

ORIGINAL

Velocimetría Doppler del flujo sanguíneo de la arteria uterina y riesgo de muerte perinatal en preeclámpsicas

E. Reyna-Villasmil*, J. Mejia-Montilla, J. Santos-Bolívar, D. Torres-Cepeda,
Y. Navarro-Briceño, J. Aragón-Charry y N. Reyna-Villasmil

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Maternidad Dr. Nerio Beloso, Hospital Central Dr. Urquizaona, Maracaibo,
Estado Zulia, Venezuela

Recibido el 29 de enero de 2013; aceptado el 24 de mayo de 2013
Disponible en Internet el 25 de octubre de 2013

PALABRAS CLAVE

Preeclampsia;
Velocimetría Doppler;
Arteria uterina;
Muerte perinatal

Resumen

Objetivo: Relacionar los valores de la velocimetría Doppler del flujo sanguíneo de las arterias uterinas con el riesgo de muerte perinatal en preeclámpsicas.

Materiales y método: Se seleccionaron 80 pacientes con diagnóstico de preeclampsia. Las preeclámpsicas fueron divididas en aquellas con muertes perinatales y aquellas sin muertes perinatales. Se evaluaron resultados del índice de pulsatilidad, índice de resistencia y relación sistole/diástole de las arterias uterinas.

Resultados: Las preeclámpsicas con muertes perinatales no mostraron diferencias con relación a la edad, talla y peso materno comparadas con el grupo sin muertes perinatales ($p = ns$). Tampoco se encontraron diferencias en la edad gestacional al momento de la realización de la ecografía Doppler y de la presión arterial sistólica y diastólica entre ambos grupos de embarazadas ($p = ns$). El índice de pulsatilidad ($1,206 \pm 0,140$) y el índice de resistencia ($0,684 \pm 0,098$) de la arteria uterina en las preeclámpsicas con muertes perinatales fue significativamente más alto que en aquellas que no presentaron muertes ($1,113 \pm 0,109$ y $0,605 \pm 0,116$, respectivamente; $p < 0,05$). Por otro lado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores promedio de la relación del flujo sanguíneo sistólico/diastólico de la arteria uterina ($p = ns$).

Conclusión: Un alto valor del índice de pulsatilidad y resistencia de la velocimetría Doppler de la arteria uterina en preeclámpsicas está relacionado con un incremento del riesgo de muerte perinatal.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sippenbauch@gmail.com (E. Reyna-Villasmil).

KEYWORDS

Preeclampsia;
Doppler velocimetry;
Uterine artery;
Perinatal death

Doppler velocimetry of the uterine artery blood flow and risk of perinatal death in preeclamptic patients**Abstract**

Objective: To determine the association between Doppler velocimetry values of uterine artery blood flow with the risk of perinatal death in preeclamptic patients.

Materials and method: We selected 80 patients with a diagnosis of preeclampsia. Preeclamptic patients were divided into those with perinatal deaths and those without. The variables analyzed were the pulsatility index, the resistance index, and the systolic/diastolic flow ratio of the uterine arteries.

Results: There were no differences in maternal age, height or weight between preeclamptic patients with or without perinatal deaths ($p=ns$), or between gestational age at the time of Doppler ultrasound and systolic and diastolic blood pressure ($p=ns$). The pulsatility index (1.206 ± 0.140) and resistance index (0.684 ± 0.098) of the uterine arteries were significantly higher in women with perinatal deaths than in those without (1.113 ± 0.109 and 0.605 ± 0.116 , respectively; $P<.05$). No significant differences were found in mean values of the systolic/diastolic flow ratio of the uterine arteries ($p=ns$).

Conclusion: A high value of the pulsatility index and resistance index of the uterine arteries on Doppler velocimetry in preeclamptic patients is associated with an increased risk of perinatal death.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las defunciones perinatales normalmente incluyen las defunciones de fetos de 28 semanas o más de gestación (también conocidos como mortinatos u óbitos fetales) y las defunciones de nacidos vivos dentro de los primeros 7 días de vida¹. Algunas de estas muertes están directamente relacionadas con la función de la placenta, como el desprendimiento prematuro de placenta. Aproximadamente dos tercios no tienen una causa directa y son referidas como idiopáticas².

