

J.J. Arenas
M.T. Otero
E.M. Oviedo
R. Montes
M. Fernández-Marmiesse
M. Noriega

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

Correspondencia:

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

Fecha de recepción: 27/3/03

Aceptado para su publicación: 19/1/04

Índice de resistencia de arterias uterinas para el cribado de preeclampsia en población no seleccionada

Resistance index of uterine arteries for preeclampsia screening in an unselected population

RESUMEN

Objetivo: Estudiar el papel del Doppler de las arterias uterinas como método de cribado para la predicción de preeclampsia.

Material y métodos: Estudio prospectivo a 320 gestantes no seleccionadas en la semana 20, se utiliza el índice de resistencia medio de ambas arterias uterinas a diferentes niveles de corte para la predicción de preeclampsia.

Resultados: La prevalencia de preeclampsia fue de 3,44%. Según el percentil de corte aplicado: P-75, P-90, P-95, se obtiene una población con cribado positivo del 27,81, 11,5 y 5,95%, respectivamente, con sensibilidades del 72,7, 54,5 y 45,45%.

Conclusiones: El Doppler de arterias uterinas a la semana 20 es una herramienta útil, aunque las posibilidades de actuación sean escasas en la población seleccionada.

PALABRAS CLAVE

Doppler de arterias uterinas. Índice resistencia. Preeclampsia.

ABSTRACT

Objective: To study the role of uterine artery doppler as a screening method for the prediction of pre-eclampsia.

Material and methods: A prospective study is made in 320 unselected pregnant women at 20 weeks of gestation. The mean resistance index is used in several cut-off levels in both uterine arteries to predict Pre-eclampsia.

Results: Pre-eclampsia prevalence was 3.44%. According to cut-off level used P-75, P-90, P-95 a screening positive population of 27.81%, 11.5%, and 5.95% respectively, is obtained with sensitivities of 72.7%, 54.5%, and 45.45%.

Conclusions: Uterine artery doppler at 20 weeks is a useful tool, although the possibilities of management are limited in a selected population.

KEY WORDS

Uterine artery Doppler. Resistance index. Pre-eclampsia.

84 INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos del embarazo siguen siendo un problema importante de salud pública. Pese a su relevancia, ha habido avances mínimos en cuanto a su causa o las pruebas que puedan utilizarse para su predicción. Aunque son de aparición clínica tardía, su origen está presente, en la mayoría de los casos, en etapas precoces de la gestación¹. La utilidad del Doppler de arterias uterinas, para la identificación precoz de aquellas gestantes con mayor riesgo de desarrollar preeclampsia (PREC), se conoce desde 1983².

El trofoblasto endovascular alcanza la porción intramiométrial de las arterias espirales en la segunda onda de invasión vascular (16-22 semana) y transforma su arquitectura musculolástica en una mezcla de tejido fibrinoso y fibroso, y las convierte en canales vasculares, máximamente dilatados, de baja resistencia al flujo³. La PREC se relaciona con una placentación inadecuada, mantenimiento de altas resistencias y disminución de la perfusión en el circuito útero-placentario. Todo esto es susceptible de ser estudiado mediante Doppler de las arterias uterinas^{2,4,5} (figs. 1 y 2).

Hay acuerdo en la utilidad del estudio Doppler de arterias uterinas en gestantes de alto riesgo para identificar aquellas en las que aparecerán complicaciones^{6,7}, sin embargo, su papel en las de bajo riesgo permanece controvertido^{8,9,10}. La baja prevalencia de esta complicación, en población no seleccionada, refleja los bajos valores predictivos positivos obtenidos en todas las series¹¹. Además, los hallazgos divergentes pueden explicarse en parte por la falta de uniformidad de criterios: diferentes técnicas de examen, distintos vasos estudiados y a diferentes niveles, uso de parámetros no uniformes de medida de impedancia del flujo y con distintas definiciones de anomalía, criterios no unánimes en la definición de las complicaciones, diferentes edades gestacionales al estudio, etc.^{9,12-14}.

Pocos procedimientos están tardando tanto en encontrar su lugar en la obstetricia, se ha pasado desde su incorporación rutinaria¹⁵ hasta el olvido absoluto. Es precisamente el objetivo del trabajo, evaluar si realmente el Doppler de arterias uterinas es el mejor método disponible para la identificación precoz de las complicaciones relacionadas con una placentación inadecuada.

