

PoCUS UtA-PI como predictor de preeclampsia: Riesgo de muerte materna en entornos de bajos recursos

Andrés Jesús Huerta Gil^{1*}

(Recibido: mayo 05, Aceptado: octubre 28, 2022)

<https://doi.org/10.29076/issn.2602-8360vol6iss11.2023pp76-86p>

Resumen

El objetivo de este estudio fue evaluar el potencial de ecografía Doppler en modalidad Point-of-care (PoCUS) en la “cabecera del paciente” de la arteria uterina del primer trimestre para la predicción temprana de la preeclampsia (PE), en mujeres embarazadas de riesgo en entornos de bajos recursos. Este fue un estudio longitudinal prospectivo, incluidas 42 mujeres embarazadas. El potencial de los índices de pulsatilidad (PI) en la arteria uterina se evaluó como una herramienta para la detección de preeclampsia. El Examen Doppler de la la arteria uterina realizada temprano a las 11–14 SG permite la detección de embarazos que se desarrollarán PE con una sensibilidad del 78% y una especificidad del 100% según el análisis de PI. La realización del examen Doppler de la arteria uterina es una prueba de detección no invasiva eficaz para el desarrollo de PE en embarazos de riesgo, particularmente apropiado en sistemas de salud con medios limitados de evaluación otros biomarcadores tales como los centros de salud tipo A y entornos rurales.

Palabras Clave: Doppler; PoCUS; Preeclamsia; UtA-PI.

PoCUS UtA-PI as a predictor of preeclampsia: Risk of maternal death in low-resource settings

Abstract

The objective of this study was to evaluate the potential of Point-of-care Doppler ultrasound (PoCUS) at the “bed-side” of the first-trimester uterine artery for early prediction of preeclampsia (PE) in at-risk pregnant women in low-resource settings. This was a prospective longitudinal study, including 42 pregnant women. The potential of pulsatility indices (PI) is evaluated as a tool for the detection of preeclampsia. Uterine artery Doppler examination performed early at 11–14 GW allows detection of pregnancies that will develop PE with a sensitivity of 78% and a specificity of 100% based on PI analysis. Doppler examination of the uterine artery is an effective non-invasive screening test for the development of PE in high-risk pregnancies, particularly appropriate in health systems with limited means of evaluating other biomarkers such as type A health centers and rural settings.

Keywords: Doppler; PoCUS; Preeclamsia; UtA-PI

¹ Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas, Guayaquil, Ecuador. Email: andreshue@gmail.com. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0425-2005>

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (EP) es una de las complicaciones más graves del embarazo y sigue siendo una de las principales causas de mortalidad y morbilidad materno-fetal en todo el mundo. La prevalencia de la enfermedad es estimada en 3-5% de todas las mujeres embarazadas, lo que representa la complicación médica más frecuente durante el embarazo(1). En los últimos años se han producido importantes avances en la comprensión de la patogenia de este trastorno, así como su prevención.(2) Además, una amplia gama de biomarcadores potenciales para la predicción de preeclampsia se han estudiado: características maternas (etnia afroamericana, índice de masa corporal, diabetes mellitus pregestacional, presión arterial sistólica, nivel educativo), asociada al embarazo proteína plasmática A (PAPP-A), desintegrina A y metaloproteasa 12 (ADAM-12), factor de crecimiento placentario (PIGF), tirosina quinasa 1 similar a fms soluble (sFlt-1), proteína placentaria 13 (PP13), estudios proteómicos, ultrasonografía Doppler, y muchos otros(3-8). Los eventos fisiopatológicos que conducen al desarrollo de PE ocurren en respuesta a una placentación anormal. A pesar de una respuesta adaptativa en la fase temprana, alteraciones en la circulación sistémica y un desbalance de los factores vasoactivos ocurren. Una fallida invasión de los trofoblastos, supuestamente debido a la interacción entre la exposición a los riesgos, la presencia de genes polimórficos y otros factores (proteínas de remodelación vascular y vasoactivas, trombofilia, hipofibrinólisis, estrés oxidativo, metabolismo de los lípidos, lesión endotelial y factores inmunogénicos) deterioran la remodelación fisiológica en las paredes de las arterias espirales (9). Los cambios en estos procesos fisiológicos determinan circulación de alta resistencia en la territorio vascular de las arterias espirales. Además, la circulación terminal mantiene su reactividad a los agentes vasomotores (10,11). Estos cambios hemodinámicos ocurren antes del inicio clínico de la EP y pueden ser evaluados por Doppler. El análisis cuantitativo y cualitativo de los flujos vasculares por ecografía es fiable

