



GUIDELINES

Guías prácticas ISUOG: rol del ultrasonido en el cribado y seguimiento de la pre-eclampsia.

Traducido del inglés al español:

Dr. Edgardo C. Pianigiani (Sociedad Argentina de Ecografía y Ultrasonografía, SAEU) 2019

Comité de Estándares Clínicos

La Sociedad Internacional de Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología (ISUOG) es una organización científica que fomenta la práctica clínica del ultrasonido y la docencia e investigación de alta calidad relacionada al diagnóstico por imágenes en el cuidado de la salud de la mujer. El Comité de Estándares Clínicos (CSC Clinical Standards Committee) de ISUOG tiene el mandato de desarrollar Guías de Práctica y Declaraciones de Consenso, como también recomendaciones educativas que proporcionen a los profesionales de la salud un enfoque basado en el consenso de expertos, para diagnóstico por imágenes. Estas Guías y Declaraciones tienen la intención de reflejar lo que ISUOG considera que es la mejor práctica en el momento en que se emiten. Aunque ISUOG ha hecho todos los esfuerzos para asegurar que las guías son precisas al momento de la publicación, ni la Sociedad, ni ninguno de sus empleados o miembros acepta responsabilidad alguna por las consecuencias de algún dato inexacto o dudoso, opiniones o declaraciones emitidas por el Comité

de Estándares Clínicos (CSC). Los documentos del Comité de Estándares Clínicos de ISUOG no intentan establecer un estándar legal de cuidado, dado que la interpretación de la evidencia señalada en las guías puede estar influenciada por las circunstancias individuales, protocolos locales y recursos disponibles. Las Guías aprobadas pueden ser distribuidas libremente con el permiso de ISUOG (info@isuog.org).

INTRODUCCIÓN

Los desórdenes hipertensivos del embarazo afectan hasta el 10% de las embarazadas¹ y la incidencia global agrupada de pre-eclampsia (PE) es aproximadamente del 3%². Existen variaciones significativas entre países desarrollados y en desarrollo, las cuales pueden ser atribuibles a diferencias verdaderas, o al proceso de recolección de datos. La PE y sus complicaciones son las principales causas que contribuyen a la morbi-mortalidad materno-fetal en todo el mundo^{1,3}. Dado que la aplicación de acciones en

tiempo y forma pueden atenuar las consecuencias de la PE³, el desarrollo de una sistemática de predicción efectiva y estrategias de prevención, han sido el mayor objetivo de atención prenatal y de investigación. La PE es una enfermedad multisistémica de origen multifactorial: esto involucra una placentación deficiente, stress oxidativo, autoinmunidad, activación de plaquetas y trombina, inflamación intravascular, disfunción endotelial, un desequilibrio en la angiogénesis, y mala adaptación cardíaca materna^{4,5}. La invasión placentaria deficiente se encuentra asociada con la mayoría de los casos de PE severa temprana⁴. En contraste, una placentación deficiente parece ser menos importante en el desarrollo de PE que se manifiesta más tardíamente en el embarazo, es decir después de las 34 semanas. Comparándolos con aquellos embarazos afectados por un comienzo temprano de la enfermedad, en los embarazos complicados con PE en el término o cercana al mismo, la placenta tiene una frecuencia significativamente menor de anomalías histológicas y adquieren un impacto relativamente mayor los factores maternos⁴ (por ej. síndrome metabólico o hipertensión crónica). Se han observado, también, otras diferencias entre las PE de inicio temprano y tardío como los factores de riesgo⁷, la respuesta vascular materna⁸, los perfiles de resultados en las pruebas de cribado⁹ y la efectividad en la prevención¹⁰. La creciente comprensión de la fisiopatología de la PE se refleja en las estrategias actuales de cribado, que se basan en los antecedentes personales y familiares, factores demográficos, biomarcadores (incluyendo sangre y presión arterial) y Doppler de las arterias uterinas maternas¹¹.

Actualmente existen más de 10000 artículos indexados en PubMed relacionados con el cribado de PE, ilustrando el gran interés en este tema. Menos de una quinta parte de estos abordan el tema del cribado de detección temprana, siendo éste un desarrollo de la última década.

El objetivo de estas Guías, es revisar las últimas evidencias y, cuando sea posible, proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia científica sobre el papel de la ecografía en la detección y seguimiento de la PE. Las Guías se

centran en los aspectos técnicos / clínicos del cribado, sin ampliar a la economía de la salud y las cuestiones políticas, incluyendo la conveniencia y rentabilidad del cribado.

Además, estas Guías fueron desarrolladas con el supuesto que los recursos requeridos para la implementación del cribado y seguimiento (equipos, examinadores, expertos) se encuentran disponibles. Los pasos y procedimientos descritos en estas Guías, no pretenden actuar como un estándar legal para la práctica asistencial.

TERMINOLOGÍA: CRIBADO vs PREDICCIÓN

Aunque los términos "cribado" y "predicción" son frecuentemente utilizados indistintamente, el cribado ("screening", en inglés) es, de hecho, un proceso más amplio, comenzando con la invitación hacia una población a participar y terminar con tratamiento para individuos identificados como de alto riesgo¹². Predicción, o el cálculo de riesgo de enfermedad, es uno de los elementos integrantes del proceso de cribado, pero no es equivalente a cribado, dado que éste último también implica una intervención que se ofrece a individuos de alto riesgo, y tiene como objetivo alterar la historia natural de la condición detectada y, en última instancia a mejorar el resultado¹³.

El cribado en el control prenatal, ha sido utilizado comúnmente para ofrecer la opción de finalización oportuna del embarazo a padres de fetos con condiciones no tratables. Esta es una extensión del alcance otorgado al término "cribado" por la Organización Mundial de la Salud, es decir la prevención de enfermedad. A los efectos del propósito de esta Guía, en el contexto de PE, "cribado" es el término preferido cuando la identificación de los casos de riesgo puede llevar a la prevención de su desarrollo, mientras que "predicción" es el término preferido cuando no hay evidencia que la identificación de las mujeres en riesgo, eventualmente vaya a mejorar sus resultados.

INFORMACIÓN RELEVANTE QUE DEBE DISPONER EL EXAMINADOR

Recomendación

- Los examinadores que participan en el cribado de PE deben tener conocimientos actualizados sobre los principales factores de riesgo para PE (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).

Dado que el cribado ultrasonográfico para PE no debiera ser aislado del concepto general de cuidado prenatal, es aconsejable que los profesionales que participen del cribado para PE dispongan de un conocimiento actualizado sobre los factores de riesgo comprobados y el objetivo de identificarlos durante el cribado. Una evaluación global de riesgo debe abarcar cuatro áreas amplias, incluyendo 1- Perfil de riesgo personal (edad, etnia, paridad, tabaquismo, historia clínica médica y obstétrica y método anticonceptivo), 2- perfil de riesgo metabólico (incluido el índice de masa corporal-IMC- e historia de diabetes) 3- perfil de riesgo cardiovascular (incluidas las condiciones cardiovasculares existentes y la medición de la presión arterial media) y perfil de riesgo placentario (incluyendo Doppler de las arterias uterinas y biomarcadores serológicos materno)¹¹.

CRIBADO DE PRE-ECLAMPSIA UTILIZANDO ULTRASONIDO

La utilización del ultrasonido como una herramienta de cribado y/o predicción de PE, se basa en el hecho de una placentación defectuosa, ocasionada por una transformación incompleta de las arterias espirales. En pacientes con PE se identifican lesiones histopatológicas vasculares y de la vellosidad placentaria, en una frecuencia cuatro a siete veces mayor que en las embarazadas no pre-eclámpicas¹⁴ y esto se encuentra asociado a una resistencia aumentada al flujo sanguíneo arterial uterino¹⁵. Mediciones de la impedancia (o resistencia) al flujo en las arterias uterinas mediante evaluación Doppler, hacen por lo tanto

cuantificable la transformación incompleta de las arterias espirales

¿Qué índice Doppler utilizar?

Recomendación

- El índice de pulsatilidad (IP) es el que debiera ser utilizado para el examen de la resistencia de la arteria uterina en el contexto de cribado de PE (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: B**).

Tal como se describe en la Guía Práctica ISUOG sobre la utilización de la ultrasonografía Doppler en obstetricia¹⁶, la relación sistólica / diastólica (S / D), índice de resistencia (IR) e índice de pulsatilidad (IP) son los tres índices más conocidos con los que describir las formas de onda de velocidad de flujo arterial. El IP es el índice más comúnmente utilizado; su ventaja sobre el IR en la evaluación de la forma de onda Doppler de la arteria uterina, es que IP incluye en su cálculo el valor promedio de todas las velocidades máximas registradas durante el ciclo cardíaco, en lugar de sólo dos puntos del ciclo cardíaco como es tomado para calcular el IR. Además, el IP es más estable y su resultado no se acerca al infinito cuando hay valores diastólicos ausentes o invertidos¹⁶. La muesca protodiastólica (también denominada incisura o escotadura - notch, en inglés-) de la arteria uterina también se ha utilizado en el cribado de PE¹⁷. La presencia de muescas bilaterales ha sido señalada como indicadores de disfunción endotelial materna (menor dilatación mediada por flujo de la arteria braquial)¹⁸. A pesar de su aplicabilidad teórica para ser utilizado como un marcador de cribado de PE, la presencia de muescas bilaterales es un hallazgo bastante frecuente en el primer trimestre del embarazo, llegando a presentarse en el 43% de los casos normales¹⁹, lo cual reduce su especificidad. Las muescas en el segundo trimestre tienen una sensibilidad similar a la de un IP incrementado, pero solo para cribados con resultados positivos. El hecho que la definición e interpretación de las muescas se encuentre fuertemente marcada de subjetividad, limita aún

más el valor de este hallazgo como un marcador de cribado.

Un meta-análisis realizado en el año 2008 indicó que el aumento del IP, considerado en forma aislada o combinado con las muescas, es el índice Doppler más predictivo para PE²⁰. Una considerable cantidad de evidencia publicada desde entonces indica la superioridad de considerar el valor del IP promedio de ambas arterias uterinas principales, como el índice Doppler preferido para el cribado de PE, y éste es el índice utilizado tanto para cribado como para prevención en el primer trimestre²¹⁻²³.

Primer trimestre

Recomendación

- El examen Doppler de las arterias uterinas entre las 11 + 0 y 13 + 6 semanas se puede realizar por la vía transabdominal o transvaginal, según las preferencias locales y de los recursos disponibles (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).

Consejo técnico

- El cribado de PE por la arteria uterina del primer trimestre considerando un IP > percentil 90 detecta el 48% de las mujeres que desarrollarán PE temprana y el 26% de las que desarrollarán algún tipo de PE, para un rango de cribado positivo del 10% (**NIVEL DE EVIDENCIA 2 ++**).

Evaluación Doppler de las arterias uterinas en el primer trimestre: técnica. El examen Doppler de las arterias uterinas ha sido estudiado más ampliamente en el período desde las 11 + 0 a las 13 + 6 semanas. Este es un tiempo común para un examen de ultrasonido en el primer trimestre en muchos países, y por lo tanto práctico en términos de logística. Evaluaciones anteriores a dicho período no se han estudiado extensivamente, porque antes de las 11 semanas, la invasión trofoblástica aún no está lo suficientemente avanzada como para ser evaluable.

Para la evaluación transabdominal de la resistencia de la arteria uterina en el primer trimestre, inicialmente debe comenzarse el estudio con un corte sagital medio del útero y el cérvix. Utilizando un mapeo con Doppler color, el transductor se inclina suavemente hacia los lados, de modo que se identifiquen las arterias uterinas, visualizándolas como vasos con flujo sanguíneo de alta velocidad que se ubican a lo largo del costado del cuello uterino y el útero (Figura 1). El volumen de muestra Doppler para la obtención de la onda pulsada debe ser estrecho (aproximadamente 2 mm) y colocado en cualquiera de las dos ramas de la arteria uterina (ascendente o descendente) en el punto más cercano al orificio cervical interno, con un ángulo de insonación <30 grados²⁴. Para verificar que está siendo examinado el sitio correcto (la arteria uterina principal), la velocidad sistólica máxima debe ser > 60 cm / seg. El IP se mide cuando se logran obtener al menos tres ondas idénticas²⁵⁻²⁶. Una metodología detallada se puede encontrar en un documento de asesoramiento práctico publicado en esta revista²⁷. Siguiendo esta sistemática, el IP de la arteria uterina puede medirse en más del 95% de los casos²⁵.

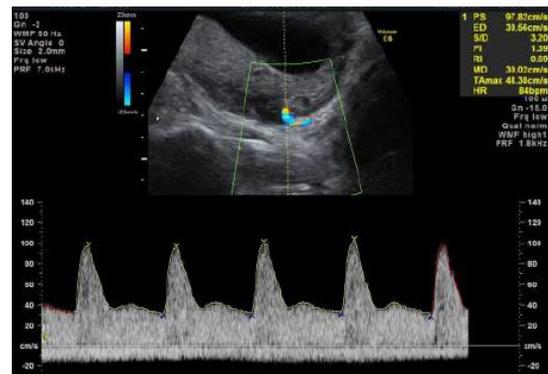


Fig. 1. Examen Doppler transabdominal de las arterias uterinas en el primer trimestre. En un corte para-cervical se localiza el cayado de la arteria uterina, y se registran al menos tres ondas idénticas, utilizando un ángulo de insonación lo más cercano posible a 0 grado.