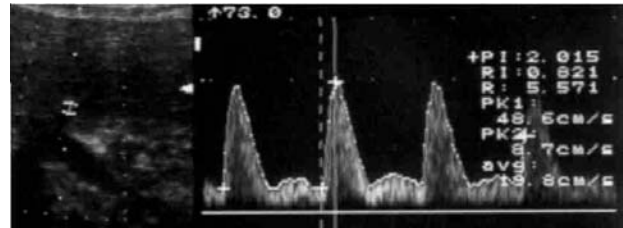


Figura 1. Doppler de arteria uterina. Alta resistencia y notch.

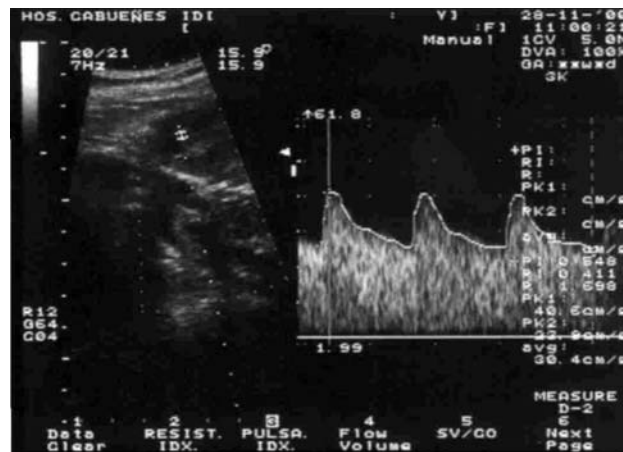


Figura 2. Doppler de arteria uterina. Patrón de baja resistencia.

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 semana 20 de embarazo.

Se practicaron un total de 319 estudios en 320 embarazadas en un período comprendido entre el 15 de octubre de 2000 y 21 de diciembre de 2001. Se seleccionó la muestra mediante un muestreo aleatorio simple. El tamaño de la muestra se basó en datos previos de nuestro servicio (1.700 partos al año con una prevalencia de PREC del 4,3%), con un error admisible del 2% y con un intervalo de confianza (IC) del 95%. 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 fueron conocidos antes del estudio ecográfico (por lo que obviamente no pudieron influir en los resultados) y al

completarlo, las pacientes fueron interrogadas sobre antecedentes personales o de patología gestacional previa. Los datos obtenidos permitieron clasificar a nuestra población como predominante de bajo riesgo.

La edad gestacional, calculada desde el último período menstrual, fue contrastada y ajustada por ecografía previa 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 a partir 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. Se consideraron criterios de exclusión para el estudio, entre los posibles, las gestaciones múltiples o aquellas con sospecha o confirmación de defecto congénito.

El examen fue realizado por 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 arterias uterinas eran obtenidas siguiendo la metodología uniformemente aceptada^{11,13,14,16,17}: 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 visualizar la arteria ilíaca externa y su cruce con la uterina. Se amplía la zona con zum 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 situar 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^{13,16,18}.

Se calcularon los índices de resistencia (IR) de ambas arterias 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. También se calcularon los IR medios para las 2 arterias uterinas (IRM).

Los resultados fueron recogidos 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 realizó una estadística descriptiva de las diversas variables y análisis comparativo entre los parámetros de interés, según la hipótesis del estudio. Se consideró significativa una $p \leq 0,05$ y se expresaron los IC al 95%.

Definimos la PREC como 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 la 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.

RESULTADOS

Se estudiaron las formas de onda de velocidad de flujo Doppler en arterias uterinas en 320 gestantes, con un período gestacional medio de 20,1 semanas (DE: 0,7; 96,5% entre las semanas 19-21, 0,9% en la semana 18 y 2,4% en la 22). Se pudieron obtener ondas adecuadas para estudio en el 99,73%, y la muestra quedó en 319 estudios. Hay datos disponibles de todas ellas en lo que se refiere a complicaciones de la gestación, del parto y del recién nacido.

Se calculó el IRUP y el IRUNP, así como el IRM para ambas uterinas. En las inserciones placentarias centrales se asignó el menor IR obtenido como el de IRUP. En la tabla 1 se muestra la distribución percentilar de los resultados obtenidos.

Desarrollaron PREC 11 gestantes (3,44%). Típicamente la PREC es una enfermedad de nulíparas, y así se reflejó en nuestra serie en la que fueron nulíparas el 90,9%.