La invasión de los vasos maternos por el trofoblasto es el proceso clave en la implantación temprana³. Por lo tanto, la resistencia vascular en la circulación uterina normalmente disminuye en la primera mitad del embarazo. Este proceso puede ser cuantificado por la ecografía Doppler de las arterias uterinas, y estudios previos han demostrado asociaciones entre los patrones de alta resistencia de flujo sanguíneo y una variedad de complicaciones del embarazo^{4,5}. La preeclampsia es una de las causas más comunes de morbimortalidad materna y fetal. Su etiología exacta es desconocida⁶. Las fallas en la implantación trofoblástica normal que lleva a un flujo sanguíneo uteroplacentario anormal parecen estar asociadas con todas las manifestaciones clínicas del síndrome, la restricción del crecimiento intrauterino del feto y el desprendimiento prematuro de placenta⁷.

El incremento del índice de pulsatilidad de la arteria uterina en el segundo trimestre es un hallazgo común que ha demostrado ser sensible en la predicción de casos de preeclampsia grave o restricción del crecimiento intrauterino del feto, en particular si este ocurre antes de las 34 semanas de embarazo^{8,9}. A pesar que el Doppler de las arterias uterinas es realizado frecuentemente, la especificidad de la prueba es baja debido a que las determinaciones anormales detectadas a las 20 semanas generalmente terminan

en embarazos sin complicaciones⁸⁻¹⁰. Más aún, solo el 30% de las embarazadas con hallazgos de velocimetría Doppler que persisten anormales en el tercer trimestre presentan un aumento del riesgo de complicaciones del embarazo y de mortalidad perinatal¹¹. Por lo tanto, la naturaleza de la asociación con la mortalidad perinatal aún es poco clara en términos de las diferentes causas y del tiempo de la muerte.

El objetivo de la investigación fue relacionar los valores de la velocimetría Doppler del flujo sanguíneo de las arterias uterinas con el riesgo de muerte perinatal en preeclámpicas.

Materiales y métodos

La muestra fue de 80 embarazadas preeclámpicas nulíparas y con embarazos de más de 32 semanas que acudieron a las urgencias obstétricas. Se obtuvo la velocimetría de flujo Doppler de las arterias uterinas. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación del hospital y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las pacientes.

Se excluyó a las embarazadas polihidramnios, con hemorragia del tercer trimestre (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa), con sospecha de restricción del crecimiento intrauterino del feto (circunferenciacefálica, circunferencia abdominal y longitud del fémur menor del percentil 10 de referencia con confirmación posnatal de peso menor al percentil 10 de referencia), síndrome de HELLP, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, gestaciones múltiples, presencia de infección intrauterina o materna activa, enfermedad hipertensiva crónica (antes de las 20 semanas de embarazo), tratamiento con antihipertensivos, enfermedad cardiaca, autoinmune, respiratoria, hepática, renal o sistémica crónica, diabetes mellitus pre- o gestacional, hábito tabáquico. También se

Tabla 1 Características generales

	Con muertes perinatales (n = 5)	Sin muertes perinatales (n = 75)	p
Edad materna, años	23,7 ± 3,1	22,5 ± 2,8	ns
Talla materna, cm	159,7 ± 6,2	160,7 ± 5,6	ns
Peso materno, kg	77,6 ± 5,1	80,6 ± 5,7	ns
Edad gestacional al momento del examen, semanas	33,4 ± 1,5	34,5 ± 1,7	ns
Presión arterial sistólica, mm de Hg	149,0 ± 12,9	145,7 ± 12,7	ns
Presión arterial diastólica, mm de Hg	105,1 ± 5,5	109,1 ± 6,9	ns

excluyó a las pacientes que se negaron a participar en la investigación.

La preeclampsia se definió como la presión arterial sistólica de 140 mm de Hg o más, o presión arterial diastólica de 90 mm de Hg o más, confirmada por 6 h o más de diferencia, mientras que la proteinuria se definió como 300 mg o más de proteína en una muestra de 24 h, o 1-2 cruces de proteinuria en un examen cualitativo después de las 20 semanas de gestación. La presión sanguínea se midió en posición sentada después de 15 min de descanso.

