



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

REVISION SISTEMATICA DE LOS
ESTANDARES DE NORMALIDAD DEL
ESTUDIO DOPPLER FETAL

SYSTEMATIC REVIEW OF THE NORMAL
STANDARS FOR FETAL DOPPLER
STUDY



Autor

N. Raquel Ruano Esteban

Director

Daniel Orós López

Facultad de Medicina
Curso 2016-2017

ÍNDICE

Resumen	3
Palabras clave	3
Abstract	4
Keywords	4
Introducción	
CIR	
Prevalencia – Gravedad	5
Qué es y factores de riesgo	5
Clasificación/Estadios	7
Diagnóstico	7
Tratamiento	8
Control	8
DOPPLER	
Qué es el efecto doppler	10
Qué mide. Flujo sistólico y diastólico	10
Dónde mide. AU, ACM, ICP	12
Aplicación clínica	14
Hipótesis y objetivos	16
Material y métodos	
Diseño de la revisión	17
Proyecto 1 – Revisión sistemática	17
Proyecto 2 – Impacto clínico	21
Simulación de una cohorte retrospectiva	22
Resultados	
Resultados revisión sistemática – análisis de calidad	26
Resultados impacto clínico	33
Discusión	37
Bibliografía	39

RESUMEN

Introducción: El CIR es una patología grave y prevalente en nuestro medio, cuyo diagnóstico se basa en el peso fetal estimado y la ecografía Doppler; Su único tratamiento consiste en un seguimiento cercano del embarazo mediante el Doppler fetal. Para ello son imprescindibles unos valores de referencia que permitan un manejo óptimo de estos fetos.

Objetivo: Realizar una revisión sistemática para valorar la calidad de los artículos publicados hasta ahora y evaluar el impacto clínico que supone la utilización de los artículos más citados.

Estrategia de búsqueda: Se han utilizado las bases de datos MEDLINE, EMBASE (1974-2016), CINAHL (1982-2016) y Web of Science (1954-2016).

Criterios de selección: Revisión basada en estudios observacionales, cuyo objetivo era crear valores de normalidad para el estudio Doppler fetal de la arteria umbilical, la arteria cerebral media y el índice cerebroplacentario.

Recopilación y análisis de datos: Se han evaluado todos los artículos publicados en base a unos criterios de calidad metodológica. Además se ha estudiado el impacto clínico que supone utilizar como referentes los diez artículos más citados.

Tras la valoración de los artículos incluidos se realizó un análisis de regresión múltiple entre las puntuaciones de calidad y las características de los estudios. Y se han tomado los artículos más buscados para ver como varía la práctica clínica según la referencia utilizada, mediante una simulación de forma teórica con 617 fetos del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Resultados: Sólo 38 estudios cumplieron los criterios de inclusión. En general, los artículos publicados en la bibliografía hoy en día presentan una puntuación de calidad baja. Se demostró una variabilidad importante respecto a los valores de índice de pulsabilidad más utilizados, lo que supone una repercusión negativa en la praxis médica.

Conclusiones: Existe una considerable heterogeneidad metodológica en los estudios del Doppler fetal. La estandarización es necesaria para desarrollar una curva universal con valores de normalidad para un manejo uniforme y más correcto de dicha patología.

Palabras clave: CIR, Doppler, Índice de pulsabilidad, Arteria Umbilical, Arteria Cerebral Media, ICP, heterogeneidad

ABSTRACT

Introduction: IUGR is a serious and prevalent pathology in our country, whose diagnosis is based on estimated fetal weight and Doppler ultrasound; The only treatment is a close follow-up of pregnancy through fetal Doppler. Accordingly, reference values are essential for the best management of these fetuses.

Objective: To carry out a systematic review to evaluate the quality of the articles published and to assess the clinical impact of using the most cited articles.

Search strategy: The MEDLINE, EMBASE (1974-2016), CINAHL (1982-2016) and Web of Science (1954-2016) databases were used.

Selection criteria: A review based on observational studies, whose objective was to create normal values for fetal Doppler study of the umbilical artery, the middle cerebral artery and the cerebroplacental ratio.

Data collection and analysis: All published articles have been evaluated based on a list of methodological quality criteria. Furthermore, we have studied the clinical impact derived from using the ten most cited articles as a reference.

After the evaluation of the included articles, a multiple regression analysis was performed between the quality scores and the characteristics of the studies. In addition, the most important articles have been considered in order to see how the clinical practice varies according to the reference used, by a cohort simulation with 617 fetuses of the Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Results: Only 38 studies were eventually included. In general, articles published in the literature today have a low quality score. Significant variability was shown by the most used pulsatility indexes, which results in a negative repercussion in medical practice.

Conclusions: There is considerable methodological heterogeneity in fetal Doppler studies. Standardization is necessary to develop a universal chart with normal values to have a uniform and correct management of this pathology.

Key words: IUGR, Doppler, Pulsatility index, Umbilical artery, Middle cerebral artery, CPR, heterogeneity.

INTRODUCCIÓN

1- CIR

i. Relevancia – Gravedad

Desde 1907 y Budin, ya se sospecha la posibilidad de padecer una restricción del crecimiento durante la gestación que justifique una mayor labilidad y dificultad para adaptarse a la vida postnatal, ya que estos fetos presentan un incremento de la mortalidad y morbilidad perinatal precoz. Surge así la idea de “crecimiento intrauterino restringido” (CIR) o lo que es lo mismo “intrauterine growth restriction” (IUGR)¹.

Se trata de una complicación frecuente de la gestación, que afecta hasta un 5-10% de los embarazos, representando un importante problema de salud pública ya que el feto con CIR presenta una mortalidad neonatal 10-12 veces superior al resto de recién nacidos².

Entre las complicaciones³ postnatales encontramos la prematuridad, hemorragia intraventricular, hipotermia, trombosis, aspiración del meconio, hipoglucemia^{4 56}... Será también una condición para el resto de su vida, apareciendo hasta en un 40% de los casos problemas de aprendizaje y secuelas neurológicas en la vida posnatal. Además, se trata de la causa de muerte fetal anteparto de etiología conocida más común.

Debido a los problemas que asocia en la vida postnatal y a la morbi-mortalidad que supone, el CIR es una entidad importante a estudiar⁵⁶.

ii. Qué es el CIR y factores de riesgo

El término CIR, hace referencia a un defecto del crecimiento fetal. En relación a la forma de crecimiento, hay que dejar claro una serie de conceptos, puesto que aunque muchas veces se utilicen como sinónimos⁷ hay matices que no debemos olvidar, se diferencian¹:

- Pequeño para la edad gestacional (PEG) o “small for gestational age” (SGA): se considera un feto pequeño para la edad gestacional aquel que tiene un peso fetal estimado inferior al percentil 10 de normalidad para la edad

gestacional, en ausencia de patología fetal y materna y con una función placentaria conservada.

- Crecimiento intrauterino restringido (CIR): el feto con CIR, es aquel que presenta una limitación de su potencial de crecimiento intrínseco de manera que su curva de crecimiento se aleja progresivamente de la considerada como normal. Existe afectación predominante de la biometría abdominal y habitualmente es secundario a una insuficiencia uteroplacentaria que aparece al final del segundo o en el tercer trimestre⁸.

Se incluyen en este término los nacidos cuyo peso al nacimiento es inferior al percentil 10 para su edad gestacional y presentan una función placentaria alterada o aquellos cuyo peso al nacimiento es inferior al percentil 3 independientemente de la función placentaria y el estado fetal o materno.

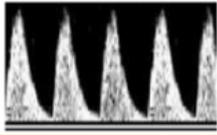
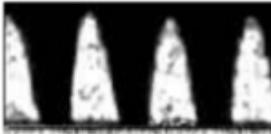
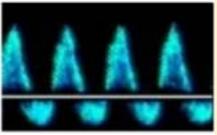
Lo que ocurre en el CIR es un deterioro placentario, el cual supone una disminución del flujo de sangre que llega al feto. Para hacer frente a esta situación el feto redistribuye el flujo sanguíneo con el objetivo de preservar las estructuras más nobles como son el miocardio, el cerebro y las glándulas suprarrenales. Esto lo consigue gracias a una vasodilatación selectiva en dichos territorios y una vasoconstricción de aquellos territorios no vitales como pueden ser el bazo, el tejido adiposo o musculoesquelético.

Algunos de los factores de riesgo más importantes para presentar esta patología son la edad materna (>40 años o <16), el IMC materno (<19), los hábitos tóxicos (tabaco, drogas, alcohol, cafeína), enfermedades maternas (a destacar el lupus eritematoso, el síndrome antifosfolípido o las trombofilias), antecedentes de CIR, alteraciones placentarias (infartos, tumoraciones, alteraciones en la inserción...) o alteraciones fetales (malformaciones, cromosopatías...) y sobretodo los trastornos hipertensivos en la gestación o previos a ella⁷.

Hay que tener en cuenta que mientras el primer concepto habla fundamentalmente del peso, el cual es una medida transversal, en un momento determinado, el segundo concepto CIR, habla de crecimiento, el cual es un parámetro longitudinal, continuo y no estático.

iii. Clasificación/Estadios

Ejemplo de clasificación según el Hospital Clinic de Barcelona y correspondiente seguimiento y manejo⁷:

	CARACTERÍSTICAS	SEGUIMIENTO	MANEJO	DOPPLER
ESTADIO I	- p<3 - índice cerebroplacentario <p5 - IP arteria cerebral media <p5 - IP arterias uterinas >p95	Cada semana	>37 semanas Vaginal/Cesárea	
ESTADIO II	- p<10 con flujo diastólico ausente en arteria umbilical	Cada 2-3 días	>34 semanas Cesárea	
ESTADIO III	- p<3 con flujo reverso en arteria umbilical	Cada 24-48h	>30 semanas Cesárea	
ESTADIO IV	- p<3 con flujo reverso diastólico en ductus venoso de Arancio - registro cardiotocografico con variabilidad <5lpm o patrón desacelerativo	Cada 12-24h	>26 semanas Cesárea	

iv. Diagnóstico

Los mejores medios que tenemos para el diagnóstico son el peso fetal estimado y la ecografía Doppler^{4,9}.

Aunque el diagnóstico definitivo solo se podrá realizar una vez haya nacido el niño, tenemos varias estrategias que nos permiten acercarnos mucho a él.

Empezando por un diagnóstico de sospecha, que nos lo dará la clínica, una anamnesis detallada con factores de riesgo y datación correcta de la gestación más una exploración calculando la altura uterina y midiendo el perímetro abdominal de la madre cada visita del control perinatal. En el caso de que la altura uterina sea inferior al percentil 10 para la edad gestacional y no se disponga de un peso fetal estimado en las dos semanas previas se requerirá una estimación ecográfica del peso fetal. Así pues la ecografía será el siguiente paso, que se realizará ante un diagnóstico de presunción y además nos

permitirá estimar el peso fetal. Una vez tenemos el diagnóstico establecido (el diagnóstico final será al momento del nacimiento), el siguiente paso será evaluar la función placentaria y el grado de bienestar fetal, para ello utilizaremos el Doppler fetal, método que ha revolucionado el diagnóstico de esta patología, así como el conocimiento de su fisiopatología y principalmente del pronóstico fetal⁷¹⁰.

v. Tratamiento

El CIR no se puede tratar intrauterinamente, la única solución es extraer el feto en el momento adecuado¹¹.

A día de hoy solo disponemos de un control estricto de la gestación como única posible terapia ante la sospecha de un crecimiento restringido. Este control se basa fundamentalmente en la realización periódica de estudio Doppler y según las características de éste adoptaremos una actitud terapéutica u otra.

Se han intentado tratamientos con ácido acetilsalicílico o sustancias expansoras plasmáticas con el objetivo de mejorar la función placentaria pero sin suficiente evidencia⁷.

Será imprescindible el tratamiento etiológico en el caso de que éste sea posible como en el caso de la preeclampsia materna por ejemplo, un correcto tratamiento de ésta supondrá un descenso del riesgo de presentar CIR. Además se desaconseja el reposo absoluto domiciliario y recomienda una buena dieta junto con la eliminación de los posibles factores externos (por ejemplo tabaquismo).

vi. Control

El objetivo será conseguir un feto lo más tarde posible y lo más maduro posible, intentando conseguir una edad gestacional adecuada¹².

Aunque se conocen varias pruebas prenatales para el control y seguimiento, a día de hoy no hay un protocolo universalmente aceptado del manejo de estos fetos¹³. No hay consenso sobre cuál es el mejor método para el control del feto con CIR. Actualmente la mayor parte de los autores, con pequeñas diferencias, plantean un esquema de seguimiento con pruebas de bienestar fetal

integradas, realizándose un seguimiento con Doppler arterio-venoso, perfil biofísico y cardiotocografía (CTG) basal.

El seguimiento consistirá en la evaluación del bienestar fetal con un estudio Doppler en todas las visitas. Se realizará de forma ambulatoria, salvo en el caso de indicación de finalización y/o preeclampsia grave, donde será necesario el ingreso hospitalario⁷.

