

ULTRASONIDO DOPPLER DE ARTERIAS UTERINAS EN PRIMER Y TERCER TRIMESTRE DE EMBARAZO COMO DIAGNÓSTICO PREDICTIVO DE PREECLAMPSIA

DOPPLER ULTRASOUND OF UTERINE ARTERIES IN THE FIRST AND THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY AS A PREDICTIVE DIAGNOSIS OF PREECLAMPSIA

Montserrat Cruz-Hernández,¹ José Eugenio Guerra-Cárdenas,¹ Alejandra Tavera-Tapia^{1*}

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La preeclampsia y los trastornos hipertensivos impactan de manera significativa en la morbilidad materna y perinatal, por lo cual se requieren marcadores con valor diagnóstico predictivo a fin de evitar desenlaces adversos.

OBJETIVO: Analizar cómo influye el uso de ultrasonido Doppler de arterias uterinas como estudio predictivo para preeclampsia o enfermedades hipertensivas.

MATERIAL Y MÉTODOS: Diseño prospectivo con corte longitudinal realizado en el Hospital General de Tampico “Dr. Carlos Canseco”. Las pacientes embarazadas se sometieron a evaluación Doppler de la arteria uterina, dándoles seguimiento regular en el primer trimestre y el tercer trimestre. Se determinó como Doppler patológico a toda paciente que presentase el Índice de Pulsatilidad medio (IPm) > 95 percentil de manera constante en todas las evaluaciones.

RESULTADOS: Se realizó un análisis por curvas ROC para evaluar la precisión diagnóstica del promedio del índice de pulsatilidad de la arteria uterina en el primer y el tercer trimestre para el diagnóstico de preeclampsia. En el primero, se alcanzó un área bajo la curva de 0.655 (Intervalo de Confianza [IC] 95 %, 0.502-0.807) y en el tercero, 0.76 (IC 95 %, 0.612-0.908), demostrando un nivel de rendimiento diagnóstico aceptable.

CONCLUSIONES: Se encontró que el IPm de la arteria uterina tiene una buena precisión diagnóstica para la predicción de preeclampsia y trastornos hipertensivos, y su uso en el tercer trimestre tiene mayor precisión que la medición del primer trimestre.

PALABRAS CLAVE: Preeclampsia; hipertensión; embarazo.

ABSTRACT

BACKGROUND: Preeclampsia and hypertensive disorders significantly impact maternal and perinatal morbidity and mortality rates, which is why markers with predictive diagnostic value are required to avoid adverse outcomes.

OBJECTIVE: To analyze how the use of Doppler ultrasound of uterine arteries influences the prognosis of patients as a predictive study for preeclampsia or hypertensive diseases.

MATERIALS AND METHODS: Prospective design with a longitudinal approach performed at the Tampico General Hospital “Dr. Carlos Canseco”. Pregnant patients underwent Doppler evaluation of the uterine artery, giving them regular follow-ups in the first and third trimesters. Any patient with a mean Pulsatility Index (PI_m) > 95 percentile was determined as pathological Doppler, consistently in all evaluations.

RESULTS: ROC curve analysis was performed to assess the diagnostic accuracy of the mean uterine artery pulsatility index in the first and third trimesters for the diagnosis of preeclampsia. In the first, an area under the curve of 0.655 (Confidence Interval [CI] 95 %, 0.502-0.807) was reached, and in the third, 0.76 (95 % CI, 0.612-0.908), demonstrating an acceptable level of diagnostic performance.

CONCLUSIONS: Uterine artery PI_m was found to have good diagnostic accuracy for the prediction of preeclampsia and hypertensive disorders, and its use in the third trimester has higher accuracy than first-trimester measurement.

KEYWORDS: Preeclampsia; hypertension; pregnancy.

¹ Facultad de Medicina de Tampico “Dr. Alberto Romo Caballero”. Universidad Autónoma de Tamaulipas. Circuito Universitario S. N. Congregación Hidalgo. C. P. 89000. Tampico (Tamaulipas), México.

