



Ultrasonido doppler para detección Rh: una revisión sistemática

Sandra Acevedo Gallegos,* Mario Estanislao Guzmán Huerta,** Juan Manuel Gallardo Gaona,* Berenice Velásquez Torres,* Jesús Andrés Benavides Serralde***

RESUMEN

Antecedentes: la isoimmunización Rh es una causa importante de morbilidad y mortalidad perinatal. Los métodos invasores utilizados en la detección de la anemia fetal se asocian con complicaciones serias, como las pérdidas fetales. El desarrollo de técnicas no invasoras, como el ultrasonido doppler, puede ayudar a determinar el diagnóstico de anemia fetal.

Objetivos: evaluar el efecto del ultrasonido Doppler en la predicción de anemia fetal en isoimmunización Rh.

Estrategia de búsqueda: identificación de estudios relevantes en el registro del grupo COCHRANE, las bases de datos: OVID, PROQUEST, MEDLINE y EMBASE desde 1966 hasta 2004.

Criterio de selección: todo estudio prospectivo, con resultados clínicamente relevantes, con comparación del ultrasonido doppler en la arteria umbilical fetal, aorta descendente fetal o arteria cerebral media fetal, con hemoglobina o hematocrito fetal.

Recopilación y análisis de datos: datos extraídos de reportes de los estudios. La revisión metodológica y la extracción de datos los realizaron los revisores.

Resultados principales: se incluyeron 18 artículos. Dos estudios alcanzaron el nivel de evidencia 1 para pruebas diagnósticas. Éstas tuvieron variaciones que dependieron de los puntos de corte de cada estudio. Los dos estudios con nivel 1 de evidencia para pruebas diagnósticas reportan detección del 100% para anemia fetal de moderada a severa.

Conclusiones de los revisores: el ultrasonido doppler para predicción de la anemia fetal en isoimmunización Rh podría reducir el número de procedimientos invasores y sus complicaciones. Las pruebas hasta ahora disponibles revelan que los estudios no cumplen con los criterios de calidad metodológica.

Palabras clave: anemia fetal, ultrasonido doppler, isoimmunización Rh.

ABSTRACT

Background: Red cell alloimmunization is an important cause of perinatal morbidity and mortality. Invasive procedures used to diagnose fetal anemia are associated with serious fetal and maternal complications. The development of noninvasive techniques as Doppler ultrasound can help us in the fetal anemia diagnosis.

Objectives: To evaluate the effect of the Doppler ultrasound in prediction of fetal anemia caused by red cell alloimmunization.

Strategy search: Relevant studies were identified by reviewing the registry of COCHRANE, and OVID, PROQUEST, MEDLINE and EMBASE data bases from 1966 to 2004.

Selection criteria: All prospective studies with clinically relevant results with comparison of Doppler ultrasound in fetal umbilical artery, fetal descendend aorta, middle cerebral fetal artery or esplecnic fetal artery with hemoglobin or fetal hematocrit.

Data collection and analysis: Data were extracted from each report. The quality revision of the studies and the data compilation were made by the reviewers.

Main results: Eighteen 18 articles were included. Two studies reached the level of evidence 1 for diagnostic tests. The diagnostic tests had variations depending on the different cut-off of each study. Studies with level 1 of evidence reported detection of 100% for moderate to severe fetal anemia.

Conclusions: Implementation of Doppler ultrasound for prediction of fetal anemia in complicated pregnancies with alloimmunization could reduce the number of invasive procedures and therefore its complications. The level of present evidence reveals to us that the studies do not fulfill the criteria of methodological quality.

Key words: fetal anemia, Doppler ultrasound, Rh alloimmunization.

RÉSUMÉ

Antécédents : l'isoimmunisation Rh est une cause importante de morbidité et mortalité périnatale. Les méthodes envahissantes utilisées dans la détection de l'anémie fœtale sont associées avec des complications sérieuses, comme les pertes fœtales. Le développement de techniques non envahissantes, comme l'ultrason doppler, peut aider à la détermination du diagnostic d'anémie fœtale.



