

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

FACULTAD DE MEDICINA

UNIDAD DE POSTGRADO

# **Curvas de flujometría Doppler de arterias en gestantes de bajo riesgo en el Instituto Materno Perinatal Año 2002**

TESIS : para optar el Grado académico de especialista en: GINECO - OBSTETRICIA

**Alberto Salazar Pumahuacre**

**Paul Glicerio Arcos Flores**

**LIMA – PERÚ 2004**

## **CAPÍTULO I**

### **Resumen**

En el Instituto Especializado Materno Perinatal entre el 01 de febrero y el 30 de noviembre del 2002 a las gestantes que acudieron al control prenatal entre las 14 y 42 semanas de gestación se les ofreció la evaluación ecográfica con velocimetría Doppler de las arterias uterinas para realizar un estudio prospectivo descriptivo para determinar los valores normales de flujometría Doppler de las arterias uterinas entre las 11 - 42 semanas en gestantes de bajo riesgo obstétrico. Se determinó el índice de resistencia (IR) de ambas arterias, la reproducción de las mediciones y las variaciones intra e interobservador. 178 gestantes cumplieron los criterios de inclusión. La velocimetría Doppler de las arterias uterinas se realizó entre las 14 y 39 semanas de gestación. No hubo gestantes entre las 40 y 42 semanas. La onda de la arteria uterina izquierda se obtuvo en todas las pacientes pero la onda de la arteria

uterina derecha solo en 163 (91,6%) gestantes. El IR media de la arteria uterina izquierda y derecha fue 0,58 y 0,55; respectivamente. El índice de resistencia de la arteria uterina derecha fue menor que el de la izquierda desde las 12 semanas de gestación. En el 95% de ocasiones, las variaciones intra e interobservador fueron menores de 0,12 y 0,15; respectivamente.

Concluimos que el índice de resistencia de la arteria uterina derecha es menor que el de la arteria uterina izquierda, la medición del IR es altamente reproducible y las mediciones intra e interobservador del IR no difieren significativamente.

**Palabras Claves: Curvas, flujometría Doppler, arteria uterina, gestante de bajo riesgo.**

## CAPÍTULO II

### Introducción

La introducción del ultrasonido Doppler pulsado y de color en la práctica obstétrica ha permitido la investigación directa no-invasiva de la circulación materno fetal. El estudio de flujo mediante la técnica Doppler color pulsado es utilizado desde hace dos décadas, consiguiendo evaluar diferentes vasos maternos, placentarios y fetales (1). En este tiempo se ha ampliado el conocimiento de la hemodinámica de dichos territorios, identificando los vasos que traducen mejor la situación del feto. La evaluación del flujo materno se realiza con el estudio de los diferentes segmentos de las arterias uterinas, en las que están claramente establecidos los cambios adaptativos a un flujo cada vez mayor con el progreso del embarazo (2), estando representado estos eventos por la disminución en la resistencia vascular y el incremento en la velocidad del flujo sanguíneo que, asociados con un incremento en el gasto cardíaco materno, son necesarios para el desarrollo y crecimiento fetal (3).

Previo al embarazo las formas de onda de flujometría Doppler se caracterizan por una alta impedancia y un *notch* o incisura diastólica temprana. Estas formas de onda se desarrollan completamente en el segundo trimestre hacia un flujo sanguíneo bajo con pérdida del *notch* de la arteria uterina; inducidas por la invasión trofoblástica de las arterias

espirales de la muscular durante el primer y segundo trimestre del embarazo, que conlleva a una pérdida de la reactividad del tejido vascular músculo esquelético en la circulación útero placentaria, generando vasodilatación (4).

La velocimetría Doppler de las arterias uterinas también ha sido usada para predecir resultados adversos del embarazo como pre-eclampsia y restricción del crecimiento intrauterino, patologías que cursan con invasión trofoblástica inadecuada y se asocian a una alta impedancia del flujo. En cambio, en el bajo peso al nacer, se observa un retardo del desarrollo de la circulación útero placentaria normal (5).

