

J.J. Arenas
B. Duplá
E.M. Oviedo
C. Rodríguez
J. Fernández
M.T. Otero

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

Correspondencia:

Dr. J.J. Arenas Ramírez.
Cabrales, 50, 1.^o 33201 Gijón. Asturias. España.
Correo electrónico: javarenas@seg.es

Fecha de recepción: 26/05/03
Aceptado para su publicación: 4/06/04

Doppler de arterias uterinas en la semana 20. ¿Cuál es el mejor parámetro para la predicción de preeclampsia?

359

Uterine artery Doppler in the 20th week 20 of pregnancy. What is the best parameter for predicting preeclampsia?

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la capacidad de los índices de resistencia, pulsatilidad y *notch* bilateral para la predicción de preeclampsia en el estudio Doppler de arterias uterinas.

Material y métodos: Estudio prospectivo a 319 gestantes en la semana 20. Se midieron manualmente los índices de resistencia y pulsatilidad medios para ambas arterias uterinas y se valoró subjetivamente la presencia de *notch* bilateral.

Resultados: Aplicando los P-75, P-90 y P-95 para los índices de resistencia y de pulsatilidad, se obtienen los mismos resultados para ambos en la predicción de preeclampsia: sensibilidad de 72,7, 54,5 y 45,4%, respectivamente; especificidad de 73,7, 89,9 y 95,4% para índice de resistencia y de 73,05, 91,2 y 96,1% para índice de pulsatilidad. Si se utiliza el *notch* bilateral, sus resultados son similares a los índices de impedancia al P-95.

Conclusiones: Es preciso utilizar un parámetro objetivo de medida, y no existen diferencias entre escoger el índice de resistencia o el de pulsatilidad. Aunque la evaluación del *notch* bilateral es

subjetiva, debe valorarse como variable independiente.

PALABRAS CLAVE

Doppler de arterias uterinas. Preeclampsia. Índice resistencia. Índice pulsatilidad. *Notch* bilateral.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the capacity of the resistance index, pulsatility index and bilateral notches to predict preeclampsia in uterine artery Doppler study.

Material and methods: We performed a prospective study of 319 pregnant women at 20 weeks. The mean resistance and pulsatility indexes for both uterine arteries were measured manually and the presence of bilateral notches was evaluated subjectively.

Results: P-75, P-90 and P-95 cut-off levels were applied to the resistance and pulsatility indexes and the same results were obtained for both in the prediction of preeclampsia. Sensitivity was 72.7%,

360 54.5% and 45.4%, respectively. Specificity was 73.7%, 89.9% and 95.4% for the resistance index and 73.05%, 91.2% and 96.1% for the pulsatility index. For bilateral notches the results were similar to impedance at P-95.

Conclusions: Use of an objective measurement is important; no differences were found between the resistance and pulsatility indexes. Although evaluation of bilateral notches is subjective, it is useful as an independent variable.

KEY WORDS

Uterine artery Doppler. Preeclampsia. Resistance index. Pulsatility index. Bilateral notches.

INTRODUCCIÓN

La relación entre Doppler de arterias uterinas alterado y riesgo incrementado de desarrollar complicaciones de la gestación relacionadas con una placentación inadecuada —preeclampsia (PREC), crecimiento intrauterino retardado (CIR), etc.—, se conoce desde la década de los ochenta¹⁻³.

Persisten varias controversias que, en parte, ayudan a comprender la diversidad de los resultados comunicados. La edad gestacional más aceptada para efectuar el estudio sería la 20 semana, por coincidir con la ecografía morfológica protocolizada. El inconveniente de esta época es la existencia de un porcentaje de población que tendrá resultados normales, pero todavía mantiene un patrón de altas resistencias⁴. Cabe asumir esta tasa de falsos positivos⁵, considerar una segunda exploración después de la 24 semana^{6,7} o desplazar la ecografía morfológica a la 23 semana^{8,9}.

Otro punto controvertido es definir el parámetro que se analiza y el mejor punto de corte que hay que utilizar. De los estudiados —Frequency Index Profile¹, velocidad de flujo diastólico/velocidad de flujo picosistólico², ratio S/D^{3,10}, índice de resistencia medio para arcuatas y uterinas^{11,12}, etc.—, se ha consolidado el índice de resistencia (IR) medio para ambas arterias como mejor parámetro para medir la impedancia al flujo, aunque publicaciones recientes vuelven a utilizar el índice de pulsatilidad (IP)^{8,9}. La

presencia de *notch* (escotadura al inicio de la diástole) se valora en todos los estudios y, aunque su interpretación esté sujeta a subjetividad, muchos autores lo consideran el mejor predictor para PREC¹³⁻¹⁵. También es frecuente utilizar la combinación de diferentes puntos de corte para el IR con la presencia de *notch* uni o bilateral^{6,15-19}.

