

# ARTÍCULO ORIGINAL

# ÍNDICES Y VELOCIDADES DE LA ARTERIA UTERINA COMO INDICADORES DE HIPOPERFUSIÓN UTERINA EN GESTANTES CON RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO

John Apaza Valencia<sup>1,a,2,b</sup>, Juan Delgado Rendón<sup>1,a,3,c</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Ecografía del Departamento de Ginecología y Obstetricia. Hospital III Honorio Delgado de Arequipa

<sup>2</sup> Universidad Nacional de San Agustín Arequipa

<sup>3</sup> Facultad de Medicina, Universidad Católica de Santa María - Arequipa.

<sup>a</sup> Médico Asistente

<sup>b</sup> Segunda Especialidad en Ginecología y Obstetricia

<sup>c</sup> Docente

Conflicto de interés: ninguno.

Apoyo: Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital III Honorio Delgado de Arequipa.

Artículo presentado en la sección Temas Libres del XX Congreso Peruano de Obstetricia y Ginecología, Lima, 30 de setiembre al 3 de octubre de 2014.

Correspondencia:

John Apaza Valencia

Dirección: Urb. Quinta El Sol B-II, Cerro Colorado, Arequipa, Perú

✉ john\_apaza@hotmail.com

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar los índices y velocidades de la arteria uterina como indicadores de hipoperfusión uterina en gestantes con restricción del crecimiento intrauterino. **Diseño:** Estudio analítico, de casos y controles. **Institución:** Hospital III Honorio Delgado de Arequipa, Perú. **Participantes:** Treinta gestantes con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) con peso del recién nacido menor al percentil 10; el grupo control estuvo conformado por 80 gestantes normales en el tercer trimestre. **Metodología:** Entre julio del 2013 y abril del 2014 se realizó ecografía Doppler de las arterias uterinas en las gestantes que participaron del estudio, se calculó los índices y velocidades de las arterias uterinas, se comparó las medias y se hizo pruebas de validez diagnóstica de RCIU. **Principales medidas de resultados:** Índices y velocidades de las arterias uterinas. **Resultados:** La media de la edad gestacional para los grupos de RCIU y control fueron 35,7 y 36,2 semanas, respectivamente. La media del peso de los RN con RCIU fue 1 932,60 g. La velocidad media (MnV) presentó sensibilidad 73%, especificidad 95%, valor predictivo positivo (VPP) 85%, valor predictivo negativo (VPN) 90%, odds ratio (OR) 52 y razón de verosimilitud de 14,6. Los índices de pulsatilidad (IP) y de resistencia (IR) mostraron sensibilidad de 27%, especificidad 95%, VPP 67%, VPN 78%, OR 6,9 y razón de verosimilitud 5,3. **Conclusiones:** Las velocidades y especialmente la velocidad media de la arteria uterina tuvieron mejor sensibilidad, VPP, VNP, OR y razón de verosimilitud que los índices, como indicadores de hipoperfusión uterina en gestantes con restricción del crecimiento intrauterino.

**Palabras clave:** Ultrasonografía Doppler; Arteria Uterina; Índices Doppler; Doppler, Velocidades onda de pulso; Perfusión Uterina; Crecimiento Fetal, Restricción.

## UTERINE ARTERY INDEXES AND VELOCITIES INDICATORS OF UTERINE HYPOPERFUSION IN PREGNANT WOMEN WITH INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION

### ABSTRACT

**Objectives:** To assess indexes and velocities of the uterine artery as indicators of uterine hypoperfusion in pregnant women with intrauterine growth restriction. **Design:** Case-control study. **Setting:** Hospital III Honorio Delgado, Arequipa, Peru. **Participants:** Thirty pregnant women with intrauterine growth restriction (IUGR) confirmed birthweight below the 10th percentile; the control group included 80 normal pregnant women in the third trimester. **Methods:** Between July 2013 and April 2014 Doppler ultrasound of the uterine arteries was performed in pregnant women participating in the study and uterine arteries indexes and velocities were calculated; media were compared and RCIU diagnosis validity tests were performed. **Main outcome measures:** Calculation of indexes and velocities of the uterine arteries. **Results:** Mean gestational age for the IUGR and control groups were respectively 35.7 and 36.2 weeks. IUGR newborns average weight was 1 932.60 g. Mean velocity (MnV) had sensitivity of 73%, specificity 95%, positive predictive value (PPV) 85%, negative predictive value (NPV) 90%, odds ratio (OR) 52 and likelihood ratio (LR) 14.6. Pulsatility index (PI) and resistance index (RI) showed sensitivity 27%, specificity 95%, PPV 67%, NPV 78%, OR 6.9, and LR 5.3. **Conclusions:** The uterine artery velocities and especially mean velocity showed better sensitivity, PPV, NPV, odds ratio and likelihood ratio than indexes as indicators of uterine hypoperfusion in pregnant women with intrauterine growth restriction.