Objetivos : evaluar el efecto de l'ultrason Doppler dans la prédiction d'anémie foetale dans l'isoimmunisation Rh.

Stratégie de recherche : identification d'études remarquables dans le registre du groupe COCHRANE, les bases de données : OVID, PROQUEST, MEDLINE et EMBASE depuis 1966 jusqu'à 2004.

Critère de sélection : toute étude prospective, avec des résultats cliniquement remarquables, avec comparaison de l'ultrason doppler dans l'artère ombilicale foetale, aorte descendante foetale ou artère cérébrale moyenne foetale, avec hémoglobine ou hématocrite foetal.

Recueil et analyse de données : des données tirées de rapports des études. La révision méthodologique et l'extraction de données ont été réalisés par les réviseurs.

Résultats principaux : on a inclus 18 articles. Deux études ont atteint le niveau d'évidence 1 pour des tests diagnostiques. Ceux-ci ont présenté des variations qui ont été soumises à des points de coupure de chaque étude. Les deux études avec niveau d'évidence 1 pour des tests diagnostiques rapportent détection du 100% pour anémie foetale de modérée à sévère.

Conclusions des réviseurs : l'ultrason doppler pour prédiction de l'anémie foetale dans isoimmunisation Rh pourrait réduire le nombre de procédés envahissants et leurs complications. La quantité de tests obtenus jusqu'à présent montre que les études n'accomplissent pas avec les critères de qualité méthodologique.

Mots-clé : anémie foetale, ultrason doppler, isoimmunisation Rh.

RESUMO

Antecedentes: a isoimunização Rh é uma importante causa de morbidade e mortalidade perinatal. Os métodos invasivos usados na detecção da anemia fetal associam-se com sérias complicações tais como a perda do feto. O desenvolvimento de técnicas não invasivas como o ultra-som doppler pode ajudar na detecção de anemia fetal.

Objetivos: avaliar o efeito do ultra-som Doppler na predição da anemia fetal por isoimunização Rh.

Estratégia de busca: identificação de estudos relevantes no cadastro do grupo COCHRANE, as bases de dados: OVID, PROQUEST, MEDLINE e EMBASE desde 1966 até 2004.

Critério de seleção: todo estudo prospectivo, com resultados clinicamente relevantes, com comparação do ultra-som doppler na artéria umbilical fetal, aorta descendente fetal ou artéria cerebral média fetal, com hemoglobina ou hermatocrito fetal.

Recopilação e análise de dados: dados obtidos dos relatórios dos reportes dos estudos. A revisão metodológica e a extração de dados foram realizadas pelos revisores.

Resultados principais: incluíram-se 18 artigos. Dois estudos chegaram ao nível de evidência 1 para testes diagnósticos. Estes tiveram variações que dependeram dos pontos de corte de cada estudo. Os dois estudos com nível 1 de evidência para testes diagnósticos mostram detecção do 100% para anemia fetal de moderada a severa.

Conclusões dos revisores: O ultra-som doppler para predição de anemia fetal por isoimunização Rh poderia reduzir o número de procedimentos invasivos e as suas complicações. A quantidade de testes até agora disponíveis denotam que os estudos não cumprem com os critérios de qualidade metodológica.

Palavras chave: anemia fetal, ultra-som doppler, isoimunização Rh.

La anemia fetal se origina por diversas causas. La aloinmunización o isoimmunización es la causa más frecuente de anemia fetal y de morbilidad y mortalidad perinatal. El riesgo estimado de anemia fetal consecutiva a la isoimmunización

materna es de alrededor de 35 por 10,000 nacidos vivos;¹ aproximadamente 10% de estos fetos requieren transfusión antes de la semana 34 por anemia severa, el 90% restante no serán afectados o cursarán, a lo sumo, con anemia leve.²

