



Doppler de arterias uterinas en la predicción de resultados perinatales adversos (Revisión)

María Alejandra Sierralta Macías ¹ .

Nasser Baabel Zambrano ² .

Alfi Contreras Benítez ³ .

Gustavo Valbuena Vera ⁴ .

Laurenis Labarca ⁵ .

Mariem E Fernández Correa ⁶ .

Jeannet Moquillaza ⁷ .

José Ramón Urdaneta Machado ⁸ .

¹Esp. en Radiología, 2. Cursante doctorado en ciencias médicas. Facultad de medicina, LUZ

²Dr. en Ciencias Médicas, Profesor departamento de Obstetricia y Ginecología. Escuela de medicina. Facultad de medicina. Luz

³Médico Especialista, Cursante doctorado en ciencias médicas Profesor catedra de anatomía humana. Facultad de odontología. Luz

⁴Dr. en Ciencias Médicas, Profesor departamento de Obstetricia y Ginecología. Escuela de medicina. Facultad de medicina. Luz.

⁵Esp. en Obstetricia y Ginecología, Cursante doctorado en ciencias médicas. Facultad de medicina, LUZ.

⁶Esp. en Obstetricia y Ginecología, Cursante doctorado en ciencias médicas. Facultad de medicina, LUZ

⁷Esp. en Radiología, Cursante doctorado en ciencias médicas. Facultad de medicina, LUZ.

⁸Dr. En Ciencias Médicas, 1. Profesor catedra de anatomía escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. Luz doctorjrum@hotmail.com

RESUMEN

Patologías como la preeclampsia, el parto pretérmino, la restricción del crecimiento intrauterino e inclusive el óbito fetal, continúan siendo las principales causales tanto de morbi-mortalidad materna como perinatal. El doppler de la arteria uterina tiene potencial para la detección de tales complicaciones, pues son producidos por una alteración en la placentación que ocasiona alteraciones en la representación flujométrica en las arterias uterinas sugestivas de una resistencia aumentada; por tanto, permitiría la identificación precoz de aquellas gestantes en riesgos de desarrollar estas complicaciones.

PALABRAS CLAVE: Doppler de arterias uterinas, Óbito fetal, Preeclampsia, Parto pretérmino, Restricción del crecimiento intrauterino

UTERINE ARTERY DOPPLER IN THE PREDICTION OF ADVERSE PERINATAL RESULTS

SUMMARY

Pathologies such as preeclampsia, preterm delivery, intrauterine growth restriction or stillbirth, remain major causes of morbidity and mortality both maternal and perinatal. The Doppler of the uterine artery has potential for the detection of such complications, because they are produced by abnormal placentation which causes changes in the flow measurement representation suggestive of uterine arteries increased resistance, therefore, allowing the identification of early risks.

KEY WORDS: Uterine artery Doppler, Stillbirth, Preeclampsia, Preterm delivery, Intrauterine Growth Restriction.

DOPPLER DE ARTERIAS UTERINAS EN LA PREDICCIÓN DE RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS (REVISIÓN)

INTRODUCCIÓN

Si bien el embarazo es considerado una condición fisiológica de la mujer, este expone tanto a la madre como al producto al riesgo de presentar diversas patologías que pudiesen inclusive condicionar su sobrevivencia. Patologías como la preeclampsia (PE), el parto pretérmino (PP) o la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), e inclusive el óbito fetal, las cuales se producen como consecuencia de un defecto en la placentación normal, son responsables de una gran cantidad de muertes maternas y perinatales alrededor del mundo; influenciada en gran parte al tanto desconocimiento preciso de su patogénesis como a la gran cantidad de factores de la diversidad de factores de riesgo predisponentes, los cuales en muchas oportunidades pueden ser prevenidos. Este desconocimiento de la etiopatogenia de algunas

de estas complicaciones obstétricas, influye en que no existan medidas profilácticas efectivas de prevención primaria, hasta el momento; asimismo, la carencia de predicción del riesgo o identificación de la enfermedad subclínica hacen difícil su profilaxis ^(1,2).

De acuerdo con Cafici⁽³⁾, el efecto Doppler, denominado así por su descubridor Christian Andreas Doppler en 1842, consiste en el cambio de frecuencia que ocurre en la onda transmitida cuando existe un cambio relativo de posición entre la fuente de emisión del sonido y el receptor. La variación de frecuencia que se produce se conoce como cambio de frecuencia Doppler o viraje de frecuencia Doppler. Una de las aplicaciones más importantes del Doppler en obstetricia consiste en la determinación de los diferentes índices de resistencia de un vaso determinado con el propósito de establecer la resistencia del lecho distal al mismo.

Las técnicas Doppler se han usado en obstetricia desde 1977, cuando Fitzgerald y Drumm midieron el flujo de la arteria umbilical⁽⁴⁾; es así como desde la década del 80, éstas han permitido entender de manera más precisa la hemodinamia feto-placentaria y sus variantes fisiológicas⁽⁵⁾. La información obtenida permite actuar al experto en medicina materno fetal de una manera más inteligente, al integrar los parámetros derivados de la clínica con los imagenológicos y flujométricos, que integrados permiten ser más asertivos en el diagnóstico y en la elección de conductas que permitan la preservación de los intereses del feto y del neonato ⁽⁶⁾.

La ecografía Doppler es una herramienta diagnóstica que ha revolucionado la perinatología, permitiendo disminuir de manera importante los procedimientos invasivos en el feto, así como unidad feto-placentaria; puesto que permite evaluar la circulación uterina y fetal. Las aplicaciones de estudio ecográfico Doppler son: (a) tamizaje de aneuploidías, (b) tamizaje para insuficiencia placentaria, (c) diagnóstico de la restricción del crecimiento fetal intrauterino, (d) predicción de trastornos hipertensivos durante el embarazo y (e) diagnóstico de la anemia fetal ^(4,7).

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura con las palabras clave: uterine artery Doppler, pregnancy, Stillbirth, Preeclampsia, Preterm delivery, Intrauterine Growth Restriction, en la base de datos Med line-PubMed, Scielo, Bireme y Lilacs, con los siguientes límites: clinical trial, review, meta-analysis, systematic reviews, humans, female. Se revisaron en total 70 artículos, incluyendo publicaciones con enfoque general sobre las bases físicas del ultrasonido Doppler, utilidad del Doppler en Obstetricia, y poder predictivo del Doppler para la predicción de complicaciones durante el embarazo; así como publicaciones realizadas en Latinoamérica, e información reportada a nivel nacional. Finalmente se presentan la información obtenida a través de esta revisión sistemática de la literatura.

DOPPLER DE ARTERIAS UTERINAS

El Doppler de la arteria uterina (DOA) tiene potencial para la detección de las complicaciones producto de la alteración en la placentación, tales como la PE, RCIU o PP (8). Esta técnica fue descrita desde 1983 y ha sido propuesta como una prueba útil en la predicción del riesgo de resultados perinatales adversos; el principio fisiopatológico de su uso se basa en la representación flujométrica en las arterias uterinas de una resistencia aumentada, dada por una invasión trofoblástica defectuosa y el fallo en la conversión de las arteriolas uterinas de alta resistencia a canales venosos de baja resistencia (9).