**Keywords:** Doppler Ultrasonography; Uterine Artery; Doppler Indexes; Doppler Pulse Wave Velocity; Uterine Perfusion; Intrauterine Growth Retardation.



## INTRODUCCIÓN

El inicio y mantenimiento de la gestación es posible debido a la concurrencia de diferentes factores, siendo uno principal el desarrollo vascular uteroplacentario<sup>(1)</sup>. Este desarrollo empieza con la invasión de las arterias espirales por el trofoblasto, formación del espacio intervelloso, angiogénesis y cambios de los vasos sanguíneos intramiométriales<sup>(2)</sup>. Dichas modificaciones están reguladas por factores endocrinos, reológicos, genéticos, epigenéticos, entre otros<sup>(3,4)</sup>. Se ha encontrado que el flujo sanguíneo uterino disminuido se asocia con un inadecuado desarrollo vascular uteroplacentario, restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) y preeclampsia<sup>(5,6)</sup>, entidades con elevado riesgo de morbimortalidad maternoperinatal<sup>(7)</sup>.

Varios estudios han demostrado que el flujo sanguíneo uterino normal pregestacional es 45 mL/min aproximadamente y llega al término de la gestación hasta 750 mL/min<sup>(8,9)</sup>. Otros han encontrado que la RCIU se asocia a flujo sanguíneo uterino disminuido cuando se relaciona con aquellos recién nacidos con peso adecuado para la edad gestacional<sup>(5,10)</sup>.

Los cambios anatómicos de las arterias uterinas junto a las modificaciones fisiológicas cardiovasculares en el embarazo favorecen la perfusión sanguínea uterina (habilidad de la sangre para circular a través del útero sin impedimentos), mediante el incremento del flujo sanguíneo. Estos cambios están dados por el incremento del gasto cardíaco, remodelación vascular, vasodilatación e incremento de la volemia, entre otros<sup>(11-15)</sup>. Contrariamente, la falta de estas modificaciones ocasiona una perfusión sanguínea insuficiente frente a las demandas uteroplacentarias, con un estado de 'hipoperfusión'.

Teniendo en cuenta los cambios fisiológicos en la gestante normal y no habiendo estudios en nuestro medio que hayan evaluado la utilidad clínica de la determinación de las velocidades del flujo de las arterias uterinas en gestantes con RCIU, se comunica el presente estudio que evalúa los índices y velocidades de la arteria uterina como indicadores de hipoperfusión uterina en gestantes con restricción del crecimiento intrauterino.

## MÉTODOS

El presente es un estudio de tipo transversal, analítico, de casos y controles. Se desarrolló en la Unidad de Ecografía en Ginecología y Obstetricia del Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital III Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa, Perú. Se evaluó gestantes que acudieron para ecografía obstétrica de control, entre julio 2013 y abril 2014. Se incluyó en el grupo control gestantes del tercer trimestre (29 a 41 semanas) determinados por ecografía del primer trimestre, con feto único vivo y adecuado bienestar materno-fetal; se excluyó gestantes con embarazo múltiple, rotura prematura de membranas, corioamnionitis, diabetes gestacional, cesareadas anteriores, placenta previa, polihidramnios, preeclampsia, antecedente de preeclampsia, hipertensión crónica, RCIU, cardiopatías, fetos malformados, hemoglobina materna menor a 11 g/dL y taquicardia materna. Para el grupo de casos de RCIU, esta fue determinada mediante el peso del recién nacido menor al percentil 10 para la edad gestacional por ecografía del primer trimestre.

El estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital. Se informó a las gestantes sobre la naturaleza del trabajo y los aspectos relacionados con la seguridad de la madre y el feto durante la evaluación, con lo cual firmaron el consentimiento informado.

Las medidas fueron obtenidas con un ecógrafo Aloka SSD-3500 con función Doppler color y Doppler pulsado, utilizando la sonda convexa abdominal multifrecuencia de 2,5-5 MHz.

