

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

PREDICCIÓN DE PRECLAMPSIA POR MEDIO DE DOPPLER DE ARTERIAS UTERINAS

ANA LUCIA ROBLES VALDEZ
SILLER ESPERANZA REYES ORELLANA

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ginecología y Obstetricia
Para obtener el grado de
Maestras en ciencias en Ginecología y Obstetricia
Febrero 2013

INDICE DE CONTENIDOS

	Resumen	5
I-	Introducción	6
II-	Antecedentes	8
	2.1 preclampsia	9
	2.2 velocimetria doppler en la evaluacion fetal	14
III-	Objetivos	18
	3.1General	18
	3.2Específicos	18
IV-	Material y Método	19
	4.1 Diseño Del Estudio	19
	4.2 Población	19
	4.3 Muestra	19
	4.4 Formula Para Calculo De Muestra	19
	4.5 Criterios De Inclusión	19
	4.7 criterio de exclusión	19
	4.8 Variables Y Cuadros De Variables	20
	4.9 Procedimiento De Recolección De Datos	21
	4.10Aspectos Éticos Y Recursos Físicos	22
V-	Resultados	23
VI-	Discusión y analisis	25
	6.1 discusion	25
	6.2 conclusiones	26
	6.3 recomendaciones	27
VII-	Referencias bibliográficas	28
VIII-	Anexos	30

INDICE DE TABLAS

• Tabla 1	26
• Tabla 2	26
• Tabla 3	27
• Tabla 4	27

RESUMEN

La flujometría Doppler es un método no invasivo para evaluar la circulación útero placentaria, y este ha sido propuesto como predictor de preclampsia en la obstetricia moderna.

Se realizó un estudio analítico transversal realizado en pacientes de bajo riesgo entre la semana 20-24 de gestación, atendidas en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante el periodo de enero a agosto del 2010, como predictor de preclampsia.

La edad 35-39 años fue significativa (7%) para el desarrollo de preclampsia en nuestro estudio a diferencia de otros estudios que indican que las pacientes jóvenes tienen mayor riesgo de padecer esta patología; El grupo de nulíparas en nuestro estudio fue un total 13 pacientes de las cuales 2 presentaron preclampsia y un total de 13 multíparas de las cuales 3 desarrollaron la enfermedad.

En el estudio hubo un 14% de gestantes con índice de pulsabilidad anormal y desarrollaron preclampsia

Con la utilización del índice S/D IC 95% (0.00-0.07), y para la utilización de la persistencia de la muesca IC 95% (1.63-8). El estudio evidencio una sensibilidad 86% para predecir preclampsia a partir del estudio Doppler de arterias uterinas entre la semana 20-24 de gestación y una especificidad de 100%.

El estudio Doppler de arterias uterinas en el presente trabajo presento un valor predictivo positivo de 100% y un valor predictivo negativo de 97% para predecir preclampsia en pacientes evaluadas en HGO- IGSS.

Palabras clave: Preeclampsia, doppler de arterias uterinas.

I. INTRODUCCION

Los trastornos hipertensivos del embarazo, particularmente la preeclampsia, constituyen una de las más importantes causas de morbilidad tanto materna como perinatal sobretodo cuando aparece antes de la semana 34 de gestación; el origen es desconocido y se han formulado muchas teorías y diversos factores para señalar su etiopatogenia pero ninguno ha sido confirmado. La preeclampsia puede ser causa de graves complicaciones maternas como: el fracaso renal, hemorragia cerebral, fallo hepático, coagulación intravascular diseminada e incluso muerte e igualmente, pueden producir complicaciones fetales y neonatales tan importantes como: retraso del crecimiento intrauterino, desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta, parto pretérmino, sufrimiento fetal agudo o crónico y muerte perinatal. ⁽⁷⁾

La preeclampsia aparece en 5- 10% de todos los embarazos y aparece principalmente en Primigesta (85%), y en un 20% en gestantes multíparas. ⁽⁶⁾ Se calcula que en el mundo fallecen anualmente aproximadamente 50.000 mujeres cada año solo por Preeclampsia y en nuestro país constituye una causa de Muerte Materna directa, aunque no hay datos estadísticos específicos sobre esto. La Hipertensión Inducida por el embarazo es considerada por la OMS como un Programa prioritario de salud en el mundo. En Estados Unidos su incidencia varía entre 1.6 y 12.6% lo cual contrasta con los países del Tercer mundo en los cuales alcanza hasta 40% en grupos humanos considerados de Alto Riesgo. ⁽⁸⁾

Todo ello hace surgir la necesidad de una prueba de detección de la preeclampsia que nos permita identificar una población de gestantes de alto riesgo para el desarrollo de esta patología sobre las cuales llevar a cabo una vigilancia más estrecha, cambio de los hábitos de vida, establecer el momento de finalización de la gestación e incluso, realizar estudios sobre nuevos tratamientos.

La introducción del ultrasonido Doppler pulsado y de color en la práctica obstétrica ha permitido la investigación directa no-invasiva de la circulación materno fetal. El estudio de flujo mediante la técnica Doppler color pulsado es utilizado desde hace dos décadas, consiguiendo evaluar diferentes vasos maternos, placentarios y fetales ⁽¹⁾. En este tiempo

se ha ampliado el conocimiento de la hemodinámica de dichos territorios, identificando los vasos que traducen mejor la situación del feto. La evaluación del flujo materno se realiza con el estudio de los diferentes segmentos de las arterias uterinas, en las que están claramente establecidos los cambios adaptativos a un flujo cada vez mayor con el progreso del embarazo, ⁽²⁾ estando representado estos eventos por la disminución en la resistencia vascular y el incremento en la velocidad del flujo sanguíneo que, asociados con un incremento en el gasto cardíaco materno, son necesarios para el desarrollo y crecimiento fetal. ⁽³⁾ Previo al embarazo las formas de onda de flujometría Doppler se caracterizan por una alta impedancia y un *notch* o incisura diastólica temprana. Estas formas de onda se desarrollan completamente en el segundo trimestre hacia un flujo sanguíneo bajo con pérdida del *notch* de la arteria uterina; inducidas por la invasión trofoblástica de las arterias espirales de la muscular durante el primer y segundo trimestre del embarazo, que conlleva a una pérdida de la reactividad del tejido vascular músculo esquelético en la circulación útero placentaria, generando vasodilatación. ⁽⁴⁾