*Autor de correspondencia: Alejandra Tavera Tapia

Correo electrónico: ataveratapia@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5950-9341>

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo específico del embarazo, que afecta múltiples órganos causando edema, presión arterial alta, y se presenta a menudo acompañada de proteinuria.¹ Su etiología es desconocida, aunque existen distintas teorías asociadas. Por ello, es un campo que se encuentra en intensa investigación.² Se ha reportado que formas severas de este síndrome pueden causar disfunción renal, cardíaca, pulmonar hepática y neurológica, además de muerte materna.³ Las consecuencias neonatales están relacionadas con bajo peso al nacer, necesidad de cuidado intensivo, prematuridad, entre otras.⁴

Además, en la última década, revisiones sistemáticas y metaanálisis han comprobado la asociación de preeclampsia con enfermedades cardiovasculares (ECV) y han mostrado una gran consistencia en la magnitud del riesgo futuro: se triplica el riesgo de hipertensión arterial y se duplica el de enfermedad coronaria y de muerte cardiovascular.⁵ De modo que, la preeclampsia y los trastornos hipertensivos impactan de manera significativa y al alza en los índices de morbilidad materna y perinatal.⁶ Por ello, un diagnóstico temprano es fundamental para lograr un control efectivo, aplicar medidas que reduzcan su riesgo y disminuir resultados adversos.⁷

Existen factores de riesgo que pueden aumentar susceptibilidad a esta enfermedad, como Índice de Masa Corporal (IMC) correspondiente a sobrepeso y obesidad, control prenatal irregular, diabetes gestacional, periodo intergenésico corto o largo y cesárea o preeclampsia en un embarazo anterior.⁸ Algunos de estos son modificables, otros requieren medidas preventivas a fin de lograr un diagnóstico y tratamiento temprano.⁹ Cabe destacar que en la actualidad no existe una prueba de detección fiable y rentable para la preeclampsia y trastornos hipertensivos que pueda utilizarse de modo rutinario.¹⁰ Se han realizado estudios de ultrasonido Doppler sobre la arteria uterina en distintos trimestres del embarazo.^{11,12} A su vez, se han creado diversos algoritmos de evaluación del riesgo de preeclampsia individual, debido a la utilidad del Doppler de arterias uterinas.¹³ También se han evaluado distintos marcadores séricos maternos asociados a complicaciones de la gestación y preeclampsia.¹⁴ Aunque estos enfoques son prometedores, se requieren más esfuerzos a fin de establecer su valor diagnóstico predictivo, así como instaurar nuevos e integrativos métodos diagnósticos y de detección.¹⁵ Este trabajo analizó cómo influye el uso de ultrasonido Doppler de arterias uterinas como estudio predictivo de preeclampsia o enfermedades hipertensivas, tanto en el primer como el tercer trimestre de embarazo.

MÉTODOS

Diseño del estudio y cohorte

Se realizó un estudio prospectivo con cohorte longitudinal y monocéntrico en el área de tococirugía del Hospital “Dr. Carlos Canseco”, de enero a octubre de 2022. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con factores de riesgo para desarrollar preeclampsia o enfermedades hipertensivas de embarazo (primigestas, primiparidad, diabetes mellitus, diabetes gestacional, obesidad con IMC > 35, antecedentes de enfermedades hipertensivas en el embarazo, hipertensión arterial sistémica, historia familiar de preeclampsia o enfermedades hipertensivas en el embarazo, embarazo múltiple, periodo intergenésico largo), pacientes embarazadas en primer (11.6-13.6 SDG) y tercer trimestre (28-33.6 SDG), pacientes entre 15 y 45 años de edad. Los criterios de exclusión fueron: pacientes ginecológicas no embarazadas, pacientes menores de 15 años, pacientes que no cuenten con factores de riesgo, pacientes foráneas, pacientes sin control prenatal. Los criterios de eliminación fueron: pacientes con datos incongruentes, pacientes con historias clínicas incompletas, pacientes que no aceptaron ser parte del estudio o no continuaron su seguimiento en el hospital. Dadas las limitaciones de la población a estudiarse, se decidió incluir a la totalidad de los expedientes de las pacientes que accedieron a participar en el estudio, por lo que no se realizó el cálculo de tamaño de muestra para un universo conocido. El Comité de Ética del Hospital “Dr. Carlos Canseco” aprobó el estudio con número de registro 052/2022/CEI-HGT. Todas las pacientes firmaron un consentimiento informado para su inclusión en el estudio.