La valoración Doppler de la arteria uterina por la vía transvaginal, sigue los mismos principios. La mujer es colocada en la posición de litotomía, con la vejiga vacía, y se utiliza un transductor transvaginal para obtener una vista sagital del

cérvix Luego el transductor se mueve lateralmente hasta que se observa el plexo vascular paracervical, y la arteria uterina a nivel del orificio cervical interno. Las mediciones deben tomarse con un ángulo de insonación inferior a 30 grados²⁸.

Recomendación

• Para la evaluación de los índices Doppler de la arteria uterina, debe seguirse una metodología estandarizada, como las descritas en estas Guías. **(PUNTO DE BUENA PRÁCTICA).**

Es esencial la adherencia a una metodología estandarizada para asegurar mediciones reproducibles. Los estudios que evaluaron la reproducibilidad de esta técnica, mostraron un coeficiente de correlación interobservador intraclass/concordancia de 0.80-0.85²⁹⁻³⁰. Sin embargo, los límites de concordancia máximos hallados fueron de +/-35% para la vía transvaginal y del +/-40% para el abordaje transabdominal³⁰. Sobre esta base, la reproducibilidad del método debe ser interpretada como de pobre a moderada³¹. Además de las diferencias causadas por los observadores, los índices Doppler pueden variar durante un examen, debido a factores tales como contracciones uterinas y cambios en el ritmo cardíaco. Aunque los efectos de tales factores no pueden ser prevenidos, la adherencia a un protocolo estandarizado de examen²⁷ es imperativa para minimizar la variabilidad operador dependiente, como podría ser un error sistemático en las mediciones que puedan afectar la tasa de cribados positivos³².

Consejos técnicos

- El percentil 95 del IP promedio de ambas arterias uterinas entre las 11+0 y las 13+6 semanas, utilizando la vía transabdominal es de 2.35 **(NIVEL DE EVIDENCIA:2+)**
- La resistencia de la arteria uterina es mayor en la medición transvaginal comparada con la medición transabdominal; el percentil 95 para el IP promedio obtenido por abordaje

transvaginal es de aproximadamente 3.10 para medidas de longitud cráneo-caudal (CRL) hasta los 65 mm, disminuyendo el índice gradualmente de allí en adelante, a medida que se incrementa el CRL. **(NIVEL DE EVIDENCIA:2+)**

- El IP de la arteria uterina puede ser también afectado por factores maternos incluyendo el origen étnico, índice de masa corporal (IMC) y PE previa. **(NIVEL DE EVIDENCIA: 2++)**.

Recomendación

- Dado que los factores maternos pueden afectar el IP de la arteria uterina, siempre que sea posible debiera preferirse su inclusión en un modelo de cribado multifactorial, en lugar de utilizarlo como una prueba aislada e independiente con valores de corte absolutos **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: B).**

El percentil 95 del IP promedio de ambas arterias uterina obtenido por vía transabdominal es aproximadamente de 2,35 para el período 11 + 0 a 13 + 6 semanas²⁵, sin cambios²⁵ o sólo con una pequeña tendencia a disminuir³⁰ durante este período. En dos estudios comparativos^{30,33}, el abordaje transvaginal dio lecturas significativamente más altas en comparación con las transabdominales., con promedios de IP de 1.98 vs 1.83³³ y 1.60 vs 1.52³⁰. La razón de esto puede ser que la vía transvaginal permite una mayor proximidad del transductor al vaso y los ángulos de insonación utilizados son inferiores³⁰. El percentil 95 del IP promedio de ambas arterias uterinas obtenido por vía transvaginal ha sido reportado como aproximadamente 3.10 para mediciones de CRL hasta 65 mm, disminuyendo progresivamente a partir de entonces hasta alcanzar un valor de 2.36 en un CRL de 84 mm³³.

En mujeres que no desarrollan PE, el IP de la arteria uterina puede verse afectado por factores maternos, incluidos los de origen étnico (el origen africano se asocia con un aumento del IP), IMC (el IP disminuye al aumentar el IMC) y el antecedente de PE en el embarazo anterior

(asociado con un aumento del IP)²⁶. La asociación entre la disminución del IP y el aumento del IMC no está claro; el efecto vasodilatador causado por un aumento de los niveles de estrógenos de la circulación uterina en estas mujeres ha sido postuladas como una causa potencial^{26,34}. Un corte numérico absoluto para el IP de la arteria uterina puede, por lo tanto, no reflejar con precisión la resistencia de la arteria uterina, y se ha sugerido que el IP de la arteria uterina en el primer trimestre debiera expresarse como múltiplos de la mediana (MoM) en lugar de hacerlo en valores absolutos³⁵.

Recomendación

- El IP promedio de ambas arterias uterinas, debería ser el índice de elección para el cribado en el primer trimestre. **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: B).**

En uno de los primeros estudios realizados utilizando la norma metodológica actual para evaluar el Doppler de la arteria uterina en el primer trimestre, un IP promedio > percentil 95 tuvo una sensibilidad del 27% para PE y una sensibilidad del 60% para PE temprana (casos que requirieron finalización del embarazo antes de las 32 semanas). Estudios posteriores utilizaron la arteria uterina con IP más bajo (es decir, consideraron el valor del IP del lado con menor resistencia) porque compararon las estimaciones puntuales para el área bajo la curva (AUC, en inglés). Dicha área es la que se muestra debajo de una curva ROC (de Característica operativa del receptor) y representa una medida integral de sensibilidad y especificidad. Ambas fueron ligeramente mejores en el modelo de regresión, considerando el IP más bajo en lugar del IP promedio (0,91 vs 0,90 para PE temprana)³⁶. Sin embargo, los intervalos de confianza (IC) para las áreas bajo la curva de ambas estrategias se superponen, y la superioridad del IP más bajo no fue confirmado por otro estudio grande (AUC, 0.79 para el IP promedio y 0.76 para el PI más bajo, para el resultado de PE temprana, con IC superpuestos)³⁷. Ambas técnicas son aceptables, pero el IP promedio de ambas arterias uterinas es

el Índice más utilizado en la valoración Doppler de la arteria uterina en el primer y segundo trimestre por lo tanto los valores de referencia ya predeterminados en la mayoría de los sistemas incorporados a los equipos, siguen este principio.

La presencia de muesca protodiastólica (notching) bilateral en la arteria uterina se ha asociado con un riesgo para PE 22 veces mayor, y un aumento del riesgo de casi nueve veces de neonatos pequeños para la edad gestacional (SGA)³⁸; sin embargo, este hallazgo puede observarse en alrededor del 50% de las embarazadas. Entre las 11 + 0 y las 13 + 6 semanas^{19,25,39}. Este marcador, por lo tanto, tiene una especificidad muy baja para PE.

Un meta análisis reciente informó que el examen Doppler de las arterias uterinas en el primer trimestre puede predecir el 47.8% de los casos de PE precoz (con una tasa de falsos positivos del 7.9%), el 39,2% de los casos de restricción precoz del crecimiento fetal (con una tasa de falsos positivos del 6.7%) y el 26,4% de los casos de PE en cualquier etapa (con una de tasa de 6.6% de falsos positivos), cuando se usa como punto de corte el percentil 90 del IP o del índice de resistencia (IR)⁴⁰. Sin embargo, la detección combinada (incluyendo factores maternos, presión arterial media materna, Doppler de arterias uterinas y determinación de niveles del factor de crecimiento placentario. –PIGF-) tiene un rendimiento predictivo superior (como se detalla más adelante) y, si está disponible, debe preferirse sobre el cribado basado solamente en Doppler.

Segundo trimestre

Recomendación

- La exploración Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre puede realizarse por abordaje transabdominal o transvaginal, según preferencias locales y recursos disponibles **(PUNTO DE BUENAS PRÁCTICA).**

Examen Doppler de las arterias uterinas durante el segundo trimestre: técnica.

Se puede evaluar la resistencia al flujo en las arterias uterinas tanto por vía transabdominal como por vía transvaginal. La técnica transabdominal es similar a la del primer trimestre. La diferencia principal es que las arterias uterinas derecha e izquierda se identifican a esta edad gestacional en el aparente entrecruzamiento de ellas con las Arterias ilíacas, en lugar de hacerlo a nivel paracervical. Después de haber identificado las arterias uterinas, se utiliza Doppler de onda pulsada para obtener el espectro de análisis de formas de onda. Luego de haber obtenido al menos tres ondas consecutivas similares, se mide el IP, y se registra presencia o ausencia de muescas protodiastólicas⁴¹.

En la técnica transvaginal, se invita a la mujer que evacúe la vejiga y es colocada en decúbito dorsal, en posición de litotomía. El transductor de ultrasonido se inserta en el fondo de saco vaginal anterior, visualizándose así el cérvix en un plano mediosagital. El transductor se desplaza, entonces, hacia el fondo de saco vaginal lateral y allí se identifican con la ayuda del Doppler color, a las arterias uterinas de ambos lados a nivel del orificio cervical interno. A continuación, se utiliza el Doppler de onda pulsada para obtener tres ondas consecutivas similares y medir IP e IR y consignar presencia o ausencia de muescas protodiastólicas¹⁷. El examen Doppler de la forma de onda la arteria uterina siguiendo los pasos de esta sistemática, es factible de ser logrado en el 99% de las mujeres⁴².

Al igual que en el primer trimestre, ya sea utilizando un transductor transabdominal o transvaginal, se debe tener cuidado de mantener un ángulo de insonación $<30^\circ$ y constatar que la velocidad del pico sistólico sea superior a los 60 cm/seg para asegurar que se está insonando correctamente la arteria uterina principal y evitar hacerlo erróneamente sobre la arteria arcuata²⁴.

Consejo técnico

- Al igual que en el primer trimestre, el IP de la arteria en el segundo trimestre. es

mayor cuando se mide por vía transvaginal (**NIVEL DE EVIDENCIA: 2 ++**).

- El percentil 95 del IP promedio de ambas arterias uterinas es de aproximadamente 1,44 (medido por vía transabdominal) y de 1,58 (por vía transvaginal. a las 23 semanas (**NIVEL DE EVIDENCIA: 2+**).
- El percentil 95 del IP promedio de ambas arterias uterinas disminuye aproximadamente 15% entre 20 y 24 semanas, y $<10\%$ entre 22 y 24 semanas (**NIVEL DE EVIDENCIA: 2 ++**).

Recomendación

- Para la predicción de la PE, debe utilizarse el IP promedio de ambas arterias uterinas. En el caso de una placenta de inserción unilateral, un aumento unilateral del PI no parece aumentar el riesgo de PE si el IP promedio se encuentra dentro de los límites normales (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: B**).

De forma similar a lo que ocurre en el primer trimestre, cuando las arterias uterinas se examinan por vía transvaginal, las lecturas del IP son mayores, en comparación con las obtenidas utilizando el abordaje transabdominal. En una serie comparativa de 96 mujeres entre 20 y 26 semanas, el IP promedio de las arterias uterinas fue de 1,07. con el transductor transvaginal y 0,96 con el transductor transabdominal. El ángulo medio de insonación fue menor. Utilizando ultrasonido transvaginal (10.0° vs 17.5°); sin embargo, dado que el IP es una proporción, la razón más probable para las diferencias entre valores transabdominales y transvaginales es la diferente localización anatómica desde donde se realiza la medición. Ambas técnicas tienen reproducibilidad similar (coeficiente de concordancia, interobservador 0.86 vs 0.81; límites, $\pm 35\%$)³⁰.

El percentil 95 del IP promedio de la arteria uterina en la semana 23, obtenido por abordaje transabdominal, ha reportado un valor de 1,44⁴¹, y el obtenido por vía transvaginal arrojó un valor

de 1,58⁴³. El percentil 95 del IP promedio de las arterias uterinas disminuye aproximadamente un 15% entre las 20 y 24 semanas, y <10% entre las 22 y 24 semanas⁴⁴. En la placenta localizada unilateralmente, la resistencia al flujo uterino en el lado contralateral se encuentra generalmente aumentada. Un incremento unilateral del IP no parece encontrarse asociado con un aumento del riesgo para PE, si el IP promedio de ambas se encuentra dentro de los límites normales⁴⁵

Rendimiento de la predicción de PE en el segundo trimestre:

El rendimiento predictivo del Doppler de la arteria uterina es mejor para la PE de inicio temprano; un estudio de más de 32000 mujeres indicó que, para una tasa de falsos positivos del 10%, el IP de la arteria uterina por sí solo, puede predecir el 85% de los casos de PE de inicio temprano, comparada con el 48% de los casos de PE de inicio tardío, combinado con factores maternos⁴⁶

Además, el riesgo de una PE temprana parece incrementarse al aumentar la resistencia de la arteria uterina; un IP medio de 1,6 se asoció con una relación de verosimilitud positiva (Likelihood ratio+ [LR +]) de 3,07, un IP medio de 1,8 con un LR + de 8,00 y un IP medio de 2,2 con un LR + de 27,08 (medidas transvaginales)⁴⁶. En general, la velocimetría Doppler de la arteria uterina tiende a predecir mejor los casos más severos y complicados. Por ejemplo, se encontró que PI > 1,65 (en la ecografía transvaginal) predecía 41% de todos los casos de PE, pero, cuando fueron analizados los subgrupos, la tasa de predicción fue de 69% para PE con restricción de crecimiento fetal y 24% para PE con crecimiento fetal normal¹⁷. Este hallazgo puede explicarse por el hecho de que una alta impedancia en las arterias uterinas refleja una placentación defectuosa, que tiene un efecto perjudicial concomitante en el crecimiento fetal.