Todas las preeclámpsicas fueron hospitalizadas y se realizó la ecografía antes de cualquier intervención médica. Se analizó el flujo sanguíneo de las arterias uterinas en la que se midieron los índices de pulsatilidad, de resistencia y la relación del flujo sanguíneo sistólico/diastólico. Las mediciones Doppler se realizaron utilizando un ecógrafo Doppler color General Electric® Logiq Pro 3 en tiempo real, con un transductor abdominal de 3,5 MHz. Todas las mediciones fueron realizadas con el feto en apnea y en ausencia de movimientos fetales. La evaluación de cada paciente se realizó durante un mínimo de 20 min, dependiendo de la posición y los movimientos fetales, y fue realizada por un solo investigador.

Las arterias uterinas fueron identificadas en una visualización longitudinal de las caras laterales del útero con la paciente reclinada. En esa posición, demostró la bifurcación de la arteria ilíaca común. La medición se realizó en el punto donde la arteria uterina y la ilíaca externa parecen cruzarse en ese punto: se midieron los valores de velocimetría Doppler de ambas arterias uterinas y se calculó el promedio de los 2 vasos.

En todos los casos de mortalidad perinatal, las historias clínicas y las autopsias de los fetos y recién nacidos fueron revisadas por los investigadores para confirmar la causa de la muerte. La muerte perinatal fue definida como el parto de un feto sin signos vitales. La mortalidad perinatal se definió como todos los mortinatos y las muertes neonatales que ocurren antes de los 7 días después del nacimiento. Las muertes debidas a anomalías congénitas fueron excluidas. Solo se analizaron las muertes fetales tardías y neonatales tempranas que se produjeron posteriormente a la medición de velocimetría de flujo Doppler de las arterias uterinas.

Los datos se muestran como promedio ± desviación estándar. Se comparó el grupo de las preeclámpsicas con muertes perinatales con el grupo de las preeclámpsicas sin muertes perinatales en cada una de las mediciones Doppler (índices de pulsatilidad, de resistencia y la relación del flujo sanguíneo sistólico/diastólico) utilizando la prueba de la t de Student para muestras no relacionadas. La precisión de la velocimetría Doppler de la arteria uterina para

la predicción de preeclampsia se presenta en función de la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y la precisión. Se utilizó el análisis operador-receptor para determinar el mejor valor de corte. Se consideró p < 0,05 como estadísticamente significativa.

Resultados

Se obtuvieron datos de 80 preeclámpsicas a quienes se les realizó la ecografía Doppler de las arterias uterinas entre las 32 y 36 semanas de embarazo. Se encontraron 5 muertes perinatales (6,25%). Las características de las preeclámpsicas con y sin muertes perinatales se muestran en la tabla 1. Las pacientes con muertes perinatales no mostraron diferencias con relación a la edad, talla y peso materno (p = ns). Tampoco se encontraron diferencias en la edad gestacional al momento de la realización de la ecografía Doppler y de la presión arterial sistólica y diastólica (p = ns).

En las pacientes con muertes perinatales (tabla 2), el índice de pulsatilidad (1,206 ± 0,140) y el índice de resistencia (0,684 ± 0,098) de la arteria uterina fue significativamente más alto en las preeclámpsicas con muertes perinatales que en aquellas que no presentaron muertes (1,113 ± 0,109 y 0,605 ± 0,116, respectivamente; p < 0,05). Por otro lado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores promedio de la relación del flujo sanguíneo sistólico/diastólico de la arteria uterina (2,761 ± 0,296 comparado con 2,624 ± 0,280; p = ns).

