

Doppler de arterias uterinas para tamizaje y prevención de preeclampsia

Uterine artery doppler for screening and prevention of preeclampsia

María José Rivera Mena¹[0000-0002-2559-4373], Andrés Felipe Mercado González²[0000-0002-2436-2490],
María del Cisne Vega Cobos³[0000-0002-7517-7199], Gabriela Michelle Vanegas Contreras⁴[0000-0001-9912-2339]

^{1,2,3,4} Universidad Católica de Cuenca, Carrera de Medicina-Campus Cuenca, Cuenca, Ecuador.

¹maria.jose.331@outlook.com, maria.rivera@est.ucacue.edu.ec, ²andres.mercado@ucacue.edu.ec, ³cisnevega26@gmail.com,
⁴michellevanegas2121@gmail.com.

CITA EN APA:

Rivera Mena, M. J., Mercado González, A. F., Vega Cobos, M. del C., & Vanegas Contreras, G. M. (2023). Doppler de arterias uterinas para tamizaje y prevención de preeclampsia. *Tesla Revista Científica*, 3(1), e119.
<https://doi.org/10.55204/trc.v3i1.e119>

Recibido: 12 de diciembre 2022

Revisado: 19 dic 2022 - 08 de ene 2023

Corregido: 12 de enero 2023

Aceptado: 14 de enero 2023

Publicado: 16 de enero 2023

TESLA

Revista Científica
ISSN: 2796-9320



Los contenidos de este artículo están bajo una licencia de Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) Los autores conservan los derechos morales y patrimoniales de sus obras.

Resumen. Introducción: La preeclampsia sigue siendo una de las patologías más frecuentes en el embarazo con una alta tasa de morbilidad y mortalidad tanto materna como fetal, sin embargo, las técnicas de ecografía Doppler han sido de gran ayuda en los últimos años y han permitido reconocer tempranamente cambios patológicos producidos en el feto frente a diferentes tipos de lesión, dejando que actúe de forma oportuna en la disminución de la de morbilidad y mortalidad neonatal. Objetivos: Describir la utilidad de la ecografía Doppler de las arterias uterinas para el tamizaje y prevención de preeclampsia. Métodos: Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la bibliografía en las principales bibliotecas medicas electrónicas (PUBMED, Cochrane Library, Web of Science, Trip Database) en los últimos 15 años a partir de octubre del 2007 hasta Octubre del 2022 en humanos, utilizando términos DeCS y MeSH como: ultrasonography, doppler, uterine artery, diagnosis, screening y pre-eclampsia. Resultados: Se incluyeron 28 revisiones bibliográficas, en donde constan: 11 ensayos clínicos, 5 revisiones, 5 estudios observacionales, 3 soportes de investigación, 2 metaanálisis, 1 estudio comparativo y 1 estudio de evaluación, que abarco todos los tipos de estudios. Conclusión: La ecografía Doppler de las arterias uterinas combinado con marcadores maternos aumentan la tasa de detección de pre eclampsia, es una herramienta diagnóstica útil en las gestantes, mostrando así una mayor capacidad predictiva en el tamizaje de preeclampsia, disminuyendo de manera importante los procedimientos invasivos.

Palabras clave: Ultrasonografía Doppler, arteria uterina, diagnostico, pre eclampsia.

Abstract: Introduction: Preeclampsia continues to be one of the most frequent pathologies in pregnancy with a high rate of morbidity and mortality, both maternal and fetal, however Doppler ultrasound techniques have been of great help in recent years and have allowed early recognition of changes pathologies generated in the fetus in the face of different types of lesions, thus allowing us to act in a timely manner in the reduction of morbidity and neonatal mortality. Objectives: Describe the utility of Ultrasonography Doppler of the uterine arteries for screening and prevention of preeclampsia. Methods: A systematic search of the literature was carried out in the main electronic medical libraries (PUBMED, Cochrane Library, Web of Science, Trip Database) in the last 15 years from October 2007 to October 2022 in humans, using DeCS and MeSH terms such as: ultrasonography, doppler, uterine artery, diagnosis, screening and pre-eclampsia. Results: 28 literature reviews were included, including: 11 clinical trials, 5 reviews, 5 observational studies, 3 research supports, 2 meta-analyses, 1 comparative study and 1 evaluation study, covering all types of studies. Conclusion: Doppler ultrasound of the uterine arteries combined with maternal markers increase the detection rate of preeclampsia, it is a useful diagnostic tool in pregnant women, thus showing a greater predictive capacity in the screening of preeclampsia, significantly reducing invasive procedures.

Keywords: Ultrasonography Doppler, Uterine Artery, Diagnosis, Pre-Eclampsia

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia hace referencia a la aparición de hipertensión y proteinuria, o hipertensión y disfunción de órgano luego de semana 20 de gestación o posparto en una mujer normotensa (1). Si bien la etiología de la preeclampsia es compleja, es ahora ampliamente aceptado que la placentación anormal juega un papel fundamental en la patogénesis, proponiéndose que una inadecuada invasión de las arterias espirales maternas del tejido trofoblástico, conduce a un trastorno uteroplacentario (2). El inicio de la preeclampsia no se puede predecir sólo por antecedentes maternos y factores de riesgo, especialmente en mujeres nulíparas(3).

Actualmente no hay pruebas disponibles en el embarazo precoz que puedan distinguir con precisión a las pacientes que pasarán a desarrollar preeclampsia de aquellas que no lo harán (4–6). Por esta razón, los proveedores de atención obstétrica se centran principalmente en la detección temprana de la enfermedad mediante variedad de biomarcadores.

Múltiples biomarcadores medidos durante el primer trimestre han demostrado ser alteradas en mujeres que posteriormente desarrollan preeclampsia. Los más prometedores de los marcadores incluyen Factor de crecimiento placentario (PIGF) (7–10), Proteína placentaria 13 (PP13), endotelina -1 y plasma-P-selectina(11–15). Los grandes estudios han correlacionaron bajos niveles de PIGF y PP13 medidos en el primer trimestre con el desarrollo de la enfermedad en el embarazo (sensibilidad 63 y 80%, respectivamente) (8,11). Los niveles bajos en el primer trimestre de Proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) también se han observado en embarazos que se complican por preeclampsia, pero la sensibilidad de la prueba es baja (11-23%) (16).

La medición de biomarcadores en el segundo trimestre tiene un mayor beneficio que durante el inicio de la enfermedad, sin embargo, pierde la oportunidad de comenzar tratamientos profilácticos tempranos como el ácido acetilsalicílico en aquellos de alto riesgo. La cuantificación de la activina e inhibina A ofrece las sensibilidades de prueba más altas publicadas (45 y 35%, respectivamente), pero, al igual que los biomarcadores individuales medidos en el primer trimestre, la falta de rendimiento de las pruebas necesarias limita su aplicación en la práctica clínica (17).

Niveles elevados de Gonadotropina coriónica humana (HCG) (18), lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) (19), Receptor del factor de necrosis tumoral 1 (TNF-R1) (20), producto de activación de complemento B (21), triglicéridos (22), bajos niveles de SP-1, lactógeno placentario humano (23), SL-selectina (24), Apolipoproteína B (ApoB) (25), PAPP-A (26), factores de crecimiento transformante beta (TGF- β 1) (27), inhibidor del activador del plasminógeno 2 (PAI-2) (28) y proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGFBP-1) (29) se han correlacionado con el desarrollo posterior de la preeclampsia, pero la falta de datos de rendimiento de pruebas, niega su uso.