y reproducible, habiéndose reportado que detecta el 75% de los casos de pretérmino (antes de las 37 semanas de gestación) preeclampsia, como parte de un conjunto multidimensional de indicadores de detección (12).

Sin embargo, la traducción de la rica evidencia de biomarcadores a la práctica clínica sigue siendo difícil. en entornos de bajos recursos. Desafortunadamente, los países con escasa inversión en salud no tienen recursos para implementar cambios en la práctica común que incurrir en costos adicionales. Países empobrecidos requieren enfoques novedosos para adaptar la evidencia existente en medicina con el fin de beneficiar al mayor número posible de personas (13).

La arteria uterina se ha evaluado ampliamente en la PE, lo que indica el estado vascular materno por evaluación del índice de pulsatilidad (PI), índice de resistividad (RI) y la presencia de muesca diastólica temprana.

La persistencia de muescas diastólicas tempranas o aspectos de velocidad anormal del flujo sanguíneo han sido asociado con la falla de la invasión del trofoblasto (14-17).

En este contexto, se exploró la hipótesis de que un procedimiento básico realizado de forma rutinaria: monitoreo de ultrasonido del primer trimestre: puede proporcionar una ventana de oportunidad para la detección de preeclampsia utilizando un biomarcador independiente, en mujeres embarazadas con factores de riesgo conocidos. Por lo tanto, se estudió el potencial de la ecografía Doppler de la arteria uterina del primer trimestre en la modalidad PoCUS para la predicción temprana de EP, en mujeres embarazadas de riesgo en entornos de bajos recursos.

METODOLOGÍA

Un estudio longitudinal prospectivo de mujeres embarazadas con factores de riesgo para PE fue desarrollado desde febrero 2022-abril 2022 en el Centro de salud tipo "A" Puertas del Sol - Ministerio de Salud Pública 09D09 Ecuador. Los criterios de inclusión del estudio requerían la presencia de al menos uno de los siguientes factores de riesgos: primiparidad; antecedentes

de PE en embarazos anteriores; antecedentes familiares de EP; hipertensión arterial; enfermedades renales; diabetes mellitus; lupus eritematoso sistémico; síndrome antifosfolípido; trombofilia; antecedentes de trastornos obstétricos (hipotrofia fetal, oligoamnios, perinatal mortalidad, separación prematura de la placenta normalmente implantada); obesidad (IMC > 30 kg/m²); edad materna (<18 años o >40 años). Los criterios de exclusión fueron infecciones, tratamiento reciente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y corticosteroides (14 días antes de la inclusión), enfermedades inflamatorias crónicas, embarazos múltiples y anomalías fetales.

Todas las pacientes incluidas en el estudio firmaron un consentimiento informado. Un plan estandarizado de trabajo fue elaborado, en el que se registraron datos antropométricos, antecedentes familiares, fisiológicos y patológicos personales. antecedentes, parámetros obstétricos (gestación, parto, fecha de la última menstruación, primeros movimientos fetales, fecha probable de nacimiento, evolución de embarazos y partos anteriores), parámetros ecográficos en el primer trimestre (medición de la longitud craneocaudal (CCL), presencia de actividad cardíaca embrionaria, Examen Doppler de la arteria uterina).

