

ARTÍCULO ORIGINAL ORIGINAL PAPER

1. Médico Asistente, Unidad de Ecografía, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital III Honorio Delgado de Arequipa

Apoyo: Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital III Honorio Delgado de Arequipa.

Conflicto de interés: ninguno

Financiamiento: propio del autor

Recibido: 29 junio 2018

Aceptado: 14 enero 2019

Publicación online: 8 mayo 2019

Correspondencia:

John Apaza Valencia

Urb. Quinta El Sol B-11 Cerro Colorado-Arequipa-Perú.

✉ john_apaza@hotmail.com

Citar como: Apaza Valencia J. Validez diagnóstica del índice de pulsatilidad y velocidad media de la arteria uterina en preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino. Rev Peru Ginecol Obstet. 2019;65(2):163-168. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v65i2166>

Validez diagnóstica del índice de pulsatilidad y velocidad media de la arteria uterina en preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino

Diagnostic validity of the uterine artery pulsatility index and mean velocity in preeclampsia and intrauterine growth retardation

John Apaza Valencia¹

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v65i2166>

ABSTRACT

Objective: To assess the diagnostic validity of the Doppler uterine artery pulsatility index (PI) and mean velocity (MnV) in preeclampsia (PE) and intrauterine growth restriction (IUGR). **Design:** Analytical cross-sectional study performed at the Hospital III Honorio Delgado in Arequipa, Peru, from May 2014 to April 2015. The group of cases consisted of 78 pregnant women with PE of early onset (< 34 weeks), late onset (\geq 34 weeks), IUGR and IUGR with PE, and the control group included 100 pregnant women 20 to 40 weeks gestation, with singleton pregnancies and no complications. PI and MnV of the uterine arteries, averages and diagnostic validity tests were calculated with Doppler ultrasound. MnV sensitivity and specificity were 76.2 and 96.9 respectively in IUGR, and 42.4 and 96.9 respectively in late onset PE. IP sensitivity and specificity were 28.6 and 92.2 respectively in IUGR, and 30.3 and 92.2 respectively in late onset PE. **Conclusion:** In this study of the uterine artery, Doppler mean velocity had higher sensitivity and specificity than pulsatility index for late onset PE and IUGR. **Key words:** Doppler flow study, Uterine artery, Preeclampsia, Intrauterine growth restriction.

RESUMEN

Objetivo. Valorar la validez diagnóstica del índice de pulsatilidad (IP) y velocidad media (VM) de la arteria uterina en la preeclampsia (PE) y la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). **Diseño.** Estudio transversal analítico realizado en el Hospital III Honorio Delgado de Arequipa, Perú, desde mayo 2014 hasta abril 2015. El grupo de casos lo constituyeron 78 gestantes con PE de inicio precoz (< 34 semanas), PE de inicio tardío (\geq 34 semanas), RCIU y RCIU con PE, y el grupo control estuvo formado por 100 gestantes sin complicaciones, con embarazo único de 20 a 40 semanas. Se realizó ecografía Doppler de las arterias uterinas, calculándose el IP y VM de las arterias uterinas, promedios y pruebas de validez diagnóstica en PE y RCIU. **Resultados.** La VM en la RCIU tuvo sensibilidad y especificidad de 76,2 y 96,9, respectivamente, y en la PE de inicio tardío, la sensibilidad y especificidad fueron 42,4 y 96,9, respectivamente. El IP en RCIU tuvo sensibilidad y especificidad de 28,6 y 92,2, respectivamente, y en PE de inicio tardío, la sensibilidad y especificidad fueron 30,3 y 92,2, respectivamente. **Conclusiones.** En el presente estudio de Doppler de la arteria uterina, la medición de la velocidad media tuvo más sensibilidad y especificidad que el índice de pulsatilidad, en la PE de inicio tardío y la RCIU. **Palabras clave.** Circulación placentaria, Doppler, Arteria uterina, Preeclampsia, Restricción del crecimiento intrauterino.



INTRODUCCIÓN

El aporte de oxígeno y nutrientes a la unidad fetoplacentaria es dependiente de los cambios fisiológicos cardiovasculares a nivel sistémico y uterino, en el primer y segundo trimestres de gestación.