Metodología Doppler

Las evaluaciones Doppler fueron obtenidas de forma abdominal por personal altamente especializado. Los datos se obtuvieron empleando un ultrasonido de diagnóstico marca Esaote, modelo MyLab six. Se evaluó el Índice de Pulsatilidad (IPm) promedio: $[(IP \text{ izquierda} + IP \text{ derecha})/2]$ y se estimó de acuerdo con curvas de normalidad estandarizadas.¹⁶

Análisis estadístico

Se analizaron las medidas de estadística descriptiva de escala cualitativa (porcentajes, razones, proporciones y tasas) y cuantitativa (medidas de centralización, dispersión y posición). La estadística inferencial se evaluó analizando las diferencias de las pruebas paramétricas y no paramétricas con análisis por curvas de tipo “Características Operativas del Receptor” (ROC, por sus siglas en inglés). Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 25 y la gráfica se realizó en Excel.

RESULTADOS

Características demográficas de la cohorte

Se incluyeron 81 pacientes que cumplieron los criterios de selección. La media de edad fue de 23.4 ± 7.5 años. En la Tabla 1 se reportan las características sociodemográficas de

los pacientes. De ellas, 26 (32.1 %) eran primigestas. El 25.9 % tenía antecedentes heredofamiliares de riesgo de preeclampsia, 3.7 % eran diabéticas y 7.4 % tenían hipertensión arterial sistémica; 46.9% tenían primiparidad y 11.1 % un periodo intergenésico de riesgo. El 9.9 % tuvo antecedente de trastorno hipertensivo en embarazo previo.

Tabla 1. Características sociodemográficas de la cohorte

Variable	Porcentaje	Variable	Porcentaje
Edad (años)	23.4 ± 7.5	Hipertensión arterial	6 (7.4 %)
Gestas	1 (1-2)	Enfermedad hipertensiva en embarazo previo	8 (9.9 %)
Talla (m)	1.60 ± 0.05	Primiparidad	38 (46.9 %)
Peso (kg)	91.5 ± 7.4	Primigesta	26 (32.1 %)
IMC (kg/m2)	35.4 ± 2.8	Antecedentes familiares	21 (25.9 %)
Diabetes mellitus	3 (3.7 %)	Periodo intergenésico	9 (11.1 %)

IMC: Índice de Masa Corporal. Fuente: Elaboración propia.

Empleo de ultrasonido Doppler de arterias uterinas como estudio predictivo

En la Tabla 2 se resumen los reportes de presiones arteriales de las pacientes, somatometría e índices de pulsatilidad de la arteria uterina al primer y tercer trimestre. La mediana del percentil de índice de pulsatilidad en nuestra población fue de 50 (24-90). Considerando un corte de percentil >95

como prueba positiva de preeclampsia, encontramos que 12 (14.8 %) pacientes tenían una prueba positiva en el primer trimestre y 22 (27.2 %) en el tercero. Se identificaron 27 (33.3 %) pacientes con enfermedad hipertensiva. Del total, 19 (23.4 %) correspondieron a preeclampsia y tres (3.7 %) a hipertensión gestacional.

Tabla 2. Mediciones de presión arterial e índices de flujo ultrasonográfico de la arteria uterina al primer y tercer trimestre