Como se sabe, las resistencias de arteria uterina son frecuentemente más altas en aquella población de gestantes destinadas a desarrollar patología, y ello también sucedió en nuestra serie. El IRM a la semana 20 era de 0,53 y fue mayor para las gestaciones en que apareció PREC: 0,63.

El único caso de muerte fetal intrauterina inexplicable, se produjo en la semana 37 de gestación, en una gestante sin factores de riesgo, cuyo embarazo cursaba con normalidad y tuvo un feto de peso adecuado para su edad gestacional. Esta gestante había

Tabla 1 Índices de resistencia para arteria uterina a la semana 20 de gestación

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
IRUP	0,34	0,37	0,41	0,47	0,54	0,59	0,65
IRUNP	0,43	0,46	0,50	0,58	0,65	0,75	0,79

IRM: índice de resistencia medio; IRUP: índice de resistencia en arteria uterina placentaria; IRUNP: índice de resistencia en arteria uterina no placentaria; P: percentil.

resultado positiva en el cribado, con IRM de 0,71 (P-95) y tenía un *notch* bilateral.

Hemos utilizado los valores de IR a diferentes percentiles para la predicción de PREC, y nuestros resultados se exponen en la tabla 2.

Se hicieron curvas ROC (curva de características operativas para el receptor) para la identificación de PREC a todos los percentiles y en las figuras 3 y 4 se muestran para el P-75 (IR \geq 0,59) y el P-90 (IR \geq 0,65). En el eje de ordenadas se representa la sensibilidad o tasa de positivos ciertos y en el de abscisas la especificidad o tasa de positivos falsos. Se valora el área comprendida por debajo de la curva que contendrá los positivos.

Aplicando un IR \geq 0,59 para definir los cribados positivos identificamos a 8 de los 11 casos en que apareció PREC, con sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 72,7, 73,7, 8,98 y 98,6%, respectivamente, con una *odds ratio* (OR) de 7,47 (IC del 95%, 1,74-36,51).

Debe reseñarse que la capacidad diagnóstica de la prueba incluyó como cribado positivo a todos los casos que fueron más severos, que se asociaron con

Tabla 2 Índices de resistencia media (IRM) a diferentes cortes para predicción de preeclampsia

Pronóstico	N	SEN	ESP	VPP	VPN	OR	IC del 95%
<i>IRM \geq 0,52; n = 175</i>							
PREC	11/8	72,7	45,7	4,5	97,9	2,25	(0,53-10,92)
<i>IRM \geq 0,59; n = 89</i>							
PREC	11/8	72,7	73,7	8,98	98,6	7,47	(1,74-36,51)
<i>IRM \geq 0,65; n = 37</i>							
PREC	11/6	54,54	89,93	16,21	98,22	10,72	(2,69-43,62)
<i>IRM \geq 0,71; n = 19</i>							
PREC	11/5	45,45	95,45	26,31	98	17,50	(4-76,53)

SEN: sensibilidad; ESP: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; OR: *odds ratio*. IC: intervalo de confianza.

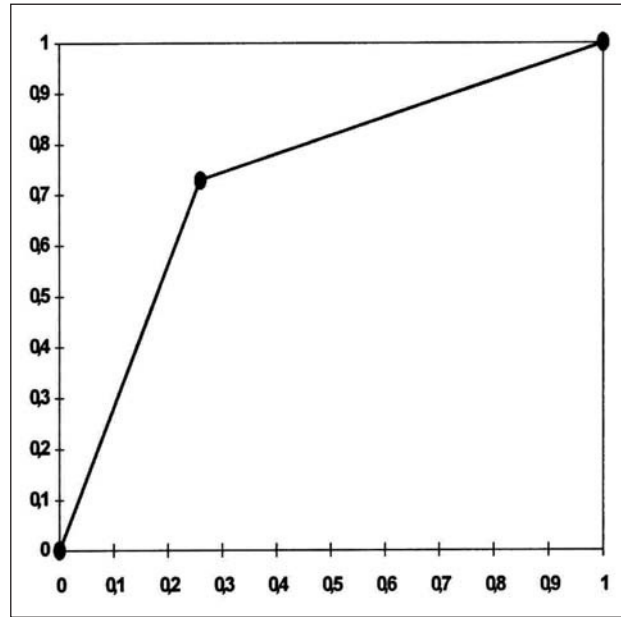


Figura 3. ROC para IRM de 0,59 en la predicción de PREC. Área: 0,732. IRM: índices de resistencia media; PREC: preeclampsia.