La identificación de las gestantes en riesgo a desarrollar PE está basada en el desarrollo de algoritmos para el cálculo del riesgo⁽¹⁻⁴⁾. Se ha demostrado la utilidad del Doppler de las arterias uterinas como un instrumento de tamizaje temprano y predicción, habiéndose establecido la relación entre el IP anormal de la arteria uterina con la PE y la RCIU⁽⁵⁾. Además, se ha informado un mayor riesgo de complicaciones maternas y fetales en mujeres que muestran un aumento de la resistencia en las arterias uterinas⁽⁶⁾.

El proceso de placentación normal implica la modificación de la circulación uterina de uno de flujo sanguíneo bajo y resistencia alta al inicio de la gestación, hacia uno de flujo alto y resistencia baja en el segundo y tercer trimestres de la gestación. La ecografía Doppler de la circulación uterina provee evidencia indirecta de los cambios del flujo sanguíneo uterino y el Doppler pulsado establece la relación entre las ondas de velocidad de flujo de alta resistencia y la PE. La hemodinamia de los vasos uterinos tiene relación directa con la vasodilatación arterial y la velocidad de la sangre, pues a menor vasodilatación hay menor velocidad y menor flujo y, por lo tanto, menor perfusión y aporte de oxígeno y nutrientes⁽⁷⁾. Este concepto es concordante con lo presentado originalmente por Chris Redman y sus colegas, quienes consideran a la PE como un trastorno de dos etapas (flujo sanguíneo disminuido y síndrome materno), y en el estudio previo se ha mostrado que las velocidades, y especialmente la velocidad media (MnV) de la arteria uterina, tiene mejor sensibilidad que los índices, como indicadores de hipoperfusión uterina en gestantes con RCIU^(8,9).

La inadecuada invasión trofoblástica llevará a un inadecuado desarrollo vascular uteroplacentario⁽¹⁰⁾, con flujo sanguíneo y perfusión disminuidas, desbalance de factores angiogénicos y, luego de lo cual, la disfunción endotelial será inminente dependiendo de factores predisponentes y desencadenantes. En este contexto, sabiendo que la velocidad de la sangre tiene relación directa con el flujo sanguíneo, es que la

MnV de la arteria uterina podría ser una prueba alternativa de detección con relación al IP. El objetivo del presente estudio fue valorar la validez diagnóstica del IP y MnV de la arteria uterina en la PE y la RCIU.

MÉTODOS

El presente es un estudio de diseño transversal analítico. Se desarrolló en el departamento de ginecología y obstetricia del Hospital III Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa, Perú. Se evaluó gestantes que acudieron para una ecografía obstétrica de control y gestantes hospitalizadas de mayo de 2014 a abril de 2015. La selección de la muestra, tanto para los casos y los controles, fue estratificada en dos grupos: mayores e iguales de 34 semanas y aquellas menores de 34 semanas. En el grupo control se incluyó gestantes que no desarrollaron PE ni RCIU y las gestaciones fueron únicas de 20 a 40 semanas, con adecuado bienestar materno-fetal y sin complicaciones. Se excluyó las gestantes con embarazo múltiple, rotura prematura de membranas, corioamnionitis, diabetes gestacional, cesareada anterior, placenta previa, polihidramnios, preeclampsia, restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), hipertensión crónica, cardiopatías, fetos malformados, Hb materna menor a 11 g/dL y taquicardia materna. Los casos fueron gestantes con PE y RCIU entre 20 y 40 semanas de gestación y fueron divididos en los siguientes grupos: PE de inicio precoz (menor a 34 semanas), PE de inicio tardío (mayor e igual a 34 semanas), RCIU y RCIU con PE.

La edad gestacional fue determinada por ecografía del primer trimestre. Para los casos, se definió PE de acuerdo con los criterios del Colegio americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG)⁽¹¹⁾. La RCIU ha sido definida por un peso fetal menor al percentil 10 para la edad gestacional más Doppler fetal y/o arterias uterinas anormales utilizando el percentil 95 del índice de pulsatilidad (IP) como punto de corte para las arterias uterinas⁽¹²⁾ y la arteria umbilical⁽¹³⁾ y percentil 5 para la arteria cerebral media⁽¹³⁾.