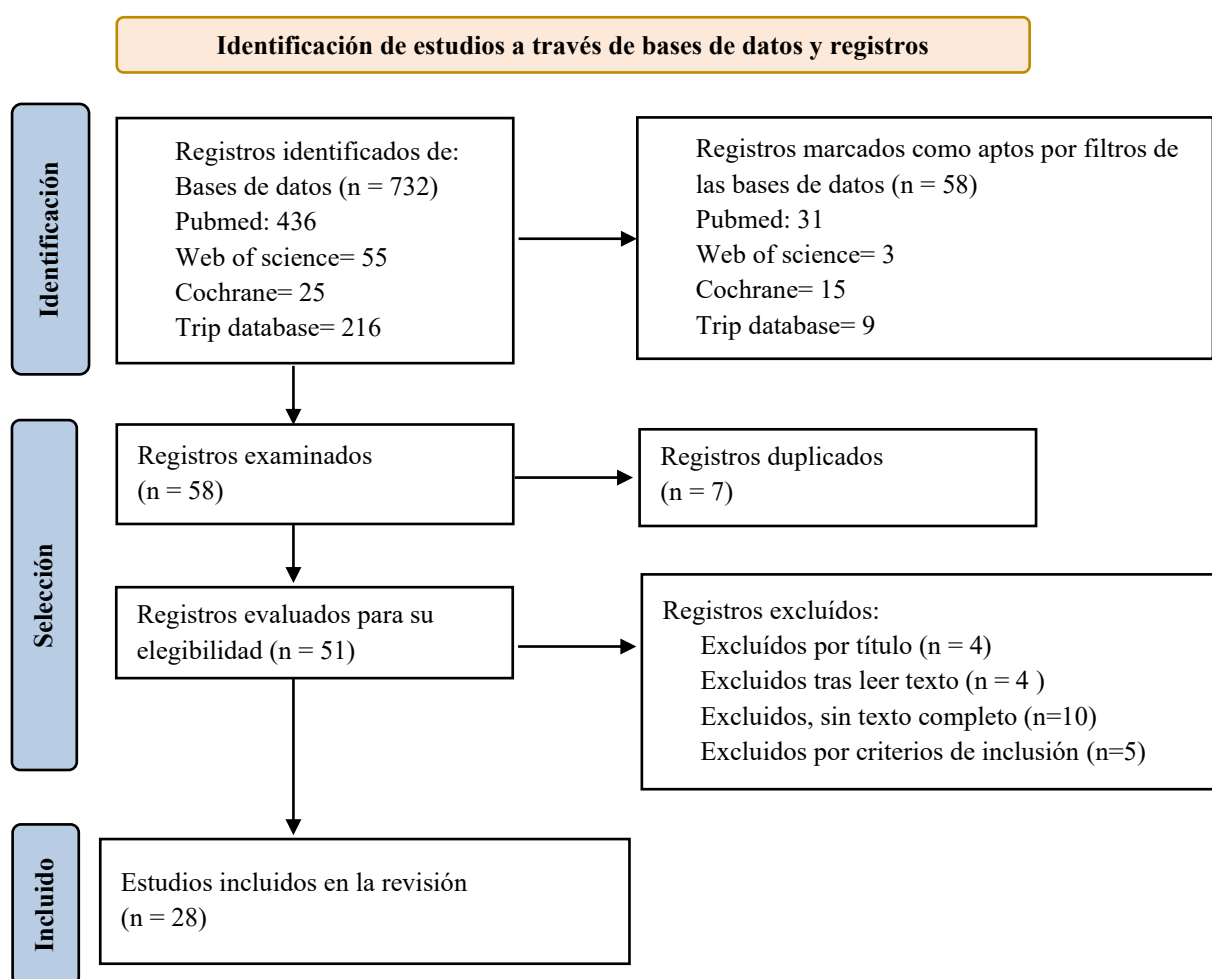
La Forma soluble de la tirosina quinasa 1 (sFlt-1) no resulta un buen marcador como predictor de preeclampsia durante el primer trimestre, esto a razón de que sus concentraciones durante los primeros trimestres se encuentran normales, viéndose elevados en la paciente únicamente a partir del tercer trimestre de gestación (30).

Por lo tanto, se realizó la presente investigación para conocer la efectividad de la ecografía Doppler por si sola y con los predictores o biomarcadores para prevención y tamizaje de preeclampsia.

METODOLOGÍA

Flujograma 1:

Criterios PRISMA



Tipo de estudio. - Se realizó un estudio de tipo revisión sistemática.

Criterios de inclusión. – Se incluyeron artículos de investigación científica, ensayos clínicos, estudios observacionales, soportes de investigación, estudios comparativos, revisiones sistemáticas y metaanálisis, publicados entre octubre de 2007 y octubre de 2022 que estén relacionados directamente con la utilidad de la ecografía Doppler de arteria uterinas para tamizaje y prevención de preeclampsia.

Criterios de exclusión. – Se excluyeron artículos duplicados, pagos, incompletos, que no tengan relación con el tema.

Fuentes de información. - Se hizo uso las principales bibliotecas medicas electrónicas: PubMed, Cochrane Library, Web of Science y Trip Database.

Estrategia de búsqueda. – La búsqueda de información se realizó utilizando los términos DeCS y MeSH como: ultrasonography, doppler, uterine artery, diagnosis, screening, y pre-eclampsia, haciendo uso de los conectores booleanos AND, OR, NOT, para facilitar la búsqueda de información. Luego se sistematizó una búsqueda: ("pre-eclampsia" OR "preeclampsia" OR "pre eclampsia") AND ("ultrasonography, doppler" OR "ultrasonography") AND ("uterine artery") AND ("screening" OR "diagnosis"); en humanos; publicados en español o inglés.

Selección de artículos: Para la selección de artículos se siguiendo los criterios PRISMA los cuales se pueden evidenciar en el flujograma 1

RESULTADOS

Se realizó una búsqueda en las bases de datos, PubMed, Web of science, Trip Database y Cochrane Library, con los criterios de búsqueda: ("pre-eclampsia" OR "preeclampsia" OR "pre eclampsia") AND ("ultrasonography, doppler" OR "ultrasonography") AND ("uterine artery") AND ("screening" OR "diagnosis"); utilizando filtros como: humanos, publicaciones de los últimos 15 años e idioma español o inglés.

Se obtuvieron un total de 732 artículos, de los cuales 58 fueron registrados como aptos mediante el uso de filtros de las bases de datos como: artículos de investigación científica, ensayos clínicos, estudios observacionales, soportes de investigación, estudios comparativos, revisiones sistemáticas, metaanálisis, publicados entre octubre de 2007 y octubre de 2022, humanos y texto completo gratis, además se obtuvo un total de 7 duplicados, excluyéndose 23 artículos luego de leer el título, el resumen, por falta de recuperación del texto completo y por no cumplir los criterios de inclusión, logrando obtener un total de 28 artículos de los cuales se obtuvo 11 ensayos clínicos, 5 revisiones, 5 estudios observacionales, 3 soportes de investigación, 2 metaanálisis, 1 estudio comparativo y 1 estudio de evaluación, que abarco todos los tipos de estudios (**tabla 1**).

Tabla 1.

Ecografía Doppler de las arterias uterinas para el tamizaje y prevención de preeclampsia

#	Título	Año	Tipo de estudio	Resultado	Conclusión
1.	Impacto de la aspirina en la invasión trofoblástica en mujeres con Doppler anormal de la arteria uterina a las 11-14 semanas: un estudio controlado aleatorizado (31).	2017	Ensayo clínico multicéntricos	No se encontraron diferencias en la media del PI* del estudio Doppler entre el grupo de ácido acetilsalicílico vs el placebo a las 28 semanas de gestación. 7 mujeres desarrollaron preeclampsia, 3 con el grupo placebo y 4 del grupo del ácido acetilsalicílico	El Estudio no tuvo poder suficiente para la evaluación de los efectos del ácido acetilsalicílico en la reducción del desarrollo de enfermedades relacionadas a la placenta
2.	Modelos de riesgos competitivos en la detección de	2016	Estudio observacional multicéntrico	Las combinaciones con factores maternos con MAP*, UTPI* y PLGF* fueron 99%, 85% y 46%; sin	La detección mediante biomarcadores y factores maternos de PE* es superior

