TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en medicina

Resultados de la aplicación clínica del Doppler obstétrico en las gestantes de bajo riesgo. Estudio del ductus venoso, arterias uterinas e índice cerebro placentario.

Results of clinical application of obstetric doppler in low risk pregnancy. Study of ductus venosus, uterine artery and cerebroplacental ratio.

Autora:

Sonia Arnal García

Director:

Diego Lerma Puertas

Junio de 2018

ÍNDICE

Resumen / *Abstract* 3

Palabras clave / *Key words* 5

Introducción 6

Justificación 9

Material y métodos 10

Resultados 12

Discusión 28

Conclusiones 30

Anexos 31

Bibliografía 32

RESUMEN / ABSTRACT

OBJETIVO: Evaluar la utilidad clínica del Doppler obstétrico en gestantes de **bajo** riesgo.
DISEÑO: Este trabajo se divide en:
- Una revisión bibliográfica: se comentan 4 metaanálisis, 2 revisiones sistemáticas de Cochrane y 19 estudios.
- Un análisis estadístico de una cohorte de 5072 pacientes del área del HCU Lozano Blesa.

Hemos analizado sus resultados Doppler durante el cribado prenatal (**ductus venoso y arterias uterinas en el primer trimestre e ICP en el tercer trimestre**) y los resultados perinatales (**pH, peso, percentil, edad gestacional al parto y Apgar**) mediante los test ANOVA, T de Sudent y Kruskal-Wallis.
Además hemos realizado un estudio descriptivo de varios subgrupos de la cohorte.
RESULTADOS: En la bibliografía disponible los resultados son de baja calidad y contradictorios. Recomendamos interpretarlos con precaución y tener en cuenta que pueden cambiar a corto plazo. Llama la atención la disparidad en los valores de normalidad de los índices de pulsatilidad según las distintas publicaciones y centros.
En el estudio estadístico de las gestantes del HCU se concluye que el ductus venoso evaluado en el primer trimestre no se relaciona con los resultados perinatales estudiados. Los resultados de las arterias uterinas en el primer trimestre y del ICP en el tercer trimestre si se relacionan con el peso, percentil y edad gestacional al parto.
pH y Apgar son independientes de los valores Doppler estudiados.
Los resultados Doppler no son predictores de ingreso en UCI o muerte perinatal.
No hay evidencias de que realizar ecografías Doppler extra sea beneficioso ni de que los valores Doppler se influyan por características epidemiológicas.
CONCLUSIONES: Se necesitan estudios de mayor calidad.
El estudio del ductus venoso no se asocia estadísticamente a los resultados perinatales.
Si se asocia el estudio de las uterinas en el primer trimestre e ICP en el tercero con peso, percentil y edad gestacional al parto.
Apgar y pH no se asocian estadísticamente a los resultados Doppler.
No hay asociación entre los resultados Doppler y el ingreso en UCI o muerte perinatal.
No hay evidencia de que realizar ecografías extra sea beneficioso.
No hay diferencias en los resultados Doppler según las características epidemiológicas de las pacientes.

***OBJETIVES**: To evaluate the clinical utility of Doppler ultrasound in normal pregnancy*
***METHODS**: This work is divided into:*
- A literatura review: we comment 4 meta-analyzes, 2 Cochrane systematic reviews and 19 studies.
- A statistical analysis of a cohort of 5072 patients from the Lozano Blesa hospital area.
We analyzed their Doppler results in prenatal screening (ductus venosus and uterine arteries in the first-trimester and CPR in the third-trimester) and perinatal results (pH, weight, percentile, gestational age at delivery and Apgar) using the ANOVA, T student. and Kruskal-Wallis tests.
We also describe several subgroups of the cohort.
***RESULTS:** In the available literature the results are low quality and contradictory. We recommend interpreting them with caution. It can change in the short term.*
The disparity in the in the normal pulsatility indexes references according to the different publications and centers is important
In the statistical study of the pregnant women of the HCU it is concluded that the ductus venosus evaluated in the first trimester is not related to the perinatal results studied. The results of the uterine arteries in the first-trimester and the CPR in the third-trimester are related to the weight, percentile and gestational age at delivery.
pH and Apgar are independent of the Doppler values studied.
Doppler results are not predictors of admission to the neonatal care unit or perinatal death.
There is no evidence that extra-Doppler are benefit. There is no evidence that epidemiological characteristics influence in Doppler results.
***CONCLUSIONS:** Higher quality studies are needed.*
The study of venous ductus is not statistically associated with perinatal results.
If the study of the uterinas in the first trimester and PCI in the third one is associated with weight, percentile and gestational age at birth.
Apgar and pH are not statistically associated with Doppler results.
There is no association between Doppler results and admission to the ICU or perinatal death.
There is no evidence that performing extra ultrasounds is beneficial.
There are no differences in the Doppler results according to the epidemiological characteristics of the patients.

PALABRAS CLAVE / KEY WORDS

Ductus venoso, arteria uterina, índice cerebroplacentario, bajo riesgo, bienestar fetal.

Ductus venosus, uterine artery, cerebroplacental ratio, low risk pregnancy, fetal well-being.

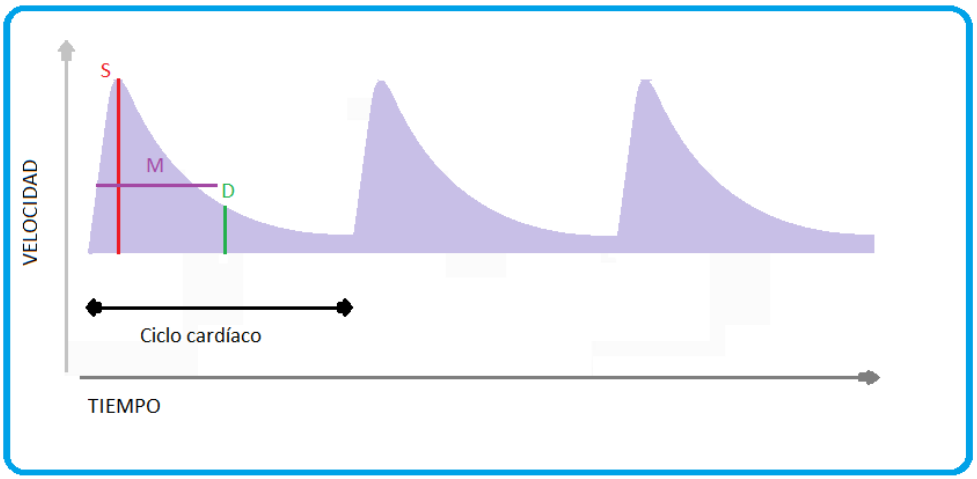
INTRODUCCIÓN

Aspectos básicos del Doppler obstétrico.

Se trata de un tipo de evaluación ultrasonográfica utilizada para valorar el flujo de sangre en los vasos fetales y maternos.

Se basa en el efecto Doppler (cambio de frecuencia de una onda con respecto al observador), que nos permite codificar dirección y velocidad del flujo sanguíneo.

Existen varios tipos (Doppler color, color power/energy Doppler,…). En el que nos centramos es en el Doppler espectral que plasma la onda de velocidad de flujo (OVF) y sus índices:



A. Onda de pulso arterial

ÍNDICE DE PULSATILIDAD = VELOCIDAD SISTÓLICA MÁXIMA- VELOCIDAD DIASTÓLICA MÍNIMA / VELOCIDAD MEDIA DURANTE EL CICLO COMPLETO

ÍNDICE DE RESISTENCIA = VELOCIDAD SISTÓLICA MÁXIMA- VELOCIDAD DIASTÓLICA MÍNIMA / VELOCIDAD SISTÓLICA MÁXIMA

ÍNDICE SÍSTOLE / DIÁSTOLE = VELOCIDAD SISTÓLICA MÁXIMA/VELOCIDAD DIASTÓLICA MÍNIMA

B. Índices

Imagen 1. Onda de pulso arterial e índices de onda de flujo. Elaboración propia

En la práctica clínica el único que se usa en obstetricia es el índice de pulsatilidad (IP) o índice de Gosling que relaciona el funcionamiento cardíaco y la resistencia periférica.

Hay diferentes tipos de onda: arterial, venosa y de venas precordiales –por ejemplo el ductus venoso-, que a pesar de ser vasos venosos, por su cercanía al corazón se afectan por el ciclo cardiaco.