La velocimetría Doppler de las arterias uterinas también ha sido usada para predecir resultados adversos del embarazo como pre-eclampsia y restricción del crecimiento intrauterino, patologías que cursan con invasión trofoblástica inadecuada y se asocian a una alta impedancia del flujo. ⁽⁵⁾ Diversos estudios han demostrado que una flujometría Doppler normal a las 24 semanas de gestación se asocia a una reducción del riesgo de desarrollar pre-eclampsia o tener un recién nacido pequeño para la edad; observando que el 99% de gestantes con onda de velocidad de flujo Doppler normal de la arteria uterina no desarrollaron pre-eclampsia. ⁽⁶⁻⁹⁾

La irrigación del útero está dada por las arterias ováricas y uterinas, estas últimas ramas de la arteria iliaca interna. Durante el embarazo, estos vasos pasan por importantes modificaciones para acondicionar el mayor flujo sanguíneo necesario para satisfacer los requerimientos metabólicos del feto y la placenta ⁽¹⁰⁾.

En la gestación normal las arterias espirales poseen lúmenes amplios, su endotelio muestra invasión por células trofoblásticas y el músculo arterial liso es reemplazado por tejido fibrinoide con lo cual mantienen flujos altos, de baja resistencia; necesarios para perfundir adecuadamente el espacio intervelloso y así sostener las crecientes demandas feto placentarias.

Producto de la invasión trofoblástica, las arterias arcuatas se dilatan en 100 % y las arterias espirales alcanzan en la gestación avanzada una dilatación relativa de 300 %. El proceso de invasión trofoblástica se realiza en dos partes u "oleadas". La primera se inicia con la nidación, dura todo el primer trimestre de la gestación y coloniza sólo las arterias espirales de la decidua basal. La segunda oleada acontece entre las 16-20 semanas e invade las porciones intramiométriales de las arterias espirales y las zonas más distales de las arterias radiales ^(11,12). Por todo esto, se acepta que el estudio de la flujometría Doppler en la arteria uterina es un fiel reflejo de la hemodinámica útero placentaria y de las resistencias vasculares placentarias en el sector materno ⁽¹¹⁻¹³⁾.

La onda de velocidad de flujo de la arteria uterina tiene una morfología particular caracterizada por bandas diastólicas anchas, variando según el momento fisiológico en que se le estudie, y describe hasta 6 patrones: 1) fase proliferativa, 2) fase secretora final, 3) primeras 10-12 semanas de gestación, 4) segundo trimestre, 5) semana 25-26 y 6) durante el parto. Los índices de resistencia en un inicio altos con presencia de incisura protodiastólica o *notch*, se vuelven progresivamente más bajos conforme avanza la gestación, persistiendo el *notch* hasta la semana 18-20 y desapareciendo en condiciones de normalidad entre las semanas 20 y 24; excepcionalmente persiste como máximo hasta la semana 26. Mediante el análisis de la onda de velocidad de flujo de arteria uterina es posible detectar índices de resistencia elevados y persistencia del *notch* (ausencia de segunda oleada) y predecir pre-eclampsia meses antes que sea clínicamente manifiesta ^(1, 12, 14).

Este estudio es fácil, reproducible, no invasivo y de bajo costo, el cual nos permitiría formular nuevos protocolos para prevención y tratamiento de población en riesgo de presentar esta patología.

II. ANTECEDENTES

La enfermedad hipertensiva del embarazo es una causa importante de mortalidad materna y perinatal en nuestro medio; de allí la necesidad de hacer un diagnóstico temprano de la enfermedad. La invasión trofoblástica de las arterias espirales maternas, es la base anatomopatológica clave de la preeclampsia. La flujometría Doppler es una técnica no invasiva, que mide la velocidad de los flujos sanguíneos.

Nos muestra los cambios fisiológicos de un embarazo normal y de embarazos complicados, permitiendo hacer un pronóstico, de acuerdo a los hallazgos. A través de la medición de las velocidades de la sangre durante la sístole y la diástole se han propuesto varios índices: resistencia (IR), pulsatilidad (IP) y relación sístole/diástole (S/D); generalmente el valor de estos parámetros es directamente proporcional a la resistencia inmediata al vaso evaluado.

En nuestro país, la hipertensión inducida por el embarazo representa una causa importante de mortalidad neonatal y materna, por lo que el objetivo de obstetras y perinatólogos que estudian la salud fetal es identificar fetos que tienen mayor riesgo de mortalidad para establecer un control adecuado y la resolución obstétrica eficaz que garantice la salud materna y fetal.

Mediante flujometría Doppler se puede evaluar tanto la circulación uterina como la fetal, la arteria uterina da sus primeras ramas a nivel del orificio cervical interno y después transcurre a lo largo de la cara lateral del cuerpo uterino donde a menudo puede obtenerse información.

Actualmente se cuentan con valores referenciales de índice de resistencia y pulsatilidad de las arterias uterinas realizados en poblaciones europeas y norteamericanas que pueden aplicarse a nuestra población. La importancia del presente estudio radica en identificar las pacientes que presentan parámetros de doppler alterados y verificar la aparición de enfermedad hipertensiva.