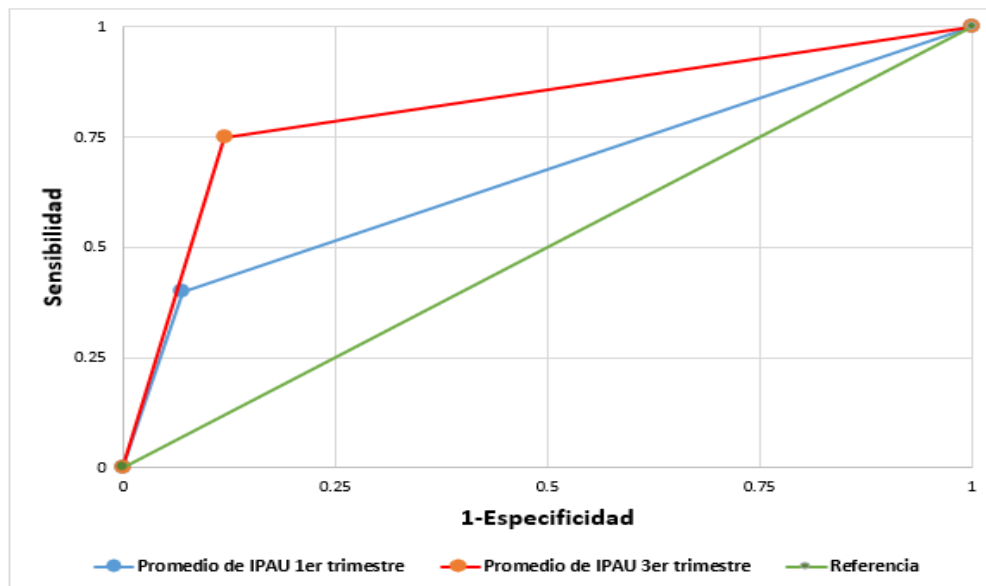
Variable	Primer trimestre	Tercer trimestre
Presión arterial sistólica		
Derecha	108 ± 7	111 ± 11
Izquierda	110 ± 7	111 ± 8
Presión arterial diastólica		
Derecha	68 ± 18	68 ± 9
Izquierda	72 ± 5	72 ± 6
Somatometría	12.4 ± 0.5	31.6 ± 1.2
Índice de pulsatilidad de la arteria uterina		
Derecha	1.57 ± 0.44	1.5 ± 0.34
Izquierda	1.61 ± 0.46	1.5 ± 0.33
Índice de pulsatilidad promedio	1.59 ± 0.45	1.50 ± 0.33
Prueba positiva	12 (14.8 %)	22 (27.2 %)

Fuente: Elaboración propia.

Se realizó un análisis por curvas ROC para evaluar la precisión diagnóstica del promedio del índice de pulsatilidad de la arteria uterina al primer y tercer trimestre para el diagnóstico de preeclampsia. Al primero, se alcanzó un área bajo

la curva de 0.655 (IC 95 % 0.502-0.807) y al tercero, de 0.76 (IC 95 % 0.612-0.908), demostrando un nivel de rendimiento diagnóstico aceptable en cada medición (Figura 1).

Figura 1. Curva ROC del promedio del índice de pulsatilidad de la arteria uterina al primer y tercer trimestre para el diagnóstico de preeclampsia