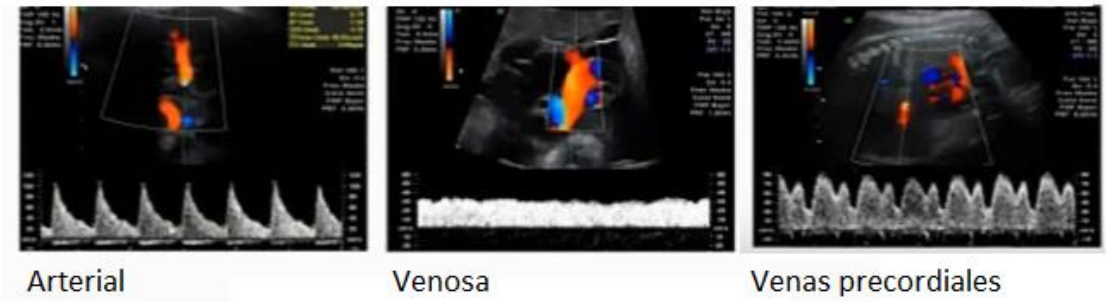


Imagen 2. Modificado de Hosptial Clinic Barcelona

Los datos que se obtienen del flujo sanguíneo en un vaso corresponden a lo que ocurre en su extremo distal. Los intervalos de normalidad son diferentes según el vaso y la edad gestacional por las modificaciones fisiológicas de los vasos durante el embarazo.

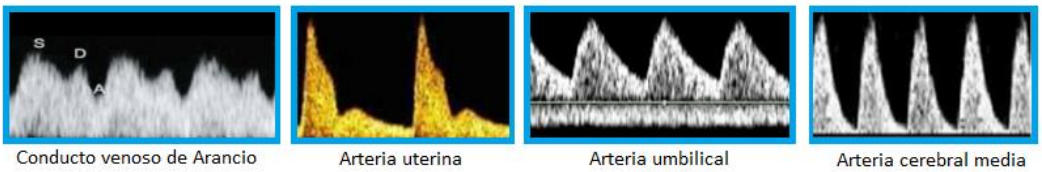


Imagen 3. Morfología de las ondas de pulso de los principales vasos, elaboración propia.

Las recomendaciones técnicas para el manejo clínico son, a grandes rasgos: la angulación entre el transductor y el vaso a estudiar debe ser menor de 30º, se debe ajustar PRF (pulse repetition frequency), línea de base, ganancia, barrido, filtro… Lo ideal es tener tres ondas iguales para la valoración.

Cribado prenatal en el HCU Lozano Blesa.

En el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza se establece el siguiente protocolo de seguimiento para las gestantes de bajo riesgo

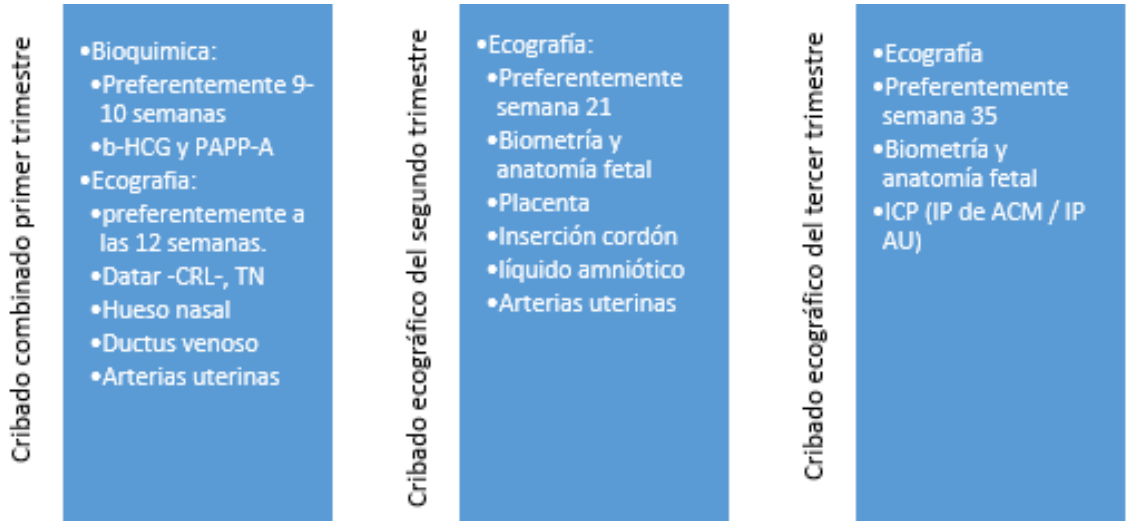


Imagen 4: protocolo de cribado en gestantes de bajo riesgo. Elaboración propia.

En el cribado de las gestantes se evalúan los vasos maternofetales porque tienen relación con el estado hemodinámico de madre y feto y crecimiento del feto.

La efectividad de la ecografía como método de cribado está directamente relacionada con la organización racional y dirigida de su práctica.

JUSTIFICACIÓN

Este trabajo pretende evaluar la utilidad clínica de la aplicación del Doppler obstétrico en **gestantes de bajo riesgo** mediante la evaluación de los valores del IP del ductus venoso y arterias uterinas durante el primer trimestre e índice cerebroplacentario (ICP) en el tercer trimestre.

Pretendemos valorar si suponen un beneficio y aumentan la especificidad o por el contrario, suponen un acto de iatrogenia médica y un sobrediagnóstico, aumentando la tasa de falsos positivos, con las consecuencias que conllevan, al someter a un grupo de mujeres a ansiedad e intervenciones inapropiadas con el posible subsiguiente aumento de la de morbimortalidad maternofetal.

Actualmente hay una clara evidencia de la utilidad del Doppler en gestantes de alto riesgo, sobre todo en las alteraciones del crecimiento fetal; sin embargo, existen pocos estudios clínicos que evalúen la aplicación del Doppler obstétrico en gestantes de bajo riesgo en nuestro medio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la revisión bibliográfica se consultaron las bases de datos Pubmed y The Fetal Medicine Foundation que permitieron localizar las publicaciones originales de estudios científicos con informaciones recientes sobre el tema que tratamos.
Se encontraron 4 metanálisis (Velauthar et al, 2014, Anderson et al, 2015, Vollgraff Heidweiller-Schreurs et al, 2018 y Papatheodorou et al, 2011) que se analizaron y se incluyeron en el trabajo.
Se consultaron además dos revisiones sistemáticas de la base de datos Cochrane: una sobre el uso del Doppler obstétrico en gestantes de bajo riesgo (Alfirevic et al, 2015, evalúa 5 ensayos clínicos aleatorizados) y otra en gestantes de alto riesgo (Alfirevic et al 2017, 19 ensayos clínicos aleatorizados) para comprender sus diferencias.

Se revisaron artículos de los últimos 5 Años (salvo una de las revisiones sistemáticas que se incluyó por su relevancia a pesar de ser del 2011). Se evaluaron 28 estudios de los cuales 9 fueron finalmente excluidos por no ser relevantes para nuestro objetivo al evaluar otros paramétros o por ser antiguos. Los incluidos se referencian en el apartado Bibliografía.
Una vez recopilada la información se analizó y estructuró siguiendo la temática del trabajo.

Posteriormente se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo de la base de datos del HCU de 5072 mujeres gestantes de **bajo riesgo** seleccionadas mediante muestreo de casos consecutivos. Se incluyeron pacientes de edades al parto entre 14 y 50 años, siendo la media de 32 años. Los criterios de exclusión fueron anomalías congénitas mayores, aneuploidía, embarazo múltiple y diabetes mellitus. Los partos fueron atendidos en el HCU en el período de 2014 a 2016.

El principal objetivo de este análisis se dirige a **correlacionar los datos del cribado prenatal con los resultados postnatales inmediatos.**

Se realiza un contraste de hipótesis para el ductus venoso y las arterias uterinas en el primer trimestre y para el índice cerebroplacentario en el tercer trimestre.
Para aceptar o rechazar la hipótesis se utilizan test estadísticos que contrasten los datos del estudio Doppler por trimestres con los resultados perinatales inmediatos (pH, Apgar a los cinco minutos, peso y percentil) y la edad gestacional al parto.
Para las variables se usan los test estadísticos ANOVA, realizándose T de Student para dos grupos cuando se encuentran diferencias. Para el Apgar a los cinco minutos se realiza el test de Kruskal-Wallis por tratarse de una variable cuantitativa discontinua.
Cuando se hallan diferencias se representan de forma gráfica para su mejor comprensión.