Diversos estudios han demostrado que una flujometría Doppler normal a las 23 semanas de gestación se asocia a una reducción del riesgo de desarrollar pre-eclampsia o tener un recién nacido pequeño para la edad; observando que el 99% y 96% de gestantes con onda de velocidad de flujo Doppler normal de la arteria uterina no desarrollaron pre-eclampsia y no tuvieron recién nacidos pequeños para la edad gestacional, respectivamente (6-9)

La irrigación del útero está dada por las arterias ováricas y uterinas, estas últimas ramas de la arteria iliaca interna. Al alcanzar la porción ístmica del útero, las arterias uterinas ascienden hasta anastomosarse con las arterias ováricas a nivel de los cuernos uterinos. La irrigación de las paredes uterinas anterior y posterior proviene de las arterias arcuatas, ramas de la

arteria uterina, que rodean al útero. Las arterias radiales nacen de las arterias arcuatas en ángulo recto y se dirigen hacia el endometrio, donde se dividen en dos o más arterias espirales. Durante el embarazo, estos vasos pasan por importantes modificaciones para acondicionar el mayor flujo sanguíneo necesario para satisfacer los requerimientos metabólicos del feto y la placenta (10).

En la gestación normal las arterias espirales poseen lúmenes amplios, su endotelio muestra invasión por células trofoblásticas y el músculo arterial liso es reemplazado por tejido fibrinoide con lo cual mantienen flujos altos, de baja resistencia; necesarios para perfundir adecuadamente el espacio intervelloso y así sostener las crecientes demandas feto placentarias. La arteria uterina, en especial la correspondiente al lado de la implantación placentaria pierde en su trayectoria ascendente un doble proceso de estiramiento y engrosamiento, lo que multiplica su diámetro por tres. Producto de la invasión trofoblástica, las arterias arcuatas se dilatan en 1000 % y las arterias espirales alcanzan en la gestación avanzada una dilatación relativa de 3000 %. El proceso de invasión trofoblástica se realiza en dos partes u "oleadas". La primera se inicia con la nidación, dura todo el primer trimestre de la gestación y coloniza sólo las arterias espirales de la decidua basal. La segunda oleada acontece entre las 16-20 semanas e invade las porciones intramiométriales de las arterias espirales y las zonas más distales de las arterias radiales (11,12). Por todo esto, se

acepta que el estudio de la flujometría Doppler en la arteria uterina es un fiel reflejo de la hemodinámica útero placentaria y de las resistencias vasculares placentarias en el sector materno (11-13).

La onda de velocidad de flujo (OVF) de la arteria uterina tiene una morfología particular caracterizada por bandas diastólicas anchas, variando según el momento fisiológico en que se le estudie, y describe hasta 6 patrones: 1) fase proliferativa, 2) fase secretora final, 3) primeras 10-12 semanas de gestación, 4) segundo trimestre, 5) semana 25-26 y 6) durante el parto. Los índices de resistencia en un inicio altos con presencia de incisura protodiastólica o *notch*, se vuelven progresivamente más bajos conforme avanza la gestación, persistiendo el *notch* hasta la semana 18-20 y desapareciendo en condiciones de normalidad entre las semanas 20 y 24; excepcionalmente persiste como máximo hasta la semana 26. Mediante el análisis de la OVF de arteria uterina es posible detectar índices de resistencia elevados y persistencia del *notch* (ausencia de segunda oleada) y predecir pre-eclampsia meses antes que sea clínicamente manifiesta (11,12,14).

La evaluación del sistema circulatorio fetal por medio de la ultrasonografía Doppler se ha utilizado clínicamente desde los 1980s (15-19). En 1983 Campbell y colaboradores propusieron el estudio de la velocimetría Doppler en el sistema arterial uterino-arcuata entre las semanas 16 y 20 como un índice de riesgo de restricción de crecimiento intrauterino y de pre-eclampsia,

encontrando en gestaciones de 16-18 semanas una sensibilidad de 68%, especificidad de 69%, valor predictivo positivo de 42% y valor predictivo negativo de 87% para predecir patología hipertensiva y restricción de crecimiento intrauterino (18). Posteriormente Bower y el mismo Campbell consideran que el estudio debe realizarse de rutina en todas las gestaciones entre las semanas 18 - 22 y debe repetirse entre las semanas 24 y 26 si persistiera el *notch* del primer control (invasión trofoblástica totalmente terminada). El procedimiento se ha visto simplificado últimamente al comprobarse que el elemento pronóstico fundamental no reside en valores numéricos de los diversos índices con los cuales se realiza el análisis de las OVF sino en la persistencia del *notch* bilateral diastólico y/o sistólico mas allá de la semana 24 (mal pronóstico materno y perinatal), sugiriendo que la flujometría Doppler de la arteria uterina en el segundo trimestre debería realizarse como prueba de tamizaje para pre-eclampsia y restricción de crecimiento intrauterino (19,20).

