

ORIGINALES

Cribado con Doppler de las arterias uterinas para la predicción de complicaciones de la gestación

J. Arenas, J. Fernández-Iñarrea, C. Rodríguez-Mon, B. Duplá, E. Díez y A. González-García

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital de Cabueñes. Gijón. Asturias. España.

SUMMARY

The role of uterine artery Doppler in the prediction of pre-eclampsia and uterine growth retardation has been known since the middle of the 1980s, but as yet it does not have a definitive place in obstetric practice.

With the aim of assessing its value as a screening test for these pathologies a prospective study of 319 pregnancies in an unselected population in the 20th week of pregnancy was made. The parameter of the impedance to flow was the mean resistance index for the two uterine arteries with different cut-off levels. The prevalence of pre-eclampsia was 3.44%, growth retardation 8.15%, and of premature birth 6.89%.

For a resistance index ≥ 0.59 (P-75) the following results are obtained:

1. Prediction of pre-eclampsia: sensitivity, 72.7%; specificity, 73.7%; predictive value of positive tests, 8.98%; predictive value of negative tests, 98.6%; odds ratio, 7.47 (1.74-36.51).

2. Prediction of foetal growth retardation: sensitivity, 46.15%; specificity, 73.72%; predictive value of positive tests, 13.48%; predictive value of negative tests, 93.1%; odds ratio, 2.40 (1.31-8.97).

3. Prediction of premature birth: sensitivity, 54.54%; specificity, 74.07%; predictive value of positive tests, 13.48%; predictive value of negative test, 95.65%; odds ratio, 3.42 (1.31-8.97).

Its routine use as a screening test is proposed, making use of the routine ultrasound scan at 20 weeks.

Aceptado para su publicación el 20 de mayo de 2003.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia, el crecimiento intrauterino restringido (CIR) y el parto pretérmino (PP) son las patologías graves de la gestación que más contribuyen a la morbilidad perinatal. Aunque la etiología precisa de estos procesos continúa siendo desconocida en la mayoría de los casos, hay evidencia de que el fracaso de la invasión trofoblástica de las arterias espirales maternas es una causa común subyacente en la preeclampsia y el CIR^{1,2}. Para explicar el PP se han invocado otros factores: raciales, sobredistensión uterina, infección, hemorragia vaginal, etc.^{3,4}.

Es conocido que la elevación de la alfafetoproteína sérica materna, en ausencia de anomalías estructurales fetales, puede estar relacionada con anomalías placentarias⁵⁻⁸. La onda Doppler de la circulación uteroplacentaria se considera el reflejo de la resistencia en la placenta. Weiner et al⁹ formularon la hipótesis de que si una anomalía placentaria estaba asociada a una elevación de la alfafetoproteína, también podría asociarse con una onda Doppler anormal, y en su estudio de la arteria umbilical encontraron una buena correlación con la edad gestacional al parto. Debemos tener presente que la arteria uterina forma parte del mismo circuito.

Se han cumplido 20 años de la realización de los primeros estudios Doppler de la circulación uteroplacentaria¹⁰⁻¹² y han quedado confirmados los resultados originales de que una impedancia aumentada al flujo en estos vasos se asocia a un incremento del riesgo de desarrollar preeclampsia o CIR¹³. Sin embargo, el estudio Doppler de las arterias uterinas no acaba de incorporarse a la práctica clínica diaria. Precisamente la intención del presente estudio es evaluar el papel del Doppler de las arterias uterinas en una población no seleccionada para identificar a un grupo de gestantes con mayor riesgo de desarrollar estas complicaciones y que puedan ser objeto de una mayor atención prenatal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo en una población no seleccionada de mujeres gestantes que fueron recibidas para realizar un examen ecográfico ordinario en la Unidad de Ecografía del Hospital de Cabueñes de Gijón en la semana 20 de embarazo.

Se practicó un total de 319 estudios en el período comprendido entre el 15 de octubre de 2000 y 21 de diciembre de 2001. El muestreo no fue consecutivo, sino al azar.