El presente estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital. Se informó a las gestantes sobre la naturaleza del trabajo y los aspectos relacionados con la seguridad de la madre y el feto durante la evaluación, con lo cual firmaron el consentimiento informado.



Las medidas fueron obtenidas con un ecógrafo Aloka SSD-3500 con función Doppler color y Doppler pulsado utilizando la sonda convexa abdominal multifrecuencia de 2,5–5 MHz.

La evaluación ecográfica Doppler de la arteria uterina se realizó vía transabdominal, colocando el transductor a nivel de la región inguinal en forma parasagital al nivel de la unión cérvico-istmica, 2 a 3 cm medial a la espina ilíaca antero-superior. En esta posición se buscó la ubicación de ambas arterias uterinas mediante el Doppler color, a nivel de su nacimiento desde la división anterior de las respectivas arterias ilíacas internas, y se encontró el cruce de la arteria uterina e ilíaca externa. Con un zoom adecuado, se colocó el volumen de muestra del Doppler pulsado aproximadamente 1 cm distal al punto de cruce; el ángulo de insonación fue menor de 30°; se aplicó la corrección del ángulo y se obtuvieron tres formas de onda consecutivas similares⁽¹²⁾.

Se midió el IP promedio de las arterias uterinas izquierda y derecha⁽¹²⁾. Para la determinación de la MnV, se obtuvo de la medición anterior, considerando el cálculo promedio de MnV de ambas arterias uterinas. Se adoptó como punto de corte el percentil 5, según la edad gestacional⁽⁷⁾.

Los datos obtenidos fueron procesados y analizados por el paquete estadístico SPSS versión 22, con variables de bioestadística básica descriptiva y analítica. La validez diagnóstica se de-

terminó con la sensibilidad, especificidad y valores predictivos, tomando como punto de corte los valores por encima del percentil 95 para el IP y valores menores del percentil 5 para la MnV⁽⁷⁾.

RESULTADOS

Se incluyó 178 gestantes; los casos fueron 78 gestantes, separadas en 21 pacientes con RCIU, 9 RCIU con PE, 15 con PE de inicio precoz y 33 con PE de inicio tardío. Los controles fueron 100 gestantes normales, separadas en 36 gestantes < 34 semanas y 64 gestantes normales ≥ 34 semanas (tabla 1). La edad gestacional promedio fue 36,1, 29,8 y 36,4 semanas para RCIU, PE de inicio precoz y PE de inicio tardío, respectivamente.

El IP medio de la arteria uterina fue mayor en los casos de RCIU más PE (IP = 1,30) que en los casos de PE de inicio precoz (IP = 1,25) y con solo RCIU (IP = 0,93). El valor más bajo del IP se encontró en las gestantes normales < 34 semanas (IP = 0,73) y ≥ de 34 semanas (IP = 0,70). Contrariamente, el valor más bajo de la MnV de la arteria uterina se halló en los casos de RCIU más PE (MnV = 52,89 cm/s) y los valores más altos, en las gestantes normales ≥ de 34 semanas (MnV = 93,82 cm/s) y en las gestantes normales < de 34 semanas (MnV = 88,03 cm/s) (tabla 2).

En la misma tabla 2 se muestra que 9 (60%) de 15 pacientes tuvieron IP anormales para PE de inicio precoz y, para el mismo grupo, 13 (86,7%)

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS GRUPOS RCIU, PE Y NORMALES.

Variables	Normal < 34 sem (n=36)	RCIU (n=21)	RCIU más PE (n=9)	PE inicio precoz (n=15)	PE inicio tardío (n=33)	Normal ≥ 34 sem (n=64)
Edad (años ± DE)	27,0 (7,7)	26,3 (5,4)	32,6 (5,0)	32,3 (6,5)	28,1 (7,0)	25,8 (6,6)
Paridad (N° hijos/mujer ± DE)	0,6 (0,8)	0,7 (0,8)	1,6 (0,7)	0,7 (0,9)	0,9 (0,9)	0,8 (0,9)
Índice de masa corporal (± DE)	26,7 (3,4)	26,4 (3,9)	32,3 (5,2)	29,8 (3,4)	30,9 (4,0)	29,3 (3,5)
Ganancia de peso gestacional (± DE)	6,0 (3,5)	7,1 (4,9)	5,4 (5,7)	8,3 (5,4)	11,4 (4,3)	10,8 (3,2)
Edad gestacional (sem ± DE)	27,6 (4,2)	36,1 (2,4)	34,9 (4,0)	29,8 (2,8)	36,4 (1,7)	37,4 (1,8)