En el Perú, sólo se han realizado dos estudios sobre flujometría Doppler y gestación (5,21). El primero, publicado el año 2000 que encontró valores de índice de resistencia y pulsatilidad en arteria uterina en gestantes de 22 a 26 semanas, a 3300 m.s.n.m. similares a los encontrados a nivel del mar; y el segundo, que concluyó que a mayor altura, el embarazo se asocia con menor impedancia útero placentaria que a nivel del mar.

El Doppler color pulsado, es la técnica de elección para realizar la



velocimetría Doppler de la arteria uterina, permitiendo obtener de la onda de velocidad de flujo, el cálculo de los índices Doppler (el coeficiente sístole/diástole (S/D), el índice de resistencia (IR) y el índice de pulsatilidad (IP) que reflejan el grado de resistencia del flujo sanguíneo anterógrado del lugar de estudio (4,11).

Actualmente se cuentan con valores referenciales de índice de resistencia y pulsatilidad de las arterias uterinas realizados en poblaciones europeas y norteamericanas, careciendo de valores característicos de nuestra población.

La importancia del presente estudio radica en poder identificar los valores normales de flujometría Doppler de arterias uterinas en nuestra población, en un centro de referencia nacional, a fin de no tener que extrapolar tablas flujométricas de poblaciones extranjeras, que no necesariamente representan un parámetro preciso para nuestras gestantes.

## **CAPÍTULO III**

### **Objetivos**

Determinar los valores normales de flujometría Doppler de las arterias uterinas entre las 11 - 42 semanas en gestantes de bajo riesgo obstétrico en el Instituto Especializado Materno Perinatal durante el período comprendido entre el 01 de febrero y el 30 de noviembre del 2002.

## **CAPÍTULO IV**

### **Material y Métodos**

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y prospectivo. En el Instituto Especializado Materno Perinatal de Lima, a las gestantes que acudían a su control prenatal entre las 14 y 42 semanas de gestación entre el 01 de febrero y el 30 de noviembre del año 2002 se les ofreció la opción de la evaluación ecográfica con velocimetría Doppler de las arterias uterinas. La edad gestacional se basó en la fecha de última menstruación, si esta era confiable. De lo contrario, se usó el dato ecográfico correspondiente a la primera ecografía; para lo que se requirió que las pacientes tengan una ecografía antes del enrolamiento al estudio, entre las 7 a 11 semanas gestación, en la cual se midió la longitud coronal – nalga, la cual no debía tener más de 7 días de diferencia respecto a la fecha de última menstruación. Se obtuvo el consentimiento informado de las gestantes que aceptaron participar en el estudio. Aquellas pacientes con gestación no viable (feto muerto o con malformaciones), embarazo múltiple, con complicaciones intercurrentes durante el embarazo y con mala historia obstétrica o enfermedad crónica fueron excluidas.