La Hipertensión es el problema médico que complica el 5 a 10% de los embarazos. Se habla de hipertensión en el embarazo cuando la tensión arterial diastólica

es > 90 mmHg y la sistólica es > 140 mmHg, TA sistólica de por lo menos 30 mmHg del valor basal o de diastólica de por lo menos 15 mmHg sobre el valor basal. Los factores de riesgo para desarrollar hipertensión en el embarazo son: primer embarazo, gestación múltiple, mola hidatidiforme, polihidramnios, desnutrición, historia familiar de hipertensión en embarazo, enfermedad vascular subyacente entre otras. ⁽⁵⁾

La clasificación comúnmente aceptada de hipertensión durante el embarazo es la del National High Blood Pressure Education Working Group de 1990, que la divide en cuatro categorías: a- Preeclampsia-Eclampsia, b- Hipertensión crónica, c- Hipertensión Crónica con preeclampsia agregada, y d- Hipertensión transitoria (gestacional). ⁽⁸⁾

2.1 PREECLAMPSIA

La preeclampsia, es una complicación médica del embarazo también llamada toxemia del embarazo o hipertensión inducida en el embarazo y asociada a elevados niveles de proteína en la orina. Debido a que la preeclampsia se refiere a un cuadro clínico o conjunto sintomático, en vez de un factor causal específico, se ha establecido que puede haber varias etiologías para el trastorno. Es posible que exista un componente en la placenta que cause disfunción endotelial en los vasos sanguíneos maternos en mujeres susceptibles. ⁽¹⁾ Aunque el signo más notorio de la enfermedad es una elevada presión arterial, puede desembocar en una eclampsia, con daño al endotelio materno, riñones e hígado. La única cura es la inducción del parto, una cesárea o aborto y puede aparecer hasta seis semanas posparto. Es la complicación del embarazo más común y peligrosa, por lo que debe diagnosticarse y tratarse rápidamente, ya que en casos severos ponen en peligro la vida del feto y de la madre. ⁽²⁾

Clásicamente se la define como leve o severa. ⁽⁶⁾

1. Preeclampsia leve: Hipertensión de al menos 140/90 mmHg en dos ocasiones, con seis horas de diferencia después de la semana 20 de embarazo y proteinuria significativa de > 300 mg en 24 horas, edema moderado y volumen urinario en 24 horas > 500 ml.
2. Preeclampsia severa: Presión arterial > 160/90 mmHg en dos ocasiones con seis horas de diferencia después de la semana 20 de gestación; TA sistólica > 60 mmHg sobre el valor basal; TA diastólica > 30 mmHg sobre el valor basal; proteinuria > 5g en 24 horas, edema masivo, oliguria (< 400 ml en 24 hs), síntomas sistémicos como

edema de pulmón, cefalea, alteraciones visuales, dolor en hipocondrio derecho, elevación de las enzimas hepáticas o trombocitopenia. La aparición de una convulsión de tipo gran mal en pacientes con signos y síntomas de preeclampsia sin datos de traumatismos o enfermedad neurológica identifica a la paciente con eclampsia.

Fisiopatología De La Preeclampsia

La preeclampsia se caracteriza por hipertensión y proteinuria. Es secundaria a una anomalía en la invasión de las arterias espirales uterinas por las células citotrofoblásticas extravelosas, asociada a alteraciones locales del tono vascular, del balance inmunológico y del estado inflamatorio, algunas veces con predisposición genética. La preeclampsia es una enfermedad temprana del embarazo, pero se expresa tarde en el embarazo.

El factor de inicio en preeclampsia sería la reducción de la perfusión uteroplacentaria, como resultado de la invasión anormal de las arteriolas espirales por el citotrofoblasto. El endotelio, importante órgano endocrino, grande y muy activo, responsable de un número de funciones fisiológicas vitales, está involucrado en la patogénesis de la preeclampsia. En la preeclampsia, la resistencia decidual, más poderosa que la invasión trofoblástica, previene a las células citotrofoblásticas extravelosas de alcanzar las arterias espirales. ⁽¹⁾

Las placentas de mujeres con preeclampsia expresan menores niveles de metaloproteinasa de la matriz (MMP)-9, antígeno linfocítico humano (HLA)-G, lactógeno placentario (HPL) y a1b1, que aquellas mujeres con embarazos normales; los niveles de integrina a4b5 se mantienen estables y la a1b1 aumenta. Además, no ocurre el cambio de cadherina E a cadherina VE, ni se producen VCAM-1 y PECAM-1. La preeclampsia ocurre de manera similar en nulíparas y multíparas que han cambiado de pareja (3,2 y 3%), pero es menor en multíparas con la misma pareja (1,9%). Un hallazgo similar se nota en embarazos luego de donación de ovocitos, donación de esperma o un largo periodo de anticoncepción. Por ello, se debe considerar a la preeclampsia como una enfermedad más de primipaternidad que de primigravidez. ⁽¹⁾

En la preeclampsia, la segunda invasión trofoblástica no ocurre o es incompleta, debido a la falta de 'tapones' intravasculares. Esto se expresa por la persistencia de

vasoconstricción uterina. (3) El ingreso de sangre a los espacios Intervellosos es menor. La consecuencia es la hipoxia, con aumento de la peroxidación lipídica y de la relación tromboxano A₂/prostaciclina (TXA₂/PGI₂), lo cual acentúa la vasoconstricción y la agregación de plaquetas, condicionando la RCIU; la preeclampsia se caracteriza por aumento en la resistencia vascular sistémica, presencia de reactividad vascular y modificación en la distribución del flujo sanguíneo en la pelvis, todo lo cual precede el inicio de la hipertensión. Lo anterior sugiere una falla en la regulación de los factores vasomotores normales del embarazo. ⁽²⁾

Evaluación De La Preeclampsia ⁽¹⁰⁾

1. Historia Clínica: para documentar factores de riesgo.
2. Examen físico: para buscar edemas, cambios en la TA, hiperreflexia, clonus, cambios en la retina.
3. Laboratorio: Hemograma con recuento de plaquetas, uremia, creatinemia, hepatograma, coagulograma, ácido úrico, grupo sanguíneo y factor RH, aclaramiento de creatinina, proteinuria de 24 hs.

Los Síntomas Y Signos Asociados A Preeclampsia

- La hipertensión y proteinuria
- severos dolores de cabeza persistentes
- dolor epigástrico
- perturbaciones visuales (tales como visión borrosa, diplopía, o manchas flotantes)
- Vómitos
- hiperreflexia
- Edema
- el aumento de la concentración de creatinina en suero
($> 110 \text{ mol / l}$)
- reducido plaquetario reducido a <100
- evidencia de anemia hemolítica microangiopática

- la actividad de las enzimas hepáticas elevadas (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, o ambos.

