

## Índice de Resistencia vascular arterial en la madre y el feto durante el embarazo en grandes alturas (3600 m) vs. niveles bajos de altura (300 m)

Dra. Lucrecia Postigo\*, Dra. Gladis Heredia\*\*, Dr. Carmelo Rodríguez\*\*\*, Dra. Lilian Toledo\*\*\*\*, Dra. Tatiana Torricos\*\*\*\*, Dr. Enrique Vargas\*\*\*\*, Dra. Stacy Zamudio\*\*\*\*\*.

\* Hospital Materno Infantil C.N.S. La Paz;  
 \*\* Hospital Hernández Vera, Villa Primero de Mayo Santa Cruz;  
 \*\*\* Clínica Sirani, Santa Cruz Bolivia;  
 \*\*\*\* Instituto Boliviano de Biología de Altura, UMSA  
 \*\*\*\*\* Universidad de Medicina de Nueva Jersey, USA.

### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar los índices de resistencia de las arterias uterinas en las madres, umbilical y cerebral media en los bebés de grandes alturas, en comparación a pacientes que habitan alturas bajas reflejados en los valores de hemoglobina y hematocrito y la viscosidad de la sangre.

**Diseño de Estudio:** Es un estudio prospectivo de la fisiología del parto en mujeres embarazadas que viven en las zonas altas vs. zonas bajas en Bolivia. Se realizaron estudios Doppler para determinar los índices de resistencia y factores hematológicos que puedan causar elevación de resistencia y menor flujo de sangre.

**Resultados:** Se estudiaron 85 embarazadas a 3600 m y 70 habitantes a 300 m. s.n.m. (sobre el nivel del mar) y se obtuvo los siguientes resultados: en las habitantes de 300 m se encontró que el promedio  $\pm$  DS del Índice S/D (sístole/ diástole) de las arterias uterinas fue de  $2.0 \pm 0.3$ ; para el IP (Índice de Pulsatilidad)  $0.49 \pm 0.10$  y para el IR (Índice de Resistencia)  $0.75 \pm 0.26$ . El IR de la arteria cerebral media del feto (ACM) fue de  $4.7 \pm 2.1$ . El IR de la arteria umbilical en la inserción a nivel abdominal fue de  $2.4 \pm 0.4$ . El IR en la inserción placentaria fue de  $2.3 \pm 0.3$  ( $p < 0.05$  menos de la zona alta). En las pacientes de 3600 m se encontró que el promedio es DS del Índice S/D de las arterias uterinas fue de  $2.05 \pm 0.5$ ; para el IP fue de  $0.48 \pm 0.11$  y para el IR  $0.75 \pm 0.30$ . El IR de la ACM fue de  $4.8 \pm 2.2$ . El IR de la arteria umbilical en su inserción a nivel abdominal fue de  $2.5 \pm 0.5$ . El IR en la inserción placentaria está incrementado en relación a las bajas alturas cuyo valor es de  $2.6 \pm 0.6$  ( $p < 0.05$ , más que la zona baja) La hemoglobina y el hematocrito materno y feto son elevada en la zona alta ( $p < .0001$ ). Pero en las diferentes alturas ó entre las mismas no estaban asociadas con la resistencia vascular en las madres. La hemoglobina y hematocrito fetales no estuvieron asimismo asociados con la resistencia en la ACM ni con la arteria umbilical en el nivel de inserción abdominal. A su vez

### ABSTRACT

**Objective:** To measure resistance indices in the maternal uterine arteries and in the fetal umbilical and middle cerebral arteries in pregnancies at high altitude, compared to those at low altitude. To determine whether hemoglobin, hematocrit and blood viscosity influence resistance indices at high versus low altitude.

**Study Design:** A prospective physiological study of near term pregnant women who live at high versus low altitude in Bolivia. Doppler ultrasound was used to measure arterial resistance indices in relation to hematological parameters that could cause increased resistance and decreased blood flow.