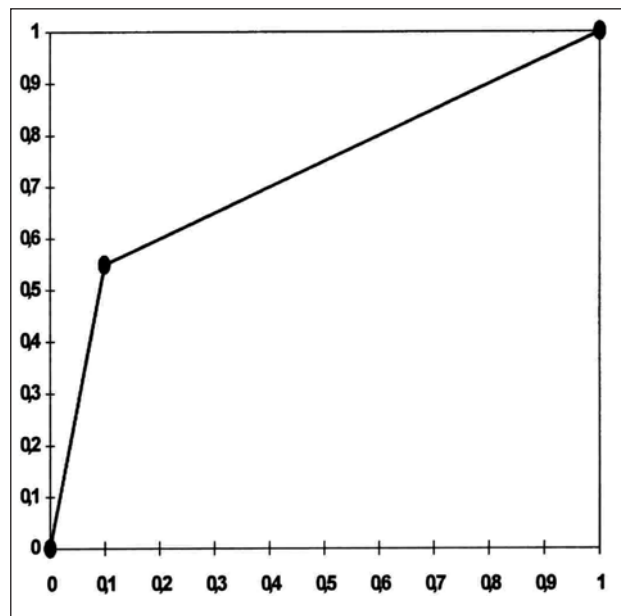


Figura 4. ROC para IRM de 0,65 en la predicción de PREC. Área: 0,722. IRM: índices de resistencia media; PREC: preeclampsia.

Tabla 3 Descripción de los casos de preeclampsia. Resultado Doppler

Número de caso	Doppler	EG	Peso (g)	Percentil
11	Anormal	35	1.870	5
15	Anormal	31	1.520	25
22	Anormal	39	2.505	3
38	Normal	36	2.333	10
78	Normal	36	2.550	25
84	Anormal	35	2.260	10
99	Anormal	36	2.360	10
175	Anormal	39	3.280	50
182	Normal	36	2.115	10
210	Anormal	35	1.680	3
235	Anormal	40	2.560	< 3

EG: edad gestacional al parto. Peso y percentil de los recién nacidos.

menor edad gestacional al parto y menores pesos fetales (tabla 3).

DISCUSIÓN

Obtuvimos ondas adecuadas para estudio en el 99,73%, lo que puede considerarse como óptimo comparado con otros autores, que no obtienen ondas en el 2,02¹⁴, 5,2¹¹, 3¹⁹, 2,03%², etc. Ello muy probablemente, se debe a una mayor insistencia por nuestra parte, que se encuentra penalizada por el mayor tiempo invertido, de 3 a 17 min para 2 vasos, media: 6,20 min, frente a los 6-7 min (de 3 a 15 min) para 4 vasos²⁰ o los 5 min para 2 vasos²¹. Como era de suponer, cuanto mayor experiencia adquirimos, menos tiempo invertimos en el estudio.

El IRM para ambas arterias uterinas a las 20 semanas de gestación fue de 0,53 en nuestro material, que está en concordancia con los publicados, con un IRM de 0,55¹³, 0,54²², etc. Nuestra distribución percentilar para el IRM también es acorde con las publicadas por los diferentes autores, según puede apreciarse en la tabla 4.

En nuestra serie, el IR para la arteria uterina placentaria siempre fue menor que para la no placentaria (0,48 frente a 0,59), en lo que existe acuerdo en todas las series publicadas^{12,14,20,22,23}.

Conviene tener presente la falta de homogeneidad de las diferentes publicaciones, pues los resultados varían según la metodología, el nivel de obtención de la onda y la edad gestacional al estudio.

Tabla 4 Percentiles para índices de resistencia media (IRM) según diferentes autores

Percentil	P-50	P-75	P-90	P-95
Autor	0,52	0,59	0,65	0,71
Aquilina et al ²³	0,55	0,60	0,68	0,73
Harrington et al ²⁷	0,55	–	0,65	0,70
Kurdi et al ²²	0,55	–	0,65	0,70
Chan et al ¹⁶	0,58	–	0,68	0,72
Bewley et al ²¹	0,55	–	0,65	0,70

Tampoco hay acuerdo sobre el mejor parámetro para medir la impedancia al flujo (IR, índice de pulsatilidad o *notch*) ni el nivel de corte a utilizar. En la tabla 5 se ofrecen los resultados del estudio Doppler de arterias uterinas de diferentes autores para la predicción de PREC en población no seleccionada. Aunque el cribado se ha demostrado más útil para población de alto riesgo y la tendencia es hacia su aplicación rutinaria en población no seleccionada^{15,21,22,24,25}, hay grupos que no encuentran papel o éste es muy limitado para el cribado de arterias uterinas en poblaciones de bajo riesgo^{10,26}. En lo que sí empieza a existir unanimidad es en considerar al Doppler de arterias uterinas como el mejor método disponible para identificar las complicaciones derivadas de una placentación inadecuada, y como ya mencionamos, la utilidad es mayor para las más severas y las más precoces^{11,15,22,25,27,28}.