Complicaciones De La Preeclampsia ⁽¹²⁾

- 1- Sistema nervioso central
 - eclampsia
 - hemorragia cerebral
 - edema cerebral
 - desprendimiento de retina
- 2- Sistema renal
 - necrosis cortical renal
 - necrosis tubular renal
- 3- Placentario
 - abrupto placentario
- 4- Feto
 - muerte
 - parto prematuro
 - restricción del crecimiento
- 5- Sistema coagulación
 - hemolisis microangiopática
 - coagulación intravascular diseminada

Factores Asociados Con Un Mayor Riesgo De La Preeclampsia ⁽⁵⁾

- preeclampsia en un embarazo anterior
- ≥ 10 años desde el embarazo anterior
- Edad: Se da con mayor frecuencia en los primeros embarazos de las mujeres menores de 18 años y en las gestantes de más de 35 años.
- El índice de masa corporal ≥ 35 en la reserva

- Historia familiar de preeclampsia (especialmente la madre o hermana)
- La proteinuria
- embarazo múltiple
- Las condición médica:
Hipertensión crónica
Enfermedad renal Diabetes
Presencia de anticuerpos antifosfolípidos

Manejo De La Preeclampsia ⁽³⁾

1. Manejo ambulatorio: HTA sin proteinuria significativa, se recomienda el reposo en cama. Monitoreo de TA, peso, presencia de proteínas en orina. Ecografías periódicas para ver el feto y evaluar posibles retardo de crecimiento.
2. Manejo hospitalario: para mujeres con HTA inducida por el embarazo y 2+ o más o proteinuria significativa y en quienes falló el manejo ambulatorio.
3. Laboratorio y evaluación del peso: debe realizarse diariamente. Evaluación de la dinámica fetal. Monitoreo de síntomas como cefalea, alteraciones visuales y dolor epigástrico.
4. El parto es el tratamiento de elección: el cual debe realizarse cuando el feto está maduro pero puede realizarse en forma temprana si la salud de la madre está en peligro o si hay evidencia de distress fetal. El parto está indicado cuando la paciente cumple con los criterios de preeclampsia severa. Betametasona 12.5 mg IM dos veces por día puede estimular la maduración de los pulmones fetales.
5. Terapia antihipertensiva: está indicada sólo si la TA es persistentemente > 160/110, es importante disminuir la TA hasta una diastólica de 90 a 100 mmHg porque la presión normal podría resultar en hipoperfusión de la placenta. Los diuréticos nunca están indicados, estas pacientes ya son hipovolémicas. Los IECA no deben ser usados durante el embarazo. Las medicaciones de largo plazo, incluyen alfa metildopa, atenolol y labetalol.

6. Terapia anticonvulsivante:

A- Profilaxis de las convulsiones: está indicada en todas las pacientes pre-eclámpicas durante el trabajo de parto y el parto y por un mínimo de 24 hs luego del mismo. Algunos mantienen la terapia con magnesio hasta que comienza la diuresis. El Sulfato de Magnesio es la droga de elección. La dosis profiláctica es de 4 a 6 g de sulfato de magnesio IV y continúa con 2 g c/ hora.

B- Tratamiento de las convulsiones: Sulfato de Magnesio 1 g/min IV hasta controlar las convulsiones hasta un máximo de 4 a 6 g. El nivel terapéutico es de 4 meq/l. Toxicidad del magnesio: ausencia de reflejo patelar, debilidad muscular, parálisis respiratoria y depresión cardíaca, 10 ml al 10 % de gluconato de calcio puede ser administrada IV. La terapia con sulfato de magnesio continúa por lo menos 24 horas en el post parto, la terapia puede detenerse si la excreción urinaria es > 200 ml/h por cuatro horas consecutivas.

C- Prevención: 81 mg de aspirina diarios pueden ser administrados luego del primer trimestre en mujeres con hipertensión crónica o historia previa de preeclampsia, sin embargo la eficacia de esta indicación ha sido cuestionada.

2.2 VELOCIMETRIA DOPPLER EN LA EVALUACIÓN FETAL

Una de las mayores preocupaciones en la práctica obstétrica es la evaluación del bienestar fetal o vigilancia antenatal. Un objetivo primordial de la vigilancia prenatal debe ser la identificación del feto en riesgo de hipoxia-acidosis, a fin de realizar un adecuado manejo tendiente a disminuir el riesgo de muerte intrauterina y de secuelas neurológicas a largo plazo.⁽⁸⁾

La capacidad de estudiar el flujo sanguíneo del feto y la circulación placentaria en forma no invasiva, mediante velocimetría Doppler, constituye el área de mayor avance en medicina perinatal durante los últimos años.⁽⁸⁾

Las técnicas Doppler, con independencia de la variedad de que se trate (pulsado, continuo, color, energía, etc.), se basan en el efecto descrito por el físico austríaco Johann Christian Doppler (1803-1853) en el campo de la astrofísica. Satomura et al, en 1956, publicó las primeras aplicaciones del Doppler para el estudio de flujos vasculares, y

Fitzgerald y Drumm, en 1977, realizaron por vez primera la evaluación del flujo umbilical por este procedimiento. ⁽⁸⁾

Recientemente, además, la FDA Norteamericana ha aprobado su uso en la evaluación del retardo de crecimiento intrauterino y en el estudio de cardiopatías congénitas.

La información hemodinámica obtenida con el efecto Doppler tiene sus bases debido a que cuando un haz ultrasonografico entra en contacto con la corriente sanguínea es dispersado por millones de eritrocitos en movimiento, y en consecuencia experimentan la llamada desviación Doppler, que es proporcional a la velocidad del flujo sanguíneo, el fenómeno anterior constituye la base biofísica de la velocimetría Doppler. El análisis espectral del desplazamiento Doppler puede aportar información hemodinámica clínicamente útil; incluye cuantificación del flujo y estudios de ondas de la velocidad de flujo. El flujo volumétrico se mide al integrar la velocidad promedio por la luz del vaso, por el área transversal de dicha estructura. En el feto, la técnica Doppler se ha utilizado para medir los flujos venosos umbilicales, aórtico descendentes y el gasto cardiaco. El principal método para valorar la circulación fetal por medio de velocimetría Doppler ha sido el análisis ondulatorio de este tipo. Su fundamento es que la onda Doppler de una fuente arterial representa la onda de velocidad arterial y es configurado por factores circulatorios, torrente arriba y torrente abajo. Por tal motivo, el análisis de la onda debe generar información de la impedancia torrente abajo al flujo. ⁽⁹⁾

Índices Que Describen La Pulsatilidad De La Onda Doppler ⁽⁷⁾

En el Doppler obstétrico se evalúa la morfología de la onda de velocidad de flujo y se calculan ciertos índices velocimétricos estableciendo relaciones entre pico sistólico y velocidad telediastólica sin medir sus velocidades absolutas. Dichos índices aportan información respecto del lecho distal. Existen tres índices que suministran información respecto de la resistencia vascular distal a la cual se considera determinante principal del flujo sanguíneo, fundamentalmente en los lechos vasculares terminales.