Los detalles sobre la historia clínica no se conocían antes de llevar a cabo el estudio ecográfico (por lo que, obviamente, no pudieron influir en los resultados), y al completar éste se interrogó a las pacientes sobre los antecedentes personales o de patología gestacional previa. Los datos obtenidos permiten clasificar a nuestra población como una población con predominio de bajo riesgo.

La edad gestacional, calculada desde el último período menstrual, fue contrastada y ajustada por la ecografía previa en el 97,19% de los casos.

Se obtuvo el consentimiento informado de todas las gestantes (explicación verbal y por escrito), haciéndoles comprender que no se modificaría la atención en función de los hallazgos del estudio. Se contó con la aprobación de la Comisión de Investigación del Hospital y del Comité de Bioética del Principado de Asturias.

Se trata de una población no seleccionada de raza blanca, y se consideró criterio de exclusión para el estudio (entre las posibles) las gestaciones múltiples o aquellas con sospecha o confirmación de defecto congénito.

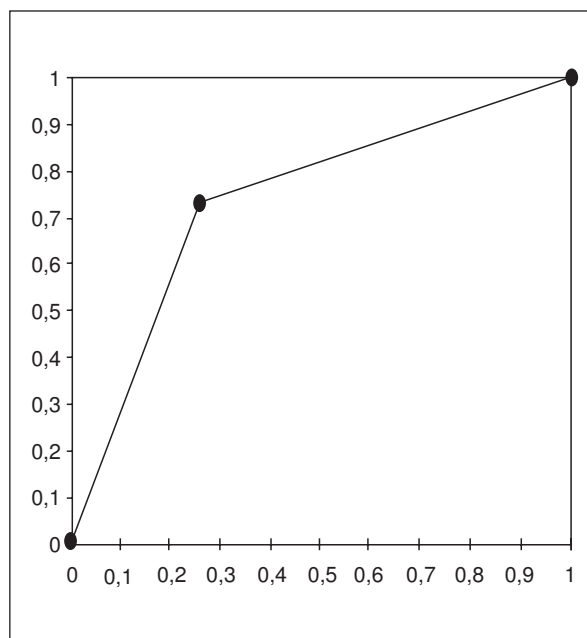


Fig. 1. ROC para un IRM de 0,59 en la predicción de preeclampsia. Área: 0,732.

El examen fue realizado por un único investigador, lo que evita la variabilidad interobservador. Se utilizó un equipo ecográfico Aloka SSD 2000, provisto de Doppler color y pulsado, con un transductor convex de 5 MHz.

Las señales Doppler de las arterias uterinas se obtenían siguiendo la metodología uniformemente acepta-

TABLA I. IRM a diferentes cortes para la predicción de complicaciones

PRONÓSTICO	NÚMERO	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN	OR	IC DEL 95%
IRM $\geq 0,52$ (n = 175)							
Preeclampsia	11/8	72,7	45,7	4,5	97,9	2,25	0,53-10,92
CIR	26/16	61,53	45,7	9,1	93,0	1,34	0,55-3,31
PP	22/16	72,7	46,46	9,1	95,8	2,31	0,82-6,82
IRM $\geq 0,59$ (n = 89)							
Preeclampsia	11/8	72,7	73,7	8,98	98,6	7,47	1,74-36,51
CIR	26/12	46,15	73,72	13,48	93,1	2,40	0,99-5,81
PP	22/12	54,54	74,07	13,48	95,65	3,42	1,31-8,97
IRM $\geq 0,65$ (n = 37)							
Preeclampsia	11/6	54,54	89,93	16,21	98,22	10,72	2,69-43,62
CIR	26/5	19,23	89,07	13,51	92,55	1,94	0,59-5,95
PP	22/7	31,8	89,89	18,91	94,68	4,15	1,40-12
IRM $\geq 0,71$ (n = 19)							
Preeclampsia	11/5	45,45	95,45	26,31	98	17,50	4-76,53
CIR	26/3	11,53	94,53	15,78	92,33	2,25	0,45-9,13
PP	22/5	22,72	95,28	26,31	94,33	5,94	1,64-20,62

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; CIR: crecimiento intrauterino restringido; PP: parto pretérmino.