El objetivo de este trabajo es analizar nuestros resultados utilizando como valores independientes el IR, el IP y el *notch* bilateral para cribado de PREC.

MATERIAL Y MÉTODOS

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

Se practicaron un total de 319 estudios en un período comprendido entre el 15 de octubre de 2000 y el 21 de diciembre de 2001. El muestreo no fue consecutivo, sino al azar. La edad materna media fue de 30,49 años (desviación estándar [DE]: 4,89). Eran nulíparas el 61,5% y multíparas el 38,4%.

Los detalles sobre la historia clínica no se conocieron antes del estudio ecográfico (por lo que obviamente no pudieron influir en los resultados), y al completarlo se interrogaron sobre antecedentes personales o de patología gestacional previa. Los datos obtenidos permiten clasificar a nuestra población como predominante de bajo riesgo.

La edad gestacional, calculada desde el último período menstrual, se contrastó y ajustó por ecografía en el primer trimestre, en el 97,19%.

Se obtuvo consentimiento informado de todas las gestantes (explicación verbal y por escrito), haciéndoles comprender que no se modificaría la atención con relación a 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; fueron considerados criterios de exclusión para el estudio, entre los posibles, las gestaciones múltiples o aquellas con sospecha o confirmación de defecto congénito.

El examen lo realizó un único investigador, para evitar 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 uterinas se obtenían siguiendo la metodología uniformemente aceptada^{5,6,14-16}; se coloca el transductor en el 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, y se identifica 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. El punto de medida se procuró situarlo entre 1-2 cm distal al cruce de la ilíaca con la uterina. Sólo se aceptaron un mínimo de 5 ondas consecutivas de buena calidad. Los índices de impedancia de 3 de estas ondas se obtuvieron con *caliper* en opción manual^{6,13,16}.

Se calcularon los IR e IP de ambas uterinas con el software incorporado al ecógrafo, y se hizo constar la uterina placentaria (IRUP) y no placentaria (IRUNP) según su proximidad a la ubicación placentaria. En las inserciones centrales se asignó el menor IR obtenido como IRUP. También se calcularon los IR e IP medios para las 2 uterinas (IRM, IPM). La presencia de *notch* se valoró cualitativamente en la forma de onda y sólo se consideró si era bilateral.

Los resultados se recogieron en un formulario y se dispuso la entrada de datos utilizando el programa MS-ACCESS. El estudio estadístico se realizó con los programas EPIDAT y SPSS, y se efectuó una estadística descriptiva de las diversas variables y análisis comparativo entre los parámetros de interés, según la hipótesis del estudio. En el análisis inferencial de variables cualitativas, se utilizó la prueba de χ^2 , mientras que para la comparación de variables cuantitativas se recurrió a la prueba de la t de Student, y se consideró significativa una $p < 0,05$ y se expresaron los intervalos de confianza (IC) del 95%.

Se hicieron 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).

Definimos como PREC, la presencia de hipertensión arterial y proteinuria después de la semana 20 de gestación. La hipertensión viene definida por una presión arterial igual o superior a 140/90 mmHg en al menos 2 determinaciones, y proteinuria por 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. Se entiende por crecimiento intrauterino retardado el nacimiento de un feto con un peso inferior al percentil (P)-10 correspondiente para su edad gestacional.

RESULTADOS

Se estudiaron 319 embarazadas no seleccionadas, con una edad gestacional media de 20,1 semanas (DE: 0,7). Se dispone de seguimiento completo para todas ellas en lo que se refiere a complicaciones de la gestación, parto y recién nacido.

Desarrollaron PREC 11 (3,44%). Hubo 26 casos de CIR por debajo del P-10 (8,15%) de los que 11 eran inferiores al P-5 (42,3%). El único caso de muerte fetal, inexplicable, intrauterina, se produjo en una gestante a la 37 semana sin factores de riesgo, que cursaba el embarazo con normalidad y tuvo un feto de peso adecuado para su edad gestacional. Esta gestante había resultado positiva en el cribado, con IRM de 0,71 (P-95), IPM de 1,53 (P-95) y además tenía un *notch* bilateral.