- Índice de resistencia a:

$$IR = A (\text{pico sistólico}) - B (\text{velocidad telediastólica}) / A$$

- El índice sístole/diástole:

$$S/D = A / B$$

- Índice de pulsatilidad:

$$IP = A - B / M \text{ (velocidad media calculada automáticamente)}$$

Cuanto mayor sea el valor del índice obtenido, mayor será la resistencia distal que enfrenta el segmento vascular estudiado. Para la determinación de índices se debe intentar seleccionar una secuencia no menor de cinco ciclos en que las ondas de velocidad de flujo sucesivas aparezcan idénticas.

Factores Fisiológicos Que Inciden En La Configuración De La Onda:⁽³⁾

- Respiración fetal, la longitud del ciclo cardíaco puede ser irregular lo cual incide en el tiempo de caída del flujo diastólico en el nivel basal.
- Si existe bradicardia, los ciclos cardíacos más prolongados determinan que la caída de la velocidad de flujo diastólico hasta el nivel basal lleve más tiempo, con lo cual aumenta la relación de velocidad de flujo entre sístole y diástole.
- Un ángulo de incidencia subóptimo ó una mala regulación de las ganancias también puede influir en la configuración de la onda de flujo.
- La onda de velocidad de flujo se considera anormal cuando aumenta la distancia entre sístole y diástole o cuando existe ausencia o inversión del flujo diastólico, independientemente de la variante morfológica que adopte.

Vasos Analizados En El Doppler Obstétrico

La evaluación Doppler de los vasos debe ser efectuada en ausencia de movimientos corporales enérgicos y durante episodios de apnea fetal. Los vasos que se pueden evaluar son: arteria umbilical, arterias uterinas, circulación cerebral fetal.⁽¹⁾

➤ Arteria Uterina:

La arteria uterina se origina en la arteria ilíaca interna, se desplaza a lo largo de la pared pelviana y su trayecto es intraligamentario hasta llegar al orificio cervical interno,

donde da sus ramas. Durante su transcurso lateral al útero, la arteria uterina principal origina las arterias arcuatas que llegan hasta el miometrio; dan origen a las arterias radiadas que van hacia el endometrio donde dan las arterias basales y las arterias espiraladas. Estas últimas se introducen en el endometrio y lo nutren, así como al espacio intervelloso de la placenta durante la gestación.⁽¹¹⁾

Durante el embarazo normal, las arterias espiraladas son invadidas por células trofoblásticas que reemplazan la capa muscular por un tejido fibrinoso; este proceso se produce en dos etapas: una en el primer trimestre que toma las ramas deciduales, y otra que se completa hacia la mitad de la gestación avanzando hacia las arterias radiales intramiométricas. Se crea así un sistema de flujo de baja resistencia, baja presión y alto flujo sanguíneo diastólico, que asegura un flujo preferencial al espacio intervelloso.⁽¹¹⁾

Para localizar la arteria uterina, el Doppler color es el método ideal. Así, se la puede identificar en su origen en la arteria ilíaca interna, en la pared lateral de la pelvis hacia el útero (a nivel de la espina ilíaca anterior). Por vía transvaginal se la puede visualizar a nivel del cérvix y observar su ascenso dentro de la pared uterina. Se deben realizar las mediciones a este nivel, antes que comience su ramificación en las arterias arcuatas.

Durante las primeras semanas de gestación, la onda de velocidad de flujo de la arteria uterina se caracteriza por una inclinación abrupta de la onda sistólica, una muesca (notch) protodiastólica y poco flujo diastólico. A medida que progresa el embarazo, la muesca va desapareciendo en forma gradual y va aumentando el flujo diastólico con una disminución en el índice de resistencia. Esta caída es más importante en el área central de la placenta. Desde la semana 20 hasta la 24 la onda tiene poca variación hasta el fin de la gestación; la muesca debe haber desaparecido entre las 20-24 semanas. El nivel pregestacional se recupera entre 4 y 6 semanas post parto.⁽¹¹⁾

Valores normales de Doppler de arteria uterina

- Índice Sístole/Diástole (S/D) < 2.5

III. OBJETIVOS

3.1 General:

- Evaluar la predicción de preclampsia por medio de Doppler de arterias uterinas en pacientes de bajo riesgo entre la semana 20-24 de gestación, atendidas en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante el periodo de enero a agosto del 2010

3.2 Específicos:

- 3.2.1 Estudiar la asociación de la presencia de muesca diastólica con la presencia de preeclampsia.
- 3.2.2 Determinar la validez del Doppler de arterias uterinas para la predicción de preclampsia.
- 3.2.3 Determinar la aplicabilidad clínica del Doppler de arterias uterinas para la predicción de preclampsia.

IV. METODO

4.1 Diseño del estudio:

Se realizó un estudio analítico transversal.

4.2 Población:

Embarazadas atendidas en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en la clínica de bajo riesgo, en el período comprendido entre enero a agosto del 2010.

4.3 Muestra:

Total de la muestra = 42

4.4 Formula De Cálculo De Muestra: (trabajo Bower y col.)

$$N = z^2 (pq)/d^2$$

$$Z = 1.96$$

$$P = 0.02$$

$$Q = 0.98$$

$$D = 0.05$$

4.5 Criterios de inclusión:

- o pacientes con embarazos entre 20 a 24 semanas por última regla o biometría fetal por ultrasonido.
- o pacientes que aceptaron estar en el estudio.
- o pacientes con edad materna entre 20-39 años.