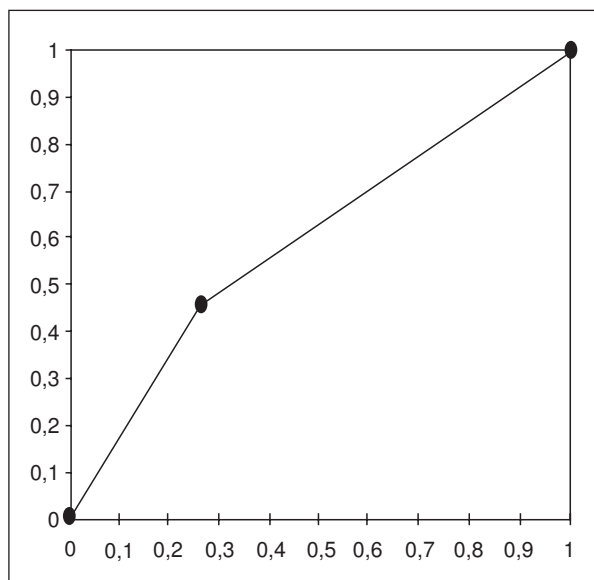


Fig. 2. ROC para un IRM de 0,59 en la predicción de crecimiento intrauterino restringido. Área: 0,599.

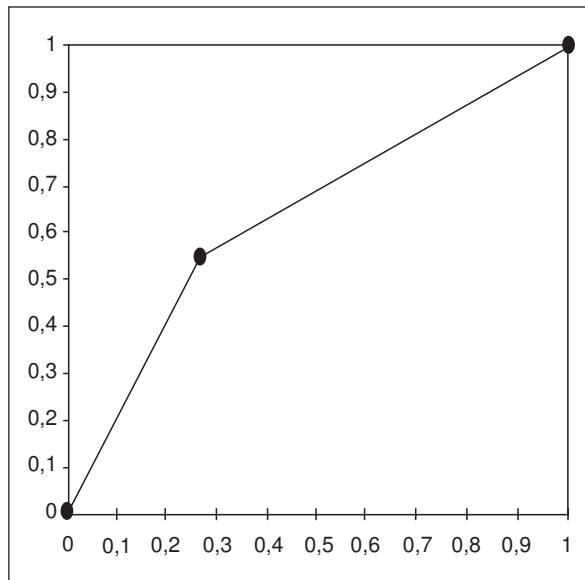


Fig. 3. ROC para un IRM de 0,59 en la predicción de parto pretérmino. Área: 0,643.

da¹⁴⁻¹⁸: transductor en cuadrante uterino inferior, unos 2 cm por encima de la espina ilíaca anterosuperior. Se angula levemente en sentido medial hasta identificar la arteria ilíaca externa y su cruce con la uterina. Se amplía la zona con zoom y se activa el Doppler color para identificar la arteria uterina. Se ajusta el volumen de la muestra y se procura que el ángulo de insonación sea bajo (15-50°). Se activa el Doppler pulsado y se obtienen las ondas. El filtro se colocó a 100 MHz y sólo se modificó si no se pudo obtener una buena señal Doppler. Se procuró situar el punto de medida entre 1-2 cm distal al cruce de la arteria ilíaca con la uterina. Sólo se aceptó un mínimo de 5 ondas consecutivas de buena calidad. Los índices de impedancia se obtuvieron con *caliper*, en opción manual, de tres de estas ondas^{14,15,19}.

Se calcularon los índices de resistencia (IR) para cada lado de la arteria uterina con el software incorporado al ecógrafo, haciéndose constar la uterina placentaria y no placentaria según su proximidad a la ubicación placentaria. También se calcularon los IR medios (IRM) para las dos arterias uterinas.

