



Riesgo de preeclampsia en gestantes nulíparas de 24 a 26 semanas de gestación con muesca protodiastólica e índice de resistencia $>0,58$ en las arterias uterinas

Resumen

Objetivos: Determinar el riesgo de preeclampsia en gestantes nulíparas con presencia de la muesca protodiastólica (MPD) o índice de resistencia (IR) $> 0,58$ en la evaluación Doppler de las arterias uterinas. **Diseño:** Estudio de cohortes. **Institución:** Departamento de Ginecoobstetricia, Hospital Nacional Cayetano Heredia. **Participantes:** Gestantes nulíparas. **Intervenciones:** Entre marzo 2002 y julio del 2003, 126 gestantes nulíparas fueron estudiadas mediante velocimetría Doppler color pulsado de las arterias uterinas, entre las 24 y 26 semanas de gestación. Se consideró como exposición la presencia de la MPD o IR $>0,58$. Fueron covariables la edad materna, estado civil, índice de masa corporal y la ubicación placentaria. Se consideró el desarrollo de preeclampsia como desenlace final. **Principales medidas de resultados:** Presencia de muesca protodiastólica o índice de resistencia $>0,58$ por velocimetría Doppler color y su relación con preeclampsia. **Resultados:** Entre las gestantes nulíparas con presencia de la MPD, el riesgo de preeclampsia fue 12 veces mayor (RR = 12; IC95%: 1,65 a 102,66) con respecto a gestantes nulíparas sin presencia de la MPD. Entre las gestantes con IR $>0,58$, el riesgo de preeclampsia fue 7 veces mayor con respecto a las gestantes nulíparas con IR $\leq 0,58$ (RR = 7; IC95%: 0,88 a 55,25). **Conclusiones:** El riesgo de preeclampsia aumentó significativamente entre las gestantes nulíparas con presencia de la muesca protodiastólica entre las 24 y 26 semanas de gestación.

Palabras clave: Índice de resistencia, muesca protodiastólica, Doppler en la arteria uterina, preeclampsia.

Preeclampsia risk in 24 to 26 weeks gestation nulliparous pregnant women with early diastolic notch or resistance index $>0,58$ in uterine arteries

ABSTRACT

Objectives: To determine the risk of preeclampsia in pregnant nulliparous women who presented early diastolic notch (EDN) or resistance index (RI) $>0,58$ during Doppler evaluation of the uterine arteries between the 24th and 26th weeks of pregnancy. **Design:** Cohort study. **Setting:** Cayetano Heredia National Hospital. **Participants:** Nulliparous pregnant women. **Interventions:** Between March 2002 and July 2003 126 pregnant nulliparous women with 24 and 26 weeks of gestation were studied by color Doppler velocimetry of the uterine arteries. We considered exposure when EDN or RI $>0,58$ were present. Covariables considered were maternal age, legal status, body mass index and placental location. Development of preeclampsia was considered as the final outcome. **Main outcome measures:** Presence of early diastolic notch or resistance index $>0,58$ by color Doppler velocimetry and relation with

preeclampsia. **Results:** The risk of preeclampsia was 12 times bigger (RR = 12; 95% CI: 1,65–102,66) in pregnant nulliparous women who presented EDN compared with pregnant nulliparous women who did not present this finding. The risk of preeclampsia was 7 times bigger in pregnant nulliparous women who presented this a RI $>0,58$ compared with pregnant nulliparous women who did not present this finding (RR = 7; 95% CI: 0,88–55,25). **Conclusions:** The risk of preeclampsia was significantly increased in pregnant nulliparous women who presented early diastolic notch between the 24th and 26th weeks of gestation.

Key Words: Resistance index, early diastolic notch, Doppler of uterine artery, preeclampsia.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos son una de las complicaciones médicas

Segundo Acho¹, Jorge Antonio Díaz², Raúl Navarro³

Departamento de Ginecoobstetricia, Hospital Nacional Cayetano Heredia

¹ Director Ejecutivo de Gestión de Recursos Humanos

² Jefe del Departamento Académico de Ginecología, Obstetricia y Salud Reproductiva

³ Médico cirujano

Trabajo recibido el 17 de julio de 2009 y aceptado para publicación el 20 de agosto de 2009.