Para el diagnóstico de EP se utilizaron los criterios propuestos por el American College of Obstetricians y Ginecólogos: valores de presión arterial de al menos 140/90 mm Hg (2 exámenes entre 6 h y 7 días de diferencia), proteinuria superior a 30 mg/dl (2 muestras de orina recogidas con 4 a 6 h de diferencia) (18). La Preeclampsia moderada se definió como asintomática, presentando hipertensión con valores por debajo de 160/110 mmHg y proteinuria(18). Se observó hipertensión y proteinuria después de las 20 semanas de embarazo en mujeres previamente normotensas (antes del embarazo) y se normalizó a las 12 semanas posparto. Al final del estudio, las pacientes fueron divididas en dos grupos dependiendo de la evolución del embarazo. El parámetro básico monitorizado en este estudio

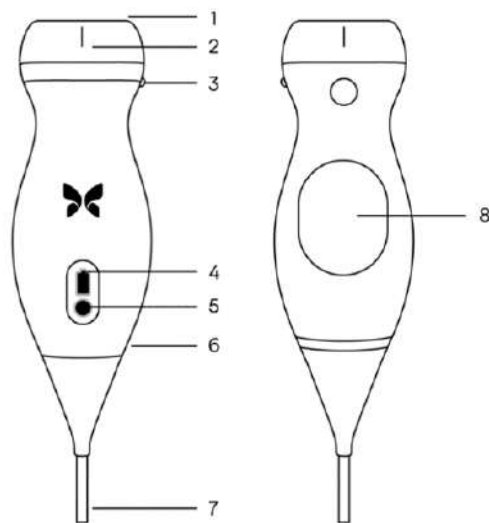
fue el índice de pulsatilidad (PI = S-D/Mean) en la arteria uterina.

Los resultados obtenidos se correlacionaron con la evolución posterior de la EP o sus complicaciones: eclampsia, PSNIP, síndrome HELLP, sufrimiento fetal perinatal (hipotrofia fetal, muerte fetal anteparto o intraparto, puntuación de Apgar al nacer < 7).

Ultrasonido Doppler

La ecografía se realizó con un ecógrafo Butterfly iQ+ el cual es un dispositivo portátil, pequeño que puede transportarse en el bolsillo de cualquier médico y conectarse a un dispositivo móvil como un teléfono celular o tablet y en menos de 3 minutos iniciar el examen en el paciente.

Butterfly iQ+ ofrece una matriz 2D de 9000 sensores micro-mecanizados y es capaz de realizar con un solo transductor los distintos modos de ultrasonido.



1. Lente
2. Marca de la línea media
3. Marca de orientación
4. Luces del indicador de la batería
5. Botón indicador de la batería
6. Interfaz sonda/cable
7. Cable del dispositivo móvil
8. Fuente de carga

Figura 1. Equipo utilizado
Fuente: (19)

Tabla 1. Especificaciones técnicas del equipo Butterfly iQ+

Item	Butterfly iQ+ Especificaciones
Dimensiones del transductor	163 x 56 x 35 mm (6.4 x 2.2 x 1.4 in.)
Peso del transductor	309 gramos (.68 lbs)
Energía	Batería (recargable)
Batería	144 minutos de escaneo continuo
Pantalla	Variable Teléfono celular o Tablet
Min/Max profundidad de escaneo	1cm min / 30cm max
Chip del ultrasonido	Integrated CMOS chip
Transductor	9000-element CMUT
Rango de Frecuencia	1-10 MHz

Procedimiento

Se requería un ángulo menor de 6° entre el haz de ultrasonido y el vaso estudiado. Los indicadores se calcularon en muestras de un mínimo de 5 ondas con apariencia idéntica y un contorno de espectro claramente definido.