	preeclampsia por factores maternos y biomarcadores a las 19-24 semanas de gestación(32)			mejorar con el uso de SFLT*. Por otro lado, según ACOG* hubo una tasa predictiva positiva del 67%.	al uso único de la historia clínica
3.	Tratamiento profiláctico de la preeclampsia en primigrávidas adolescentes de alto riesgo con donantes de óxido nítrico: estudio piloto (33)	2016	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Se encontró una incidencia significativamente menor de PE ($p < 0.05$) en el grupo estudiado	El tratamiento profiláctico de óxido nítrico para la preeclampsia en embarazos adolescentes de alto riesgo disminuye su incidencia y mejora los resultados maternos, fetales y neonatales.
4.	Predicción y prevención de la preeclampsia de inicio temprano: impacto de la aspirina después de la detección del primer trimestre (34)	2015	Estudio observacional	Existieron 12 (0,4%) casos de PE temprana en la cohorte observacional y uno (0,04%) en la cohorte intervencionista ($P < 0,01$).	La detección durante el primer trimestre de PE temprana con prescripción de ácido acetilsalicílico en el grupo de alto riesgo parece ser efectiva para reducir la prevalencia de PE temprana.
5.	Marcadores bioquímicos y ecográficos de segundo y tercer trimestre predictivos de enfermedad placentaria isquémica (35).	2014	Revisión		Es posible desarrollar modelos predictivos más útiles cuando estos marcadores se combinan con otros predictores, como la demografía materna. características y marcadores Doppler.
6.	Suplementos de aspirina más calcio para prevenir la preeclampsia superpuesta: un ensayo aleatorizado (36).	2014	Ensayo clínico controlado aleatorizado	La tasa de preeclampsia superpuesta fue más baja en aquellas mujeres que recibieron ácido acetilsalicílico más calcio que en las del placebo un 52,2% frente a 73,1%. No alcanzó significancia estadística ($P=0,112$).	El grupo tratado tuvo una incidencia de preeclampsia superpuesta del 52,2%, lo que corresponde a una reducción del 28,6%, en lugar del 50%.
7.	Doppler de la arteria uterina, peso al nacer y momento de aparición de la preeclampsia: información sobre la etiología dual de la preeclampsia de aparición tardía(37).	2014	Estudio observacional	Los pacientes con preeclampsia de inicio precoz tuvieron una mayor prevalencia de RI* media alta en la arteria uterina, por encima del percentil 90.	Bajo rendimiento de la ecografía Doppler de mitad de trimestre en la predicción de preeclampsia a término.
8.	Impacto del Pentaeritritil-tetranitrato donante de óxido nítrico en el resultado perinatal en embarazos de riesgo: un ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego(38).	2014	Ensayo clínico controlado aleatorizados + Soporte de investigación, no U.S. Gobierno	Se redujo el parto prematuro (IC* 95% 0,052-0,801), pero no el riesgo de preeclampsia [(12 (24,5%) vs 14(24,6%)].	Se redujo el parto prematuro, pero no el riesgo de PE.
9.	Fenotipo de haptoglobina y Doppler anormal de la arteria uterina en una cohorte racialmente diversa(39).	2014	Ensayo clínico controlado aleatorizados multicéntrico	El fenotipo Hp* no influyó significativamente en las probabilidades de tener ninguna muesca ($p = 0,32$), muescas bilaterales ($p = 0,72$) o un índice de resistencia ($p = 0,28$) o índice de pulsatilidad ($p = 0,67$) por encima del percentil 90 a las 17 semanas gestación.	El fenotipo Hp no se asocia con una UAD* anormal o con muescas persistentes a las 17 y 24 semanas respectivamente.
10.	Nuevos biomarcadores emergentes de la preeclampsia (40).	2013	Revisión		Los nuevos biomarcadores emergentes tienen un futuro prometedor, pero todavía se necesitan numerosos y extensos estudios clínicos longitudinales para la validación.
11.	Aspirina en la prevención de la preeclampsia en mujeres de alto riesgo: un	2013	Ensayo clínico controlado aleatorizados	El metaanálisis, sugirió que la dosis baja de ácido acetilsalicílico antes de las 16 semanas de gestación reduce	No se mostró un efecto estadísticamente significativo en la prevención de la

	ensayo PREDO aleatorizado controlado con placebo y un metaanálisis de ensayos aleatorizados (41).		multicéntrico	el riesgo de PE (RR* 0.6, IC 95% 0.4-0.8) y PE grave (RR 0.3, IC del 95%: 0,1-0,7).	preeclampsia con el uso de ácido acetilsalicílico en mujeres con alto riesgo. Sin embargo, se sugirió que puede reducir su incidencia.
12.	La utilidad de la velocimetría Doppler de la arteria uterina en la predicción de la preeclampsia en una población de bajo riesgo(42).	2012	Ensayo clínico	La sensibilidad y especificidad fueron del 43% (IC del 95% 35-51) y 67% (IC del 95%: 65-69) respectivamente para la predicción general de la preeclampsia.	Los datos muestran una pobre sensibilidad de las mediciones de ultrasonido Doppler para la predicción de la PE en general durante el 2do trimestre en una población de bajo riesgo.
13.	Marcadores bioquímicos candidatos para la detección de preeclampsia en el embarazo temprano(43).	2012	Revisión		Recientemente se ha demostrado la viabilidad de predecir PE utilizando combinaciones de características clínicas y maternas, factores bioquímicos y parámetros biofísicos basados en algoritmos multivariantes.
14.	Actividad física y circulación materno-fetal medida por ultrasonido Doppler(44).	2013	Estudio comparativo	La actividad física total y recreativa moderada a vigorosa se asoció con un mayor PI y riesgo de muescas en la arteria uterina.	La actividad recreativa y laboral se asoció con efectos opuestos sobre la PI y la muesca de la arteria uterina, las asociaciones fueron de magnitud modesta.
15.	Valor predictivo de modelos secuenciales de Doppler de arteria uterina en embarazos con alto riesgo de preeclampsia (45).	2012	Soporte de investigación, no U.S. Gobierno	La PE tardía se desarrolló en 21 (15.6%) embarazos y PE temprana en seis (4.4%). Usando el enfoque cuantitativo, hubo empeoramiento relativo en el mUtA-PI* desde el primer hasta el segundo trimestre en los casos de PE temprana	La aplicación de modelos especialmente cuantitativos para evaluar los cambios en la ecografía Doppler entre el primer y el segundo trimestre podría ser de valor adicional para evaluar a las mujeres con respecto a su verdadero riesgo de desarrollar PE temprana.
16.	Evaluación de 7 biomarcadores séricos y ultrasonido Doppler de arteria uterina para la predicción de preeclampsia en el primer trimestre: una revisión sistemática (46).	2011	Revisión	Se seleccionaron 7 biomarcadores de suero materno: ADAM12*, fβ-hCG*, inhibina a, activina A, PP13*, PIGF* y PAPP – A* junto con mediciones Ut – A* Doppler.	Esta revisión mostró que una combinación de fabricantes de suero, medidas de Doppler de la arteria uterina y características maternas pueden ayudar a identificar pacientes de alto riesgo, actualmente no hay pruebas de detección validadas que puedan predecir con precisión la PE al principio del embarazo.
17.	Cómo interpretar ensayos aleatorizados de combinaciones de prueba y tratamiento: una evaluación crítica de la investigación sobre la prueba Doppler uterina para predecir y la aspirina para prevenir la preeclampsia (47)	2010	Estudios de evaluación		Con respecto al ejemplo clínico de predicción y prevención de preeclampsia, hay evidencia de que el ácido acetilsalicílico es beneficiosa. La implicación clínica de nuestro hallazgo es que, si una prueba UAD es anormal, se debe ofrecer terapia con ácido acetilsalicílico.
18.	Ácido acetilsalicílico para la prevención de la preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino en mujeres con Doppler anormal de la arteria uterina: revisión sistemática y metaanálisis (48)	2009	Metaanálisis	El tratamiento ASA* que comenzó en la gestación temprana se asoció con una mayor reducción en la incidencia de preeclampsia (RR* 0,10; IC del 95%: 0,01 a 0,74), con respecto al tratamiento que comenzó en la última etapa de gestación.	El tratamiento de inicio temprano en el embarazo es eficiente para reducir la incidencia de PE y sus consecuencias en mujeres con ecografía anormal.