Posteriormente hemos realizado un estudio descriptivo según necesidad de ingreso en UCI neonatal o no, muerte perinatal o no.

Se describen las características del grupo de pacientes que recibieron un seguimiento extra con más ecografías de las habituales.

Se analizan los resultados Doppler en función del tipo de parto.

Por último, hemos realizado una descripción según características maternas de riesgo (tabaquismo, obesidad, edad mayor de 40 años al parto, antecedente personal de hipertensión y crecimiento intrauterino restringido en gestaciones previas) con el objetivo de ver si estas características epidemiológicas influyen en los resultados Doppler de estas gestantes.

RESULTADOS

Revisión de la bibliografía disponible.

Los estudios consultados acerca de la utilidad del Doppler obstétrico en gestaciones de alto riesgo son todos favorables a su uso, existiendo evidencia de que el uso del Doppler en las arterias uterinas y umbilical detecta pacientes susceptibles de sufrir patología por una deficiente placentación (retraso del crecimiento intrauterino y preeclampsia) y puede ser útil y beneficioso en su manejo.

El hallazgo de un ICP patológico en una gestación de alto riesgo parece ser predictor independiente de la probabilidad de sufrir un evento adverso perinatal.

El paradigma cambia cuando estas herramientas tan útiles y demostradas en la práctica clínica de las gestantes de alto riesgo se usan en **embarazos de bajo riesgo**: aquí la bibliografía disponible hasta el momento es contradictoria.

Para comenzar, el IP es una medida que tiene una gran **variabilidad intra e interobservador:** su determinación con el mismo aparato, mismo facultativo, en la misma paciente y con el mismo corte no es igual exactamente de unos segundos o minutos a otros. Varía mínimamente, pero lo suficiente como para que en las pacientes con valores normales o en el límite alto de la normalidad nos obligue a una exploración exhaustiva con el ánimo de evitar falsos positivos.

Aunque no es el objetivo del trabajo, me gustaría destacar también las diferencias en la determinación de los valores Doppler vía vaginal y vía abdominal, ya que también es ejemplo de esta variabilidad en la medida. (Demers et al, 2018).

También es significativa la **variabilidad en las tablas de valores de normalidad** que se usan en los diferentes centros (Pokharel P et al, 2017). En el anexo 1 se adjunta ejemplo de tres tablas de normalidad de tres hospitales diferentes de las arterias uterinas, ocurre lo mismo con los valores de los otros vasos (ductus, umbilical y cerebral).

ARTERIAS UTERINAS

Un metanálisis de 18 estudios (Velauthar et al, 2014. 55.974 mujeres) encontró que el IP de la arteria uterina en el primer trimestre es una herramienta útil para predecir la preeclampsia de inicio temprano, así como otros resultados adversos del embarazo. Defiende el uso de aspirina profiláctica ante un valor patológico en una gestante de bajo riesgo dado su rentabilidad diagnóstica.

Sin embargo, Anderson et al (2015, metanálisis que además de estudios descriptivos incluye un ensayo clínico aleatorizado), concluyó que la predicción de la preeclampsia mediante algoritmos que incluyesen marcadores serológicos, factores de riesgo y otros

parámetros no presentaba diferencias significativas como predictor de preeclampsia si se incluía el valor de las arterias uterinas del primer trimestre en dichos algoritmos.

Valiño et al, 2016, en un estudio de 30.780 gestantes estudiaron el IP de las arterias uterinas a las 30-34 semanas de gestación como factor predictor de los resultados adversos perinatales.
Concretamente estudiaron el valor del Doppler de las uterinas y su relación con muerte perinatal, cesárea urgente por riesgo de pérdida de bienestar fetal, pH<7 y Apgar a los cinco minutos menor de 7. Concluyen que, a falta de estudios, el IP de las uterinas podría ser predictor de resultados perinatales adversos en gestaciones con crecimiento intrauterino retardado; pero que no lo es en gestantes de **bajo riesgo.** De hecho, encuentra valores normales para el IP de las uterinas de forma estadísticamente significativa en gestaciones de bajo riesgo con resultados adversos perinatales adversos, como son la muerte perinatal.

Marchi et al, 2017, estudiaron la reproducibilidad intra e interobservador de las mediciones de los resultados Doppler de las arterias uterinas entre las semanas 30 y 40 de gestación. Realizaron un estudio Kappa y clasificaron las coincidencias en pobre, moderada y alta. Concluyeron que la reproducibilidad intraobservador e interobservador del IP de AU en el tercer trimestre es solo moderada-pobre. El acuerdo entre los operadores para definir las mediciones patológicas y normales es moderado.

Scazzocchio et al, 2017, realizaron un estudio consistente en la administración de aspirina a dosis bajas a gestantes con resultados patológicos de IP uterinas del a las 11-14 semanas versus placebo. Se les reevaluó IP de arterias uterinas durante el segundo y tercer trimestre. Concluyen que no existen diferencias significativas en los resultados Doppler de las uterinas a las 28 y que no existía evidencia del beneficio en la administración de aspirina.

INDICE CEREBROPLACENTARIO

En cuanto al índice cerebro placentario (ICP), DeVore et al, 2015, compara los resultados del índice cerebroplacentario en los tres trimestres en gestantes de bajo riesgo y relaciona un resultado patológico del ICP con un mayor riesgo de cesárea de emergencia por sufrimiento fetal, un menor pH del cordón umbilical y un aumento en la necesidad de ingreso en UCI neonatal cuando lo compara con fetos con ICP normal.

Khalil et al, 2015, evaluan el ICP en el tercer trimestre como predictor de necesidad de finalizar la gestación por riesgo de pérdida de bienestar fetal y con la necesidad de UCI neonatal encontrando que es un predictor relevante tanto en fetos con peso adecuada a la edad gestacional (AEG) como pequeños para la edad gestacional (PEG). Determinan también que un ICP patológico y la edad gestacional en el parto son lo que se relacionan con necesidad de UCI neonatal y no el tamaño fetal estimado mediante ecografía. Este mismo grupo de trabajo, en 2016 encuentra que el ICP es un predictor independiente de muerte fetal y mortalidad perinatal. Sin embargo, las arterias uterinas patológicas y

el peso fetal estimado no se encuentran relacionadas con un efecto adverso del embarazo.

Un estudio (Flatley et al, 2017) de características metodológicas similares al que llevamos a cabo en este trabajo estudió si el cambio en el dato del índice cerebro placentario de las 30 semanas a las 35-37 era mejor predictor de eventos adversos perinatales que un dato aislado de ICP: no hubo asociación entre la magnitud del cambio en la CPR y el resultado adverso del embarazo. Sin embargo, aquellas pacientes con datos de normalidad en el estudio Doppler, tuvieron menos riesgo de cesárea; sin correlacionarse con los efectos adversos perinatales.

Un metanálisis (Vollgraff Heidweiller-Schreurs et al, 2018) estudió las precisiones pronósticas del ICP y del Doppler de la arteria cerebral media para predecir el resultado perinatal adverso y compararlos con el Doppler de las uterinas, con el fin de identificar si el ICP o la arteria cerebral media tienen un valor agregado a las arterias uterinas en gestantes de bajo riesgo. Incluyó 47748 mujeres de distintos estudios y encontró que calcular el ICP además de medir la ACM puede agregar valor a la evaluación Doppler de las uterinas en la predicción del resultado perinatal adverso en mujeres con un embarazo único. Sin embargo, no está claro a qué subgrupo de mujeres embarazadas debe aplicarse y su efectividad ha de ser evaluada en ensayos clínicos dada la baja evidencia de los resultados obtenidos.

En la revisión sistemática de Cochrane (Alfirevic et al, 2015 y 2017) de 128 estudios que incluyen 47.748 mujeres, los autores afirman que la evidencia existente **no es concluyente** en que el uso de Doppler de arteria umbilical y uterina, o su combinación en poblaciones de bajo riesgo o no seleccionadas beneficie a la madre o al feto.

El motivo es que no se encuentran resultados estadísticamente significativos entre grupos con resultados Doppler patológicos y grupos con resultados dentro de la normalidad. Los autores opinan que el Doppler podría ser útil en gestantes de bajo riesgo, pero que no está claro en qué grupos lo sería. Opinan que son necesarios más estudios y con mayor calidad para evidenciarlo.

DUCTUS VENOSO DE ARANCIO

El ductus venoso se Arancio se evalúa en el primer trimestre de la gestación como un marcador de cromosomopatías y defectos congénitos cardiacos.