Muecas diastólicas bilaterales presentes en la forma de onda Doppler de la arteria uterina también se asocian con un mayor riesgo de PE^{17,41,42,46,47}. Sin embargo, para la misma tasa de falsos positivos, el IP de la arteria uterina se asocia con una mejor sensibilidad que la presencia de muecas protodiastólicas⁴², haciendo

innecesaria la adición de estas últimas al cribado, aunque no todos los estudios apoyan esto⁴⁷.

En términos de salud materna, un estudio de 491 mujeres sometidas a ecocardiografía transtorácica en el momento de la prueba de detección de PE en el segundo trimestre, mostró que las mujeres con el IP medio de la arteria uterina superior al percentil 90 (que fue de 1,25 en ese estudio) tuvieron una mayor prevalencia de defectos cardíacos funcionalmente significativos no diagnosticados previamente (4,4%), comparadas con mujeres con IP medio de arterias uterinas normal (0,3%). Esta prevalencia fue particularmente alta entre mujeres migrantes⁴⁸.

Tercer trimestre

Consejo técnico

- Aunque se puede evaluar la velocimetría Doppler de la arteria uterina por vía transvaginal, el método más común de examen Doppler de la arteria uterina en el tercer trimestre es mediante el abordaje transabdominal (**NIVEL DE EVIDENCIA: 4**).
- El percentil 95 para el IP medio de la arteria uterina es de 1,17 obtenido utilizando un abordaje transabdominal entre las 30–34 semanas (**NIVEL DE EVIDENCIA: 2+**).

Recomendaciones

- Actualmente no hay ensayos aleatorios sobre el impacto de las pruebas de cribado de PE realizadas en el tercer trimestre sobre los resultados maternos, fetales y neonatales. En consecuencia, su implementación en la práctica de rutina no puede ser recomendado en el presente (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).
- El IP medio de la arteria uterina debe usarse para la predicción de PE, si se ofrece en el tercer trimestre (**GRADO DEL RECOMENDACIÓN: B**).

El método estándar para el examen de Doppler de las arterias uterinas en el tercer trimestre es por un abordaje transabdominal, similar al segundo trimestre^{24,41}.

En un gran estudio multicéntrico en el Reino Unido, los percentiles 90 y 95 para los IP medios de la arteria uterina entre 30 + 0 y 34 + 6 semanas fueron 1,03 y 1,17, respectivamente⁴⁹. Un IP medio > percentil 95 (para una tasa de falsos positivos del 5%) solo podría predecir el 54% de la PE antes de las 37 semanas y 14% de PE \geq 37 semanas. Las tasas correspondientes para IP medio > percentil 90 (para una tasa de falsos positivos del 10%) fueron 68% y 14%, respectivamente, destacando el pobre desempeño de los estudios de Doppler realizados aisladamente para la predicción de PE del término de la gestación.⁴⁹

El mismo grupo evaluó la efectividad del cribado en el período 35–37 semanas, encontrando que el Doppler de las arterias uterinas aislado, fue un mal predictor para la PE; incluso cuando se combinó con factores maternos, la tasa de detección fue del 26% (para una tasa de falsos positivos del 5%) y 37% (para una tasa de falsos positivos del 10%)⁵⁰.

Se ha reportado esporádicamente flujo diastólico reverso de arteria uterina en el tercer trimestre y, en los casos con insuficiencia placentaria, se asoció con resultado adverso, tales como la progresión a eclampsia o muerte fetal intrauterina^{51,52}.

Cambios longitudinales en los índices Doppler.

Consejo técnico

- La resistencia de la arteria uterina que persiste aumentada desde el primer trimestre al segundo trimestre pueden identificar a las mujeres con mayor riesgo de PE (**NIVEL DE EVIDENCIA: 2 ++**).

Recomendación

- Teniendo en cuenta que las estrategias preventivas (por ejemplo, administración de

aspirina de dosis baja) para reducir el riesgo de PE son eficaces si se inician en el primer trimestre, su uso debe comenzar tan pronto como sea posible en mujeres identificadas como de alto riesgo, sin esperar a evaluar la evolución de Doppler en el segundo trimestre (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).

Además de las medidas de corte transversal de los índices Doppler, sus cambios longitudinales han sido estudiados en la predicción de la PE. Un estudio que examina secuencialmente el Doppler de la arteria uterina a las 11-14 y 19-22 semanas (n = 870) informó que el 73% de los casos con aumento del IP en el primer trimestre se había normalizado en el segundo trimestre. Las mujeres con aumento del IP tanto en el primero como en el segundo trimestre resultaron ser las de mayor riesgo (37,5%) para resultados adversos del embarazo, es decir, restricción del crecimiento o trastorno hipertensivo. En contraste, las mujeres con IP normal en el primer trimestre tenían una probabilidad del 95% de mediciones normales en el segundo trimestre, y éste fue el grupo con menor incidencia de resultado adverso (5,3%)⁵³.

Otro índice que se ha utilizado es la diferencia del IP promedio de ambas arterias uterinas entre el segundo trimestre y el primer trimestre, ambas expresadas en Múltiplos de la Mediana (MoM) para las correspondientes edades gestacionales. Una brecha creciente entre los MoM del IP de la arteria uterina del primer y segundo trimestre, refleja defectos de transformación de las arterias espiraladas, parecía ser el predictor más preciso para PE precoz (AUC, 0,85) y PE pretérmino (AUC, 0,79)⁵⁴.

Otro estudio en 104 mujeres con aumento del IP de la arteria uterina a las 20–22 semanas informó que los hallazgos anormales persistieron a las 26–28 semanas en el 59,6% de los casos; las mujeres con aumento persistente de PI tenían un mayor riesgo de PE (16% vs 1%), SGA (32% vs 1%) e ingreso a una unidad de cuidados intensivos neonatales (26% frente a 4%), en comparación con las mujeres en las que el IP se normalizó⁵⁵. Un problema con la evaluación secuencial del Doppler es que la ventana de oportunidad para la intervención preventiva (es decir, a la edad

gestacional <16 semanas); se pierde si la intervención queda pendiente, sujeta a los resultados de un escaneo posterior.

Volumen placentario

Recomendación

• A pesar de los índices de volumen y vascularización placentarios han sido evaluados como predictores de PE, no pueden ser recomendados para fines de cribado, ya que su reproducibilidad es limitada, requieren equipamiento especializado y consumen mucho tiempo (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).

Poco después de la introducción del ultrasonido tridimensional, el volumen placentario del primer trimestre fue probado como potencial predictor de la PE. En uno de los estudios iniciales, se comparó el volumen placentario a las 12 semanas con el examen Doppler de la arteria uterina a las 22 semanas. Los rendimientos predictivos de estos dos métodos fueron: 20% y 28%, respectivamente, para PE sin pequeños para la edad gestacional (PEG); 31% y 46%, respectivamente para PE con PEG; y 50% y 50%, respectivamente para PE temprana⁵⁶. Del mismo modo, el volumen placentario tuvo un rendimiento predictivo comparable al de la media del IP de la arteria uterina del primer trimestre para PE (56% frente a 50%) y para PE que requirió finalización del embarazo antes de las 32 semanas (67% vs 67%)⁵⁷. Sin embargo, estos hallazgos no han sido confirmados por otros estudios^{58,59}.

Los índices tridimensionales de vascularización placentaria también han sido evaluados⁵⁸⁻⁶²; Sin embargo, éstos pueden verse afectados por varios factores como la atenuación sónica provocada por la profundidad e interfaces tisulares, la configuración de diferentes configuraciones de ultrasonido y la falta de consistencia en la reproducibilidad (coeficientes de correlación intraclase intra e interobservador <0.48 y <0.66, respectivamente)⁶³, los cuales limitan su aplicabilidad clínica.

Aunque se reporta buena reproducibilidad para el cálculo del volumen placentario^{64,65}. Los valores normales varían considerablemente (se ha informado un volumen placentario medio del primer trimestre entre 45 y 74 mL^{59,61,64-66}). Por otra parte, el cálculo del volumen placentario es actualmente una medida no automatizada, sujeta a la variabilidad del operador, y puede consumir mucho tiempo, dependiendo de la cantidad de cuadros utilizados para el análisis de volumen⁶⁷.

ESTRATEGIAS COMBINADAS DE CRIBADO

Recomendaciones

- Una combinación de factores maternos, presión arterial materna, Doppler de la arteria uterina y dosificación sérica de PIGFI entre las 11 y 13 semanas parece ser el método de cribado más eficiente para la identificación de mujeres en riesgo de PE (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: B**).
- Dada la superioridad del cribado combinado, el uso de los cortes Doppler como modalidad de cribado aislada debe evitarse, si se encuentra disponible la posibilidad de realizar un cribado combinado (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: B**).
- Se prefiere el abordaje transabdominal para calcular el riesgo del paciente individual durante el primer trimestre, ya que la mayoría de los algoritmos de detección fueron desarrollados utilizando esta vía de exploración (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).

En relación con el desarrollo de PE, se identificaron factores de riesgo maternos (historia clínica, datos demográficos, perfiles cardiovasculares y metabólico) y marcadores placentarios. (resistencia de la arteria uterina y biomarcadores). Por lo tanto, la tendencia actual en el cribado implica combinar la presencia o ausencia de múltiples factores de riesgo para calcular el riesgo personalizado y luego adaptar el manejo en consecuencia, similar a la detección de

anomalías cromosómicas¹¹. Sobre una base poblacional, la detección combinada apunta a mejorar la sensibilidad de la detección de un solo marcador y, al mismo tiempo, reducir la tasa de falsos positivos.

El cribado combinado ha sido el tema de investigación de aproximadamente 400 artículos de PubMed hasta abril de 2018. En comparación con las mujeres que no desarrollan PE, múltiples estudios han demostrado que quienes desarrollan PE tienen en promedio, mayor presión arterial media⁶⁸, mayores concentraciones en suero materno de fracción soluble de tirosina quinasa-1 tipo fms (sFlt-1)^{69,70} y alfa-fetoproteína (AFP)⁷¹, y menores concentraciones de proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A)⁷² y de factor de crecimiento placentario (PIGF)^{70,73}, asociado a una mayor resistencia en las arterias uterinas⁷⁴. Para todos estos predictores, el rendimiento fue mejor para predecir PE temprana,^{9,70} y fue mejor cuando se evaluó más tarde en el embarazo que a las 11–13 semanas, es decir, más cerca del desarrollo de PE^{68–71,73–75}

Los datos de casi 36.000 embarazos con feto único seguidos prospectivamente, mostraron que para una tasa de falsos positivos del 10%, los factores maternos solamente (incluyendo edad, peso, origen étnico, historia reproductiva y médica y tabaquismo) pudieron predecir el 49% de PE <37 semanas. Agregar la determinación del PIGF aumentó la tasa de detección al 60%, y el cribado combinado involucrando las características maternas, IP medio de la arteria uterina, presión arterial media y PIGF a las 11-13 semanas predijo el 75% de los casos de PE <37 semanas y el 47% de los casos de PE ≥37 semanas⁹. El mismo protocolo fue utilizado en el contexto del ensayo ASPRE^{21,76}; en este ensayo, el cribado combinado fue seguido de una asignación aleatoria de aspirina o placebo en aquellos casos de alto riesgo. Este algoritmo, combinando factores maternos, presión arterial media, IP medio de arterias uterinas y PIGF, logró una tasa de detección del 100% para casos de PE <32 semanas, 75% de detección para PE <37 semanas y 43% de detección para desarrollo de PE ≥37 semanas, para una tasa de falsos positivos del

10%. La fracción de ADN fetal libre en sangre materna se encuentra también significativamente asociada con factores de riesgo maternos y fetales para PE, habiéndose hallado una significativa asociación entre una disminución de la fracción de ADN fetal en sangre materna y un riesgo incrementado para PE⁷⁷; sin embargo su impacto en el cribado de PE del primer trimestre aún no ha sido evaluado con estudios prospectivos.

En el segundo trimestre se utiliza un modelo de cribado similar al del primer trimestre el cual combina: IP medio de arterias uterinas, factores maternos incluyendo IMC, origen étnico, historia obstétrica previa, tabaquismo, tipo de concepción, historia clínica y presión arterial media. Esta sistemática permite detectar tanto como el 100% de las mujeres que desarrollarán PE temprana, considerando una tasa de falsos positivos del 10%: La sensibilidad para PE tardía e hipertensión gestacional es del 56,4% y del 54,1%, respectivamente⁷⁸.

