

El Doppler de arterias uterinas y umbilicales no predice las alteraciones anatomopatológicas de la placenta en embarazos con alto riesgo de desarrollar preeclampsia*

SERGIO KUZNICKI†, ALBERTO VILLAMIL, PABLO RODRIGUEZ, VICTOR CONTRERAS, ROBERTO VOTTA, MARIA PONCELAS, OSVALDO PARADA, MARIA VIAGGIO, COLOMA PARISI

RESUMEN

Antecedentes

La preeclampsia (PE) es una enfermedad que con frecuencia complica el embarazo y la mayor parte de los parámetros clínicos y de laboratorio habitualmente utilizados para su diagnóstico no la predicen con la suficiente antelación, e incluso son de aparición tardía. La velocimetría Doppler de arterias uterinas y umbilicales se utiliza frecuentemente en la evaluación de pacientes con preeclampsia; sin embargo, su utilidad como método diagnóstico y de pronóstico temprano es controvertida.

Objetivo

Evaluar si las anomalías en el Doppler predicen la aparición de alteraciones anatomopatológicas en la placenta y el desarrollo de hipertensión arterial (HTA). En forma secundaria, evaluar si la aspirina (AAS) en dosis bajas mejora la evolución clínica y los parámetros de laboratorio utilizados para el control de las pacientes.

Material y método

Se incluyeron 67 pacientes, de las cuales a 63 se les practicó un estudio Doppler entre las semanas 28 y 38 de la gestación. En 32 pacientes se realizó el estudio anatomopatológico de la placenta. Se indicó alfametildopa o atenolol a las pacientes que presentaron una presión arterial (PA) diastólica ≥ 100 mm Hg. A 36 pacientes se les suministró 50 mg diarios de AAS y a 31 placebo, comenzando entre las semanas 12 y 24 de la gestación hasta una semana antes de la fecha probable de parto. Se excluyeron las pacientes con contraindicación para el uso de AAS. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba exacta de Fisher.

Resultados

El 75% de las pacientes con Doppler anormal entre las semanas 28 y 38 de la gestación desarrollaron enfermedad hipertensiva *versus* el 34,5% en el grupo con Doppler normal ($p < 0,05$). La anatomía patológica de la placenta no mostró diferencias entre los grupos con Doppler normal y anormal ($p = NS$). Al comparar los grupos AAS y placebo no se observaron diferencias en los parámetros clínicos, salvo en el número de recién nacidos de bajo peso: AAS = 0 *versus* placebo = 4 casos ($p = 0,04$).

Conclusiones

El Doppler de arterias uterinas y umbilicales no predice las alteraciones anatomopatológicas de

* Este trabajo obtuvo el Premio Dr. Eduardo Braun Menéndez 1997 otorgado por la SAC al mejor trabajo de Investigación Clínica en Hipertensión Arterial, presentado en el XXIV Congreso Argentino de Cardiología.

División Cardiología, División Obstetricia y División Patología, Hospital Dr. Cosme Argerich (GCBA), Buenos Aires

† Para optar a Miembro Titular SAC

Trabajo recibido para su publicación: 6/97 Aceptado: 7/97

Dirección para separatas: Dr. Sergio Kuznicki, Sección Hipertensión Arterial, División Cardiología, Hospital Dr. Cosme Argerich, Almirante Brown 240, (1155) Buenos Aires, Argentina

la placenta, pero resultó ser un buen predictor de futuro desarrollo de HTA. En general, la AAS en dosis bajas no mejoró los parámetros clínicos utilizados para el seguimiento de las pacientes. REV ARGENT CARDIOL 1999; 67: 39-46.

Palabras clave Hipertensión arterial - Embarazo - Velocimetría Doppler - Placenta - Anatomía patológica

INTRODUCCION

La preeclampsia (PE) es una complicación hipertensiva del embarazo cuya prevalencia es del 7 al 10%, y es una de las causas más frecuentes de morbilidad materna, fetal y neonatal. (1) Es una enfermedad de etiología desconocida y su fisiopatología aún es motivo de controversia.

En los últimos años se intentó establecer criterios diagnósticos tanto clínicos (hipertensión arterial [HTA], aumento ponderal exagerado, edema patológico) como de laboratorio (proteinuria anormal, hiperuricemia y plaquetopenia), pero todos son de aparición tardía, es decir, cuando los cambios fisiopatológicos ya se han producido y el curso de la enfermedad es inexorable. En este estadio, el tratamiento antihipertensivo sólo logra modificar uno de los aspectos alterados (la HTA), sin incidencia alguna sobre otros de igual importancia, como el daño endotelial, las alteraciones de la coagulación y el daño renal.

Por ello, gran parte de los esfuerzos en la actualidad están volcados a encontrar un método diagnóstico precoz, que pueda anticipar la aparición de las manifestaciones clínicas y de laboratorio de la PE, y permita de esta manera tomar medidas como reposo, control ambulatorio de la presión arterial (PA), pedido de estudios complementarios con mayor frecuencia y, en caso de manifestarse la enfermedad, iniciar su tratamiento precoz. Un paso importante en este sentido es la identificación de las pacientes con alto riesgo de desarrollar PE, que debe hacerse mediante un interrogatorio correcto en la primera consulta (Tabla 1).