**Results:** We studied 85 pregnant women at 3600 m and 70 living at 300 m. We found the following: in women living at 300 m the S/D (systolic/diastolic) ratio of the uterine arteries was  $2.0 \pm 0.3$ ; the PI (pulsatility index) was  $0.49 \pm 0.10$  and the RI (resistance index) was  $0.75 \pm 0.26$ . The fetal middle cerebral artery (MCA) S/D ratio was  $4.7 \pm 2.1$ . The S/D ratio in the umbilical artery at the level of abdominal insertion was  $2.4 \pm 0.4$ , but at the level of the placental insertion was  $2.3 \pm 0.3$  ( $p < 0.05$  lower than high altitude). In patients at 3600 m the S/D ratio of the uterine arteries was  $2.05 \pm 0.5$ ; for the PI  $0.48 \pm 0.11$  and for the RI  $0.75 \pm 0.30$ . The S/D ratio of the MCA was  $4.8 \pm 2.2$ . The S/D ratio in the umbilical artery at the level of abdominal insertion was  $2.5 \pm 0.5$ , but at the level of the placental insertion was  $2.6 \pm 0.6$  ( $p < 0.05$ , greater than the low-altitude participants).

**Conclusion:** There were no differences in the uterine arterial resistance indices between low vs. high altitude. Nor were there differences in umbilical arteries or MCA except at the insertion of the umbilical artery into the placenta, where resistance was greater at high altitude. The data suggest that elevated resistance does not contribute to reduced blood flow or to the reduction in fetal growth in women living at

el hematocrito fetal estaba correlacionado positivamente con el Índice S/D en la arteria umbilical en el nivel de inserción placentaria ( $r=0.16$ ,  $p<0.01$ ) solamente en las grandes alturas.

**Conclusión:** No hubo diferencia en ninguno de los índices de resistencia de las arterias uterinas a 3600 m vs. los 300 m. Tampoco en el IR de resistencia de las arterias umbilical y ACM excepto en el IR de la arteria umbilical en su inserción placentaria. Los datos sugieren que las resistencias elevadas no contribuyen al flujo bajo o reducción del crecimiento fetal de las mujeres habitantes de las grandes alturas y que el rango entre los valores hematológicos observados, el incremento de hemoglobina y hematocrito tiene solamente un efecto mínimo en la resistencia en la circulación fetal.

**PALABRAS CLAVE:** Índices de resistencia, grandes alturas, hemoglobina, hematocrito

## INTRODUCCIÓN

La restricción del crecimiento fetal es uno de los mejor documentados en cuanto a efectos de humanos que residen en grandes alturas se refiere (1-3). El efecto de altura es independiente de otros factores de riesgo y no es debido a diferencias en el estatus socio-económico, ni al incremento de incidencia de complicaciones del embarazo como la preeclampsia en las grandes alturas. (3-6). El efecto es específico en éstas últimas. Pero, poblaciones con una historia de evolución larga de residencia a grandes alturas tienen menor restricción del crecimiento asociado a la altura que los migrantes recientes (7-9).

Mientras el flujo uterino está disminuido alrededor del 30 % en población no nativa en la altura, y se piensa que contribuye a la reducción del peso al nacer (10), poco se sabe en relación al mecanismo que puede contribuir a un bajo flujo sanguíneo. Hemos planteado la hipótesis de que la resistencia vascular puede ser mayor en la circulación fetal o materna en la altura. Además, que la hemoglobina y el hematocrito elevados en mujeres y fetos en la altura pueden contribuir al incremento en la resistencia, ya que se conoce que la viscosidad incrementa el flujo de resistencia.

La hipoxia, definida como reducción de la tensión de oxígeno en la sangre arterial, se cree ampliamente que causa restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) en las grandes alturas, pero los datos que soportan ésta hipótesis son largamente correlativos. La saturación materna de oxígeno está asociado con el peso al nacer (2,10) y negativamente asociado con cambios fisiológicos beneficiosos del embarazo tales como expansión del volumen (11). El flujo sanguíneo de la arteria uterina y la distribución de oxígeno están reducidos en un tercio (10), y más reducida aún en la preeclampsia en mujeres embarazadas que viven a 3100 m en USA (12).

high altitude. Within the range of hematological values observed the increase in hemoglobin and hematocrit at high altitude had only a minimal effect on the resistance of the fetal circulation.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En nuestro estudio prospectivo de fisiología, se estudiaron mujeres embarazadas sanas ( $n=85$  a 3600 m y  $n=70$  a 300m) con ultrasonido Doppler de 1 – 7 días antes del parto (cesárea) (promedio  $37.6 \pm 0.2$  semanas).

Los criterios de inclusión son mujeres saludables sin antecedentes de preeclampsia o diabetes gestacional (obesidad, hipertensión, enfermedades crónicas) y los criterios de exclusión son mujeres que fuman, consumen alcohol, drogas o que desarrollan complicaciones durante el embarazo.