Los resultados se recogieron en un formulario y se dispuso la entrada de datos utilizando el programa MS-Access. El estudio estadístico se llevó a cabo con los programas EPIDAT y SPSS, efectuando un análisis estadístico descriptivo de las diversas variables y análisis comparativo entre los parámetros de interés,

según la hipótesis del estudio. En el análisis de variables cualitativas se utilizó la prueba de la χ^2 , mientras que en el de cuantitativas se recurrió a la prueba de la t de Student y comparación de medias, considerando significativo un valor de $p < 0,05$ y expresando los intervalos de confianza del 95%.

Los criterios de anormalidad fueron los siguientes: preeclampsia, definida como la presencia de hipertensión arterial y proteinuria después de la semana 20 de gestación; hipertensión, definida por una presión arterial de 140/90 mmHg o mayor en al menos dos determinaciones; proteinuria, considerada como la presencia de al menos 30 mg/dl (1+ o más) en tira reactiva o por la excreción en orina de 24 h de 0,3 g de proteínas o más; CIR, entendido como el nacimiento de un feto con un peso inferior al percentil 10 correspondiente para su edad gestacional, y PP, definido como aquel que acontece antes de cumplirse las 37 semanas de gestación (límite, 36 + 6 semanas), bien sea parto espontáneo, bien inducido.

RESULTADOS

Se estudió a 319 embarazadas no seleccionadas a una edad gestacional media de 20,1 semanas. La edad materna media fue de 30,49 años (límites entre 16 y 43). Eran nulíparas el 61,5% y multíparas un 38,4%. Se dispuso de seguimiento completo para todas ellas

TABLA II. Resultados del cribado con Doppler de las arterias uterinas para la predicción de preeclampsia

AUTORES, AÑO	PARÁMETRO	EG	CRIBADO + (%)	PREVALENCIA (%)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
Bewley et al ²⁷ , 1991	IR > P-95	Semanas 16-24	5,6	4,6	24	95	20	96
Steel et al ²⁸ , 1990	IR > 0,58	Semanas 18-24	11,6	1,9	63	89	10	99
Bower et al ²⁹ , 1993	Escotadura bilateral	Semanas 18-22	16	2,5	75	86	12	99
Valensise et al ³⁰ , 1993	IR > 0,58	Semana 22	9,6	3,3	89	93	31	99
North et al ³¹ , 1994	IR > 0,57	Semanas 19-24	11,9	3,4	27	89	8	97
Harrington et al ¹⁴ , 1996	IR > P-95. Escotadura	Semanas 20-24	9,1	3,7	77	93	31	99
Frusca et al ³² , 1997	IR > 0,58	Semanas 20-24	8,6	1,9	50	92	11	99
Irion et al ³³ , 1998	IR > 0,57	Semanas 26	12,8	3,3	26	88	7	97
Kurdi et al ²¹ , 1998	IR > 0,55. Escotadura	Semanas 19-21	12,4	2,2	62	89	11	99
Albaiges et al ²⁴ , 2000	IP > P-95	Semanas 22-24	7,3	3,7	45	94	23	98
Aquilina et al ³⁴ , 2001	IR > 0,65. Escotadura	Semanas 19-20	9,8	5,5	60	93	33	98
Papageorgiou et al ¹³ , 2001	IP > P-95	Semanas 22-24	5,1	1,4	41	95	12	99
Arenas et al, 2001	IR > 0,59 (P-75)	Semana 20	27,8	3,4	72,7	73,7	8,98	98,6
Arenas et al, 2001	IR > 0,65 (P-90)	Semana 20	11,5	3,4	54,4	89,9	16,2	92,5
Arenas et al, 2001	IR > 0,71 (P-95)	Semana 20	5,9	3,4	45,4	95,4	26,3	98

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; IR: índice de resistencia; IP: índice de pulsatilidad; P: percentil.