n=número; DE=desviación estándar; PE=preeclampsia; RCIU=restricción del crecimiento intrauterino

TABLA 2. OCURRENCIA DE CASOS RCIU, PE Y NORMALES, SEGÚN LOS PUNTOS DE CORTE PARA EL IP Y MNV DE LA ARTERIA UTERINA.

Variables		Normal < 34 sem n (%)	RCIU n (%)	RCIU más PE n (%)	PE inicio precoz n (%)	PE inicio tardío n (%)	Normal ≥ 34 sem n (%)	Total n (%)
IP	>P95	1 (2,8)	6 (28,6)	5 (55,6)	9 (60)	10 (30,3)	5 (7,8)	36 (19,3)
	<P95	35 (97,2)	15 (71,4)	4 (44,4)	6 (40)	23 (69,7)	59 (92,2)	151 (80,7)
Total		36 (100)	21 (100)	9 (100)	15 (100)	33 (100)	64 (100)	187 (100)
MnV	<P5	2 (5,6)	16 (76,2)	7 (77,8)	13 (86,7)	14 (42,4)	2 (3,1)	55 (29,4)
	>P5	34 (94,4)	5 (23,8)	2 (22,2)	2 (13,3)	19 (57,6)	62 (96,9)	132 (70,6)
Total		36 (100)	21 (100)	9 (100)	15 (100)	33 (100)	64 (100)	187 (100)

RCIU=restricción del crecimiento intrauterino; PE=preeclampsia; IP=índice de pulsatilidad; MnV=velocidad media; P95=percentil 95; P5=percentil 5.



de 15 pacientes tuvieron la MnV anormal. En los casos de RCIU más PE, 5 (55,6%) de 9 pacientes tuvieron IP > P95 y 7 (77,8%) de 9 pacientes tuvieron MnV < P5. En los casos de solo RCIU, 6 (28,6%) de 21 pacientes tuvieron IP > P95 y 16 (76,2%) de 21 pacientes, MnV < P5.

En la tabla 3 se presenta la sensibilidad de MnV, 76,2 y 42,4% para RCIU y PE de inicio tardío, respectivamente. La sensibilidad del IP fue 28,6 y 30,3% para RCIU y PE de inicio tardío, respectivamente. La especificidad de MnV fue 96,9 tanto para RCIU como PE de inicio tardío. La especificidad de IP fue 92,2 tanto para RCIU como PE de inicio tardío. El VPP de MnV fue 88,9 y 87,5% para RCIU y PE de inicio tardío, respectivamente. El VPP del IP fue 54,5 y 66,7% para RCIU y PE de inicio tardío, respectivamente.

DISCUSIÓN

Las características de presentación de la PE han permitido establecer la enfermedad en PE de inicio temprano y PE de inicio tardío; ambas se superponen y se asocian con diferentes resultados maternos y fetales, marcadores bioquímicos, heredabilidad y características clínicas⁽¹⁴⁾. La edad materna de nuestras pacientes con PE de inicio tardío fue 28,1 años (tabla 1) y 32,3 años para PE de inicio precoz, similar a lo encontrado por Correa D⁽¹⁵⁾, 28,08 y 29,2 años para PE de inicio tardío y precoz, respectivamente. La edad gestacional de presentación de PE de inicio precoz y tardío fue mayor en el grupo reportado por Rodríguez A⁽¹⁶⁾, de 31,5 y 38 semanas, respectivamente.

El Doppler de arteria uterina anormal en la PE de inicio temprano en nuestro estudio fue 60% (tabla 2), similar a lo hallado por Reis ZS⁽¹⁷⁾, 69,2%, y por Madazli R⁽¹⁸⁾, 71,4 %.