El momento de finalización¹⁴ de la gestación vendrá determinado también por la clasificación. Respecto a la vía de parto¹⁵, no siempre es necesario realizar una cesárea³, depende en mayor medida de la tolerancia fetal al trabajo de parto. Será indicación de cesárea la presencia de flujo diastólico ausente o reverso en la arteria umbilical.

En un parto por debajo de las 26 semanas: se considerará al neonato periviable con probabilidades de supervivencia sin secuela grave inferiores al 50%, requiere asesoramiento pediátrico prenatal en caso de finalización. Está indicada la maduración pulmonar fetal entre la 24 y 34+6 semanas, así como la neuroprofilaxis con sulfato de magnesio si <32 semanas y con un mínimo de 4 horas antes al nacimiento.

2- DOPPLER

Es en 1843, cuando Johann Christian Doppler, da a conocer por primera vez su trabajo sobre el efecto que lleva su nombre, con el título "Concerning the colored Light of Double Stars"; nos presenta que el color con que percibimos la luz de las estrellas depende de su movimiento con relación a la Tierra: si la estrella se aleja, percibimos su luz en la banda del rojo y, si se acerca, en la del azul. No es hasta 1956 cuando el japonés Satomura publica su primera aplicación del efecto Doppler en ultrasonidos al estudio de los movimientos del corazón. Y por fin en 1977 la primera aplicación del efecto Doppler a la medición de flujos en obstetricia se debe a Fitzgerald y Drumm, quienes publican la aplicación del método al estudio de la circulación umbilical¹⁶.

i. Qué es el Doppler

En física, y según la RAE, una onda es “Movimiento periódico que se propaga en un medio físico o en el vacío.”

La frecuencia de una onda cualquiera, consiste en el número de ciclos de la onda por unidad de tiempo.

El cambio de frecuencia que experimentan las ondas de cualquier naturaleza depende de la posición relativa entre la fuente de la cual procede la onda y el observador. Ese cambio de frecuencia recibe el nombre de *efecto doppler*.

El efecto Doppler explicaría por qué la persona que percibe un sonido lo capta con una frecuencia distinta al cambiar su posición relativa con respecto a la fuente emisora, de esta forma, al igual que lo percibe una persona, y puesto que los ultrasonidos siguen las mismas leyes físicas que las ondas sónicas audibles, en nuestro caso es posible que lo perciba el transductor de nuestro ecógrafo.

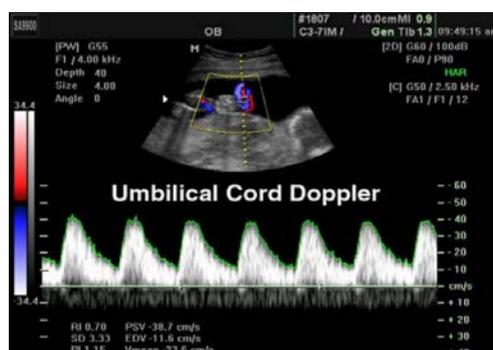
Las frecuencias reflejadas, una vez recibidas por el receptor, son procesadas electrónicamente y pueden convertirse en señales sonoras o gráficas¹⁴.

ii. Que mide. Flujo sistólico y diastólico.

Este efecto Doppler aplicado a nuestro campo de interés nos permite conocer cualitativamente y cuantitativamente el flujo sanguíneo fetal.

Como se ha comentado antes, las frecuencias se pueden convertir en representaciones gráficas, actualmente el método más utilizado en la representación gráfica del Doppler es la forma de “análisis espectral”, donde se obtienen ondas bifásicas denominadas ondas de velocidad de flujo (OVF). Dichas ondas se representan en un eje de coordenadas, con las frecuencias en el eje de ordenadas y el tiempo en el eje de abscisas.

Imagen 1. Ejemplo de flujo normal en la arteria umbilical. El trazado verde nos muestra la forma de la onda.



En cuanto a la valoración cualitativa, cada OVF consta de dos partes bien diferenciadas: el componente sistólico (pico) y el componente diastólico (valle). El componente sistólico consta de una parte ascendente (aceleración), relacionada con la fuerza de contracción del corazón, y una parte descendente (desaceleración), relacionada con la elasticidad y complianza del vaso y su distancia al corazón. El componente diastólico sigue a la parte descendente sistólica y se prolonga hasta el inicio del pico sistólico del siguiente ciclo cardiaco, este componente está relacionado con la resistencia que el vaso ofrece al paso de la sangre.

Mediante el efecto Doppler sería posible, al menos teóricamente, calcular la velocidad de la sangre en el interior de cualquier vaso de la economía; el objeto en movimiento en este caso serían los hematíes.

Además, conociendo el área del vaso insonado, puede cuantificarse el flujo de sangre a través de éste, dado que:

$$\text{Flujo} = \text{velocidad} \times \text{área}$$

Pero en la práctica no se utiliza esta valoración cuantitativa del flujo, ya que es difícil conocer exactamente la velocidad de la sangre (pues es un fluido heterogéneo con elementos formes, por lo tanto no presenta las características físicas ideales) y la medición de la sección vascular no es lo bastante precisa (el grado de definición de los ecógrafos no es el 100%).

Por lo que nos quedamos solo con la parte cualitativa de las ondas, a través de la cual también podremos conocer de forma indirecta algún parámetro cuantitativo.

El parámetro cuantitativo que más nos interesa es el Índice de pulsatilidad (IP): consiste en dividir la diferencia entre sístole (S) y diástole (D) por la frecuencia media del ciclo cardiaco (M).

$$\frac{(S - D)}{M}$$

Otro parámetro bastante utilizado es el Índice de resistencia (IR): consiste en dividir la diferencia entre S y D por la frecuencia sistólica (S). Su valor oscila entre 0 (máxima conductancia) y 1 (máxima impedancia).

$$\frac{(S - D)}{S}$$

Con la valoración de la OVF también podemos saber qué tipo de flujo y el sentido de éste en cada vaso explorado.

El tipo de flujo puede ser: (1) laminar, cuando la distribución de la banda de frecuencia sea muy estrecha o (2) turbulento, cuando la banda sea máxima.

El sentido de flujo viene determinado por la situación de la OVF en relación a la línea basal, así la sangre que se acerque al transductor aparecerá por encima de la línea basal y el que se aleje se representara por debajo de ésta.

iii. Dónde mide: AU, ACM, ICP

Durante la gestación, un feto presenta dos sistemas circulatorios conectados entre si, la circulación placentaria y la circulación intrafetal. De esta forma, el efecto Doppler se puede aplicar en las arterias uterinas que nos aportarían información del compartimento materno-placentario, las arterias umbilicales que lo harían de la parte fetoplacentaria o directamente en los vasos fetales y el corazón. Como consecuencia de la vasodilatación selectiva que presenta el feto en caso de CIR en la arteria cerebral media y la vasoconstricción en el arteria umbilical, los patrones más interesantes para su diagnóstico van a ser aquellos que estudien dichas arterias y la relación entre ellas, es decir, el índice cerebroplacentario (ICP)

- Arteria umbilical (AU):

En la arteria umbilical será un signo de insuficiencia placentaria (y por tanto CIR) un IP>95 para la edad gestacional.

Como en la situación patológica en este vaso se produce una vasoconstricción, un flujo diastólico ausente también será un signo de esta vasoconstricción continua y por tanto ausencia de dilatación correcta y el signo que nos orientará a un pronóstico peor aún será el flujo diastólico reverso.

Imagen 2. Flujo diastólico ausente en AU.

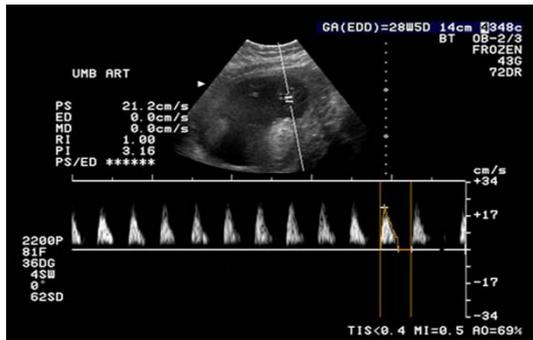
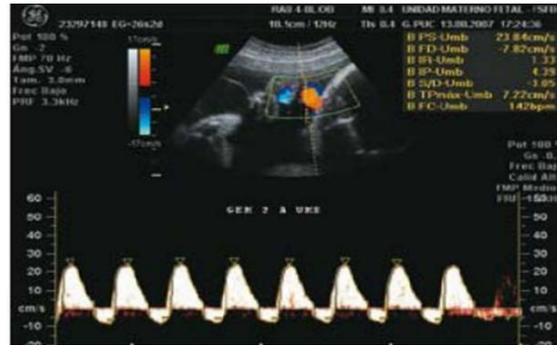


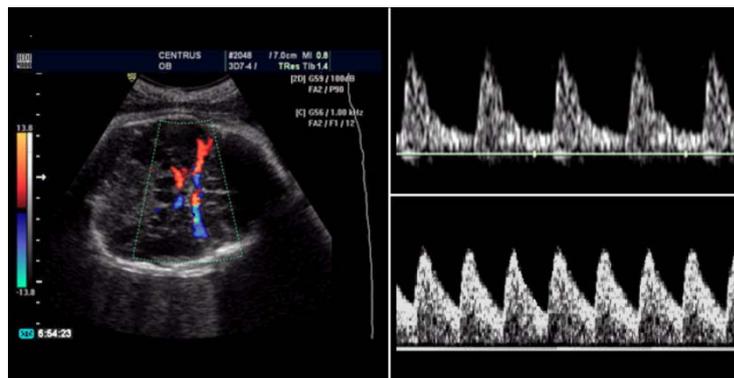
Imagen 3. Flujo diastólico reverso AU.



- Arteria cerebral media (ACM)¹⁷:

En la arteria cerebral media, ocurre lo contrario a la a. Umbilical, el problema cuando un feto presenta una insuficiencia placentaria lo intenta solventar produciendo una vasodilatación selectiva del territorio cerebral, por lo tanto un signo diagnóstico será un $IP < 5$. Esto se reflejará en la gráfica como un flujo diastólico aumentado.

Imagen 4. Ejemplo flujo diastólico aumentado en arteria cerebral media.



- Índice cerebroplacentario⁵ (ICP):

$$ICP = IPACM/IPAU$$

Será un signo de redistribución sanguínea un índice cerebroplacentario menor que el percentil 5 de manera persistente, $IP < 5$.

Es uno de los índices más utilizados, ya que parece ser el más sensible, alterándose incluso en situaciones donde la arteria umbilical parece normal⁶¹⁸.

iv. Aplicación clínica

En obstetricia la ecografía Doppler es útil para la evaluación del bienestar fetal, va a servirnos para el proceso diagnóstico.

Se beneficiaran de un estudio Doppler, aquellas gestantes cuya ecografía, generalmente del tercer trimestre, muestre signos de alarma.

Se realizará en la segunda mitad de la gestación, a partir de la semana 24-26, cuando el feto ya está formado y comienza el desarrollo, es decir la hipertrofia de todas las células hasta el momento formadas, antes no tiene mucha utilidad pues la primera mitad del embarazo consiste en el crecimiento (hiperplasia e hipertrofia) y a pesar de nuestra actuación no se puede modificar, ya que viene determinado genéticamente².

Se puede realizar con un ecógrafo vía vaginal o vía abdominal, esto dependerá del vaso que queramos estudiar. También habrá que tener en cuenta el ángulo de insonación que vamos a usar y ajustar las frecuencias emitidas según lo que estemos buscando. Hasta ahora, ya que son las más rentables, la técnica de realización está bien descrita en diferentes guías, para las arterias uterinas, umbilicales y cerebral media así como para el ductus venoso¹⁹.

La secuencia típica de alteraciones en la fluxometría Doppler conforme el feto va perdiendo bienestar es la siguiente²⁰²¹:

Al principio habrá una etapa silente donde el estudio será normal. Según aparezca la insuficiencia placentaria se producirá una vasoconstricción umbilical que aumentara las resistencias en dicha arteria, como consecuencia veremos una disminución del flujo diastólico de la arteria umbilical, serán indicadores de gravedad la desaparición o la conversión en un flujo reverso. Ante esta situación de gravedad el mecanismo de defensa consiste en una redistribución circulatoria para que el feto mantenga oxigenado el parénquima cerebral, esto se consigue con una vasodilatación de la arteria cerebral media

lo que conlleva una disminución de la resistencia y aumento del flujo, se verá en la gráfica un flujo diastólico en ACM aumentado. En el caso de que esta insuficiencia placentaria continúe evolucionando los mecanismos de defensa terminaran por agotarse apareciendo una descompensación que llevará a la insuficiencia cardiaca que se verá reflejada como un flujo ausente en el ductus venoso (y una onda pulsátil en vena umbilical), signo ominoso de sufrimiento fetal²²²³.