Para la velocimetría se localizó la arteria uterina colocando el transductor a nivel de la región inguinal en forma parasagital a nivel de la unión cervico-ístmica, 2 a 3 cm medial a la espina ilíaca antero-superior. En esta posición se ubicó ambas arterias uterinas en su nacimiento, desde la división anterior de las respectivas arterias ilíacas internas, y con el Doppler color se encontró el cruce de las arterias uterina e ilíaca externa, buscando el menor ángulo posible. Teniendo un zoom adecuado, se colocó el volumen de muestra del Doppler pulsado, que abarcó el diámetro de la arteria en color, ajustando el ángulo paralelo al eje del vaso menor de 40° (figura 1),



ganancia de color adecuada y filtros mínimos, frecuencia de repetición de pulsos (PRF) de 50 para velocidades altas y menos de 50 para velocidades bajas. Se obtuvo por lo menos 3 ondas de velocidad de flujo de similar morfología. Las medidas fueron repetidas 3 veces por cada arteria y se usó el valor promedio de ambas arterias (índices promedio y velocidades promedio), los cuales fueron utilizados para el análisis estadístico.

Los datos obtenidos fueron procesados y analizados con el paquete estadístico SPSS versión 22, con variables de bioestadística básica descriptiva y analítica. El análisis estadístico incluyó la prueba t para la comparación de medias, chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher. También, se empleó promedios, desviación estándar para variables continuas. Para la validación como pruebas diagnósticas, se usó como punto de corte los valores por encima del percentil 95 para los índices y valores menores del percentil 5 para las velocidades en relación con el grupo control.

FIGURA 1. DOPPLER PULSADO DE LA ARTERIA UTERINA, DONDE LA TOMA DE MUESTRA ABARCA EL DIÁMETRO DEL VASO Y EL MARCADOR DE ÁNGULO SE AJUSTA PARALELO AL EJE DEL VASO (FLECHA BLANCA).

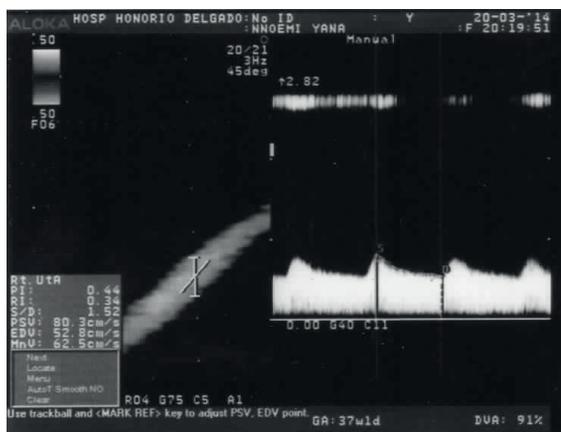


TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS GRUPOS CONTROL Y RCIU.

	Edad		Paridad		IMC		Edad gestacional	
	RCIU n=30	Control n=80	RCIU n=30	Control n=80	RCIU n=30	Control n=80	RCIU n=30	Control n=80
Media	28,2*	25,7	0,9*	0,8	28,2*	28,9	35,7*	36,2
DE	5,9	6,5	0,9	0,9	5,1	3,7	2,9	2,9
Mínimo	18	15	0	0	17,1	20,1	27	30
Máximo	37	42	2	2	41,9	38,5	39	41

n: número; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; RCIU: restricción del crecimiento fetal.

\* Diferencia no significativa cuando se compara con el grupo control (p>0,05).

## RESULTADOS

Se incluyó 30 gestantes con diagnóstico de restricción de crecimiento intrauterino y 80 gestantes normales del tercer trimestre de la gestación consideradas como grupo control. La edad materna, índice de masa corporal y la edad gestacional para los grupos de RCIU y control se observan en la tabla 1. Se comparó las medias de tales variables y no se encontró diferencias significativas (p>0,05). La media del peso de los recién nacidos fue 1 932,60 g con DE 531,38 g (peso mínimo de 400 g y máximo de 2 600 g).

En la tabla 2 se muestra los valores medios del IP, IR, velocidad sistólica pico (PSV), velocidad diastólica final (EDV), velocidad media (MnV) del grupo RCIU, siendo 1,04 (IC: 0,84 a 1,24), 0,54 (IC: 0,50 a 0,59), 99,95 cm/s (IC: 90,87 a 109,0), 46,37 cm/s (IC: 39,84 a 52,89) y 60,62 cm/s respectivamente. Cuando estos valores medios fueron comparados con los valores medios del grupo control, se encontró diferencia significativa (p<0,05), tanto de los índices como de las velocidades.