Financiamiento: Propio.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Correspondencia:

Segundo Acho Mego

Departamento de Ginecoobstetricia, Hospital Nacional Cayetano Heredia, Universidad Peruana Cayetano Heredia

Celular: 999300047

Correo-e: Segundoacho@hotmail.com

Rev Per Ginecol Obstet. 2009;55:260-265.

más frecuentes que se producen durante el embarazo, constituyendo un problema de salud pública mayor en todo el mundo. Aproximadamente 70% de ellos se debe a hipertensión gestacional o a preeclampsia, en tanto que otro 30% a hipertensión o nefropatía previa, no diagnosticada o de ambos tipos (1). En nuestro país se registra entre 7 % y 9% y su importancia radica en que constituye



una causa importante de mortalidad materna y de restricción del crecimiento intrauterino (2).

La detección de gestantes en riesgo de desarrollar preeclampsia se basa prácticamente en los antecedentes obstétricos, médicos y familiares. En efecto, una paciente con antecedente de preeclampsia tiene el riesgo de desarrollarla nuevamente en 60% de los casos (1, 3). El problema es particularmente agudo para las nulíparas, quienes están expuestas tres veces más a desarrollar preeclampsia que las multíparas; más aún, en 90% de casos de nulíparas no se detecta factores de riesgo (3,4). Las multíparas sin antecedentes obstétricos patológicos tienen riesgo bajo de complicaciones. Sin embargo, aquellas con antecedentes obstétricos patológicos son particularmente vigiladas desde el inicio del embarazo en base a esos antecedentes y podrían beneficiarse mediante medidas preventivas -aún en estudio- que eviten las recidivas. Por el contrario, las nulíparas sin factor de riesgo conocido no se beneficiarían de una vigilancia estricta o de la prevención de accidentes vasculares útero-placentarios a consecuencia de la preeclampsia (1, 3-5).

La evaluación ultrasonográfica Doppler de la circulación uteroplacentaria es una de las pruebas que estudia ciertas características o patrones de flujo que han merecido mucho interés para evaluar el riesgo de desarrollar preeclampsia (6,7). Desafortunadamente, pocos estudios se han efectuado para valorar dichas características mediante la velocimetría Doppler en una población de riesgo bajo, y los resultados han sido variables o discordantes (8-13). Estos resultados posiblemente se deban a múltiples factores a tener en cuenta, como diferencias en las poblaciones

estudiadas, técnicas de Doppler utilizadas, diseños metodológicos y, por último, de la definición de preeclampsia como evento evaluado. Algunos estudios han usado el ultrasonido Doppler color de las arterias uterinas para predecir todo tipo de hipertensión (11). Sin embargo, ello resulta difícil de aceptar, porque la preeclampsia es la principal causa asociada a morbilidad materno-perinatal porque tiene diferentes bases fisiopatológicas que la hipertensión esencial o secundaria. Esto explica la confusión creada acerca de la utilidad de esta técnica en su aplicación clínica sistemática para identificar patrones característicos de flujo uterino en una población general.

Al tener resultados contradictorios en diferentes estudios y sin la información sobre la real utilidad de la flujometría Doppler en las arterias uterinas para evaluar el riesgo de desarrollar preeclampsia en poblaciones de riesgo bajo, se decidió realizar el presente estudio en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, para determinar si existe un mayor riesgo de preeclampsia en las gestantes nulíparas entre las 24 y 26 semanas de gestación, mediante la evaluación de la muesca protodiastólica o el índice de resistencia $>0,58$ en las arterias uterinas.

MÉTODOS

Estudio de cohortes realizado en el gabinete de ecografía del servicio de Obstetricia y en los ambientes del servicio de Cardiología del Hospital Nacional Cayetano Heredia, entre los meses de marzo de 2002 y julio de 2003. La población elegible fue las gestantes nulíparas, con feto único y edad gestacional entre las 24 y 26 semanas, determinada por fecha de última regla confiable y confirmada con ecografía del primer trimestre, entre las seis y doce semanas de

gestación, sin enfermedad médica asociada y parto institucional.

Se definió preeclampsia, según el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG), como constituida por: 1) hipertensión, presión arterial constante de 140/90; 2) proteinuria, más de 300 mg/24 horas o 2+ o más en tira reactiva; y, 3) edema significativo, que no es de partes bajas.