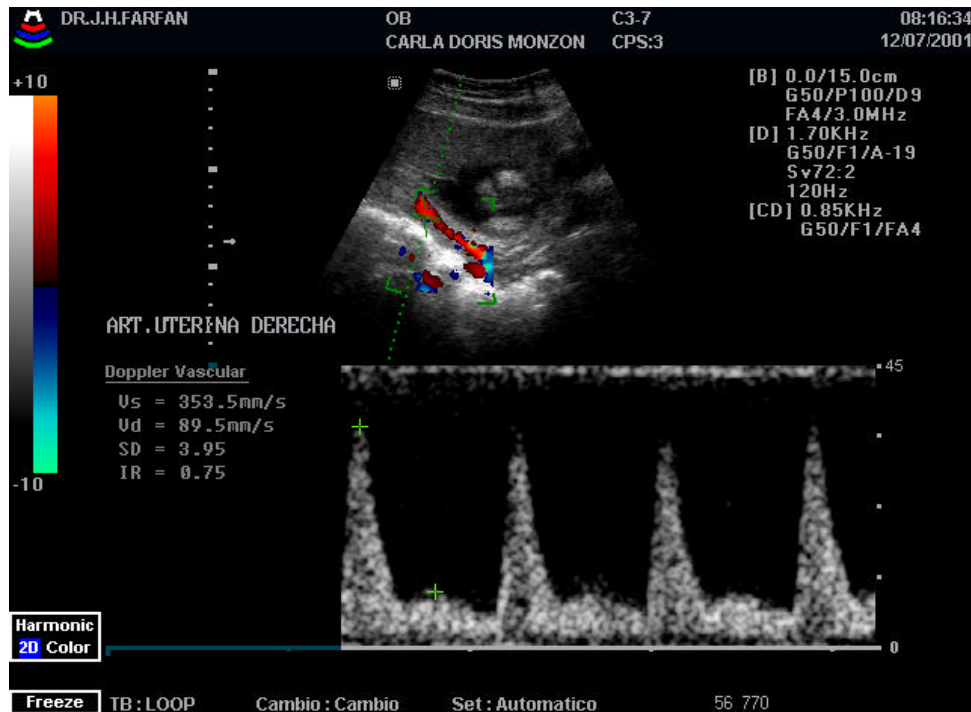
Se definió como embarazo de bajo riesgo al embarazo habitual, normal, sin complicaciones, en una mujer sin factores de riesgo para su salud ni la de su producto.

El índice de resistencia (IR) o de Pourcelot, se definió como el pico sistólico menos el pico diastólico por el pico sistólico, variando sus valores de 1 a 0; donde 1 representa la máxima resistencia la flujo anterógrado y 0 representa la ausencia del flujo anterógrado al final de la diástole.

Se realizó la evaluación ecográfica Doppler transbdominal de las gestantes con transductores de 5-MHz (General Electric Co. Modelo Logic 400, Taiwán) y se registró el índice de resistencia (IR) de ambas arterias uterinas según la onda de flujometría.

Las evaluaciones se realizaron con las pacientes en posición de semicúbito, y el transductor se colocó en un plano longitudinal a lo largo del área inguinal registrando un corte sagital del útero y el canal cervical, obteniéndose las ondas Doppler en el punto donde la arteria uterina cruza con la arteria iliaca externa. Las ondas se analizaron cuando se obtenía 3 ondas uniformes consecutivas. Esta imagen era congelada y se realizaba el análisis de la onda (Fig. 1).

A las pacientes se les realizó cuatro mediciones de ambas arterias uterinas, dos a cargo de cada uno de los investigadores.



**Figura 1. Arteria uterina visualizada por velocimetría Doppler color transabdominal a las 24 semanas de gestación.**

Se evaluó la reproducción de las mediciones entre diferentes observadores (variación interobservador) y la reproducción entre un mismo observador (variación intraobservador). La reproducción de las mediciones y las comparaciones interobservador se evaluaron usando las cuatro mediciones normales de cada paciente. La variación intraobservador se analizó calculando la desviación estándar de las diferencias entre el total de mediciones realizadas por el mismo observador. La variación interobservador se analizó calculando la desviación estándar de las diferencias entre las medias de los pares de las mediciones realizadas por