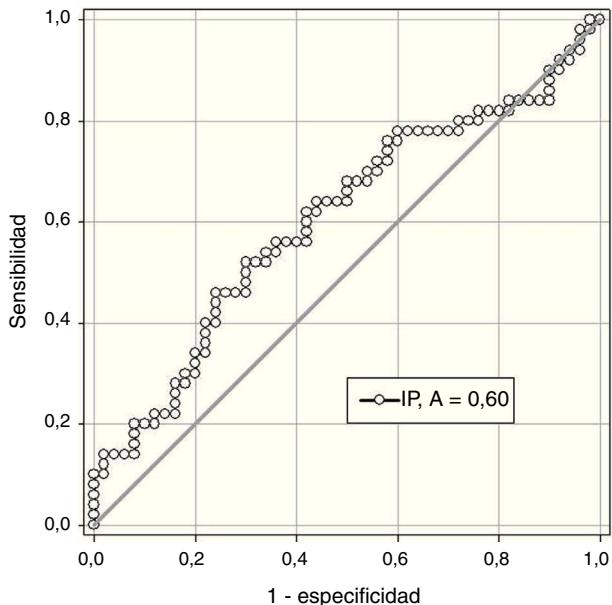
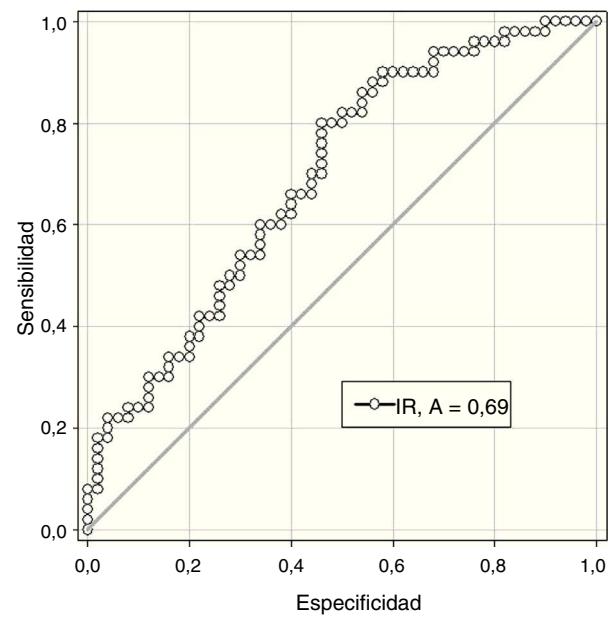
En la figuras 1 y 2 se muestra la curva operador-receptor para la precisión del índice de pulsatilidad e índice de resistencia de la arteria uterina para la predicción de muerte perinatal. Un valor de corte del índice de pulsatilidad de 1,107 presentó un valor por debajo de la curva de 0,60 con una sensibilidad del 57,6% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 44,0-70,4), una especificidad del 60,9% (IC del 95%: 44,5-75,7), un valor predictivo positivo del 68,0% (IC del 95%: 53,2-80,5) y un valor predictivo negativo del 50,0% (IC del 95%: 35,5-64,4). Un valor de corte del índice de resistencia 0,644 presentó un valor por debajo de la curva de 0,69, con una sensibilidad del 61,5% (IC del 95%: 47,0-74,6), especificidad del 63,0% (IC del 95%: 47,5-76,8), un valor predictivo positivo del 65,3% (IC del 95%: 50,3-78,3) y un valor predictivo negativo del 59,1% (IC del 95%: 44,1-72,9).

Discusión

Los resultados de la investigación demuestran que un patrón anormal de la velocimetría de flujo de las arterias uterinas

Tabla 2 Parámetros de flujo Doppler

	Con muertes perinatales (n = 5)	Sin muertes perinatales (n = 75)	p
Índice de pulsatilidad	1,206 ± 0,140	1,113 ± 0,109	< 0,05
Índice de resistencia	0,684 ± 0,098	0,605 ± 0,116	< 0,05
Relación de flujo sistólico/diastólico	2,761 ± 0,296	2,624 ± 0,280	ns

**Figura 1** Curva operador-receptor del índice de pulsatilidad de las arterias uterinas para el riesgo de muerte perinatal.**Figura 2** Curva operador-receptor del índice de resistencia de las arterias uterinas para el riesgo de muerte perinatal.

en las preeclámpsicas entre las 32 y las 37 semanas se asocia con el riesgo de muerte perinatal. Por lo tanto, la velocimetría Doppler de las arterias uterinas es útil para la predicción de mortalidad perinatal en las preeclámpsicas.

En la actualidad se desconoce si la elevación de la resistencia sanguínea en la circulación placentaria en el tercer trimestre en poblaciones con embarazos de bajo y alto riesgo es un factor de riesgo independiente para complicaciones obstétricas y mortalidad perinatal. La repetición de las mediciones de la velocimetría Doppler de las arterias uterinas en el tercer trimestre es escasamente realizado aún en embarazos en los que el crecimiento fetal es evaluado en forma intensiva. Sin embargo, la asociación entre las alteraciones de la velocimetría Doppler en el segundo trimestre con las complicaciones obstétricas ha sido más estudiado debido a su impacto clínico¹².