## PROTOCOLO DE ESTUDIO.

Se realizaron ultrasonografías (biometría fetal y velocimetría Doppler) según las publicaciones [10,13-15] de 1 - 7 días antes de la cesárea. A su vez se realizó la hematología en la madre en el día del ultrasonido y de la vena umbilical del recién nacido inmediatamente postparto (cesárea programada, sin trabajo de parto).

Se realizó la isonación de las arterias uterinas, arterias umbilicales a nivel de placenta e inserción en el feto, y la arteria cerebral media (ACM) con Doppler, power-Doppler a la edad gestacional de 37-41 semanas.

Fueron medidos los índices de resistencia vasculares de las siguientes arterias:

- Índice de Resistencia de las arterias uterinas derecha e izquierda (el índice sístole/ diástole S/D).
- Índice de Pulsatilidad (velocidad sistólica más alta, menos velocidad más baja diastólica/promedio de velocidad IP) y el Índice de resistencia (ve-

locidad más alta sistólica menos velocidad más baja diastólica/velocidad mas alta sistólica IR).

- Índice S/D en la arteria umbilical fetal en los sitios de inserción placentaria y umbilical
- Índice S/D de la arteria cerebral media (ACM).
- Están incluidas mujeres con índices de resistencia unilateral elevados; valores bilaterales anormales están excluidos (16).

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y RESULTADOS

Se estudiaron 85 embarazadas a 3600 m y 70 habitantes a 300 m y se obtuvo los siguientes resultados: en las habitantes de 300 m se encontró que el promedio  $\pm$  DS del Índice S/D de las arterias uterinas fue de  $2.0 \pm 0.3$ ; para el IP  $0.49 \pm 0.10$  y para el IR  $0.75 \pm 0.26$  (Figura 1, superior). El S/D de la arteria cerebral media fue de  $4.7 \pm 2.1$ . El S/D de la arteria umbilical en la inserción umbilical fue de  $2.4 \pm 0.4$ . El S/D en la inserción placentaria fue de  $2.3 \pm 0.3$   $p < 0.05$ , menor que las grandes alturas (Figura 1, Inferior). Los otros Índices de Resistencia (IP, IR) en las arterias del recién nacido son parecidas entre las dos alturas.

En cambio en las pacientes de 3600 m se encontró que el promedio es DS del Índice S/D de las arterias uterinas fue de  $2.05 \pm 0.5$ ; para el IP fue de  $0.48 \pm 0.11$  y para el IR  $0.75 \pm 0.30$  (Figura 1, superior). Esos valores son igual en ambas alturas. El S/D de la ACM fue de  $4.8 \pm 2.2$ . El S/D de la arteria umbilical en su inserción umbilical fue de  $2.5 \pm 0.5$ . Esos valores son igual en ambas alturas. El S/D en la inserción placentaria está incrementado en relación a las bajas alturas cuyo valor es de  $2.6 \pm 0.6$  (Figura 1, inferior).

El peso del recién nacido es menor en las grandes alturas, y los bebés tenían la misma edad gestacional (Cuadro 1). La hemoglobina y el hematocrito maternos y del cordón umbilical del bebé estaban más elevados en las grandes alturas (Cuadro 1), y éste elevación está asociada con la viscosidad elevada en las madres (Figura 2), no hemos comprobado la viscosidad en la sangre del cordón de los bebés). No hay relación entre la hemoglobina y hematocrito de la madre con los índices de resistencia uterina en la misma altura ni entre alturas. Tampoco hay relación entre la hemoglobina y hematocrito fetal con la resistencia en la ACM, ni la arteria umbilical al nivel de la inserción del abdomen del bebé. A su vez el hematocrito fetal estaba correlacionado positivamente con el Índice S/D en la arteria umbilical en el nivel de inserción placentaria ( $r^2=0.17$ ,  $p < 0.001$ ) solamente en las grandes alturas.