En el tercer trimestre, una combinación de factores maternos y niveles de sFlt-1 pueden predecir 83% y 38% de PE que se desarrollará antes y después de las 37 semanas, respectivamente, para una tasa de falsos positivos del 5%. Las tasas de detección correspondientes si se considera una tasa de falsos positivos del 10%, se eleva a 94% y 51% respectivamente⁴⁹. El cribado previo en el primer y / o segundo trimestre no mejora la exactitud de la predicción sobre el cribado del tercer trimestre⁷⁹. El origen étnico afecta la sensibilidad. Considerado en forma independiente. El origen étnico afecta la sensibilidad y la tasa de falsos positivos de la predicción del tercer trimestre, principalmente en mujeres de origen afrocaribeño⁸⁰. Los marcadores maternos y bioquímicos cobran más importancia para la predicción de la PE en la gestación tardía. Así, entre varios factores potenciales, la presión arterial media, PIGF y sFlt-1 fueron los asociados con la predicción de PE entre 30-34 semanas⁸¹ y 35-37 semanas⁸². En contraste, la adición del IP de la arteria uterina PI y los parámetros cardiovasculares maternos no mejoraron la predicción de la PE después de 35-36 semanas⁸³. La relación sFlt-1 / PIGF como un marcador

independiente puede predecir más del 75% de los casos que desarrollarán PE dentro de las siguientes 4 semanas, pero su sensibilidad es significativamente mayor a 31–34 que a 35–37 semanas (tasa de falsos positivos, 1,7% vs 9,6%)⁸⁴. Una preocupación común con los modelos de cribado combinado es que pueden funcionar de una manera diferente cuando se aplican prospectivamente en poblaciones diferentes a las cuales fueron originalmente destinados⁸⁵. El rendimiento del modelo de cribado combinado utilizado para el ensayo ASPRE (factores maternos, presión arterial media, IP medio de la arteria uterina, PIGF) fue prácticamente idéntico cuando se aplicó al conjunto de datos utilizado para su desarrollo y el ensayo clínico actual^{9,76}. De hecho, este modelo de cribado se encontró que era considerablemente más eficiente para la predicción de la PE temprana que las políticas de cribado basadas en la historia clínica materna recomendadas tanto por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos como por el Instituto Nacional de Salud y Atención de Excelencia del Reino Unido^{22,86}.

EVALUACIÓN DE LA HEMODINAMIA MATERNA

Recomendación

- A pesar de que la evaluación hemodinámica materna puede ser de valor en la predicción de la PE, todavía hay demasiado pocos datos apoyan su implementación rutinaria en la práctica clínica, aplicado como una prueba independiente (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).

La adaptación cardiovascular juega un papel crítico en los cambios hemodinámicos observados en el embarazo normal. Una falla de esta adaptación, y posiblemente una disfunción cardiovascular subclínica previa al embarazo, se han asociado con el riesgo de desarrollar PE⁸⁷⁻⁸⁹

Las mujeres que desarrollan PE tienen factores de riesgo cardiovascular previos al embarazo, demostrando aumento de la rigidez arterial y alteración de la función cardíaca en el momento del diagnóstico clínico, ya presente varias semanas antes del inicio clínico de la patología y presente hasta varios meses después del embarazo de referencia⁹⁰⁻¹⁰¹.

Las implicaciones cardiovasculares de la PE parecen continuar a largo plazo, como se muestra tanto por el aumento de la frecuencia del deterioro subclínico prolongado de la función sistólica biventricular¹⁰² y la función endotelial¹⁰³, y por el mayor riesgo de morbilidad cardiovascular más adelante en la vida¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. El riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular más adelante en la vida es tan alto como 5,4 en mujeres que tuvieron PE / eclampsia severa¹⁰⁵. Por otra parte, en comparación con las mujeres sin enfermedad recurrente, las mujeres que desarrollan nuevamente PE en un embarazo posterior tienden a tener parámetros cardiovasculares alterados entre los embarazos, lo cual puede dificultar su adaptación normal en el próximo embarazo¹⁰⁷.

El parámetro hemodinámico más simple con valor establecido en el contexto del cribado combinado es la presión arterial media materna^{9,76,78,108}. Adicionalmente, puede estimarse por ultrasonido la rigidez arterial, y este parámetro se ha encontrado que difiere significativamente entre las mujeres con PE y las que tienen un embarazo normal. En una revisión sistemática de 23 estudios que evaluaron la rigidez arterial en asociación con enfermedad hipertensiva del embarazo⁹⁰, las mujeres con PE presentaron rigidez arterial elevada durante y después del embarazo, y en una mayor medida que los embarazos con hipertensión gestacional no pre ecláptica. Curiosamente, los casos de PE más grave se asociaron con mayor rigidez arterial⁹⁰. Tanto el aumento de la velocidad de onda de pulso como el aumento de los índices de rigidez arterial también han sido observados en la etapa subclínica (tempranamente, a las 11 semanas) en mujeres que luego desarrollarán PE^{91,92}. Estudios transversales y longitudinales han demostrado que los índices de rigidez arterial podrían ser utilizados

como pruebas de detección temprana (desde las 11 semanas de gestación), para predecir el desarrollo posterior de ambos tipos de PE (de inicio temprano y tardío), especialmente cuando son combinados con otras variables maternas tales como presión sanguínea sistólica central.^{91,92} En las pacientes que luego desarrollaron PE, la prueba: “dilatación mediada por flujo” realizada en el primer y segundo trimestre, arrojó valores más bajos que los normales, evidenciando mayor rigidez arterial desde etapas tempranas.^{109,110}

El gasto cardíaco fue significativamente mayor a las 11-13 semanas en mujeres que posteriormente desarrollaron PE o hipertensión gestacional, comparado con mujeres con embarazos no complicados⁹⁴. Cuando se combina con otras variables maternas, para una tasa de falsos positivos del 10%, la tasa de detección fue de 43,4% para todos los tipos de PE, 52% para PE sin feto pequeño para la edad gestacional y 23,3% para la hipertensión gestacional⁹⁴. Las mujeres que posteriormente desarrollan PE presentan evidencias de remodelación concéntrica de ventrículo izquierdo desde mediados de la gestación⁹⁷. A pesar del hecho que los marcadores de hemodinámica materna son prometedores para el cribado de PE, para alcanzar un modelo de predicción clínicamente útil se requiere de un enfoque combinado, que considere las características maternas y marcadores bioquímicos. Mientras tanto, como la valoración de la hemodinamia materna está siendo incluida con más frecuencia en los estudios de PE, es imperativo que los dispositivos y técnicas relevantes se utilicen apropiadamente, aplicados a las poblaciones de embarazadas¹¹¹.

MANEJO DESPUÉS DEL CRIBADO

Recomendación

- Hay pruebas convincentes de que la administración de aspirina en bajas dosis puede disminuir significativamente el riesgo de desarrollar PE temprana, cuando la administración comienza en el momento del cribado del primer trimestre **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: A)**

Primer Trimestre

Actualmente, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG)¹¹², el Instituto Nacional de la Salud y Cuidado de Excelencia del Reino Unido (NICE)¹¹³ y la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Canadá (SOGC)¹¹⁴, entre otros, recomiendan administrar aspirina en dosis bajas, comenzando antes de las 16 semanas, a mujeres en riesgo de insuficiencia placentaria. La mayoría de los estudios sobre los cuales se apoyan las recomendaciones actuales, clasifican a las mujeres de alto riesgo según a los antecedentes de la historia clínica y antecedentes obstétricos en lugar de utilizar los métodos de cribado actuales (es decir, la combinación de factores maternos, Doppler y bioquímica). En el estudio ASPRE, 1776 mujeres clasificadas de alto riesgo para PE en base al cribado combinado del primer trimestre, fueron asignadas al azar a tomar aspirina (150 mg al día a la hora de acostarse) o placebo, desde las 11-14 semanas hasta las 36 semanas de gestación¹⁰. Se seleccionó una dosis de 150 mg/día, basado en la evidencia que una proporción significativa de pacientes (10-30%) muestran resistencia a la aspirina a dosis más bajas¹¹⁵, y los datos in vitro demuestran que la dosis óptima para mejorar la función trofoblástica es el equivalente de 150 mg in vivo¹¹⁶. El momento diario de la administración se basó en datos que indicaban la presencia de un efecto diurno de respuesta a la aspirina, con una efectividad óptima para la administración a la hora de acostarse¹¹⁷. El ensayo ASPRE encontró que la aspirina redujo el riesgo de PE antes de las 37 semanas en un 62% (del 4,3% al 1,6%). La aspirina también redujo el riesgo de PE antes de las 34 semanas en un 82%, pero este efecto no alcanzó significación estadística debido a las bajas tasas absolutas obtenidas (0,4% vs 1,8%)¹⁰. El efecto beneficioso de la aspirina pareció depender del grado de cumplimiento, observándose la mayor reducción de riesgo en aquellas mujeres que tuvieron un cumplimiento $\geq 90\%$ ¹¹⁸.

El cribado en el primer trimestre y la intervención con aspirina parecen tener un buen balance entre costo y efectividad, combinando la prevención de una proporción significativa de casos de PE de

inicio temprano, con ahorro de costos para el sistema de salud¹¹⁹.

Segundo trimestre

La predicción de PE en el segundo trimestre parece ser al menos tan sensible^{70,78} como la predicción en el primer trimestre, pero su valor está limitado por imposibilidad de realizar intervenciones efectivas a esta edad gestacional. Mientras que el tratamiento con aspirina iniciado en el primer trimestre parece reducir el desarrollo de PE^{120,121}, la misma intervención parece inefectiva cuando es iniciada después de la semana 20¹²⁰. Aunque es demasiado tarde para prevenir el desarrollo de la PE después de la predicción del segundo trimestre, el conocimiento todavía puede ser útil para guiar el seguimiento y manejo de un embarazo de riesgo^{122,123}. Sin embargo, el impacto clínico de la aplicación de un seguimiento intensivo aún no se ha probado. Un ensayo aleatorizado español involucró a 11.667 mujeres que asistieron al escaneo de rutina del segundo trimestre y las dividieron en dos grupos, realizándoles Doppler al primero, sin practicarlo en el segundo. Se encontró que la velocimetría Doppler identificó el 60% de las mujeres que desarrollaron PE, pero la intensificación de su cuidado no resultó en un mejor resultado a corto plazo materno o perinatal comparado con la de mujeres que no habían realizado Doppler en el escaneo del segundo trimestre¹²⁴.

Tercer trimestre

Las pruebas del tercer trimestre pueden identificar la mayoría de las mujeres que desarrollarán PE en las semanas siguientes al estudio^{80,125}. Esta conclusión fue descrita como parte de un esquema de evaluación de riesgo longitudinal centrado principalmente en la detección temprana, que implica realizar un cribado detallado en el primer trimestre para estratificación de todas las complicaciones obstétricas mayores, y luego un cribado contingente, basado en la reevaluación del riesgo en cada visita^{125,126}. La validación y auditoría de esta estrategia longitudinal es tema investigaciones en curso.

GESTACIÓN MÚLTIPLE

- Debido al aumento de la masa placentaria en el embarazo gemelar, se produce como resultado una menor resistencia media en las arterias uterinas, por lo tanto, si se encuentran disponibles, deben utilizarse rangos de referencia de estudios Doppler específicos para embarazo gemelar. **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: B).**

- El algoritmo de cribado combinado (factores maternos, IP medio de arterias uterinas, presión arterial media, PIGF) para embarazos con feto único, también se puede utilizar en embarazo gemelar y pueden identificarse más del 95% de las mujeres con embarazo de gemelos que desarrollarán PE. Sin embargo, el examinador debe ser consciente que esto se logre a costa de una tasa de 75% de cribados positivos. **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: B)**

El embarazo gemelar es un factor de riesgo para complicaciones obstétricas, incluyendo PE¹²⁷. El aumento de la masa placentaria en el embarazo gemelar da como resultado una menor resistencia media de la arteria uterina en comparación con la de embarazos con feto único a la misma edad gestacional¹²⁸⁻¹³¹, y esto se puede observar inclusive durante el primer trimestre^{128,132}. En consecuencia, utilizando rangos de referencia para embarazos con feto único, que son valores de IP más altos que para los gemelares, puede resultar en una reducción de la sensibilidad del cribado Doppler. Un estudio realizado, comparando los dos enfoques, informó que los rangos de IP específicos para gemelares dieron lugar a una sensibilidad del 36,4%, para una tasa de falsos positivos del 12%. Al utilizar, sin embargo, cortes de referencia para el embarazo con feto único, la sensibilidad disminuiría al 18%, para una tasa de falsos positivos del 1,7%¹³⁰. Excluyendo casos con posterior síndrome de transfusión feto-fetal, el IP medio de la arteria uterina en el primer trimestre fue 46% mayor en los embarazos gemelares que se desarrollaron PE de inicio temprano y un 22% mayor en aquellos que desarrollaron PE tardía, comparados con el embarazo gemelar no complicado

En un estudio de embarazo gemelar dicoriónico de 17 a 38 semanas, el percentil 95 para el IP medio de la arteria uterina, (medido por vía transabdominal), fue de 1,21 a las 21 semanas, 1,16 a las 22 semanas, 1,12 a las 23 semanas y 1,09 a las 24 semanas¹³³. Utilizando el abordaje transvaginal, se obtuvo un punto corte de 1,5 para la el IP medio de la arteria uterina, PI entre las 22-24 semanas tuvo una sensibilidad para PE del 33,3%, para una tasa de falsos positivos del 3,3% (para gemelos monocoriónicos y dicoriónicos)¹²⁹.