4.6 Criterios de exclusión:

- o pacientes con embarazo con feto con malformaciones congénitas
- o pacientes con gestación múltiple
- o pacientes embarazadas que tomen aspirina o anticoagulantes
- o pacientes que no aceptaron estar en el estudio.
- o pacientes con otras patologías como diabetes, nefropatías, SAAF, HTA.

4.7 Variables:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
-----------------	----------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------

Edad Gestacional	La edad gestacional se refiere a la edad de un embrión, un feto o un recién nacido desde el primer día de la última regla. Es un sistema estandarizado para cuantificar la progresión del embarazo y comienza aproximadamente dos semanas antes de la fertilización.	Las semanas de gestación se pueden estimar usando el Gestograma usando la fecha de última regla o evaluación ultrasonografica temprana.	cuantitativa
-------------------------	--	---	--------------

Doppler De Vasos Uterinos	Es la medición de la onda de velocidad de flujo de la arteria uterina	Se mide por medio de ecografía Doppler con el índice sístole/diástole, muesca índice de pulsabitibilidad	cuantitativa
Preeclampsia	Es una complicación médica inducida por el embarazo y	Elevación de PA mayor de 130/80 mmhg luego de las veinte semanas de	cuantitativa

	asociada a elevados niveles de proteína en la orina y elevación presión arterial.	gestación y proteínas en orina de 24 hrs. Mayor de 0.3 g o en orina al azar ++	
Muesca Diastólica	Traduce la elasticidad del vaso	Su persistencia en el segundo trimestre es anormal	cualitativa
Índice Sístoles Diástole	Índice ondulatorio	Se obtiene al dividir la velocidad sistólica máxima con la velocidad de fin de diástoles, mayor de 2.7 es patológico	

4.8 Recolección de datos

- ✓ Cálculo de la edad gestacional por fecha de última regla confiable o ultrasonido en el primer trimestre del embarazo. Se cataloga como última regla confiable:
 - o Paciente que no utilizó anticoncepción en un periodo 6 meses previos al embarazo
 - o Ciclos regulares
 - o Que no diera lactancia

- ✓ Se realizó ecografía Doppler entre la semana 20-24 de gestación con la siguiente técnica:
 - o Paciente acostada
 - o Se utilizó Doppler color en pared uterina lateral baja, buscando cruce con la arteria iliaca externa

- o La imagen fue detenida y se obtuvo 3 ondas similares consecutivas y de buena calidad
- ✓ Se considero patológico un Doppler con los siguientes hallazgos:
 - o Índice sístole/ diástole $\geq 2,7$
 - o Índice de pulsatibilidad $\geq 1,45$
 - o Presencia de muesca diastólica uni o bilateral persistente luego de las 20 semanas
- ✓ Se definió preclampsia según el colegio americano de ginecología y obstetricia como la constituida por:
 - o Hipertensión 140/90
 - o Proteinuria 300 mg/24 horas o 2 o mas cruces en una tira reactiva
- ✓ Se proporciono a las pacientes consentimiento informado
- ✓ Se realizo fichas de recolección de datos desde el momento que las pacientes ingresaron al estudio y se les dio seguimiento hasta que terminaron el embarazo.

4.9 Aspectos éticos:

El Doppler es un estudio no invasivo que no pone en riesgo la vida de la madre, ni la del feto, sin embargo las pacientes se les proporciono un consentimiento informado. Aquella paciente que reunía los criterios de inclusión pero que no estuvo de acuerdo en participar en el estudio no fue incluida.

4.10 Recursos humanos:

- ✓ Medico especialista en ginecología y obstetricia, con subespecialidad en ultrasonido.

V. RESULTADOS

TABLA 1

Distribución de las pacientes estudiadas en el HGO-IGSS* según edad en el periodo de enero-agosto 2010

EDAD	PRECLAMPSIA	%	NO PRECLAMPSIA	%	TOTAL
20-24	2	5	6	14	8
25-29	1	2	19	45	20
30-34	1	2	9	21	10
35-39	3	7	1	2	4
TOTAL	7	17	35	83	42

*HGO-IGSS: Hospital De Ginecobstetricia Del Instituto Guatemalteco De Seguridad Social

TABLA 2

Distribución de pacientes estudiadas según numero de embarazos previos en el periodo de enero-agosto 2010 en HGO-IGSS*

No. EMBARAZOS	PRECLAMPSIA	NO PRECLAMPSIA	TOTAL
NULIPARA	11	2	13
PRIMIPARA	14	1	15
MULITIPARA	10	3	13
TOTAL	35	7	42

*HGO-IGSS: Hospital De Ginecobstetricia Del Instituto Guatemalteco De Seguridad Social

TABLA 3

Distribución de pacientes estudiadas según índices de sístole/diástole en el periodo de enero-agosto 2010 en HGO-IGSS*

INDICE S/D	PRECLAMPSIA	NO PRECLAMPSIA	TOTAL
MENOR 2.7 normal	1	35	36
MAYOR 2.7 anormal	6	0**	6
TOTAL	7	35	42

*HGO-IGSS: Hospital De Ginecobstetricia Del Instituto Guatemalteco De Seguridad Social

**Para cálculo de la especificidad de nuestro estudio se manejo un valor absoluto de 0 con un factor corrector de 0.5

TABLA 4

Distribución de pacientes estudiadas según la presencia de la muesca diastólica en el periodo de enero-agosto 2010 en HGO-IGSS*

MUESCA DIASTOLICA	PRECLAMPSIA	NO PRECLAMPSIA	TOTAL
PRESENTE anormal	3	1	4
AUSENTE normal	4	34	38
TOTAL	7	35	42

*HGO-IGSS: Hospital De Ginecobstetricia Del Instituto Guatemalteco De Seguridad Social

VI. DISCUSION Y ANALISIS

6.1 DISCUSIÓN

Se utiliza la Velocimetria Doppler como un método no invasivo para evaluar la circulación útero placentaria, y este ha sido propuesto como predictor de preclampsia en la obstetricia moderna; aunque falta precisar el papel que juega en la vigilancia prenatal.