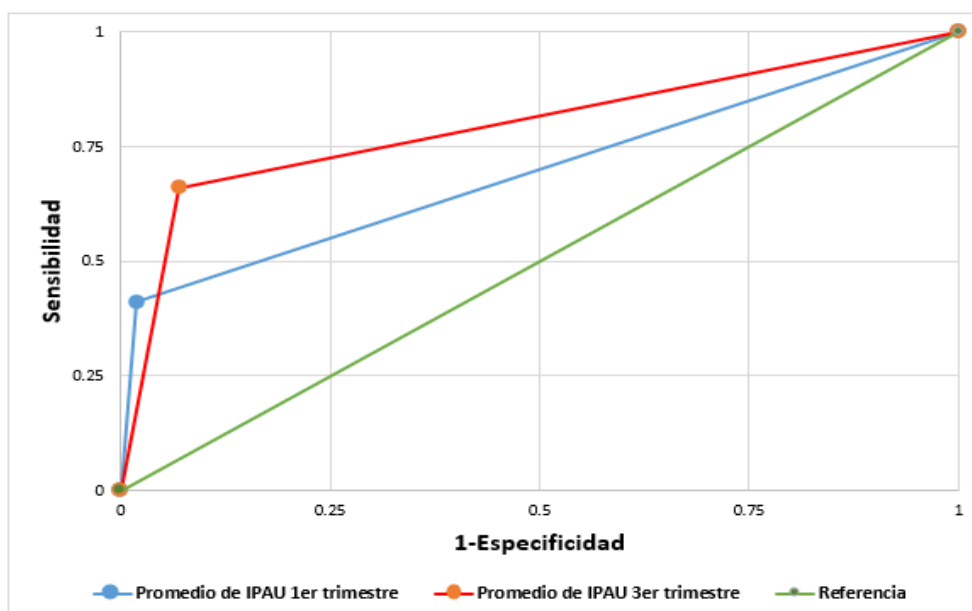


Fuente: Elaboración propia.

Se repitió el análisis para la identificación de trastornos hipertensivos en general. Al primer trimestre se alcanzó un área bajo la curva de 0.673 (IC 95 % 0.537-0.809) y al terce-

ro de 0.751 (IC 95 % 0.622-0.879), demostrando un nivel de rendimiento diagnóstico aceptable en cada medición (Figura 2).

Figura 2. Curva ROC del promedio del índice de pulsatilidad de la arteria uterina al primer y tercer trimestre para el diagnóstico de trastornos hipertensivos



Fuente: Elaboración propia.

Considerando como criterio de prueba positiva un percentil mayor de 95 para el diagnóstico de prueba positiva para preeclampsia, se encontró que tuvo una sensibilidad

del 40 % y valor predictivo positivo (VPP) de 66.7 % al primer trimestre, y de sensibilidad de 75 % y VPP de 68.2 % al tercero (Tabla 3).

Tabla 3. Precisión diagnóstica del corte de percentil 95 para el diagnóstico de preeclampsia

Variable	Primer trimestre	Tercer trimestre
Sensibilidad	40.0 %	75.0 %
Especificidad	93.4 %	88.5 %
VPP	66.7 %	68.2 %
VPN	82.6 %	91.5 %

VPP (Valor Predictivo Positivo), VPN (Valor Predictivo Negativo).

Por otro lado, utilizando este mismo corte para el diagnóstico de trastorno hipertensivo, se demostró una sensibilidad de 40.7 % y VPP de 91.7 % al primer trimestre, así

como una sensibilidad de 66.7 % y VPP de 81.8 % al tercero (Tabla 4).

Tabla 4. Precisión diagnóstica del corte de percentil 95 para el diagnóstico de trastorno hipertensivo

Variable	Primer trimestre	Tercer trimestre
Sensibilidad	40.7 %	66.7 %
Especificidad	98.1 %	92.6 %
VPP	91.7 %	81.8 %
VPN	76.8 %	84.7 %

VPP (Valor Predictivo Positivo), VPN (Valor Predictivo Negativo).

DISCUSIÓN

La preeclampsia es un trastorno del embarazo caracterizado por una presión arterial alta y una excreción elevada de proteínas en la orina, mismo que generalmente ocurre en el tercer trimestre del embarazo y empeora con el tiempo. Si no se trata, evoluciona con convulsiones, punto conocido como eclampsia.¹⁷ Han existido muchos intentos de evaluaciones con el objetivo de predecirla, dado el aumento considerable de morbilidad perinatal y neonatal con el que está relacionada; no obstante, ni un solo biomarcador ha demostrado ser suficientemente predictivo. Estos incluyen marcadores asociados con la perfusión placentaria, resistencia vascular,¹⁸ disfunción renal, disfunción endotelial, inflamación¹⁹ y

estrés oxidativo, así como el uso de ultrasonido Doppler en distintos trimestres del embarazo.^{11,20} Una combinación de tamizaje que involucra diferentes biomarcadores relevantes podría tener una mayor probabilidad de predicción.

Para conocer la precisión en nuestra población y considerar la prueba como parte del protocolo de tamizaje en las pacientes, se llevó a cabo este estudio con el objetivo de analizar la utilidad del ultrasonido Doppler de arterias uterinas para diagnóstico predictivo de pacientes con factores de riesgo para preeclampsia. Se incluyó un total de 81 pacientes que fueron tamizadas para preeclampsia en dos momentos del embarazo, al primer y al tercer trimestre. Las pacientes contaban con factores de riesgo positivos para preeclamp-

sia, ameritando una mayor intención de evaluación para poder predecir y reconocer tempranamente esta enfermedad. La media de edad de las pacientes fue de 23.4 años.