La anemia fetal es la consecuencia de la aloinmunización materna que resulta de la respuesta inmunológica materna (producción de anticuerpos) ante la exposición a antígenos eritrocitarios de origen paterno que el feto hereda y son extraños a la madre. Esto puede ocurrir durante el embarazo, parto, e incluso en abortos, pero también podría producirse después de una transfusión sanguínea o de la realización de un procedimiento invasor. La causa primaria de la isoimmunización es la sensibilización materna al antígeno D del sistema de grupo sanguíneo Rhesus; sin embargo, muchos otros antígenos (llamados antígenos irregulares) también pueden ser

* Médico materno fetal. Maestría en ciencias médicas. Médico adscrito al Departamento de Medicina Materno Fetal.

** Médico materno fetal. Maestría en ciencias médicas. Jefe del Departamento de Medicina Materno Fetal.

*** Médico ginecólogo y obstetra. Residente del VI año de medicina materno fetal. Instituto Nacional de Perinatología. México, DF.

Correspondencia: Dra. Sandra Acevedo Gallegos. Departamento de Medicina Materno Fetal, Instituto Nacional de Perinatología. Montes Urales 800, col. Lomas Virreyes, CP 11000, México, DF. Recibido: noviembre, 2004. Aceptado: febrero, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

responsables de la sensibilización materna (se han implicado alrededor de 50 antígenos eritrocitarios).³ Si los anticuerpos maternos a estos antígenos son del tipo IgG cruzarán la placenta hacia la circulación fetal donde reaccionan con los eritrocitos fetales destruyéndolos (en el sistema retículo endotelial fetal) y causando anemia hemolítica.

En el embarazo normal la concentración de hemoglobina fetal aumenta en forma lineal conforme este evoluciona. No sucede así en los embarazos complicados con isoinmunización Rh. El feto, aparentemente, compensa grados moderados de anemia mediante ajustes hemodinámicos en la pO_2 , la pCO_2 y el pH que, por lo general, se mantienen en límites de normalidad, excepto los casos de anemia extrema que cursan con hipoxia y acidosis.^{4,5} Cuando el déficit de concentración de hemoglobina fetal excede de 6 g/dL aparece el hidrops fetal. Esto puede ser resultado de la infiltración extensa del hígado por tejido eritropoyético, lo que conduce a hipertensión portal debido a compresión parenquimatosa de los vasos portales y a hipoproteinemia por alteración en la síntesis de proteínas. Más aún, a este nivel de déficit de concentración de hemoglobina, el contenido de oxígeno disminuye por debajo del nivel crítico de la placenta para la depuración de lactato, con posible persistencia de la acidosis.⁶

En los embarazos de riesgo, el ultrasonido doppler puede ayudar a la identificación de fetos con anemia. En la circulación hiperdinámica se demuestran cambios hemodinámicos que incluyen el incremento en la velocidad de flujo sanguíneo en el sistema arterial fetal⁷ que, a su vez, se reflejan en mayor volumen cardiaco y aumento del flujo sanguíneo central y periférico que ayude a mantener la entrega adecuada de oxígeno a los tejidos.⁸

Los fetos anémicos tienen circulación hiperdinámica que se distingue por disminución de la viscosidad sanguínea que facilita las ondas de propagación de las ondas de presión, el flujo de sangre a través de los vasos, el aumento del retorno venoso, la vasodilatación hipóxica periférica, la estimulación hipóxica de los quimiorreceptores, y el gasto cardiaco elevado.

La isoinmunización Rh es un padecimiento relativamente frecuente en nuestro medio que implica la realización de pruebas invasoras para determinar el

estado de compromiso fetal, las que a su vez aumentan las complicaciones durante el embarazo, como: sangrado del sitio de punción (hasta en 1.5%), infección (0.1%), bradicardia fetal transitoria (1%), pérdida de líquido amniótico (hasta en 1%), pérdidas fetales (0,5%) y empeoramiento de la isoinmunización materna.