Los vasos uterinos y fetales se identificaron mediante Doppler color y Power Doppler, luego se realizó una evaluación cuantitativa y cualitativa mediante Doppler pulsado. La evaluación velocimétrica de la arteria uterina refleja las particularidades hemodinámicas del lado materno como parte de la unidad materno-fetal-placentaria.

Como parte de la ecografía de rutina a las 11-14 semanas, se obtuvo una sección sagital del cuello uterino. La sonda se barrió lateralmente hasta que se identificó el plexo paracervical. Se utilizó Doppler color para identificar la arteria uterina en la unión cervico-corpórea. Las mediciones se realizaron en este punto, antes de la ramificación de la arteria uterina en las arterias arqueadas. Los índices de pulsatilidad se

midieron bilateralmente y se calculó el IP medio. El aspecto anormal del Doppler de la arteria uterina se definió como un PI medio > percentil 95. Para la interpretación del PI, se utilizó las curvas de referencia normativas por edad (valor del percentil 95 del primer trimestre = 2,6).

Se usó un modelo logit binario para evaluar si los cambios Doppler (PI > percentil 95) en el primer y/o segundo trimestre se correlacionan con la probabilidad de desarrollar EP.

RESULTADOS

Población de estudio

El estudio contó con 42 pacientes que cumplieron los criterios tanto de inclusión como de exclusión. El grupo 1 estaba comprendido de 9 pacientes que desarrollaron preeclampsia. El grupo 2 estaba conformado por 33 mujeres embarazadas que no desarrollaron preeclampsia y siguieron la evolución fisiológica de su embarazo. La demografía básica de los pacientes esta disponible en la Tabla 2.

Tabla 2. Prueba PW DOPPLER UtAPI - CONTROL PE tabulación cruzada

Recuento	CONTROL_PE		Total
	NO	SI	
PRUEBA_PW_DOPPLER_UtA_PI	NO	33	35
	SI	0	7
Total		33	42

Análisis estadístico

Tablas cruzadas

Se analizó el poder predictivo de las alteraciones en el power doppler en el primer trimestre del embarazo (semanas 11-14). La diferencia del valor de la media del índice de pulsatilidad entre los grupos fue estadísticamente significativa.

($p=0.001$). De todas las mujeres embarazadas incluidas en el estudio, durante la examinación de la arteria uterina con el Doppler en el primer trimestre del embarazo, 16,67% (7/42) tuvo un valor (>2.6) lo cual se considera patológico. El incremento en el valor del iP en el primer trimestre es estadísticamente significativo.

Tabla 3. Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	30,800 ^a	1	,000		
Corrección de continuidad ^b	25,455	1	,000		
Razón de verosimilitud	28,312	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,000	,000
N de casos válidos	42				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,50.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 4. Resumen de procesamiento de casos - Curva ROC

CONTROL_DESARR_PE	N válido (por lista)
Positivo ^a	9
Negativo	33

Los valores más grandes de la(s) variable(s) de resultado de prueba indican una prueba mayor para un estado real positivo. El estado real positivo es 1,00.

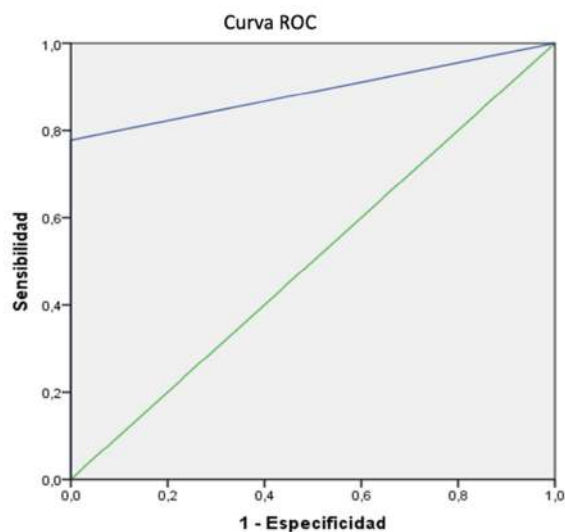


Tabla 5. Área bajo la curva

Variable(s) de resultado de prueba: PRUEBA_UtA_PI				
Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
,889	,084	,000	Límite inferior,724	1,000