Tras considerar un punto de corte de percentilado mayor al 95 del promedio del índice de pulsatilidad de la arteria uterina en ambos trimestres evaluados, se encontraron 14.8 % y 27.2 % de las pacientes con prueba positiva al primer y tercer trimestre, respectivamente. Después de seguir a las pacientes durante la gestación y hasta la resolución del embarazo, se reconocieron 33.3 % pacientes con enfermedad hipertensiva, y del total, además, 23.4 % correspondieron a preeclampsia y 3.7 % a hipertensión gestacional. Tras la evaluación del desenlace del diagnóstico, se demostró que el índice de pulsatilidad tiene una precisión diagnóstica aceptable para poder predecir preeclampsia y trastornos hipertensivos en general.

Considerando como criterio de prueba positiva un percentil mayor de 95 para el diagnóstico de prueba positiva para preeclampsia, se encontró que tuvo sensibilidad del 40 % y VPP de 66.7 % al primer trimestre, y sensibilidad de 75 % y VPP de 68.2 % al tercer trimestre; en cambio, para trastorno hipertensivo, se demostró una sensibilidad y VPP de 40.7 % y 91.7 % al primer trimestre, y de 66.7 % y 81.8 %, al tercero, respectivamente. Myatt y su grupo llevaron a cabo un estudio de la utilidad de la arteria uterina por ultrasonido Doppler para identificar preeclampsia en mujeres de bajo riesgo antes de las 21 semanas de gestación. Encontraron que el desarrollo de preeclampsia se asoció con un incremento del índice de resistencia, del índice de pulsatilidad y del índice de resistencia múltiple con una mediana igual o mayor al percentil 75, con una sensibilidad del 43 % y especificidad del 67 % para la predicción de preeclampsia. Debido a que los autores evaluaron principalmente pacientes del segundo trimestre, comparado con nuestros datos del primero, se encontró que la realización de la predicción del segundo trimestre tiene una pobre sensibilidad para la predicción en general de preeclampsia en una población de pacientes de bajo riesgo, bien caracterizadas y nulíparas.²¹

Por otro lado, Razavi y colaboradores encontraron que la evaluación de arteria uterina por ultrasonido Doppler para identificar preeclampsia era útil en el segundo trimestre de embarazo.²² Shwarzman y su grupo reportaron que un ultrasonido Doppler anormal de arterias uterinas en tercer trimestre del embarazo está asociado a desenlaces adversos.²³ Esta variabilidad reportada entre trimestres amerita más exploraciones a fin de establecer el periodo de embarazo en que resulta más útil para diagnóstico predictivo.

Otros autores evaluaron el uso de la media del índice de pulsatilidad como método para aumentar la predicción de preeclampsia cuando se consideran otros marcadores como

la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y factor de crecimiento placentario (PIGF), y demostraron que su uso en el primer trimestre incrementa la precisión diagnóstica global, con una sensibilidad del 56.7 %, especificidad de 99.3 %, VPP de 95.4 % y certeza diagnóstica del 67 %.²⁴

En nuestro estudio, 11 de 27 (40.7 %) al primer trimestre y 18 de 27 (66.7 %) fueron clasificadas correctamente con el diagnóstico de preeclampsia tras tener una prueba positiva, por lo que se denota un aumento de la certeza diagnóstica conforme pasan los trimestres. Es interesante la realización del tamizaje de forma temprana en el embarazo, sobre todo en pacientes con factores de riesgo.