TABLA III. Resultados del cribado con Doppler de las arterias uterinas para la predicción de crecimiento intrauterino restringido inferior al percentil 10

AUTOR, AÑO	PARÁMETRO	EG	CRIBADO + (%)	PREVALENCIA (%)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
Bewley et al ²⁷ , 1991	IR > P-95	Semanas 16-24	5,6	9,8	6	95	13	90
Steel et al ²⁸ , 1990	IR > 0,58	Semanas 18-24	11,6	4,8	43	90	18	97
Bower et al ²⁹ , 1993	Escotadura bilateral	Semanas 18-22	16	10,9	37	87	26	92
Valensise et al ³⁰ , 1993	IR > 0,58	Semana 22	9,6	7,7	67	95	54	97
North et al ³¹ , 1994	IR > 0,57	Semanas 19-24	11,9	6,6	50	90	27	96
Harrington et al ¹⁴ , 1996	IR > P-95. Escotadura	Semanas 20-24	9,1	10,9	32	94	38	92
Frusca et al ³² , 1997	IR > 0,58	Semanas 20-24	8,6	7,2	43	94	36	96
Irion et al ³³ , 1998	IR > 0,57	Semana 26	12,8	11	29	89	25	91
Kurdi et al ²¹ , 1998	IR > 0,55. Escotadura	Semanas 19-21	22,8	16,5	45	82	32	88
Albaiges et al ²⁴ , 2000	IP > P-95	Semanas 22-24	7,3	8,1	22	94	25	93
Papageorgiou et al ¹³ , 2001	IP > P-95	Semanas 22-24	5,1	9,4	16	96	30	92
Arenas et al, 2001	IR > 0,59 (P-75)	Semana 20	27,8	8,1	46,1	73,7	13,4	93,1
Arenas et al, 2001	IR > 0,65 (P-90)	Semana 20	11,5	8,1	54,4	89,9	16,2	92,5
Arenas et al, 2001	IR > 0,71 (P-95)	Semana 20	5,9	8,1	11,5	94,5	15,7	92,3

EG: edad gestacional; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; IR: índice de resistencia; IP: índice de pulsatilidad; P: percentil.

en lo que se refiere a complicaciones de la gestación, parto y recién nacido.

Presentaron patología gestacional 47 gestantes (14,7%). Once desarrollaron preeclampsia (3,44%). Hubo 26 casos de CIR por debajo del percentil 10 (8,15%), de los que 11 eran inferiores al percentil 5 (42,3%), se produjo PP, bien espontáneo, bien yatró-

geno, en 22 (6,89%), y se asociaron las patologías descritas en diferentes combinaciones en 17 casos. El único caso de muerte fetal intrauterina inexplicable se produjo en una gestante en la semana 37, sin factores de riesgo, que cursaba el embarazo con normalidad y tuvo un feto de peso adecuado para su edad gestacional. En esta gestante la prueba de cribado había resul-

tado positiva, con un IRM de 0,71 (percentil 95) y además tenía una escotadura bilateral.

El IRM en la semana 20 era de 0,53 y fue mayor en las gestaciones en que hubo complicaciones (preeclampsia: 0,63; CIR: 0,57; PP: 0,57; preeclampsia más CIR: 0,70).

El objetivo era identificar el mejor nivel de corte para el IR de arterias uterinas que predijera la aparición de complicaciones: preeclampsia, CIR y PP. Para ello utilizamos el IR a diferentes valores (percentil 50: 0,52; percentil 75: 0,59; percentil 90: 0,65, y percentil 95: 0,71). Los resultados se recogen en la tabla I.

Se elaboraron curvas ROC (curva de características operativas para el receptor) para todos los parámetros estudiados frente a las diferentes complicaciones. En el eje de ordenadas se representa la sensibilidad (tasa de positivos ciertos), y en el de abscisas, la especificidad (tasa de positivos falsos). En las figuras 1-3 se muestra su representación para el percentil 75 en la predicción de preeclampsia, CIR y PP.