Las pacientes seleccionadas para esta investigación eran preeclámpicas, las cuales por su enfermedad de base tienen alto riesgo de complicaciones por la disminución del flujo uteroplacentario y, en particular, la posibilidad de que se produzca una muerte perinatal. Un valor de corte de 1,107 para el índice de pulsatilidad y de 0,649 para el índice de resistencia permite identificar a las mujeres con riesgo. Esto fue similar (57,8 y 61,5%, respectivamente) al valor de probabilidad de predicción de complicaciones severas (alrededor de 58%) propuesto por investigaciones previas en mujeres de alto riesgo¹². Esta información puede ser útil en el manejo clínico de preeclámpsicas con probabilidad de mortalidad perinatal.

Las propiedades claves necesarias que se deben conocer cuando se diseña un estudio son los rangos de la edad gestacional cuando se incrementa el riesgo y el riesgo absoluto de muerte perinatal durante ese periodo. El tiempo del riesgo es esencial para planear el tiempo de cualquier intervención. El riesgo absoluto para la muerte perinatal asociado con un resultado anormal de la prueba es esencial para el poder de cálculo. Estudios previos han sido realizados sin tener en cuenta estos datos¹³. El uso de valores de corte arbitrarios del índice de pulsatilidad y de resistencia de la arteria uterina en las preeclámpsicas puede producir decisiones clínicas erróneas. Más aún, como se observó en esta investigación, las características maternas no fueron predictores significativos del riesgo de muerte perinatal. La predicción de la mortalidad perinatal para una mujer en particular tomaría en forma ideal el valor preciso del índice de pulsatilidad y del índice de resistencia y lo combinaría con otras características para producir un estimado de riesgo personal. Diferentes investigadores han intentado desarrollar modelos de regresión logística multivariante que incorporen el promedio del valor del índice de pulsatilidad como una variable continua junto con las características maternas. Sin embargo, la interpretación de la probabilidad acumulada requiere de conocimientos estadísticos muy sofisticados¹⁴. Se han realizado una serie de estudios controlados al azar en poblaciones de bajo riesgo. Un metaanálisis de estos estudios ha demostrado que no existe reducción en la tasa de mortalidad perinatal¹³. Sin embargo, estos

estudios fueron realizados en ausencia de información detallada sobre las propiedades de predicción de la ecografía Doppler.

Los datos de esta investigación son esenciales para el diseño de cualquier estudio terapéutico que apunten a la reducción del riesgo de mortalidad perinatal en poblaciones de alto riesgo obstétrico (y en especial de embarazadas con diagnóstico de preeclampsia) utilizando el Doppler de la arteria uterina. También pueden ser utilizados en diferentes investigaciones para identificar a las embarazadas con aumento en el riesgo de muerte perinatal. Existe un número de posibles intervenciones en los grupos de embarazadas de alto riesgo, y en especial en las preeclámpsicas (cardiotocografía computarizada, biometría, Doppler utero-placentario o venoso y perfil biofísico), con la interrupción del embarazo en aquellos casos con riesgo inminente de muerte perinatal¹⁵.

Una de las fortalezas de la investigación es la exclusión de los fetos con restricción del crecimiento intrauterino. La evaluación prenatal de la velocimetría Doppler en fetos pequeños para la edad gestacional al momento del nacimiento limitaría el uso clínico de los resultados de la investigación. Otro aspecto importante es que la investigación se limitó a preeclámpsicas con edades gestacionales entre 32 y 37 semanas. Esta población representa un dilema clínico para los médicos tratantes debido a la posibilidad de la ausencia de madurez pulmonar fetal y a la falta de claridad en la relación riesgo-beneficio en la prolongación del embarazo¹⁵. Los resultados de la investigación demuestran que la alteración de las mediciones Doppler de la arteria uterina en preeclámpsicas permitiría la detección de un número importante de casos que terminarían en muertes perinatales.

Una posible debilidad de la investigación es la escasa cantidad de casos de mortalidad perinatal, que los resultados del Doppler eran conocidos por los médicos tratantes y el manejo clínico fue modificado sobre la base de esos resultados. Es difícil establecer los efectos de este hecho sobre los resultados de la investigación. La información suministrada por los estudios Doppler de las arterias uterinas está disponible para el momento del diagnóstico de cualquier alteración de la circulación materna, placentaria o fetal, horas o días antes de que los resultados de las pruebas fetales (pruebas no estresantes, perfil biofísico) se vuelvan anormales¹⁵. El valor pronóstico de la velocimetría Doppler de las arterias uterinas puede ser debido a su capacidad diagnóstica, ya que puede discriminar los fetos con alteraciones debidas a vascularización placentaria anormal (los cuales tienen un aumento en el riesgo) comparados con aquellos que no lo presentan¹⁶. Sin embargo, la metodología utilizada en esta investigación fue similar a un estudio controlado y al azar que no demostró un efecto protector sobre la mortalidad perinatal¹⁷. Es posible que algunas muertes fetales puedan ser prevenidas por las intervenciones o porque el médico tratante esté atento a las anomalías del Doppler de la arteria uterina.