Las variaciones en la resistencia de las arterias maternas, y en especial las miométriales, durante el embarazo demuestran ser importantes para la función placentaria normal, debido a que las arterias espirales se transforman en vasos de conducción por la invasión trofoblástica durante la placentación⁽¹⁰⁾. En los últimos años, se ha demostrado que un patrón anormal en las ondas de flujo DOA durante el primer y segundo trimestre del embarazo está relacionado con un mayor riesgo de presentar un resultado perinatal adverso⁽¹¹⁾; resultados de meta-análisis demuestran que se puede lograr una disminución significativa en la mortalidad materna y perinatal utilizando la ecografía Doppler en comparación con el uso rutinario de lacardiotocografía fetal y la biometría por ultrasonido⁽¹²⁾.

Según Victoria (5), la arteria uterina es un ente dinámico durante todo el embarazo. Este vaso en estadios iniciales de la gestación presenta un patrón de bajo flujo y alta resistencia, asociado a presencia de incisura prediastólica en la valoración Doppler. Alrededor de la octava a novena semana de gestación se da la primera ola de invasión trofoblástica que genera cambios iniciales en la vasculatura placentaria; posteriormente, alrededor de la semana 15-16 de embarazo se da la segunda ola de invasión, la cual genera una pérdida de la capa muscular vascular de las arterias espirales llevando a un cambio profundo en los patrones de flujo de la arteria uterina, convirtiéndola en un vaso de baja resistencia, altos volúmenes diastólicos (aumento de hasta 10 veces sobre el flujo basal) y además con pérdida de la incisura.

Así pues, la forma de onda de velocidad de flujo de las arterias uterinas varía entonces según el momento del embarazo en que se considere. En el primer trimestre de la gestación las arterias uterinas se caracteriza por la presencia de este notch o incisura protodiastólica y valores elevados en los diferentes índices de resistencia; morfología es similar a la que presenta la arteria uterina de una paciente en edad fértil no embarazada. Mientras que a partir del segundo trimestre muestra una progresiva desaparición del notch protodiastólico, aumento del flujo de fin de diástole y disminución de los índices de resistencia⁽³⁾.

La invasión trofoblástica normal hacia las arterias espirales produce a nivel uteroplacentario un sistema de alta perfusión y baja resistencia, la ecografía Doppler de las arterias uterinas "evalúa" el éxito de esa invasión. La persistencia de la muesca diastólica después de la semana 24 implica la existencia de un flujo placentario anormal, que puede ser consecuencia de una insuficiente migración trofoblástica; es precisamente este evento la posible causa de la isquemia uteroplacentaria y de la activación endotelial (13).

La técnica puede ser por vía transvaginal (TV) o abdominal, siendo más frecuente durante el primer trimestre la vía abdominal, aprovechando el tamizaje para aneuploidías que se realiza entre las 11 y 14 semanas de gestación; mientras que en el segundo trimestre suele utilizarse la técnica por vía TV aprovechando el tamizaje para parto prematuro entre las 20 y 24 semanas o utilizando la vía abdominal durante el tamizaje de malformaciones en el mismo período del embarazo ⁽¹⁴⁾.

Desde el punto de vista anatómico, la arteria uterina es rama de la arteria hipogástrica (ilíaca interna) y cruza la arteria ilíaca externa, por tanto una de forma de buscarla, consiste en la colocación del transductor en la fosa ilíaca materna por dentro de la espina ilíaca anterosuperior; allí se visualiza la arteria ilíaca externa, luego se activa el Doppler color y aparecerá la arteria uterina cruzando a la ilíaca, siendo el punto exacto para ubicar el Doppler "gate" es justo antes del entrecruzamiento vascular⁽⁵⁾. Cuando se utiliza un transductor vaginal, generalmente de 7 Mhz, se debe obtener un corte sagital del cérvix, el cual debe desplazarse lateralmente hacia el plexo vascular paracervical y luego con el Doppler color se identifica la arteria uterina a nivel de la unión cérvico-corporal, posterior a verificar un ángulo menor de 30 grados y obtener tres ondas similares, se procede a realizar la medición de las ondas Doppler.

Tanto el Doppler de onda continua como el de onda pulsada se han usado para evaluar la circulación uteroplacentaria⁽³⁾. A través de la medición de las velocidades de la sangre durante la sístole y la diástole se han propuesto varios índices: resistencia (IR), pulsatilidad (IP) y relación sístole/diástole (S/D); generalmente el valor de estos parámetros es directamente proporcional a la resistencia inmediata al vaso evaluado⁽¹³⁾. De acuerdo con Sáez y Carvajal ⁽⁹⁾, esta prueba permite además consignar la presencia de "notch" o muesca o escotadura protodiastólica; adicionalmente también permite valorar el índice de la incisura; aunque de poco uso en la actualidad⁽⁵⁾.

Los puntos de corte para la normalidad son los siguientes: S/D con valor menor de 2,4, IR menor de 0,56 e IP menor de 1,45; esto se explica porque a medida que aumentan los flujos, las resistencias caen. Hasta hace poco tiempo se daba mayor valor al IP obtenido de la arteria correspondiente al lado placentario, sin embargo, en la actualidad se toma un promedio de los resultados de ambas arterias y ese es el reportado ⁽⁵⁾.

La ultrasonografía Doppler de las arterias uterinas, se define como anormal según los criterios propuestos por Bower y Col. ⁽¹⁵⁾; presencia de notch bilateral y/o si el índice de pulsatilidad está sobre el percentil 95, para la edad gestacional. Al respecto, López y Col.⁽¹⁶⁾ señalan que además de estos criterios, una diferencia significativa entre la arteria uterina derecha e izquierda son datos que se asocian fuertemente con hipertensión inducida por el embarazo, RCIU y pronóstico perinatal adverso. A su vez, Sáez y Carvajal ⁽⁹⁾ establecen para el IP promedio entre ambas arterias uterinas como punto de corte de normalidad/anormalidad (valor p95), 2,43 en el primer trimestre y 1,54 en el segundo trimestre; sin embargo, para otros autores ⁽¹⁷⁾ el IP promedio sobre el percentil 95 en el primer trimestre de la gestación corresponde a 2.35.

Altas resistencias en las arterias uterinas en 22-24 semanas pueden reflejar el hecho de que la

adaptación vasculatura uterina, por lo tanto la identificación de una población en situación de riesgo de PE temprana o grave, la RCIU grave y PP (18). Asimismo, en poblaciones de bajo riesgo, al compararse con el tamizaje con marcadores en suero materno, ha demostrado ser un método eficaz para la predicción de éstas y otras complicaciones durante el embarazo, mostrando tasas de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del 75,0%, 63,6%, 57,1% y 87,5%, para PE, PP, recién nacidos pequeños para su edad gestacional, tinción meconial del líquido amniótico y centralización fetal ⁽¹⁹⁾.