De los casos de RCIU, 9 de 30 (30%) presentaron además hipertensión. Este grupo RCIU con hipertensión tuvo índices mayores y velocidades menores que los RCIU sin hipertensión. Cuando se comparó las medias de los índices y velocidades de tales grupos, no se encontró diferencia significativa (tabla no mostrada).

En la tabla 3 se observa la ocurrencia de casos según los puntos de corte para índices y velocidades de los grupos RCIU y control; se halló diferencia significativa (p<0,05) en todos ellos.

En la tabla 4 se muestra la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, odds ratio y razón de verosimilitud como pruebas de validación diagnósticas de RCIU de acuerdo con los puntos de corte esta-



TABLA 2. ÍNDICES Y VELOCIDADES DE LOS GRUPOS RCIU Y CONTROL.

	IP*		IR*		PSV*		EDV*		MnV*	
	RCIU n=30	Control n=80								
Media	1,04	0,70	0,54	0,47	99,95	137,56	46,37	73,66	60,62	94,40
DE	0,54	0,16	0,12	0,07	54,31	31,44	17,47	18,69	18,89	21,69
Min.	0,50	0,47	0,38	0,35	62,00	82,25	18,15	44,45	32,05	64,45
Máx.	2,56	1,21	0,81	0,64	188,6	228,55	113,3	134,70	135,4	164,00
IC Inf	0,84	0,67	0,50	0,45	90,87	130,6	39,84	69,50	53,56	89,57
ICsup	1,24	0,74	0,59	0,48	109,0	144,6	52,89	77,82	67,67	99,23
P5		0,51		0,37		93,46		49,99		67,51
P95		1,02		0,59		203,14		108,40		138,88

IP: índice de pulsatilidad; IR: índice de resistencia; PSV: velocidad sistólica pico; EDV: velocidad diastólica final; MnV: velocidad media; n: número; Min: mínimo; Máx: máximo; DE: desviación estándar.

\* Hay diferencia significativa cuando se compara el grupo RCIU con el grupo control ( $p < 0,05$ ).

TABLA 3. OCURRENCIA DE CASOS SEGÚN LOS PUNTOS DE CORTE PARA ÍNDICES Y VELOCIDADES DE LOS GRUPOS RCIU Y CONTROL.

	RCIU (n)	Control (n)	Significancia $\chi^2$
IP (>P95)	8	4	$p < 0,05$
IP (<P95)	22	76	
IR (>P95)	8	4	$p < 0,05$
IR (<P95)	22	76	
PSV (<P5)	12	4	$p < 0,05$
PSV (>P5)	18	76	
EDV (<P5)	21	4	$p < 0,05$
EDV (>P5)	9	76	
MnV (<P5)	22	4	$p < 0,05$
MnV (>P5)	8	76	

TABLA 4. ÍNDICES Y VELOCIDADES COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA DE RCIU.

	IP (>P95)	IR (>P95)	PSV (<P5)	EDV (<P5)	MnV (<P5)
Sensibilidad (%)	27	27	40	70	73
Especificidad (%)	95	95	95	95	95
VPP (%)	67	67	75	84	85
VPN (%)	78	78	81	89	90
Odds ratio	6,9	6,9	12,7	44,3	52
Razón de verosimilitud	5,3	5,3	8	14	14,6

IP: índice de pulsatilidad; IR: índice de resistencia; PSV: velocidad sistólica pico; EDV: velocidad diastólica final; MnV: velocidad media; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

blecidos, mayores al percentil 95 para los índices y menores al percentil 5 para las velocidades. Se halló los mejores y más altos valores en las velocidades en relación con los índices, especialmen-

te en la velocidad media (MnV), con sensibilidad de 73%, especificidad 95%, VPP 85%, VPN 90%, OR 52 y razón de verosimilitud 14,6. La prueba diagnóstica con más baja sensibilidad, VPP, VPN, OR y razón de verosimilitud estuvieron dados por el IP e IR, con valores similares de sensibilidad de 27%, especificidad 95%, VPP 67%, VPN 78%, OR 6,9 y razón de verosimilitud 5,3.