Se contrastaron nuestros valores para el IRM con los publicados en la bibliografía^{15,20-23} y los resultados son concordantes. Para el IRM en la semana 20 obtuvimos la siguiente distribución: percentil 5: 0,40; percentil 10: 0,43; percentil 25: 0,47; percentil 50: 0,52; percentil 75: 0,59; percentil 90: 0,65, y percentil 95: 0,71.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados permiten afirmar que es posible identificar con el estudio Doppler de las arterias uterinas en la semana 20 a un grupo de gestantes con alto riesgo de desarrollar preeclampsia, CIR o PP. La relación de las dos primeras patologías con índices de impedancia elevados en las arterias uterinas ha sido bien establecida, pero las referencias a la relación con el parto pretérmino son escasas. Un 40,9% de los PP del presente estudio fueron yatrógenos. El 59,1% restante fueron espontáneos, bien por inicio de dinámica, bien tras rotura de membranas. Del total de los espontáneos, sólo el 22,72% había resultado positivo en el cribado, por lo que, aunque nuestra serie es pequeña, cabe pensar que la utilidad del Doppler de las arterias uterinas para identificar el PP se relaciona más con la prematuridad yatrógena (a expensas de las que desarrollan preeclampsia o CIR), si bien esto no se contrapone al hecho de que sea capaz de identificar en nuestra serie hasta uno de cada dos PP, que, independientemente de la causa, son realmente PP.

Hay acuerdo en que el mejor rendimiento se obtiene para la predicción de preeclampsia, así como en

que el cribado es más eficaz para reconocer los casos más graves, que se asocian con menor edad gestacional al parto y menores pesos fetales^{13,18,22-25}.

Papageorghiou et al²⁶ realizaron un estudio de los 15 trabajos más relevantes publicados sobre la utilidad del Doppler de las arterias uterinas en la predicción de preeclampsia y CIR. Algunos de sus resultados se reproducen en las tablas II y III, donde pueden compararse con los obtenidos por nosotros. Es preciso señalar que los estudios se efectuaron a diferentes edades gestacionales, lo que debe tenerse presente a la hora de su comparación, pues a mayor edad gestacional la población seleccionada es menor y los falsos positivos disminuyen²⁴.

El mejor rendimiento del cribado lo obtuvimos para un nivel de corte del IR del percentil 75 (0,59). La población así seleccionada contendría tres de cada 4 preeclampsias, uno de cada dos CIR y uno de cada dos PP. El mayor inconveniente es que con este nivel la población que resulta positiva en el cribado es demasiado alta: 27,81%. Si aumentamos el nivel a los percentiles 90 (0,65) o 95 (0,71), las pruebas de cribado positivas descienden drásticamente al 11,5% y al 5,95%, respectivamente, mantendríamos la detección de una de cada dos preeclampsias, pero perdería valor su aplicación para el CIR y PP.

En la totalidad de los estudios revisados (y en el nuestro) existe acuerdo en que un patrón de resistencias altas en el estudio Doppler de las arterias uterinas identifica a un grupo de gestantes con mayor riesgo de desarrollar preeclampsia y CIR. También hay consenso en que se trata de un método simple y no invasivo que consume poco tiempo. Sin embargo, aunque no disponemos de ninguna otra prueba que aporte una información similar, el Doppler de las arterias uterinas no se impone como método de cribado. Probablemente sean muchos los factores, pero es una constante aludir a sus bajos valores predictivos positivos y a los costes. La mala predicción positiva refleja la baja prevalencia de las complicaciones objeto de estudio (3,44% para la preeclampsia y un 8,15% para el CIR). En el campo del diagnóstico prenatal consideramos adecuado para indicar la realización de una prueba invasiva un riesgo para síndrome de Down de 1/250-300 en el cribado bioquímico o de 1/365 para la edad materna. Resulta obvio que el impacto y las consecuencias no son las mismas, pero tampoco debe desdiferenciarse la morbilidad asociada a preeclampsia o CIR. Algo parecido puede argumentarse para el cribado prenatal sistemático por cardiotocografía, que, aunque de utilidad cuestionable, sigue aplicándose mayoritariamente en nuestros hospitales. Si en la mayoría de los hospitales se dispone de tecnología Dop-

pler y seguimos manteniendo como patrón «oro» el examen morfológico en la semana 20, ni el tiempo invertido (5 min) ni el coste adicional pueden ser factores limitantes.