Con un nivel de corte para un IR $\geq 0,59$ (P-75) obtenemos una población positiva para el cribado para PREC del 27,81%, que identificaría a 3 de cada 4 gestantes que desarrollarán la complicación (sensibilidad: 72,7%). Si el nivel de corte se establece en un IR $\geq 0,65$ (P-90), nuestros cribados positivos son del 11,5% con sensibilidad del 54,54% y, si lo aplicamos para un IR $\geq 0,71$ (P-95), la población positiva para el cribado ya sería del 5,95% con sensibilidad 45,45%. Bewley et al⁹ y Bower et al²⁴, para un IR \geq P-95 obtienen cribados positivos del 5,6 y 16%, con sensibilidades del 24 y 75%, respectivamente. North et al²⁰ e Irion et al¹⁹, con un IR $\geq 0,57$ tienen un 11,9 y un 11,8% de cribados positivos, con un 27 y 26% de sensibilidad. Albaiges et al¹⁵ y Papageorgiou et al²⁵, utilizan un corte para el índice de pulsatilidad $\geq 1,63$ (P-95) y hacen la prueba a las 23 semanas (edad gestacional en la que los falsos positivos del Doppler son mucho menores que para la semana 20), manejan poblaciones positivas pa-

Tabla 5 Resultados en la predicción de preeclampsia (PREC) en población no seleccionada

Autor	EG	Parámetro	SEN	ESP	VPP	VPN
Bower et al ²⁴	18-22	IR \geq P-95 <i>Notch</i>	82%	86%	11%	99%
North et al ²⁰	19-24	IR \geq 0,56 Ut. plac.	27%	89%	8%	97%
Harrington et al ¹³	24	IR \geq P-95 <i>Notch</i>	77,3%	93,9%	30,9%	99,1%
Frusca et al ³¹	24	IR \geq 0,58 <i>Notch</i>	50%	92%	11%	99%
Kurdi et al ²²	19-21	IR \geq P-95 <i>Notch</i>	71,4%	78,2%	6,9%	99,2%
Irion et al ¹⁹	18	IR \geq 0,58 Ut. plac.	34%	90%	9%	-
Aquilina et al ²³	20	IR \geq 0,55 <i>Notch</i>	88%	83%	28%	-
Albaiges et al ¹⁵	23	IP \geq 1,45	35,3%	96%	25,8%	97,5%
Papageorghiou et al ²⁵	23	IP \geq 1,45	23,9%	95,1%	4,2%	99,3%
Este artículo	20	IR \geq 0,59	72,7%	73,7%	8,98%	98,6%

EG: edad gestacional en semanas; SEN: sensibilidad; ESP: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; Ut. plac.: uterina placentaria; IR: índice de resistencia; IP: índice de pulsatilidad.

ra el cribado del 5,15%, con sensibilidad de 35 y 23,9%.

Resulta evidente que a medida que elevamos el nivel de corte, disminuye la población positiva para el cribado, pero también es menor la sensibilidad para la captación de gestantes en mayor riesgo de desarrollar PREC. Cada institución debe definir el nivel de atención que considere adecuado en función de la cantidad y calidad de recursos que esté dispuesta a asignar a la población seleccionada como de mayor riesgo. No debemos olvidar que una prueba de cribado sólo es útil si contamos con medidas preventivas o terapéuticas para actuar sobre la enfermedad objeto de cribado.