De igual manera, Afrakhteh y Col. estudiaron los cambios en el DOA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo en 205 pacientes iraníes, demostrando que parece que el DOA puede ser una valiosa herramienta para la predicción de una serie de resultados adversos como la PE, óbito fetal, RCIU, desprendimiento de la placenta y PP; pues encontraron que las mediciones tanto del IP como del IR fueron significativamente mayores en los pacientes que presentaron éstos resultados adversos que en las mujeres con embarazos normales, logrando conseguir la combinación de IP e IR por encima del percentil 95 y la presencia de la muesca bilateral en segundo trimestre conseguir una tasa de sensibilidad del 36,1% y especificidad del 97% ⁽²⁰⁾.

Sin embargo, recientemente, se ha sugerido que los estudios Doppler de la arteria uterina deben realizarse de forma temprana en el embarazo como prueba de tamizaje para establecer el riesgo de padecer algunas enfermedades o para predecir con alto grado de certeza el desarrollo de un embarazo sin estas complicaciones; de ninguna manera no evalúa la salud fetal ni determina el establecimiento de conductas obstétricas⁽³⁾.

PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA

La pre eclampsia (PE) es un trastorno multifactorial que provoca disfunción endotelial, lo que conduce a alteraciones vasculares sistémicas en la madre, que se manifiestan con hipertensión y proteinuria, que suele presentarse en embarazos de más de 20 semanas ⁽²¹⁻²³⁾. La PE representa un síndrome multisistémico exclusivo del embarazo en el ser humano y es la principal causa a nivel mundial de morbilidad tanto materna como perinatal ⁽²⁴⁾; la cual se asocia con un mayor riesgo de parto prematuro iatrogénico, restricción del crecimiento intrauterino, enfermedades cardiovasculares en el futuro en las madres y hipertensión arterial en la infancia en la descendencia ^(25,26). Su incidencia es aproximadamente del cinco al diez por ciento de todos los embarazos, comunicándose que de un 6 a 7% de las primíparas desarrollarán PE ⁽²⁷⁾.

La PE es una enfermedad que se asocia a defectos de la invasión trofoblástica en los vasos uterinos y que se manifiesta, frecuentemente, como un Doppler de las arterias uterina alterado⁽⁹⁾. Entre las anomalías más tempranas que se presentan en las pacientes con PE, se encuentra la falla de la segunda onda de invasión del trofoblasto hacia las arterias espirales del útero; como resultado de este defecto de la placenta, existe una falla en las adaptaciones cardiovasculares (aumento del volumen plasmático y disminución en la resistencia vascular

sistémica) características de un embarazo normal (28, 29).

A pesar de que se conocen algunos factores de riesgo que predisponen a presentarla, aún sigue siendo un cuadro potencialmente imprevisible y no existe una prueba clínicamente útil para predecir el desarrollo de preeclampsia. Sin embargo, identificar las mujeres vulnerables a desarrollar esta patología, debe ser un propósito fundamental debido a la necesidad de realizar prevención primaria en las embarazadas (30). Se han descrito numerosos métodos de tamizaje, entre los que destacan los factores epidemiológicos, el Doppler de arterias uterinas durante el primer y segundo trimestre; así como diversos marcadores séricos. La arteria uterina es el vaso más estudiado en la evaluación Doppler en PE, puesto que representa la condición vascular materna, a través del índice de pulsatilidad, índice de resistencia y la presencia de muesca diastólica temprana (31).

Esta prueba puede ser una herramienta útil para seleccionar a las mujeres que se beneficiarían de una vigilancia más estrecha durante el control prenatal. Acuña y Col.(32), evaluaron 109 pacientes con edad gestacional de 22 a 25 semanas, encontrándose 43 casos de gestantes con alteración del Doppler, de las cuales 13% (n=15) se complicaron con PE, estando el IR alterado con mayor frecuencia en estos casos. Por su parte, Reyna y Col.(10) establecieron que las mediciones tanto del índice de pulsatilidad, índice de resistencia como la relación de flujo sístole/diástole de las arterias uterinas mostraban valores significativamente más altos en preeclámpsicas leves y graves que en normotensas sanas ($p < 0,05$); teniendo una correlación positiva y significativa con las concentraciones de Interleucina 6, otro predictor de preeclampsia.

Asimismo, Peñaloza y Col. (7) reportaron que en la mayor parte de las pacientes con incisura protodiastólica en el estudio ecográfico Doppler se estableció el diagnóstico de Preeclampsia (96,55 %), con alta sensibilidad (87,5%) y especificidad (93,75%). A su vez, Espinoza y Col.(33) determinaron que la presencia de una incisura bilateral en las arterias uterinas era una variable explicativa e independiente tanto para el desarrollo de PE (OR [IC95%]: 2,1 [1,28-3,36]), PE de inicio temprano (OR [IC95%]: 4,47 [1,50-13,35]), como hipertensión gestacional (OR [IC95%]:1.50; [1,02-2,26]).

Del mismo modo, en un estudio realizado en la India se determinó que la persistencia de la incisura o notch en la onda del DOA era mejor predictor de hipertensión inducida por el embarazo que el "roll over test", obteniéndose una mayor especificidad (98,53% vs. 76,47%) y valor predictivo positivo (83,33% vs. 54,29%); inclusive cuando se combinaban ambas pruebas (34). De igual manera, un estudio venezolano pudo determinar que el DOA era útil en la predicción de la preeclampsia, presentando la incisura bilateral tasas de sensibilidad y especificidad para predecir preeclampsia fue de 62,5% y 85,7%; mientras que para el índice sístole/diástole fue de 37,5% y 87,5% respectivamente (35).

Por su parte, un estudio realizado en 179 embarazadas de la India determinó que el DOA realizado a las 24 semanas de gestación es un método confiable para la predicción de la PE, mostrando el estudio anormal una sensibilidad y especificidad para la predicción de la preeclampsia de 73,33 y 86,48% en los de alto riesgo y el 57,14 y 95,83% en el grupo de bajo

riesgo, respectivamente; teniendo la gestantes de alto riesgo un riesgo 3,7 veces mayor para desarrollar PE (36). Sin embargo, los datos obtenidos en un estudio norteamericano multicéntrico demuestran poca sensibilidad de las mediciones del DOA en el segundo trimestre para la predicción de la PE en población de gestantes de bajo riesgo nulíparas (37).

En gestantes con hipertensión arterial crónica la sensibilidad de la muesca diastólica para la aparición de preeclampsia fue del 64 % y el VPN del 94,1 %; mientras que para un IP anormal los valores fueron de 71,0 % y 95,0 %, respectivamente; mientras que la S/D anormal tuvo una sensibilidad de 58,1 % y un VPN de 90,4 % en la predicción de la preeclampsia. Los VPN elevados indican el valor del Doppler de las arterias uterinas en la predicción de la ausencia de resultados adversos en gestantes con hipertensión arterial crónica (13).

A su vez, en adolescentes embarazadas se ha demostrado que hay un riesgo relativo mayor de preeclampsia o hipertensión gestacional en aquellas gestantes con índice S/D elevado en la semana 24-28, teniendo 25 veces más probabilidad de preeclampsia o algún trastorno hipertensivo del embarazo con un VPN alto (97,3%), lo cual señala que un índice S/D normal tendrá como resultado un embarazo normal en 97% de los casos; permitiendo el uso del DOA como método de tamizaje de trastornos hipertensivos en embarazadas adolescentes (38).