Los primeros en aplicar la tecnología Doppler en el estudio útero-placentario fueron Campbell y col. (1983), y sugirieron que la presencia de ondas anormales caracterizadas por una sístole muy elevada y una diástole terminal baja se asociaba con resultados materno fetales desfavorables.

En el estudio se evaluaron pacientes que no presentaban factores de riesgo para desarrollar preclampsia. En la investigación de Balesta Sánchez se evidencio que la edad de desarrollo de preclampsia mas frecuente fue en menores de 20 años; también que la nuliparidad fue un factor de riesgo altamente significativo. El problema es particular en las nulíparas quienes están expuestas tres veces mas a desarrollar preclampsia que las multíparas, y en un 90% de los casos no se detectan factores de riesgo en estas pacientes (Acho y col.).

Cambell y cols. (1986) registraron una prevalencia 12%, sensibilidad de 67%, especificidad 64%, un valor predictivo positivo 20% evaluando la onda de velocidad de flujo útero placentario en la hipertensión gravídica, en embarazos de 18 semanas; y luego Amin Junior confirmaron estas observaciones y agregaron la importancia de la muesca diastólica.

Los resultados con la predicción de hipertensión en el embarazo fueron publicados por Harrington (1991) en 2437 pacientes utilizando Doppler a las 26 semanas, incluyendo índice de resistencia y presencia de muesca, obtuvo un prevalencia del 2%, sensibilidad 76%, especificidad 97%.

Conociendo que los cambios hemodinamicos en el doppler de las arterias uterinas implican una disminución progresiva de la prevalencia del notch protodiastolico bilateral y la caída del IP promedio. Por tal motivo, la persistencia del notch en el segundo trimestre, es útil para la predicción de preeclampsia.

Aquí se evaluaron 42 pacientes de las cuales un total 6 se evidencio un índice S/D anormal y desarrollaron preclampsia. Con respecto a la presencia de muesca diastólica un total de 4 pacientes la presentaron, de las cuales solo 3 desarrollaron preclampsia.

En el estudio hubo un 14% de gestantes con índice de pulsabilidad anormal y desarrollaron preeclampsia, este hallazgo se correlaciona con los valores encontrados por Gómez y col. en el 2005. Además hubo un 7% de persistencia de muesca diastólica y que desarrollaron esta patología. Papageorgiou y col. reportaron que el incremento del IP sobre el percentil 95 para la edad gestacional identificó 41% de mujeres que desarrollaron preeclampsia y las sensibilidades para las que requirieron el parto antes de las 36, 34 y 32 semanas, fue 70, 81 y 90% respectivamente.^(21,22,23)

Con la utilización del índice S/D IC 95% (0.00-0.07), y para la utilización de la persistencia de la muesca IC 95% (1.63-8). El estudio evidenció una sensibilidad 86% para predecir preeclampsia a partir del estudio Doppler de arterias uterinas entre la semana 20-24 de gestación y una especificidad de 100%.

El estudio Doppler de arterias uterinas en el presente trabajo presentó un valor predictivo positivo de 100% y un valor predictivo negativo de 97% para predecir preeclampsia en pacientes evaluadas en HGO- IGSS.

6.2 CONCLUSIONES

- 6.2.1 Se evidenció en el presente estudio una sensibilidad 86% para predecir preeclampsia a partir del estudio Doppler de arterias uterinas entre la semana 20-24 de gestación y una especificidad de 100%.
- 6.2.2 El estudio Doppler de arterias uterinas en el presente trabajo presentó un valor predictivo positivo de 100% y un valor predictivo negativo de 97% para predecir preeclampsia en pacientes evaluadas en HGO- IGSS.
- 6.2.3 El estudio presentó una prevalencia de 17%. Se determinó que el estudio de Doppler de arterias uterinas tiene una razón de verosimilitudes positiva de 0 y una razón de verosimilitudes negativa de 0.14.
- 6.2.4 Lo que nos indica que la utilización del estudio Doppler es concluyente en la utilización de la evaluación.

6.3 RECOMENDACIONES

- 6.3.1 La evaluación del Doppler entre las semanas 20-24 es útil si la realización y la interpretación de este es por personal entrenado, a pesar que en nuestro trabajo la reproducibilidad del estudio fue buena, es mejor utilizar el estudio en pacientes con factores de riesgo ya que con eso podemos predecir pronóstico materno fetal. En pacientes con bajo riesgo la utilización de este estudio solo aumentaría los gastos de la institución de donde se realiza y será difícil encontrar algún tipo de alteración.
- 6.3.2 La mayoría de estudios los cuales aplicamos a nuestra población son realizados en países donde hay diferencias culturales, raciales, conductas alimenticias, entre otros lo cual en ocasiones son de poca utilidad aquí en nuestra institución. Es preferible continuar con estudios en cuanto a la interpretación del Doppler en nuestra población y en dependencia de los resultados poder valorar conductas o tratamiento pertinentes para salvaguardar la vida de la madre y el feto.
- 6.3.3 Es importante valorar si los resultados de un estudio son aplicables a nuestras pacientes.
- 6.3.4 Hay que considerar aumentar el entrenamiento de médicos para la evaluación del Doppler, ya que la utilización de este en pacientes con factores de riesgo puede ser decisivo en la conducta a tomar.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Quintana NP, Rey FD, Sisi TG, Antonelli CA, Ramos MH. Preeclampsia. Revista De postgrado de la VI cátedra de medicina 2003; 133: 16-20.
2. Peralta Pedrero ML, Guzmán Ibarra MA, Cruz Alvear A, Martínez García MC. Utilidad para establecer el diagnóstico y severidad de los síntomas y signos más frecuentes de la paciente preecláptica. Gaceta médica de México 2004; 140: 513-517.
3. Briceño Pérez C, Briceño Sanabria L. Conducta obstétrica basada en evidencias. Preeclampsia leve: manejo expectante ¿hospitalario o ambulatorio? Revista de ginecología y obstetricia de México ,2006 Octubre; 47 (10). 537-545 disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=38921&id_seccion=1730&id_ejemplar=4014&id_revista=40
4. Torales MC, Zelaya MB, Schiaffino PM, y col. Estados hipertensivos del embarazo en le hospital Madariaga. Revista de postgrado de la VI cátedra de medicina 2003;126: 20-28
5. Gómez Sosa E. Trastornos hipertensivos durante el embarazo. Revista cubana de obstetricia y ginecología 2000; 26: 17-21
6. Pacheco J. Preeclampsia-eclampsia. Revista de la sociedad peruana de ginecología y obstetricia 2001; 47: 26-30.
7. Malvino E, Ríos J, Mc loughlin D, Moreno A. Correlación clínico radiológica en la eclampsia. Revista de medicina de Buenos Aires 2004; 64: 497-503.
8. Valdez G, Oyarzun E. Síndromes hipertensivos del embarazo. En: Pérez Sánchez A, Donoso Siña E, ed. Obstetricia 3ra edición. Santiago de chile: mediterráneo: 2000: 595-617.