El fenómeno de placentación anormal es una de las bases fisiopatológicas de la PE y el responsable de los trastornos de perfusión uteroplacentaria y fetoplacentaria. (2)

En el espesor del útero se encuentran las arterias radiales (ramas de las arterias uterinas), que cerca

de la mucosa se transforman en arterias espiraladas (Figura 1). En el embarazo normal, el citotrofoblasto invade estas arterias, primero en la porción decidual y luego en la miometral, reemplazando la capa musculoelástica por fibrina y citotrofoblasto. Con la pérdida de esta capa, también se pierden los receptores para estímulos vasopresores, como por ejemplo la angiotensina II. El resultado es la transformación de estas arterias en vasos de alta capacitancia y baja resistencia, con lo cual la sangre materna fluye directamente al espacio intervilloso.

En la PE, este mecanismo de adaptación falla (Figura 1), especialmente en la porción miometral, conservando las arterias a ese nivel tanto su capa musculoelástica como los receptores para agentes vasopresores. El resultado es un aporte sanguíneo fijo y no adaptado a las necesidades de una placenta y un feto en constante crecimiento, con la consecuente hipoxia. (3)

La velocimetría Doppler de arterias uterinas y umbilicales (Doppler) permite valorar la circulación uteroplacentaria y fetoplacentaria, y la anatomía patológica de la placenta permite evaluar las consecuencias de una circulación deficiente.

Si bien diversos autores han analizado el valor predictivo del Doppler, (4-8) o de las lesiones estructurales placentarias, (9-11) existen pocas comunicaciones que hayan evaluado ambos métodos en forma conjunta. (12)

Resulta de interés entonces evaluar los resultados del Doppler como indicador de alteraciones anatomopatológicas de la placenta y de desarrollo de HTA, para establecer si este estudio puede ser útil como método diagnóstico y pronóstico.

Por otra parte, la PE está asociada con una deficiente producción intravascular de prostaciclina, con producción excesiva de tromboxano plaquetario. (13) La ciclooxigenasa es una enzima que interviene en la génesis de ambas prostaglandinas. La aspirina (AAS) en dosis bajas inhibe esta enzima especialmente en las plaquetas, y su administración produce una disminución del tromboxano, restaurando el desbalance entre ambas prostaglandinas. (14) Este hallazgo condujo a diversos autores a administrar AAS para prevenir la aparición de PE con resultados favorables. (14-18)

En el presente estudio administramos dosis bajas de AAS y placebo en forma randomizada para corroborar los resultados obtenidos por otros investigadores.

Tabla 1
Pacientes con alto riesgo de desarrollar preeclampsia

- Primigestas, independientemente de su edad
- Embarazo gemelar
- Adolescentes y mujeres mayores de 35 años
- Antecedentes personales y familiares de preeclampsia o eclampsia
- Antecedentes de HTA crónica
- Enfermedades asociadas (diabetes, mola hidatiforme, lupus eritematoso sistémico, obesidad)

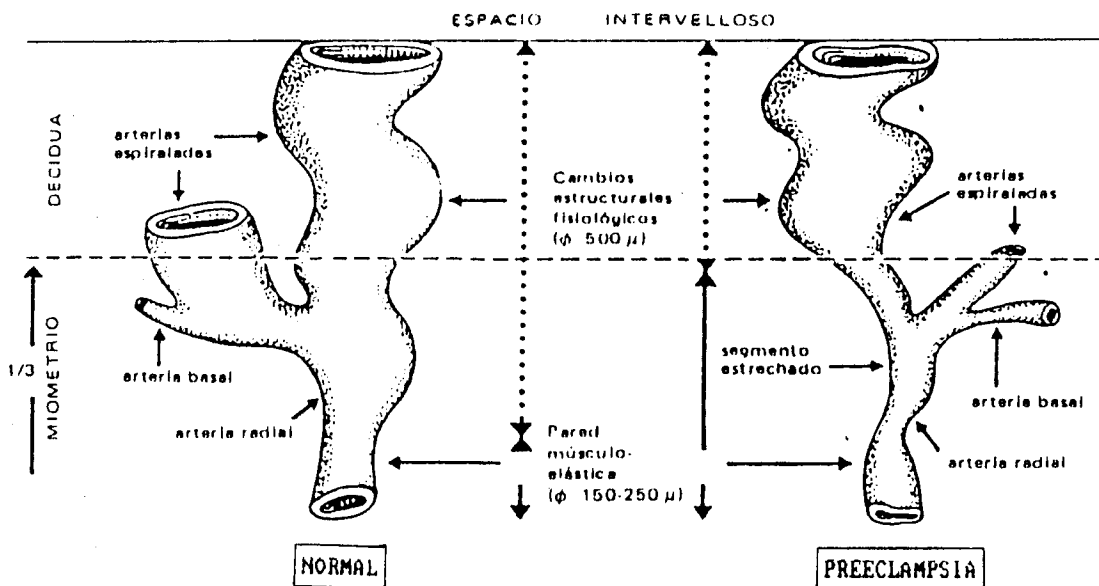


Fig. 1. En la preeclampsia falla el mecanismo de adaptación vascular. La persistencia de la capa musculoelástica en las arterias radiales produce isquemia placentaria. (Tomado de: Obstetricia; Votta RA; Parada OH. Ed López, Bs As, 4ª edición; p 355).