Figura N° 1

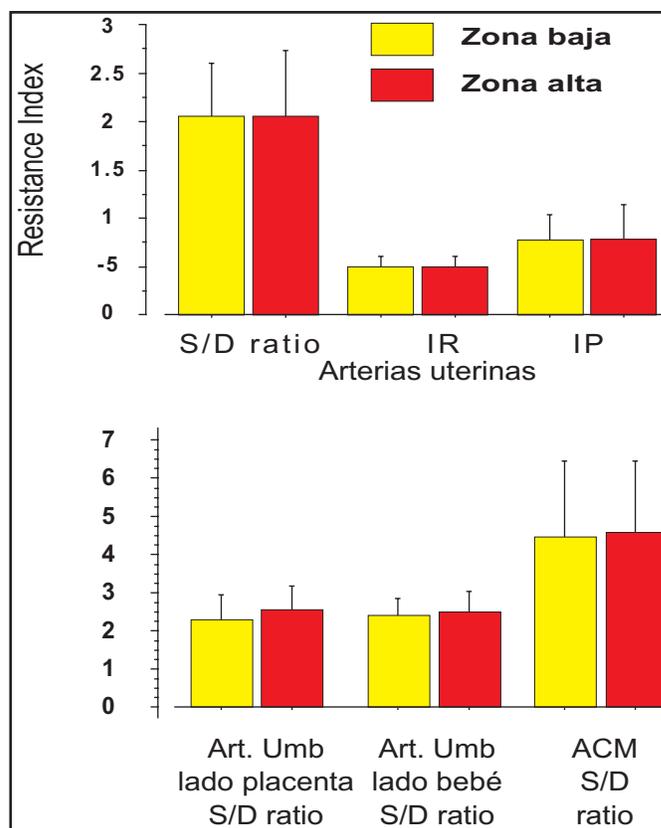


Figura 1: Índices de resistencia en las arterias uterinas (madre, superior) y en los bebés (inferior). Los valores de resistencia son parecidos en ambas alturas; también la arteria umbilical (inserción en abdomen) y ACM en el feto. La resistencia al nivel de placenta en la arteria umbilical era más alta en las grandes alturas ( $p < 0.05$ )

Cuadro N°1

	300 mt (zona baja)	3600 mt (zona alta)
Peso del recién nacido (gramos)	3455 $\pm$ 378	3207 $\pm$ 404*
Edad gestacional (semana)	38.6 $\pm$ 1.0	38.5 $\pm$ 1.1
Hemoglobina madre (g/Dl.)	11.6 $\pm$ 1.3	14.8 $\pm$ 1.3*
hematocrito madre	35.8 $\pm$ 3.4	41.3 $\pm$ 3.7*
Hemoglobina cordón umbilical bebé	14.3 $\pm$ 1.3	17.0 $\pm$ 1.7*
Hematocrito cordón umbilical bebé	43.7 $\pm$ 4.4	49.8 $\pm$ 5.6*

Características hematológicas de madres y bebés y del nacimiento (promedio  $\pm$  DS; \* =  $p < 0.05$ , zona baja vs. Zona alta)

Figura N° 2

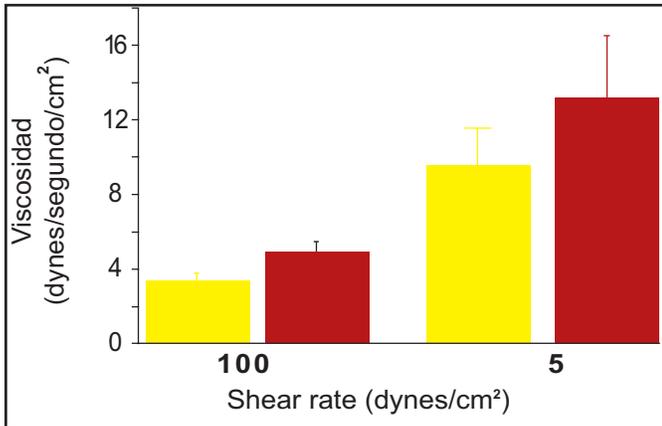


Figura 2: Se midió la viscosidad de sangre en 20 mujeres en cada altura (amarillo, zona baja, rojo zona alta) (Brookfield Viscometer modelo #0916). En ambas baja (como microcirculación) y alta (como macrocirculación) 'shear rate', la sangre en las grandes alturas estaba más viscosa ( $p < .001$ ).