Aunque cualquier conclusión firme de los resultados de la presente investigación debe ser tomada con cuidado debido al bajo número de muertes perinatales incluidas, las implicaciones de los hallazgos son consistentes con los reportados en la literatura. Este estudio confirma que las preeclámpsicas con muertes perinatales tienen un aumento en los

valores de pulsatilidad y resistencia. Al contrario de lo previamente reportado, esta observación confirmaría que las alteraciones de la impedancia de la arteria uterina son per se un determinante de complicaciones obstétricas^{18,19}. La asociación entre la mortalidad perinatal y el aumento de la resistencia de la arteria uterina en las preeclámpsicas en el tercer trimestre parece ser biológicamente posible, debido a que las alteraciones placentarias pueden llevar a alteraciones del bienestar fetal.

Se concluye que un alto valor del índice de pulsatilidad y resistencia de la arteria uterina en preeclámpsicas está relacionado con un incremento del riesgo de muerte perinatal.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Mitanchez D. Foetal and neonatal complications in gestational diabetes: Perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal complications. *Diabetes Metab.* 2010;36 6 Pt 2:617-27.
- Chan A, King JF, Flenady V, Haslam RH, Tudehope DI. Classification of perinatal deaths: Development of the Australian and New Zealand classifications. *J Paediatr Child Health.* 2004;40:340-7.
- Lyall F. The human placental bed revisited. *Placenta.* 2002;23:555-62.
- Lees C, Parra M, Missfelder-Lobos H, Morgans A, Fletcher O, Nicolaides KH. Individualized risk assessment for adverse pregnancy outcome by uterine artery doppler at 23 weeks. *Obstet Gynecol.* 2001;98:369-73.
- Yu CK, Smith GC, Papageorghiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:429-36.
- Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. *Am J Hypertens.* 2008;21:521-6.
- 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.
- Crossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: A systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ.* 2008;178:701-11.
- Papageorghiou AT, Leslie K. Uterine artery doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19:103-9.
- Urban G, Vergani P, Ghidini A, Tortoli P, Ricci S, Patrizio P, et al. State of the art: Non-invasive ultrasound assessment of the uteroplacental circulation. *Semin Perinatol.* 2007;31:232-9.
- Ghi T, Contro E, Youssef A, Giorgetta F, Farina A, Pilu G, et al. Persistence of increased uterine artery resistance in the third trimester and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36:577-81.
- Maroni E, Youssef A, Arcangeli T, Nanni M, de Musso F, Contro E, et al. Increased uterine artery pulsatility index at 34

- weeks and outcome of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38:395–9.
- 13. Stampalija T, Gyte GM, Alfirevic Z. Utero-placental doppler ultrasound for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD008363.
 - 14. Smith GC, Yu CK, Papageorghiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Maternal uterine artery doppler flow velocimetry and the risk of stillbirth. *Obstet Gynecol.* 2007;109:144–51.
 - 15. Vergani P, Roncaglia N, Andreotti C, Arreghini A, Teruzzi M, Pezzullo JC, et al. Prognostic value of uterine artery doppler velocimetry in growth-restricted fetuses delivered near term. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:932–6.
 - 16. Gómez O, Figueras F, Martínez JM, del Río M, Palacio M, Eixarch E, et al. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28:802–8.
 - 17. Ghosh GS, Gudmundsson S. Uterine umbilical artery doppler are comparable in predicting perinatal outcome of growth-restricted fetuses. *BJOG.* 2009;116:424–30.
 - 18. Papageorghiou AT, Yu CK, Erasmus IE, Cuckle HS, Nicolaides KH. Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery doppler. *BJOG.* 2005;112:703–9.
 - 19. Llurba E, Carreras E, Gratacós E, Juan M, Astor J, Vives A, et al. Maternal history and uterine artery doppler in the assessment of risk for development of early- and late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol Int.* 2009;2009:275613.