Para realizar los cálculos, se incluyó los parámetros basados en las conclusiones del trabajo de Bower y col (14). Se consideró un nivel de confianza $(1-\alpha)$ del 95%, un poder $(1-\beta)$ del 80%, una relación expuesto/no expuesto de 1:1, una frecuencia de preeclampsia en gestantes con presencia de muesca (notch) protodiastólica de 41%, una frecuencia de preeclampsia en gestantes con ausencia de muesca protodiastólica de 9,4%. De esta manera, se calculó un tamaño muestral de 34 gestantes expuestas a la presencia de la muesca protodiastólica y 34 gestantes no expuestas, sin la presencia de la muesca protodiastólica en la ecografía Doppler de las arterias uterinas. Cabe señalar que, de manera conveniente, en el presente estudio se consideró el total de gestantes con presencia de muesca protodiastólica (expuestas = 44) y el total de gestantes sin presencia de la muesca protodiastólica (no expuestas = 82).

Por otro lado, se consideró un nivel de confianza $(1-\alpha)$ del 95%, un poder $(1-\beta)$ del 80%, una relación expuesto/no expuesto de 1:1, una frecuencia de preeclampsia en gestantes con índice de resistencia $\leq 0,58$ de 41%, una frecuencia de preeclampsia en gestantes con índice de resistencia $> 0,58$ de 16,6%.



El cálculo del tamaño muestral se realizó en forma independiente para la exposición a la MPD y para el IR en las arterias uterinas de la ecografía Doppler, entre las 24 y 26 semanas de gestación. Se consideró el total de gestantes con presencia de la MPD (expuestas = 44) y el total de gestantes sin presencia de la MPD (no expuestas = 82). Con respecto al IR, se calculó un tamaño muestral de 63 gestantes expuesta a un IR > 0,58 y 63 gestantes no expuestas, con un IR ≤0,58.

De esta manera, 126 gestantes ingresaron al estudio, 63 gestantes para el grupo de expuestos (IR >0,58) y 63 gestantes para el grupo de no expuestos (IR ≤0,58). Del grupo de 126 gestantes que ingresaron al estudio, 44 gestantes presentaron la MPD (grupo expuesto) y en 82 la muesca estuvo ausente (grupo no expuesto).

La evaluación de las ondas de flujo Doppler color de las arterias uterinas se efectuó previo reposo de 5 minutos y con la paciente gestante acostada en posición semifowler. Se dispuso el transductor de ultrasonido Doppler color en la pared uterina lateral baja, buscando la zona correspondiente a su cruce aparente con la arteria iliaca externa. La imagen fue congelada o detenida cuando se obtuvo 3 ondas similares consecutivas y de buena calidad. El IR de cada una de las arterias uterinas se obtuvo del promedio de las 3 ondas registradas y se incluyó en el grupo de estudio el valor más alto, cuando hubo diferencias entre ambas arterias uterinas. La determinación de la MPD se obtuvo cualitativamente.

En base a la valoración del IR > 0,58 o a la presencia o ausencia de la MPD en las ondas de flujo de las arterias uterinas evaluadas, se distribuyó los grupos de estudio.

Se registró el evento resultante en cuanto al desarrollo o no de preeclampsia durante el tercer trimestre de gestación e intraparto.

Se ha considerado como covariables de estudio la edad y el índice de masa corporal (IMC), para determinar su influencia en el aumento del riesgo del desarrollo de preeclampsia.

Para la evaluación Doppler, se usó un equipo marca HID 3500, con transductor lineal electrónico de 3,5 MHZ, caliper direccional ajustado para velocidad asumida de ultrasonido de 1 540 m/s, con sistema ultrasonográfico Doppler color pulsado, en tiempo real, filtro de alta frecuencia de 50 Hz.

El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 10 para Windows. Los datos fueron presentados como frecuencias absolutas y relativas. Para el análisis de las variables nominales se utilizó el estadístico chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, si las frecuencias esperadas fueron pequeñas. Para analizar las variables numéricas, se empleó la prueba t student. Se estimó la incidencia de preeclampsia entre los grupos expuestos y no expuestos a la presencia de la MPD protodiastólica e IR >5,8. Se estimó riesgos relativos, acompañados de sus intervalos construidos para el 95% de confianza.

RESULTADOS

Se incluyó en el análisis un total de 126 gestantes nulíparas; en ambos grupos de exposición (IR y MPD) se estudió la ocurrencia de preeclampsia (PE). También, se determinó la edad, estado

civil, índice de masa corporal (IMC) y la ubicación placentaria en cada gestante, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas.