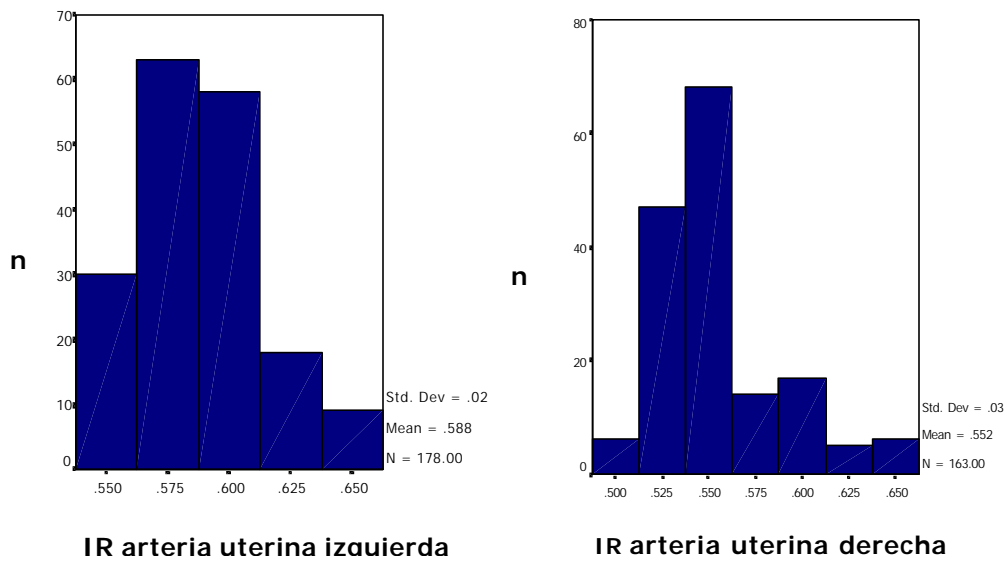
los dos observadores en una paciente. Este valor luego se multiplicó por  $\sqrt{2}$  para obtener el valor correspondiente a las mediciones únicas. Los datos se registraron y analizaron usando el paquete estadístico *SPSS 11,0*. Se estratificó los valores de la flujometría Doppler para cada edad gestacional. Debido a que estos valores no tienen una distribución normal, los datos se transformaron en logaritmos (base 10), previamente se analizaron mediante el gráfico de Cajas, eliminando aquellos datos que salieron de los patrones regulares del gráfico y se evaluó la normalidad de la distribución con la prueba de Kolmogorov – Smirnov. Los resultados se muestran mediante una gráfica en una curva de flujometría Doppler para gestantes de bajo riesgo.

## **CAPÍTULO V**

### **Resultados**

Durante el período de estudio, un total de 178 gestantes que cumplían los criterios de inclusión dieron su consentimiento informado para participar en el estudio. La velocimetría Doppler de las arterias uterinas se realizó entre las 14 y 39 semanas de edad gestacional. No se registró ninguna paciente entre las 40 y 42 semanas gestación. Se obtuvo la onda de la arteria uterina izquierda en la totalidad de pacientes estudiadas, pero solo se obtuvo la onda de la arteria uterina derecha en 163 (91,6%) gestantes.

La distribución del índice de resistencia (IR) de las arterias uterinas izquierda y derecha, usando el valor promedio de las 4 mediciones, se muestra en la figura 2. El IR media de la arteria uterina izquierda y derecha fue 0,58 y 0,55; respectivamente.



**Figura 2. Distribución del índice de resistencia (IR) de las arterias uterinas izquierda y derecha.**

Las medias para los índices de resistencia de las arterias uterinas derecha e izquierda, así como sus valores inferior y superior con un 95% de intervalo de confianza se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1. Índice de resistencia de las arterias: valores superior e inferior (IC 95%)**

IR art. uterina	Media	Límite inferior	Límite superior
<b>Izquierda</b>	0,588	0,54	0,65
<b>Derecha</b>	0,552	0,54	0,64

La Tabla 2 muestra el índice de resistencia de las arterias uterinas izquierda y derecha del total de la población según la edad gestacional.