Un metanálisis (Papatheodorou et al, 2011) evaluó varios estudios en los que se examinaba el ductus de fetos cromosómicamente normales y encuentra que la sensibilidad y especificidad del ductus venoso en la detección de cardiopatías era de 19% y 96% respectivamente a las 11-15 semanas. Si se añadía la medición de la translucencia nucal pasaba a 83% y 80% respectivamente.

Un estudio de una cohorte de 8 años con 12833 gestantes de bajo riesgo y cromosómicamente normales (Borrell et al, 2016) detectó el 47% de los defectos

cardiacos mayores mediante el Doppler del ductus venoso a las 11-14 semanas en combinación con la translucencia nucal.

Seravalli et al en 2016 investigaron la relación de un resultado patológico del ductus en el primer y segundo trimestre con restricción del crecimiento fetal, taquicardia supraventricular, hidrops o cardiopatía congénita, encontrando asociación entre las alteraciones del ductus y estas patologías con una tasa de falsos positivos de 12%. Es decir, en un 12% de los fetos con un resultado patológico en el IP del ductus venoso en el primer trimestre no se relacionó con ninguna patología de las estudiadas.

Otro estudio (Burger et al, 2016) que comparaba datos de Doppler del primer trimestre con estudios postmortem de 5 fetos muertos encontró que los datos de flujo del DV patológicos no están justificados por alteraciones en la morfología del ductus venoso. No se encontró relación de los datos del DV con aneuploidía, defectos cardíacos o aumento de la translucencia nucal.

Pokharel P et al, 2017, realizan un estudio de regresión donde evalúan la TN, el ductus y la combinación de ambos como predictores de trisomía 21 en el cribado del primer trimestre y encontró que la tasa de falsos positivos se reduce al combinarlos solo en un 3%, y siendo no estadísticamente significativo su aporte cuando el valor de TN es normal.

Resultados obtenidos en el estudio estadístico.

Se ha realizado un contraste de hipótesis en el que:
H_0: No existe asociación estadísticamente significativa entre los resultados del estudio ecográfico Doppler y los resultados perinatales pH, peso, percentil, Apgar a los 5 minutos y semanas de gestación al parto.
H_1: existe asociación estadísticamente significativa entre los resultados del estudio ecográfico Doppler y los resultados perinatales pH, peso, percentil, Apgar a los 5 minutos y semanas de gestación al parto.

Este contraste se realiza para el ductus venoso y las arterias uterinas en el primer trimestre y para el índice cerebroplacentario (ICP) en el tercer trimestre.

DUCTUS VENOSO, PRIMER TRIMESTRE.

En el análisis de los resultados del cribado del ductus a las 12 semanas se establecen tres grupos:

	DUCTUS PATOLOGICO	DUCTUS NORMAL	DUCTUS NO EVALUADO
Total de pacientes	33	4009	1027
Peso medio	3079,7	3248,9	3207,0
Percentil medio	41,6	49,5	48,8
Apgar 5’ medio	9,4	9,8	9.8
pH medio	7,3	7,3	7.3
Semanas de gestación al parto (media)	39,1	39,4	39,2

Tabla 1. Resultados del estudio del ductus venoso en el primer trimestre

Se realizó un estudio estadístico ANOVA para evaluar la existencia de diferencias entre los tres grupos de mujeres en cuanto a **pH** y **peso** de sus hijos.

Los resultados fueron: no existen diferencias entre los grupos para el valor de pH ($p>0,05$) y si existen diferencias entre los grupos en cuanto al peso ($p<0,05$).

Para establecer entre qué grupos (patológicos, no patológicos y no evaluados) se encuentran las diferencias se realizó el test estadístico T de student encontrándose que los pesos entre los grupos “ductus patológico” y “ductus normal” no presentaban diferencias estadísticamente significativas, ni tampoco entre los grupos “ductus patológico” y “ductus no evaluado” ($p>0,05$ para ambas comparaciones), donde residía la diferencia era entre los grupos “ductus normal” y “ductus no evaluado” ($p<0,05$).

Al estudiar el **percentil** se determina que no existen diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$).

Las **semanas de gestación** al parto son diferentes de forma estadísticamente significativa entre el grupo “ductus normal” y “ductus no evaluado”.

El análisis en los valores de **Apgar a los 5 minutos** se encuentra una p>0,05, por lo que no existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos para los resultados de Apgar a los 5 minutos.

Se pone de manifiesto que **no** existe una asociación entre los resultados **patológicos** del estudio del ductus a las 12 semanas y los resultados perinatales estudiados en nuestra muestra de pacientes (se rechaza H_1).

UTERINAS, PRIMER TRIMESTRE.

Para el estudio de los resultados de las uterinas en el primer trimestre se sigue el mismo método de trabajo:

	UTERINAS PATOLOGICAS	UTERINAS NORMALES	UTERINAS NO EVALUADAS
Total de pacientes	149	2197	2726
Peso medio	3063,8	3271,0	3223,3
Percentil medio	42,6	49,8	49,3
Apgar 5’ medio	9,8	9,8	9,8
pH medio	7,30	7,30	7,29
Semanas de gestación al parto (media)	38,9	39,5	39,3

Tabla 2. Resultados del estudio de las arterias uterinas en el primer trimestre.

El análisis ANOVA del **pH** y el **peso** entre los grupos determinó la existencia de diferencias significativas.

Para el pH, T de student encontró que no existían diferencias estadísticamente significativas entre el grupo “patológico” y “normal”, ni entre el “normal” y “no evaluado”. La diferencia estadísticamente significativa es entre el grupo “normal” y “no evaluado”.

T de Student entre dos grupos determinó que la diferencia era significativa para el peso entre los grupos “uterinas patológicas” con los otros dos grupos (“normales”, y “no evaluadas”).

Existen diferencias estadísticamente significativas en el **percentil** al comparar el grupo de IP de uterinas “patológicas” con los otros dos grupos (p<0,05).

Las **semanas de gestación al parto** son significativamente menores en el grupo de uterinas patológicas ($p<0.05$).

En el estudio del **Apgar a los 5 minutos** entre grupos no se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$).

Con estos resultados, se rechaza H_1 (no se asocian significativamente) para pH y Apgar a los 5 minutos, pero se acepta H_1 para el peso, percentil y las semanas de gestación al parto**: hay relación estadísticamente significativa entre los resultados Doppler de las arterias uterinas del primer trimestre y peso, percentil y semanas de gestación al parto.**

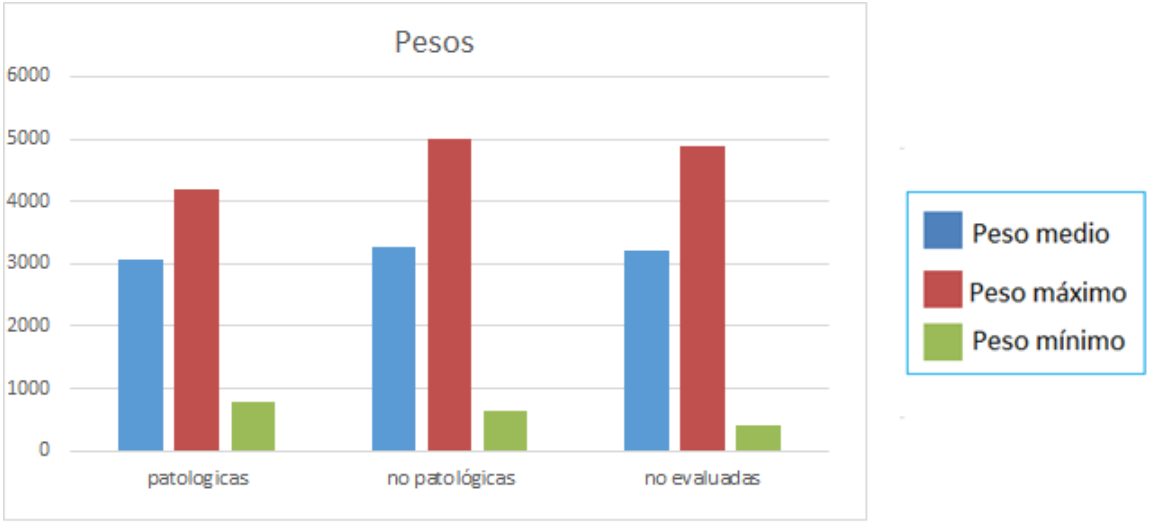


Gráfico 1. Resultados de los pesos en relación al IP de las uterinas del primer trimestre