Demers y colaboradores en 2014 demostraron que el índice de pulsatilidad de la arteria uterina tiene la capacidad de discriminar entre mujeres con bajo y alto riesgo de complicaciones con antecedente de preeclampsia recurrente.²⁵ Hubiese sido interesante analizar esto en nuestras pacientes, aunque no fue el objetivo primordial del trabajo, y además, se identificaron pocos casos de complicaciones en el estudio, con tres (3.7 %) casos de prematuridad (todos en pacientes con preeclampsia), sin anomalías en el producto, así como siete (8.6 %) casos de peso bajo al nacer, cuatro de ellos de madre con preeclampsia, por lo que se podría sugerir el uso de este biomarcador para la predicción de complicaciones, así como madres con preeclampsia con alto y bajo riesgo. De hecho, Obican y su grupo en 2019 demostraron que un índice anormal del tercer trimestre se asocia con desenlaces perinatales adversos, incluyendo peso bajo para edad gestacional, preeclampsia y preeclampsia temprana. Incluso, demostraron que un percentil por arriba del 95, igual que el utilizado en nuestro estudio, era el que tenía la mayor precisión diagnóstica.²⁶ Esto es de particular interés para poder utilizar este biomarcador predictor en nuestra población, así como poder estudiar más su asociación con otros desenlaces adversos perinatales y neonatales en futuros estudios.

Las ventajas de este estudio incluyen ser el primero que explora estas cuestiones en la región. Además, comparar el diagnóstico predictivo entre primer y tercer trimestre, donde en este último los datos son más limitados y hay menor cantidad de información al respecto. Entre las limitaciones se encuentra el tamaño de la cohorte, cuyo poder estadístico podría incrementar con mayor cantidad de casos. Asimismo, sería interesante integrar información de múltiples centros a fin de ahondar en estudios comparativos. No obstante, este estudio ha dado información relevante acerca del potencial de estas mediciones para estudio predictivo de preeclampsia o enfermedades hipertensivas. Dentro de las perspectivas, se requiere profundizar más en el mismo a fin de lograr una propuesta de interés clínico a futuro.

CONCLUSIONES

Se encontró que el índice de pulsatilidad de la arteria uterina tiene una buena precisión diagnóstica para la predicción de preeclampsia y trastornos hipertensivos, y su uso en el tercer trimestre tiene mayor precisión que la medición del primer trimestre. Este tipo de exploraciones son necesarias a fin de proponer nuevas alternativas predictivas que permitan disminuir los casos de preeclampsia y/o enfermedades hipertensivas asociados a morbilidad materno-perinatal.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Secretaría de Salud de Tamaulipas y al Hospital General de Tampico “Dr. Carlos Canseco” la oportunidad brindada para el desarrollo de este trabajo.