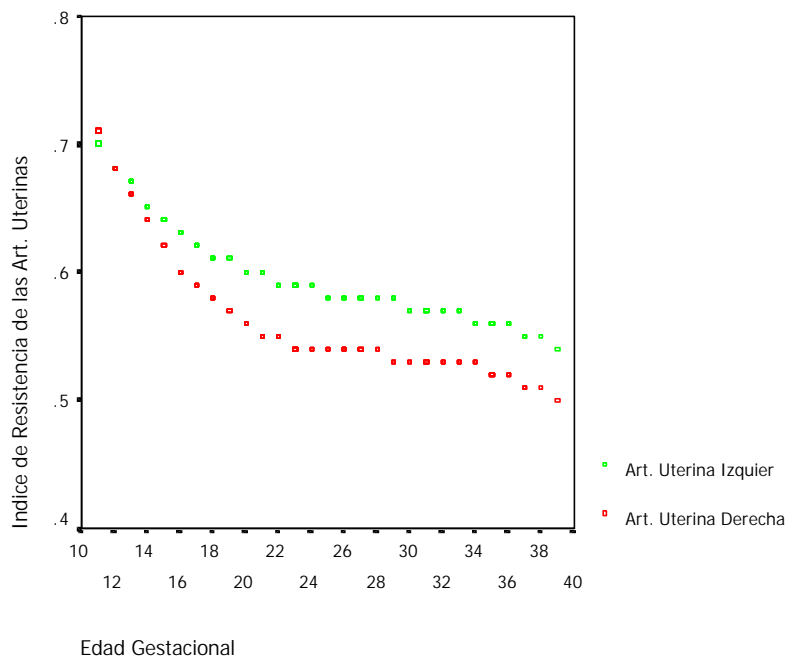


**Tabla2. Índice de resistencia según edad gestacional**

<b>Edad gestacional</b>	<b>IR Art. Uterina Izq.</b>	<b>Casos Art. Uterina Izq.</b>	<b>IR Art. Uterina Der.</b>	<b>Casos Art. Uterina Der.</b>
14	0,65	5	0,64	6
15	0,64	4	0,62	5
16	0,63	10	0,60	11
17	0,62	8	0,59	7
18	0,61	11	0,58	10
19	0,61	4	0,57	4
20	0,60	3	0,56	3
21	0,60	7	0,55	7
22	0,59	14	0,55	15
23	0,59	14	0,54	13
24	0,59	4	0,54	5
25	0,58	5	0,54	5
26	0,58	11	0,54	10
27	0,58	6	0,54	6
28	0,58	3	0,54	4
29	0,58	7	0,53	5
30	0,57	4	0,53	4
31	0,57	11	0,53	8
32	0,57	6	0,53	6
33	0,57	10	0,53	6
34	0,56	5	0,53	5
35	0,56	10	0,52	7
36	0,56	8	0,52	5
37	0,55	4	0,51	4
38	0,55	3	0,51	1
39	0,54	1	0,50	1

La distribución del índice de resistencia para las arterias uterinas según la edad gestacional demostró que la arteria uterina derecha tiene índices menores, evidenciándose esta tendencia desde las 12 semanas de gestación. Ver figura 3.

**Figura 3. Distribución del IR de las arterias uterinas según la edad gestacional**



No hubo asociación significativa entre los índices de resistencia y el error por medición; por lo tanto la reproducción de las mediciones pudo expresarse utilizando el error estándar de la diferencia. El error estándar de las diferencias entre las dos mediciones de cada observador fue 0,12;

así, en el 95% de veces, las dos lecturas realizadas por el mismo observador no varió en más de  $\pm 0,13$  del verdadero valor del IR. Tampoco hubo asociación significativa entre los IR de las arterias uterinas y las diferencias entre los observadores. Consecuentemente, en el 95% de veces las lecturas únicas realizadas por los dos investigadores, no varió en más de 0,15 del verdadero valor de IR.

## CAPÍTULO VI

### Discusión

Desde que Campbell y colaboradores (16) describieron la técnica de la flujometría Doppler para la evaluación del flujo sanguíneo útero placentario en 1983, han habido grandes avances en el conocimiento de las bases fisiopatológicas de la dinámica de este flujo.

El uso del ultrasonido Doppler en la práctica obstétrica ahora está bien establecido. La evaluación del flujo materno se realiza con el estudio de los diferentes segmentos de las arterias uterinas, en las que están claramente establecidos los cambios adaptativos a un flujo cada vez mayor con el progreso del embarazo. El suplemento adecuado de sangre materna al útero es crucial para el bienestar fetal, y la baja resistencia al flujo en las arterias uterinas es importante para el mantenimiento de una adecuada perfusión placentaria (22). Los estudios de velocimetría Doppler de la circulación uterina han identificado una relación entre ondas uterinas de alta resistencia y complicaciones asociadas con invasión trofoblástica inadecuada o incompleta, en particular pre-eclampsia, abrupcio placentae y restricción del crecimiento intrauterino (23, 24).