## DISCUSIÓN

El crecimiento fetal está determinado por la disponibilidad de nutrientes en la circulación materna y la capacidad de estos nutrientes de ser transportados a la circulación fetal. Uno de los principales factores de esta transferencia materno-fetal es el flujo sanguíneo útero-placentario y umbilical<sup>(16,17)</sup>. Un aspecto fundamental de la placentación es el desarrollo de la circulación intraplacentaria, en la cual una adecuada invasión trofoblástica tiene marcado efecto sobre la estructura de la pared arterial para asegurar un flujo sanguíneo útero-placentario suficiente<sup>(18,19)</sup>.

El cambio fisiológico cardiovascular en el embarazo permite el incremento del flujo sanguíneo uterino, el cual ejerce una mayor fuerza hemodinámica sobre las paredes de los vasos y endotelio (*shear stress*), fuerza necesaria para mantener el equilibrio molecular de la relación óxido nítrico/endotelina<sup>(20,21)</sup>. La consecuencia de este balance es la vasodilatación local uterina y sistémica como parte del conjunto de cambios fisiológicos cardiovasculares<sup>(12)</sup>. Estos cambios se inician en el primer trimestre y se consolidan en el segundo trimestre de la gestación<sup>(13)</sup>.



Actualmente, la forma habitual de valorar el flujo sanguíneo uterino es por determinación de los índices de pulsatilidad y resistencia como expresión de la impedancia vascular, estableciendo como punto de corte el percentil 95 para una determinada edad gestacional. La tasa de detección para los índices como prueba diagnóstica tiene un amplio margen de variación, con sensibilidad que varía de 6 a 67%<sup>(22,23)</sup> y especificidad de 82 a 96%<sup>(24,25)</sup>, siendo la especificidad mejor que la sensibilidad como prueba diagnóstica. De acuerdo con diferentes estudios, el Doppler de la arteria uterina por encima de dicho punto de corte guarda relación con la presencia de RCIU, preeclampsia, desprendimiento placentario, muerte fetal intraútero<sup>(26)</sup>. Estos resultados han sugerido mala invasión trofoblástica en el miometrio del lecho placentario y cambios fisiológicos anormales de las arterias espirales<sup>(27)</sup>.

En el presente estudio se ha comparado ambos grupos no solo por edades gestacionales similares (tabla 1), sino también porque en el tercer trimestre las velocidades en el grupo control tienen un comportamiento estacionario en meseta (datos no publicados). La media de los índices del grupo con RCIU es mayor que en los normales debido al incremento de impedancia del flujo de la arteria uterina, lo que concuerda con la mayoría de estudios que valoran los índices de la arteria uterina en la preeclampsia y RCIU<sup>(26)</sup>. Inversamente, la media de las velocidades del grupo con RCIU es menor que en los controles debido fundamentalmente a una disminución del flujo sanguíneo uteroplacentario. Esto tiene relación con los cambios fisiopatológicos cardiovasculares y de remodelación vascular anormal encontrados en la RCIU y preeclampsia. Ambos, índices y velocidades del grupo con RCIU y controles mostrados en la tabla 2, tienen diferencia significativa ( $p < 0,05$ ). Por lo tanto, se puede inferir que la evaluación de la RCIU mediante índices y velocidades Doppler de las arterias uterinas refleja un estado fisiopatológico similar.

Concordante con los estudios mostrados anteriormente, al analizar la validez de las diferentes pruebas diagnósticas (tablas 3 y 4), se encuentra sensibilidad baja y muy buena especificidad para los índices y una mejor sensibilidad para las velocidades. A partir de estos hallazgos se puede deducir que la valoración del flujo sanguíneo uterino mediante las velocidades resultaría mejor que la valoración mediante índices. Una for-

ma de explicar la diferencia de las pruebas diagnósticas es que los índices ( $IP = (\text{sístole} - \text{diástole}) / \text{velocidad media}$  e  $IR = (\text{sístole} - \text{diástole}) / \text{sístole}$ ) no tienen unidades de medida y hay relación directa con la diferencia de velocidades de acuerdo con la morfología de la onda de velocidad de flujo (OVF), sea en condiciones de flujo sanguíneo alto, medio o bajo. Sin embargo, las velocidades de la OVF de la arteria uterina (PSV, EDV y MnV) se dan en unidades (cm/s) y tienen relación directa con el volumen de sangre que pasa por dicha arteria; a mayor velocidad hay mayor volumen de sangre o flujo sanguíneo, de acuerdo con la ley de fluidos de Poiseuille y los cambios fisiológicos cardiovasculares que se dan en el embarazo normal y en la RCIU. Razón por la cual las velocidades muestran mejor sensibilidad, odds ratio y razón de verosimilitud.