Nuestros resultados para los índices de impedancia (IRM e IPM) y su distribución percentil se muestran en la tabla 1. Hemos encontrado *notch* en la 20 semana en 66 gestantes, lo que representa un 20,68%. Fue bilateral en 24 (7,52%), unilateral en 36 (11,28%), unilateral + posible bilateral en 6 (1,88%) y posible unilateral en 10 (éstos no se consideraron). Se repitió el estudio en la 24 semana y persistía el *notch* en 34 (10,69%), y era bilateral en 13 (4,07%). En las tablas 2 y 3 se muestran los resultados de

Tabla 1 Índice de resistencia medio (IRM) e índice de pulsatilidad medio (IPM) para arterias uterinas a la 20 semana

Percentiles	P-5	P-10	P-25	P-50	P-75	P-90	P-95
IRM	0,40	0,43	0,47	0,52	0,59	0,65	0,71
IPM	0,55	0,58	0,67	0,80	0,98	1,24	1,48

Tabla 2 Índice de resistencia medio (IRM) a diferentes cortes para predicción de complicaciones

Pronóstico	Número	SEN	ESP	VPP	VPN	OR	IC del 95%
IRM $\geq 0,59$ (P-75) n: 89							
PREC	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)
IRM $\geq 0,65$ (P-90) n: 37							
PREC	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)
IRM $\geq 0,71$ (P-95) n: 19							
PREC	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)

CIR: crecimiento intrauterino retardado; ESP: especificidad; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; PREC: preeclampsia;

SEN: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Tabla 3 Índice de pulsatilidad medio (IPM) a diferentes cortes para predicción de complicaciones

Pronóstico	Número	SEN	ESP	VPP	VPN	OR	IC del 95%
IPM $\geq 0,98$ (P-75) n: 91							
PREC	11/8	72,72	73,05	8,79	98,68	7,22	(1,69-35,30)
CIR	26/13	50	73,37	14,28	94,29	2,75	(1,14-6,66)
IPM $\geq 1,24$ (P-90) n: 33							
PREC	11/6	54,54	91,23	18,18	98,25	12,48	(3,10-51,35)
CIR	26/4	15,38	90,10	12,12	92,30	1,65	(0,44-5,56)
IPM $\geq 1,48$ (P-95) n: 17							
PREC	11/5	45,45	96,10	29,41	98,01	20,55	(4,6-92,36)
CIR	26/3	11,53	95,22	17,64	92,38	2,59	(0,54-10,70)

CIR: crecimiento intrauterino retardado; ESP: especificidad; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; PREC: preeclampsia;

SEN: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Fuente: autores.

Tabla 4 Notch bilateral para predicción de complicaciones

Pronóstico	Número	SEN	ESP	VPP	VPN	OR	IC del 95%
Notch Bilateral n: 24							
PREC	11/5	45,45	93,64	28,83	97,90	12,28	(2,91-51,46)
CIR	26/4	15,38	92,95	16,66	92,30	2,40	(0,63-8,36)

CIR: crecimiento intrauterino retardado; ESP: especificidad; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; PREC: preeclampsia;

SEN: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Fuente: autores.

aplicar el IRM y el IPM a diferentes niveles de corte para la predicción de aparición de PREC y CIR. En la tabla 4 se muestran los resultados con el *notch* bilateral. Las figuras 1-3 muestran las curvas ROC para el IRM al P-90 (0,65), el IPM al P-90 (1,24) y el *notch* bilateral.

En nuestra serie, el IRM en la semana 20 es de 0,53 y resultó mayor en las gestaciones en que luego hubo complicaciones: PREC, 0,63; CIR, 0,57; PREC + CIR, 0,70. Lo mismo puede decirse para la presencia de *notch* bilateral: entre las gestantes con resultados perinatales normales (272) apareció *notch*