En la actualidad el DOA ha demostrado ser útil en la predicción temprana de la PE, el aumento de resistencia de la arteria uterina en el primer trimestre del embarazo, que se refleja por un alto IP, predice un mayor riesgo para el desarrollo posterior de la preeclampsia (39). El uso exclusivo del IP ha presentado buenos resultados en la predicción de la PE de aparición temprana (antes de las 34 semanas), permitiendo la detección de casi el 95% de todos los casos(40); sin embargo, la sensibilidad para la predicción de la preeclampsia en general es significativamente menor que en las mediciones de ultrasonido en el segundo trimestre; tasas más altas de sensibilidad (70 a 80%) se pueden lograr en el segundo trimestre del embarazo (41).

Al respecto, Cortés (11), reporta índices de pulsatilidad de las arterias uterinas durante el primer trimestre (11-14 semanas) significativamente más altos en las mujeres que posteriormente desarrollaron preeclampsia que en aquellas que no la presentaron (1,9 - 1,45, $p=0,0001$), asociándose de forma significativa un Doppler anormal durante el primer trimestre con el desarrollo de preeclampsia. Asimismo, otros investigadores (17) encontraron que un IP mayor de 2.35, entre las 11 a 14 semanas del embarazo, predice la preeclampsia el $IP > 2.35$ ($p<0.0001$), mostrando el DOA realizado en etapas iniciales de la gestación una Sensibilidad de 66,7%, especificidad de 96.5%, VPP de 80% y VPN de 93.3%.

Por su parte, el índice de resistencia (IR) también se ha utilizado para predecir el desarrollo de PE. Dehghani y Col. (42) encontraron que el IR de la arteria uterina a las 14-16 semanas fue significativamente mayor en 27 mujeres que posteriormente desarrollaron preeclampsia que en 429 embarazo con resultados normales ($IR = 0,7526 \pm 0,039$ vs. $0,6440 \pm 0,059$; $p= 0,001$); determinándose que un IR de la arteria uterina de 0,69 era el valor de corte para predecir la preeclampsia.

PREDICCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO

En la actualidad, el PP es considerado como un síndrome caracterizado por el borramiento y dilatación del cuello uterino, o por aumento de la irritabilidad uterina, entre las 20 y 37 semanas de gestación y a causa de diversos factores que varían según la edad gestacional, como la infección sistemática e intrauterina, la isquemia uteroplacentaria, la excesiva distensión del útero y las respuestas inmunológicas anormales del feto o la madre ⁽⁴³⁾.

El PP aporta en todo el mundo más del 70% de la morbi-mortalidad neonatal, con una incidencia entre 7 % y 12 % en los Estados Unidos de Norteamérica⁽⁴⁴⁾; a pesar del incremento del uso de tocolíticos la incidencia de parto pretérmino (PP) ha permanecido sin cambios, tanto en la mayoría de los países europeos como en los Estados Unidos de Norteamérica ha permanecido alrededor del 8%⁽⁴⁵⁾. En Venezuela se ha observado que la tasa de nacimientos pretérminos ha ido aumentando de forma sostenida en los últimos 10 años, por lo que constituye un importante problema de salud pública de gran impacto en sociedad en general ⁽⁴⁶⁾; con una incidencia de PP del 9%, asociándose con una mortalidad neonatal de 34,31 % ⁽⁴⁷⁾.

Aunque aproximadamente el 12% de los embarazos se complican debido a la amenaza de PP, solo el 80% de éstos no terminan en un PP ⁽⁴⁴⁾; por tanto es importante disponer de métodos que permitan predecir quienes están más propensas a desenacadenar un PP. Para ello se han utilizado marcadores tanto clínicos, bioquímicos como ecográficos.

Al respecto, se encontró en gestantes que presentaron PP se les había determinado índices de resistencias de la arteria uterina que fueron consistentemente mayores a lo largo de varias mediciones entre las 16 y 36 semanas de gestación (HR = 2,26, IC del 95%: 1,65, 3,11), tanto si se trataron de PP espontáneos como inducidos; lo cual sugiere que las alteraciones en la placentación que comprometen el flujo sanguíneo placentario, pueden ser una vía importante en la patogénesis del PP ⁽⁴⁸⁾.

De igual manera, Karsidag⁽⁴⁹⁾ ha podido determinar que gestantes con incisura protodiastólica bilateral y niveles elevados de Alfa-fetoproteína entre las 16 y 20 semanas del embarazo presentaban significativamente más complicaciones durante la gestación, incluyendo el parto pretérmino ($p= 0,0001$). En otra investigación⁽¹⁸⁾ efectuada en mujeres con enfermedades autoinmunes o trombofilias, se encontró que valores altos en la velocimetría Doppler durante la semana 21 del embarazo se asociaban fuertemente con el PP ($p < 0,01$).

Por su parte, Goetzinger y Col.⁽⁵⁰⁾, al estudiar 578 pacientes a las cuales se les realizó DOA y se determinaron niveles séricos tanto de ADAM12 (Desintegrina A y metaloproteasas) como de la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) durante el primer trimestre, encontraron que 6,2% ($n=36$) y 13,5% ($n=78$) presentaron PP antes de las 34 y 37 semanas, respectivamente; identificando el DOA al 62% de las pacientes con nacimientos pretérminos

antes de las 34 y al 50% de las que presentaron un PP antes de las 37 semanas, sin mejorar el poder predictivo al combinar estas pruebas. No obstante, en un estudio de casos y controles realizado en 2011⁽⁵¹⁾ no se demostró ninguna diferencia en los índices Doppler de la arteria uterina en pacientes con parto pretérmino; asimismo, Soares y Col.⁽⁵²⁾ no encontraron ninguna diferencia en la resistencia de la arteria uterina durante el primer trimestre al comparar retrospectivamente las pacientes con partos pretérminos versus a término.

PREDICCIÓN DE LA RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO

La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) es una anomalía del crecimiento y desarrollo fetal que ocurre como consecuencia de una supresión del aporte de nutrientes al mismo, o más infrecuentemente a noxas genéticas, tóxicas e infecciosas⁽⁵³⁾; de acuerdo con Scucces⁽⁵⁴⁾, la definición de esta patología se basa en una biometría fetal por debajo del 10º percentil para la época, en aquellos fetos cuya edad de gestación haya sido debidamente establecida; este 10º percentil del peso para un recién nacido de las poblaciones caucásicas residente en los países occidentales se aproxima a los 2.500 g en el sexo femenino y los 2.700 g en el masculino. Algunos autores han sugerido como criterio definitorio del RCIU el percentil 5, a favor de una estricta clasificación con mayor influencia negativa en la morbi-mortalidad fetal y perinatal ⁽⁵⁵⁾.