También se ha demostrado que los procedimientos invasores pueden empeorar la aloinmunización materna debido a hemorragia fetal secundaria al procedimiento. Por esta razón, con el conocimiento de las bases físicas del ultrasonido doppler se inició el estudio de diferentes vasos fetales con el propósito de encontrar la prueba que ayude a identificar los fetos anémicos y, por ende, disminuir los procedimientos invasores con sus complicaciones. Así, al inicio se evaluaron principalmente la arteria umbilical, el conducto venoso y la aorta fetal, y más recientemente la arteria esplénica y la arteria cerebral media. Se han evaluado otros vasos, pero sin que se hayan logrado resultados aceptables o sin conseguir, al menos, la reproducibilidad de la maniobra.

OBJETIVOS

Evaluar sistemáticamente y de manera cualitativa el uso de la ecografía doppler en la predicción de anemia en fetos de madres Rh negativo isoinmunizadas.

CRITERIOS PARA CONSIDERACION DE ESTUDIOS EN ESTA REVISION

Tipo de participantes

Estudios que incluyan mujeres con isoinmunización Rh entre 15 y 42 semanas de gestación, y en riesgo de anemia fetal por antecedentes obstétricos, por títulos de anticuerpos irregulares o por concentraciones elevadas de bilirrubinas en el líquido amniótico, quienes estén destinadas a ingresar a un programa de cordocentesis.

Tipo de intervenciones

La intervención diagnóstica fue la realización de ultrasonido doppler en cualquiera de los siguientes vasos fetales: arteria umbilical, conducto venoso, arteria aorta fetal, arteria cerebral media y arteria esplénica.

Tipo de medidas de resultado

El patrón de referencia diagnóstica fue la concentración de hemoglobina fetal obtenida de muestras sanguíneas fetales *in utero* a través de cordocentesis.

Tipo de estudio

Todos los estudios prospectivos en los que el resultado de la prueba diagnóstica de interés fuera comparado con un patrón de referencia.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se realizó una búsqueda electrónica en el registro de ensayos del Grupo COCHRANE de Embarazo y Parto (Cochrane Pregnancy and Childbirth Group), en las bases de datos OVID, PROQUEST, en las bases de datos bibliográficas generales MEDLINE y EMBASE desde 1966 hasta el 2004, y se comprobaron manualmente las listas de referencia de los artículos de revisión y de los artículos originales. No se tuvo exclusión alguna con respecto al idioma. Se solicitó información acerca de artículos sin publicar a diferentes autores expertos en el tema.

MÉTODOS DE REVISIÓN

Todos los estudios identificados por los métodos descritos en la estrategia de búsqueda los examinaron los revisores. Se excluyeron los estudios que no cumplieran con los criterios necesarios para ser aceptados.

De todos los estudios incluidos se recolectó información acerca del método de enmascaramiento o cegamiento (los valores de la prueba y del patrón de referencia o prueba de oro se determinaron por separado). También se reunió información relativa a la comparación con un patrón de referencia, y se incluyó una muestra con un espectro adecuado de pacientes a quienes en la práctica clínica se aplicó la prueba. Así mismo, en cada estudio se evaluaron los detalles de la técnica o los métodos de ejecución de la prueba.

Se analizaron las variables en estudio y sus resultados.

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Ver cuadro 1: estudios incluidos y sus características generales.

CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Todos los estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad se evaluaron con respecto a su calidad metodológica, de acuerdo con la jerarquía de evidencia para investigación primaria sobre la exactitud diagnóstica (cuadro 2).⁹

Se encontró coincidencia en cuanto a criterios de inclusión en 18 estudios. La calidad de los mismos se evaluó siguiendo los criterios establecidos para evaluación de la prueba diagnóstica descrita en el manual de revisores de la Biblioteca de colaboración Cochrane en el capítulo de evaluación y calidad de los estudios.¹⁰ Los patrones de reclutamiento, la jerarquía de evidencia y el cegamiento utilizados en los estudios se resumen en el cuadro 1.