Ciertamente, si se trabaja en una sola fase en la semana 20, la población con prueba de cribado positiva resulta alta, pues todavía muchas gestantes mantienen un patrón de resistencias altas que desaparecerá en las semanas 24-26. Posponiendo la exploración para después de la semana 24 se evitarían falsos positivos, pero esto consume tiempo, recursos y ocasiona molestias. Lo mismo podríamos argumentar si consideramos el cribado en dos fases: semana 20 en la primera fase y semana 24 en la segunda para los casos que resultaron positivos en la semana 20.

Hay mayor coincidencia en la recomendación de trabajar en una sola fase en la semana 20, aunque resulta difícil definir cuál es la población que puede considerarse «adecuada» para ser seleccionada por la prueba. Parece obvio que sería la menor población que contuviera a la mayoría de las gestantes que desarrollarán preeclampsia o CIR, pero desafortunadamente, a medida que se reduce el porcentaje de cribados, se pierde sensibilidad. Probablemente deba ser cada centro, en función de sus recursos humanos y materiales, el que deba decidir la población gestante con prueba de cribado positiva que puede asumir, atendiendo a algunas consideraciones, entre otras, las siguientes: *a)* importancia de la patología objeto de cribado; *b)* repercusión sobre la morbilidad materna y fetal; *c)* disponibilidad de recursos humanos y materiales; *d)* posibilidad de redistribuir los recursos, pues no olvidemos que también se está seleccionando a una población con muy bajo riesgo de presentar complicaciones; *e)* posibilidades profilácticas o terapéuticas en las seleccionadas; *f)* no olvidar la posible patologización de muchos embarazos, pues la mayoría tendrán resultados normales; *g)* impacto de un diagnóstico más temprano sobre los costes de la atención materno-fetal.

Se precisan más estudios, pero probablemente la evaluación rutinaria del Doppler de arterias uterinas a la 20 semana, pueda ser considerado como coste-efectivo.

RESUMEN

El papel del Doppler de las arterias uterinas en la predicción de preeclampsia y crecimiento intrauterino restringido se conoce desde mediados de la década de 1980, pero aún no ha encontrado un lugar definitivo en la práctica obstétrica.

Con el propósito de evaluar su utilidad como prueba de cribado para estas patologías, se realizó un estudio prospectivo en una población no seleccionada de 319 gestantes en la semana 20. El parámetro de medida de la impedancia al flujo fue el índice de resistencia medio para las dos arterias uterinas utilizando diferentes niveles de corte. La prevalencia de preeclampsia fue del 3,44%, la de crecimiento intrauterino restringido del 8,15% y la de parto pretérmino del 6,89%.

Para un índice de resistencia $\geq 0,59$ (percentil 75) se obtienen los siguientes resultados:

1. Predicción de preeclampsia: sensibilidad del 72,7%; especificidad del 73,7%; valor predictivo positivo (VPP) del 8,98%; valor predictivo negativo (VPN) del 98,6%, y *odds ratio* (OR) de 7,47 (intervalo de confianza [IC], 1,74-36,51).

2. Predicción de CIR: sensibilidad del 46,15%; especificidad del 73,72%; VPP del 13,48%; VPN del 93,1%, y OR de 2,40 (IC del 95%, 0,99-5,81).

3. Predicción de parto pretérmino: sensibilidad del 54,54%; especificidad del 74,07%; VPP del 13,48%; VPN del 95,65%, y OR de 3,42 (IC de 95%, 1,31-8,97).

Se propone su uso habitual como prueba de cribado aprovechando la ecografía ordinaria protocolizada de la semana 20.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Brosens I. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta* 1983;4:397-414.
2. Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Rees A, Tiltman A, Vercruyse L, et al. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:648-55.
3. Creasy RK, Iams JD. Preterm labor and delivery. In: Creasy RK, Resnik R, editors. *Maternal-fetal medicine*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1999; p. 498-531.
4. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A. The preterm prediction study: a clinical risk assessment system. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1885-93.
5. Perkes EA, Baim RS, Goodman KJ, Macri JN. Second trimester placental changes associated with elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:935-8.
6. Fleischer AC, Kurtz AB, Wapner RJ. Elevated alpha-fetoprotein and a normal fetal sonogram: association with placental abnormalities. *AJR Am J Roentgenol* 1988;150:881-3.
7. Boyd PA, Keeling JV. Raised maternal serum alpha-fetoprotein in the absence of fetal abnormality: placental findings. A quantitative morphometric study. *Prenat Diagn* 1986;6:369-73.