La RCIU es una de las complicaciones médicas frecuentes del embarazo, relacionada con una alta tasa de morbi-mortalidad materna y perinatal, por lo que el objetivo fundamental de la evaluación prenatal debe conllevar la identificación de los embarazos con mayor riesgo de morbilidad para lograr un control y resolución obstétrica adecuada ⁽³⁵⁾. Tanto la RCIU como el bajo peso al nacer son unos de los problemas sanitarios más graves, sobre todo en los países en vías de desarrollo ⁽⁵⁶⁾; se cree que el bajo peso en el momento del nacimiento afecta a 1 de cada 14 niños cada año en Estados Unidos, lo que equivale a una incidencia anual aproximada de un 7% ⁽⁵⁷⁾, mientras que en España se encuentra en torno al 5% ⁽⁵⁸⁾ y en Cuba se reporta una incidencia de 59% ⁽⁵⁹⁾. Por su parte, en Venezuela se ha reportado también una prevalencia promedio de 7,32%, equivalente a 1 de cada 14 nacidos vivos; con una mortalidad perinatal de 32,49%, fetal de 19,85% y neonatal de 12,63%⁽⁶⁰⁾; cifra similar a la reportada por la Organización Panamericana de la Salud, que señala una proporción de recién nacidos de bajo peso para América y Latinoamérica 8,1% ⁽⁶¹⁾. Esta variación tan grande en la frecuencia puede explicarse debido a las distintas definiciones utilizadas por los autores para hacer el diagnóstico, a las curvas de crecimiento fetal utilizadas para evaluar cada caso y a las diferencias entre las poblaciones estudiadas ⁽⁶²⁾.

La enfermedad, el crecimiento y el desarrollo normal del feto dependen sobre todo de la adecuada cantidad de oxígeno y nutrientes ofrecidos por medio del flujo sanguíneo a través de la circulación feto-placentaria; por ello, el estudio del flujo de las arterias uterinas en el segundo trimestre de la gestación puede informar acerca de cualquier cambio patológico⁽⁵³⁾. En los últimos años se ha demostrado que un patrón anormal en las ondas de flujo de las arterias uterinas durante el primer y segundo trimestre del embarazo está relacionado con un

mayor riesgo de desarrollar RCIU, mientras que en las mujeres con estudios normales, la probabilidad de presentar estos resultados adversos del embarazo es muy baja⁽¹¹⁾.

Se ha propuesto que debe realizarse el cribado en dos etapas lo cual asume efectuar una evaluación a las 20 semanas y un segundo estudio Doppler a las 24 semanas sólo si el primero fue anormal; este enfoque permite detectar tanto aquellas mujeres con anomalías persistentes y aquellas con una normalización tardía de la prueba, lo cual se ha asociado con un menor peso al nacer y el aumento de las tasas de neonatos pequeños para la edad gestacional. Este tipo de hallazgo sugiere que la reducción de la perfusión útero-placentaria a las 20 semanas o antes puede afectar el desarrollo del feto en una etapa crítica, lo que resulta, posteriormente, en retraso del crecimiento fetal a pesar de la restauración del flujo sanguíneo uterino normal de 24 semanas ⁽⁶³⁾.

Según Acuña y Col.⁽³²⁾, las alteraciones del DOA junto con los factores de riesgo de la población, podrían tener algún tipo de relación con el desenlace de RCIU; estos autores luego de evaluar 109 pacientes con edad gestacional de 22 a 25 semanas, encontraron 43 gestantes con alteración del Doppler, de las cuales 10 (2%) se complicaron con RCIU; encontrándose alterado con mayor frecuencia en el IP. Al respecto, el estudio de Pagani y Col. ⁽⁶⁴⁾ determinó que el aumento del IP en el DOA entre las 19 y 23 semanas de gestación aumentaba a más del doble el riesgo de tener un recién nacido pequeño para su edad gestacional (OR= 2,41 [IC95%= 2,09 - 2,79]; $p < 0.001$); siendo la asociación más fuerte entre el IP y la disminución de los movimientos fetales al término del embarazo en aquellas gestantes que presentaron esta complicación ($p < 0.001$).

En Venezuela, Quintero y Col. ⁽³⁵⁾, determinaron que el DOA era un método útil para la predicción del crecimiento fetal restringido; en este estudio, la incisura bilateral mostró tasas de sensibilidad y especificidad para predecir crecimiento fetal restringido de 92,2% y 93,4%, mientras que para el índice sístole/diástole anormal fue de 94,5% y 98,9% respectivamente. De igual manera, otro estudio realizado en el país, estableció que la presencia de muesca protodiastólica mostraba una adecuada eficacia y valor predictivo para identificar embarazos que pueden desarrollar posteriormente crecimiento fetal restringido, siendo esto expresión de un incremento de la resistencia en la red vascular y como consecuencia una reducción de la velocidad del flujo diastólico ⁽⁵³⁾.

La presencia de índices de alta impedancia y de una incisura bilateral de las arterias uterinas entre las 24 y 26 semanas de embarazo parecen ser buenos predictores de complicaciones del embarazo y perinatales. Una evaluación DOA alterada mostró 83,3% y 83,3% de sensibilidad; 69,7% y 69,7% especificidad; 33,3% y 50,0% valor predictivo positivo; 95,8% y 92,0% valor predictivo negativo para la detección de preeclampsia o PEG y de cualquier complicación del embarazo, respectivamente; mientras que la presencia de incisura bilateral mostró 100% y 90% de sensibilidad; 60,2 y 62,5% de especificidad; 29,4 y 42,9% de valor predictivo positivo; 100% y 95,2% de valor predictivo negativo para la detección de la preeclampsia o PEG y de cualquier complicación del embarazo, respectivamente ⁽⁶⁵⁾.

Peñaloza y Col.⁽⁷⁾ en 96 pacientes con factores de riesgo para desarrollar RCIU, pudieron

evidenciar que 81,48 % de las pacientes con notch en las arterias uterinas se estableció el diagnóstico de RCIU, con una sensibilidad de 88,89% y especificidad de 76,19 %. De igual manera, en gestantes con hipertensión arterial crónica la sensibilidad de la muesca diastólica para la aparición de RCIU fue del 78,6 % y el VPN del 98,4 %; mientras que un IP anormal, tuvo una sensibilidad del 85,7 % y un VPN de 98,9 % para la predicción de la aparición de RCIU. La S/D anormal tuvo una sensibilidad de 64,3 % y un VPN de 96,3% en la predicción de RCIU. Los VPN elevados indican el valor del Doppler de las arterias uterinas en la predicción de la ausencia de resultados adversos en gestantes con hipertensión arterial crónica ⁽¹³⁾. Por su parte, en otro estudio⁽¹⁶⁾ en pacientes con lupus eritematoso sistémico la flujometría Doppler ha sido reconocida como predictora de RCIU, puesto que existe una alta asociación entre el índice de pulsatilidad anormal y la RCIU; mostrando significativamente ($p= 0,001$) altas tasas de sensibilidad especificidad valor predictivo positivo y negativo (100%, 91%, 83% y 100%; respectivamente).

Asimismo, se ha propuesto la utilidad de este método para la predicción temprana de esta complicación gestacional. Al respecto, se ha reportado encontró que el IR de la arteria uterina a las 14-16 semanas fue significativamente más alto en 36 mujeres que desarrollaron RCIU en comparación con 420 mujeres con embarazos normales ($IR = 0,7244 \pm 0,04730$ vs. $0,6505 \pm 0,06043$; $p \leq 0,001$), por lo que propone que un IR de la arteria uterina de 0,70 es un adecuado valor de corte para la predicción del RCIU ⁽⁴¹⁾.