RESULTADOS

La estrategia de búsqueda arrojó 1,528 citas que se revisaron e inicialmente se excluyeron 1,474 artículos, luego de la lectura de los resúmenes. Los restantes 54 artículos se consideraron potencialmente relevantes y se solicitaron los estudios para evaluarlos con más detalle, excepto 36 artículos (14 artículos de revisión, 16 estudios retrospectivos y 6 resúmenes publicados). (Figura 1)

De los 18 estudios se reportaron 715 pacientes isoimmunizadas. Todos los estudios se evaluaron con ultrasonido doppler. Además, dos estudios evaluaron el perímetro esplénico, un estudio analizó, también, la densidad óptica a 450 nm y otro estudio examinó la longitud hepática fetal.

Los 18 estudios evaluaron diversas medidas mediante ultrasonido doppler: velocidad sistólica máxima en el conducto venoso,⁷ velocidad promedio ACM,⁷ velocidad máxima de pico sistólico en ACM,^{11-13,15-21} ángulo de desaceleración (ángulo formado por el promedio del descenso diastólico con la vertical ascendente sistólica del siguiente ciclo) ACM,¹⁴

Cuadro 1. Estudios incluidos y sus características generales

Estudio-calidad	Población			Número de pacientes	Intervención		Punto de corte	Resultados	
	Semanas	Diseño	Selección de pacientes		Descripción técnica	Referencia		Cega- miento	Valores
Conducto venoso, velocidad sistólica máxima > P95/4 ⁷	18-35	Prospectivo	Sin reporte	35	Bien descrita	Sangre fetal	Déficit Hb<4 g/dL	No	S=47% TFP=20%
Velocidad promedio ACM > P95/4 ⁷	18-35	Prospectivo	Sin reporte	19	Bien descrita	Sangre fetal	Déficit Hb<4 g/dL	No	S= 38% TFP=45%
Velocidad promedio aorta torácica >P95/4 ⁷	18-35	Prospectivo	Sin reporte	36	Bien descrita	Sangre fetal	Déficit Hb<4 g/dL	No	S=47% TFP=29%
Velocidad pico sistólico ACM/4 ¹¹	18-35	Prospectivo	Sin reporte	16	Bien descrita	Sangre fetal	Desviación 2 DS	No	S=98% E=50% VPP=85% VPN=91%
Velocidad pico sistólico ACM/4 ¹²	19-35	Prospectivo	Sin reporte	17	Bien descrita	Sangre fetal	Desviación 2 DS	No	S=100%
Velocidad pico sistólico ACM > 1.5 MoM /1 ¹³	15-36	Prospectivo	Consecutivo	110	Bien descrita	Sangre fetal	< 0.65 MoM	Sí	S=100% TFP=12%
Angulo desaceleración ACM/1 ¹⁴	18-39	Prospectivo	Consecutivo	24	Bien descrita	Sangre fetal	Déficit > 5 g/dL sin transfusión previa	Sí	S=100% TFP=0%
							Déficit > 5 g/dL con transfusión previa	Sí	S=100% TFP=16.7%
Velocidad pico sistólico ACM puntaje Z/3 ¹⁵	15-35	Prospectivo	Consecutivo	26	Bien descrita	Sangre fetal	Desviación < 2DS	No	S=64% E=100%
Velocidad pico sistólico ACM > 1.5 MoM/4 ¹⁶	19-36	Prospectivo	Consecutivo	64	Bien descrita	Sangre fetal	< 0.55 MoM	No	S=100% E=94%
Velocidad pico sistólico ACM > 1.35 MoM/4 ¹⁷	28±4.6	Prospectivo	Sin reporte	52	No bien descrita	Sangre fetal	Hemoglobina ≤0.6 MoM	No	S=100% TFP=18%
Velocidad pico sistólico ACM > IC 95%/4 ¹⁸	19-38	Prospectivo	Sin reporte	35	Bien descrita	Sangre fetal	Déficit hemoglobina >2DS	No	S=45% E=100% VPP=100% VPN=80%
Velocidad pico sistólico ACM > 1.5 MoM/4 ¹⁹	26.7	Prospectivo	Sin reporte	28	Bien descrita	Sangre fetal	Déficit hemoglobina >5DS	No	S=100% E=65% VPP=47% VPN=100%
Velocidad pico sistólico ACM > 1.5 MoM/3 ²⁰	28.5±4.6	Prospectivo	Consecutivo	66	Bien descrita	Sangre fetal	Hemoglobina <0.55 MoM	No	S=9% E=100% VPP=100% VPN= 48%
Velocidad pico sistólico ACM > 1.5 MoM/4 ²¹	No descritas	Prospectivo	Sin reporte	16	Bien descrita	Sangre fetal y del RN	Déficit hemoglobina >5DS	No	S=100% E=100% VPP=92.9% VPN=95.5%