La detección de pérdida del bienestar fetal nos indicará cuando y como finalizar la gestación, de manera que la técnica Doppler constituye el “gold standard” para el diagnóstico de CIR²⁴.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El uso fundamental del Doppler fetal consiste en el diagnóstico ecográfico de CIR, basado en los parámetros biométricos registrados durante el examen ecográfico. Sin embargo, para que los datos sean útiles es necesario que las mediciones se estandaricen (cortes transversales ecográficos definidos con precisión, puntos de referencia claros, etc.), que la distinción sea uniforme (idénticos valores límite para diferenciar entre fetos y recién nacidos), y que las curvas utilizadas para la población estudiada sean apropiadas y se interpreten correctamente; a esto hay que sumarle otro concepto muy importante: el hecho de que la única opción terapéutica y de manejo del CIR sea el control estricto de la gestación.

El problema viene cuando a pesar de estar bien descrito el método de evaluación a través del Doppler fetal⁵, no queda claro qué hacer cuando se nos presenta un patrón alterado de éste²⁵. Para ello, lo lógico sería acceder a la bibliografía y ver que hay escrito y demostrado para tomar la mejor decisión posible²⁶²⁷.

Pero consultando la literatura no hay suficiente evidencia pese a haber numerosas publicaciones referidas al Doppler. Esta falta de evidencia, aun existiendo publicaciones sobre el tema, indica que estas publicaciones difieren unas de otras y por tanto existe una heterogeneidad importante en el manejo de los estándares del Doppler.

Hipótesis principal: los valores de referencia del Doppler fetal que existen actualmente presentan una importante heterogeneidad

Hipótesis secundaria: La ausencia de valores uniformes supone una repercusión considerable en la práctica clínica.

Objetivo principal: Determinar la heterogeneidad existente en las referencias de normalidad Doppler fetal publicadas

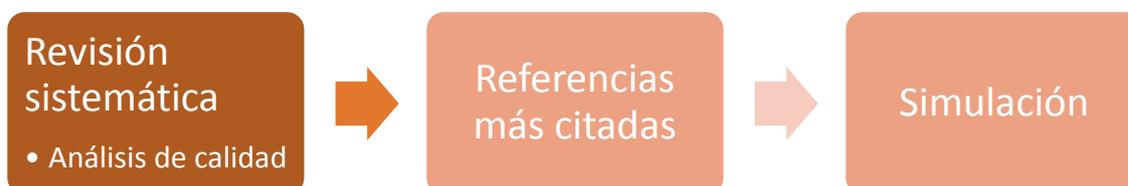
Objetivo secundario: Evaluar el impacto clínico secundario a la heterogeneidad de patrones de normalidad Doppler publicados

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DE LA REVISIÓN

Una vez obtenidas estas premisas se nos ocurre la idea de realizar una revisión sistemática para el estudio de todos los artículos publicados relacionados con el tema con el objetivo a corto plazo de demostrar dicha heterogeneidad y las consecuencias nefastas que esto supone en la práctica clínica y con el propósito a largo plazo de poder desarrollar unos valores estándar, que permitan a toda la comunidad científica un correcto uso del Doppler fetal²⁸.

Para ello nuestro trabajo parte de una lectura de todos los artículos relacionados con el tema y una selección posterior de los más utilizados hoy en día; para, a modo de revisión bibliográfica de éstos últimos ver como varía la práctica clínica según la referencia utilizada. Para demostrar dicha variación práctica y ante la sospecha de los resultados adversos que ella supone se intenta demostrar con una simulación realizada de forma teórica.



2. PROYECTO 1 – Revisión sistemática

Proyecto realizado en la Universidad de Zaragoza con la colaboración del Nuffield Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Oxford, consiste en una revisión sistemática de estudios observacionales, basada en una lista de artículos propuesta por el grupo de trabajo MOOSE²⁹. Para ello han sido consultadas varias de las bases de datos más importantes actualmente como son: MEDLINE, EMBASE, CINAHL y WOK.

Los estudios buscados están comprendidos en un periodo de tiempo desde 1954 hasta la actualidad, diciembre 2016. Se incluyeron aquellos cuyo principal objetivo era crear tablas con valores de normalidad/valores estándar del

Doppler fetal, para la arteria umbilical (AU), arteria cerebral media (ACM) y el índice cerebroplacentario (ICP), en embarazos únicos y en la segunda mitad de la gestación.

El diseño y la metodología del estudio no se han tenido en cuenta, pero sólo se consideraron aquellos que estaban escritos en inglés o español. Hubo estudios que se excluyeron por: (1) tratar de animales, en vez de seres humanos; (2) ser casos clínicos, comentarios, cartas o editoriales y no estar publicados como artículos científicos propiamente dicho; y (3) presentar otro objetivo diferente al anterior mencionado.

Las palabras claves incluidas en la búsqueda bibliográfica quedan recogidas en las tablas 1, 2, 3 y 4, la cual fue realizada por una experta bibliotecaria, Nia Wyn Roberts.

Tabla 1. Criterios de búsqueda en Medline

Fetal Development/ exp Ultrasonography, Prenatal/ (ultrasound or ultrasonogra* or ultra-sound or ultra-sonogra* or sonogra* or echograph* or echogram?).mp. ultrasonography.fs. 3 or 4 (fetal or foetal or fetus* or foetus or prenatal* or pre-natal*).mp. 5 and 6 1 or 2 or 7 exp Ultrasonography, Doppler/ doppler.mp. 9 or 10 8 and 11 reference standards/ or reference values/ ((pulsatility or resistance or resistivity) adj2 (index or indices)).ti,ab. (normogra* or normality or (normal adj2 (range? or value? or standard? or reference? or index or indices or distribution))).ti,ab. (percentile? or centile?).ti,ab. (reference adj2 (curve* or chart* or index or indices or equation* or value* or range* or equation*)).ti,ab. (biometr* adj2 (curve* or chart* or index or indices or equation* or value* or range* or equation*)).ti,ab. ((middle artery or uterine artery) and (range? or value? or standard? or reference? or index or indices or distribution)).ti,ab. 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 12 and 20 exp animals/ not humans.sh. 21 not 22
*palabras clave acortadas

Tabla 2. Criterios de búsqueda en Embase

fetus development/
exp fetus echography/
(ultrasound or ultrasonogra* or ultra-sound or ultra-sonogra* or sonogra* or echograph* or echogram?).mp.
ultrasonography.fs.
3 or 4
(fetal or foetal or fetus* or foetus or prenatal* or pre-natal*).mp.
5 and 6
1 or 2 or 7
exp doppler ultrasonography/ or exp Doppler flowmetry/
doppler.mp.
9 or 10
8 and 11
reference value/
((pulsatility or resistance or resistivity) adj2 (index or indices)).ti,ab.
(normogra* or normality or (normal adj2 (range? or value? or standard? or reference? or index or indices or distribution))).ti,ab.
(percentile? or centile?).ti,ab.
(reference adj2 (curve* or chart* or index or indices or equation* or value* or range* or equation*)).ti,ab.
(biometr* adj2 (curve* or chart* or index or indices or equation* or value* or range* or equation*)).ti,ab.
((middle artery or uterine artery) and (range? or value? or standard? or reference? or index or indices or distribution)).ti,ab.
13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19
12 and 20
(exp animals/ or nonhuman/) not human/
21 not 22

***palabras clave acertadas**

Tabla 3. Criterios de búsqueda en Cinahl

S1 (MH "Fetal Development")
S2 (MH "Ultrasonography, Prenatal+")
S3 (ultrasound or ultrasonogra* or ultra-sound or ultra-sonogra* or sonogra* or echograph* or echogram*) AND (fetal or foetal or fetus* or foetus or prenatal* or pre-natal*)
S4 S1 OR S2 OR S3
S5 (MH "Ultrasonography, Doppler+") OR TI doppler OR AB doppler
S6 S4 AND S5
S7 (MH "Reference Values")
S8 (((pulsatility or resistance or resistivity) N2 (index or indices))) OR ((normogra* or normality or (normal N2 (range? or value? or standard? or reference? or index or indices or distribution)))) OR (percentile? or centile?) OR ((reference N2 (curve* or chart* or index or indices or equation* or value* or range* or equation*))) OR ((biometr* N2 (curve* or chart* or index or indices or equation* or value* or range* or equation*))) OR (((middle artery or uterine artery) and (range? or value? or standard? or reference? or index or indices or distribution)))
S9 S7 OR S8
S10 S6 AND S9

***palabras clave acertadas**

Tabla 4. Criterios de búsqueda en WoK

#1 TOPIC: (ultrasound or ultrasonogra* or ultra-sound or ultra-sonogra* or sonogra* or echograph* or echogram*) AND TOPIC: (fetal or foetal or fetus* or foetus or prenatal* or pre-natal*) AND TOPIC: (doppler)

#2 TOPIC: (((pulsatility or resistance or resistivity) NEAR/2 (index or indices))) OR TOPIC: (nomogram* OR nomograph*) OR TOPIC: ((normal NEAR/2 (range? or value? or standard? or reference? or index or indices or distribution))) OR TOPIC: (percentile* OR centile*) OR TOPIC: ((reference NEAR/2 (curve* or chart* or index or indices or equation* or value* or range* or equation*))) OR TOPIC: ((biometr* NEAR/2 (curve* or chart* or index or indices or equation* or value* or range* or equation*))) OR TOPIC: (((("middle artery" or "uterine artery") NEAR/2 (range? or value? or standard? or reference? or index or indices or distribution)))

#3 #2 AND #1

*palabras clave acortadas

Se nos facilitó la literatura en forma de documento Excel, donde quedaba registrado el título completo del artículo así como el *abstract*, el momento y lugar de publicación y los autores implicados.

Una vez con la bibliografía completa, tres analistas (DO, SR y RR), nos dedicamos a revisar los títulos y resúmenes para ver que artículos podían ser útiles. Una vez clasificados como útiles, el siguiente paso fue leer la versión completa del artículo (por DO, SR y un estadístico médico, ES-U) y con aquellos que aún existían dudas de si servían o no, se revisaban en consenso y comentaban con un cuarto supervisor (ATP o EF). Se contactó con aquellas instituciones de autores cuyo artículo no estaba disponible en las fuentes de la bibliografía con el objetivo de conseguir una copia completa del mismo.

Tras conseguir 56 artículos que por el título y el resumen a priori se adaptaban a nuestra búsqueda, era necesario conocer el contenido al completo y establecer una serie de criterios de calidad para finalmente incorporarlos o no a nuestro estudio. AC-A creó una lista de criterios de calidad metodológicos (ANEXO I) aceptada por los tres autores principales (DO, AC-A y ATP) y basada en investigaciones ya publicadas²⁰²⁹³⁰³¹³². Estos criterios se dividieron en dos partes: diseño del estudio, y contenido y modelos estadísticos y a su vez en 10 y 14 ítems respectivamente, un total de 24 criterios de calidad. Cada estudio fue evaluado según esta lista de criterios y puntuado con 0 o 1 según tuviese “alto” o “bajo” riesgo de sesgo, respectivamente. La puntuación final consistía en la suma total de los criterios con “bajo riesgo de sesgo” (pudiendo presentar una puntuación de 0 a 24). Los estudios incluidos se revisaron y los

detalles del estudio se recogieron en una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2010.

También se realizó un análisis de regresión múltiple entre la puntuación de calidad y las características de los artículos que no formaron parte del algoritmo de puntuación: año de publicación, tamaño de la muestra de las mujeres participantes, número de pruebas ecográficas realizadas, duración del estudio, tipo de hospitales participantes (docentes/no docentes), tipo de estudio según el número de centros participantes (multicéntrico/único) y número de ecografistas (único o múltiple). Los análisis estadísticos se realizaron utilizando Microsoft Excel 2010 e IBM SPSS Statistics versión 20.

3. PROYECTO 2 – Impacto clínico

Proyecto realizado en la Universidad de Zaragoza y Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa con la colaboración del Nuffield Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Oxford.

Una vez realizada la búsqueda sistemática y contando con todos los artículos de la literatura en relación a las tablas/valores de normalidad para el estudio Doppler fetal, se realiza un trabajo basado en los artículos más citados de la bibliografía.

Sólo se tuvieron en cuenta aquellos escritos cuyo objetivo era crear valores de referencia del estudio Doppler fetal y para ello utilizaban el índice de pulsatibilidad en la arteria umbilical, arteria cerebral media y/o índice cerebroplacentario. Se seleccionaron los diez artículos más referenciados para cada uno de los vasos mencionados anteriormente, encontrándose tan solo tres estudios que hiciesen referencia al ICP.

Además de ser diez un número categórico, se estimó este número de artículos ya que la diferencia entre éstos y el que ocuparía el número onceavo en el orden de máximos buscados era considerablemente menos citado. Estos artículos incluidos en este segundo proyecto quedan señalados con un asterisco en la tabla 5, donde también se recogen las características de los todos los artículos incluidos en el proyecto anterior.