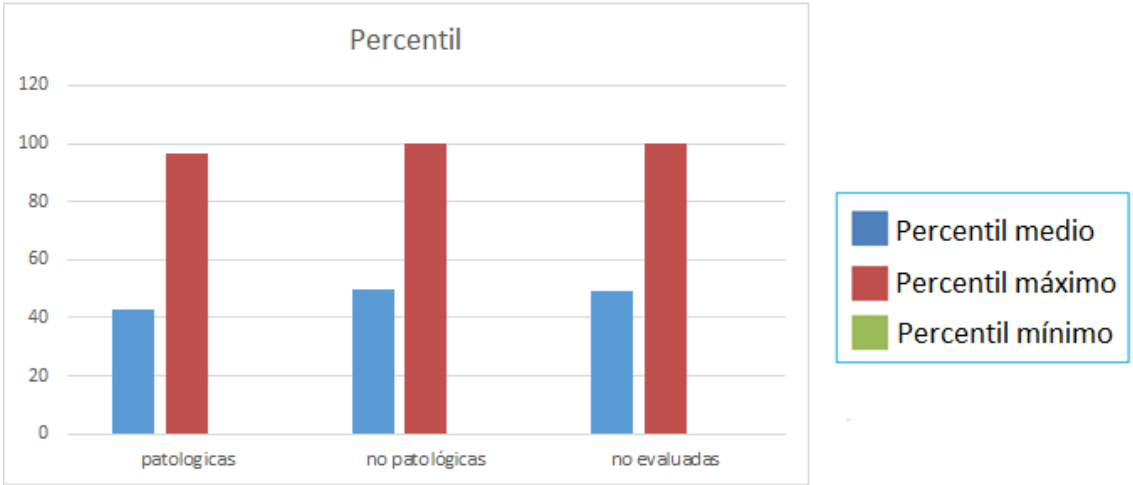


Gráfico 2. Resultados del percentil de peso fetal en relación al IP de las uterinas del primer trimestre.

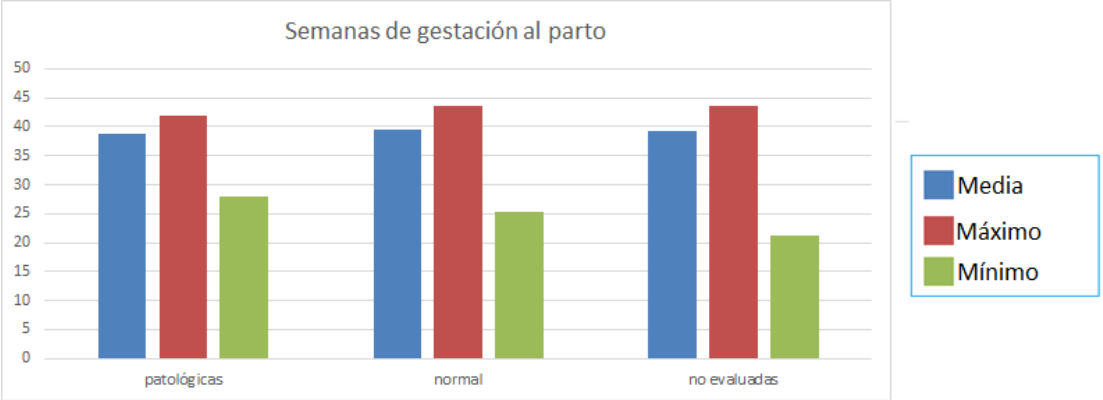


Gráfico 3. Resultados de las semanas de gestación al parto en relación al IP de las arterias uterinas del primer trimestre.

ÍNDICE CEREBROPLACENTARIO (ICP), TERCER TRIMESTRE.

Con el mismo método de trabajo:

	ICP PATOLOGICO	ICP NORMAL	ICP NO EVALUADO
Total de pacientes	27	3298	1429
Peso medio	2401,3	3228,6	3287,6
Percentil medio	18,3	47,2	55,3
Apgar 5' medio	9,4	9,8	9,7
pH medio	7,27	7,30	7,3
Semanas de gestación al parto (media)	37,1	39,5	39,17

Tabla 3. Resultados del estudio del ICP en el tercer trimestre.

El análisis de **pH** determinó que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos (p>0,05).

Peso, percentil y edad gestacional al parto son significativamente menores ($p<0.05$) en el grupo "ICP patológico" que en los otros dos grupos ("ICP normal" e " ICP no evaluado") mediante ANOVA y T de Student.

El análisis mediante el test Kruskal-Wallis para el **Apgar a los 5 minutos** determinó que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, ($p>0,05$).

Se rechaza H_1 para el pH, Apgar a los 5 minutos. Se acepta H_1 para el peso, percentil y edad gestacional al parto: **existe relación entre los resultados Doppler del ICP en el tercer trimestre y los resultados de peso, percentil y edad gestacional al parto.**

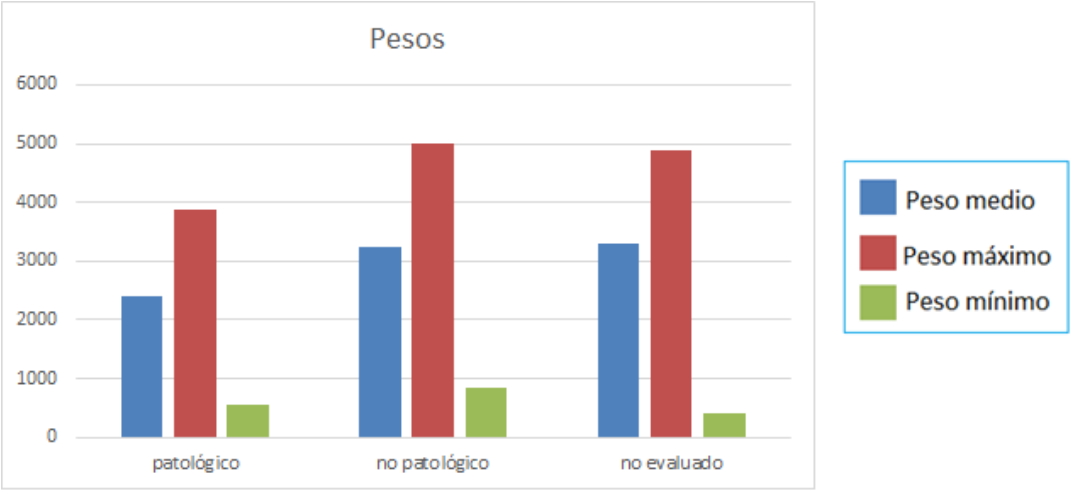


Gráfico 4. Diferencias en el peso según los resultados de ICP en el tercer trimestre.

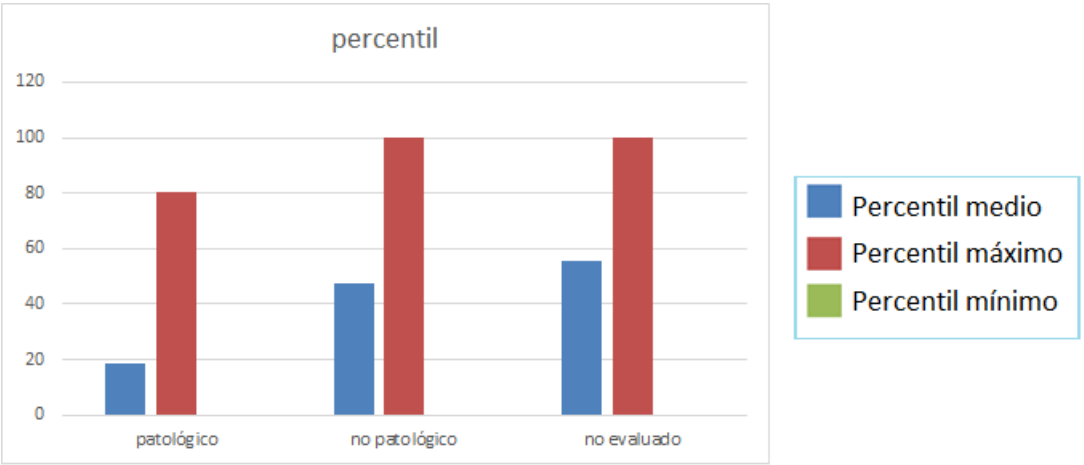


Gráfico 5. Diferencias en el percentil según los resultados de ICP en el tercer trimestre