El índice de pulsatilidad (IP), el índice de resistencia (IR) y la presencia de la incisura protodiastólica son los parámetros usados más frecuentemente en la evaluación de la onda de flujo de la arteria uterina (25).

En este estudio, se obtuvo la onda de flujo de la arteria uterina izquierda en la totalidad de casos, pero solo en el 91,6% de pacientes se obtuvo la onda de la arteria uterina derecha, a diferencia de lo reportado por Papageorghiou y colaboradores (4) quienes obtuvieron la onda de flujo de ambas arterias en la totalidad de pacientes estudiadas en su serie, señalando que las arterias uterinas son fácilmente detectadas y reconocidas, lo que mejora la posibilidad de reproducir los resultados obtenidos por diferentes observadores. Esto sobre la base, que la técnica del Doppler color asegura que se está examinando la arteria uterina cuando se realiza la ultrasonografía.

Confirmamos que los registros de la resistencia vascular (IR) en una de las arterias uterinas son diferentes de aquellos obtenidos en el vaso contralateral (3); lo que evidencia que una de las dos arterias uterinas prevalece sobre la otra en casi todos los embarazos, especialmente la arteria homolateral al sitio de la implantación, demostrando menor resistencia vascular y mayor flujo sanguíneo (18,22). Sin embargo, llamó la atención que todos los índices de resistencia de las arterias uterinas derechas sean menores que los correspondientes a los de las arterias contralaterales, desde las 12 semanas de gestación; lo que podría explicarse si consideramos que en nuestra casuística estos fueron los vasos uterinos dominantes, debido a que conforme el embarazo progresa,

hay un incremento del flujo diastólico, evidenciado por una caída en el índice de resistencia (11,13).

Se ha demostrado ampliamente la validez del índice de resistencia en la valoración del flujo vascular (5), y la experiencia acumulada al respecto determina la necesidad de crear tablas de valores normales propias para cada población obstétrica. Este estudio demuestra que los valores de los índices de resistencia de las arterias uterinas en una población de gestantes peruanas de bajo riesgo obstétrico son mayores a los obtenidos en poblaciones caucásicas (15) para las diferentes edades gestacionales estudiadas.

La utilidad de una prueba depende no sólo de su capacidad predictiva sino también de su reproducibilidad. Encontramos que la medición del índice de resistencia por evaluación ecográfica Doppler transbdominal es altamente reproducible, y las diferencias en las lecturas repetidas del índice de resistencia pueden deberse a la generación de una nueva imagen la que estaría en un lugar diferente o con un ángulo de insonación diferente, a diferencias en el trazado de la onda de flujo, o a cambios temporales en el flujo sanguíneo de la arteria uterina; lo que sugiere que gran parte de la variación intra e interobservador podría deberse al trazado de la onda de flujo. También demostramos que es mejor tomar la media de dos buenas medidas que sólo una.

Los hallazgos del presente estudio sugieren que para dar mayor seguridad

en la predicción de alteraciones obstétricas en base a tablas de valores normales, debemos crear tablas propias, debido a la diferencia existente con los valores de poblaciones extranjeras.

## **CAPITULO VII**

### **Conclusiones**

- El índice de resistencia de la arteria uterina derecha es menor que el índice de resistencia de la arteria uterina izquierda desde las 12 semanas de gestación.

- El índice de resistencia de las arterias uterinas en gestantes peruanas de bajo riesgo obstétrico es mayor al encontrado en poblaciones caucásicas en todas las edades gestacionales.
- La medición del índice de resistencia es altamente reproducible y las mediciones intra e interobservador del índice de resistencia no son significativas.