19.	Doppler de arteria uterina a las 11+0 a 13+6 semanas y 21+0 a 24+6 semanas en la predicción de preeclampsia (49)	2008	Soporte de investigación, no U.S. Gobierno	La preeclampsia se desarrolló en 93 (3,0%) embarazos. Para una tasa de falsos positivos del 5%, las tasas de detección predichas de preeclampsia temprana y tardía fueron 90.9 y 31.0%, respectivamente.	El cribado efectivo de la preeclampsia se puede lograr mediante la medición Doppler de la PI de la arteria uterina a las 11 + 0 a 13 + 6 semanas y el cambio de PI entre 11 + 0 a 13 + 6 y 21 + 0 a 24 + 6 semanas.
20.	Índices Doppler de la arteria uterina del primer trimestre en la preeclampsia a término y pretérmino (50).	2008	Estudio Observacional	El RI en el primer trimestre fue mayor con preeclampsia pretérmino (RI media, 0,79) que en aquellas con resultado normal (RI promedio, 0,70; P = 0,0001).	Pese a la fuerte relación entre los índices Doppler del primer trimestre y el posterior desarrollo de PE pretérmino, los datos no respaldan su incorporación en la práctica clínica de rutina.
21.	Ultrasonido Doppler uteroplacentario para mejorar el resultado del embarazo (51)	2010	Revisión	No se identifican diferencias a corto plazo en los resultados clínicos maternos-fetales	La evidencia actual no mostró ningún beneficio ni para el bebé ni para la madre cuando se usó ultrasonido Doppler en el segundo trimestre en mujeres con bajo riesgo de hipertensión.
22.	Uso de la ecografía Doppler de la arteria uterina para predecir la preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino: una revisión sistemática y un metaanálisis bivariable (52)	2008	Metaanálisis	La ecografía Doppler tiene una predicción más exacta en el segundo trimestre comparado al primer trimestre, un índice de pulsatilidad aumentado con muescas es el mejor predictor con una razón de probabilidad positiva 21.0 en pacientes de alto riesgo	Las formas de onda anormales, un índice de pulsatilidad, solo o combinado con muescas, es el índice más predictivo.
23.	Impacto financiero de una nueva prueba de diagnóstico de preeclampsia versus práctica estándar: un análisis de modelado analítico de decisiones desde la perspectiva del pagador de atención médica del Reino Unido (53)	2010	Soporte de investigación, no U.S. Gobierno	Los ahorros se atribuyen al rendimiento mejorado de la nueva prueba y a su capacidad para clasificar mejor a las pacientes embarazadas.	La nueva prueba tiene el potencial de proporcionar ahorros de costos sustanciales. Los beneficios exceden el costo adicional, impulsado por la capacidad de la prueba para reducir las tasas de diagnósticos falsos positivos y falsos negativos en comparación con el estándar actual de atención.
24.	Elastografía de onda cortante de la placenta: cuantificación in vivo de la elasticidad placentaria en la preeclampsia (54)	2015	Estudio observacional	Los valores de rigidez promedio fueron mucho mayores en las placentas preeclámpicas en todas las regiones y capas que en los controles normales. Los datos mostraron una correlación moderada con los índices de resistividad y pulsatilidad de la arteria uterina.	La rigidez de la placenta es significativamente mayor en pacientes con preeclampsia.
25.	¿El conocimiento de la resistencia de la arteria uterina en el segundo trimestre y la vigilancia específica mejoran el resultado materno y perinatal? Estudio UTOPIA: un ensayo controlado aleatorizado (55)	2016	Ensayo controlado aleatorizado	En general, la PE ocurrió en 348 (3,0 %) casos, UtA índice de pulsatilidad medio > percentil 90 fue capaz de detectar el 59 % de la PE de inicio temprano.	La ecografía Doppler durante el segundo trimestre identifica aproximadamente el 60% de las mujeres en riesgo de PE; esta prueba no logró mejorar la morbilidad y mortalidad materno-fetal a corto plazo.
26.	Predicción de preeclampsia y sus subtipos en cohortes de alto riesgo: gonadotropina coriónica humana hiperglucosilada en modelos multivariados (56)	2018	Ensayo controlado aleatorizado	Los niveles más bajos de concentración sérica de PIGF se asociaron con la PE de inicio temprano y el % hCG-h* más bajo se asoció con la PE de inicio tardío. la mejor predicción para todos los PE se logró con el tercer modelo multivariable: AUC* fue 0,66 y una sensibilidad del 36 % con una	Los modelos multivariados no cumplieron con los requisitos para ser herramientas de tamizaje clínicamente útiles.

				especificidad del 90 %.	
27.	La pravastatina más L-arginina previene los resultados adversos del embarazo en mujeres con disfunción vascular uteroplacentaria (57)	2021	Estudio clínico. Soporte de investigación, no U.S. Gobierno	PRAV*+L-arginina mejoró la hemodinámica uteroplacentaria, evitó la preeclampsia de aparición temprana que condujo a un parto cercano al término	Manejo con pravastatina + L-arginina exitoso con disfunción vascular uteroplacentaria y alto riesgo de desenlaces maternos y fetales adversos.
28.	Un ensayo piloto aleatorizado que compara los efectos de 80 mg versus 160 mg de aspirina en el índice de pulsatilidad de la arteria uterina del segundo trimestre en mujeres con antecedentes de preeclampsia (58)	2020	Ensayo controlado aleatorizado	No observamos diferencias significativas en la media de UtA-PI* a las 22-24 semanas entre los 2 grupos. Las tasas de preeclampsia (12 % frente a 15 %; P = 0,78), preeclampsia prematura (4 % frente a 2 %; P = 0,56) y preeclampsia de aparición temprana (0 % frente a 2 %; P = 0,52) fueron similares en ambos grupos	Los beneficios del ácido acetilsalicílico probablemente no estén relacionados con la mejoría de la placentación profunda por sí sola.
<p>PI: índice de pulsatilidad, MAP: presión arterial media, UTPI: índice de pulsatilidad de la arteria uterina, SFLT: Forma soluble de la tirosina quinasa ACOG: Colegio Americano de ginecólogos y obstetras PE: Preeclampsia RI: índice de resistencia IC: índice de confianza, mUtA-PI: índice medio de pulsatilidad de la arteria uterina, ADAM12: desintegrina y metaloproteasa 12, PP13: Proteína placentaria 13, PIGF: Factor de crecimiento placentario, PAPP-A: Proteína plasmática A asociada al embarazo, Ut-A: arteria uterina, ASA: ácido acetilsalicílico, RR: riesgo relativo, fβ-hCG: fracción b gonadotropina coriónica humana, UAD: Doppler de las arterias uterinas hCG-h: Gonadotropina coriónica humana hiperglucosilada, AUC: área bajo la curva, PRAV: pravastatina, Hp: haptaglobina</p>					

Ecografía Doppler de las arterias uterinas para el tamizaje y prevención de preeclampsia

Se define a la preeclampsia como una enfermedad característica del embarazo, que sigue siendo causa de una importante morbimortalidad materno-fetal y cuya fisiopatología es multifactorial (31,32).

Varios estudios nos hablan sobre el examen de ecografía Doppler como una herramienta no invasiva que se usa para la evaluación y detección de preeclampsia. Sin embargo, su efectividad se ha visto reducida cuando se usa por sí sola para la predicción de enfermedades placentarias, viendo la necesidad de más estudios para saber si el uso de la ecografía podría mejorar los resultados en el embarazo (35,37,51,55), es así que se ha visto beneficioso la combinación de marcadores para fortalecer la detección de esta enfermedad (40,52,53), de hecho, según Gallo et.al(32) el rendimiento de la detección de PE por factores maternos y biomarcadores en el trimestre medio es superior a la toma de un historial médico, pudiendo generar modelos predictivos más útiles cuando los marcadores se combinan con otros predictores como factores maternos, y marcadores Doppler (42,45,49). Sin embargo, pese a que los marcadores proponen una nueva aproximación en la detección precoz de PE, aún existen muchos datos dentro de la bibliografía actual que causan controversia. Es necesario realizar estudios multicéntricos donde se use combinaciones de marcadores, donde luego de mostrar beneficio, pueda ser implementado como un test de cribado ampliamente afectado (56).