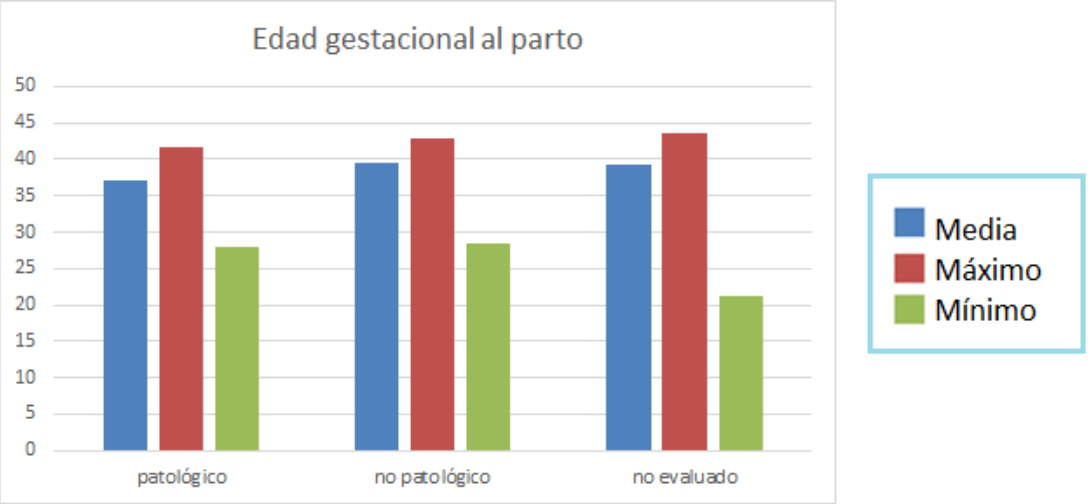


Gráfico 6. Diferencias en la edad gestacional al parto según resultados de ICP en el tercer trimestre.

Resultados en cuanto a ingreso en UCI y muerte perinatal:

		POBLACIÓN DE REFERENCIA	INGRESOS EN UCI	MUERTE PERINATAL
	Total de pacientes	4826	233	11
	% del total	95.15%	4.6%	0.21%
ECO DEL PRIMER TRIMESTRE	Se les midió el IP ductus	3872 (80.23%)	165 (70.81%)	7 (63.63%)
	IP ductus patológico	32 (0.83%)	0 (0%)	**1 (14%)**
	Se les midió el IP AU	2260 (46.83%)	84 (36.05%)	2 (18.18%)
	IP AU patológico	141 (6.3%)	8 (9.52%)	0 0%
ECO DEL TERCER TRIMESTRE	Se les midió ICP	3168 (65.64%)	154 (66.1)	3 (27.27%)
	ICP patológico	20 (0.63%)	7 (4.5%)	0 0%

Tabla 4. Resultados Doppler para muerte perinatal e ingreso en UCI.

Para el estudio de las pacientes cuyos neonatos murieron perinatalmente o requirieron ingreso en UCI se realiza un estudio descriptivo aparte con el objetivo de evitar errores estadísticos puesto que se trata de un pequeño número de pacientes.

Se comparan los resultados Doppler de los grupos que necesitaron ingreso en UCI y de los que murieron de forma perinatal con una población de referencia que es el resto de las pacientes de la cohorte y que supone el 95.15% del total de pacientes.

Se observa que el porcentaje de resultados patológicos en el estudio del ductus en el primer trimestre es mayor en aquellas pacientes cuyos neonatos sufrieron muerte perinatal. Sin embargo, no hubo ningún resultado patológico para el IP de las arterias uterinas o de ICP en los casos de muerte perinatal.

Se observa que el porcentaje patológico para la arterias uterinas es mayor en las pacientes cuyos hijos tuvieron que ingresar en UCI. Este dato se encuentra en probable relación con el dato encontrado en el estudio estadístico del IP de las uterinas y el bajo peso al nacer:
El **peso medio** de los **ingresados en UCI** fue de 2710,2, percentil de 37,8, pH de 7,27, Apgar a los 5 minutos de 9,4 y semanas de gestación al parto de 37,2.

En estos casos de ingreso en UCI también se observa un mayor % de ICP patológico.
Sin embargo el ductus venoso no dio un resultado patológico en ningún caso de pacientes que ingresaron en UCI.

Se recomienda interpretar estos datos con precaución debido a la diferencia de tamaño muestral. Se necesitan más estudios estadísticos acerca de si el Doppler obstétrico es predictor del ingreso en UCI o de la muerte perinatal.

Resultados obtenidos en el estudio estadístico de las pacientes que recibieron seguimiento ecográfico adicional:

DUCTUS VENOSO

A las mujeres con un resultado patológico (que como hemos visto no se relaciona con los resultados perinatales en nuestro grupo de pacientes) no se les volvió a medir el IP del ductus venoso en las siguientes ecografías.

A 29 pacientes se les midió el ductus venoso a las 32 semanas: solo dos tuvieron un resultado patológico:

A una de ellas se le realizó una inducción de parto que falló (no documentado el motivo de la inducción) y acabó en cesárea intraparto a las 37 semanas. Tuvo un neonato de 1960 gramos, con Apgar de 9 a los cinco minutos y pH 7,30.

A la segunda paciente se le realizó una cesárea intraparto por riesgo de pérdida de bienestar fetal a las 37 semanas. Tuvo un neonato de 1.650 que requirió ingreso en UCI neonatal.

Se trata de dos casos de CIR en los que el ductus del primer trimestre no fue evaluado por lo que no se puede concluir si fue predictor o no en el primer trimestre.

Los resultados perinatales (pH, peso, percentil, edad gestacional y Apgar a los 5 minutos) del resto de pacientes a las que se les evaluó el ductus a las 32 semanas y que tuvieron

un resultado normal no son estadísticamente significativos de los de la cohorte general de pacientes.

DV 12 SEMANAS	**1ª 32 SEMANAS**	**2ª 32 SEMANAS**	**PARTO**	**PESO**	**Apgar 5'**	**pH**	**Ingreso en uci**
No evaluado	1,01 (patológico)	0,39	Inducción (motivo?) que falló Cesárea intraparto	1960	9	7.30	NO
No evaluado	0.42	0.89 (patológico)	Cesárea intraparto por RPBF	1650	10	-	SI

Tabla 5. Resultados de las dos pacientes con seguimiento extra del ductus venoso

UTERINAS

	UTERINAS 12 SM	**UTERINAS 20 SM**	**UTERINAS 28 SM**	**UTERINAS 32 SM (1)**	**UTERINAS 32 SM (2)**	**UTERINAS 32 SM (3)**	**UTERINAS 32 SM (4)**
TOTAL	2197	144	139	275	277	128	67
PATOLÓGICAS	149	22	32	68	49	22	12
NORMALES	2048	122	107	207	228	106	55
% PATOLOGICAS	6.78%	15.28%	23.02%	24.72%	17.68%	17.18%	17.91%

De las pacientes con resultados **patológicos:**

pH medio	7,30	7,33	7,30	7,28	7,29	7,27	7,24
Peso medio	3063,8	2762,0	2208,9	2368,3	2269,3	2122,0	2205,8
Percentil medio	42,6	31,1	22,1	20,8	12,9	10,3	5,1
Edad gestacional al parto media	38,9	38,0	35,4	36,8	36,8	36,2	37
Apgar a los 5' medio	9,8	9,8	9,3	9,6	9,4	9,2	9,8

Tabla 6. Resultados Doppler de las pacientes con seguimiento extra de IP AU.

Separamos a las mujeres según su resultado Doppler de uterinas a las 20 semanas en resultado normal, resultado patológico y no evaluadas y realizamos un estudio estadístico ANOVA y T de Student para el **pH** encontrando que no existen diferencias significativas.
Si existen diferencias significativas para el **peso y el percentil** entre el grupo con resultados "patológicos" para el IP de las uterinas con respecto a las que no tuvieron un resultado patológico y las que no se evaluó.

En cuanto al **Apgar** a los 5 minutos (Kruskal-Wallis) no existen diferencias significativas. Para las **semanas de gestación al parto** si existen diferencias estadísticamente significativas (T de Student) entre el grupo "patológicas" y los otros dos grupos.