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 6. Coordenadas de la curva

Variable(s) de resultado de prueba: PRUEBA_UtA_PI		
Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad
-1,0000	1,000	1,000
,5000	,778	0,000
2,0000	0,000	0,000

Tabla 7. Características maternas y neonatales de la población estudiada

Indicador	N	% Total
Presión Arterial		
Normal	33	78,57%
≥160/110mmHg	3	7,14%
PAS 140-160 mmHg y PAD 90-110mmHg	6	14,29%
Índice de masa corporal		
≥30	7	16,67%
<30	35	83,33%
Edad (años)		
18-29	18	42,86%
30-40	21	50,00%
> 40	3	7,50%
Edad gestacional (semanas)		
<34 semanas	2	4,76%
34-37 semanas	9	21,43%
>37 semanas	31	73,81%
Peso al nacer (gramos)		
0-1500	2	4,76%
<1501-2000	4	9,52%
2001-2500	11	26,19%
2501-3000	14	33,33%
3001-3500	10	23,33%
3501-4000	1	2,87%
4001+	0	0%
Apgar Score		
3		3,33%
4		3,33%
5		6,67%
6		10,83%
7		20,00%
8		14,17%
9		13,33%
10		28,33%

IP solo como marcador biofísico de preeclampsia en el primer trimestre

Se estableció una sensibilidad del 78% con una

especificidad del 100%, con 7 casos verdaderos positivos, 2 falsos negativos, 0 falsos positivos y 33 verdaderos negativos.

Ver Figura 2

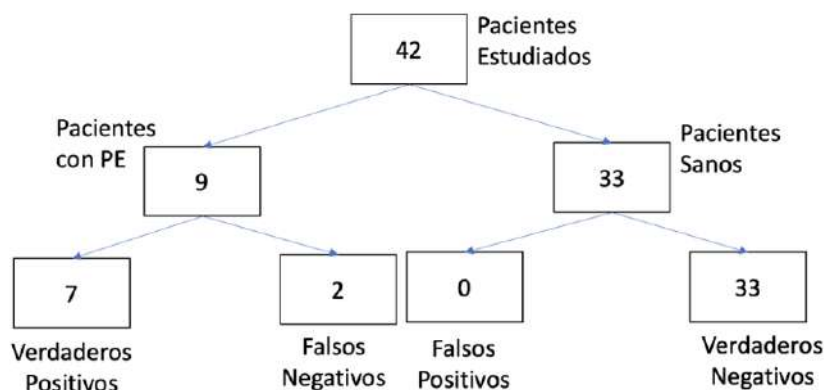


Figura 2. Distribución de pacientes estudiados y resultados de pruebas diagnósticas.

Es importante destacar que si marcadores bioquímicos predictores de preeclampsia (PLGF ó PAPP-A) se suman a la valoración del paciente esto a su vez incrementará sustancialmente la sensibilidad de la predicción de preeclampsia (20).

El análisis estadístico fue realizado con el software SPSS Statistics Versión 28.

DISCUSIÓN

De las 42 gestantes incluidas en el estudio, (21,43%) desarrollaron preeclampsia durante el embarazo. cabe señalar que la presencia de patología vascular previa al embarazo o accidentes obstétricos no explicados en el momento de su ocurrencia aumentan el riesgo de EP. Los resultados obtenidos demostraron la presencia de cambios hemodinámicos significativos en la circulación uterina en la primera mitad del embarazo, de acuerdo con otros estudios existentes (21–24).

Al trofoblasto invade la parte decidual de las arterias espirales entre las 8 y 12 semanas (25). Los cambios en las hormonas proteicas y esteroides también pueden jugar un papel importante en estas alteraciones vasculares (26).