Se analizó la incidencia de preeclampsia según el índice de resistencia. Entre las gestantes con un IR >0,58, 7/63 (11,1%) tuvieron preeclampsia. En las gestantes con IR ≤0,58, 1/63 (1,6%) tuvieron preeclampsia. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de preeclampsia en las gestantes con un IR >0,58 respecto de aquellas que tenían un IR ≤0,58 (Fisher, p = 0,062).

La estimación puntual del riesgo crudo de preeclampsia fue 7 veces mayor entre las gestantes con un IR >0,58 en la arteria uterina, comparado con las gestantes que tuvieron un IR ≤0,58 y estuvo comprendido entre 0,89 y 55,25 en el intervalo construido para un 95% de confianza (Tabla 1).

	Preeclampsia presente	Preeclampsia ausente	Riesgo relativo	IC95%
IR > 0,58 (n=63)	7	56	7	0,88 a 55,25
IR ≤ 0,58 (n=63)	1	62		

IR: Índice de resistencia. IC: Intervalo de confianza

Tabla 1. Riesgo de preeclampsia según el índice de resistencia.

Al analizar entre las gestantes evaluadas entre las 24 y 26 semanas el desarrollo de preeclampsia como evento final, de 44 gestantes expuestas a la presencia de la MPD, 7 (15,9 %) tuvieron preeclampsia; y, de 82 gestantes no expuestas a la MPD protodiastólica, 1 (1,3%) tuvo preeclampsia. Hubo diferencia estadísticamente significativa entre estas proporciones (Fisher, p = 0,003).

La estimación puntual del riesgo



crudo de preeclampsia entre las 24 y 26 semanas de la gestación fue 12 veces mayor en las gestantes que tuvieron la presencia de la MPD en la ecografía Doppler de la arteria uterina, comparado con las gestantes con ausencia de la muesca protodiastólica, y estuvo comprendido entre 1,65 y 102,66 en el intervalo construido para un 95% de confianza (Tabla 2).

	Preeclampsia presente	Preeclampsia ausente	Riesgo relativo	IC95%
MPD presente (n=44)	7	37	12	1,65 a 102,66
MPD ausente (n=82)	1	81		

MPD: Muesca protodiastólica. IC: Intervalo de confianza

Tabla 2. Riesgo de preeclampsia según la muesca protodiastólica.

DISCUSIÓN

La incidencia de preeclampsia en el periodo de estudio fue de 6,34%. La ocurrencia de preeclampsia entre las gestantes con un IR >0,58 fue 7 veces mayor con respecto a las gestantes con un IR ≤0,58, con un intervalo de confianza que indica que un IR >0,58 no aumenta el riesgo de preeclampsia. Nuestros resultados no concuerdan con otros estudios publicados. Bewley (15) y Bower (16), usando el promedio del IR de 4 puntos de medidas a nivel de arteria uterina con Doppler continuo, entre las 16 y 24 semanas de gestación, encuentran un riesgo de 9,8 y 24 veces mayor de desarrollar preeclampsia, respectivamente. Frusca y col. (17), entre las 20 y 24 semanas de gestación, en el grupo de exposición al IR >0,58 el riesgo de desarrollar preeclampsia fue 6,4 veces. Al analizar los resultados de estos estudios notamos que han sido diseñados para tamizaje y validación de pruebas diagnósticas en poblaciones normales, más no para evaluar el riesgo de desarrollar preeclampsia.

Para tratar de interpretar nuestros resultados, es importante mencionar que posiblemente otros factores hayan influenciado y generado una amplia variación en los resultados y discrepancias entre los autores. Entre ellos tenemos los tamaños muestrales, que van en rangos de 60 a 1198 (12, 18, 19). Otro aspecto a tener en cuenta son los diferentes

puntos de corte del IR que fueron usados y que van de un rango entre 0,52 a 0,67, usando diferente metodología (20-22). Es importante destacar que, para la realización de estos estudios, algunos autores utilizaron el Doppler continuo, cuyas medidas sin control visual de las arterias uterinas han contribuido a producir mucha confusión en los resultados. En la actualidad, se ha mejorado dichas evaluaciones con la incorporación del Doppler color pulsado (14, 23-25).