Objetivos

- Primario: analizar si el Doppler de arterias uterinas y umbilicales predice la aparición de alteraciones anatomopatológicas en la placenta o el desarrollo de HTA en embarazos de alto riesgo.
- Secundario: evaluar si el tratamiento con AAS en dosis bajas (50 mg diarios) mejora los parámetros clínicos utilizados para el control de las pacientes.

MATERIAL Y METODO

Se incluyeron 67 pacientes (p) con una edad promedio de 28 años (15 a 44 años), las cuales presentaban al ingreso antecedentes de HTA gestacional, PE, eclampsia o HTA crónica. Fueron randomizadas en forma doble ciego a dos grupos: AAS (n = 36 p) y placebo (n = 31 p).

Se excluyeron aquellas pacientes con antecedentes de alergia al AAS, alteraciones de la coagulación y/o síndrome acidossensitivo.

El tratamiento con AAS se comenzó entre las semanas 12 y 24 de la gestación y se suspendió una semana antes de la fecha probable de parto. Se indicó atenolol (50 a 150 mg/día) o alfametildopa (500 a 2.000 mg/día) a las pacientes que presentaron una PA diastólica ≥ 100 mm Hg en forma sostenida en cualquier momento de la gestación.

Seguimiento clínico: se realizaron los controles obstétricos y cardiológicos habituales, que incluyeron en cada visita medición de la PA, peso, existencia de edemas y laboratorio de rutina, que incluyó hemograma completo con recuento plaquetario, glucemia, urea, creatinina, uricemia y proteinuria en orina de 24 horas; el hepatograma sólo se solicitó en

los casos más severos. Se consideró HTA una PA $> 140/90$ mm Hg; uricemia anormal a aquella $> 4,5$ mg% y proteinuria anormal a aquella > 300 mg en las 24 horas.

Se consideró peso anormal a un aumento ponderal ≥ 500 g por semana o 2.000 g por mes. Se consideró edema patológico a aquel que no sólo aparece en tobillos, sino que se extiende hasta las rodillas y también el que aparece en las manos y la cara, y en todos los casos, cuando no desaparece con el reposo nocturno.

La PA se tomó en posición de sentado y se registró el promedio de tres tomas en el brazo derecho,

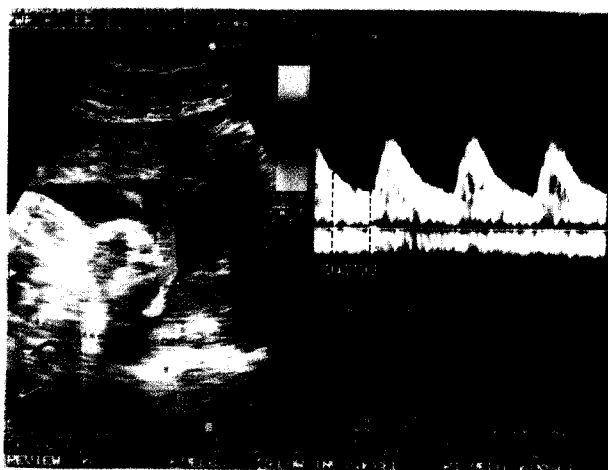


Fig. 2. Arteria umbilical normal. Nótese el buen flujo diastólico. A la izquierda, imagen ecográfica.

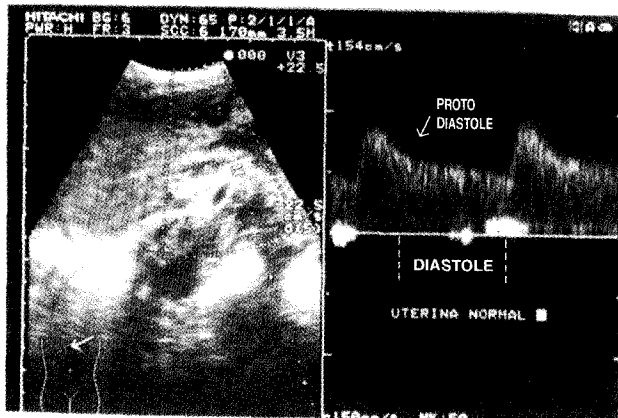


Fig. 3. Arteria uterina normal. Buen flujo diastólico y ausencia de muesca protodiastólica. A la izquierda, imagen ecográfica.