PREDICCIÓN DEL ÓBITO FETAL

A pesar de las mejoras significativas en la atención prenatal, durante la última década la tasa de muerte fetal se ha mantenido estática en aproximadamente 5 por cada 1.000 nacidos vivos⁽⁶⁶⁾. Aunque se han identificado algunos factores de riesgo como la paridad, tabaquismo, origen racial, embarazo prolongado, o haber presentando alguna complicación en embarazos previos; muchas muertes fetales ocurren sin ninguna razón discernible, y por lo tanto se clasifican como inexplicable, que se malinterpreta con frecuencia para atribuir a estos mortinatos también son inevitables⁽⁶⁷⁾.

En el estudio de Pagani y Col.⁽⁶⁴⁾ se encontró que el aumento del IP en el DOA entre las 19 y 23 semanas de gestación aumentaba significativamente el doble el riesgo de presentar un óbito fetal posterior a las 36 semanas del embarazo ($OR= 1,55$ [$IC95\%= 1,21 - 1,98$]; $p < 0,001$); siendo más fuerte la asociación entre el IP aumentado y la disminución de los movimientos fetales al término del embarazo en aquellas gestantes que tuvieron dicha complicación ($p < 0,001$). De igual manera, en el estudio efectuado por Singh y Col.⁽⁶⁷⁾ con más de quince mil participantes, se encontró que la elevación durante el segundo trimestre de los índices del DOA, se encontraba fuertemente asociado con la muerte fetal, incluso mucho más que los factores de riesgo convencionales, encontrándose que las embarazadas con índices por encima del percentil 90 tenían un riesgo de muerte fetal siete veces superior (39,41 por 1.000) que aquellas con índices menores o iguales al percentil 90 (5,36 por 1.000); aunque mostró

una baja sensibilidad, presentó un VPN elevado (95,73%) lo cual permite utilizarlo como método de pesquisa.

Por su parte, Lacovella y Col.⁽⁶⁸⁾, midieron el IR de la arteria uterina durante el término del primer trimestre gestacional, determinando que su elevación por encima del percentil 90 era un factor de riesgo para óbito fetal después de las 34 semanas de gestación OR= 2,61; IC95%= 1,13 - 6,03); asociación que superaba a aquellos factores de riesgo convencionales como la edad materna, paridad e IMC, lo que implica que estos factores se traducen en un aumento del riesgo de muerte fetal, causando disfunción placentaria.

Sin embargo, aunque en la investigación realizada por Poon y Col.⁽⁶⁹⁾, la medición del IP durante el segundo trimestre fue significativamente más alta en los embarazos que se complicaron con óbito fetal que en los que terminaron con un nacido vivo, su medición no resultó útil cuando esta complicación no se presentaba asociada a PE, desprendimiento placentario o bajo peso para la edad gestacional. Este hallazgo coincide con el resultado presentado en el trabajo de Smith y Col.⁽⁷⁰⁾, quienes encontraron un mayor riesgo de óbito fetal, debido a éstas causas placentarias, en las gestantes con un IP mayor al percentil 90 (HR ajustado= 5,5; IC95%= 2,8 - 10,6) y aquellas con muesca bilateral (HR ajustado= 3,9; IC95%= 2,0 - 7,8); convirtiéndolo en un buen predictor de la muerte fetal hasta las 32 semanas de gestación (sensibilidad 58%, especificidad 95%, razón de probabilidad 12,1) pero pobre en la predicción de esta complicación en embarazos a término (sensibilidad 7%, especificidad 95%, razón de probabilidad 1,3).

Consideraciones finales

Como puede verse el DOA constituye un método diagnóstico no invasivo el cual permite predecir el desarrollo de complicaciones gravídicas que repercuten notoriamente en la salud del binomio materno-fetal, aumentando los indicadores de morbimortalidad materna y perinatal. De manera que el DOA representa un método relativamente sencillo y económico con el cual se podría identificar oportunamente a las pacientes con riesgo de desencadenar tales entidades, con lo cual se facilitaría la selección de aquellas gestantes que ameriten una vigilancia materno-fetal más estricta, la realización de otros métodos más precisos o la implementación de terapéuticas que permitan ejercer una prevención primaria durante la gestación.

Por tanto, debería recomendarse la realización rutinaria del DOA como método de pesquisa, sobre todo en los países en desarrollo, debido a la alta prevalencia de la mortalidad y la morbilidad por complicaciones de la alteración de la placentación. Así pues, esta técnica diagnóstica constituye una herramienta imprescindible a aplicar y estudiar con mayor profundidad, sobre todo en países como Venezuela donde las estadísticas en salud sexual y reproductiva son alarmantes, de modo de poder disponer de herramientas de bajo costo que puedan perfectamente ser reproducibles en los centros públicos de salud materna a fin de contribuir a la solución de estos importantes problemas de salud pública como lo son la PE, el PP y la RCIU.

REFERENCIAS

1. Jain S, Sharma P, Kulshreshtha S, Mohan G, Singh S. The role of calcium, magnesium, and Zn in pre-eclampsia. *Biol Trace Elem Res*. 2010; 133 (2): 162 – 170.
2. Farfán JH. Predicción de preeclampsia y valoración fetal durante el embarazo. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2006; 52 (4): 229 – 236.
3. Cafici, Daniel. Doppler en Obstetricia. En *Rev Chil de Ultrasonog*. 2009; 12 (1): 4 – 17.
4. Peña H, Camacho M, Escobedo F. Velocimetría Doppler de las arterias uterinas en el embarazo. *Rev Esp Med Quir*. 2008; 13 (4): 177 – 180.
5. Victoria P. Valoración por ultrasonografía Doppler en medicina materno-fetal. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2006; 57 (3): 190 – 200.
6. Sosa-Olavarria A. Avances en el Doppler en obstetricia. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2009; 55:163-166
7. Peñaloza JJ, Molina JC, García A, Torrico W, Ardaya P. Ecografía Doppler como factor de predicción de preeclampsia y restricción del crecimiento fetal. *Rev. méd. (Cochabamba)*. 2008; 19 (29): 17 - 23.
8. Oloyede OA, Iketubosin F. Uterine artery Doppler study in second trimester of pregnancy. *Pan African Medical Journal*. 2013; 15:87. [Periódico en línea] Disponible en: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/15/87/full/>. Fecha de recuperación: 217 de diciembre de 2013.
9. Sáez N, Carvajal J. Tamizaje y prevención de preeclampsia guiado por Doppler de arterias uterinas: revisión sistemática de la literatura. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2012; 77 (3): 235 – 242.
10. Reyna E, Mejia J, Santos J, Torres D, Navarro Y, Aragón J, Reyna N. Interleucina 6 plasmática y velocimetría doppler de las arterias uterinas en preeclámpsicas y embarazadas normotensas sanas. *Diagn Prenat* 2013. [Artículo en prensa]. Disponible en: [http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S2173-4127\(13\)00033-4.pdf](http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S2173-4127(13)00033-4.pdf) Fecha de consulta: 5 de julio de 2013.
11. Cortés H. Doppler de arterias uterinas en el primer trimestre del embarazo para la detección de los trastornos hipertensivos asociados con el embarazo: estudio de cohorte. Bogotá (Colombia) 2007-2008. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2009; 60 (4): 328 – 333.
12. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte G. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 1. CD007529.8.
13. Mohamed M, Nodarse A, Pérez JM, Pouymiró T, Guzmán R, Nápoles M, et al. Valor de la flujometría Doppler de arterias uterinas para la predicción de algunas complicaciones en gestantes con hipertensión arterial crónica. *Rev Cub Obstet Ginecol*. 2007; 33 (2): 1 – 8.
14. Yu CK, Khouri O, Onwudiwe N, Spiliopoulos Y, Nicolaidis KH, Fetal Medicine Foundation

Second-Trimester Screening Group. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31: 310 – 313.