Estudio-calidad	Población			Intervención		Punto de corte	Resultados Cega- Valores miento
	Semanas	Diseño	Selección de pacientes	Número de pacientes	Descripción técnica	Referencia	
Angulo desaceleración arteria esplénica $\leq 0.56/3^{22}$	18-39	Prospectivo	Consecutivo	41	Bien descrita	Sangre fetal	No S=100% TFP=8.8%
Pico de velocidad sistólica arteria esplénica ≥ 1.3 MoM/ 4^{23}	29.4 $\pm$ 5.5	Prospectivo	Sin reporte	26	Bien descrita	Sangre fetal	No S=100% TFP=22.7%
Índice Pourcelot arteria umbilical + velocidad máxima aorta torácica/ 4^{24}	18-36	Prospectivo	Consecutivo	16	Bien descrita	Sangre fetal	No S=100% TFP=20%
Velocidad promedio aorta fetal > 2DS/ 4^{25}	17-38	Prospectivo	Sin reporte	68	Bien descrita	Sangre fetal	No S=53%
Velocidad pico en aorta descendente/ 3^{26}	21-36	Prospectivo	Consecutivo	33	Bien descrita	Sangre fetal	No S=64% E=74% VPN=73% VPP=66%
Velocidad promedio en aorta descendente/ 3^{27}	18-36	Prospectivo	Consecutivo	39	Bien descrita	Sangre fetal	No S=90% VPP=89% VPN= 100%

S: sensibilidad. E: especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. TFP: tasa de falsos positivos.

velocidad promedio en la aorta torácica,^{7,25,27} velocidad máxima en la aorta torácica,²⁶ pico de velocidad sistólica en la arteria esplénica,²³ ángulo de desaceleración en la arteria esplénica,²² índice Pourcelot de la arteria umbilical,²⁴ índice de pulsatilidad en la arteria umbilical,²⁴ relación sístole-diástole en la arteria umbilical.²⁴

Los criterios metodológicos de los estudios seleccionados muestran que 50% de los estudios tuvieron como patrón de reclutamiento los casos consecutivos^{13-16,20,22,24,26,27} y el restante 50% no mencionan qué tipo de reclutamiento se dio.^{7,11,12,17-19,21,23,25}

La totalidad de los estudios fue prospectiva. Sólo un estudio no describe de manera apropiada la técnica de medición de las ondas de velocidad de flujo.¹⁷ Sólo un estudio tuvo como patrón de referencia la toma de muestra de sangre al nacimiento en conjunto con la sangre fetal,²¹ y los restantes 17 estudios tomaron como patrón de referencia la medición de hemoglobina o hematocrito de sangre fetal. Sólo dos estudios refieren haber tenido cegamiento hacia la persona que interpretaba el patrón de referencia.^{13,14} Estos dos estudios fueron los únicos que se catalogaron en la escala de jerarquía de evidencia sobre exactitud diagnóstica como de nivel 1. Entre los restantes estudios, 11 fueron de nivel 4^{7,11,12,16-19,21,23-25} y cinco de nivel 3.^{15,20,22,26,27} Con respecto al punto de corte para diagnóstico de anemia fetal, se utilizaron diferentes puntos de corte y sólo los estudios del grupo de la Universidad de Yale siguieron un patrón establecido al cual se amoldaron varios de los estudios. Los diferentes puntos de corte para las distintas pruebas, e incluso para una misma prueba, hacen imposible la cuantificación de los datos en conjunto, como queda demostrado en los datos que se muestran enseguida.