Figura N° 3

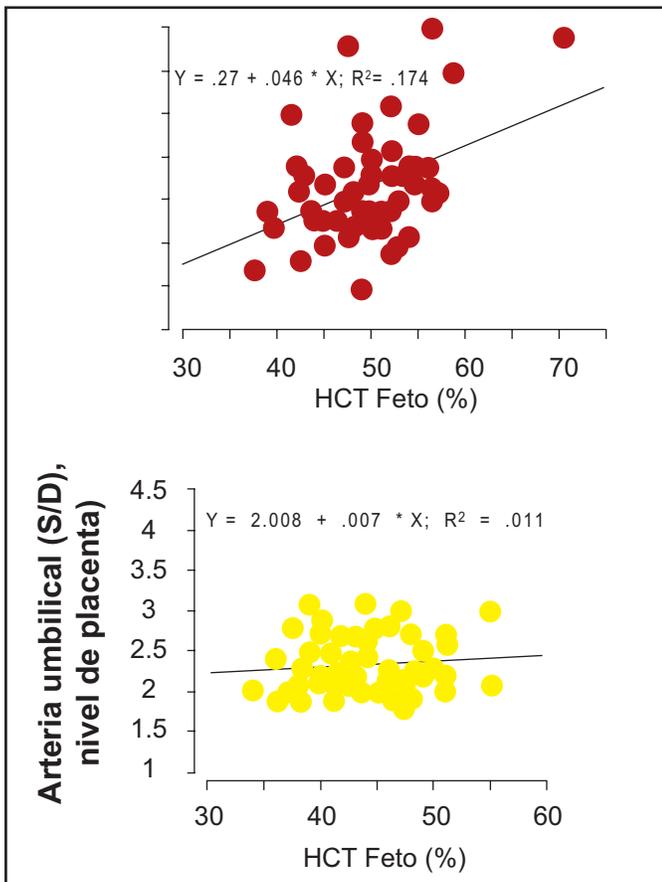


Figura 3: Hay relación entre hemoglobina del feto y la resistencia en la arteria umbilical a nivel de la inserción

de la placenta ( $r^2=0.17$ ,  $p=0.004$ ) en las grandes alturas solamente (color rojo, superior). No hubo relación en la zona baja (color amarillo, inferior).

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Este reporte es el tercero en el mundo que examina los índices de resistencia de sangre arterial materna y /o fetal utilizando eco-doppler. El primero<sup>(10)</sup> fue enfocado con habitantes recientes de la altura, en Colorado USA que vivían a 3100 m cursando un embarazo. Ellos encontraron que no había diferencia en los índices de resistencia de las arterias uterinas entre las grandes alturas vs. niveles bajos de altura con un control a 1600 m<sup>(10)</sup>. Un segundo reporte examina, por lo menos, la tercera generación de habitantes residentes a 4300 m en Cerro de Pasco, Perú. Ellos encontraron que el índice de resistencia de la arteria uterina era menor en las semanas 20 – 25 a 4300 m en relación al nivel del mar en Lima, Perú, pero la resistencia de la arteria umbilical era mayor<sup>(17,18)</sup>. Otros vasos fetales (arteria cerebral media, aorta descendente, ductus venoso) eran similares en resistencia pero tenían una velocidad máxima menor<sup>(18)</sup>. Tomando todos los datos, éstos implican mayor flujo de sangre antes del segundo trimestre del embarazo a través de las arterias uterinas y menor flujo de sangre en todo el feto. Como se quiera, los datos fueron cruzados seccional en el estudio de Krampl<sup>(17,18)</sup>, el tamaño de muestra disponible semanas 36-40 era más pequeño que los reportados aquí y los valores fueron estimados utilizando análisis de regresión en vez de los verdaderos valores medidos. Desde la semana 20 – 24 a 4300 m, las diferencias en las resistencias de la arterias uterinas fueron pequeñas, cerca del 6%<sup>(17)</sup> y una diferencia de éste tamaño no puede reflejar el 30% del flujo uterino más bajo de normal en las zonas bajas que hemos reportado a 3100m<sup>(10)</sup>.

En este reporte, en una altura menor de la que fue medida por Krampl [17], no hubo diferencia en ninguno de los índices de resistencia en las madres viviendo a 3600 m vs. 300 m. El peso del recién nacido es menor en las grandes alturas, y la viscosidad de la sangre materna está incrementada por el aumento de hemoglobina y hematocrito. No había ninguna relación entre la hemoglobina materna o hematocrito y la resistencia a través o entre las alturas. Sugiriendo que los 3 g de diferencia en la hemoglobina y el ~20% de mayor viscosidad no es suficiente para impactar a la resistencia arterial. Tampoco hubo diferencia en los Índices de resistencia fetales entre las dos alturas excepto al nivel de inserción de la arteria umbilical en la placenta. Había, como se quiera, una correlación positiva entre resistencia de concentración de hemoglobina en la arteria umbilical a nivel de la inserción placentaria, solamente en las grandes alturas. Estos datos sugieren que la microcirculación de la placenta es

el sitio de resistencia a éste nivel vascular. Estos datos contrastan con los de Fairlie<sup>(19)</sup> que encontró resistencia elevada en la arteria umbilical y que estaban asociadas con RCIU (restricción del crecimiento intrauterino) y con un hematócrito elevado en embarazos patológicos solamente. Nosotros sugerimos que el origen de estas diferencias son debidas a que nuestros participantes eran

todos embarazos normales, pero caracterizados por las concentraciones de hemoglobina que están en los rangos generales de los mismos encontrados en patologías fetales como RCIU y por eso revelaban la gran sensibilidad de la circulación feto-placentaria a elevaciones en la viscosidad.