Debido a que los gemelos monocoriónicos y dicoriónicos tienen diferentes masas y arquitectura placentaria, la corionicidad teóricamente podría tener un impacto en el grado de adaptación hemodinámica uterina. De hecho, un modelo de análisis basado en tiempo de supervivencia calculó que para una población de referencia estandarizada por características maternas, el riesgo de PE <37 semanas es del 8% para los gemelos dicoriónicos y del 14% para los monocoriónicos., en comparación con el 0,6% para embarazos con feto único¹²⁷. Un estudio en el primer trimestre reportó mayor resistencia de la arteria uterina en gemelos monocoriónicos en comparación con gemelos dicoriónicos; De hecho, los embarazos de gemelos monocoriónicos tenían resistencias similares a la de los embarazos con feto único¹³². Al igual que en el embarazo con feto único, el cribado combinado en gemelos se comporta mejor en forma integral que realizarlo considerando individualmente cada uno de sus componentes. Un estudio reciente evaluó el cribado del primer trimestre realizado con factores maternos, IP de la arteria uterina, presión arterial media, PAPP-A y PIGF, y encontró que las tasas de detección para PE con finalización del embarazo antes de las 32 y 37 semanas fueron 100% y 99%, respectivamente, al costo de una tasa de cribado positivo del 75%. La utilización de tablas específicas para embarazos gemelares solo arrojaron un pequeño aumento en el rendimiento del modelo¹³¹.

UTILIDAD DEL ULTRASONIDO EN PACIENTES CON PRE-ECLAMPSIA YA INSTALADA

El deterioro del estado fetal es una de las indicaciones de toma de conducta para finalización del embarazo en la PE; por lo tanto, se necesita una estrecha vigilancia fetal hasta dicho momento^{134,135}, y el ultrasonido es la piedra angular de la evaluación fetal. Sin embargo, hasta el momento no se ha desarrollado ningún estudio aleatorio controlado randomizado, por lo tanto, la estrategia para una vigilancia óptima y su impacto en el resultado aún deben ser determinada. Los tres componentes principales para la evaluación fetal en la práctica clínica son: (1) ecografía en modo B, (2) Doppler y (3) monitorización de la frecuencia cardíaca fetal¹³⁶.

Recomendaciones

- Dado que el deterioro fetal es una indicación de finalización de embarazo en la PE instalada, el estado fetal debe evaluarse regularmente en estos pacientes (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).
- El seguimiento ecográfico en los embarazos afectados por PE incluye la evaluación del crecimiento fetal y perfil biofísico y estudios de Doppler fetal (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).
- Como no se disponen ensayos controlados aleatorios randomizados al respecto, aún no ha sido posible determinar los componentes, la frecuencia y el impacto de la vigilancia ultrasonográfica en los embarazos afectados por PE (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).
- En mujeres que presentan cefalea, dolor abdominal, sangrado y / o movimientos fetales reducidos debe realizarse un examen que comprenda: de biometría fetal, volumen de líquido amniótico, IP de arteria uterina, IP de arteria umbilical (AU), IP de .arteria cerebral media fetal (ACM) y cociente cerebro-placentario (RCP), así como la visualización placentaria a fin de excluir el desprendimiento (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).

• Las mismas pruebas deben ser consideradas para mujeres ingresadas a internación por PE o con sospecha de PE, así como para aquellos con Síndrome de PE o HELLP grave (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).

La PE se asocia comúnmente con restricción del crecimiento fetal, y estos fetos -que tienden a ser extraídos tempranamente- se deterioran más rápido en comparación con los fetos con crecimiento restringido de madres normotensas¹³⁷. Por lo tanto, la identificación y el seguimiento de la restricción del crecimiento fetal en la PE es de suprema importancia para la optimización del resultado perinatal.

Ultrasonido en modo B

Biometría: La biometría fetal puede ser evaluada para identificar a los fetos pequeños para la edad gestacional y predecir recién nacidos pequeños para la edad gestacional¹³⁸

Índice de líquido amniótico, La cantidad de líquido amniótico puede ser evaluada por el índice de líquido amniótico (ILA), o por el máximo bolsillo vertical (MBV): MBV <2cm y/o ILA <5 cm son considerados como valores de corte para diagnosticar líquido amniótico reducido u oligoamnios.^{139,140} Comparado con el ILA, la utilización de las medidas del MBV puede resultar en menores intervenciones sin incremento de resultados perinatales adversos¹⁴¹

Movimientos fetales. Como parte del perfil biofísico fetal, deben observarse los movimientos respiratorios, los movimientos del cuerpo y las extremidades y el tono muscular (por ej. la extensión y flexión de una extremidad fetal, o la apertura y cierre de la mano). Estos tres componentes más la evaluación del volumen del líquido amniótico y la frecuencia cardíaca fetal constituyen el perfil biofísico fetal. Los hallazgos positivos por cada componente, son calificados con un valor de 2 puntos, con un rango total posible de puntuación de Perfil Biofísico (PBF) entre 0 y 10 puntos. Una puntuación mayor de 8 en el PBF es considerado normal, y una manifestación de adecuado bienestar fetal. Una puntuación de 6, se considera un resultado

inconcluso, y el test debe repetirse. Una puntuación de PBF ≤ 4 es considerada como resultado no favorable de bienestar fetal, y debe considerarse por lo tanto la finalización del embarazo.^{143,144} El PFB fetal es utilizado mayormente en USA, mientras que el manejo clínico en Europa está basado mayormente en el examen Doppler. No se disponen de datos de la relación costo-efectividad comparativo de los dos métodos.

Placenta. La visualización de la placenta podría ayudar a excluir signos sugestivos de PE severa tales como engrosamiento placentario con ecogenicidad difusa debida muy probablemente a edema, o un adelgazamiento placentario con vascularización reducida^{145,146}, o regiones quísticas sugestivas de infartos y hematomas^{147,148}. Las mujeres con PE se encuentran en riesgo de un desprendimiento placentario total o parcial; por lo tanto es muy importante la evaluación de la interfase placenta-miometrio^{149,150}. Los hallazgos sonográficos relacionados con el desprendimiento placentario incluyen hematoma retroplacentario (hiperecoico, isoecoico, hipoeicoico) hematoma preplacentario, aumento del espesor y ecogenicidad placentaria, y colecciones sanguíneas subcoriales y marginales. Sin embargo, la sensibilidad del ultrasonido en el diagnóstico del desprendimiento placentario es pobre, tanto que aproximadamente el 50-75% de los casos puede no ser diagnosticado por el examen ultrasonográfico^{151,152}. Un desprendimiento placentario crónico puede visualizarse como un área anecoica en la imagen ultrasonográfica, y la secuencia de oligoamnios puede desarrollarse en pacientes con PE.¹⁵³

Doppler

Los cuatro territorios comúnmente examinados para la evaluación Doppler fetal y materna son: (1) Arteria Umbilical (AU), (2) Arteria Cerebral Media fetal (ACM) (3) Ductus Venoso fetal y (4) Arterias uterinas maternas.

En resumen, el hallazgo de velocidades de flujo ausentes o reversas en la AU se encuentra fuertemente asociado con aumento de la morbilidad/mortalidad perinatal.^{154,155} Una

disminución del IP de la ACM por debajo del 10° percentil, es un signo de vasodilatación cerebral y se asocia con cesárea de emergencia debido a un resultado no reactivo en el monitoreo fetal en los fetos con restricción de crecimiento¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. La disminución del cociente Cerebro/placentario por debajo del percentil 10 es considerado como signo de redistribución hemodinámica que puede ser observado inclusive, antes de la alteración de la arteria umbilical, y es una indicación para vigilancia fetal cercana¹⁵⁹⁻¹⁶¹. El hallazgo de onda “a” reversa en el ductus venoso es un signo de una fuerte manifestación de deterioro cardíaco fetal y se encuentra asociado con alto riesgo de mortalidad perinatal y severa morbilidad neonatal^{162, 163}. Los resultados del estudio TRUFFLE (ensayo randomizado de flujos fetal y umbilical en Europa, por sus siglas en inglés) nos ofrece información sobre el seguimiento de los fetos con restricción de crecimiento intrauterino de instalación muy temprana. La mayor parte de las participantes tenía pre-eclampsia al ser ingresadas en el ensayo, o la desarrollaron en el transcurso del mismo. Se observó que los mejores resultados a largo plazo en fetos con restricción de crecimiento y flujo anormal en la AU, se alcanzan cuando se prolonga el embarazo hasta la aparición de la inversión de la onda –a- en el ductus venoso, a menos que durante ese tiempo aparezca una disminución de la variabilidad a corto plazo en el monitoreo fetal., situación que condiciona la finalización inmediata del embarazo.^{137, 164, 165}. Un aumento en la resistencia en las arterias uterinas indica un defecto en la transformación de las arterias espirales, pero este indicador no es tenido en cuenta para finalizar el embarazo,

Las Guías ISUOG para la evaluación Doppler ya han sido publicadas previamente¹⁶. Realizar aquí una descripción más detallada de la evaluación Doppler, excede al alcance de las presentes guías.

Aviso técnico

- La administración de drogas antihipertensivas no se encuentra asociado con cambios en los índices Doppler materno-fetales **(NIVEL DE EVIDENCIA 2+)**

- La administración de corticoesteroides prenatal están asociados con un descenso transitorio de la resistencia vascular en la AU y el ductus venoso **(NIVEL DE EVIDENCIA 2+)**

- Los datos disponibles sobre un potencial efecto del sulfato de magnesio en los índices Doppler materno-fetales son inconclusos. **(NIVEL DE EVIDENCIA 2-)**

No se encontraron cambios en la forma de onda Doppler de las arterias uterinas o de la AU con el uso de labetalol, nifedipina o hidralazina¹⁶⁶⁻¹⁶⁹. No obstante, Grzesiak et al¹⁷⁰ y Lima et al¹⁷¹ reportaron una leve reducción en el IP de la ACM luego de la administración de nifedipina, sin verificarse alteraciones en otros territorios vasculares. La administración de Metildopa tampoco tuvo efecto sobre la resistencia de las arterias uterinas en pacientes con enfermedad hipertensiva gestacional¹⁷².

El efecto de la administración de corticoesteroides en la etapa prenatal ha sido extensamente documentado. Generalmente se observa una reducción transitoria en la resistencia vascular y en el IP de la AU y en el IP del ductus venoso. Flujos ausentes o reversos en fin de diástole (AU) o en las velocidades atriales (onda A ausente o reversa del ductus venoso), generalmente mejoran después de la administración de corticoesteroides; este efecto se mantiene por 48-72 horas, pero puede ser por un tiempo más prolongado en algunos fetos. Algunos han también reportado una leve reducción en el IP de la ACM. Sin embargo, no han sido reportado efectos de los esteroides sobre la forma de onda de las arterias uterinas.¹⁷³⁻¹⁷⁶. No hay un consenso establecido sobre el efecto del sulfato de magnesio sobre la hemodinamia fetal. Algunos estudios encontraron una reducción en el IP o en el IR de la AU, arterias uterinas y ACM después de la administración de sulfato de magnesio¹⁷⁷⁻¹⁷⁹, pero otros no han hallado tal efecto¹⁸⁰.

FUTURAS INVESTIGACIONES

Recomendación

- Los estudios Doppler necesitan cumplir criterios de calidad, incluyendo la recolección prospectiva de datos, exploración específica con fines de investigación y examen de pacientes consecutivos (es decir, reclutamiento no oportunista)

(GRADO DE RECOMENDACIÓN: C)

El examen Doppler de los vasos maternos y fetales se viene aplicando desde hace dos décadas, con un significativo impacto sobre la salud materno-fetal. Sin embargo, tanto los viejos como los nuevos estudios de investigación pueden encontrarse sesgados por diferentes razones. Los viejos estudios fueron realizados utilizando equipos de ultrasonido con más baja resolución de imagen en comparación con los actuales, y no es posible determinar con certeza, si los resultados debieran ser los mismos cuando es utilizada la nueva tecnología en ultrasonografía. Los nuevos estudios fueron realizados en un tiempo donde los valores de referencia para Doppler ya se encontraban establecidos, y esto puede haber determinado dos tipos de sesgos: el sesgo de intención de tratar (es decir, los hallazgos en los estudios Doppler pueden haber afectado el manejo clínico, y por lo tanto la historia natural de una determinada condición diagnosticada) y por otro lado, el sesgo del valor esperado (es decir, dado que los rangos de valores Doppler normales se encuentran disponibles, los examinadores podrían haber ajustado inconscientemente sus mediciones hacia el valor esperado normal, sesgando potencialmente a estudios retrospectivos que utilizaron dichos datos). Una revisión sistemática reciente¹⁸¹ mostró que una vasta mayoría de los estudios científicos sobre Doppler sufren de limitaciones metodológicas, y proponen un conjunto de criterios que debieran ser aplicados en futuros estudios científicos de alta calidad. Estos criterios incluyen, entre otros: recolección prospectiva de datos, exploración específica con fines de investigación y examen de pacientes

consecutivos (es decir, reclutamiento no oportunista)¹⁸¹.

RESUMEN DE RECOMENDACIONES

Información relevante que debe disponer el examinador

- Los examinadores que participan en el cribado de PE deben tener conocimientos actualizados sobre los principales factores de riesgo para la PE **(PUNTO DE BUENA PRÁCTICA)**.

Cribado de pre-eclampsia utilizando ultrasonido.