## CAPITULO VIII

### Referencias Bibliográficas

1. Burrell S, Kinedow J. The use of umbilical artery Doppler ultrasonography in modern obstetrics. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997; 9: 370.4.
2. Huamán M, Zapata J. Índice de resistencia de las arterias umbilical y cerebral media fetal en gestaciones normales de 20 a 40 semanas. *Ginecol Obstet* (Perú) 2000; 46 (2): 164 – 7.
3. Pellizzari P, Pozzan C, Marchiori S, Zen T, Gangemi M. Assessment of uterine artery blood flow in normal first-trimester pregnancies and in those complicated by uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 366- 70.
4. Papegeorghiou A, To M, Yu C, Nicolaides K. Repeatability of measurement of uterine artery pulsatility index using transvaginal color Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 456 – 9.
5. Kramp E, Espinoza-Dorado J, Lees C, Moscoso G, Bland J, Campbell S. Maternal uterine artery Doppler studies at high altitude and sea level. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 578- 82.
6. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides K. One-satge screening for pregnancy complications by color Doppler

- assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 559 – 64.
7. Lees C, Parra M, Misfelder-Lobos H, Morgans A, Fletcher O, Nicolaides K. Individuaklized risk assessment for adverse pregnancy aoutcme by uterine artery Doppler at 23 weeks. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 369 – 73.
  8. Jaffe R, Woods J. Doppler velocimetry of intra placental fetal vasels in the second trimester: improving the prediction of pregnancy complications in high- risk patients. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8: 262 – 6.
  9. Barbosa C, Chaves E, Pessoa L et al. Valor preditivo para a toxemia do Doppler das artérias uterinas. *Prog Diag Pren* 1998; 10: 16-19.
  10. Cunningham G, Gant N, Leveno K, Gilstrap L, Hauth, Wenstrom K. Anatomía del aparato reproductor. En *Williams Obstetricia*. 21<sup>a</sup> edición. Editorial Médica Panamericana S.A. 2002: 31 – 59.
  11. Fleischer A. Romero R. The principles and Practice of ultrasonography in obstetrics and gynecology. Fourth edition. Ed. Appleton. California, USA, 1992.
  12. Kingdom J, Kaufmann P. Oxygen and placental vascular development. *Adv Exp Med Biol* 1999; 474: 259 – 75.
  13. Lin S, Schimizu I, Suerhara N, Nakama M, Aono T. Uterine artery Doppler velocimetry in relation to trophoblast migration into the

- myometrium of the placental bed. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 760–5.
14. Van Asselt K, Gudmundsson S, Lindqvist P. Uterine and umbilical artery velocimetry in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998. 77 (6): 614 –619.
  15. A Park Y, Cho J, Choi H, Kim T, Lee S, Yu J, Kim W. Clinical significance of early diastolic notch depth: Uterine artery Doppler velocimetry in the third trimester. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182. 1204 – 9.
  16. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin D, Cohen-Overbeek T, Pearce J, Wilson K, et al. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet* 1983, 1: 675 – 77.
  17. Arduini D, Rizzo G. Normal values of pulsability index from fetal vessels: a cross sectional study on 15556 healthy fetuses. *J Perinat Med* 1993; 18: 165 – 71.
  18. Campbell S, Pearce J, Hackett G, Cohen-Overbeek T, Hernández C. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 649 – 53.
  19. Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of pre-eclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 78 – 83.

20. Thaler I, Weiner Z, Itskovitz J. Systolic or diastolic notch in uterine artery blood flow velocity waveforms in hypertensive pregnant patients: Relationship to outcome. *Obstet Gynecol* 1992; 80 (2): 277 – 82.
21. Vargas, L. Flujo Doppler en gestantes de 22 a 26 semanas a 3300 msnm. Estudio preliminar. *Ginecol Obstet (Perú)* 2000; 46: 168 – 69.
22. Hernández-Andrade E, Brodzki J, Lingman G, Gudmundsson S, Molin J, Marsal K. Uterine artery score and perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 438 – 42.
23. Barbosa C, Chaves E, Pessoa L et al. Valor predictivo para a toxemia do Doppler das artérias uterinas. *Prog Diag Pren* 1998; 10: 16-19.
24. Harrington K, Zimmermann P, Eirio P. Doppler assessment of the uterine and utero placental circulation in the second trimester in pregnancy at high risk for preeclampsia and intrauterine growth retardation. Comparison and correlation between different Doppler parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 339.
25. Morris J, Fray R, Ellwood D. Abnormal uterine artery waveforms in the second trimester are associated with adverse pregnancy outcome in high risk women. *J Matern Fetal Invest* 1998; 8: 82 – 4.