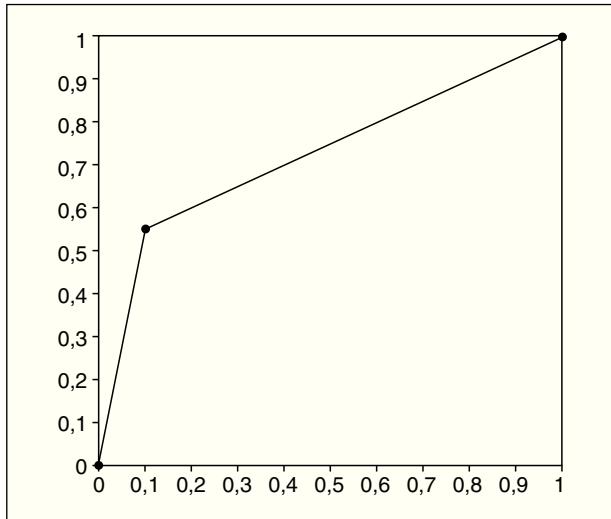


Figura 1. ROC para el índice de resistencia medio (IRM) 0,65 (P-90) en la predicción de preeclampsia (PREC). Área: 0,722. (Fuente: autores.)

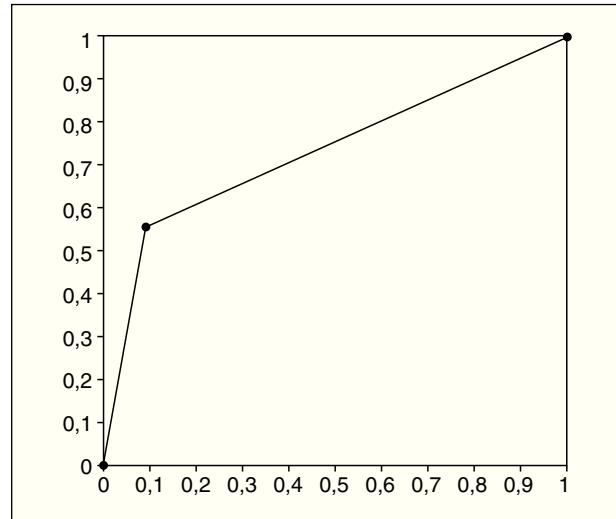


Figura 2. ROC para el índice de pulsatilidad medio (IPM) 1,24 (P-90) en la predicción de preeclampsia (PREC). Área: 0,729. (Fuente: autores.)

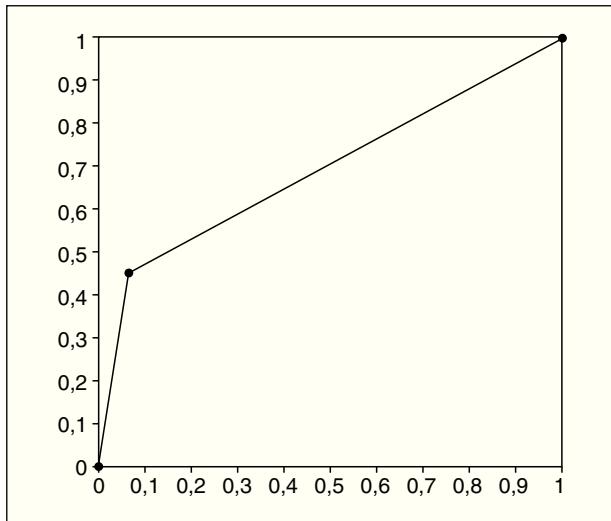


Figura 3. ROC para notch bilateral en la predicción de preeclampsia (PREC). Área: 0,696. (Fuente: autores.)

en el 4,4%, y se encontró en el 23,4% (47) de las que se complicaron.

Hubo 42 ingresos en la unidad de neonatología (13,16%), 19 procedentes de madres positivas en el cribado ($IRM \geq P-75$ o *notch* bilateral) y 23 de las que habían sido negativas en el cribado. Ello supo-

ne una posibilidad de ingreso del doble para los hijos de las madres positivas en el cribado: el 21,34 frente al 10% para cribados negativos.