Si se realiza el mismo estudio con las pacientes a las que se les evaluó las arterias uterinas a las 28 semanas se observa que no existen diferencias en cuanto a **pH, peso, percentil** (ANOVA y T de Student) ni **Apgar** a los 5 minutos (Kruskal-Wallis). Si existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las **semanas de gestación al parto.**

Nos parece relevante comentar que pacientes con un resultado patológico en el IP de las uterinas en un determinado momento, podían no dar un resultado patológico si se les volvía a medir más adelante: concretamente de las 149 mujeres con un resultado patológico a las 12 semanas, 6 mantuvieron un resultado patológico a las 20 semanas y 4 a las 28 semanas.

De estas cuatro pacientes **ninguna** tuvo un resultado patológico a las 32 semanas. Estas cuatro pacientes tuvieron partos cefálicos espontáneos, dos de ellas a las 35 semanas, con resultados perinatales (pH, peso, percentil, y apgar a los 5 minutos) dentro de la normalidad. Uno de ellos ingreso en UCI.

Hubo otras pacientes distintas con resultados patológicos en segundas ecografías a la semana 32 y que previamente los tenían normales. Solo una paciente mantuvo resultados patológicos en el IP AU de las cuatro ecografías que se le hicieron a la semana 32 y se le realizó una cesárea electiva a la semana 35 por CIR (percentil 1, Apgar 10 a los 5 minutos, ingreso en UCI neonatal)

Índice Cerebroplacentario (ICP)

A 262 mujeres se les calculó el ICP A LAS 28 semanas (ecografías extra a parte de las habituales) encontrándose en 12 de ellas valores patológicos.

Los resultados medios de las variables postnatales inmediatas de interés son: pH 7,28, peso 1625 gramos, percentil 12, edad gestacional al parto 33,1 y Apgar a los 5 minutos de 8.

De estas pacientes, 5 se pusieron de parto espontaneo y el resto fueron cesáreas electivas.

Resultados obtenidos en el estudio estadístico según el tipo de parto:

		CEFÁLICO	INTRUMENTAL	PODÁLICA	CESAREA ELECTIVA	CESAREA INTRAPARTO
	Total de pacientes	3428	533	13	493	568
ECO DEL PRIMER TRIMESTRE	Se les midió el IP ductus	2745	426	9	386	452
	IP ductus patológico	22 (0.80%)	6 (1.42%)	0 (0%)	1 (0.25%)	4 (0.74%)
	Se les midió el IP AU	1613	253	3	210	260
	IP AU patológico	106 (6.57%)	15 (5.92%)	1 (33.3%)	14 (6.66%)	14 (5.38%)
ECO DEL TERCER TRIMESTRE	Se les midió ICP	2268	350	4	296	382
	ICP patológico	10 (0.44%)	4 (1.14%)	0 (0%)	**8 (2.71%)**	5 (1.31%)

Tabla 7. Resultados patológicos del Doppler en función del tipo de parto

Se realiza un análisis descriptivo de los resultados Doppler que se plasma en la tabla anterior y se observa que no existen diferencias aparentemente relevantes salvo por una tasa de índice cerebroplacentario patológico mayor en el grupo de cesárea electiva.

Se calcula la tasa de cesáreas general y la tasa de cesáreas según resultados patológicos de los resultados Doppler

	TASA DE CESAREAS	
Población general	1056/ 5072	**0.20%**
Ductus venoso patológico en el primer trimestre	5/33	**0.15%**
Ductus venoso normal en el tercer trimestre	824/4011	**0.20%**
Uterinas patológicas en el primer trimestre	28/149	**0.19%**
Uterinas normales en el primer trimestre	441/2197	**0.20%**
ICP patológico en el tercer trimestre	13/27	**0.48%**
ICP normal en el tercer trimestre	660/3298	**0.20%**

Tabla 8. Tasa de césarea por grupos.

El porcentaje de ICP patológico es algo mayor en el grupo de cesáreas electivas y también lo es la tasa de cesáreas en los casos de índice cerebroplacentario patológico. Sin embargo, este grupo está solo formado por 27 pacientes por lo que se recomienda interpretar este resultado con cuidado. Parece haber una relación entre la tasa de cesáreas y el índice cerebroplacentario patológico, pero serán necesarios estudios de calidad centrados en este resultado para concluir una relación clara.
En este grupo los valores medios de sus resultados perinatales fueron: pH 7,27, peso 2401,3, percentil 18,3, semanas de gestación al parto 37,1 y Apgar a los 5 minutos de 9,4.

Resultados obtenidos en el estudio estadístico según factores de riesgo maternos:

Dentro de la cohorte de gestantes estudiadas también se las estudia en función de la presencia o no de determinadas características de riesgo, concretamente:

-Antecedente de CIR en embarazo previo
-Hipertensión arterial materna
-Tabaquismo
-Obesidad
-Edad mayor de 40 años al parto.

Se realiza un análisis descriptivo de los resultados Doppler por grupos comparándolos con el resto de pacientes de la cohorte sin dichas características de riesgo así como de los resultados postnatales inmediatos (pH, peso, percentil, edad gestacional al parto y Apgar a los 5 minutos).

El objetivo es ver si estas las características epidemiológicas suponen una diferencia en los resultados del estudio Doppler para plantear centrar el estudio en un subgrupo determinado de pacientes.

Se observa que en el grupo de mujeres con antecedentes de CIR en gestaciones previas y en mujeres fumadoras el peso y percentil de los neonatos es menor que el del grupo de referencia y que el de los otros grupos.

Sin embargo los resultados Doppler no fueron claramente más patológicos en este grupo de mujeres, especialmente en las fumadoras.

Aunque son necesarios más estudios a este respecto, parece que en nuestra cohorte de mujeres el Doppler no es claramente una herramienta predictiva de peores resultados en peso y percentil en pacientes con estas características epidemiológicas.

		POBLACIÓN DE REFERENCIA	ANTECEDENTE DE CIR	ANTECEDENTE DE HTA	TABAQUISMO	OBESIDAD	>40 AÑOS AL PARTO
	Total de pacientes	3461	183	69	721	610	290
ECO DEL PRIMER TRIMESTRE	Se les midió el IP ductus	2794	143	53	584	423	229
	IP ductus patológico	24 (0.85%)	1 (0.7%)	0 (0%)	3 (0.51%)	3 (0.71%)	2 (0.87%)
	Se les midió el IP AU	1639	93	34	320	241	138
	IP AU patológico	138 (8.41%)	**11 (11.82%)**	3 (8.82%)	27 (8.43%)	19 (7.89%)	6 (4.35%)
ECO DEL TERCER TRIMESTRE	Se les midió ICP	2302	126	47	480	386	177
	ICP patológico	18 (0.78%)	2 (1.58%)	**2 (4.25%)**	4 (0.83%)	6 (1.55%)	1 (0.56%)

Tabla 9. Resultados patológicos del Doppler según factores de riesgo maternos

	POBLACIÓN DE REFERENCIA	ANTECEDENTE DE CIR	ANTECEDENTE DE HTA	TABAQUISMO	OBESIDAD	>40 AÑOS AL PARTO
pH	7,30	7,32	7,30	7,30	7,30	7,30
Peso	3267,4	**2923,0**	3197,4	**3072,5**	3326,7	3217,2
Percentil	50,4	**32,9**	51,8	**39,7**	56,7	49,5
Edad gestacional al parto	39,5	38,8	38,8	39,1	39,2	39,2
Apgar 5 min	9,8	9,9	9,8	9,8	9,7	9,7

Tabla 10. Valores medios según los subgrupos de los resultados postnatales.

DISCUSIÓN

Los datos de todos los estudios y revisiones consultados en este trabajo acerca del uso del Doppler en **bajo riesgo**, son de baja evidencia, y además contradictorios. Por todo ello hay que interpretarlos con precaución y tener en cuenta que los resultados pueden cambiar a corto plazo con nuevas investigaciones.

Dado el poco acuerdo y la poca evidencia en la bibliografía actual hasta el momento no se puede recomendar el uso generalizado del Doppler obstétrico en las gestantes de bajo riesgo; ya que al no estar estandarizado podríamos estar realizando iatrogenia, abocando a mujeres a intervenciones innecesarias; que no mejoran los resultados postnatales.

Existe una **variabilidad** en el estudio de los vasos maternofetales en la que juega un papel importante las diferencias en las tablas de valores de normalidad, la variabilidad interobservador, intraobservador y las diferencias según vía abdominal o vaginal que en su conjunto dificultad la **reproducibilidad** de los índices de pulsatilidad.