El riesgo de preeclampsia entre las gestantes con presencia de la MPD fue 12 veces mayor con respecto a las gestantes con ausencia de la MPD. Los resultados obtenidos concuerdan con otros estudios. Bower y col (14), al estudiar una población de nulíparas, a las 24 semanas de gestación, determinaron que la presencia de la MPD en las arterias uterinas tienen un riesgo de 68 veces más para el desarrollo de preeclampsia (IC95%: 32 a 145). Albaiges y col (25), al detectar la MPD a las 23 semanas de gestación, encuentran un riesgo de 10,3 veces para el desarrollo de preeclampsia. Es importante señalar que existen

otros estudios con resultados diferentes (8, 10-13, 26) y algunos de ellos sugieren que esta evaluación no justifica realizarlo en una población de riesgo bajo.

Es posible que en estos estudios hubiera confusión entre los diseños estadísticos y metodológicos, como son la asociación estadística y el riesgo de detectar preeclampsia. Algunos trabajos confunden sus diseños iniciando sus estudios con la validación de una prueba diagnóstica, como es la valoración de la MPD y finalizan determinando riesgos y asociaciones (10-13). Nuestro estudio prospectivo de cohortes evaluó a los grupos de exposición y los resultados han sido interpretados en riesgos relativos. Otra explicación a tener en cuenta es que hay una posibilidad de sesgos de selección en las poblaciones estudiadas, ya que al tratar de seleccionar 'pacientes de riesgo bajo' incluyeron poblaciones de múltiparas. En nuestro estudio, la selección de pacientes fue de gestantes nulíparas solamente. Otra explicación que quizás tenga mucha relación es con los criterios diagnósticos de preeclampsia, que para muchos actualmente son materia de controversias. Sibai considera preeclampsia cuando existe hipertensión más proteinuria (300 mg o más en un periodo de 24 horas o al menos 1+ en la tira reactiva de labstick) (27). Sin embargo, el mismo autor considera que, en ausencia de proteinuria, preeclampsia debería ser considerada cuando hay hipertensión gestacional asociada con síntomas cerebrales persistentes, epigastralgia o dolor en cuadrante superior derecho, trombocitopenia y elevación anormal de las enzimas hepáticas (27). Fay y col consideran preeclampsia como hipertensión



arterial si la presión diastólica es mayor de 90 mmHg, con proteinuria significativa e hiperuricemia (24). El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (28,29) define preeclampsia como la presencia de hipertensión (presión arterial constante de 140/90), proteinuria (definida como más de 300 mg/24 horas o 2+ o más en tira reactiva) y edema significativo, que no es de partes bajas. Según lo expuesto, de acuerdo a los parámetros de presión arterial y de acuerdo a las diferentes determinaciones cualitativas de proteinuria consideradas como de 1+ utilizados en diferentes estudios, hay posibilidad de encontrar sobrerregistros del evento final, que es la preeclampsia. Para efectos de nuestro estudio, consideramos adecuada la definición de preeclampsia según los criterios definidos del ACOG de 1996 (29), por ser los más ampliamente aceptados.

Los resultados del presente estudio nos permiten apreciar que la presencia de la MPD en arterias uterinas entre las 24 y 26 semanas de gestación presenta mayor riesgo para el desarrollo de preeclampsia, en relación al IR $>0,58$. Es importante tener en cuenta que el intervalo de confianza de los resultados de la MPD son bastantes amplios y posiblemente se deba al número de casos de gestantes que desarrollaron preeclampsia dentro del total de la población estudiada; o posiblemente tenga explicación en el tamaño muestral, que fue calculado en base a los estudios de Bower y col, quienes encontraron un riesgo relativo elevado, lo cual hizo disminuir el tamaño muestral (14). Por lo tanto, será importante continuar con la línea de investigación, con