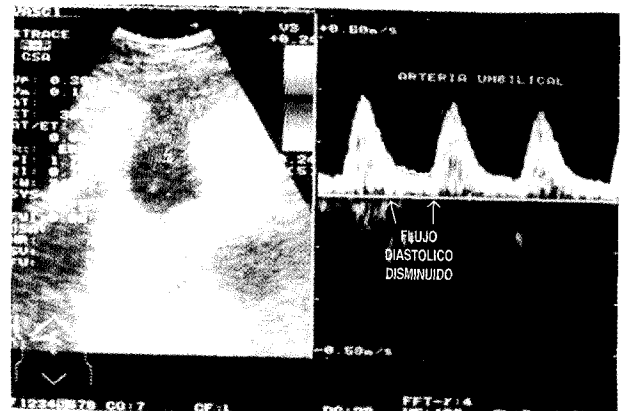


Fig. 4. Arteria umbilical patológica. Nótese el menor flujo diastólico. A la izquierda, imagen ecográfica.

de acuerdo con las normas de la American Heart Association. (19)

Los controles clínicos se realizaron una vez por mes en los primeros dos trimestres, aumentando luego su frecuencia hasta llegar a un control semanal o más, en los casos necesarios. El laboratorio de rutina se solicitó una vez por trimestre en los primeros dos trimestres, y luego una vez por mes, y se aumentó su frecuencia cuando fue necesario.

Estudios especiales realizados

A. Velocimetría Doppler de arterias uterinas y umbilicales: se realizó en 63 pacientes (34 del grupo AAS y 29 del placebo), entre las semanas 28 y 38 de la gestación. Se utilizó un eco-Doppler pulsado General Electric 400 y un eco-Doppler color Hitachi, con un transductor de 3,5 MHz. Para el análisis de la arteria umbilical se tomaron cuatro medidas de ella y luego se calculó el promedio. También se obtuvo el valor de las arterias uterinas derecha e izquierda, y se empleó el promedio de ambas. Comparamos nuestros resultados con las curvas de normalidad para arterias umbilical y uterinas descritas por Schulman. (20, 21) Se tomó como punto de corte para normalidad un cociente sístole/diástole (S/D) hasta 3,0 para arteria umbilical y hasta 2,5 para arterias uterinas (Figuras 2 y 3). Se consideró anormal un cociente S/D mayor de 3,0 o la ausencia de flujo diastólico para la arteria umbilical (Figuras 4 y 5) y mayor de 2,5 para las uterinas y/o la presencia de muesca (Figura 6).

Los resultados se clasificaron en:

- 1) **Normales:** uterinas y umbilicales normales.
- 2) **Anormales:**
 - **Anormal I:** uterinas anormales y umbilicales normales.
 - **Anormal II:** uterinas normales y umbilicales anormales.
 - **Anormal III:** uterinas y umbilicales anormales.

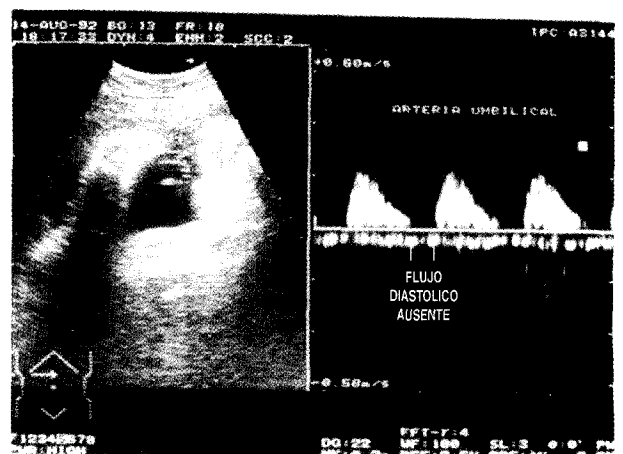


Fig. 5. Arteria umbilical patológica. Ausencia de flujo diastólico. A la izquierda, imagen ecográfica.

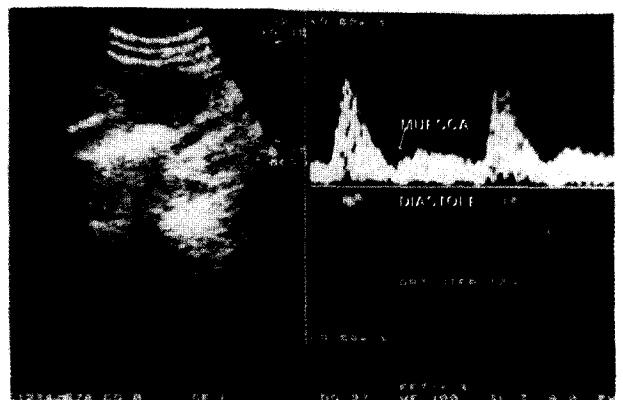


Fig. 6. Arteria uterina patológica. Nótese el bajo flujo diastólico y la presencia de la muesca protodiastólica. A la izquierda, imagen ecográfica.