DECLARACIONES

Financiación: Ninguna

Conflictos de interés: Ninguno

REFERENCIAS

- Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, Tong S. Preeclampsia. *Lancet*. 2021; 398(10297):341-354. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32335-7
- Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaitong P, Jaovisidha A, et al. The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022; 226(2S):S844-S866. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356
- Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(14):1690-1702. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.014
- Uzunov AV, Secara DC, Mehedințu C, Cîrstoiu MM. Preeclampsia and neonatal outcomes in adolescent and adult patients. *J Med Life*. 2022; 15(12):1488-1492. doi: 10.25122/jml-2022-0264
- Valdés G. Preeclampsia and cardiovascular disease: an integrated approach to detect the subclinical stages of obstetrical and cardiovascular complications. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2020; 85(2):185-200. doi: 10.4067/s0718-85602019000200132
- Sinkey RG, Battarbee AN, Bello NA, Ives CW, Oparil S, Tita ATN. Prevention, Diagnosis, and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy: a Comparison of International Guidelines. *Curr Hypertens Rep*. 2020; 22(9):66. doi: 10.1007/s11906-020-01082-w
- Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020; 318(6):F1315-F1326. doi: 10.1152/ajprenal.00071.2020
- Wheeler SM, Myers SO, Swamy GK, Myers ER. Estimated Prevalence of Risk Factors for Preeclampsia Among Individuals Giving Birth in the US in 2019. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(1):e2142343. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.42343
- Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019; 124(7):1094-1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276
- Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019; 15(5):275-289. doi: 10.1038/s41581-019-0119-6
- Cairo-González VM, Jiménez-Puñales S, Machado-Benavides HL, Cardet-Niebla Y, Milián-Espinosa I, Rodríguez-Royero L. Doppler ultrasound of uterine arteries as a predictor of preeclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes. *Clin Inves Ginecol Obstet*. 2021; 48 (2): 104-109. doi: 10.1016/j.gine.2020.08.002
- Carranza-Lira S, Jaime-Barrera G, Rosales-Ortiz S, García-Espinosa M, Moreno-Álvarez O. Doppler de las arterias uterinas y braquial en mujeres sanas y con preeclampsia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2018;56(4):360-363.
- Otero-Rosales MC, Olarte-Marín CD, Padilla-Serpa JD, Morales-Duarte PA, Quintero-Roa EM. Utilidad de la evaluación USG Doppler de las arterias uterinas entre las semanas 11 y 13+6 y su aplicación en las calculadoras de riesgo para predecir preeclampsia. *Medunab*. 2022; 24(3): 375-383. doi: 10.29375/01237047.3953
- MacDonald TM, Walker SP, Hannan NJ, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia. *EBioMedicine*. 2022;75:103780. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103780
- Vidaeff AC, Saade GR, Sibai BM. Preeclampsia: The Need for a Biological Definition and Diagnosis. *Am J Perinatol*. 2021;38(9):976-982. doi: 10.1055/s-0039-1701023
- Rivas M, González X, Guevara H. Valores de referencia del índice de pulsatilidad de la arteria uterina durante el embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2016; 76 (3): 152-158.
- Erez O, Romero R, Jung E, Chaemsaitong P, Bosco M, Suksai M, et al. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2022; 226(2S): S786-S803. doi: 10.1016/j.ajog.2021.12.001
- Stepan H, Galindo A, Hund M, Schlembach D, Sillman J, Surbek D, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis, and monitoring of preeclampsia and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023; 61(2):168-180. doi: 10.1002/uog.26032

19. Wang X, Yip KC, He A, Tang J, Liu S, Yan R, et al. Plasma Olink Proteomics Identifies CCL20 as a Novel Predictive and Diagnostic Inflammatory Marker for Preeclampsia. *J Proteome Res.* 2022; 21(12):2998-3006. doi: 10.1021/acs.jproteome.2c00544
20. Kafkaslı A, Türkçüoğlu I, Turhan U. Maternal, fetal and perinatal characteristics of preeclampsia cases with and without abnormalities in uterine artery Doppler indexes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(9):936-940. doi: 10.3109/14767058.2013.766688
21. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW, et al. The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstet Gynecol.* 2012; 120(4):815-822. doi: 10.1097/AOG.0b013e31826af7fb
22. Razavi M, Rashidi-Fakari F, Jafari FS, et al. The role of uterine artery Doppler ultrasound in the second trimester in predicting preeclampsia. *Int J Pediatrics.* 2019; 7(5): 9405-9411. doi: 10.22038/ijp.2019.37066.322
23. Shwarzman P, Waintraub AY, Frieger M, Bashiri A, Mazor M, HersHKovitz R. Third trimester abnormal uterine artery Doppler findings are associated with adverse pregnancy outcomes. *J Ultrasound Med.* 2013; 32(12):2107–2113. doi: 10.7863/ultra.32.12.2107
24. Ahmed-Salem MA, Magdi-Ammar IM. First-Trimester Uterine Artery Pulsatility Index and Maternal Serum PAPP-A and PlGF in Prediction of Preeclampsia in Primigravida. *J Obstet Gynaecol India.* 2018; 68(3):192-196. doi: 10.1007/s13224-017-1012-5
25. Demers S, Bujold E, Arenas E, Castro A, Nicolaides KH. Prediction of recurrent preeclampsia using first-trimester uterine artery Doppler. *Am J Perinatol.* 2014; 31(2):99-104. doi: 10.1055/s-0033-1338172
26. Obican SG, Odibo L, Tuuli MG, Rodriguez A, Odibo AO. Third trimester uterine artery Doppler indices as predictors of preeclampsia and neonatal small for gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020; 33(20):3484-3489. doi: 10.1080/14767058.2019.1575804