Cuál índice Doppler utilizar

- El índice de pulsatilidad (IP) es el que debiera ser utilizado para el examen de la resistencia de la arteria uterina en el contexto de cribado de PE **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: B)**.

Primer trimestre

- El examen Doppler de las arterias uterinas entre las 11 + 0 y 13 + 6 semanas se puede realizar por la vía transabdominal o transvaginal, según las preferencias locales. Y los recursos disponibles **(PUNTO DE BUENA PRÁCTICA)**.
- Para la evaluación de los índices Doppler de la arteria uterina, debe seguirse una metodología estandarizada, como las descritas en estas Guías. **(PUNTO DE BUENA PRÁCTICA)**.
- El IP promedio de ambas arterias uterinas, debería ser el índice de elección para el cribado en el primer trimestre. **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: B)**.
- Dado que los factores maternos pueden afectar el IP de la arteria uterina, siempre que sea posible debiera preferirse su inclusión en un modelo de cribado multifactorial., en lugar de utilizarlo como una prueba aislada e independiente con valores de corte absolutos **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: B)**.

Segundo trimestre

- La exploración Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre puede realizarse por abordaje transabdominal o transvaginal, según preferencias locales y recursos disponibles (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).
- Para la predicción de la PE, debe utilizarse el IP promedio de ambas arterias uterinas. En el caso de una placenta de inserción unilateral, un aumento unilateral del PI no parece aumentar el riesgo de PE si el IP promedio se encuentra dentro de los límites normales (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: B**).

Tercer trimestre

- Actualmente no hay ensayos aleatorizados sobre el impacto de las pruebas de cribado de PE realizadas en el tercer trimestre sobre los resultados maternos, fetales y neonatales. En consecuencia, su implementación en la práctica de rutina no puede ser recomendada en el presente (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).
- El IP promedio de la arteria uterina debe usarse para la predicción de PE, si se ofrece en el tercer trimestre (**GRADO DEL RECOMENDACIÓN: B**).

Cambios longitudinales en los índices Doppler

- Teniendo en cuenta que las estrategias preventivas (por ejemplo, administración de aspirina de dosis baja) para reducir el riesgo de PE son eficaces si se inician en el primer trimestre, su uso debe comenzar tan pronto como sea posible en mujeres identificadas como de alto riesgo, sin esperar a evaluar la evolución de Doppler en el segundo trimestre (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).

Volumen placentario

- A pesar de los índices de volumen y vascularización placentarios han sido evaluados como predictores de PE, no pueden ser recomendados para fines de cribado, ya que su reproducibilidad es limitada, requieren

equipamiento especializado y consumen mucho tiempo (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).

Estrategias combinadas de cribado

- Una combinación de factores maternos, presión arterial materna, Doppler de la arteria uterina y determinación sérica de PIGFI entre las 11 y 13 semanas parece ser el método de cribado más eficiente para la identificación de mujeres en riesgo de PE (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: B**).
- Dada la superioridad del cribado combinado, el uso de los puntos de corte Doppler como modalidad de cribado aislada debe evitarse, si se encuentra disponible la posibilidad de realizar un cribado combinado (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: B**).
- Se prefiere el abordaje transabdominal para calcular el riesgo del paciente individual durante el primer trimestre, ya que la mayoría de los algoritmos de detección fueron desarrollados utilizando esta vía de exploración (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).

Evaluación de la hemodinamia materna

- A pesar de que la evaluación hemodinámica materna puede ser de valor en la predicción de la PE, todavía hay demasiado pocos datos apoyan su implementación rutinaria en la práctica clínica, aplicado como una prueba independiente (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).

Manejo después del cribado

- Hay pruebas convincentes de que la administración de aspirina en bajas dosis puede disminuir significativamente el riesgo de desarrollar PE temprana, cuando la administración comienza en el momento del cribado del primer trimestre (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: A**).

Gestación múltiple

- Debido al aumento de la masa placentaria en el embarazo gemelar, se produce como resultado una menor resistencia media en las arterias

uterinas, por lo tanto, si se encuentran disponibles, deben utilizarse rangos de referencia de estudios Doppler específicos para embarazo gemelar. **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: B).**

- El algoritmo de cribado combinado (factores maternos, IP medio de arterias uterinas, presión arterial media, PIGF) para embarazos con feto único, también se puede utilizar en embarazo gemelar y pueden identificarse más del 95% de las mujeres con embarazo de gemelos que desarrollarán PE. Sin embargo, el examinador debe ser consciente que esto se logra a costa de una tasa de 75% de cribados positivos. **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: B)**

Utilidad del ultrasonido en pacientes con pre-eclampsia ya establecida.

- Dado que el deterioro fetal es una indicación de finalización de embarazo en la PE instalada, el estado fetal debe evaluarse regularmente en estos pacientes **(PUNTO DE BUENA PRÁCTICA).**

- El seguimiento ecográfico en los embarazos afectados por PE incluye la evaluación del crecimiento fetal y perfil biofísico y estudios de Doppler fetal **(PUNTO DE BUENA PRÁCTICA).**

- Como no se disponen ensayos controlados aleatorios randomizados al respecto, aún no fue posible determinar los componentes, la frecuencia y el impacto de la vigilancia ultrasonográfica en los embarazos afectados por PE **(PUNTO DE BUENA PRÁCTICA).**

- En mujeres que presentan cefalea, dolor abdominal, sangrado y / o movimientos fetales reducidos debe realizarse un examen que comprenda: de biometría fetal, volumen de líquido amniótico, IP de arteria uterina, IP de arteria umbilical (AU), IP de arteria cerebral media fetal (ACM) y cociente cerebro-placentario (RCP), así como la visualización placentaria a fin de excluir el desprendimiento **(PUNTO DE BUENA PRÁCTICA).**

- Las mismas pruebas deben ser consideradas para mujeres ingresadas a internación por PE o con sospecha de PE, así como para aquellos con

Síndrome de PE o HELLP grave **(PUNTO DE BUENA PRÁCTICA).**

Futuras investigaciones

- Los estudios Doppler necesitan cumplir criterios de calidad, incluyendo la recolección prospectiva de datos, exploración específica con fines de investigación y examen de pacientes consecutivos (es decir, reclutamiento no oportunista) **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: C)**

GUÍA DE AUTORES

Esta guía fue realizada por el grupo de trabajo de Pre-Eclampsia del Comité de Estándares Clínicos de ISUOG.

A. Sotiriadis, Second Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

E. Hernandez-Andrade, Division of Maternal Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Hutzel Women Hospital, Wayne State University, Detroit, MI, USA

F. da Silva Costa, Department of Gynecology and Obstetrics, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil; and Department of Obstetrics and Gynaecology, Monash University, Melbourne, Australia

T. Ghi, Obstetrics and Gynecology Unit, University of Parma, Parma, Italy

P. Glanc, Department of Radiology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

A. Khalil, Fetal Medicine Unit, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK; and Vascular Biology Research Centre, Molecular and Clinical Sciences Research Institute, St George's University of London, London, UK

W. P. Martins, SEMEAR Fertilidade, Reproductive Medicine and Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil

A. O. Odibo, Department of Obstetrics and Gynecology, Morsani College of Medicine, University of South Florida, Tampa, FL, USA

A. T. Papageorghiou, Fetal Medicine Unit, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK; and Nuffield Department of Obstetrics and Gynecology, University of Oxford, Women's Center, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK

L. J. Salomon, Department of Obstetrics and Fetal Medicine, Hopital Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Paris Descartes University, Paris, France

B. Thilaganathan, Fetal Medicine Unit, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK; and Vascular Biology Research Centre, Molecular and Clinical Sciences Research Institute, St George's University of London, London, UK.

CITA

Estas guías deberían ser citadas como : 'Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, Martins WP, Odibo AO, Papageorghiou AT, Salomon LJ, Thilaganathan B. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. DOI: 10.1002/uog.20105

REFERENCIAS

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33: 130–137. Copyright © 2018 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. ISUOG Guidelines 13
2. Dolea C, AbouZahr C. Global burden of hypertensive disorders of pregnancy in the year 2000. Evidence and Information for Policy (EIP). World Health Organization: Geneva, 2003. http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_hypertensivedisordersofpregnancy.pdf
3. WHO. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. WHO: Geneva, Switzerland, 2011. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548335/en/
4. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 466–480.
5. Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiovascular implications in pre-eclampsia: an overview. *Circulation* 2014; 130: 703–714.
6. Mifsud W, Sebire NJ. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 117–128.
7. Llurba E, Carreras E, Gratacos E, Juan M, Astor J, Vives A, Hermosilla E, Calero I, Millan P, Garcia-Valdecasas B, Cabero L. Maternal history and uterine artery Doppler in the assessment of risk for development of early- and late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol Int* 2009; 2009:275613.
8. Stergiotou I, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Bijmens B, Gratacos E. Patterns of maternal vascular remodeling and responsiveness in early- versus late-onset pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 558.e1–14.
9. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 103.e1–12.
10. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurason S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm pre-eclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377: 613–622.
11. Baschat AA. First-trimester screening for pre-eclampsia: moving from personalized risk prediction to prevention. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 119–129.
12. World Health Organization. Screening for various cancers. Secondary screening for various cancers 2018. <http://www.who.int/cancer/detection/variouscancer/en/>.
13. Public Health England. Guidance: Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme. Secondary guidance: criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme 2015. <https://www.gov.uk/government/publications/evidence-review-criterionational-screening-programmes/criteria-for-appraising-the-viability-effectivenessandappropriateness-of-a-screening-programme>.
14. Falco ML, Sivanathan J, Laoreti A, Thilaganathan B, Khalil A. Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 295–301.
15. Orabona R, Donzelli CM, Falchetti M, Santoro A, Valcamonico A, Frusca T. Placental histological patterns and uterine artery Doppler velocimetry in pregnancies complicated by early or late pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47:580–585.
16. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, Kalache K, Kingdom J, Kiserud T, Lee

- W, Lees C, Leung KY, Malinger G, Mari G, Prefumo F, Sepulveda W, Trudinger B. ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 233–239.
17. Papageorgiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second-Trimester Screening Group. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 441–449.
18. Brodzki J, Lanne T, Laurini R, Strevens H, Wide-Svensson D, Marsal K. Vascular mechanical properties and endothelial function in pre-eclampsia with special reference to bilateral uterine artery notch. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87:154–162.
19. 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 Obstet Gynecol* 2009; 33: 524–529.
20. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178: 701–711.
21. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O’Gorman N, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Nicolaides KH. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 492–495.
22. TanMY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, SinghM, Greco E, Wright A, Maclagan K, Poon LC, Nicolaides KH. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 743–750.
23. Tan MY, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Greco E, Papaioannou G, Wright D, Nicolaides KH. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 52–59.
24. Tayyar A, Guerra L, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Uterine artery pulsatility index in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 689–697.
25. 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 Obstet Gynecol* 2001; 18: 583–586.
26. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 742–749.
27. Khalil A, Nicolaides KH. How to record uterine artery Doppler in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 478–479.
28. Gomez O, Martinez JM, Figueras F, Del Rio M, Borobio V, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 490–494.
29. Ridding G, Schluter PJ, Hyett JA, McLennan AC. Uterine artery pulsatility index assessment at 11–13 weeks’ gestation. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 299–304.
30. Ferreira AE, Mauad Filho F, Abreu PS, Mauad FM, Araujo Junior E, Martins WP. Reproducibility of first- and second-trimester uterine artery pulsatility index measured by transvaginal and transabdominal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 546–552.
31. Martins WP, Nastri CO. Interpreting reproducibility results for ultrasound measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 479–480.
32. Rolnik DL, da Silva Costa F, Sahota D, Hyett J, McLennan A. Quality assessment of uterine artery Doppler measurement in first-trimester combined screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. DOI: 10.1002/uog.19116.
33. Plasencia W, Barber MA, Alvarez EE, Segura J, Valle L, Garcia-Hernandez JA. Comparative study of transabdominal and transvaginal uterine artery Doppler pulsatility indices at 11–13 + 6 weeks. *Hypertens Pregnancy* 2011; 30: 414–420.
34. Resnik R, Killam AP, Battaglia FC, Makowski EL, Meschia G. The stimulation of uterine blood flow by various estrogens. *Endocrinology* 1974; 94: 1192–1196.
35. Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int* 2014; 2014: 297397.
36. Poon LC, Staboulidou I, Maiz N, Plasencia W, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 142–148.
37. Napolitano R, Rajakulasingam R, Memmo A, Bhide A, Thilaganathan B. Uterine artery Doppler screening for pre-eclampsia: comparison of the lower, mean and higher first-trimester pulsatility indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 534–537.
38. 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. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 674–681.