DISCUSIÓN

Según nuestros datos, no existen diferencias entre utilizar el IR o el IP para medir la impedancia al flujo. Los resultados de uno y otro parámetros son prácticamente superponibles en términos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y *odds ratio*. A esta misma conclusión llega el grupo de Nicolaides²⁰ en un estudio reciente sobre población de alto riesgo, que no encontró diferencias entre utilizar el IR o el IP y que definió como mejor nivel de corte el de un $IRM \geq 0,69$ o un $IPM \geq 1,51$, independientemente de la existencia de *notch*. Estos valores están próximos a los encontrados en nuestro estudio para el P-95, pero no se pueden extrapolar y necesariamente tienen que ser diferentes por 2 motivos: su estudio está hecho a la 24 semana, y se trata de población de alto riesgo. Trabajando con datos para la 20 semana y en población no seleccionada, Bower et al¹³ y Coleman et al¹⁵ utilizan el IR al P-95. Frusca et al²¹, Irion et al²² y Valensise et al²³ trabajan con el $IR > 0,58$, North et al²⁴ con el IR de ute-

364 rina placentaria $> 0,56$ y Zimmermann et al¹⁴ eligen el IR $> 0,68$. Nuestro P-75 para el IR es de 0,59. Otros autores combinan el *notch* uni o bilateral con el P-90/95 del IR^{6,15-17} o del IP^{8,9}.

Debemos tener presente que IR, IP y *notch* están midiendo lo mismo: impedancia al flujo en un mismo territorio (cuantitativamente unos y cualitativamente otro), y a medida que aumentan los IR, aumenta la incidencia de *notch*¹⁴. Coleman et al¹⁵ encuentran que “cuando el IRM es menor de 0,58 es poco frecuente el *notch* y cuando el IRM es igual o mayor de 0,70 hay un 91% de *notch* bilateral”. En nuestra serie, cuando hay *notch* bilateral, el IRM es de 0,63, próximo al P-90. Los resultados para el *notch* bilateral en la predicción de PREC, son prácticamente idénticos a los obtenidos aplicando el IR o el IP a un nivel de corte del P-95.

Una crítica a la utilización del parámetro *notch* es la subjetividad en su interpretación; muchos autores optan por elegir un criterio más objetivo, como los índices de impedancia. Los intentos por “objetivar” el *notch*: excluir ondas con pequeñas escotaduras⁵, medición cuantitativa con el Notch Depth Index²⁵, clasificación de N0 a N4 en función de la severidad del *notch*²⁶, etc., no han logrado imponerse. Para la 20 semana, el 20,68% de nuestra población gestante tiene un *notch*, otros autores comunican cifras de 24²², 16¹³, 16,1⁶, 20,4²⁴ y hasta 40,7%²⁷. Cuando nos referimos al *notch* bilateral, se encuentra mayor semejanza: 7,52 en nuestro estudio frente a 8,4¹⁴,

12,4¹⁷ y 9,3%²⁴. Harrington et al⁶ lo encuentran casi en el doble de nulíparas que de multíparas: el 11,9 frente al 6,3%. En nuestra serie: el 14,42 frente al 6,26%. Para muchos autores¹³⁻¹⁶, el *notch* bilateral es el mejor predictor independiente para PREC.

Resulta difícil contestar a la pregunta ¿qué elegir, el *notch* bilateral o los índices de impedancia? Los resultados obtenidos con el *notch* en nuestra serie son muy parecidos a los encontrados con el IR e IP entre el P-90/95. La población seleccionada como positiva en el cribado, también es muy similar: el 11,5 y el 5,95% para el IR al P-90 y P-95, el 10,3 y el 5,3% para el IP al P-90 y P-95 frente al 7,52% para el *notch* bilateral. Quizás lo más adecuado es no escoger, sino complementar. La medida de la impedancia al flujo, por su carácter objetivo y reproducible tiene que estar presente, pero si existe un *notch* bilateral con un IR o IP menor al elegido como nivel de corte, éste no puede ignorarse.

El grupo de Nicolaides es de los pocos que trabajan a la 23-24 semanas, con el IP y el *notch*. Ellos han publicado que no existen diferencias entre IP e IR²⁰, y nosotros tampoco las encontramos. Parece pues adecuado, en el momento actual, trabajar con el IR y el *notch* bilateral como predictores independientes y a la 20 semana, por estar más de acuerdo con nuestra práctica y la de la mayoría de los autores. También es factible utilizar combinaciones de ambos, aunque puede resultar más engorroso^{6,15-19}, pero tiene la ventaja de ayudarnos a descartar pe-

Tabla 5 Cribado con Doppler de arterias uterinas para la predicción de preeclampsia (PREC) y crecimiento intrauterino retardado (CIR) < P-10