Nuestros hallazgos del IP anormal de 30,3% en PE de inicio tardío son similares a lo publicado por Madazli R⁽¹⁸⁾, 30,1%. En RCIU, nuestro estudio muestra Doppler de arterias uterinas anormales en 28,6 % (tabla 2), similar a lo informado por Reis ZS⁽¹⁷⁾, 30%.

El fenotipo más prevalente de este síndrome es PE de inicio tardío. Sin embargo, la tasa de detección sigue siendo baja, como 38,3%⁽¹⁹⁾. Aunque existen múltiples biomarcadores potenciales para PE, su eficacia ha sido inconsistente y las comparaciones son difíciles debido a la heterogeneidad entre los diferentes estudios⁽²⁰⁾. Se ha intentado corregir esta deficiencia usando una plataforma proteómica de alto rendimiento, cuyo mejor modelo solo llega a una sensibilidad de 69%⁽²¹⁾.

En general, la ecografía Doppler de la arteria uterina proporciona una predicción más precisa cuando se realiza en el segundo trimestre, que en el primer trimestre. Los índices Doppler tienen características predictivas y variables pobres, con el riesgo del paciente y la severidad de los resultados⁽²²⁾. El Doppler de arterias uterinas en el primer trimestre tiene un mejor rendimiento en la predicción de PE de inicio precoz que la PE de inicio tardío. En el segundo trimestre, en una población no seleccionada se identifica aproximadamente al 59% de PE de inicio temprano y 60% de RCIU de inicio temprano⁽²³⁾. Como marcador aislado de enfermedad futura, la sensibilidad para predecir PE y RCIU en mujeres gestantes de riesgo bajo es moderada, de 40 a 70%⁽²⁴⁾. Recientemente, en un artículo de revisión se encontró que el Doppler de la arteria uterina solo detecta menos del 50% de los casos de PE y no más de 40% de los embarazos afectados por RCIU. Los modelos basados en regresión logística que permiten calcular el riesgo individual

TABLA 3. VALIDEZ DIAGNÓSTICA DEL ÍNDICE DE PULSATILIDAD Y VELOCIDAD MEDIA DE LA ARTERIA UTERINA EN PE Y RCIU.

	RCIU		RCIU más PE		PE de inicio precoz		PE de inicio tardío	
	IP (> P95)	MnV (< P5)	IP (> P95)	MnV (< P5)	IP (> P95)	MnV (< P5)	IP (> P95)	MnV (< P5)
Sensibilidad (%)	28,6	76,2	55,6	77,8	60	86,7	30,3	42,4
Especificidad (%)	92,2	96,9	92,2	96,9	97,2	94,4	92,2	96,9
VPP (%)	54,5	88,9	50	77,8	90	86,7	66,7	87,5
VPN (%)	79,7	92,5	93,7	96,9	85,4	94,4	72	76,5
Odds ratio	1,2	8,1	1	3,5	9	6,5	2,0	7,1
Razón de verosimilitud	3,7	24,6	7,1	25,1	21,4	15,5	3,9	13,7

RCIU=restricción del crecimiento fetal; PE=preeclampsia; VPP=valor predictivo positivo; VPN=valor predictivo negativo; IP=índice de pulsatilidad; MnV=velocidad media



basado en la combinación de múltiples marcadores, pueden detectar 75% aproximadamente de los casos de PE pretérmino y 55% de los embarazos que resultan en pequeños para la edad gestacional⁽²⁵⁾. Otro estudio ha demostrado que el cribado combinado en el primer trimestre por factores maternos, IP de arteria uterina, presión arterial media y factor de crecimiento placentario predijeron el 90% de PE temprana, 75% de PE pretérmino y 41% de PE a término⁽²⁶⁾.