La perfusión sanguínea es la habilidad de la sangre para circular a través del cuerpo sin impedimentos; representa una medida del volumen de sangre que fluye a través de los capilares en un tejido. Así, la medida del volumen de sangre que fluye al útero es determinado por el flujo sanguíneo uterino, que puede ser definido como la cantidad de sangre que atraviesa un punto de la arteria en un tiempo determinado. El flujo sanguíneo tiene relación directa con el área transversal del vaso y la velocidad de la sangre. Fisiopatológicamente, en el embarazo la disminución de la velocidad de la sangre a nivel de la arteria uterina determinará proporcionalmente un menor flujo sanguíneo uterino y, por consiguiente, menor flujo sanguíneo a nivel de la microcirculación. Desde este punto de vista se podría comprender que la hipoperfusión uterina es aquel estado fisiopatológico caracterizado por un menor aporte sanguíneo al útero y a la microcirculación expresado por una menor velocidad sanguínea de las arterias uterinas.

Es importante remarcar, como se vio anteriormente, que la base fisiopatológica de la RCIU y los trastornos hipertensivos del embarazo tienen relación con una inadecuada respuesta vascular materna a la placentación<sup>(28,29)</sup>. La hipoperfusión uterina representa no solo un menor aporte de oxígeno, nutrientes a la unidad fetoplacentaria, estrés oxidativo, disfunción endotelial y lesión placentaria, sino que es un reflejo de aspectos hemodinámicos, presión y constancia del flujo sanguíneo uterino sobre la base de un desarrollo estructural vascular uteroplacentaria-



rio, con repercusión en la microcirculación. Por lo tanto, parece razonable estudiar la circulación uteroplacentaria en términos de velocidades<sup>(4,30)</sup>.

El presente trabajo tiene algunas limitaciones como el número de casos de RCIU, el ángulo de insonación en la medición del Doppler de la arteria uterina, haber definido RCIU en base al percentil 10, entre otros. Sin embargo, es un estudio piloto en un grupo de gestantes con RCIU con y sin enfermedad hipertensiva, asumiendo que ambas patologías comparten una fisiopatología común. Cada gestante es un ser individual diferente, en algunos casos por diferentes factores, como por ejemplo, obesidad o edema de pared abdominal. Esto ha limitado medir el Doppler de la arteria uterina en un ángulo de insonación menor de 30° y se puede aceptar medir el Doppler de la arteria uterina en un ángulo de insonación hasta de 40°, sin que ello modifique significativamente las mediciones de acuerdo a lo recomendado por Merritt<sup>(31)</sup>.