## REFERENCIAS

Support: Nacional Science Foundation BNS039142, Institutos Nacional de Salud HDO4237 de los Estados Unidos

1. Lichty JL, Ting R, Bruns PD, Dyar E. Studies of babies born at high altitude. I. Relationship of altitude to birth weight. *American Journal Diseases of Children* 1957;93:666-669.
2. Moore LG, Niermeyer S, Zamudio S. Human adaptation to high altitude: regional and life-cycle perspectives. *American Journal of Physical Anthropology* 1998;Suppl:25-64.
3. Yip R. Altitude and birth weight. *J Pediatr* 1987;111:869-76.
4. Jensen GM, Moore LG. The effect of high altitude and other risk factors on birthweight: independent or interactive effects? *Am. J. Public Health* 1997;87:1003-1007.
5. Giussani DA, Phillips PS, Anstee S, Barker DJ. Effects of altitude versus economic status on birth weight and body shape at birth. *Pediatr Res* 2001;49:490-494.
6. Palmer SK, Moore LG, Young D, Cregger B, Berman JC, Zamudio S. Altered blood pressure course during normal pregnancy and increased preeclampsia at high altitude (3100 meters) in Colorado. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1161-8.
7. Haas J, Frongillo EJ, Stepick C, Beard J, Hurtado L. Altitude, ethnic and sex difference in birth weight and length in Bolivia. *Human Biology* 1980;52:459-477.
8. Zamudio S, Droma T, Norkyel KY, Acharya G, Zamudio JA, Niermeyer SN, Moore LG. Protection from intrauterine growth retardation in Tibetans at high altitude. *Am J Phys Anthropol* 1993;91:215-24.
9. Moore LG, Young D, McCullough RE, Droma T, Zamudio S. Tibetan protection from intrauterine growth restriction (IUGR) and reproductive loss at high altitude. *Am J Human Biol* 2001;13:635-44.
10. Zamudio S, Palmer SK, Droma T, Stamm E, Coffin C, Moore LG. Effect of altitude on uterine artery blood flow during normal pregnancy. *J. Appl. Physiol.* 1995;79:7-14.
11. Zamudio S, Palmer SK, Dahms TE, Berman JC, McCullough RG, McCullough RE, Moore LG. Blood volume expansion, preeclampsia, and infant birth weight at high altitude. *J Appl Physiol* 1993;74:1566-1573.
12. Zamudio S, Palmer SK, Dahms TE, Berman JC, Young DA, Moore LG. Alterations in uteroplacental blood flow precede hypertension in preeclampsia at high altitude. *J Appl Physiol* 1995;79:15-22.
13. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, Cohen-Overbeek TE, Pearce JM, Willson K, Teague MJ. New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet* 1983;1:675-7.
14. Giles WB, Trudinger BJ, Baird PJ. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1985;92:31-38.
15. Galan HL, Ferrazzi E, Hobbins JC. Intrauterine growth restriction (IUGR): biometric and Doppler assessment. *Prenat Diagn* 2002;22:331-7.
16. Schulman H, Ducey J, Farmakides G, Guzman E, Winter D, Penny B, Chi L. Uterine artery Doppler velocimetry: the significance of divergent systolic/diastolic ratios [see comments]. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1539-42.

17. Krampfl ER, Espinoza-Dorado J, Lees CC, Moscoso G, Bland JM, Campbell S. Maternal uterine artery Doppler studies at high altitude and sea level. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:578-82.
18. Krampfl E, Lees C, Bland JM, Espinoza Dorado J, Moscoso G, Campbell S. Fetal Doppler velocimetry at high altitude. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:329-34.
19. Fairlie FM, Lang GD, Lowe GG, Walker JJ. Umbilical artery flow velocity waveforms and cord blood viscosity. *Am J Perinatol* 1991;8:239-43.