B. Estudio anatomopatológico de la placenta: se realizó en 32 pacientes (18 del grupo AAS y 14 del placebo). Una vez extraídas, las placentas se fijaron

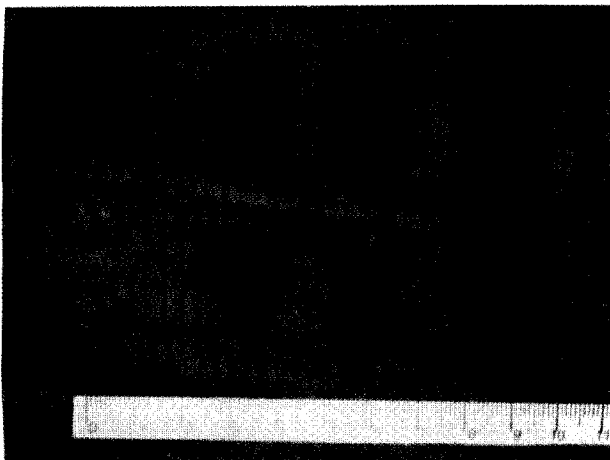


Fig. 7. Examen macroscópico de placenta. Secciones de cordón umbilical, techo placentario, rollo de membrana corioamniótica y parénquima placentario (caras fetal y materna).

inmediatamente en formol al 15%. Para el examen macroscópico se tomaron secciones de cordón umbilical, techo placentario, rollo de membrana corioamniótica y parénquima placentario (caras fetal y materna) (Figura 7). Para el examen microscópico se utilizó la técnica de inclusión en parafina, con coloración de hematoxilina-eosina y se enfatizó la búsqueda de alteraciones relacionadas con enfermedad hipertensiva: vasculopatía decidual, aterosclerosis aguda (Figura 8), infartos, hematoma retroplacentario y signos de hipoflujo. Se consideró como anormal la presencia de infartos en más del 5% del parénquima placentario, y como signos de hipoflujo a las lesiones que se manifiestan a nivel vellositario como cambio adaptativo al bajo tenor de oxígeno en el espacio intervelloso: proliferación citosinciotrofoblástica con formación de brotes, puentes y aumento de nudos sinciciales (más del 30% de las vellosidades) (Figura 9).

El peso al nacer se evaluó según la Curva de Peso Argerich, (22, 23) considerándose bajo peso al nacer el de aquellos recién nacidos por debajo del percentil 10.

RESULTADOS

1) *Relación placenta anormal/Doppler anormal:* el hallazgo más frecuente correspondió a signos histológicos de hipoflujo (68%) (Figura 10) e infartos. Compárese con el aspecto histológico de una placenta normal (Figura 11). En 23 pacientes se observaron alteraciones anatomopatológicas relacionadas con HTA, pero sólo en 3 de ellas (13%) el Doppler fue patológico (Figura 12). Como predictor de lesiones anatomopatológicas, el Doppler mostró una sensibilidad del 13% y una especificidad del 88,8%.

2) *Desarrollo de HTA:* el 75% de las pacientes con

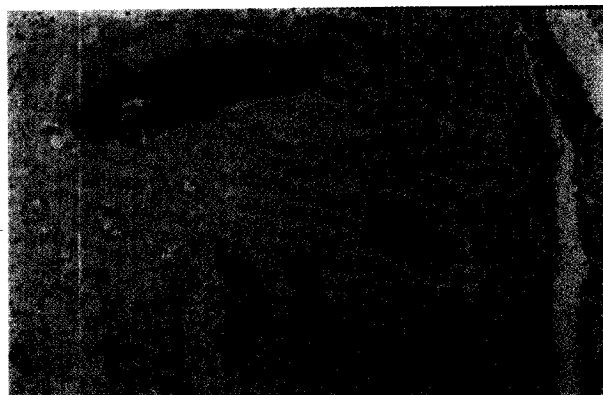


Fig. 8. Vasculopatía decidual: aterosclerosis aguda.



Fig. 9. Signos histológicos de hipoflujo, con presencia de brotes y puentes entre vellosidades.



Fig. 10. Signos histológicos de hipoflujo, con aumento significativo de nudos sinciciales (> 30%).

Doppler anormal desarrollaron alguna forma de HTA, mientras que sólo el 34,5% lo hizo en el grupo con Doppler normal ($p < 0,05$) (Figura 13). Como predictor del desarrollo de HTA, el Doppler precoz (realizado entre las semanas 28 y 31) mostró una sensibilidad del 37,5% y una especificidad del 87,5%, mientras que el Doppler tardío (realizado entre las



Fig. 11. Aspecto histológico de una placenta normal de término.