Finalmente, a partir de los hallazgos se puede concluir que las velocidades Doppler de la arteria uterina muestran mejor sensibilidad, VPP, VNP, odds ratio y razón de verosimilitud que los índices, como indicadores de hipoperfusión uterina en gestantes con restricción del crecimiento intrauterino.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Forbes K, Westwood M. Maternal growth factor regulation of human placental development and fetal growth. *J Endocrinol*. 2010 Oct;207(1):1-16. doi: 10.1677/JOE-10-0174.
2. Lunghi L, Ferretti ME, Medici S, Biondi C, Vesce F. Control of human trophoblast function. *Reprod Biol Endocrinol*. 2007;5:6. doi: 10.1186/1477-7827-5-6
3. Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev*. 2006 Apr;27(2):141-69.
4. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*. 2009 Jun;30(6):473-82. doi: 10.1016/j.placenta.2009.02.009.
5. Reynolds LP, Caton JS, Redmer DA, Grazul-Bilska AT, Vonnahme KA, Borowicz PP, et al. Evidence for altered placental blood flow and vascularity in compromised pregnancies. *J Physiol*. 2006 Apr 1;572(Pt 1):51-8. doi: 10.1113/jphysiol.2005.104430.
6. Mayhew TM, Charnock-Jones DS, Kaufmann P. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. III. Changes in complicated pregnancies. *Placenta*. 2004;25(2-3):127-39.
7. Pacheco J. Preeclampsia/eclampsia: Reto para el ginecoobstetra. *Acta méd. Peruana*. 2006;23(2):100-11.
8. Ziegler WF, Bernstein I, Badger G, Leavitt T, Cerrero ML. Regional hemodynamic adaptation during the menstrual cycle. *Obstet Gynecol*. 1999 Nov;94(5 Pt 1):695-9.
9. Assali NS, Douglass RA Jr, Baird WW, Nicholson DB, Suyemoto R. Measurement of uterine blood flow and uterine metabolism. IV. Results in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1953 Aug;66(2):248-53.
10. Konje JC, Howarth ES, Kaufmann P, Taylor DJ. Longitudinal quantification of uterine artery blood volume flow changes during gestation in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Br J Obstet Gynecol*. 2003;110:301-5.
11. Obimbo M, Ogeng'o J, Saidi H. Comparative regional morphometric changes in human uterine artery before and during pregnancy. *Pan African Med J*. 2012;13:30..
12. Moll W. Physiological cardiovascular adaptation in pregnancy--its significance for cardiac diseases. *Z Kardiol*. 2001;90 Suppl 4:2-9.
13. Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FA, Menheere PP, Peeters LH. Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic vascular tone. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169(6):1382-92.
14. Duvekot J, Peeters I. Maternal cardiovascular hemodynamic adaptation to pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 1994;49 (12 suppl):1-14.
15. Volman MN, Rep A, Kadzinska I, Berkhof J, van Geijn HP, Heethaar RM, et al. Haemodynamic changes in the second half of pregnancy: a longitudinal, noninvasive study with thoracic electrical bioimpedance. *BJOG*. 2007;114(5):576-81.
16. Brett KE, Ferraro ZM, Yockell-Lelievre J, Gruslin A, Adamo KB. Maternal-fetal nutrient transport in pregnancy pathologies: the role of the placenta. *Int J Mol Sci*. 2014;15:16153-85; doi:10.3390/ijms150916153.



17. Gaccioli F, Lager S, Powell T, Jansson T. Placental transport in response to altered maternal nutrition. *J Dev Orig Health Dis.* 2013 April;4(2):101-15. doi:10.1017/S2040174412000529.
18. Pijnenborg R. Establishment of uteroplacental circulation. *Reprod Nutr Develop.* 1988;28(6B):1581-6.
19. Robertson WB, Brosens I, Dixon G. Uteroplacental vascular pathology. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1975;5(1-2):47-65.
20. Gielen S, Schuler G, Adams V. Cardiovascular effects of exercise training. molecular mechanisms. *Circulation.* 2010 Sep 21;122(12):1221-38. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.939959.
21. Johnson BD, Mather KJ, Wallace JP. Mechanotransduction of shear in the endothelium: Basic studies and clinical implications. *Vasc Med.* 2011 Oct;16(5):365-77. doi: 10.1177/1358863X11422109.
22. Newnham JP, Patterson LL, James IR, Diepeveen DA, Reid SE. An evaluation of the efficacy of Doppler flow velocity waveform analysis as a screening test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Feb;162(2):403-10.
23. Valensise H, Bezzeccheri V, Rizzo G, Tranquilli AL, Garzetti GG, Romanini C. Doppler velocimetry of the uterine artery as a screening test for gestational hypertension. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1993 Jan 1;3(1):18-22.
24. Kurdi W1, Campbell S, Aquilina J, England P, Harrington K.. The role of color Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks' gestation in stratifying antenatal care. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Nov;12(5):339-45.
25. Bewley S, Cooper D, Campbell S. Doppler investigation of uteroplacental blood flow resistance in the second trimester: a screening study for pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991 Sep;98(9):871-9.
26. Papageorghiou AT, YU CK, Nicolaides KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004 Jun;18(3):383-96.
27. Lin S, Shimizu I, Suehara N, Nakayama M, Aono T. Uterine artery Doppler velocimetry in relation to trophoblast migration into the myometrium of the placental bed. *Obstet Gynecol.* 1995 May;85(5 Pt 1):760-5.
28. Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Rees A, Tiltman A, Vercrusysse L, van Assche A, et al. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991 Jul;98(7):648-55.
29. Brosens I, Dixon HG, Robertson WB. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *Br J Obstet Gynaecol.* 1977 Sep;84(9):656-63.
30. Dueñas Castell C, Mendoza Franco R, Álvarez García M, Ortiz Ruiz G. Perfusión tisular en el paciente crítico. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo.* 2012;12(2):111-27.