15. Bower S, Schuchter K, Campbell S. Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: prediction of Preeclampsia and intrauterine growth retardation. *BJOG.* 1993; 100: 989 - 994.

16. López JÁ, Martínez DG, Van Der Heyden-Pardo T. Índice de arterias uterinas en pacientes con lupus eritematoso sistémico como predictor de restricción del crecimiento intrauterino. *Ginecol Obstet Mex.* 2011; 79 (3): 137 – 142.

17. Guibovich AA, Fang AR. Ultrasonografía doppler de arterias uterinas entre las 11 a 14 semanas de edad gestacional, como predictor de preeclampsia. *Rev Horiz Med.* 2012; 12 (2): 6 – 11.

18. Capucci R, Pivato E, Carboni S, Mossuto E, Castellino G, Padovan M, et al. The use of uterine artery doppler as a predictive tool for adverse gestational outcomes in pregnant patients with autoimmune and thrombophilic disease. *J Prenat Med* 2011; 5 (2): 54-58

19. Costa FS, Rocha RS, Cunha SP, Reis FC, Berezowski AT, Antunes-Rodrigues J. Doppler and maternal serum screening in the prediction of pregnancy complications. *Radiol Bras.* 2008; 41 (1): 7 – 12.

20. [Afrakhteh M](#), [Moeini A](#), [Taheri MS](#), [Haghighatkhah HR](#), [Fakhri M](#), [Masoom N](#). Uterine Doppler velocimetry of the uterine arteries in the second and third trimesters for the prediction of gestational outcome. [Rev Bras Ginecol Obstet.](#) 2014;36 (1): 35 – 39.

21. Itami ME, Jiménez R, de Haro R. Factores vasculares implicados en la preeclampsia. *Rev Fac Med UNAM.* 2013; 56 (2): 18 – 24.

22. Rodríguez M, Egaña G, Márquez R. Preeclampsia: mediadores moleculares del daño placentario. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2012; 77 (1): 72 - 78

23. Briones CG, Meneses J, Moreno AA, González JI, Díaz MA, Briones JC. Preeclampsia: Una nueva teoría para un viejo problema. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int.* 2008; 22 (2): 99 - 104.

24. Proverbio F, Abad C, Proverbio T, Piñero S, Botana D, Chiarello DI, et al. Preeclampsia, peroxidación lipídica y Ca-ATPasa. *Acta Cien Venez.* 2009; 60 (4): 196 - 201.

25. Macdonald C, Tilling K, Fraser A, Nelson SM, Lawlor DA. Established preeclampsia risk factors are related to patterns of blood pressure change in normal term pregnancy: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *J Hypertens.* 2011; 29 (9): 1703 – 1711.

26. Vera O. Protocolo diagnóstico terapéutico de la preeclampsia grave y eclampsia. *Revista Cuadernos.* 2008; 53 (1): 71 – 75. *Revista - Cuadernos (Perú)* 2008; 53 (1): 71 - 75. [Periódico en línea]. Disponible en: <http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/chc/v53n1/v53n1a14.pdf> Fecha de consulta: 22 de Octubre de 2013.

27. Iribarra C, Almuna R, Aedo S, Porcile A. Testosterona sérica en trastornos hipertensivos del embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2004; 72 (1): 33 – 37.
28. Duarte J, Espinosa RF, Díaz S, Sánchez G, Lee VE, Díaz IA. Preeclampsia y desequilibrio del estado óxido-reducción. Papel de los antioxidantes. *Med Int Mex.* 2008; 24 (6): 407 – 413.
29. Noriega MF, Arias EA, García SM. Hipertensión arterial en el embarazo. *Médica Sur.* 2005; 12 (4): 196 – 202.
30. Reyna E, Briceño C, Torres D. Marcadores bioquímicos para la predicción de la preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2010; 70 (1): 53 – 66.
31. Lopez MA, Martinez V, Cortes R, Ramos RM, Ochoa MA, Garza I, et al. Doppler ultrasound evaluation in preeclampsia. *BMC Research Notes* 2013 6:477. [Periódico en línea]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/6/477> Fecha de consulta: 27 de Diciembre de 2013.
32. Acuña EM, Suárez G, Ciendua G, González S, Forero A. Doppler de arterias uterinas y Preeclampsia. Experiencia en el Hospital de San José. *Repert Med Cir.* 2009; 18 (3): 175- 181.
33. Espinoza J, Kusanovic JP, Bahado-Singh R, Gervasi MT, Romero R, Lee W, et al. Should Bilateral Uterine Artery Notching be used in the Risk Assessment for Preeclampsia, Small-for-Gestational-Age, and Gestational Hypertension? *J Ultrasound Med.* 2010; 29 (7): 1103-1115.
34. Sharma S, Singh S, Gujral U, Oberoi U, Kaur R. Uterine artery notching on color doppler ultrasound and roll over test in prediction of pregnancy induced hypertension. *J Obstet Gynaecol India.* 2011; 61(6): 649 – 651.
35. Quintero J, Villamediana J, Paravisini I, Brito J, Cadena L. Velocimetría Doppler de la arteria uterina como factor de predicción de preeclampsia y crecimiento fetal restringido. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2002; 62 (3): 153 – 159.
36. Bhattacharyya SK, Kundu S, Kabiraj SP. Prediction of Preeclampsia by midtrimester uterine artery doppler velocimetry in high-risk and low-risk women. *J Obstet Gynaecol India.* 2012; 62 (3): 297 – 300.
37. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW, et al. The Utility of Uterine Artery Doppler Velocimetry in Prediction of Preeclampsia in a Low-Risk Population. *Obstet Gynecol.* 2012; 120 (4): 815-822
38. Salcido Ó, Aguirre Ó, Zúñiga I, Bustillos JE, Ramos NP. Aumento del índice S/D en la arteria uterina como predictor de preeclampsia en adolescentes. *Ginecol Obstet Mex* 2014;82 (6): 377-382
39. Odibo AO, Zhong Y, Goetzinger KR, Odibo L, Bick JL, Bower CR, et al. First-trimester Placental Protein 13, PAPP-A ,uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of Preeclampsia. *Placenta.* 2011; 32 (8): 598-602.
40. Brandão AH, Pereira LM, Gonçalves AC, Reis ZS, Leite HV, Cabral AC. Comparative Study of Endothelial Function and Uterine Artery Doppler Velocimetry between Pregnant Women with

or without Preeclampsia Development. J Pregnancy. 2012; 2012:909315. [Periódico en línea] Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/jp/2012/909315/> Fecha de recuperación: 3 de Enero de 2014.