De acuerdo con las guías clínicas⁷¹¹ se compararon los percentiles para el índice de pulsatibilidad ($p < 95$ en la arteria umbilical y $p > 5$ en la arteria cerebral media e ICP) que se utilizaban en estos artículos y se crearon unas gráficas donde se representaban dichos IP, que más tarde veremos en el apartado de resultados.

Simulación de una cohorte retrospectiva

Una vez conseguidas estas gráficas, se quisieron utilizar como referentes para ver como influían en la práctica clínica. Para ello se llevó a cabo una simulación en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza mediante un estudio de cohortes retrospectivo.

Se incluyeron 617 fetos pequeños para la edad gestacional (PEG) que se encontraban entre las semanas 25 y 40 de gestación y con un peso fetal estimado por debajo del percentil 10. Todos estos fetos fueron estudiados utilizando el valor más bajo y más alto del IP encontrado para la AU, ACM e ICP según los diferentes artículos anteriormente incluidos. La finalidad era determinar las diferencias que podían surgir en el manejo de estos PEG según el valor de referencia seleccionado, utilizando el mismo protocolo de actuación.

TABLA 5. Estudios incluidos en la revisión sistemática. (*)Artículos más referenciados, utilizados en el estudio del impacto clínico.

ESTUDIO	AÑO	PAIS	PERIODO DE ESTUDIO (MESES)		MUEJERES (N)	NÚMERO DE PRUEBAS	SEM.	DISEÑO DE ESTUDIO	VASOS	PARAMETROS DOPPLER	RECOPIACIÓN DE DATOS	PUNTAJACIÓN DE MÉTODOS	PUNTAJACIÓN DISEÑO	PUNTAJACIÓN TOTAL
Seffah et al	2016	Ghana	5	470	458	20-40	Transversal	ACM	IP, IR, S/D RATIO	Prospectivo	78,57	70	75	
Ayoola et al	2016	Nigeria	12	400	400	15-39	Transversal	AU	IP, IR, S/D RATIO	Prospectivo	64,28	50	58,33	
*Morales-Rosello et al	2014	España	NR	2323	2323	19-41	Transversal	ACM, ICP	IP	NR	50	30	41,66	
Ferdousi et al	2013	Bangladesh	12	60	60	NR	Transversal	AU	IP, IR	NR	14,28	30	20,83	
Bahlmann et al	2012	Alemania	NR	1926	1926	18-42	Transversal	AU	IP, IR	Prospectivo	57,14	40	50	
Sutantawiboon et al	2011	Tailandia	12	658	658	13-40	Transversal	AU	IP, IR, S/D RATIO	Prospectivo	35,71	40	37,50	
*Tarzarni et al	2009	Irán	40	978	978	20-40	Transversal	ACM	IP, IR, S/D RATIO	Prospectivo	64,28	60	62,50	
Tarzarni et al	2008	Irán	40	978	978	20-40	Transversal	ACM	IP, IR, S/D RATIO	Prospectivo	71,42	60	66,66	
*Parra-cordero et al	2007	UK	18	172	172	23-41	Transversal	AU, ACM	IP	Prospectivo	64,28	60	62,50	
*Ebbing et al	2007	Noruega	NR	161	566	19-41	Longitudinal	AU, ACM, ICP	IP	Prospectivo	64,28	60	62,50	
*M. Castro et al	2006	España/México	30	2081	2081	20-40	Transversal	AU	IP	Prospectivo	64,28	80	70,83	
*M. Castro et al	2006	España/México	31	727	727	20-40	Transversal	ACM	IP	Prospectivo	78,57	80	79,16	
Konje et al	2005	UK	NR	70	NR	24-38	Longitudinal	AU, ACM	IP, IR, S/D RATIO	Prospectivo	71,42	50	62,50	
*Acharya et al	2005	Noruega	NR	130	513	19-42	Longitudinal	AU	IP, IR, S/D RATIO	Prospectivo	64,28	40	54,16	
*Komwilaisak et al	2004	Tailandia	6	312	312	20-37	Transversal	ACM	IP	Prospectivo	50	80	62,50	
Ertan et al	2003	NR	NR	370	602	28-40	Transversal	AU, ACM	IP, IR, S/D RATIO	Prospectivo	21,42	40	29,16	

TABLA 5. Estudios incluidos en la revisión sistemática. (*)Artículos más referenciados, utilizados en el estudio del impacto clínico.

ESTUDIO	AÑO	PAIS	PERIODO DE ESTUDIO (MESES)	MUJERES (N)	NÚMERO DE PRUEBAS	SEM.	DISEÑO DE ESTUDIO	VASOS	PARAMETROS DOPPLER	RECOPILACIÓN DE DATOS	PUNTUACIÓN DE METODOS	PUNTUACIÓN DISEÑO	PUNTUACIÓN TOTAL
*Baschat et al	2003	Alemania	NR	306	306	20-40	Transversal	AU, ACM, ICP	IP	Prospectivo	57,14	40	50
*Bahlmann et al	2002	Alemania	NR	926	926	18-42	Transversal	ACM	IP, IR	Prospectivo	78,57	50	66,66
Meyberg et al	2000	Alemania	NR	70	600	28-40	Longitudinal	ACM	IR, S/D RATIO	Prospectivo	21,42	40	29,16
Romero Gutierrez et al	1999	México	NR	60	337	30-40	Longitudinal	AU	IP, IR	Prospectivo	42,85	60	50
Lakkhar et al	1999	India	12	71	NR	20-34	Longitudinal	AU	IP, IR, S/D RATIO	Prospectivo	28,57	40	33,33
Owen et al	1997	UK	NR	274	NR	26-41	Longitudinal	AU	IP, S/D RATIO	Prospectivo	42,85	50	45,83
Kurmanavicius et al	1997	Suiza	NR	1675	1675	24-42	Transversal	AU, ACM, ICP	IR	Prospectivo	71,42	40	58,33
*Manabe et al	1995	Japón	NR	13	195	15-40	Longitudinal	AU, ACM	IP	Prospectivo	57,14	40	50
Rizzo et al	1994	Italia	NR	153	153	18-42	Transversal	AU, ACM	IP	Retrospectivo	35,71	40	37,50
Dilmen et al	1994	Turquía	11	550	550	16-41	Transversal	AU	IP, IR, S/D RATIO	Prospectivo	42,85	40	41,66
Rodríguez Ballesteros et al	1993	México	12	123	335	20-40	Confuso	AU	S/D RATIO	Prospectivo	78,57	50	66,66
Duggan et al	1993	Nueva Zelanda	NR	19	NR	18-40	Longitudinal	AU	IR	Prospectivo	42,85	40	41,66
Bruner et al	1993	USA	10	122	122	16-43	Transversal	AU	S/D RATIO	Confuso	64,28	30	50
Kofinas et al	1992	USA	NR	154	154	16-42	Transversal	AU	IR, S/D RATIO	Prospectivo	64,28	30	50
Pattinson et al	1989	Sur África	NR	45	NR	20-38	Longitudinal	AU	IP, IR, S/D RATIO	Prospectivo	50	50	50
Pearce et al	1988	UK	NR	34	NR	16-40	Longitudinal	AU	IP, IR, S/D RATIO	Prospectivo	57,14	40	50
Gerson et al	1987	USA	NR	171	NR	20-40	Transversal	AU	S/D RATIO	Prospectivo	50	50	50

TABLA 5. Estudios incluidos en la revisión sistemática. (*)Artículos más referenciados, utilizados en el estudio del impacto clínico.

ESTUDIO	AÑO	PAIS	PERIODO DE ESTUDIO (MESES)	MUJERES (N)	NÚMERO DE PRUEBAS	SEM.	DISEÑO DE ESTUDIO	VASOS	PARAMETROS DOPPLER	RECOPIACIÓN DE DATOS	PUNTUACIÓN DE METODOS	PUNTUACIÓN DISEÑO	PUNTUACIÓN TOTAL
*Arduini et al	1990	Italia	NR	1556	1556	20-42	Transversal	AU, ACM	IP	Prospectivo	57,14	60	58,33
Arstrom et al	1989	Suecia	NR	22	NR	24-42	Longitudinal	AU, ACM	IP, IR, S/D RATIO	Prospectivo	57,14	40	50
*Fogarty et al	1990	Irlanda	NR	85	783	16-42	Longitudinal	AU	IP, IR, S/D RATIO	Prospectivo	57,14	50	54,16
Ferrazzi et al	1990	Italia	NR	482/150	NR	18-38	Transversal/ Longitudinal	AU, ACM	IP, S/D RATIO	Prospectivo	57,14	30	45,83
*Wladimiroff et al	1988	Países Bajos	NR	240	225	26-39	Transversal	AU	IP	Prospectivo	35,714	20	29,16

RESULTADOS

Los resultados de ambos proyectos vienen encadenados, ya que partiendo de los artículos encontrados en la revisión sistemática hemos podido primero, analizar la calidad de éstos en el proyecto 1 y después, analizar el impacto clínico que supone hoy en día el uso de estos artículos como referentes (proyecto 2).

Resultados revisión sistemática - análisis de calidad

La revisión sistemática supuso un total de 3168 citas, de las cuales 38 a priori, cumplían los objetivos del estudio y se podían incluir. El esquema que seguimos para la inclusión/exclusión de la literatura queda recogido en la figura 1. En esta misma figura, quedan plasmados los criterios de exclusión de aquellos artículos que no buscaban el mismo objetivo que nosotros como son: embarazo múltiple, primer trimestre de embarazo, embarazos en mujeres con alguna patología, otro tipo de estudio Doppler (otros vasos u otros propósitos), etc.

De esta forma, 38 estudios de 22 países diferentes fueron incluidos en el análisis final. Las principales características y sobretodo el diseño de estudio y, contenido y modelos estadísticos (criterios de calidad metodológicos) de cada artículo incluido se representan en el ANEXO I.

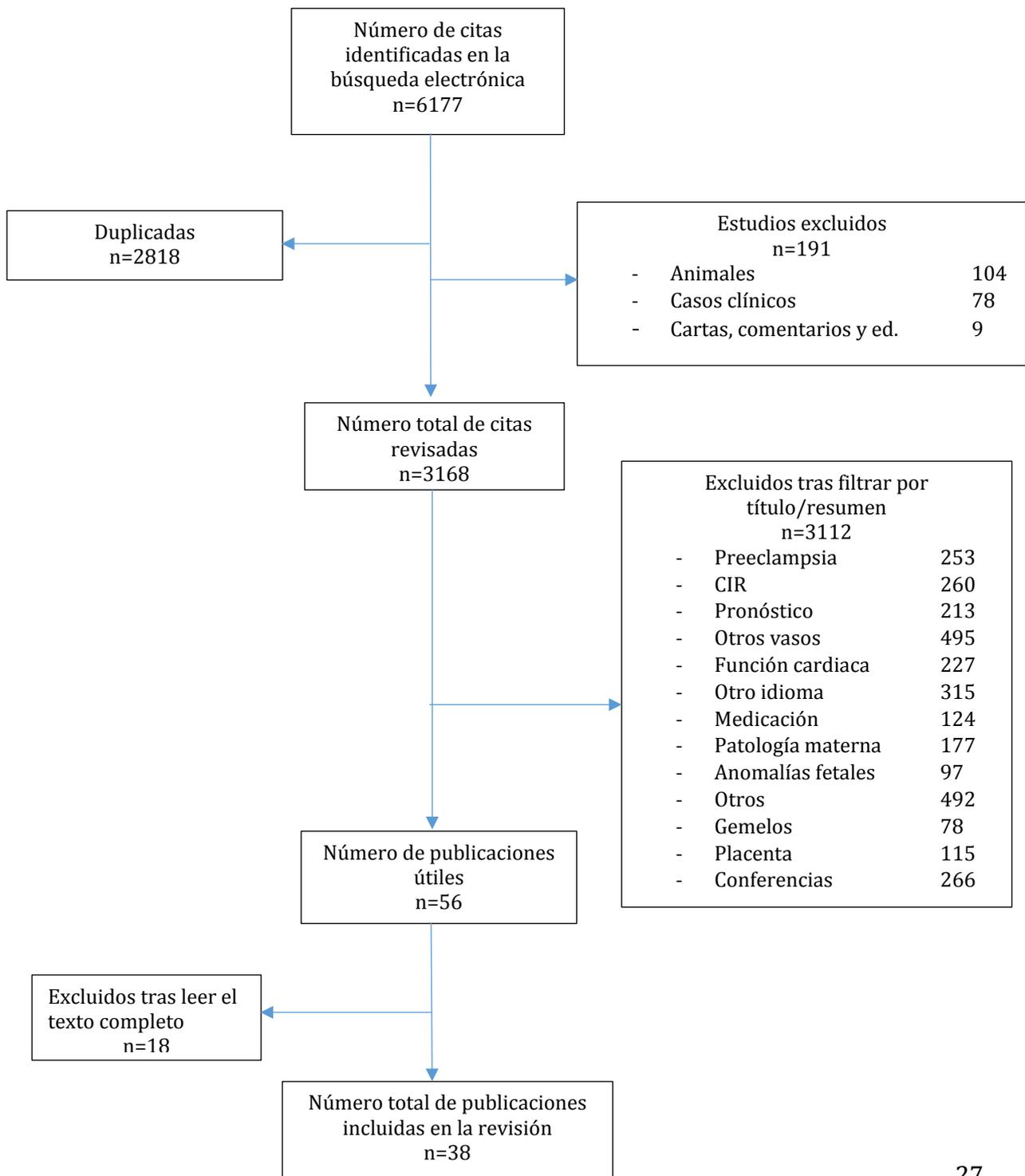
La puntuación media de calidad para los estudios incluidos fue del 51.4% (95%IC 47.1-55.8), mientras que la puntuación total para el diseño del estudio fue 47.4% de media (95%IC 42.6 - 52.1) y para el contenido y metodología estadística 54.3% (95%IC 48.8 - 59.7).