Además, la estabilización de la circulación intervulosa y los cambios marcados en la circulación umbilical ocurren durante esta etapa temprana del embarazo (27). Nuestro estudio permitió describir las diferencias en la secuencia de cambios en las ondas Doppler de la arteria

uterina en el embarazo normal y el embarazo complicado por patología hipertensiva. Monitorizamos tanto el PI de arteria uterina medio como la presencia de muesca bilateral, lo que nos permitió analizarlos por separado. La muesca diastólica temprana es característica de los vasos de alta resistencia y cuantifica la elasticidad del vaso. Parece depender de las interacciones madre-placenta, reflejando más probablemente la decidualización de las arterias espirales (28).

Por otro lado, el IP de la arteria uterina refleja la resistencia vascular distal total medible y proporciona información sobre el volumen placentario y la sección transversal de los vasos placentarios (29). Estudios recientes han evidenciado que los factores maternos predisponentes pueden inducir cambios ateroscleróticos y vasoactivos funcionales en las arterias espirales, que se transforman más o menos en arterias uteroplacentarias, dando como resultado el síndrome de preeclampsia (30–32).

Este estudio demostró que las pacientes con IP de la arteria uterina alta en el primer trimestre del embarazo tenían el mayor riesgo de desarrollar PE. Los datos obtenidos en este estudio muestran que en el cribado de PE, en pacientes de alto riesgo, el examen Doppler de la arteria uterina realizado precozmente a las 11-14 SG permite detectar embarazos que desarrollarán PE con una sensibilidad del 97,8% y un especificidad del 100% basada en el

análisis PI. A pesar del tamaño de la muestra los resultados de este estudio concuerdan con otros estudios que, analizando los cambios Doppler en el primer trimestre del embarazo, reportaron tasas de detección de TEP global similares, con mayor predicción de TEP de inicio temprano (<34 SG) (33–39).

Una de las limitaciones de este estudio fue el pequeño número de pacientes. Es por esto que solo se consideró la predicción de la EP global. La detección precoz de los casos con riesgo de desarrollar EP permitirá aplicar un tratamiento profiláctico. Los casos detectados de esta forma son los que podrían desarrollar complicaciones severas y podrían ser sometidos además a un programa de seguimiento intensivo.

Actualmente, la capacidad de los marcadores individuales para predecir la EP sigue siendo modesta. El uso de los parámetros del primer trimestre y los índices Doppler de la arteria uterina tiene el mayor potencial para convertirse en un método de detección en entornos de bajos recursos. Estudios prospectivos adecuados utilizando métodos estandarizados son necesarios en el futuro para evaluar la elección de parámetros y estrategias para una asociación encaminada a obtener los mejores métodos predictivos. Mejorar el conocimiento de la patogenia de las complicaciones durante el embarazo facilitará el desarrollo de nuevos métodos de predicción y prevención.

CONCLUSIONES

El examen Doppler de la arteria uterina es una prueba de detección no invasiva eficaz para el desarrollo de PE en embarazos de riesgo, particularmente apropiado en sistemas de salud con medios limitados para evaluar otros biomarcadores. La evaluación Doppler en embarazos con factores de riesgo, permite un seguimiento adecuado, con una elección juiciosa del momento y la forma de parto, una disminución del número de cesáreas de urgencia por sufrimiento fetal y una mejora de los resultados perinatales.

Agradecimientos

Al Doctor José España, Ginecólogo Venezolano

quien me inspiró a trabajar este tema tan interesante durante esas largas y agradables conversaciones académicas durante las guardias en mi internado cuando roté por el servicio de Ginecología de mi querido Hospital General del Norte de Guayaquil IESS Los Ceibos.

A mi familia del Centro de Salud “Puertas del Sol”, especialmente al Psi. Jose Luis Vera, pues todos me apoyaron durante el desarrollo de este trabajo de investigación.