Los datos publicados recientemente sugieren que estos nuevos biomarcadores emergentes tienen un futuro prometedor para identificar la disfunción placentaria mucho antes del inicio de la enfermedad clínica (39,50). Una vez que se identifique un procedimiento de cribado eficiente basado en evidencia y que utilice uno o más algoritmos multivariantes que combinen mediciones de marcadores bioquímicos y ecográficos para determinar las mujeres en riesgo de desarrollo PE (43),

se podrá realizar la prevención y seguimiento exhaustivo para disminuir las consecuencias maternas/fetales presente en esta enfermedad (46).

Por otro lado, también se describe la prevención de PE y la ecografía, en donde se explica que en mujeres con invasión trofoblástica defectuosa, reflejada por Doppler de arteria uterina (UtA) (31), no se evidencio un efecto significativo del uso de ácido acetilsalicílico en dosis bajas durante el primer trimestre sobre la impedancia de la UtA (34,36,41,47,48,58), mientras que en pacientes de alto riesgo durante el primer trimestre la ácido acetilsalicílico si fue efectiva en la reducción de prevalencia de PE. El óxido nítrico disminuye la incidencia de preeclampsia mientras que mejora los resultados materno fetales (33).

Un estudio nos indica a su vez la relación ente la actividad física y la ecografía Doppler donde la actividad recreativa y laboral se asoció con efectos opuestos sobre la índice pulsatilidad y la muesca de la arteria uterina, aunque las asociaciones fueron de magnitud modesta (44). Por último, un estudio muestra que la pravastatina plus L- arginina evitó la preeclampsia de aparición temprana (57).

Discusión

La preeclampsia afecta al 2-3% de todos los embarazos, y sigue constituyendo una causa importante de morbimortalidad materno-fetal. Comúnmente es resultado de una isquemia placentaria, por una invasión trofoblástica defectuosa, que se sigue de las manifestaciones clínicas de la enfermedad(31).

Se analizó varios estudios para describir el uso de la ecografía Doppler para tamizaje y prevención de PE, así, el análisis de la literatura ha demostrado varios enfoques en la detección de PE.

La ecografía Doppler de arterias uterinas es un predictor y la principal herramienta utilizada en la práctica clínica. Siendo de las mejores herramientas de detección disponibles, sin embargo, su rendimiento baja en la predicción de PE de acuerdo a la edad gestacional en que se realizan el control, siendo más específico en la predicción de PE cuando se realiza en el segundo trimestre, con una identificación de aproximadamente 60% (37,45,52,55).

Estudios anteriores como el de Martin et al(59), nos indica que la Ecografía Doppler de la arteria uterina durante el segundo trimestre de gestación identifica una alta proporción de mujeres que desarrollan PE Severa, con una sensibilidad de 27% y una especificidad de 95,4%, sin embargo, Pedrosa et al (60) en su estudio nos indica que, aunque la ecografía es más útil en el segundo trimestre que en el primero, se han encontrado resultados alentadores que señalan su utilidad durante el primer trimestre cuando este se combina con otros marcadores, siendo necesario más estudios.

Por otro lado, Harrinton et al (61) indica que la ecografía Doppler es útil únicamente en pacientes con alto riesgo, ya que puede detectar a más del 80% de mujeres que pueden predisponer a complicaciones, con un valor predictivo positivo de 71,4%, mientras que, en pacientes de bajo riesgo, la sensibilidad de detección alcanza solo un 33,3% para una especificidad de 92,8% con un valor predictivo positivo de 24,4%. Así mismo otro estudio indica que en pacientes que tenían mayor riesgo, el examen Doppler realizado precozmente permitió detectar embarazos que predisponen a PE con una sensibilidad del 61,5% y una especificidad del 63,8%(62).

Myatt et al (42) describe la utilidad de la ecografía Doppler como una prueba de exclusión debido al alto valor predictivo negativo para la preeclampsia severa, y asocia el desarrollo de PE con un aumento del índice de resistencia (IR), índice de pulsatilidad (IP), un IR o IP múltiplos de la mediana (MoM), pero no en la presencia de una muesca bilateral debido a su baja sensibilidad y especificidad (42,51).

Otro estudio indica que los índices Doppler individuales fueron los más sensibles con un 71% mientras que la presencia de una muesca en la arteria uterina (unilateral/bilateral) fue la más específica para predicción de PE, siendo la sensibilidad más baja la del IR bilateral con un 41%(63). Sin embargo, a pesar del uso de varios parámetros de ecografía, solo se obtuvo una sensibilidad de 46% para una especificidad del 80%, se concluyó que al añadir estos datos Doppler a otros biomarcadores solo produjo una sensibilidad del 43% demostrando la limitada utilidad del Doppler para predicción de preeclampsia(42,51).

Kılıç et.al (54) en su estudio nos plantea otra alternativa de ecografía como es la ultrasonografía por ondas de corte (SWE) que se usa para obtener información sobre la elasticidad que da el constituyente de los tejidos blandos, obteniendo que la rigidez placentaria es mayor en las paciente con PE, con un valor de 7,35 kPa con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 86% siendo demostrada su utilidad en la detección de preeclampsia, constituyendo una buena alternativa en cuanto a parámetros de imagen, sin embargo se propone realizar más estudios, para verificar su utilidad por si sola.

En general se ha visto que la ecografía Doppler no es efectivo por sí sola, la sensibilidad de las imágenes Doppler para la detección de preeclampsia fue de 49%, 24% y 12% usando IR de la arteria uterina con percentil mayor a 90, 95 y 97,5 como punto de corte respectivamente (50), así, se estima que los modelos predictivos combinados son más útiles, de hecho, Savasan et.al (35), en su revisión nos da un consenso de los diferentes marcadores bioquímicos y ecográficos, donde la combinación de inhibina A, activina A, factor de crecimiento placentario (PIGF) y el Doppler de arterias uterinas han demostrado una tasa de predicción de PE con una sensibilidad y especificidad de 93% y 80% respectivamente.

Al igual, los autores Polsani y Forest et al (40,43) fortalecen en sus revisiones la idea del desarrollo de biomarcadores para la identificación temprana y la prevención de la enfermedad, ya que no recomienda el uso exclusivo de ecografía Doppler para un cribado de rutina de la PE, apoyando la teoría de una mayor eficacia al usarse con otros marcadores, siendo la combinación de factores angiogénicos con proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y la ecografía Doppler en el primer trimestre la combinación capaz de predecir la PE hasta con una sensibilidad del 93%(40). Si bien otros autores mencionan que no existe una prueba diagnóstica específica aprobada para la detección de la PE, varios profesionales utilizan esta combinación de marcadores ya mencionada(53).

La detección de PE mediante marcadores únicos fue totalmente baja, oscilando entre 22% y 83%, mientras que la combinación de varios ofrece datos que varían entre 38% y 100%, mostrando una alta tasa de detección de PE(46). Es así que, una detección eficaz de PE se puede lograr mediante la combinación de variables maternas y el Doppler, donde el tamizaje en este estudio combinado alcanzó una tasa de detección de hasta 90,9% siendo más eficaz en la PE precoz que en la tardía, esto es importante porque es en la PE temprana donde hay mayor asociación con un mayor riesgo de mortalidad y complicaciones maternas(49).

En investigaciones anteriores se ha descrito que la medición de la arteria uterina por ecografía Doppler para una tasa de falsos positivos del 5%, puede identificar hasta un 50% de los embarazos que se predisponen a PE, sin embargo, dentro de los hallazgos encontrados, se describe que el rendimiento de la detección se mejora al combinar la ecografía Doppler con análisis bioquímicos en suero, es decir, se supo concluir que una combinación de IP media de la arteria uterina con activina A e inhibina A podría detectar el 75% y 92% de pacientes que predisponen al desarrollo de PE con una tasa de falsos positivos del 5 y 10% respectivamente(64).