De los estudios incluidos, el primero fue publicado en 1987³³ y el último en 2016³⁴. La media de tamaño muestral de mujeres participantes fue 206 (mínimo, 13; máximo, 2323, rango intercuartilico, 605), pero la media de número de ecografías realizadas en estas mujeres fue 513 (mínimo, 60; máximo, 2323; rango intercuartilico, 742).

De estos artículos solo 11 proporcionan información de la arteria umbilical y la cerebral media (de ambas en el mismo artículo). En total, hablan de los valores

del Doppler para la arteria umbilical y la arteria cerebral media en 30 y 19 estudios respectivamente, mientras que solo 4 estudios hacen referencia a los valores del índice cerebroplacentario. El índice más mencionado es el de pulsatilidad nombrado en 24 estudios, seguido del índice de resistencia (IR) y el ratio sistólico/diastólico (S/D ratio) en 21 y 20 estudios respectivamente.

Figura 1. Esquema de la evaluación de la literatura.



En cuanto a la forma de obtención de datos: fue prospectiva en 34 estudios, pero sólo en 19 de éstos se realizó explícitamente con fines de investigación, solo un estudio fue retrospectivo y 3 estudios no se sabe o no queda claro (Figura 2A). Trece tenían un diseño longitudinal, 23 transversal y uno era mezcla transversal y longitudinal; el otro estudio que queda no informaba del tipo de diseño.

Embarazos de bajo riesgo se incluyeron en 22 estudios solamente (57.8%). Poco más de la mitad, veinte estudios (52%) utilizaban la edad gestacional considerándola como riesgo de sesgo bajo, ya fuese calculada por la longitud cráneo-caudal (CRL) o por la fecha de la última regla (FUR) adaptada por CRL. Claramente esta descrito en la bibliografía³⁵³⁶ que la mejor forma de determinarla es por ecografía y en su defecto por la fecha de la última regla ajustada por CRL, nuestro caso sólo 20 estudios refieren edad gestacional determinada de cualquiera de estas dos formas; lo que no es aceptable es fiarnos simplemente de la FUR.

El porcentaje de “bajo riesgo de sesgo” en cada uno de los dos grupos de criterios metodológicos de calidad para la AU, ACM e ICP se representan en las Figuras 2-4. El “alto riesgo de sesgo” era parecido para la AU, ACM e ICP y se observó sobre todo en los siguientes ítems: “estudios multicéntricos”, de los cuales solo tres estudios fueron llevados a cabo en más de un centro hospitalario (Figuras 2-4, ítem 1.10); “medidas de control de la calidad de la ecografía”, en las que solo dos estudios, centrados en la arteria umbilical, demostraron una evaluación para asegurar la calidad, además ningún estudio informó acerca del método de puntuación de las imágenes con el objetivo de garantizar la calidad de la ecografía (Figuras 2-4, ítem 2.7); “la experiencia de los ecografistas” donde solo tres y cuatro estudios del Doppler de la AU y ACM respectivamente especifican claramente la experiencia o la destreza de los ecografistas (Figuras 2-4, ítem 2.5); “mediciones a ciegas” solo en un artículo de la AU se asegura que los ecografistas registraron las medidas de forma ciega (Figuras 2-4; ítem 2.6); y “número de mediciones” que queda reflejado solo en tres estudios aparentemente (Figuras 2-4, ítem 2.9). Además, los estudios del ICP presentaron una falta de información sobre "Período de

reclutamiento" ya que ninguno de los estudios aportó información. (Figura 4, ítem 1.6).

Aunque algún criterio individual de la selección de participantes se usó en diferentes estudios, no había ningún estudio que sistemáticamente utilizara todos ellos (Figuras 2-4, ítem 1.8). Del mismo modo, el cálculo del tamaño muestral aparece solo en siete estudios (18,4%) (Figuras 2-4, ítem 1.5). Los resultados de estudios individuales quedaban reflejados en forma de tablas, ecuaciones o gráficas como demuestran las Figuras 2-4.

La forma más común de presentar las mediciones para cada semana de gestación fueron las tablas con la media y desviación estándar (DE), en 24 estudios. En 23 de los 38 estudios se muestra una ecuación con la media y la DE, sin embargo la representación gráfica de la media y las curvas con percentiles se muestra en dos tercios de las publicaciones.

Respecto al tipo de hospital, que los hospitales sean docentes (28) o no docentes (10) no tiene una significación clara sobre la puntuación total (52.2 vs 48.3; $p=0.4$).

De acuerdo con estos resultados, pero al contrario de los informes anteriores³³ similares, ni el año de publicación, ni el tamaño de la muestra de las mujeres participantes y las ecografías, la duración del estudio, el hospital docente o el número de sitios participantes o ecografistas fueron predictores significativos de la puntuación de calidad entre análisis de regresión univariante o múltiple.

Figura 2. Calidad metodológica de los estudios de la arteria umbilical incluidos en la revisión. (A) Diseño del estudio (porcentaje de bajo riesgo de sesgo). (B) Contenido y métodos estadísticos (porcentaje de bajo riesgo de sesgo).

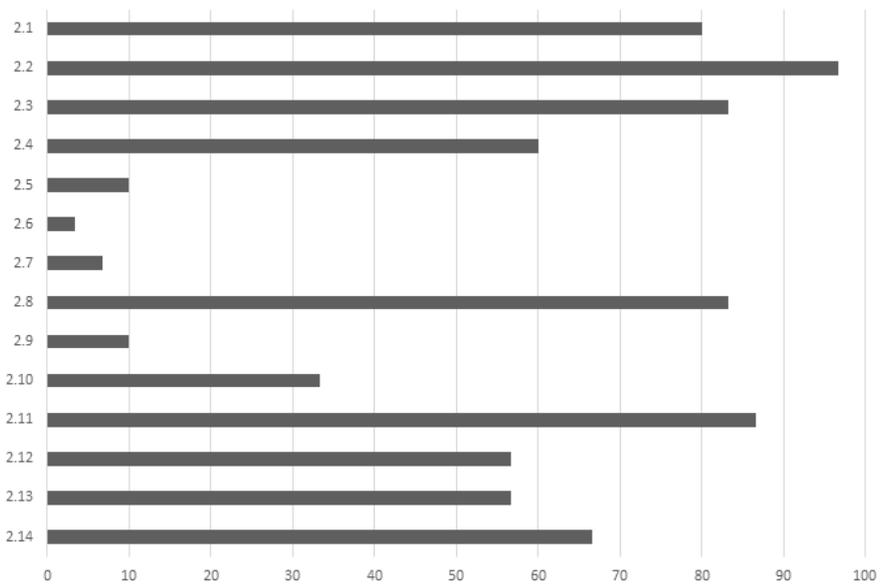
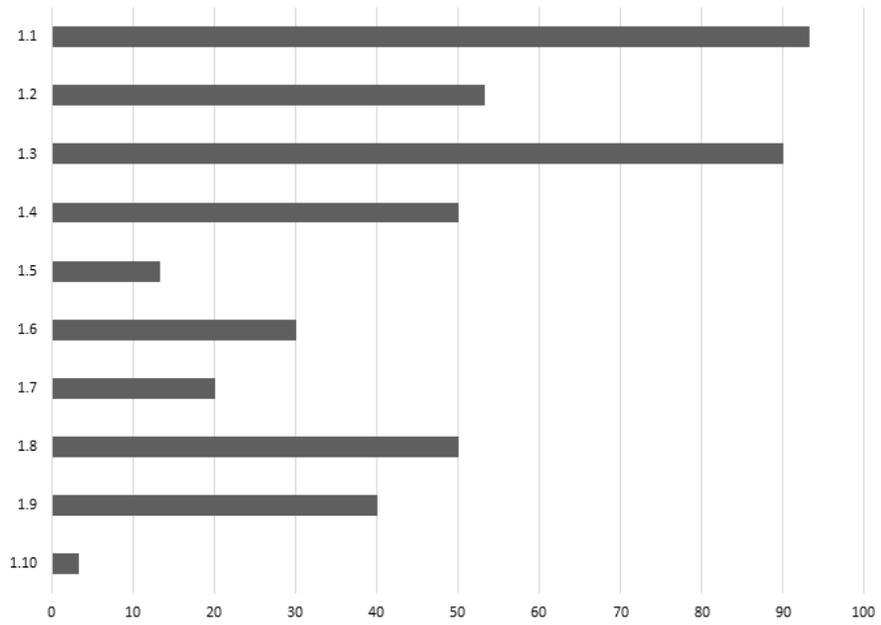


Figura 3. Calidad metodológica de los estudios de la arteria cerebral media incluidos en la revisión. (A) Diseño del estudio (porcentaje de bajo riesgo de sesgo). (B) Contenido y métodos estadísticos (porcentaje de bajo riesgo de sesgo).