Valorar la MnV implica tener en cuenta que la remodelación vascular y el aumento del gasto cardiaco materno determinan un incremento del flujo sanguíneo uterino sobre la base del desarrollo de la circulación uteroplacentaria y cambios progresivos en el segmento miometrial de las arterias espirales^(7,27-30). La relación directa del flujo sanguíneo con la velocidad de la sangre (MnV) por debajo del percentil 5 tiene relación con una disminución del flujo sanguíneo uterino y, por lo tanto, compromiso de la perfusión sanguínea uterina o hipoperfusión⁽⁷⁾. La perfusión sanguínea uterina disminuida es el primer estadio de la enfermedad⁽⁸⁾ y antecede al daño endotelial y desbalance angiogénico. Por lo tanto, la medición de la MnV podría ser una prueba alternativa precoz de fácil determinación que informe sobre el estado de perfusión uteroplacentaria. De este modo, se revalora el Doppler de la arteria uterina sobre los beneficios potenciales en identificar las pacientes en riesgo, solo o en combinación con otros predictores de PE y RCIU, como antecedentes maternos, factores de riesgo y biomarcadores.

Desde el punto de vista preventivo, el enfoque actual de valorar la circulación uterina mediante la determinación del IP como prueba de detección, no ha mejorado la morbilidad y mortalidad materna y neonatal a corto plazo⁽²³⁾, dado que el IP es reflejo de la impedancia vascular y este aumento se da generalmente cuando hay disfunción endotelial. Con el nuevo enfoque de perfusión uterina mediante la determinación de la MnV, implicaría adoptar un conjunto de medidas destinadas a preservar, favorecer la función endotelial y el flujo sanguíneo, no solo en la etapa gestacional, sino desde una etapa pregestacional⁽³¹⁾. Este nuevo enfoque es una propuesta inicial que requiere mayor investigación.

Una limitación a destacar de la medición de la MnV es que puede ser algo diferente con ecógrafos de diversas marcas. Algunos equipos miden como velocidad media tiempo promedio (*TAVmean*). Otra observación a tener en cuenta son algunos casos de RCIU con MnV normales en presencia de lagos venosos placentarios. Probablemente, la formación de lagos venosos modifique el perfil hemodinámico inicial de hipoperfusión a normoperfusión, sin que ello represente mejoría, debido al daño establecido en el parénquima placentario. Queda pendiente lograr un diseño de investigación de cohortes que ratifique nuestras observaciones.

Finalmente, el estudio Doppler de la arteria uterina ha destacado que la medición de la MnV tiene más sensibilidad y especificidad que el IP en PE de inicio tardío y RCIU. Además, ha mostrado mayor sensibilidad y VPN que el IP en PE de inicio precoz.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. London: RCOG Press, 2010.
2. ACOG. First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. Committee opinion No. 638. *Obstet Gynecol* 2015; 126: e25-7. doi: 10.1097/AOG.0000000000001049
3. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:103.e1-103.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.034
4. Poon LC, David McIntyre H, Hyett JA, Fonseca EBD, Hod M; FIGO Pregnancy and NCD Committee. The first-trimester of pregnancy - a window of opportunity for prediction and prevention of pregnancy complications and future life. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 May 28. pii: S0168-8227(18)30638-7. doi: 10.1016/j.diabres.2018.05.002
5. 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 Mar 26;1(8326 Pt 1):675-7.
6. Ghi T, Youssef A, Piva M, Contro E, Segata M, Guasina F, et al. The prognostic role of uterine artery Doppler studies in patients with late — onset pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201:36.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2009.02.024
7. Apaza J, Delgado J. Correlación de la velocidad media de la arteria uterina con la edad gestacional como indicador de perfusión vascular uterina. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2015;61(3): 219-225.