El enfoque tradicional, según el Colegio Americano de ginecólogos y obstetras (ACOG) es con la identificación de factores de riesgo, mediante el historial médico de la paciente, sin embargo, Gallo et al (32) en su estudio se enfocó en la evaluación de una combinación de factores maternos con presión arterial media(MAP), índice de pulsatilidad de la arteria uterina(UTPI), factor de crecimiento placentario sérico(PLGF) y tirosina quinasa-1 topi fms soluble en suero(SFLT-1), para evaluar el rendimiento de detección por factores maternos, con la adición de uno o varios marcadores, y a su vez se examinó el rendimiento de la recomendación del ACOG, donde la tasa de detección positiva fue del 67%, siendo superada por los hallazgos en la combinación de factores maternos con UTPI, MAP y PLGF con una predicción del 99% para PE temprana, 85% en prematura y 46% en PE a término, superando la tasa de detección de los factores maternos solos 52%, 47% y 37% respectivamente y la tasa de detección de UTPI sola, 60% en PE temprana y 25% en PE término(32).

De la misma manera otro estudio concluyó que la combinación de características demográficas maternas, la ecografía Doppler y la medición de la presión arterial media es una herramienta eficaz para la detección y predicción de la preeclampsia ya que su estimación con una tasa de falsos positivos del 10% tanto para PE temprana como tardía fueron del 100% y 56,4% respectivamente (65).

Otra combinación que también tiene una buena predicción es con el uso de la proporción de gonadotropina coriónica humana hiperglucosilada (hCG-h), que, en combinación con características maternas, MAP y otros biomarcadores resultó ser el mejor modelo multivariante del estudio para predicción de PE, con un valor del área bajo la curva (AUC) validada de 0,68 con una sensibilidad de 20% y una especificidad del 90%, con un valor predictivo positivo de 25% (56).

El uso de fenotipo de la haptoglobina (Hp) también se describió, pero no identificó a las mujeres con mayor riesgo de Doppler anormal, ya que se necesitó de una cohorte más grande, dado que tenía poca sensibilidad (39). Por último, se habla de la relación de la actividad física con un índice de pulsatilidad más alto y un mayor riesgo de muecas, donde no se encontró asociación entre esta actividad y la circulación umbilical medida (44).

La ecografía Doppler de arterias uterinas además de servir como predicción y tamizaje de PE, también se usa como prevención de esta enfermedad, sin embargo, se ha visto asociada al uso de fármacos para evaluar el efecto de prevención o reducción de desarrollo de esta patología, Scazzocchio et al (31) nos indica que en su estudio en mujeres con un Doppler anormal, la ácido acetilsalicílico en dosis bajas en el primer trimestre, no tienen un efecto significativo en la reducción de PE(41), sin embargo, otro estudio indica que la combinación de un programa que evalúa la identificación de mujeres con alto riesgo de PE temprana, seguido de la administración de ácido acetilsalicílico como parte de la intervención, reduce significativamente la prevalencia de PE temprana hasta en un 90%, y en cuanto a la efectividad de la ácido acetilsalicílico en mujeres con resultados anormales de la ecografía Doppler mostró una reducción de un 31% en el riesgo de PE, siendo un resultado significativo clínicamente por varios autores, esperando que se recomiende la ácido acetilsalicílico en la prevención de PE (34,47,48,58). De hecho, revisiones anteriores indican que bajas dosis de ácido acetilsalicílico han tenido un efecto estadísticamente significativo en la reducción de la incidencia de PE en mujeres con una ecografía Doppler anormal diagnosticada durante el segundo trimestre (66).

Se ha propuesto la suplementación de calcio y ácido acetilsalicílico combinadas, ya que su administración por separado ha demostrado su efectividad, sobre todo en pacientes de alto riesgo, es así que se concluyó que la administración combinada de estos dos suplementos redujo la tasa de PE superpuesta en un 28,6% en mujeres con un Doppler anormal de la arteria uterina en el segundo trimestre, sin embargo, estas reducciones no alcanzaron diferencia estadística (36).

Otra propuesta es el uso de Pravastatina más L-arginina para la prevención de PE, en donde se observó que mejora la hemodinámica uteroplacentaria, evitando la PE temprana al reducir el valor de IP en la ecografía Doppler, alcanzando la normalidad en aproximadamente 3 semanas (57). Por otro lado, se indica que el tratamiento profiláctico de la preeclampsia con óxido nítrico en embarazos adolescentes disminuye la incidencia de preeclampsia, mejorando los resultados maternos, fetales y neonatales, sin embargo, se ha recomendado más estudios para confirmar su efectividad (33). Finalmente se ha descrito que el Pentaeritritil-tetranitrato reduce el riesgo de Retraso de crecimiento intrauterino, más no se ha comprobado que reduzca el riesgo de PE (38).

Es así que en base a la literatura se puede deducir que la ecografía por sí sola no tiene mayor efectividad en la detección y prevención de preeclampsia, lo ideal es la combinación con otros factores y marcadores, sin embargo, se necesitaría más evidencia para avanzar en el uso de marcadores, incluyendo un análisis del costo-beneficio para los pacientes, para que pueda ser implementado como un test de cribado para esta patología.

CONCLUSIONES

La efectividad de la ecografía Doppler por sí sola ha sido sobreestimada, ya que posee una baja efectividad como predictor de la preeclampsia, aunque probablemente es la herramienta más conocida, se ha ido desestimando y buscando nuevas formas y combinaciones capaces de mejorar los resultados materno fetales a corto y largo plazo, mediante una detección temprana de enfermedades de la placenta.

La ecografía Doppler de las arterias uterinas combinado con las características maternas y otros marcadores aumentan la tasa de detección de pre eclampsia, siendo una herramienta diagnóstica útil en las gestantes, mostrando una mayor capacidad predictiva e incluso preventiva al asociarse a suplementos que mejoren la respuesta a la preeclampsia.

La ecografía Doppler es un método de screening y diagnóstico altamente reconocido, sin embargo, existen gran variedad, que van desde la historia clínica de la paciente, a múltiples marcadores que cada vez son más estudiados y desarrollados para su implementación como test de cribado aceptados por toda la comunidad médica.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los Autores declaran que no existe conflicto de intereses

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

En concordancia con la taxonomía establecida internacionalmente para la asignación de créditos a autores de artículos científicos (<https://credit.niso.org/>). Los autores declaran sus contribuciones en la siguiente matriz:

	Rivera, M	Mercado, A	Vega, C	Vanegas, M
Participar activamente en:				
Conceptualización	X		X	
Análisis formal	X			X
Adquisición de fondos	X			
Investigación	X	X		
Metodología	X	X	X	X
Administración del proyecto	X			
Recursos	X			
Redacción –borrador original	X	X	X	X
Redacción –revisión y edición	X	X	X	X
La discusión de los resultados	X	X	X	X
Revisión y aprobación de la versión final del trabajo.	X	X	X	X

RECONOCIMIENTO A REVISORES:

La revista reconoce el tiempo y esfuerzo del editor de sección Jacinto Pérez, y de revisores anónimos que dedicaron su tiempo y esfuerzo en la evaluación y mejoramiento del presente artículo.