A mi querida maestra Dra. Carlota Palma Estrada, quien con mucho cariño y carácter me guió durante los últimos años de mi carrera y me asesoró en el análisis estadístico del presente trabajo.

Financiamiento: Esta investigación no recibió ningún financiamiento externo.

Conflictos de interés: El autor declara no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Filipek A, Jurewicz E. Preeklampsja – choroba kobiet w ciąży. *Postępy Biochemii*. 2018 Dec 29;64(4):232–229.
2. Mayrink J, Costa ML, Cecatti JG. Preeclampsia in 2018: Revisiting Concepts, Physiopathology, and Prediction. *The Scientific World Journal*. 2018 Dec 6; 2018:1–9.
3. Myatt L, Roberts JM. Preeclampsia: Syndrome or Disease? *Current Hypertension Reports*. 2015 Nov 11;17(11):83.
4. Poon LCY, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *Journal of Human Hypertension*. 2010 Feb 11;24(2):104–10.
5. Odibo AO, Goetzinger KR, Odibo L, Cahill AG, Macones GA, Nelson DM, et al. First-trimester prediction of preeclampsia using metabolomic biomarkers: a discovery phase study. *Prenatal Diagnosis*. 2011 Oct; 31(10):990–4.
6. Kenny LC, Black MA, Poston L, Taylor R, Myers JE, Baker PN, et al. Early

- Pregnancy Prediction of Preeclampsia in Nulliparous Women, Combining Clinical Risk and Biomarkers. *Hypertension*. 2014 Sep;64(3):644–52.
7. Andrietti S, Silva M, Wright A, Wright D, Nicolaidis KH. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2016 Jul;48(1):72–9.
 8. Tarca AL, Romero R, Benschalom-Tirosh N, Than NG, Gudicha DW, Done B, et al. The prediction of early preeclampsia: Results from a longitudinal proteomics study. *PLOS ONE*. 2019 Jun 4;14(6):e0217273.
 9. Chávez J, Cavalli R. Preeclampsia: Vascular Pathophysiological Mechanism and the Basis for Early Diagnosis and Treatment. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics*. 2016 Sep 8;38(08):369–72.
 10. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019 Jul 15;l2381.
 11. Ayoubi. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vascular Health and Risk Management*. 2011 Jul;467.
 12. O'Gorman N, Nicolaidis KH, Poon LC. The Use of Ultrasound and other Markers for Early Detection of Preeclampsia. *Women's Health*. 2016 Mar 1;12(2):199–207.
 13. Yapa HM, Bärnighausen T. Implementation science in resource-poor countries and communities. *Implementation Science*. 2018 Dec 27;13(1):154.
 14. 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? *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2010 Jul;29(7):1103–15.
 15. Giordano R, Cacciatore A, Romano M, la Rosa B, Fonti I, Vigna R. Uterine artery Doppler flow studies in obstetric practice. *J Prenat Med*. 2010 Oct;4(4):59–62.
 16. Park YW, Lim JC, Kim YH, Kwon HS. Uterine Artery Doppler Velocimetry During Mid-second Trimester to Predict Complications of Pregnancy Based on Unilateral or Bilateral Abnormalities. *Yonsei Medical Journal*. 2005;46(5):652.
 17. Parry S, Sciscione A, Haas DM, Grobman WA, Iams JD, Mercer BM, et al. Role of early second-trimester uterine artery Doppler screening to predict small-for-gestational-age babies in nulliparous women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017 Nov;217(5):594.e1-594.e10.
 18. Sibai B. Diagnosis and Management of Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2003 Jul;102(1):181–92.
 19. Butterfly Network. Especificaciones del sistema – Butterfly Network [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 29]. Available from: <https://support.butterflynetwork.com/hc/es-es/articles/360041783912-Especificaciones-del-sistema>
 20. The Fetal Medicine Foundation [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>
 21. Gómez O, Martínez JM, Figueras F, del Río M, Borobio V, Puerto B, et al. Uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2005; 26(5):490–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.1976>
 22. Becker R, Vonk R, Vollert W, Entezami M. Doppler sonography of uterine arteries at 20-23 weeks: Risk assessment of adverse pregnancy outcome by quantification of impedance and notch. *Journal of Perinatal Medicine* [Internet]. 2002 Sep 26 [cited 2022 Apr 29];30(5):388–94. Available from: <https://www.degruyter.com/>