8. Roberts JM and Hubel CA. The two-stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*. 2009 Mar;30(Suppl A):S32-S37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.11.009>
9. Apaza J, Delgado J. Índices y velocidades de la arteria uterina como indicadores de hipoperfusión uterina en gestantes con restricción del crecimiento intrauterino. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2015;61(4):355-61.
10. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol*. 1986 Oct;93(10):1049-59.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013 Nov;122(5):1122-31. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88
12. Gómez O, Figueras F, Fernández S, Bennasar M, Martínez JM, Puerto B, Gratacós E. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Aug;32(2):128-32. doi: 10.1002/uog.5315
13. Arduini D, Rizzo G. Normal values of pulsatility index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses *J Perinat Med*. 1990;18(3):165-72.
14. Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv*. 2011 Aug;66(8):497-506. doi: 10.1097/OGX.0b013e3182331028
15. Correa D. Severidad de preeclampsia de inicio precoz comparada con preeclampsia de inicio tardío en gestantes atendidas en el Hospital Santa Rosa de Piura. Tesis para optar el título de Médico Cirujano. 2014. Disponible en: <http://repositorio.upao.edu.pe/handle/upaorep/416>
16. Aires Rodrigues de Freitas M, Vieira da Costa A, Alves de Meideiros L, da Silva Garrote Filho M, Lemos Debs Diniz A, Penha-Silva N. Are there differences in the anthropometric, hemodynamic, hematologic, and biochemical profiles between late- and early-onset preeclampsia? *Obstet Gynecol Int*. 2018 Mar 1;2018:9628726. doi: 10.1155/2018/9628726
17. Reis ZS, Lage EM, Teixeira PG, Porto LB, Guedes LR, Oliveira EC, Cabral AC. Early-onset preeclampsia: is it a better classification for maternal and perinatal outcomes. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010 Dec;32(12):584-90.
18. Madazli R, Yuksel MA, Imamoglu M, Tuten A, Oncul M, Aydin B, Demirayak G. Comparison of clinical and perinatal outcomes in early- and late-onset preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Jul;290(1):53-7. doi: 10.1007/s00404-014-3176-x
19. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O'Gorman N, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Oct;50(4):492-5. doi: 10.1002/uog.18816
20. Wu P, van den Berg C, Alfirevic Z, O'Brien S, Röthlisberger M, Newton Baker P, et al. Early pregnancy biomarkers in pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2015 Sep;16(9):23035-56. doi: 10.3390/ijms160923035
21. Erez O, Romero R, Maymon E, Chaemsathong P, Done B, Pacora P. The prediction of late-onset preeclampsia: Results from a longitudinal proteomics study. *PLoS One*. 2017 Jul 24;12(7):e0181468. doi: 10.1371/journal.pone.0181468
22. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman 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 Mar 11;178(6):701-11. doi: 10.1503/cmaj.070430
23. García B, Llurba E, Valle L, Gómez-Roig MD, Juan M, Pérez-Matos C. Do knowledge of uterine artery resistance in the second trimester and targeted surveillance improve maternal and perinatal outcome? UTOPIA study: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Jun;47(6):680-9. doi: 10.1002/uog.15873
24. Khong SL, Kane SC, Brennecke SP, da Silva Costa F. First-trimester uterine artery Doppler analysis in the prediction of later pregnancy complications. *Dis Markers*. 2015;2015:679730. doi: 10.1155/2015/679730
25. Pedroso MA, Palmer KR, Hodges RJ, Costa FDS, Rolnik DL. Uterine artery Doppler in screening for preeclampsia and fetal growth restriction. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018 May;40(5):287-293. doi: 10.1055/s-0038-1660777
26. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O'Gorman N, Delgado JL, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Aug;52(2):186-95. doi: 10.1002/uog.19112
27. Forbes K, Westwood M. Maternal growth factor regulation of human placental development and fetal growth. *J Endocrinol*. 2010 Oct;207(1):1-16. doi: 10.1677/JOE-10-0174
28. Obimbo M, Ogeg'o J, Saidi H. Comparative regional morphometric changes in human uterine artery before and during pregnancy. *Pan African Medical Journal*. 2012;13:30.
29. Moll W. Physiological cardiovascular adaptation in pregnancy--its significance for cardiac diseases. *Z Kardiol*. 2001;90 Suppl 4:2-9.
30. Volman M, Kadzinska I, Berkhof J, Van Geijn, Heethaar M, Wries J. Haemodynamic changes in the second half of pregnancy: a longitudinal, noninvasive study with thoracic electrical bioimpedance. *BJOG*. 2007;114(5):576-81. DOI:10.1111/j.1471-0528.2007.01300.x
31. Apaza J. New approach for the prevention of preeclampsia. *POJ Gyn Obst Res*. 2017;1(2):1-6. <https://proskolar.org/wp-content/uploads/2017/12/New-Approach-for-the-Prevention-of-Preeclampsia.pdf>