41. Mikat B, Gellhaus A, Wagner N, Birdir C, Kimmig R, Königer A. Early Detection of Maternal Risk for Preeclampsia. ISRN Obstetrics and Gynecology. 2012; 172808. [Periódico en línea]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3407628/pdf/ISRN.OBGYN2012-172808.pdf> Fecha de consulta: 2 de Enero de 2014.

42. Dehghani R, Mojibian M, Aghelinejad S, Nafisi R. Uterine Artery Doppler Sonography in predicting Preeclampsia and IUGR at 14-16 Week Gestation. World Appl. Sci. J. 2013; 22 (2): 197 – 201.

43. Calderón J, Vega G, Velásquez J, Morales R, Vega AJ. Factores de riesgo materno asociados al parto pretérmino. Rev Med IMSS. 2005; 43 (4): 339-342.

44. Burwick RM, Lee GT, Benedict JL, Ross MG, Kjos SL. Blinded comparison of cervical portio length measurements by digital examination vs Cervilenz. Am J Obstet Gynecol. 2009; 200 (5): e37 - e39

45. Ting HS, Chin PS, Yeo GSH, Kwek K. Comparison of Bedside Test Kits for Prediction of Preterm Delivery: Phosphorylated Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1 (pIGFBP-1) Test and Fetal Fibronectin Test. Ann Acad Med Singapore. 2007; 36 (6): 399-402.

46. Manrique R, Rivero A, Ortunio M, Rivas M, Cardozo R, Guevara H. Parto pretérmino en adolescentes. Rev Obstet Ginecol Venez. 2008; 68 (3): 144 - 149.

47. Faneite P, Rivera C, González M, Linares M, Gómez R, Álvarez L, et al. Recién nacido de bajo peso. Evaluación. Rev Obstet Ginecol Venez. 2002; 62: 5 - 10.

48. Misra VK, Hobel CJ, Sing CF. Placental Blood Flow and the Risk of Preterm Delivery. Placenta. 2009; 30 (7): 619 – 624.

49. Karsidag AY. The relationship between unexplained elevated serum markers in triple test, uterine artery Doppler measurements and adverse pregnancy outcome. J Pak Med Assoc. 2010; 60 (3): 181 – 186.

50. Goetzinger KR, Cahill AG, Kemna J, Odibo L, Macones GA, Odibo AO. First-Trimester Prediction of Preterm Birth Using ADAM12, PAPP-A, Uterine Artery Doppler and Maternal Characteristics. Prenat Diagn. 2012; 32 (10): 1002 – 1007.

51. Beta J, Akolekar R, Ventura W, Syngelaki A, Nicolaides KH. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11-13 weeks'. Prenat Diagn. 2011; 31:75-83

52. Soares SC, Fratelli N, Prefumo F, Bhide A, Thilaganthan B. First-trimester uterine artery Doppler and spontaneous preterm delivery. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007; 29(2):146-9.

53. Rivera C, Faneite P, Faneite J. Utilidad del Doppler de la arteria uterina en la predicción de restricción de crecimiento fetal intrauterino. Rev Col Salud Llibre. 2010; 5 (1): 11 – 19.

54. Scucces M. Restricción del crecimiento fetal: factores de riesgo. Rev Obstet Ginecol Venez. 2011; 71 (4): 231 – 239.
55. Zhang J, Merialdi M, Platt LD, Kramer MS. Defining normal and abnormal fetal growth: promises and challenges. Am J Obstet Gynecol. 2010; 201 (6): 522 - 528.
56. Cabral DM, Cecatti JG, Medeiros CS. Correlação entre peso fetal estimado por ultrassonografia e peso neonatal. Rev Bras Ginecol Obstet. 2010; 32 (1): 4 – 10.
57. Glass R. Bajo peso al nacer. JAMA. 2002; 287 (2): 1 - 2.
58. Alonso V, Fuster V, Luna F. La Evolución del Peso al Nacer en España (1981-2002) y su Relación con las Características de la Reproducción. Antropo. 2005; 10: 51-60. [Periódico en línea] Disponible en: <http://www.didac.ehu.es/antropo/10/10-5/Alonso.pdf> . Fecha de recuperación: 6 de Julio de 2013.
59. Leal MC. Comportamiento del bajo peso al nacer y repercusión sobre la mortalidad infantil en el quinquenio 2001-2005. Rev Cub Obstet Ginecol. 2009; 35 (4): 99 - 107.
60. Faneite P, Rivera C, Amato R, Faneite J, Paradas M. ¿Tiene importancia el bajo peso neonatal? Rev Obstet Ginecol Venez. 2011; 71 (3): 151 – 157.
61. Organización Panamericana de la Salud. (2009). Health situation in the Americas. Basic Indicators 2009. [Documento en línea] Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=1878&Itemid=1723. Fecha de recuperación: 17 de Junio de 2013.
62. Sanín-Blair JE, Gómez J, Ramírez J, Mejía CA, Medina O, Vélez J, et al. Diagnóstico y seguimiento del feto con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y del feto pequeño para la edad gestacional (PEG). Consenso colombiano. Rev Col Obstet Ginecol. 2009; 60 (3): 247 – 261.
63. Groom KM, North RA, Stone PR, Chan EHY, Taylor RS, Dekker GA. Patterns of change in uterine artery Doppler studies between 20 and 24 weeks of gestation and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol 2009; 113 (2): 332 – 338.
64. Pagani G, D'Antonio F, Khalil A, Akolekar R, Papageorghiou A, Bhide A, et al. Association between reduced fetal movements at term and abnormal uterine artery Doppler indices. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014; 43 (5): 548 – 552.
65. Costa FDS, Cunha SP, Berezowski AT. Dopplervelocimetria das artérias uterinas na predição de complicações em gestações de baixo risco. Rev Bras Ginecol Obstet. 2005; 27 (6): 323 – 330.
66. Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). Perinatal mortality 2009. London (UK): CMACE; 2011.
67. Singh T, Leslie K, Bhide A, D'Antonio F, Thilaganathan B. Role of second-trimester uterine artery Doppler in assessing stillbirth risk. Obstet Gynecol 2012;119(2): 256 – 261.
68. Lacovella C, Franchi M, Egbor M, Bhide A, Thilaganathan B. Relationship of first-trimester

uterine artery Doppler to late stillbirth. *Prenat Diagn.* 2012; 32 (6): 557 – 561.

69. [Poon LC](#), [Volpe N](#), [Muto B](#), [Yu CK](#), [Syngelaki A](#), [Nicolaides KH](#). Second-trimester uterine artery Doppler in the prediction of stillbirths. *Fetal Diagn Ther.* 2013; 33 (1): 28 – 35.

70. [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 (1): 144 - 151.