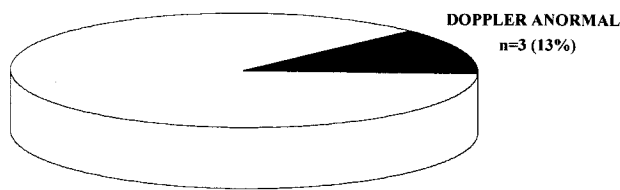


Fig. 12. Relación placenta anormal (n = 23) / Doppler anormal (n = 3).

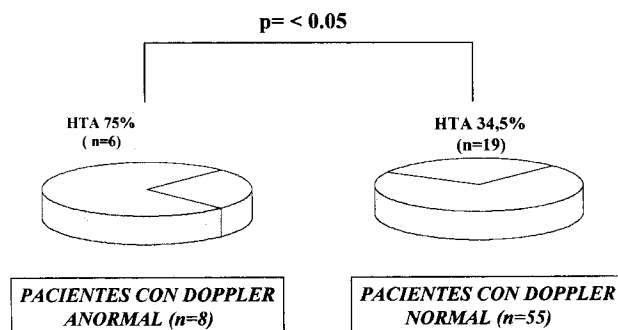


Fig. 13. Relación entre los resultados del Doppler y desarrollo de hipertensión arterial.

semanas 32 y 38) mostró una sensibilidad del 37,5% y una especificidad del 91,5%.

3) **Datos clínicos: relación AAS/placebo:** la comparación de los datos clínicos utilizados para el control de las pacientes entre los grupos AAS y placebo (Tabla 2) no mostró diferencias estadísticamente significativas, salvo para el número de recién nacidos de bajo peso (AAS = 0 versus placebo = 4, p = 0,04).

DISCUSION

El diagnóstico de preeclampsia frecuentemente es tardío, cuando ya se han presentado complicaciones muchas veces graves. Por ello, en la búsqueda de estudios que sirvan como marcadores tempranos de esta enfermedad, se evaluó la utilidad del estudio Doppler de las arterias uterinas y umbilicales.

El Doppler continuo es una herramienta útil, pero dado que la posición del vaso en estudio con relación al rayo ultrasónico es desconocida para el observador, se puede obtener erróneamente un registro de una arteria abdominal, de apariencia similar a una arteria arcuata normal. En el eco-Doppler pulsado, la imagen ecográfica en modo B permite visualizar el vaso que se desea estudiar y tomar la imagen Doppler exactamente del sitio deseado, haciéndolo más confiable. (4)

En nuestro estudio no observamos relación entre los resultados de la anatomía patológica y el Doppler de arterias uterinas y umbilicales, ya que muchas pacientes tuvieron alteraciones anatomopatológicas en la placenta relacionadas con HTA, pero en la mayoría de ellas el Doppler fue normal. Los resultados obtenidos por otros autores son contradictorios, ya que algunos obtuvieron mejor correlación entre las alteraciones placentarias y los rasgos clínicos de compromiso materno o fetal que con los resultados del Doppler, (24) mientras que otros consideran que el Doppler es un método sensible y específico para predecir las alteraciones placentarias. (12)

Las lesiones hipertensivas más tempranas en la placenta se caracterizan por disrupción endotelial, hiperplasia intimal y cambios necróticos en la capa media. La hiperplasia de la íntima se debe a la proliferación de células musculares lisas modificadas, llamadas células miointimales. La desorganización celular y el espacio extracelular expandido entre esas células pueden ser expresión de edema, que probablemente sea el resultado de la vasoconstricción, característica de la HTA aguda en el embarazo, que lleva a la disrupción endotelial. El aumento de fibrina en las células miointimales, con insudación de los constituyentes del plasma en la pared de la arteria dañada, probablemente sea el resultado de disfunción endotelial, mientras que es posible que la necrosis medial sea una respuesta patológica al vasospasmo intenso. (25)

Otra característica distintiva de las lesiones placentarias es la aterosclerosis aguda, que consiste en la acu-

Tabla 2
Parámetros clínicos utilizados para el control de las pacientes

	AAS	Pbo	p
Proteinuria anormal	1	3	NS
Acido úrico anormal	5	6	NS
Desarrolló HTA inducida			
por embarazo o preeclampsia	6	4	NS
Apgar del recién nacido < 7	0	2	NS
Requirió tratamiento por HTA	7	8	NS
Recién nacidos de bajo peso	0	4	< 0,05

AAS: ácido acetilsalicílico. Pbo: placebo. NS: No significativo.

mulación de grasa en las células miointimales, que es una evidencia de daño severo. Otro conjunto celular de importancia está dado por la presencia de macrófagos cargados de lípidos, posiblemente por fagocitosis de restos celulares.