8. Salafia CM, Silberman L, Herrera NE, Mahoney MJ. Placental pathology at term associated with elevated midtrimester maternal serum alpha-fetoprotein concentration. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1064-6.
9. Weiner C, Grant S, Williamson R. Relationship between second trimester maternal serum alpha-fetoprotein and umbilical artery doppler velocimetry and their association with preterm delivery. *Am J Perinat* 1991;8:263-8.
10. Campbell S, Díaz-Recasens J, Griffin DR, Cohen-Overbeek TE, Pearce JM, Willson K, et al. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood inflow. *Lancet* 1983;675-77.
11. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM. Uteroplacental blood flow velocity-time waveforms in normal and complicated pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;92:39-45.
12. Fleischer A, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Grunfeld L, Rochelson B, et al. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:806-13.
13. Papageorghiou AT, Yu CKN, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicenter screening for preeclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:441-9.
14. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:182-8.
15. Chan FY, Pun TC, Lam C, Khoo J, Lee CP, Lam YH. Pregnancy screening by uterine artery doppler velocimetry – which criterion performs best? *Obstetrics & Gynecology* 1995;85:596-602.
16. Zimmermann P, Eirio V, Koskinen J, Kujansuu E, Ranta T. Doppler assessments of the uterine and uteroplacental circulation in the second trimester in pregnancies at high risk for pre-eclampsia and/or intrauterine growth retardation: comparison and correlation between different Doppler parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:330-8.
17. Bower S, Kingdom J, Campbell S. Objective and subjective assessment of abnormal uterine artery Doppler flow velocity waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:260-4.
18. Coleman MA, McCowan LM, North RA. Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:7-12.
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* 1993;82:78-83.
20. Bewley S, Campbell S, Cooper D. Uteroplacental Doppler flow velocity waveforms in the second trimester. A complex circulation. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1040-6.
21. 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.
22. Harrington K, Kurdis W, Aquilina J, Campbell S. A prospective management study of slow-release aspirin in the palliation of utero-placental insufficiency predicted by uterine artery doppler at 20 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:13-8.
23. Aquilina J, Barnett A, Thompson O, Harrington K. Comprehensive analysis of uterine artery flow velocity waveforms for the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:163-70.
24. Albaiges G, Missfelder-Lobo H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 2000;96:559-64.
25. Martin A, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides K. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:583-6.
26. Papageorghiou A, Yu C, Cicero S, Bower S, Nicolaides K. Second trimester uterine artery doppler screening in unselected populations: a review. *J Mat-Fet Neonat Med* 2002;12:78-88.
27. Bewley S, Cooper D, Campbell S. Doppler investigation of uteroplacental blood flow resistance in the second trimester: a screening study for pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:871-9.
28. Steel SA, Pearce JM, McParland P. Early doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet* 1990;335:1548-51.
29. Bower S, Schuchter K, Campbell S. Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:989-94.
30. Valensise H, Bezzeccheri V, Rizzo G, Tranquilli A-L, Garzatti GG, Romanini C. Doppler velocimetry of the uterine artery as a screening for gestational hypertension. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:18-22.
31. 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. *Obstetrics & Gynecology* 1994;3:378-86.
32. Frusca T, Soregaroli M, Valcamonica A, Guandalini F, Danti L. Doppler velocimetry of the uterine arteries in nulliparous women. *Early Human Development* 1997;48:177-85.
33. Irion O, Massé J, Forest J-C, Moutquin J-M. 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;105:422-9.
34. Aquilina J, Thompson O, Thilaganatah B. Improved early prediction of pre-eclampsia by combining second-trimester maternal serum inhibin-A and uterine artery doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:477-84.