39. Alves JA, Silva BY, de Sousa PC, Maia SB, Costa F da S. Reference range of uterine artery Doppler parameters between the 11th and 14th pregnancy weeks in a population sample from Northeast Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2013; 35: 357–362.
40. Velauthar L, PlanaMN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, Khan KS, Aquilina J, Thangaratinam S. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 500–507.
41. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 559–564.
42. Papageorgiou AT, Yu CK, Erasmus IE, Cuckle HS, Nicolaides KH. Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. *BJOG* 2005; 112: 703–709.
43. Yu CK, Khouri O, Onwudiwe N, Spiliopoulos Y, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second-Trimester Screening Group. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 310–313.
44. Gomez O, Figueras F, Fernandez S, Bennasar M, Martinez JM, Puerto B, Gratacos E. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 128–132.
45. Contro E, Maroni E, Cera E, Youssef A, Bellussi F, Pilu G, Rizzo N, Pelusi G, Ghi T. Unilaterally increased uterine artery resistance, placental location and pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 153: 143–147.
46. Yu CK, Smith GC, Papageorgiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second-Trimester Screening Group. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 429–436.
47. Espinoza J, Kusanovic JP, Bahado-Singh R, Gervasi MT, Romero R, Lee W, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Mittal P, Gotsch F, Erez O, Gomez R, Yeo L, Hassan SS. Should bilateral uterine artery notching be used in the risk assessment for preeclampsia, small-for-gestational-age, and gestational hypertension? *J Ultrasound Med* 2010; 29: 1103–1115.
48. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Bhide A, Thilaganathan B. Prevalence of maternal cardiac defects in women with high-resistance uterine artery Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 310–316.
49. Tsiakkas A, Saiid Y, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks modelin screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30–34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 87.e1–17.
50. Andrietti S, Silva M, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing-risks modelin screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 35–37 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 72–79.
51. Lau WL, Lam HS, Leung WC. Reversed diastolic flow in the uterine artery – a new Doppler finding related to placental insufficiency? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 232–235.
52. Ekici E, Vicdan K, Dayan H, Danisman N, GokmenO. Reverse end-diastolic uterine artery velocity in a pregnant woman complicated by mild preeclampsia and severe growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 66: 79–82.
53. Gomez O, Figueras F, Martinez JM, del Rio M, Palacio M, Eixarch E, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 802–808. Copyright © 2018 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. 14 ISUOG Guidelines
54. Napolitano R, Melchiorre K, Arcangeli T, Dias T, Bhide A, Thilaganathan B. Screening for pre-eclampsia by using changes in uterine artery Doppler indices with advancing gestation. *Prenat Diagn* 2012; 32: 180–184.
55. Ghi T, Contro E, Youssef A, Giorgetta F, Farina A, Pilu G, Pelusi G. Persistence of increased uterine artery resistance in the third trimester and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 577–581.
56. Hafner E, Metzenbauer M, Hofinger D, Stonek F, Schuchter K, Waldhor T, Philipp K. Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine artery impedance/notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 652–657.
57. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 138: 147–151.
58. Odeh M, Ophir E, Maximovsky O, Grinin V, Bornstein J. Placental volume and three-dimensional power Doppler analysis in prediction of pre-eclampsia and small for gestational age between week 11 and 13 weeks and 6 days of gestation. *Prenat Diagn* 2011; 31: 367–371.
59. Odibo AO, Goetzinger KR, Huster KM, Christiansen JK, Odibo L, Tuuli MG. Placental volume and vascular flow assessed by 3D power Doppler and adverse pregnancy outcomes. *Placenta* 2011; 32: 230–234.

60. Hafner E, Metzenbauer M, Stumpflen I, Waldhor T, Philipp K. First trimester placental and myometrial blood perfusion measured by 3D power Doppler in normal and unfavourable outcome pregnancies. *Placenta* 2010; 31: 756–763.
61. Plasencia W, Gonzalez-Davila E, Gonzalez Lorenzo A, Armas-Gonzalez M, Padron E, Gonzalez-Gonzalez NL. First trimester placental volume and vascular indices in pregnancies complicated by preeclampsia. *Prenat Diagn* 2015; 35: 1247–1254.
62. Demers S, Girard M, Roberge S, Tetu A, Giguere Y, Forest JC, Bujold E. First-trimester placental and myometrial blood perfusion measured by three-dimensional power Doppler in preeclampsia. *Am J Perinatol* 2015; 32: 920–926.
63. Martins WP, Lima JC, Welsh AW, Araujo Junior E, Miyague AH, Filho FM, Raine-Fenning NJ. Three-dimensional Doppler evaluation of single spherical samples from the placenta: intra- and interobserver reliability. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 200–206.
64. Burstein E, Sheiner E, Hershkovitz R. Three-dimensional placental volume measurements between 11 and 13 weeks' gestation. *Am J Perinatol* 2009; 26: 169–171.
65. Cabezas Lopez E, Martinez-Payo C, Engels Calvo V, San Frutos Llorente L, Perez-Medina T. Reproducibility of first trimester three-dimensional placental measurements. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 201: 156–160.
66. Aye CY, Stevenson GN, Impey L, Collins SL. Comparison of 2-D and 3-D estimates of placental volume in early pregnancy. *Ultrasound Med Biol* 2015; 41: 734–740.
67. Martins WP, Ferriani RA, Ferreira AC, Spara P, Pinheiro Filho L, dos Reis RM, Filho FM. [The reproducibility of VOCAL endometrial volume measurement– importance of the step rotation]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006; 28:38–43.
68. Tayyar A, Krithinakis K, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Mean arterial pressure at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 573–579.
69. Tsiakkas A, Mendez O, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 478–483.
70. Khalil A, Maiz N, Garcia-Mandujano R, Penco JM, Nicolaides KH. Longitudinal changes in maternal serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 in women at increased risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 324–331.
71. Bredaki FE, Mataliotakis M, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum alpha-fetoprotein at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 466–471.
72. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2008; 28: 7–10.
73. Tsiakkas A, Cazacu R, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 472–477.
74. O'Gorman N, Tampakoudis G, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Uterine artery pulsatility index at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 565–572.
75. Wright A, Guerra L, Pellegrino M, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum PAPP-A and free beta-hCG at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 762–767.
76. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Wright A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Jani J, Molina FS, de Paco Matallana C, Papantoniou N, Persico N, Plasencia W, Singh M, Nicolaides KH. Accuracy of competing risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 751–755.
77. Rolnik DL, da Silva Costa F, Lee TJ, Schmid M, McLennan AC. Association between fetal fraction on cell-free DNA testing and first-trimester markers for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. DOI: 10.1002/uog.18993.
78. Onwudiwe N, Yu CK, Poon LC, Spiliopoulos I, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 877–883.
79. Andrietti S, Carlucci S, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Repeat measurements of uterine artery pulsatility index, mean arterial pressure and serum placental growth factor at 12, 22 and 32 weeks in prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 221–227.
80. Panaitescu A, Ciobanu A, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia at 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 501–506.
81. Valino N, Giunta G, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaides KH. Biophysical and biochemical markers at 30–34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 194–202.
82. Valino N, Giunta G, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaides KH. Biophysical and biochemical markers at 35–37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 203–209.
83. Guy GP, Ling HZ, Garcia P, Poon LC, Nicolaides KH. Maternal cardiac function at 35–37 weeks' gestation: prediction of pre-eclampsia and gestational hypertension. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 61–66.

84. Dragan I, Wright D, Fiolna M, Leipold G, Nicolaides KH. Development of pre-eclampsia within 4 weeks of sFlt-1/PlGF ratio > 38: comparison of performance at 31–34 vs 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 209–212.
85. Oliveira N, Magder LS, Blitzer MG, Baschat AA. First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 279–285.
86. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, Carbone IF, Dutemeyer V, Fiolna M, Frick A, Karagiotis N, Mastrodima S, de Paco Matallana C, Papaioannou G, Pazos A, Plasencia W, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 756–760.
87. Magnussen EB, Vatten LJ, Lund-Nilsen TI, Salvesen KA, Davey Smith G, Romundstad PR. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2007; 335: 978.
88. Hale SA, Badger GJ, McBride C, Magness R, Bernstein IM. Prepregnancy vascular dysfunction in women who subsequently develop hypertension during pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2013; 3: 140–145.
89. Mahendru AA, Everett TR, Wilkinson IB, Lees CC, McEniery CM. A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period. *J Hypertens* 2014; 32: 849–856.
90. Hausvater A, Giannone T, Sandoval YH, Doonan RJ, Antonopoulos CN, Matsoukis IL, Petridou ET, Daskalopoulou SS. The association between preeclampsia and arterial stiffness. *J Hypertens* 2012; 30: 17–33.
91. Khalil A, Akolekar R, Syngelaki A, Elkhoul M, Nicolaides KH. Maternal hemodynamics at 11–13 weeks' gestation and risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 28–34.
92. Khalil A, Garcia-Mandujano R, Maiz N, Elkhoul M, Nicolaides KH. Longitudinal changes in maternal hemodynamics in a population at risk for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 197–204.
93. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension* 2008; 52: 873–880.
94. De Paco C, Kametas N, Rencoret G, Strobl I, Nicolaides KH. Maternal cardiac output between 11 and 13 weeks of gestation in the prediction of preeclampsia and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 292–300.
95. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. Preeclampsia is associated with persistent postpartum cardiovascular impairment. *Hypertension* 2011; 58: 709–715.
96. Melchiorre K, Sutherland GR, Baltabaeva A, Liberati M, Thilaganathan B. Maternal cardiac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term. *Hypertension* 2011; 57: 85–93.
97. Melchiorre K, Sutherland G, Sharma R, Nanni M, Thilaganathan B. Mid-gestational maternal cardiovascular profile in preterm and term pre-eclampsia: a prospective study. *BJOG* 2013; 120: 496–504.
98. Stott D, Nzelu O, Nicolaides KH, Kametas NA. Maternal hemodynamics in normal pregnancy and in pregnancy affected by pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 359–364.
99. Gagliardi G, Tiralongo GM, LoPresti D, Pisani I, Farsetti D, Vasapollo B, Novelli GP, Andreoli A, Valensise H. Screening for pre-eclampsia in the first trimester: role of maternal hemodynamics and bioimpedance in non-obese patients. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 584–588.
100. Milic NM, Milin-Lazovic J, Weissgerber TL, Trajkovic G, White WM, Garovic VD. Preclinical atherosclerosis at the time of pre-eclamptic pregnancy and up to 10 years postpartum: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 110–115.
101. De Haas S, Ghossein-Doha C, Geerts L, van Kuijk SMJ, van Drongelen J, Spaanderman MEA. Cardiac remodeling in normotensive pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 683–696.
102. Orabona R, Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, Valcamonica A, Metra M, Frusca T. Insights into cardiac alterations after pre-eclampsia: an echocardiographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 124–133.
103. Breetveld NM, Ghossein-Doha C, van Neer J, Sengers M, Geerts L, van Kuijk SMJ, van Dijk AP, van der Vlugt MJ, Heidema WM, Brunner-La Rocca HP, Scholten RR, Spaanderman MEA. Decreased endothelial function and increased subclinical heart failure in women several years after pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 196–204.
104. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 974.
105. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* 2008; 156: 918–930.
106. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-

eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 1–19.

107. Ghossein-Doha C, Spaanderman ME, Al Doulah R, Van Kuijk SM, Peeters LL. Maternal cardiac adaptation to subsequent pregnancy in formerly pre-eclamptic

108. Poon LC, Karagiannis G, Leal A, Romero XC, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 497–502.

109. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frolich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 2003; 361: 1511–1517.

110. Noori M, Donald AE, Angelakopoulou A, Hingorani AD, Williams DJ. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation* 2010; 122: 478–487.

111. Foo FL, McEniery CM, Lees C, Khalil A, International Working Group on Maternal H. Assessment of arterial function in pregnancy: recommendations of the International Working Group on Maternal Hemodynamics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 324–331.

112. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-dose aspirin use during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 132:e44–e52.

113. NICE. Clinical Guideline 107. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. Secondary Clinical Guideline 107. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management 2011.

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg107/chapter/1-Guidance#reducing-the-risk-of-hypertensive-disorders-in-pregnancy>.

114. Lausman A, McCarthy FP, Walker M, Kingdom J. Screening, diagnosis, and management of intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34: 17–28.

115. Caron N, Rivard GE, Michon N, Morin F, Pilon D, Moutquin JM, Rey E. Low-dose ASA response using the PFA-100 in women with high-risk pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31: 1022–1027.

116. Panagodage S, Yong HE, Da Silva Costa F, Borg AJ, Kalionis B, Brennecke SP, Murthi P. Low-dose acetylsalicylic acid treatment modulates the production of cytokines and improves trophoblast function in an in vitro model of early-onset preeclampsia. *Am J Pathol* 2016; 186: 3217–3224.

117. Ayala DE, Uceda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int* 2013; 30: 260–279.

118. Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Delgado JL, Vojtassakova D, deAlvarado M, Kapeti E, Rehal A, Pazos A, Carbone IF, Dutemeyer V, Plasencia W, Papantoniou N, Nicolaides KH. Aspirin for evidence-based preeclampsia prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217: 685.e1–5.

119. Ortvad D, Hawkins TL, Johnson JA, Hyett J, Metcalfe A. Cost-effectiveness of first-trimester screening and early preventative use of aspirin in women at high risk of early-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. DOI: 10.1002/uog.19076.

120. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguere Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 402–414.

121. Roberge S, Demers S, Nicolaides KH, Bureau M, Cote S, Bujold E. Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 548–553.

122. Litwinska M, Wright D, Efturk T, Ceccacci I, Nicolaides KH. Proposed clinical management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19–24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 367–372.

123. Litwinska M, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19–24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 365–372.

124. Garcia B, Llubra E, Valle L, Gomez-Roig MD, Juan M, Perez-Matos C, Fernandez M, Garcia-Hernandez JA, Alijotas-Reig J, Higuera MT, Calero I, Goya M, Perez-Hoyos S, Carreras E, Cabero L. 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 Obstet Gynecol* 2016; 47: 680–689.