La HTA aguda de la PE puede provocar lesiones similares en los vasos maternos del útero gestante, ya que los segmentos de arterias y arteriolas que albergan lesiones tienen paredes musculoelásticas que son capaces de reaccionar a influencias vasomotoras anormales, al límite de producir una arteriopatía. El hecho de que la arteriopatía de la PE incluye acumulación prominente de lipóforos, mientras que la de la HTA sistémica no, sugiere que otros factores distintos de los disturbios hemodinámicos pueden estar comprometidos en la patogénesis de la aterosclerosis aguda. (25)

La relación que observamos entre Doppler anormal y desarrollo de HTA fue mejor que la hallada entre Doppler anormal y anomalías placentarias, ya que en el grupo de pacientes con Doppler anormal un 75% desarrolló enfermedad hipertensiva. Diversos autores utilizaron la velocimetría Doppler en la hipertensión inducida por el embarazo (5-8, 25) y nuestros hallazgos coinciden con la mayor parte de ellos. Trudinger y colaboradores han comunicado anomalías en el 45% de las pacientes con hipertensión. (5) Campbell y Arduini describieron que aquellas pacientes con hipertensión inducida por el embarazo tienen índices de resistencia uteroplacentaria mayores que aquellas con presión arterial normal. (4, 26) Más recientemente, Zimmermann y colaboradores (27) concluyeron que el Doppler de arterias uterinas y umbilicales es un fuerte predictor de hipertensión inducida por el embarazo en pacientes de alto riesgo.

Estos resultados sugieren que el Doppler es un estudio que brinda información importante para evaluar la salud fetal, y lo suficientemente seguro como para utilizarlo como guía para la toma de decisiones terapéuticas. Además, el hecho de que se trate de un estudio no invasivo y fácilmente reproducible lo convierte en una herramienta útil en obstetricia.

El diagnóstico de PE se establece con parámetros clínicos (HTA, aumento ponderal exagerado, edema patológico) y de laboratorio (proteinuria y uricemia anormales, plaquetopenia), pero todos son de aparición tardía, cuando los cambios fisiopatológicos ya se han producido y el curso de la enfermedad es inexorable. El análisis de estos parámetros no mostró diferencias significativas entre los grupos AAS y placebo, a excepción del peso del recién nacido, ya que en el grupo que recibió AAS se observó un número menor de recién nacidos con bajo peso ($p < 0,05$).

Nuestros resultados no coinciden con los de algunos investigadores en cuanto al uso exitoso de AAS como preventivo de la preeclampsia. (14-18) En este sentido, el Collaborative Low-Dose Aspirin Study in Pregnancy (CLASP) (28) concluye que el tratamiento preventivo con AAS no se justifica en todas las mujeres con alto riesgo de desarrollar PE, reservando su uso sólo en aquellas de muy alto riesgo, especialmente las que tienen posibilidades de parto prematuro. Sin embargo, nuestros hallazgos coinciden con los de este estudio en cuanto al efecto de la AAS sobre el peso del recién nacido.

CONCLUSIONES

1) El Doppler de arterias uterinas y umbilicales no predijo las alteraciones anatomopatológicas de las placentas en embarazos de alto riesgo de desarrollar PE.

2) La presencia de un Doppler anormal se relacionó con una frecuencia mayor de desarrollo de HTA con una sensibilidad del 37% y una especificidad del 91,5%.

3) El uso de AAS en dosis bajas no mejoró los parámetros clínicos de control de las pacientes, salvo el peso del recién nacido.

SUMMARY

DOPPLER VELOCIMETRY OF UTERINE AND UMBILICAL ARTERIES DOESN'T PREDICT THE ANATOMOPATHOLOGICAL ALTERATIONS OF THE PLACENTA IN HIGH RISK PREGNANCIES FOR PREECLAMPSIA

Background

Preeclampsia (PE) frequently complicates pregnancy. Clinical and laboratory markers commonly used for diagnosis doesn't predict it with the desired anticipation, and most of them appearing late in pregnancy. Doppler velocimetry of uterine and umbilical arteries (Doppler) has been frequently used in the evaluation of patients with PE, however its utility as a diagnostic and prognostic tool remains controversial.

Objectives

First, to evaluate if Doppler abnormalities predicts placenta pathological alterations and the development of hypertension. Second, to evaluate if low dose aspirin (ASA) improves the clinical evolution and the laboratory determinations used in the control of these patients.

Material and method

Sixty seven patients were included. Umbilical and uterine arteries Doppler was done in 63, between the 28 and 38 weeks. The anatomopathological

study of the placenta was carried out in 32 patients. When a diastolic pressure of 100 mm Hg or more was found, they were treated either with alpha-metildopa or atenolol. In 36 patients 50 mg of ASA per day and in 31 patients a placebo was given, between 12 and 24 weeks, until one week before the estimated date of delivery. Patients with aspirin contraindications were excluded. Fisher test was used for statistical analysis.

Results

In 75% of patients with abnormal Doppler during weeks 28 to 38, hypertensive disorders appear, meanwhile this occur only in 34.5% with normal Doppler ($p < 0.05$). No differences were found in the histopathological study of the placenta in patients with normal or abnormal Doppler ($p = NS$). When both groups (ASA and placebo) were compared, no significant differences appear in clinical parameters, except for the number of low weight babies: ASA = 0 versus placebo = 4 cases ($p = 0.04$).