Cuando estudiamos el uso del cribado con **ductus venoso** en el primer trimestre se pone de manifiesto que **no existe una asociación** entre los resultados patológicos del estudio del ductus a las 12 semanas y los resultados perinatales estudiados en nuestra muestra de pacientes.

En el estudio de las **uterinas** en el primer trimestre y del índice cerebroplacentario en el tercer trimestre **si** hemos visto una **relación estadísticamente significativa** de los resultados patológicos con el **peso, percentil y semanas de gestación** al parto (no con pH y Apgar a los cinco minutos).

Esto quiere decir que un resultado patológico del Doppler de las arterias uterinas es **predictor** de fetos con riesgo de nacer en situaciones de bajo peso o prematuridad.

Podría ser una herramienta útil en la predicción de estos casos, permitiéndonos mejorar la atención prenatal de estos fetos, por lo que **podemos considerar adecuado su uso** en pacientes similares a las que forman nuestro estudio.

En cuanto el estudio de pacientes que requirieron ingreso en UCI o con muerte perinatal, aunque se trata de un pequeño grupo de pacientes hemos observado que las uterinas y el ICP no fueron predictores de muerte perinatal, y que tampoco lo fue el ductus venoso de ingreso en UCI. Estos datos corresponden a nuestra cohorte y no tienen suficiente consistencia para extrapolarse; sin embargo, los consideramos representativos de lo que ha ocurrido en el hospital clínico durante los años del estudio.

No existe evidencia de que aquellas mujeres que recibieron un seguimiento extra se hayan beneficiado del mismo en ninguno de los estudios Doppler analizados (ductus venoso, arterias uterinas o ICP).

Parece haber una relación entre los resultados patológicos de ICP y la tasa de cesáreas, pero dado las diferencias en los tamaños muestrales en nuestro estudio no se puede concluir cuál es la relación ni si es estadísticamente significativa por lo que serán necesarios otros estudios de mayor calidad.

Cuando se analizan los factores epidemiológicos se aprecia que si suponen una diferencia en el peso y percentil el hecho de fumar y de haber tenido una gestación con CIR previamente; pero que **el estudio Doppler no se muestra útil en predecirlo**.
En pacientes de este perfil no recomendamos realizar cribado extra.

CONCLUSIONES

– No hay suficientes evidencias para recomendar el uso generalizado del Doppler obstétrico a las gestantes de bajo riesgo. Son necesarios estudios de calidad a este respecto.

– Las tablas de normalidad utilizadas son significativamente diferentes y sería conveniente unificarlas para reducir la variabilidad.

– No existe asociación estadísticamente significativa entre los valores del IP ductus venoso en el primer trimestre y los resultados perinatales.

– Existe relación estadísticamente significativa entre los valores de IP de las arterias uterinas en el primer trimestre e índice cerebroplacentario en el tercer trimestre y el peso, percentil de peso fetal y semanas de gestación al parto.

– El Apgar a los cinco minutos y el pH no se relacionan estadísticamente con los resultados Doppler estudiados.

– No hay una asociación sólida entre los resultados Doppler y el riesgo de ingreso en UCI o de muerte perinatal.

– No existe una clara relación entre los resultados Doppler y la tasa de cesáreas si bien parece que el ICP podría ser un predictor de la misma

– No hay diferencias estadísticamente significativas en los resultados del estudio de Doppler obstétrico según las características epidemiológicas de las pacientes.

ANEXOS

ANEXO 1:

Tablas de normalidad del índice de pulsatilidad de las arterias uterinas de varios hospitales de España.

	HCU Lozano Blesa	Hospital Vall d'Hebron	Hospital Clinic Barcelona
EG (s)	IPmUt (p95)	IPmUt (p95)	IPmUt (p95)
20	1.60	1.83	-
21	1.52	1.71	-
22	1.45	1.75	-
23	1.38	1.56	-
24	1.32	1.47	1.30
25	1.27	1.52	1.24
26	1.22	1.43	1.18
27	1.17	1.39	1.13
28	1.13	1.33	1.08
29	1.10	1.36	1.04
30	1.06	1.30	1.00
31	1.04	1.25	0.97
32	1.01	1.22	0.94
33	0.99	1.26	0.92
34	0.96	1.21	0.90
35	0.94	1.28	0.88
36	0.92	1.21	0.87
37	0.91	1.15	0.86
38	0.89	1.19	0.85
39	0.87	1.13	0.85

BIBLIOGRAFÍA

– Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015; CD001450.

– Alfirevic Z, Stampalija T, Dowswell. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. Cochrane Database Syst Rev. 2017; CD007529.

– Demers ME, Dubé S, Bourdages M, Gasse C, Boutin A, Girard M, et al. Comparative Study of Abdominal Versus Transvaginal Ultrasound for Uterine Artery Doppler Velocimetry at 11 to 13 Weeks. J Ultrasound Med. 2018; doi: 10.1002.

– Pokharel P, Ansari MA. Fetal Ductus Venosus Pulsatility Index and Diameter during Second and Third Trimester of Gestation. JNMA J Nepal Med Assoc. 2017; 205:124-131.

– Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014; 43: 26-30.

– Anderson UD, Gram M, Åkerström B, Hansson SR. First trimester prediction of preeclampsia. Curr Hypertens Rep. 2015 Sep;17:584.

– Marchi L, Zwertbroek E, Snelder J, Kloosterman M, Bilardo CM. Intra- and inter-observer reproducibility and generalizability of first trimester uterine artery pulsatility index by transabdominal and transvaginal ultrasound. Prenat Diagn. 2016; 36: 1261-1269.

– Valiño N, Giunta G, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaides KH. Uterine artery pulsatility index at 30–34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Feb;47:194-202.

– Marchi L, Gaini C, Franchi C, Mecacci F, Bilardo C, Pasquini L. Intraobserver and interobserver reproducibility of third trimester uterine artery pulsatility index. Prenat Diagn. 2017; 42: 1132 – 1141.

– González de Agüero R, Scazzocchio E, Oros D, Diaz D, Ramirez JC, Ricart M, et al. Impact of aspirin on trophoblastic invasion in women with abnormal uterine artery Doppler at 11-14 weeks: a randomized controlled study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;49: 435-441.

– 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; 213: 5-15.

– Khalil AA, Morales-Rosello J, Morlando M, Hannan H, Bhide A, Papageorghiou A, et al. Is fetal cerebroplacental ratio an independent predictor of intrapartum fetal compromise and neonatal unit admission?. Am J Obstet Gynecol. 2015 ;213: 1-10.

– Khalil AA, Morales-Rosello J, Morlando M, Hannan H, Bhide A, Papageorghiou A, et al. The association between fetal Doppler and admission to neonatal unit at term. Am J Obstet Gynecol. 2015; 213: 1-7.

– Khalil A, Morales-Roselló J, Townsend R, Morlando M, Papageorghiou A, Bhide A, et al. Value of third-trimester cerebroplacental ratio and uterine artery Doppler indices as predictors of stillbirth and perinatal loss. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016; 47: 74-80.

– Flatley C, Greer RM, Kumar S. Magnitude of change in fetal cerebroplacental ratio in third trimester and risk of adverse pregnancy outcome. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017; 50: 514-519.

– Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, De Boer MA, Heymans MW, Schoonmade LJ, Bossuyt PMM, Mol BWJ et al. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018; 51: 313-322.

– Papatheodorou SI, Evangelou E, Makrydimas G, Ioannidis JP. First-trimester ductus venosus screening for cardiac defects: a meta-analysis. BJOG. 2011; 118: 1438-1445.

– Borrell A, Grande M, Bennasar M, Borobio V, Jimenez JM, Stergiotou I, et al. First-trimester detection of major cardiac defects with the use of ductus venosus blood flow. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013 Jul; 42: 51-7.

– Seravalli V, Miller JL, Block-Abraham D, Baschat AA. Ductus venosus Doppler in the assessment of fetal cardiovascular health: an updated practical approach. Acta Obstet Gynecol Scand. 2016; 95: 635-44

– Burger NB, Matias A, Kok E, de Groot CJ, Christoffels VM, Bekker MN et al. Absence of an anatomical origin for altered ductus venosus flow velocity waveforms in first-trimester human fetuses with increased nuchal translucency. Prenat Diagn. 2016; 36: 537-44.

– Wagner P, Sonek J , Klein J, Hoopmann M, Abele H, Kagan KO. First-trimester ultrasound screening for trisomy 21 based on maternal age, fetal nuchal translucency, and different methods of ductus venosus assessment. Prenat Diagn. 2017; 37: 680-685.