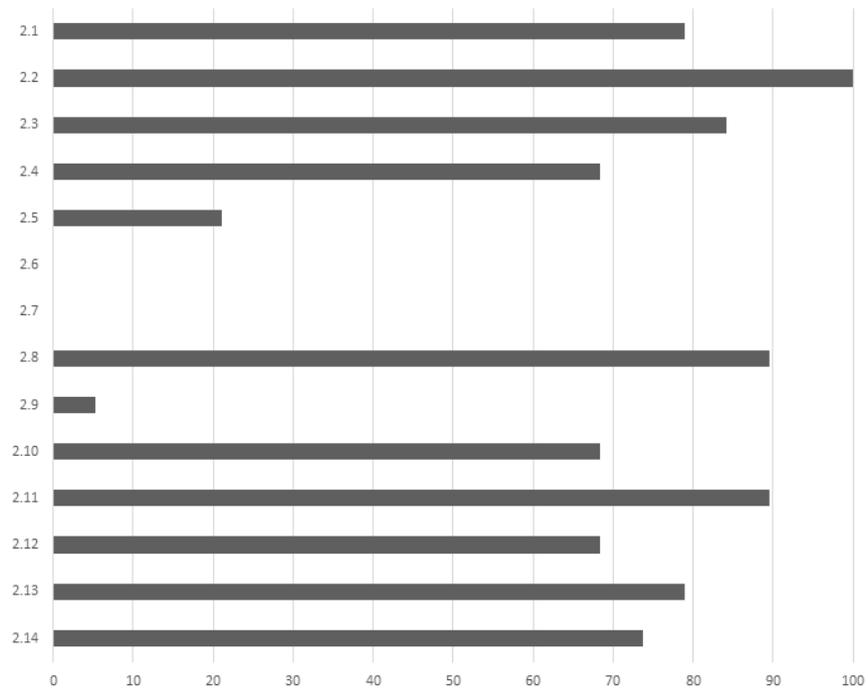
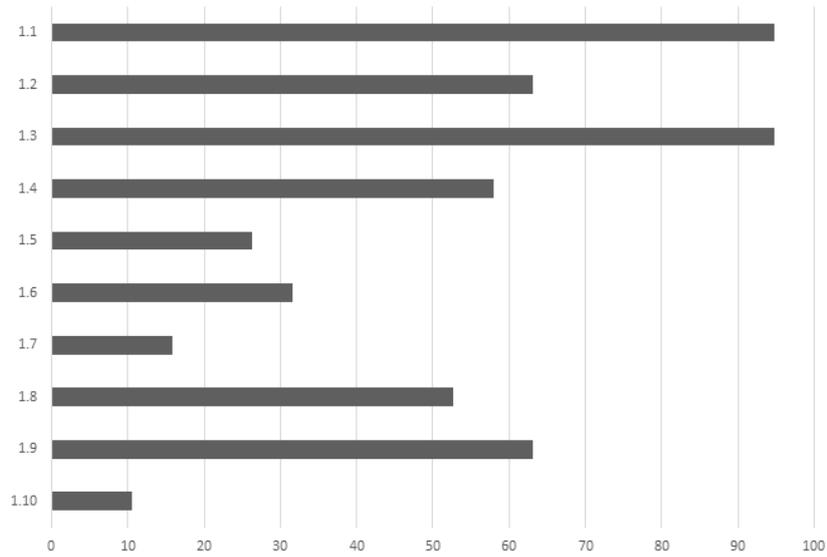
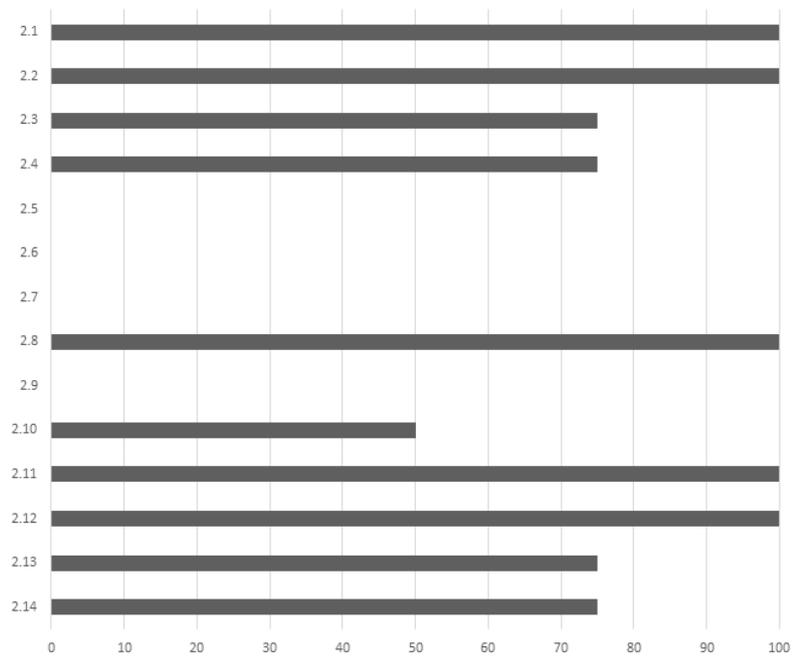
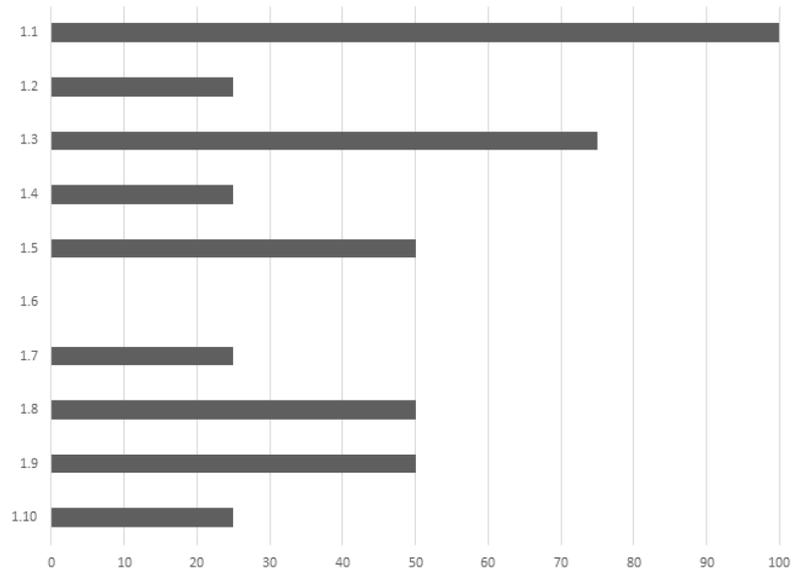


Figura 4. Calidad metodológica de los estudios del índice cerebro-placentario incluidos en la revisión. (A) Diseño del estudio (porcentaje de bajo riesgo de sesgo). (B) Contenido y métodos estadísticos (porcentaje de bajo riesgo de sesgo)



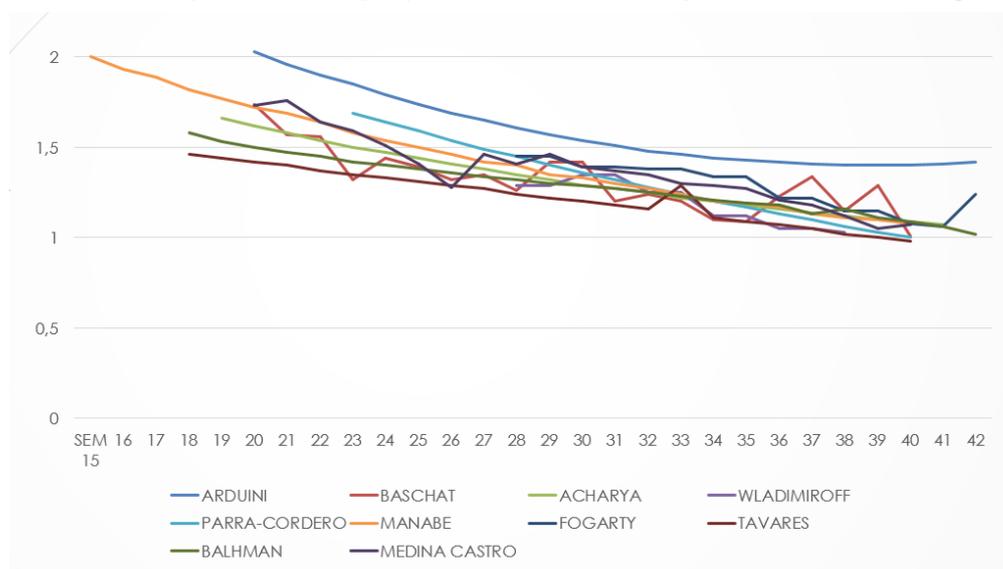
Resultados impacto clínico

Centrándonos en los diez artículos citados más veces; cada uno de éstos mostraba un IP para cada semana de gestación (desde la semana 15 hasta el final del embarazo) en cada uno de los vasos. Se agruparon los IP según el vaso al que hacían referencia y se dibujó una gráfica para cada vaso, así conseguimos tres gráficas (una para la AU, otra ACM y una tercera para el ICP). En cada gráfica se trazó una curva para cada estudio, que unía los diferentes índices de pulsatibilidad en las diferentes semanas de gestación.

Entre los diez trabajos más citados se encontró una gran heterogeneidad en cuanto al IP de los dos vasos más importantes (AU y ACM) involucrados en la redistribución hemodinámica del CIR, lo mismo ocurre con el ICP, esto es, la división entre el IP ACM e IP AU. Esta variabilidad se demuestra con las diferentes formas que toman cada una de las curvas representadas.

Analizando las gráficas según el vaso al que hacen referencia, en la figura 5 vemos los valores límite del índice de pulsatibilidad para el percentil 95 de la AU en cada semana de gestación. Se puede imaginar que más o menos siguen un trazado rectilíneo descendente con un pequeño repunte al final de la gestación, pero si nos fijamos en algunos estudios³⁷³⁸ esta representación es saltatoria formando una gráfica a picos.

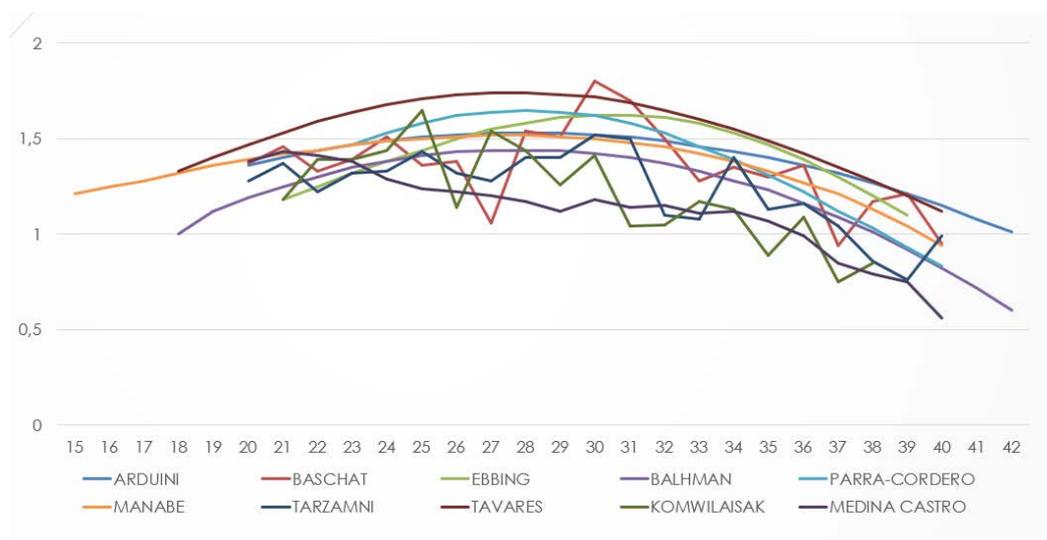
Figura 5. Índice de pulsatibilidad (p95) de la arteria umbilical para cada semana de gestación



Además mientras en la mayoría el IP varia de 1.75 descendiendo a lo largo de la gestación hasta 0,98 aproximadamente, uno de los estudios³⁹ siempre queda por encima, sin cruzarse en ningún punto con el resto de estudios y otro siempre supone el límite inferior⁴⁰.

Respecto a la arteria cerebral medial los valores de percentil 5 se muestran en la figura 6. En este caso la representación quiere simular una parábola de base muy ancha, con un IP entre 1 y 1.33 a la semana 18 para aumentar hasta 1.73 entre la semana 28 y 29 y posteriormente volver a descender entre 1.01 y 0.56 al final del embarazo. De nuevo vemos que no todas las curvas tienen la misma forma ni coinciden en valores y vuelven a aparecer dibujos con forma de montañas. Reafirmando la heterogeneidad que presentaban los diferentes valores estándar del Doppler fetal, en la ACM se considera “referente” desde un IP de 0.56 en la semana 40³⁸ hasta un IP de 1.12 en la misma semana 40⁴⁰, es decir los valores de referencia en ocasiones incluso se doblan.

Figura 6. Índice de pulsabilidad (p5) de la arteria cerebral media para cada semana de gestación



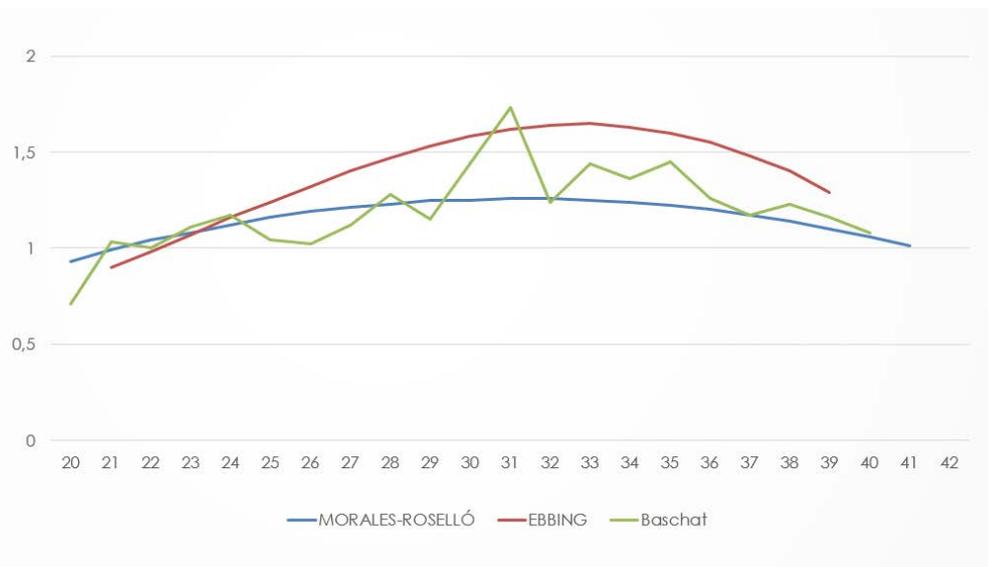
Finalmente, solo tres estudios se encontraron para el ICP y sus valores para el percentil 5 están representados en la figura 7.

Aquí ni siquiera se puede describir la forma de la curva ya que cada una sigue un patrón diferente. El que solo existan tres estudios que hablen de éste parámetro ya nos hace pensar que falta evidencia científica respecto al mismo

y si además cada uno tiene una forma diferente se vuelve a confirmar la necesidad de unificar y desarrollar unos valores de normalidad.

Una diferencia respecto a las gráficas anteriores son las semanas de gestación, empezando a fijarnos a partir de la semana 20 en el índice cerebroplacentario.