posibilidad de mejorar la apreciación entre la exposición y la preeclampsia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dekker GA. Factores de riesgo de preeclampsia. En: Sibai BM. Hipertensión durante el embarazo. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Mc Graw - Hill Interamericana. 1999:383-93.
2. Pacheco J, Wagner P. Enfermedad hipertensiva en la gestación. En: Pacheco J. Ginecología y Obstetricia. Primera Edición. Lima: MAD CORP SA. 1999:953-83.
3. Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis S, Klebanoff M, Mc Nellis D, Paul RH. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women. A prospective multicenter study. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Am J Obstet Gynecol. 1995;172(2 Pt 1): 642-8.
4. Cliver S, Goldenberg R, Rouse D, Hautth J, Roden W. Risk factors for preeclampsia in nulliparous and multiparous women. Am J Obstet Gynecol. 1994;170(2):289 Abstract N° 55.
5. Soutif C, Prevost A, André M. Intérêt du Doppler utérin systématique chez la femme primipare. Eur J Gynecol Obstet Reprod Biol. 1996;25:819-22.
6. Hunt BJ, Missfelder-Lobos H, Parra-Cordero M, Fletcher O, Parmar K, Lefkou E, Lees CC. Pregnancy outcome and fibrinolytic, endothelial and coagulation markers in women undergoing uterine artery Doppler screening at 23 weeks. J Thromb Haemost. 2009;7(6):955-61.
7. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwiderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. CMAJ. 2008;178(6):701-11.
8. Bower S, Schuchter K, Campbell S. Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: Prediction of preeclampsia and intrauterine growth retardation. Br J Obstet Gynaecol. 1993;100:989-94.
9. Chan FY, Pun TC, Lam C, Khoo S, Lee CP, Lam H. Pregnancy screening by uterine artery Doppler velocimetry - Which criterion performs best? Obstet Gynecol. 1995;85:596-602.
10. Irion O, Massé J, Forest JC, Moutquin JM. Prediction of pre-eclampsia, low birthweight for gestation and prematurity by uterine artery blood flow velocity waveforms analysis in low risk nulliparous women. Br J Obstet Gynaecol. 1998; 105:422-29.
11. Hanretty KP, Primrose MH, Neilson JP, Whittle MJ. Pregnancy screening by Doppler uteroplacental and umbilical artery waveforms. Br J Obstet Gynaecol. 1989;96:1163-7.
12. Newnham JP, Patterson LL, James IR, Dieperveen DA, Reid SE. An evaluation of the efficacy of Doppler flow velocity waveform analysis as a screening test in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1990;162:403-10.
13. Davies JA, Gallivan S, Spencer JA. Randomised controlled trial of Doppler ultrasound screening of placental perfusion during pregnancy. The Lancet. 1992; 340:1299-309.
14. 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. 1993;82:78-83.
15. 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. 1991;98:871-9.
16. Bower S, Vyes S, Campbell S, Nicolaidis KH. Color Doppler imaging of the uterine in pregnancy: normal ranges of impedance to blood flow, mean velocity and volume of flow. Ultrasound Obstet



- Gynecol. 1992;2:261-5.
17. Frusca T, Soregaroli M, Valcamonico A, Guandalini F, Danti L. Doppler velocimetry of the uterine arteries in nulliparous women. *Early Human Development*. 1997;48:177-85.
 18. Arduini D, Rizzo G, Romanini C, Mancuso S. Uteroplacental blood flow velocity waveforms as predictors of pregnancy induced hypertension. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1987;26:335-41.
 19. Steel SA, Pearce JM, Mc Parland P, Chamberlain CV. Early Doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet*. 1990;335:1548-51.
 20. North RA, Ferrier C, Long D, Townend K, Kincaid-Smith P. Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. *Obstet Gynecol*. 1994;83:378-86.
 21. 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*. 1991;98:871-9.
 22. Kofinas AD, Penry M, Swain M, Hatjis CG. Effect of placental laterality on uterine artery resistance and development of preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;116:1536-9.
 23. Kurdi W, Campbell S, Aquilina J, England P, Harrington K. The role of color Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks' gestation in stratifying antenatal care. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998;12:339-45.
 24. Fay RA, Ellwood DA, Bruce S, Turner A. Color Doppler imaging of the uteroplacental circulation in the middle trimester: Observation on the development of a low-resistance circulation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1994;4:391-5.
 25. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees CH, Parra M, Nicolaides K. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks gestation. *Obstet Gynecol*. 2000;96:559-64.
 26. Campbell S, Pearse JM, Hackett G, Cohen-Overbeek, Hernandez C. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1998;68:649-53.
 27. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2003;102:181-92.
 28. American College of Obstetricians and Gynecologists: Hypertension in pregnancy. Technical Bulletin No 219, January 1996.
 29. American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of preeclampsia. Washington: The ACOG Technical Bulletin No 91: 1986.