el índice de flujo cerebral, alcanzándose menores niveles entre las semanas 32-36. El significado se desconoce, pero podría asociarse a la anemia del embarazo.

Los cambios en las velocidades pico de flujo sistólico, diastólico y medio y en el índice de resistencia cerebral y el índice de flujo cerebral de la arteria cerebral media en la mujer embarazada obliga a contar con valores de referencia de índices y velocidades de flujo cerebral por categorías de edad cronológica y gestacional y abren la interrogante de su correlación o significancia clínica, en especial en mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo.

REFERENCIAS

- (1) van Veen TR, Panerai RB, Haeri S, Griffioen AC, Zeeman GG, Belfort MA. Cerebral autoregulation in normal pregnancy and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2013;122:1064-9.
- (2) (Sibai BM et al, 2005; Chandiramani M et al, 2008; Roberts J et al, 2005; Ananth CV, 2006)
- (3) Chandiramani M, Shennan A. Hypertensive disorders of pregnancy: a UK based perspective. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2008;20:96-101
- (4) World Health Organisation . The World Health Report 2005: Make Every Mother and Child Count. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2005.
- (5) Euser AG, Cipolla MJ. Cerebral blood flow autoregulation and edema formation during pregnancy in anesthetized rats. *Hypertension* 2007;49:334-40
- (6) Riskin-Mashiah S, Saade GR, Herd JA. Cerebrovascular reactivity in normal pregnancy and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2001 Nov; 98(5 Pt 1):827-32.
- (7) Belfort MA, Grunewald C, Saade GR, Varner M, Nisell H. Preeclampsia may cause both overperfusion and underperfusion of the brain: a cerebral perfusion based model. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:586-91.
- (8) Descamps P, Marret H, Binelli C, Chaplot S, Gillard P. Body changes during pregnancy. *Neurochirurgie* 2000; 46: 68±75.
- (9) Ikeda T, Ikenoue T, Mori N, et al. Effect of early pregnancy on maternal regional cerebral blood flow. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168: 1303±8
- (10) Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Transcranial Doppler ultrasonography. *Neurology* 2004; 62: 1468-81

- (11) Aaslid R, Lundar T, Lindegaard KF, Nornes H. Estimation of cerebral perfusion pressure from arterial blood pressure and transcranial Doppler recordings. In *Intracranial Pressure VI*, Miller JD, Teasdale GM, Rowan JO, Galbraith SL, Mendelow AD (eds). Berlin: Springer-Verlag, 1986; 26 -29.
- (12) Lindqvist PG, Marsál K, Pirhonen JP. Maternal cerebral Doppler velocimetry before, during, and after a normal pregnancy: a longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006; 85(11):1299-303.
- (13) Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, Millard SP. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study. *Obstet Gynecol*. 1990;76(6):1061-9
- (14) Secretaría de Salud. Diagnóstico y Manejo de la Preeclampsia/ Eclampsia, Lineamiento Técnico. 4a ed. México: Editorial Secretaría de Salud, 2007;p:60.
- (15) Cipolla MJ. Brief review: Cerebrovascular function during pregnancy and eclampsia. *Hypertension*. 2007;50:14 -24.
- (16) Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, Millard SP. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study. *Obstet Gynecol*. 1990;76(6):1061-9.
- (17) Andrei C, Vladareanu R. The Value of Reference Ranges for Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity in the Management of Rhesus Alloimmunized Pregnancies. *Maedica (Buchar)*. 2012; 7(1): 14 -19.
- (18) Breymann C. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Semin Hematol*. 2015;52(4):339-47.
- (19) Brown MM, Wade JP, Marshall J. Fundamental importance of arterial oxygen content in the regulation of cerebral blood flow in man. *Brain*. 1985;108 (Pt 1):81-93.
- (20) Bush AM, Borzage MT, Choi S, et al. Determinants of resting cerebral blood flow in sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2016;91(9):912-7.

(21) Cipolla MJ, Sweet JG, Chan SL. Cerebral vascular adaptation to pregnancy and its role in the neurological complications of eclampsia. *J Appl Physiol* 2011; 110:329.

(22)Cipolla MJ. *The Cerebral Circulation*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2009. Chapter 5, Control of Cerebral Blood Flow. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53082/>

(23) Euser AG, Cipolla MJ. Cerebral blood flow autoregulation and edema formation during pregnancy in anesthetized rats. *Hypertension* 2007;49:334 -40

(24) Kirsh JD, Mathur M, Johnson MH, Gunabushanam G, Scoutt LM. Advances in Transcranial Doppler US: Imaging Ahead. *RadioGraphics*. 2013 january-february; 33(1): p. E1-E15.

(25) Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med*. 2000;342(1):9-14.

(26) Nevo O, Soustiel JF, Thaler I. Maternal cerebral blood flow during normal pregnancy: a cross-sectional study. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:475.e1.

(27) Panerai RB. Transcranial Doppler for evaluation of cerebral autoregulation. *Clin Auton Res* 2009;19:197 -211.

(28) Riskin-Mashiah S, Belfort MA, Saade GR, Herd JA. Cerebrovascular reactivity in normal pregnancy and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2001;98:827 -32.

(29)Sifakis S, Pharmakides G. Anemia in pregnancy. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;900:125-36.

(30)Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr*. 2016; 27(2):89-94.

(31)Williams K, Wilson S. Maternal middle cerebral artery blood flow velocity variation with gestational age. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 445±8.

(32) Zatik J, Aranyosi J, Major T, Páll D, Óvári L, Fülesdi B. Comparison of cerebral blood flow velocity in preeclamptic, healthy pregnant and nonpregnant women. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2000;70, Spl.N. 1: 97-98.