REFERENCIAS

1. Roberts J, Agosto P, Bakris G, Barton J, Bernstein I, Druzin M, et al. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists’ Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2013 Nov;122(5):1122–31. Available from: https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2013/11000/Hypertension_in_Pregnancy__Executive_Summary.36.aspx
2. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension* [Internet]. 2008 Apr 1;51(4 PART 2 SUPPL.):970–5. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107607?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub_0pubmed
3. Poon LCY, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaidis KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: A multivariate approach. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2010 Jun 11;24(2):104–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/jhh200945>
4. Angeli F, Angeli E, Reboldi G, Verdecchia P. Hypertensive disorders during pregnancy: Clinical applicability of risk prediction models. *J Hypertens* [Internet]. 2011;29(12):2320–3. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/2011/12000/Hypertensive_disorders_during_pregnancy__clinical.7.aspx

5. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW, et al. First-Trimester Prediction of Preeclampsia in Low-Risk Nulliparous Women. *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2012 Jun;119(6):1234. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3360523/>
6. Comite. First-Trimester Risk Assessment for Early-Onset Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2015 Sep;126(3):e25–7. Available from: https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2015/09000/Committee_Opinion_No__638__First_Trimester_Risk.49.aspx
7. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Feb 12;350(7):672–83. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa031884?articleTools=true>
8. Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, Mittal P, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, et al. A Prospective Cohort Study of the Value of Maternal Plasma Concentrations of Angiogenic and Anti-angiogenic Factors in Early Pregnancy and Midtrimester in the Identification of Patients Destined to Develop Preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2009;22(11):1021–38. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3427777/pdf/nihms396421.pdf>
9. Foidart JM, Munaut C, Chantraine F, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal plasma soluble endoglin at 11-13 weeks' gestation in preeclampsia. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2010 Jun;35(6):680–7. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/uog.7621>
10. Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, Levine RJ, Taylor RN, Sukhatme VP, et al. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2004 Feb;89(2):770–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14764795/>
11. Gonen R, Shahar R, Grimpel YI, Chefetz I, Sammar M, Meiri H, et al. Placental protein 13 as an early marker for pre-eclampsia: a prospective longitudinal study. *BJOG* [Internet]. 2008 Nov;115(12):1465–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19035985/>
12. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2007 Feb;29(2):128–34. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/uog.3876>
13. Burger O, Pick E, Zwickel J, Klayman M, Meiri H, Slotky R, et al. Placental protein 13 (PP-13): effects on cultured trophoblasts, and its detection in human body fluids in normal and pathological pregnancies. *Placenta* [Internet]. 2004 Aug 1;25(7):608–22. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014340040400013X?via%3Dihub>
14. Shaarawy M, Abdel-Magid AMA. Plasma endothelin-1 and mean arterial pressure in the prediction of pre-eclampsia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* [Internet]. 2000 Feb 1;68(2):105–11. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1016/S0020-7292%2899%2900180-0>
15. Bosio PM, Cannon S, McKenna PJ, O'Herlihy C, Conroy R, Brady H. Plasma P-selectin is elevated in the first trimester in women who subsequently develop pre-eclampsia. *BJOG* [Internet]. 2001 Jul;108(7):709–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11467696/>

16. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2007 Feb;29(2):135–40. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/uog.3881>
17. Yu CKH, Khouri O, Onwudiwe N, Spiliopoulos Y, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2008 Mar 1;31(3):310–3. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.5252>
18. Editores. Thieme E-Books & E-Journals - American Journal of Perinatology / Issue [Internet]. 2022. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/journal/10.1055/s-00000009>
19. D'Anna R, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, Buemi M. Second trimester neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a potential prediagnostic marker of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2008;87(12):1370–3. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1080/00016340802464463>
20. Sibai B, Romero R, Klebanoff MA, Rice MM, Caritis S, Hauth J, et al. Maternal plasma concentrations of the soluble tumor necrosis factor receptor 2 are increased prior to the development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2009;(6):630. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2862352/pdf/nihms156490.pdf>
21. Lynch AM, Msph B, Murphy JR, Byers T, Gibbs RS, Neville MC, et al. Alternative complement pathway activation fragment Bb in early pregnancy as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2008;198(4):385–6. Available from: [ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2362503/pdf/nihms40061.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2362503/pdf/nihms40061.pdf)
22. Enquobahrie DA, Williams MA, Butler CL, Frederick IO, Miller RS, Luthy DA. Maternal Plasma Lipid Concentrations in Early Pregnancy and Risk of Preeclampsia. 2004; Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15233976/#:~:text=Results%3A Women who subsequently developed,in control subjects \(P %3C.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15233976/#:~:text=Results%3A%20Women%20who%20subsequently%20developed,in%20control%20subjects%20(P%3C.)
23. Bersinger NA, Ødegård RA. Second- and third-trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small-for-gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2004 Jan;83(1):37–45. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1600-0412.2004.00277.x>
24. Farzadnia M, Ayatollahi H, Hasan-zade M, Rahimi HR. A Comparative Study of Serum Level of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (sVCAM-1), Intercellular Adhesion Molecule-1(ICAM-1) and High Sensitive C - reactive protein (hs-CRP) in Normal and Pre-eclamptic Pregnancies. *Iran J Basic Med Sci* [Internet]. 2013 May;16(5):689. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3700043/pdf/ijbms-16-689.pdf>
25. Clausen T, Djurovic S, Henriksen T. Dyslipidemia in early second trimester is mainly a feature of women with early onset pre-eclampsia. *BJOG* [Internet]. 2001 Oct 1;108(10):1081–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1471-0528.2001.00247.x>
26. Madazli R, Kuseyrioglu B, Uzun H, Uludag S, Ocak V. Prediction of preeclampsia with maternal mid-trimester placental growth factor, activin A, fibronectin and uterine artery Doppler velocimetry. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2005;89(3):251–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15919391/>

27. Li X, Shen L, Tan H. Polymorphisms and Plasma Level of Transforming Growth Factor-Beta 1 and Risk for Preeclampsia: A Systematic Review. PLoS One [Internet]. 2014 May 13;9(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4019528/>
28. Chappell LC, Seed PT, Briley A, Kelly FJ, Hunt BJ, Charnock-Jones DS, et al. A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2002 Jul 1;187(1):127–36. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(02\)00093-5/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(02)00093-5/fulltext)
29. Grobman WA, Kazer RR. Serum insulin, insulin-like growth factor-I, and insulin-like growth factor binding protein-1 in women who develop preeclampsia. Obstetrics and gynecology [Internet]. 2001;97(4):521–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11275021/>
30. Martínez A. MARCADORES BIOQUÍMICOS PREDICTORES DE PREECLAMPSIA [Internet]. Asociación española del laboratorio clínico; 2014 [cited 2022 Oct 29]. Available from: https://www.aefa.es/wp-content/uploads/2014/08/Trabajo_completo.pdf
31. Scazzocchio E, Oros D, Diaz D, Ramirez JC, Ricart M, Meler E, et al. Impact of aspirin on trophoblastic invasion in women with abnormal uterine artery Doppler at 11–14 weeks: a randomized controlled study. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology [Internet]. 2017 Apr 1;49(4):435–41. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/uog.17351>
32. Gallo DM, Wright D, Casanova C, Campanero M, Nicolaidis KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19–24 weeks' gestation. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2016 May 1;214(5):619.e1–619.e17. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(15\)02345-5/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(15)02345-5/fulltext)
33. Razik MA, El-Berry S, Abosereah M, Edris Y, Sharafeldeen A. Prophylactic treatment for preeclampsia in high-risk teenage primigravidae with nitric oxide donors: a pilot study. Revista de medicina materno-fetal y neonatal [Internet]. 2016 Aug 17;29(16):2617–20. Available from: <https://www.tandfonline.com/vpn.ucacue.edu.ec/doi/abs/10.3109/14767058.2015.1094793>
34. Park F, Russo K, Williams P, Pelosi M, Puddephatt R, Walter M, et al. Prediction and prevention of early-onset pre-eclampsia: impact of aspirin after first-trimester screening. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology [Internet]. 2015 Oct 1;46(4):419–23. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.14819>
35. Savasan ZA, Goncalves LF, Bahado-Singh RO. Second- and third-trimester biochemical and ultrasound markers predictive of ischemic placental disease. Semin Perinatol [Internet]. 2014 Apr 1;38(3):167–76. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146000514000184?via%3Dihub>
36. Souza E v., Torloni MR, Atallah AN, dos Santos GMS, Kulay L, Sass N. Aspirin plus calcium supplementation to prevent superimposed preeclampsia: a randomized trial. Brazilian Journal of Medical and Biological Research [Internet]. 2014;47(5):419. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4075311/>
37. Verlohren S, Melchiorre K, Khalil A, Thilaganathan B. Uterine artery Doppler, birth weight and timing of onset of pre-eclampsia: providing insights into the dual etiology of late-onset pre-eclampsia. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology [Internet]. 2014 Sep 1;44(3):293–8. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.13310>