Figura 7. Índice de pulsatibilidad (p5) del índice cerebroplacentario para cada semana de gestación



Para verificar estos resultados en una población real y valorar como la elección de una tabla u otra modifica la práctica clínica en el manejo de los fetos con CIR, los resultados de nuestra cohorte de simulación en 617 fetos se muestran en la figura 8. Así pues, usando el valor más bajo y más alto de IP para cada vaso según la literatura, para la AU los valores considerados anormales oscilan entre el 18 y el 2% según el valor límite elegido y la diferencia es aún mayor (25-2%) si nos fijamos en un CIR tardío (de más de 37 semanas de gestación). En cuanto a la ACM varía entre 0.7 y 22% los valores patológicos encontrados en el total de ecografías y entre 1 y 13% en los CIR tardíos. Aplicando lo mismo en el ICP, la diferencia es de 4 a 26% en los valores patológicos dependiendo de los valores de referencia utilizados y de 2 a 23% en los CIR tardíos. Se muestra la semana 37 como referente ya que es la semana a partir de la cual se considera un recién nacido a término y el manejo a partir de este momento puede ser igual al resto de la población.

Figura 8. Simulación de una cohorte de 617 fetos pequeños para la edad gestacional

ARTERIA UMBILICAL	>95 (IP más bajo) (%)	>p95 (IP más alto) (%)
IPAU (n=617)	112(18,2%)	13(2,1%)
IPAU > 37s	24 (25,3%)	2(2,1%)
ARTERIA CEREBRAL MEDIA	<p5 (IP más bajo) (%)	<p5 (IP más alto) (%)
IPACM (n=585)	4 (0,7%)	132 (22,6%)
IPACM >37s (n=90)	1(1,1%)	13 (13,3%)
INDICE CEREBROPLACENT.	<p5 (IP más bajo) (%)	<p5 (IP más alto) (%)
ICP (n=577)	25 (4,3%)	153 (26,5%)
ICP >37s (n=90)	2 (2,2%)	21 (23,3%)

Como vemos hay grandes diferencias si nos fijamos en una línea u otra (en un autor u otro) por lo que si tomamos un feto según el estudio y autor al que nos acogamos realizaremos un manejo u otro. Existen diferencias significativas entre los diferentes autores, incluso valores que para algunos entran dentro de lo normal para otros son patológicos, esto supone una importante repercusión en el diagnóstico y manejo del CIR.

DISCUSIÓN

Tras evaluar la calidad de los artículos presentes en la literatura en relación a los valores de normalidad del estudio Doppler fetal y puntuar los diferentes artículos según los criterios de calidad metodológicos que anteriormente hemos comentado, obtenemos una puntuación media de 51,4%, una puntuación baja, que se aleja bastante del 100% que supondría que todos los artículos fuesen ideales. Si analizamos los estudios por separado según el vaso de estudio al que hacen referencia, los resultados obtenidos en los tres grupos no varían excesivamente: arteria umbilical (media 49.02 (mínimo, 20.83; máximo, 70.83), arteria cerebral media (media 55.02 (mínimo, 29.17; máximo, 79.17) e índice cerebro placentario (media 54.16 (mínimo, 41.67; máximo, 62.50), lo que demuestra una calidad similar (baja) de todos los artículos, independientemente del vaso que estudien.

También se ha demostrado la variabilidad que existe en los valores tomados como referentes y la repercusión (negativa) que ella supone en la práctica diaria.

Para llegar a este punto ha sido necesario crear una amplia lista de criterios de calidad basada en la evidencia anterior, muy completa y consensuada. Es una forma de analizar de forma objetiva estos estudios y poder conseguir unos resultados, que serán óptimos utilizando las publicaciones con menor riesgo de sesgo. Además de esto, la cantidad de artículos revisados y la participación de diferentes expertos es otro de los puntos fuertes de este proyecto.

Sin embargo, la calidad de los escritos es mejorable. Para comenzar el tamaño de la muestra no se ha considerado. Sí se han considerado estudios antiguos porque se siguen utilizando hoy en día como referentes y se ha demostrado que el año de publicación no influye en el resultado final.

Necesitaríamos partir de casos lo más ideales posibles, embarazos normales, en madres sanas y con fetos sin patologías. Hasta 16 artículos de los revisados, la muestra no se ha seleccionado o se han incluido embarazos de alto riesgo, argumentando que una muestra no seleccionada permite una mayor validez externa, en nuestro caso puesto que el objetivo final es crear unas tablas de normalidad nos interesan datos concretos que cumplan

determinados criterios y una vez conseguidos se puedan aplicar al resto de población.

Así mismo el hecho de que las pruebas ecográficas sean realizadas por diferentes profesionales también aumenta la validez externa de un estudio.

Un ítem que se ha tenido en cuenta y que resulta muy interesante a la hora de actuar, consiste en la datación correcta de la gestación; es fundamental conocer la edad gestacional exacta, pues de ella va a depender el manejo y finalización del embarazo. Por esto es muy importante que los estudios mencionasen el método de datación y la exactitud de ésta y como vemos en los resultados obtenidos no queda claro muchas veces, se utilizan diferentes métodos y no se le da la importancia que realmente tiene. La edad gestacional no solo es importante en este estudio sino que es imprescindible desde el momento que nos referimos a cualquier parámetro fetal.

Otro riesgo de sesgo supone la restricción por idioma, solo se han tenido en cuenta artículos en inglés o español. Se incluyen escritos en inglés por ser el idioma internacionalmente aceptado, y la inclusión de artículos españoles se justifica por ser el idioma natal de los autores. Pero puesto que lo principal es el método de realizar la ecografía Doppler más que los valores numéricos en sí, no debería suponer un sesgo importante.

No hay consenso sobre el tipo de estudio longitudinal vs transversal, parece lógico pensar que si estamos estudiando una entidad como el CIR, la palabra crecimiento hace referencia a un proceso evolutivo, cambiante a lo largo del tiempo y no estático por lo tanto pensaríamos mejor estudios longitudinales, pero tampoco se ha demostrado que esto deba ser así.

Concluyendo, remarcar que no se debería hablar de valores de normalidad, ya que implícitamente ello supone que aquellos valores que no se incluyan en éstos supongan anormalidad. Es más adecuado hablar de "valores de referencia"²⁸. Recordar que el objetivo en el tratamiento y manejo del CIR es conseguir un feto lo más maduro posible y lo más tarde posible y para ello es necesaria una curva de referencia universal con una estandarización de los valores de referencia para un manejo más homogéneo de esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ J. González-Merlo, J.M. Lailla Vicens, E. Fabre González y E. González Bosquet. *Obstetricia*. 6ª Ed. España: ELSEVIER MASSON; 2013
- ² Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016 Jul 14; 10:67-83.
- ³ Gómez-Roig MD, García-Algar O. Restricted intrauterine growth: a problem of definition or content? *AnPediatr (Barc)*. 2011; 75(3):157-60.
- ⁴ Getahun D, Ananth CV, Kinzler WL. Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:499-507.
- ⁵ Baschat A, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003 Feb; 21(2): p. 124-7.
- ⁶ Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, Oz U, Deren O, Copel J, Mari G. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Mar;180(3 Pt 1):750-6
- ⁷ Figueras F, Gratacos E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther*, 2014; 23.
- ⁸ Chauhan SP, Gupta LM, Hendrix NW, Berghella V. Intrauterine growth restriction: comparison of American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin with other national guidelines. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. April 2009, 409.e1-409.e6
- ⁹ Senat MV, Tsatsaris V. Prenatal management of isolated IUGR. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2013 Dec; 42(8):941-65.
- ¹⁰ Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD007529
- ¹¹ Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo C, Brezinka C, Derks J, et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; Oct;42(4):400-8.
- ¹² Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M; GRIT study group. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 Aug 7-13; 364(9433):513-20.
- ¹³ American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2013 May; 121(5):1122-33.
- ¹⁴ Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Apr; 204(4):288-300.
- ¹⁵ Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Small-for-Gestational-Age Fetus, Investigation and Management. RCOG Green-top Guideline No. 31, 2nd Edition (internet). 2014 (cited 2016 Dec 6th) Disponible en: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_31.pdf.
- ¹⁶ A. Kurjak, JM. Carrera. *Ecografía en medicina materno-fetal*. 1ª Ed. Barcelona (España): MASSON; 2001
- ¹⁷ Sirico A, Diemert A, Glosemeyer P, Hecher K. Prediction of adverse perinatal outcome by cerebroplacental ratio adjusted for estimated fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Mar 12.
- ¹⁸ Odibo AO, Riddick C, Pare E, Stamilio DM, Macones GA. Cerebroplacental Doppler ratio and adverse perinatal outcomes in intrauterine growth restriction: evaluating the impact of using gestational age-specific reference values. *J Ultrasound Med*. 2005 Sep; 24(9):1223-8.
- ¹⁹ Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez- Andrade E, et al. ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 233–239.
- ²⁰ GR DV. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *American Journal Obstetric and Gynecology*. 2015 July; 213(1): 5-15.
- ²¹ Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Aug; 32(2):160-7.
- ²² Baschat AA, Galan HL, Bhide A, Berg C, Kush ML, Oepkes D, et al. Doppler and biophysical assessment in growth restricted fetuses: distribution of test results. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 Jan; 27(1):41-7.

-
- ²³ Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripherals and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;(19):140-146.
- ²⁴ Stirnemann J, Villar J, Salomon LJ, Ohuma E, Ruyan P, Altman DG, et al. International Estimated Fetal Weight Standards of the INTERGROWTH-21st Project. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Nov 2.
- ²⁵ Ioannou C, Sarris I, Salomon LJ, Papageorgiou AT. A review of fetal volumetry: the need for standardization and definitions in measurement methodology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Dec; 38(6):613-9.
- ²⁶ Morris RK, Say R, Robson SC, Kleijnen J, Khan KS. Systematic review and meta-analysis of middle cerebral artery Doppler to predict perinatal wellbeing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Dec; 165(2):141-55.
- ²⁷ Devore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Jul; 213(1):5-15.
- ²⁸ Royston P, Wright EM. How to construct 'normal ranges' for fetal variables. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Jan; 11(1):30-8.
- ²⁹ Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group. *J Am Med Assoc* 2000; 283: 2008–12.
- ³⁰ Ioannou C, Talbot K, Ohuma E, Sarris I, Villar J, Conde- Agudelo A, et al. Systematic review of methodology used in ultrasound studies aimed at creating charts of fetal size. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2012 Nov; 119(12): p. 1425-39.
- ³¹ Napolitano R, Dhama J, Ohuma EO, Ioannou C, Conde-Agudelo A, Kennedy SH, et al. Pregnancy dating by fetal crown-rump length: a systematic review of charts. *BJOG.* 2014 Apr; 121(5):556-65.
- ³² Ohadike CO, Cheikh-Ismaïl L, Ohuma EO, Giuliani F, Bishop D, Kac G, et al. Systematic Review of the Methodological Quality of Studies Aimed at Creating Gestational Weight Gain Charts. *Adv Nutr.* 2016 Mar 15; 7(2):313-22.
- ³³ Wladimiroff J, Noordam M, van der Wijngaard J, Hop W. Fetal internal carotid and umbilical artery blood flow velocity waveforms as a measure of fetal well-being in intrauterine growth retardation. *Pediatr Res.* 1988 Nov; 24(5): 609-12.
- ³⁴ Seffah J, Swarray-Deen A. Fetal middle cerebral artery Doppler indices and clinical application at Korle Bu Teaching Hospital, Accra, Ghana. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2016 August; 134(2): 135-139.
- ³⁵ Gardosi J. Dating of pregnancy: time to forget the last menstrual period. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9:367–8.
- ³⁶ Mongelli M, Wilcox M, Gardosi J. Estimating the date of confinement: ultrasonographic biometry versus certain menstrual dates. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:278–81.
- ³⁷ Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Feb; 21(2):124-7.
- ³⁸ Medina Castro N, Figueroa Diesel H, Guzmán Huerta M, Hernández Andrade E. Normal reference values of the pulsatility index from the uterine and umbilical arteries during pregnancy. *Ginecol Obstet Mex.* 2006 Oct; 74(10):509-15.
- ³⁹ Arduini D, Rizzo G. Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med.* 1990;18(3):165-72.
- ⁴⁰ Tavares NM, Ferreira SG, Bennini JR, Marussi EF, Barini R, Peralta CF. Longitudinal reference intervals of maternal-fetal Doppler parameters. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2013 Jan; 35(1):33-8.

ANEXO I. Criterios de calidad metodológicos.