9. Pinedo A, Orderique L. Complicaciones maternoperinatales de la preeclampsia-eclampsia. Revista de la sociedad peruana de ginecología y obstetricia 2003; 47: 42-48
10. Crispi F, Dominguez C, Llurba E, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Placental angiogenic growth factors and uterine artery Doppler findings for characterization of different subsets in preclampsia and isolated intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol 2006;195:201-7
11. Crispi F, Llurba E, Dominguez C, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early versus late onset of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 31:303-309.
12. Gabe, Niebyl Y Simpson. Obstetricia. 1ra. Edición. Madrid, España: Marban; 2007.
13. Cifuentes, Rodrigo. Obstetricia De Alto Riesgo. Sexta Edición. Bogotá, Colombia: Editorial Distribuna; 2006.
14. Cunningham G, Leveno K, Bloom S, Gilstrap L, Wenstrom K. Obstetricia De Willian. Vigésimo Segunda Edición. D.F. México: Editorial Mc Graw Hill; 2006.
15. Schwarcz R, Fescina R, Duverges C. Obstetricia. Sexta Edición. Buenos Aires, Argentina: Editorial El Ateneo. 2006.
16. Lam C., Lim KH. Circulating Angiogenic Factors in the Pathogenesis and Prediction of Preeclampsia. Hypertension.2005; 46:1077-1085.
17. Levine RJ, Thadhani R, Urinary placental growth factor and risk preeclampsia.AMA.2005; 293:77–85.
18. Cafici, Daniel. Ultrasonografia en obstetricia y diagnostico prenatal.1ra. edición. Buenos Aires: ediciones Journal, 2007.

19. 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.* 2007; 82:78–83.
20. Bewley S, Cooper D, Campbell S. Doppler investigation of uteroplacental blood flow resistance in the second trimester: a screening study for the preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 2008; 98:871–9
21. Papageorghiou A, Yu C, Erasmus I, Cuckle H, Nicolaides K. Assessment of risk for the development of preeclampsia by maternal characteristics and uterine artery doppler. *Am J of Obstet and Gynaecol* 2005; 112: 703- 709.
22. Papageorghiou A, Yu K, Nicolaides K. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18:383 – 396
23. Papageorghiou A, Leslie K. Uterine artery Doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome. *Current opinion in obstetrics and gynecology* 2007; 19: 103-109

VIII. ANEXOS

ANEXO No. 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

ECOGRAFIA DOPPLER

INFORMACION GENERAL:

La ecografía Doppler es una técnica que permite la visualización del feto y de su entorno (placenta, líquido amniótico, etc.). Además permite medir la velocidad de flujo de sangre de los vasos maternos y fetales. Aunque orienta sobre la condición fetal también nos puede indicar si durante su embarazo puede desarrollar preeclampsia, no tiene por si sola un valor absoluto para asegurar el bienestar fetal, o que el niño nacerá normal o incluso garantizar que si resulta negativa la prueba usted no podría desarrollar preeclampsia. La ecografía Doppler solo puede informar de la existencia de posibles alteraciones en el flujo de sangre a través del útero, la placenta, el feto. Si bien la ecografía Doppler permite detectar anomalías en el flujo sanguíneo, la precisión de la técnica depende de la época de la gestación (mas fiable alrededor de las 20-24 semanas), el tipo de anomalías (algunas o pocas tienen poca expresividad ecográfica), de las condiciones de la gestante (la obesidad, oligoamnios), que pueden dificultar la visualización fetal.

EN QUE CONSISTE LA ECOGRAFIA DOPPLER:

Se trata de una técnica de ultrasonido que se realiza por vía abdominal.

RIESGOS DEL EXAMEN:

No existen riesgos ni para el feto o la madre.

QUE OTRAS ALTERNATIVAS HAY

No hay otro examen que nos pueda ayudar

Si después de leer esta información tiene alguna duda puede consultarnos con mucho gusto.

ANEXO No. 2

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

PRIMERA VISITA

1. Datos Generales:

Afiliación: _____

Estado Civil: _____ Edad: _____

2. Antecedentes Familiares:

Diabetes: _____ Hipertensión _____ Otro _____

3. Antecedentes Personales:

Obstétricos: _____ FUR: _____ Fuma _____ Toma _____ Diabética _____

SAAF _____ Hipertensa _____ Medicamentos _____ Antecedentes De
Preeclampsia _____

4. Peso----- PA-----

5. Resultado De Doppler a las 20-24 Semanas

SEGUIMIENTO AL TÉRMINO DEL EMBARAZO

6. Motivo De Consulta _____

7. Historia De La Enfermedad _____

8. Edad Gestacional A La Que Consulta:

9. Examen Físico

General Hallazgos De Interés: _____ Signos Vitales: _____

Hallazgos De Interés Por Sistemas: _____

Abdomen: FCF _____ AU _____

10. Datos De Laboratorio:

11. Vía Terminación Del Embarazo.

PERMISO PARA REPRODUCCION

Las Autoras conceden permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "PREDICCION DE PRECLAMPSIA POR MEDIO DE DOPPLER DE ARTERIAS UTERINAS "para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.