38. Schleussner E, Lehmann T, Kähler C, Schneider U, Schlembach D, Groten T. Impact of the nitric oxide-donor pentaerythrityltetranitrate on perinatal outcome in risk pregnancies: A prospective, randomized, double-blinded trial. *J Perinat Med* [Internet]. 2014 Jul 1;42(4):507–14. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpm-2013-0212/html>
39. Weissgerber TL, McGee PL, Myatt L, Hauth JC, Varner MW, Wapner RJ, et al. Haptoglobin Phenotype and Abnormal Uterine Artery Doppler in a Racially Diverse Cohort. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2014 Nov 1;27(17):1728. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4096612/>
40. Polsani S, Phipps E, Jim B. Emerging New Biomarkers of Preeclampsia. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2013 May 1;20(3):271–9. Available from: [https://www.ackdjournal.org/article/S1548-5595\(13\)00002-5/fulltext](https://www.ackdjournal.org/article/S1548-5595(13)00002-5/fulltext)
41. Villa PM, Kajantie E, Räikkönen K, Pesonen AK, Hämäläinen E, Vainio M, et al. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG* [Internet]. 2013 Jan 1;120(1):64–74. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.2012.03493.x>
42. 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. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2012 Oct;120(4):815. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3449210/>
43. Forest JC, Charland M, Massé J, Bujold E, Rousseau F, Lafond J, et al. Candidate biochemical markers for screening of pre-eclampsia in early pregnancy. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2012 Jun 1;50(6):973–84. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm.2011.820/html>
44. Nguyen NC, Evenson KR, Savitz DA, Chu H, Thorp JM, Daniels JL. Physical activity and maternal-fetal circulation measured by Doppler ultrasound. *J Perinatol* [Internet]. 2013 Feb;33(2):87. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3459289/>
45. Herraiz I, Escribano D, Gómez-Arriaga PI, Hernández-García JM, Herraiz MA, Galindo A. Predictive value of sequential models of uterine artery Doppler in pregnancies at high risk for pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2012 Jul 1;40(1):68–74. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.10147>
46. Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, Franx A, Visser GHA, Schielen PCJI. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* [Internet]. 2011 Apr;66(4):225–39. Available from: https://journals.lww.com/obgynsurvey/Abstract/2011/04000/Evaluation_of_7_Serum_Biomarkers_and_Uterine.21.aspx
47. Fox C, Khan K, Coomarasamy A. How to interpret randomised trials of test–treatment combinations: a critical evaluation of research on uterine Doppler test to predict, and aspirin to prevent, pre-eclampsia. *BJOG* [Internet]. 2010 Jun 1;117(7):801–8. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.2010.02577.x>
48. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguère Y. Acetylsalicylic Acid for the Prevention of Preeclampsia and Intra-uterine Growth Restriction in Women with

- Abnormal Uterine Artery Doppler: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* [Internet]. 2009 Sep 1;31(9):818–26. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1701216316343006?via%3Dihub>
49. Plasencia W, Maiz N, Poon L, Yu C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2008 Aug 1;32(2):138–46. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.5402>
 50. Melchiorre K, Wormald B, Leslie K, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in term and preterm pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2008 Aug 1;32(2):133–7. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.5400>
 51. Stampalija T, Gyte GM, Alfirevic Z. Utero-placental Doppler ultrasound for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010 Sep 8;2010(9). Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4164824/#:~:text=Doppler ultrasound uses sound waves,medical interventions might improve outcomes.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4164824/#:~:text=Doppler%20ultrasound%20uses%20sound%20waves,medical%20interventions%20might%20improve%20outcomes.)
 52. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BWJ, van der Post JAM, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* [Internet]. 2008 Mar 3;178(6):701. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2263112/>
 53. Hadker N, Garg S, Costanzo C, Miller JD, Foster T, van der Helm W, et al. Financial impact of a novel pre-eclampsia diagnostic test versus standard practice: a decision-analytic modeling analysis from a UK healthcare payer perspective. *Revista de economía medica* [Internet]. 2010 Dec;13(4):728–37. Available from: [https://www.tandfonline.com.vpn.ucacue.edu.ec/doi/full/10.3111/13696998.2010.535285](https://www.tandfonline.com/vpn.ucacue.edu.ec/doi/full/10.3111/13696998.2010.535285)
 54. Kılıç F, Kayadibi Y, Yüksel MA, Adaletli İ, Ustabaşıoğlu FE, Öncül M, et al. Shear wave elastography of placenta: in vivo quantitation of placental elasticity in preeclampsia. *Diagnostic and Interventional Radiology* [Internet]. 2015;21(3):202. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4463268/>
 55. García B, Llurba E, Valle L, Gómez-Roig MD, Juan M, Pérez-Matos C, et al. Do knowledge of uterine artery resistance in the second trimester and targeted surveillance improve maternal and perinatal outcome? UTOPIA study: a randomized controlled trial. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2016 Jun 1;47(6):680–9. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.15873>
 56. Murtoniemi K, Villa PM, Matomäki J, Keikkala E, Vuorela P, Hämäläinen E, et al. Prediction of pre-eclampsia and its subtypes in high-risk cohort: hyperglycosylated human chorionic gonadotropin in multivariate models. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2018 Jul 3;18(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6029382/>
 57. Jurisic A, Jurisic Z, Lefkou E, Girardi G. Pravastatin plus L-arginine prevents adverse pregnancy outcomes in women with uteroplacental vascular dysfunction. *Vascul Pharmacol* [Internet]. 2021 Apr 1;137:106824. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1537189120303293?via%3Dihub>
 58. Tapp S, Guerby P, Girard M, Roberge S, Côté S, Ferreira E, et al. A Pilot Randomized Trial Comparing the Effects of 80 versus 160 mg of Aspirin on Midtrimester Uterine Artery

- Pulsatility Index in Women with a History of Preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* [Internet]. 2020 Dec 1;42(12):1498–504. Available from: [https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(20\)30488-6/fulltext](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(20)30488-6/fulltext)
59. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2001 Dec 1;18(6):583–6. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.0960-7692.2001.00594.x>
 60. Pedrosa AC, Matias A. Screening for pre-eclampsia: A systematic review of tests combining uterine artery Doppler with other markers. *J Perinat Med* [Internet]. 2011 Nov 1;39(6):619–35. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpm.2011.077/html>
 61. Harrington K, Fayyad A, Thakur V, Aquilina J. The value of uterine artery Doppler in the prediction of uteroplacental complications in multiparous women. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2004 Jan 1;23(1):50–5. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.932>
 62. Oancea M, Grigore M, Ciortea R, Diculescu D, Bodean D, Bucuri C, et al. Uterine Artery Doppler Ultrasonography for First Trimester Prediction of Preeclampsia in Individuals at Risk from Low-Resource Settings. *Medicina* 2020, Vol 56, Page 428 [Internet]. 2020 Aug 26;56(9):428. Available from: <https://www.mdpi.com/1648-9144/56/9/428/htm>
 63. Shahid N, Masood M, Bano Z, Naz U, Hussain SF, Anwar A, et al. Role of Uterine Artery Doppler Ultrasound in Predicting Pre-Eclampsia in High-Risk Women. *Cureus* [Internet]. 2021 Jul 9;13(7). Available from: <https://www.cureus.com/articles/63351-role-of-uterine-artery-doppler-ultrasound-in-predicting-pre-eclampsia-in-high-risk-women>
 64. Spencer K, Yu CKH, Sawidou M, Papageorghiou AT, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler ultrasonography and maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A, free β -human chorionic gonadotropin, activin A and inhibin A at 22 + 0 to 24 + 6 weeks' gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2006 Jun 1;27(6):658–63. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.2676>
 65. Onwudiwe N, Yu CKH, Poon LCY, Spiliopoulos I, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2008 Dec 1;32(7):877–83. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.6124>
 66. Coomarasamy A, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery doppler: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2001 Nov 1;98(5):861–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0029784401015691>