Campo	Riesgo de sesgo bajo	Riesgo de sesgo alto
1.- DISEÑO DEL ESTUDIO		
1.1 Diseño	Claramente descrito como transversal o longitudinal	No referido Mezcla de datos transversales y longitudinales
1.2 Población	Mujeres pertenecientes a población de bajo riesgo de complicaciones del embarazo	Mujeres no seleccionadas de la población; o seleccionadas: con alto riesgo de complicaciones del embarazo; o no especificado.
1.3 Datos recogidos de forma prospectiva	Estudios prospectivos y datos recogidos específicamente con el fin de construir tablas de Doppler fetal.	Estudio retrospectivo, o datos no recogidos específicamente con el fin de construir tablas de Doppler fetal, o no aclarado (ej. Datos recogidos para uso rutinario)
1.4 Prueba específica	Prueba específica para buscar lo que interesa	Prueba de rutina en el seguimiento del embarazo
1.5 Tamaño de la muestra	Tamaño de muestra determinada o calculada a priori y justificación	Falta de tamaño muestral determinado o calculado a priori y/o justificación
1.6 Periodo de reclutamiento	En meses	No referido
1.7 Inclusión consecutiva	Pacientes consecutivamente incluidos	No pacientes consecutivamente incluidos
1.8 Criterios de inclusión/exclusión	<p>El estudio deja claro que las mujeres con riesgo alto de complicaciones en el embarazo no son incluidas, y las mujeres con pronóstico anómalo son excluidas, por ejemplo se esfuerzan por incluir el mejor pronóstico posible como "normal"</p> <p>Como mínimo, el estudio de la población debe excluir:</p> <ul style="list-style-type: none"> - embarazos múltiples - fetos con anomalías congénitas estructurales o cromosómicas - fetos fallecidos/mortinatos - mujeres con patologías que pueden afectar al crecimiento fetal o al Doppler (debe especificar al menos la exclusión de mujeres con hipertensión preexistente, diabetes mellitus, insuficiencia renal o tabaco) - complicaciones del embarazo (preeclampsia, PEG/CIR, prematuridad, diabetes mellitus,) - parto antes de la semana 37 	<p>El estudio de la población incluye tanto embarazos de bajo riesgo como de riesgo alto, o mujeres con pronóstico anómalo no son excluidas.</p> <p>Poblaciones a estudio que no excluyen fetos o mujeres con las características antes descritas.</p> <p>Exclusiones que van a suponer un efecto directo sobre el Doppler, como encontrar fetos que van a ser pequeños para la edad gestacional.</p>
1.9 Evaluación de la edad gestacional	Descrito claramente la fecha de la última regla (FUR) y una ecografía antes de la semana 14 que demuestre una longitud céfalo-caudal (CRL) relacionada con la FUR	No descrito claramente Valoración del embarazo pasadas las 14 semanas o la valoración de la edad gestacional no incluye una verificación ecográfica.
1.10 Estudios multicéntricos	Estudio realizado con la colaboración de más de un centro	Solo un hospital.

2.- CONTENIDO Y MODELOS ESTADÍSTICOS	Riesgo de sesgo bajo	Riesgo de sesgo alto
2.1 Pronóstico perinatal	Recogido prospectivamente y referido	No referido
2.2 Rango de edad gestacional	Referido	No referido
2.3 Ecógrafo utilizado y tipo de transductor	Especificado claramente	No especificado claramente
2.4 Ecografistas citados	Número de ecografistas referido	No especificado claramente
2.5 Experiencia del ecografista	Ecografista experto o específicamente entrenado claramente referido	No especificado claramente
2.6 Mediciones ciegas	Realizado de forma ciega	No especificado claramente
2.7 Contiene medidas de control de calidad	Debería incluir lo siguiente: - evaluación de la variabilidad intraobservador - evaluación de la variabilidad interobservador - revisión de imagen - puntuación de la imagen - almacenamiento de imágenes	No contiene medidas de control de calidad
2.8 Protocolo	El estudio describe de forma suficiente y sin ambigüedad los detalles de las técnicas de medida utilizadas para los parámetros del Doppler fetal.	El estudio no describe de forma suficiente o sin ambigüedad los detalles de la técnica de medida utilizados para los parámetros del doppler fetal
2.9 Número de mediciones tomadas para cada variable del Doppler.	Al menos tres medidas por feto y por prueba	Una sola medida o no especificada
2.10 Ángulo de corrección	Claramente especificado	No especificado claramente
2.11 Métodos estadísticos	Claramente descritos e identificados	No descritos claramente o identificados
2.12 Representa la media y DE para cada medida y el tamaño de muestra para cada semana de gestación	Presente en una tabla o claramente descrito	No presente en una tabla o no claramente descrito
2.13 Ecuaciones de regresión para la media (y DE si es relevante) para cada medida	Referido	No referido
2.14 Diagrama de dispersión	El estudio incluye tablas Doppler con la media y DE o percentiles, al menos 5, 50 y 95 percentil	No incluidas tablas Doppler

ANEXO II. Referencias bibliográficas de los artículos incluidos en la revisión sistemática.

- 1- Seffah JD, Swarray-Deen A. Fetal middle cerebral artery Doppler indices and clinical application at Korle Bu Teaching Hospital, Accra, Ghana. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016 Aug;134(2):135-9
- 2- Ayoola OO, Bulus P, Loto OM, Idowu BM. Normogram of umbilical artery Doppler indices in singleton pregnancies in south-western Nigerian women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016 Dec;42(12):1694-1698
- 3- Morales-Roselló J, Khalil A, Morlando M, Hervás-Marín D, Perales-Marín A. Doppler reference values of the fetal vertebral and middle cerebral arteries, at 19-41 weeks gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Feb;28(3):338-43
- 4- Ferdousi MA, Sharif MM, Mohiuddin AS, Shegufta F. Normal value of pulsatility index of umbilical artery in second and third trimester of pregnancy. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 2013 Apr;39(1):42-4
- 5- Bahlmann F, Fittschen M, Reinhard I, Wellek S, Puhl A. Blood flow velocity waveforms of the umbilical artery in a normal population: reference values from 18 weeks to 42 weeks of gestation. *Ultraschall Med.* 2012 Dec;33(7):E80-7
- 6- Sutantawiboon A, Chawanpaiboon S. Doppler study of umbilical artery in Thai fetus. *J Med Assoc Thai.* 2011 Nov;94(11):1283-7
- 7- Tarzamni MK, Nezami N, Gatreh-Samani F, Vahedinia S, Tarzamni M. Doppler waveform indices of fetal middle cerebral artery in normal 20 to 40 weeks pregnancies. *Arch Iran Med.* 2009 Jan;12(1):29-34
- 8- Tarzamni MK, Nezami N, Sobhani N, Eshraghi N, Tarzamni M, Talebi Nomograms of Iranian fetal middle cerebral artery Doppler waveforms and uniformity of their pattern with other populations' nomograms. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2008 Nov 12;8:50.
- 9- Parra-Cordero M, Lees C, Missfelder-Lobos H, Seed P, Harris CFetal arterial and venous Doppler pulsatility index and time averaged velocity ranges. *Prenat Diagn.* 2007 Dec;27(13):1251-7
- 10- Ebbing C, Rasmussen S, Kiserud T. Middle cerebral artery blood flow velocities and pulsatility index and the cerebroplacental pulsatility ratio: longitudinal reference ranges and terms for serial measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Sep;30(3):287-96
- 11- Medina Castro N, Figueroa Diesel H, Guzmán Huerta M, Hernández Andrade E. [Normal reference values of the pulsatility index from the uterine and umbilical arteries during pregnancy] *Ginecol Obstet Mex.* 2006 Oct;74(10):509-15.
- 12- Medina Castro N, Figueroa Diesel H, Hernández Andrade E [Normal reference values of the pulsatility index and peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery during normal pregnancy]. *Ginecol Obstet Mex.* 2006 Jul;74(7):376-82.
- 13- Konje JC, Abrams KR, Taylor DJ. Normative values of Doppler velocimetry of five major fetal arteries as determined by color power angiography. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005 Mar;84(3):230-7.
- 14- Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen GK, Maltau JM, Kiserud T Reference ranges for serial measurements of umbilical artery Doppler indices in the second half of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Mar;192(3):937-44
- 15- Komwilaisak R, Saksiriwuttho P, Ratanasiri T, Kleebkaow P, Seejorn K. Pulsatility index of the middle cerebral artery in normal fetuses. *J Med Assoc Thai.* 2004 Oct;87 Suppl 3:S34-7.
- 16- Ertan AK, Hendrik HJ, Tanriverdi HA, Bechtold M, Schmidt W. Fetomaternal Doppler sonography nomograms. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2003;30(4):211-6.
- 17- Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Feb;21(2):124-7.
- 18- Bahlmann F, Reinhard I, Krummenauer F, Neubert S, Macchiella D, Wellek S. Blood flow

- velocity waveforms of the fetal middle cerebral artery in a normal population: reference values from 18 weeks to 42 weeks of gestation. *J Perinat Med.* 2002;30(6):490-501
- 19- Meyberg R, Ertan AK, Tossounidis I, Friedrich M, Schmidt W. Reference ranges and standard percentile-curves for the Doppler indices RI and S/D ratio of the fetal middle cerebral artery. Color Doppler measurements in a perinatal centre. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2000;27(2):106-8.
 - 20- Romero Gutiérrez G, Ponce de León AL, Ramos Palma S [Doppler flowmetric fetal indices in low-risk pregnancies]. *Ginecol Obstet Mex.* 1999 Oct;67:484-90.
 - 21- Lahkar BN, Ahamed SA. Doppler velocimetry of uterine and umbilical arteries during pregnancy. *Indian J Radiol Imaging* 1999;9:119-125
 - 22- Owen P, Ogston S. Standards for the quantification of serial changes in Doppler resistance indices from the umbilical arteries *Early Hum Dev.* 1997 Jul 24;49(1):39-47
 - 23- Kurmanavicius J¹, Florio I, Wisser J, Hebisch G, Zimmermann R, Müller R, Huch R, Huch A. Reference resistance indices of the umbilical, fetal middle cerebral and uterine arteries at 24-42 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997 Aug;10(2):112-20.
 - 24- Manabe A, Hata T, Kitao M. Longitudinal Doppler ultrasonographic assessment of alterations in regional vascular resistance of arteries in normal and growth-retarded fetuses. *Gynecol Obstet Invest.* 1995;39(3):171-9.
 - 25- Rizzo G, Pietropolli A, Capponi A, Cacciatore C, Arduini D, Romanini C. Evaluation of pulsatility index nomograms based on fetal biometry in small for gestational age fetuses. *J Ultrasound Med.* 1994 Apr;13(4):267-74.
 - 26- Dilmen G, Aytaç S, Toppare MF, Oztürk M, Gökşin E. Umbilical artery blood flow characteristics in normal pregnancies. *Gynecol Obstet Invest.* 1994;38(2):96-9.
 - 27- Rodríguez Ballesteros R, López Sanchez ME, Chapa Fernandez JG, Galván Gonzalez JL, Olivares Morales AS. [Normal distribution curve for umbilical arterial flow velocimetry (S/D relation) measured by Doppler ultrasonography]. *Ginecol Obstet Mex.* 1993 Jun;61:171-5.
 - 28- Duggan P, McCowan L. Normal ranges for Doppler flow velocity waveforms from maternal uterine and fetal umbilical arteries. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1993 May;33(2):139-41.
 - 29- Bruner JP, Gabbe SG, Levy DW, Arger PH. Doppler ultrasonography of the umbilical cord in normal pregnancy. *South Med J.* 1993 Jan;86(1):52-5
 - 30- Kofinas AD, Espeland MA, Penry M, Swain M, Hatjis CG. Uteroplacental Doppler flow velocity waveform indices in normal pregnancy: a statistical exercise and the development of appropriate reference values. *Am J Perinatol.* 1992 Mar;9(2):94-101.
 - 31- Pattinson RC, Theron GB, Thompson ML, Lai Tung M. Doppler ultrasonography of the fetoplacental circulation--normal reference values. *S Afr Med J.* 1989 Dec 2;76(11):623-5.
 - 32- Pearce JM, Campbell S, Cohen-Overbeek T, Hackett G, Hernandez J, Royston JP. Reference ranges and sources of variation for indices of pulsed Doppler flow velocity waveforms from the uteroplacental and fetal circulation *Br J Obstet Gynaecol.* 1988 Mar;95(3):248-56.
 - 33- Gerson AG, Wallace DM, Stiller RJ, Paul D, Weiner S, Bolognese RJ. Doppler evaluation of umbilical venous and arterial blood flow in the second and third trimesters of normal pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1987 Oct;70(4):622-6.
 - 34- Arduini D, Rizzo G. Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med.* 1990;18(3):165-72
 - 35- Arström K, Eliasson A, Hareide JH, Marsal K Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancies. A longitudinal study *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1989;68(2):171-8.
 - 36- Fogarty P, Beattie B, Harper A, Dornan J. Continuous wave Doppler flow velocity waveforms from the umbilical artery in normal pregnancy. *J Perinat Med.* 1990;18(1):51-7.

- 37- Ferrazzi E, Gementi P, Bellotti M, Rodolfi M, Della Peruta S, Barbera A, Pardi G Doppler velocimetry: critical analysis of umbilical, cerebral and aortic reference values. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991 Feb 25;38(3):189-96.
- 38- Wladimiroff JW¹, Noordam MJ, van den Wijngaard JA, Hop WC.
Fetal internal carotid and umbilical artery blood flow velocity waveforms as a measure of fetal well-being in intrauterine growth retardation. *Pediatr Res.* 1988 Nov;24(5):609-12.