Conclusions

Doppler velocimetry of uterine and umbilical arteries doesn't predict the pathological alterations of the placenta, but it turned out be a good predictor of future development of hypertension. Low dose aspirin generally didn't improve the clinical features used for patients control.

Key words Hypertension - Pregnancy - Doppler velocimetry - Placenta

BIBLIOGRAFIA

1. Taylor DJ. Hypertension in pregnancy. *En: Rubin PC (ed). Handbook of hypertension. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1988; 10: 223.*
2. Coombs A, Katz MA, Kitzmiller JL, Brescia RJ. Experimental preeclampsia produced by chronic constriction of the lower aorta: validation with longitudinal blood pressure measurements in conscious rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 215-223.*
3. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Obstet Gynecol Ann 1972; 1: 177-191.*
4. Campbell S, Pears M, Hackett G. Qualitative assessment of utero placental blood flow: Early screening test for high risk pregnancies. *Obstet Gynecol 1986; 68: 649-653.*
5. Trudinger B, Cook C, Giles W. Umbilical artery flow velocity waveforms in high risk pregnancy. *Lancet 1987; 1: 188-190.*
6. Jacobson S, Imhoff R, Manning N y col. The value of Doppler assessment of the uteroplacental circulation in predicting preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 110-119.*
7. Hanretty K, Ehittle M, Rubin P. Doppler uteroplacental waveforms in pregnancy-induced hypertension, a reappraisal. *Lancet 1988; 1: 850-852.*
8. Firpo JL, Votta RA (h), Camargo A, Cantisani R. Valoración de la salud fetal con velocimetría Doppler en la hipertensión inducida por el embarazo. *Obst Gin Lat Amer 1991; 49 (10-12): 292.*
9. Dixon HG, Robertson WB. A study of the vessels of the placental bed in normotensive and hypertensive women. *J Obst Gynec Brit Empire 1958; 65: 803-810.*
10. Sheppard BL, Bonnar J. The ultrastructure of the arterial supply of the human placenta in early and late pregnancy. *J Obst Gynecol Brit Commonwealth 1974; 81: 497-511.*
11. Robertson WB. Uteroplacental vasculature. *J Clin Pathol (Royal College of Pathologists) 1976; 29 (10) (Suppl): 9-17.*
12. Kos M, Latin V, Hodzic D y col. Histopathologic findings of placenta and arcuate artery Doppler velocimetry in preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Acta Med Croatica 1997; 51: 151-154.*
13. Bussolino F, Benedetto C, Massobrio M, Camussi G. Maternal vascular prostacyclin activity in pre-eclampsia. *Lancet 1980; 2: 702-708.*
14. Schiff E, Peleg E, Goldenberg N y col. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A₂ to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med 1989; 321: 351-356.*
15. Gooldin RC, Haesslein HO, Fleming J. Aspirin for the treatment of recurrent toxemia. *Lancet 1978; 2: 51-54.*
16. Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC. Prevention of preeclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet 1985; 1: 840-842.*
17. Benigni A, Gregorini G, Frusca T y col. Effect of low-dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy-induced hypertension. *N Engl J Med 1989; 321: 357-362.*
18. Wallenburg HCS, Dekker GA, Makovitz JW, Rotmans P. Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet 1986; 1: 1-13.*
19. Perloff D, Grim C, Flack J y col. Determination of the arterial pressure for esfigmomanometry. *Circulation 1996; 88: 2459-2470.*
20. Schulman M, Fleischer A, Stern W, Farmakides G. Umbilical velocity wave ratios in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 985-990.*
21. Schulman WB, Fleischer A, Farmakides G, Bracero L. Development of uterine artery compliance in pregnancy as detected by Doppler ultrasound. *Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 1031-1035.*
22. Salinas R, Winograd R, Parada O, Canseco H, Nigro R. Retardo del crecimiento fetal intrauterino. Comparación del 5° vs el 10° percentilo como nivel de riesgo. Presentado en el IV Congreso Argentino de Perinatología, del 1 al 4 de septiembre de 1992.
23. Votta RA, Parada O. Compendio de Obstetricia. Editorial López Libreros Editores, 1997; 130.
24. Salafia CM, Pezzullo JC, Ghidini A, López-Zeno JA, Whittington SS. Clinical correlations of patterns of placental pathology in preterm preeclampsia. *Placenta 1998; 19: 67-72.*
25. De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol 1975; 123: 164-174.*
26. Arduini D, Rizzo G, Romanini C, Mancuso S. Uteroplacental blood flow velocity waveforms as predictor of pregnancy-induced hypertension. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1987; 26: 335-341.*
27. Zimmermann P, Eirio V, Koskinen J, Kujansuu E, Ranta T. Doppler assessment of the uterine and uteroplacental circulation in the second trimester in pregnancies at high risk for pre-eclampsia and/or intrauterine growth retardation: comparison and correlation between different Doppler parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol 1997; 9: 330-338.*
28. CLASP. A randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet 1994; 343: 619-629.*