125. Wright D, Dragan I, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Proposed clinical management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 30–34 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 194–200.

126. Nicolaides KH. Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29: 183–196.

127. Francisco C, Wright D, Benko Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. Hidden high rate of pre-eclampsia in twin compared with singleton pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 88–92.

128. Rizzo G, Pietrolucci ME, Aiello E, Capponi A, Arduini D. Uterine artery Doppler evaluation in twin pregnancies at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 557–561.

129. Yu CK, Papageorgiou AT, Boli A, Cacho AM, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction in twin pregnancies at 23 weeks of gestation by transvaginal uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 535–540.
130. Geipel A, Berg C, Germer U, Katalinic A, KrappM, Smrcek J, Gembruch U. Doppler assessment of the uterine circulation in the second trimester in twin pregnancies: prediction of pre-eclampsia, fetal growth restriction and birth weight discordance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 541–545.
131. Francisco C, Wright D, Benko Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia in twin pregnancy according to maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 589–595.
132. Svirsky R, Yagel S, Ben-Ami I, Cuckle H, Klug E, Maymon R. First trimester markers of preeclampsia in twins: maternal mean arterial pressure and uterine artery Doppler pulsatility index. *Prenat Diagn* 2014; 34: 956–960.
133. Geipel A, Hennemann F, Fimmers R, Willruth A, Lato K, Gembruch U, Berg C. Reference ranges for Doppler assessment of uterine artery resistance and pulsatility indices in dichorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 663–667.
134. Shear RM, Rinfret D, Leduc L. Should we offer expectant management in cases of severe preterm preeclampsia with fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1119–1125.
135. Belghiti J, Kayem G, Tsatsaris V, Goffinet F, Sibai BM, Haddad B. Benefits and risks of expectant management of severe preeclampsia at less than 26 weeks gestation: the impact of gestational age and severe fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 465.e1–6.
136. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 125: Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 396–407.
137. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Duvekot J, Frusca T, Diemert A, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, van Wassenaer-Leemhuis A, Valcamonico A, Visser GH, Wolf H, Group T. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 400–408.
138. Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GC. Screening for fetal growthrestriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet* 2015; 386: 2089–2097.
139. Williams K. Amniotic fluid assessment. *Obstet Gynecol Surv* 1993; 48: 795–800.
140. Moise KJ, Jr. Toward consistent terminology: assessment and reporting of amniotic fluid volume. *Semin Perinatol* 2013; 37: 370–374.
141. Lim KI, Butt K, Naud K, Smithies M. Amniotic fluid: technical update on physiology and measurement. *J Obstet Gynaecol Can* 2017; 39: 52–58.
142. Manning FA. Fetal biophysical profile: a critical appraisal. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45: 975–985.
143. Chari RS, Friedman SA, O'Brien JM, Sibai BM. Daily antenatal testing in women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1207–1210.
144. Ullah N, Usman M, Khan AR. Sonographic biophysical profile in detection of foetal hypoxia in 100 cases of suspected high risk pregnancy. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2010; 22: 77–80.
145. Predoi CG, Grigoriu C, Vladescu R, Mihart AE. Placental damages in preeclampsia – from ultrasound images to histopathological findings. *J Med Life* 2015; (8 Spec Issue): 62–65.
146. Chen CY, Wang KG, Chen CP. Alteration of vascularization in preeclamptic placentas measured by three-dimensional power Doppler ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 1616–1622.
147. Proctor LK, Whittle WL, Keating S, Viero S, Kingdom JC. Pathologic basis of echogenic cystic lesions in the human placenta: role of ultrasound-guided wire localization. *Placenta* 2010; 31: 1111–1115.
148. Auriolles-Garibay A, Hernandez-Andrade E, Romero R, Qureshi F, Ahn H, Jacques SM, Garcia M, Yeo L, Hassan SS. Prenatal diagnosis of a placental infarction hematoma associated with fetal growth restriction, preeclampsia and fetal death: clinicopathological correlation. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 154–161.
149. Ananth CV. Ischemic placental disease: a unifying concept for preeclampsia, intrauterine growth restriction, and placental abruption. *Semin Perinatol* 2014; 38: 131–132.
150. Minire A, Mirton M, Imri V, Lauren M, Aferdita M. Maternal complications of preeclampsia. *Med Arch* 2013; 67: 339–341.
151. Glantz C, Purnell L. Clinical utility of sonography in the diagnosis and treatment of placental abruption. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 837–840.
152. Jha P, Melendres G, Bijan B, Ormsby E, Chu L, Li CS, McGahan J. Trauma in pregnant women: assessing detection of post-traumatic placental abruption on contrast-enhanced CT versus ultrasound. *Abdom Radiol (NY)* 2017; 42: 1062–1067.

153. Walker M, Whittle W, Keating S, Kingdom J. Sonographic diagnosis of chronic abruption. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32: 1056–1058.
154. Hartung J, Kalache KD, Heyna C, Heling KS, Kuhlig M, Wauer R, Bollmann R, Chaoui R. Outcome of 60 neonates who had ARED flow prenatally compared with a matched control group of appropriate-for-gestational age preterm neonates. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 566–572.
155. Montenegro N, Santos F, Tavares E, Matias A, Barros H, Leite LP. Outcome of 88 pregnancies with absent or reversed end-diastolic blood flow (ARED flow) in the umbilical arteries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 79: 43–46.
156. Prior T, Mullins E, Bennett P, Kumar S. Prediction of intrapartum fetal compromise using the cerebroumbilical ratio: a prospective observational study. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 124.e1–6.
157. Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 618–626.
158. Eser A, Zulfikaroglu E, Eserdag S, Kilic S, Danisman N. Predictive value of middle cerebral artery to uterine artery pulsatility index ratio in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 307–311.
159. Piazzè J, Padula F, Cerekja A, Cosmi EV, Anceschi MM. Prognostic value of umbilical-middle cerebral artery pulsatility index ratio in fetuses with growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 91: 233–237.
160. Mose JC. The role of maternal & fetal doppler in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2014; 4: 242.
161. Yalti S, Oral O, Gurbuz B, Ozden S, Atar F. Ratio of middle cerebral to umbilical artery blood velocity in preeclamptic & hypertensive women in the prediction of poor perinatal outcome. *Indian J Med Res* 2004; 120: 44–50.
162. Cruz-Lemini M, Crispi F, Van Mieghem T, Pedraza D, Cruz-Martinez R, Acosta-Rojas R, Figueras F, Parra-Cordero M, Deprest J, Gratacos E. Risk of perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular Doppler indices: a multicenter study. *Fetal Diagn Ther* 2012; 32: 116–122.
163. Baschat AA. Ductus venosus Doppler for fetal surveillance in high-risk pregnancies. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53: 858–868.
164. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Calvert S, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, Valcamonica A, Visser GH, Wolf H, TRUFFLE study group. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* 2015; 385: 2162–2172.
165. Bilardo CM, Hecher K, Visser GHA, Papageorgiou AT, Marlow N, Thilaganathan B, Van Wassenaer-Leemhuis A, Todros T, Marsal K, Frusca T, Arabin B, Brezinka C, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Martinelli P, Ostermayer E, Schlembach D, Valensise H, Thornton J, Wolf H, Lees C, Group T. Severe fetal growth restriction at 26–32 weeks: key messages from the TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 285–290.
166. Baggio MR, Martins WP, Calderon AC, Berezowski AT, Marcolin AC, Duarte G, Cavalli RC. Changes in fetal and maternal Doppler parameters observed during acute severe hypertension treatment with hydralazine or labetalol: a randomized controlled trial. *Ultrasound Med Biol* 2011; 37: 53–58.
167. Erkinaro T, Haapsamo M, Kavasmaa T, Makikallio K, Acharya G, Rasanen J. Fetal cardiac function after labetalol or pindolol for maternal hypertension in a sheep model of increased placental vascular resistance. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 166: 18–22.
168. Ulubasoglu H, Ozmen Bayar U, Kaya C, Ungan B. The effect of nifedipine tocolysis on Doppler indices of the uterine and umbilical arteries. *J Clin Ultrasound* 2015; 43: 322–326.
169. de Heus R, Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. The effects of the tocolytics atosiban and nifedipine on fetal movements, heart rate and blood flow. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 485–490.
170. Grzesiak M, Ahmed RB, Wilczynski J. 48-hours administration of nifedipine in spontaneous preterm labor – Doppler blood flow assessment of placental and fetal circulation. *Neuro Endocrinol Lett* 2013; 34: 687–692.
171. Lima MM, Souza AS, Diniz C, Porto AM, Amorim MM, Moron AF. Doppler velocimetry of the uterine, umbilical and fetal middle cerebral arteries in pregnant women undergoing tocolysis with oral nifedipine. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 311–315.
172. Khalil A, Harrington K, Muttukrishna S, Jauniaux E. Effect of antihypertensive therapy with alpha-methyldopa on uterine artery Doppler in pregnancies with hypertensive disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 688–694.
173. Thuring A, Malcus P, Marsal K. Effect of maternal betamethasone on fetal and uteroplacental blood flow velocity waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 668–672.
174. Nozaki AM, Francisco RP, Fonseca ES, Miyadahira S, Zugaib M. Fetal hemodynamic changes following maternal betamethasone administration in pregnancies with fetal growth restriction and absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 350–354.
175. Shojaei K, Mohammadi N. Comparing the effects of antenatal betamethasone on Doppler velocimetry between

intrauterine growth restriction with and without preeclampsia. *Glob J Health Sci* 2015; 7: 344–350.

176. Piazzze J, Dillon KC, Cerekja A. Betamethasone effects on umbilical arteries and ductus venosus Doppler velocity waveforms in growth-restricted fetuses. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 1179–1182.

177. Souza AS, Amorim MM, Coutinho IC, Lima MM, Noronha Neto C, Figueroa JN. Effect of the loading dose of magnesium sulfate (MgSO₄) on the parameters of Doppler flow velocity in the uterine, umbilical and middle cerebral arteries in severe preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2010; 29: 123–134.

178. Souza AS, Amorim MM, Coelho IC, Lima MM, Noronha Neto C, Figueroa JN. [Doppler of the umbilical and fetal middle cerebral arteries after magnesium sulfate in preeclampsia]. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2008; 54: 232–237.

179. Farshchian N, Rezavand N, Mohammadi S. Effect of magnesium sulfate on Doppler parameters of fetal umbilical and middle cerebral arteries in women with severe preeclampsia. *J Clin Imaging Sci* 2012; 2: 85.

180. Twickler DM, McIntire DD, Alexander JM, Leveno KJ. Effects of magnesium sulfate on preterm fetal cerebral blood flow using Doppler analysis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 21–25.

181. Oros D, Ruiz-Martinez S, Staines Urias E, Conde-Agudelo A, Villar J, Fabre E, Papageorghiou AT. Reference ranges for Doppler indices of umbilical and middle cerebral arteries and cerebroplacental ratio: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. DOI: 10.1002/uog.20102

APÉNDICE 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación utilizados en las Guías ISUOG

Clasificación de los niveles de evidencia.

1++ Alta calidad en meta-análisis , o en revisiones sistemáticas de trabajos controlados randomizados o trabajos controlados randomizados con muy bajo riesgo de sesgo

1+ Meta-análisis o revisiones sistemáticas de trabajos controlados randomizados bien conducidos o trabajos controlados randomizados con muy bajo riesgo de sesgo

1– Meta-análisis o revisiones sistemáticas de trabajos controlados randomizados o trabajos controlados randomizados con muy bajo riesgo de sesgo

2++ Revisiones sistemáticas de alta calidad de caso-control o de estudios de cohorte , o estudios de caso-control de alta calidad o de cohorte con muy bajo riesgo de confusión, sesgo o posibilidad, y alta probabilidad de que la relación sea causal.

2+ Estudios caso-control o de cohorte bien conducidos , con bajo riesgo de confusión, sesgo o posibilidad, y moderada probabilidad de que la relación sea causal

2– Estudios caso-control o de cohorte con alto riesgo de confusión, sesgo o posibilidad, y significativo riesgo de que la relación no sea causal

3 Estudios no analíticos, por ej. reporte de casos , serie de casos

4 Opinión de expertos

GRADOS DE RECOMENDACIÓN

A Al menos un meta-análisis, revisión sistemática o ensayo controlado randomizado calificado como 1++ y aplicable directamente a la población blanco ; o revisiones sistemáticas de ensayos controlados randomizados o un cuerpo de evidencia principalmente de estudios calificados como 1+ aplicables directamente a la población blanco, demostrando la consistencia general de los resultados .

B Cuerpo de evidencia incluyendo estudios calificados como 2++ aplicable directamente a la población blanco demostrando la consistencia general de los resultados; o evidencia extrapolada de estudios calificados como 1++ o 1+

C Cuerpo de evidencia incluyendo estudios calificados como 2+ aplicable directamente a la población blanco demostrando la consistencia general de los resultados; o evidencia extrapolada de estudios calificados como 2++

D Evidencia de nivel 3 o 4; o evidencia extrapolada de estudios calificados como 2+

Punto de Buena práctica Mejores prácticas recomendadas, basadas en la experiencia clínica del Guideline Development Group (Grupo de Desarrollo de Guías)