La posibilidad de introducir medidas farmacológicas en las gestantes de mayor riesgo es muy controvertida. Se han propuesto muchos fármacos como agentes profilácticos: suplementos de calcio, aspirina a dosis bajas, diuréticos, aceites de pescado, donantes de óxido nítrico (nitroglicerina y derivados), antioxidantes (vitamina C y E), etc. El más promisorio ha sido la aspirina, pero en el momento actual no parece haber encontrado un lugar definitivo, y parece oportuno disponer de más estudios antes de incluirla como de uso rutinario para las gestaciones de riesgo. Los estudios multicéntricos CLASP²⁹ en 1994, de Caritis et al³⁰ en 1998 y del Grupo Francés para el Estudio Doppler¹⁰ en 2001 no demuestran que las pacientes tratadas con aspirina tengan mejores resultados perinatales.

Parece pues, adecuado en el momento actual la

abstención de tratamiento en el grupo seleccionado y manejar a estas gestantes con una mayor cantidad y calidad de cuidados prenatales. Ésta es la línea propuesta por el grupo de Papageorghiou et al²⁵: “las mujeres positivas para el cribado pueden beneficiarse de un incremento de la vigilancia y una intervención oportuna puede mejorar el pronóstico”.

Desde esta perspectiva, la actuación en los cribados positivos podría incluir: *a)* controles a cargo del médico especialista; *b)* adecuada información por matrona o personal de enfermería y adiestramiento para el reconocimiento precoz de posibles problemas; *c)* atención especial al crecimiento fetal clínico e introducción de, al menos, una ecografía complementaria; *d)* aumentar el número de controles ambulatorios de presión arterial, y *e)* planificar el control de la gestación y el parto en centros adecuados, etc.

No debemos olvidar los altos valores predictivos negativos, próximos al 100%, que también nos están seleccionando una población gestante (la mayoría) de bajo riesgo de complicaciones y que también podría recibir atención prenatal en niveles más elementales.

El mejor rendimiento del Doppler de arterias uterinas es para la selección de gestantes en mayor riesgo de desarrollar PREC, pero también es útil como marcador de crecimiento intrauterino retardado y de parto pretérmino, por lo que el cribado alcanzaría a todas las patologías graves y clásicas de la gestación. Esto debe tenerse presente y cada centro, en función de sus recursos, debe determinar qué tasa de

BIBLIOGRAFÍA

cribados positivos puede razonablemente asumir para mantener una alta calidad asistencial.

1. Kong T, 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 infant. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:1049-59.
2. Campbell S, Díaz-Recasens J, Griffin D R, Cohen-Overbeek TE, Pearce JM, Willson K, et al. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood inflow. *Lancet* 1983;1:675-77.
3. Pinenborg R, Bland JM, Robertson WB, Brosens I. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta* 1983;4: 397-414.
4. 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.
5. 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.
6. Campbell S, Pearce JM, Hackett G, Cohen-Overbeek T, Hernández C. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol* 1986;68:649-53.
7. Steel SA, Pearce JM, McParland P, Chamberlain GVP. Early Doppler ultrasound screening on prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet* 1990;335:1548-51.
8. Newnham JP, Patterson LL, James IR, Diepeveen DA, Reid SE. An evaluation of the efficacy of doppler flow velocity waveforms analysis as a screening test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:403-10.
9. 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.
10. Goffinet F, Aboulker D, Paris-Llado J, Bucourt M, Uzan M, Papiernik E, et al. Screening with a uterine doppler in low risk pregnant women followed by low dose aspirin in women with abnormal results: a multicenter randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:510-8.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
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. 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.
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. 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. 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.
19. Irion O, Massé J, Forest JC, Moutquin JM. Prediction of pre-eclampsia, low birthweight for gestation and prematurity by uterine artery blood flow velocity waveforms analysis in low risk nulliparous women. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:422-9.
20. North RA, Ferrier C, Long D, Townend K, Kincaid-Smith P. Uterine artery doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. *Obstet Gynecol* 1994;3:378-86.
21. 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.
22. 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.
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. 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.
25. 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

90

- of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:441-9.
26. Chien P, Arnott N, Gordon A, Owen P, Khan K. How useful is uterine artery doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *B J Obstet Gynaecol* 2000;107:196-208.
27. 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.
28. 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.
29. CLASP (Collaborative Low dose Aspirin Study in Pregnancy). A randomized trial of low dose aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994;343:619-29.
30. Caritis S, Sibai B, Hauth J, Marshall D, Lindheimer M, Klebanoff M, et al. Low dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *N Engl J Med* 1998;338:701-5
31. Frusca T, Soregaroli M, Valcamonico A, Guandalini F, Danti L. Doppler velocimetry of the uterine arteries in nulliparous women. *Early Human Development* 1997;48:177-85.