Autor	Parámetro	% cribado +	Sensibilidad PREC	Sensibilidad CIR
Bewley et al ¹¹	IR > P-95	5,6	24%	15%
Valensise et al ²³	IR > 0,58	9,6	89%	67%
Harrington et al ⁶	IR > P-95/notch	9,1	77%	32%
Frusca et al ²¹	IR > 0,58	8,6	50%	43%
Irion et al ²²	IR > 0,57	12,8	26%	29%
Kurdi et al ¹⁷	IR > 0,55 + notch bilateral	12,4	62%	37%
Albaiges et al ⁸	IP > P-95/notch bilateral	7,3	45%	22%
Papageorghiou et al ⁹	IP > P-95	5,1	41%	16%
Autores	IR > 0,59 (P-75)	27,8	72,7%	46,1%
	IR > 0,65 (P-90)	11,5	54,4%	19,2%
	IR > 0,71 (P-95)	5,9	45,4%	11,5%
	Notch bilateral	7,5	45,4%	15,3%

IR: índice de resistencia; IP: índice de pulsatilidad; SEN: sensibilidad.

queños *notch* si el IR no alcanza un determinado nivel de corte.

Quedaría por definir el mejor nivel de corte para el IR. A medida que elevamos el punto de corte, los falsos positivos disminuyen y la población seleccionada es menor, pero se produce una pérdida paralela de la sensibilidad, especialmente para el CIR (tabla 5). El nivel de corte adoptado por la mayoría de autores está basado en seleccionar una población positiva en el cribado que no sea demasiado alta y se concentren en ella los peores resultados perinatales, para someterla a una vigilancia especial. Además, hay evidencia de que la herramienta Doppler es más útil para identificar los casos más graves y más pre-

coces^{8,9,16,19,20} y, al mismo tiempo, dado que sus valores predictivos negativos están próximos al 100%, también está cribando una población de muy bajo riesgo de complicaciones. Para seleccionar “el mejor” nivel de corte, se precisan estudios adicionales que contemplen el impacto del Doppler sobre la redistribución de recursos a la población gestante y los posibles cambios en la morbilidad perinatal y materna asociados a la introducción del programa. Así, el criterio de mínima población seleccionada, aunque deseable, probablemente no sería el dominante, pudiéndonos permitir buscar una ganancia en la sensibilidad, asumiendo mayor tasa de falsos positivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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;1:675-7.
2. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM. Uteroplacental blood flow velocity-time waveforms in normal and complicated pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:39-45.
3. 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.
4. Bower S, Vyas S, Campbell S, Nicolaides KH. Color Doppler imaging of the uterine artery in pregnancy: normal ranges of impedance to blood flow, mean velocity and volume of flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2:261-5.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Todros T, Ferrazzi E, Arduini D, Bastonero S, Bezzeccheri V, Biolcati M, et al. Performance of Doppler ultrasonography as a screening test in low risk pregnancies: results of a multicentric study. *J Ultrasound Med* 1995;14:343-8.
11. 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.
12. 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.
13. Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of pre-eclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol* 1993;82:78-83.
14. 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.

15. 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.
16. Chan FY, Pun TC, Lam C, Khoo J, Lee CP, Lam YH. Pregnancy screening by uterine artery doppler velocimetry- which criterion performs best? *Obstet Gynecol* 1995;85:596-602.
17. 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.
18. Harrington K, Kurdi 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.
19. 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.
20. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Parra M, Lees C, Cooper D, Nicolaides K. Comparison of color Doppler uterine artery indices in a population at high risk for adverse outcome at 24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:170-3.
21. Frusca T, Soregaroli M, Valcamonico A, Guandalini F, Danti L. Doppler velocimetry of the uterine arteries in nulliparous women. *Early Hum Dev* 1997;48:177-85.
22. 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.
23. 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.
24. 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;3:378-86.
25. Ohkuchi A, Minakami H, Sato I, Mori H, Nakano T, Tateno M. Predicting the risk of pre-eclampsia and a small-for-gestational age infant by quantitative assessment of the diastolic notch in uterine artery flow velocity waveforms in unselected women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:171-8.
26. Uzan M, Massoni F, Ben Said C, Largillièvre Ch, Carbillon L. Newclassification for analysing uterine Doppler wafeforms during pregnancy: is it useful? *Fetal Diagn Ther* 2000;15:251-4.
27. Murakoshi T, Sekizuka N, Takakuma K, Yoshizawa H, Tanaka K. Uterine and spiral artery flow velocity waveforms in pregnancy-induced hypertension and/or intrauterine growth rataration. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:122-8.