- document/doi/10.1515/JPM.2002.060/html
23. Harrington K, Carpenter RG, Goldfrad C, Campbell S. Transvaginal Doppler ultrasound of the uteroplacental circulation in the early prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* [Internet]. 1997;104(6):674–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1471-0528.1997.tb11977.x>
 24. Harrington K, Goldfrad C, Carpenter RG, Campbell S. Transvaginal uterine and umbilical artery Doppler examination of 12–16 weeks and the subsequent development of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 1997; 9(2):94–100. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1469-0705.1997.09020094.x>
 25. Pijnenborg R, Robertson WB, Brosens I, Dixon G. Review article: Trophoblast invasion and the establishment of haemochorial placentation in man and laboratory animals. *Placenta*. 1981 Jan 1;2(1):71–91.
 26. Jauniaux E, Jurkovic D, Campbell S. In vivo investigations of the anatomy and the physiology of early human placental circulations. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 1991;1(6):435–45. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1469-0705.1991.01060435.x>
 27. Campbell S. First-trimester screening for pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2005; 26(5):487–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.2591>
 28. Hafner DE, Schuchter K, Metzenbauer M, Philipp K. Uterine artery Doppler perfusion in the first and second pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2000; 16(7):625–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1469-0705.2000.00290.x>
 29. 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; 23(1):50–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.932>
 30. Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: A hypothesis and its implications. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 1996; 175(5):1365–70. Available from: <http://www.ajog.org/article/S000293789670056X/fulltext>
 31. Aardema MW, Saro MCS, Lander M, de Wolf BTHM, Oosterhof H, Aarnoudse JG. Second trimester Doppler ultrasound screening of the uterine arteries differentiates between subsequent normal and poor outcomes of hypertensive pregnancy: two different pathophysiological entities? *Clinical Science* [Internet]. 2004; 106(4):377–82. Available from: </clinsci/article/106/4/377/67784/Second-trimester-Doppler-ultrasound-screening-of>
 32. Prefumo F, Sebire NJ, Thilaganathan B. Decreased endovascular trophoblast invasion in first trimester pregnancies with high-resistance uterine artery Doppler indices. *Human Reproduction* [Internet]. 2004;19(1):206–9. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/19/1/206/690189>
 33. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaidis 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; 18(6):583–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1469-0705.2001.01060583.x>

- wiley.com/doi/full/10.1046/j.0960-7692.2001.00594.x
34. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Basayiannis K, Benardis P, Haidopoulos D, et al. Screening for pre-eclampsia and small for gestational age fetuses at the 11–14 weeks scan by uterine artery Dopplers. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* [Internet]. 2007;86(5):530–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1080/00016340601155056>
 35. Hollis B, Prefumo F, Bhide A, Rao S, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery blood flow and birth weight. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2003; 22(4):373–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.231>
 36. Gómez O, Figueras F, Martínez JM, del Río M, Palacio M, Eixarch E, et al. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2006; 28(6):802–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.2814>
 37. Melchiorre K, Leslie K, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2009; 33(5):524–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.6368>
 38. 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; 32(2):133–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.5400>
 39. Carbillon L, Uzan M, Largillière C, Perrot N, Tigaizin A, Paries J, et al. Prospective Evaluation of Uterine Artery Flow Velocity Waveforms at 12–14 and 22–24 Weeks of Gestation in Relation to Pregnancy Outcome and Birth Weight. *Fetal Diagnosis and Therapy* [Internet]. 2004;19(4):381–4. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/77971>