Sólo hay dos tipos de mediciones evaluadas en más de un estudio: tres estudios en los cuales se evalúa la velocidad promedio de la aorta fetal^{7,25,27} y 10 estudios en los cuales se evalúa la velocidad de pico sistólico en la arteria cerebral media.^{11-13,15-21}

En los estudios de pico sistólico máximo en ACM se encontraron los siguientes datos con respecto a los puntos de corte:

- 0.8 múltiplos del error estándar: 1 estudio (Mari, et al, 1995).

Cuadro 2. Jerarquía de evidencia para investigación primaria de la exactitud diagnóstica

- 1 Estudio cegado, con comparación independiente con un patrón de referencia estándar entre una población apropiada de pacientes consecutivos.
- 2 Estudio cegado con comparación independiente con un patrón de referencia estándar entre una población apropiada de pacientes no consecutivos o confinado a una población reducida de pacientes de estudio.
- 3 Estudio no cegado, con comparación independiente con un patrón de referencia estándar entre una población apropiada de pacientes consecutivos.
- 4 Estudio no cegado con comparación independiente con un patrón de referencia estándar entre una población apropiada de pacientes no consecutivos o confinado a una población reducida de pacientes de estudio.
- 5 Un estudio cegado con comparación independiente entre una población apropiada de pacientes, pero sin un patrón de referencia estándar aplicado a todos los pacientes.
- 6 Referencia estándar no aplicada independientemente, o la opinión de un experto en el tema sin una apreciación crítica explícita, basada en la fisiología o en investigación comparativa.

Tomado de: Obstet Gynecol 2001;98(3):509-17.

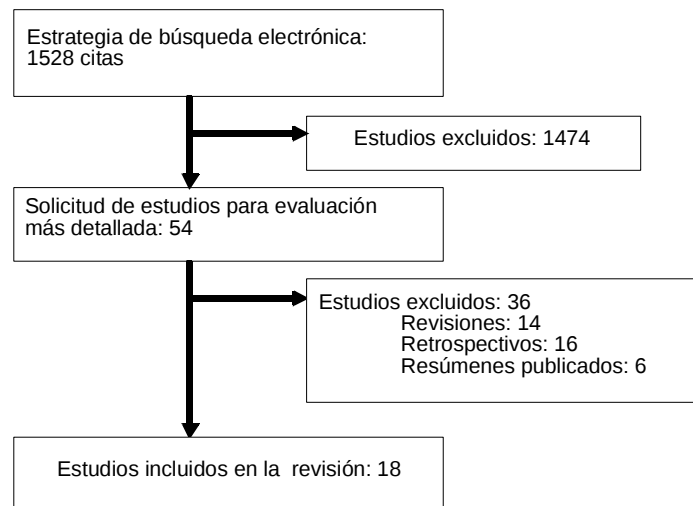


Figura 1. Proceso de selección de estudios.

- Sin datos de punto de punto de corte: 1 estudio (Mari, et al, 1997).

- 1.5 MoM: 5 estudios:

Del grupo encabezado por Giancarlo Mari tenemos dos estudios:

- Mari 2000: con valores de eficacia: sensibilidad 100%, tasa de falsos positivos 12%, valor predictivo positivo de 65%, y valor predictivo negativo del 100%.

- Detti, et al, 2001: con valores de eficacia con sensibilidad 100%, especificidad del 94%.

- Nishie, et al: un estudio: 2003 con valores de eficacia: sensibilidad 100%, especificidad 65%, valor predictivo positivo de 47%, y valor predictivo negativo del 100%.

- Alshimiri, et al: un estudio: 2003 con valores de eficacia con: sensibilidad 9%, especificidad 100%, valor predictivo positivo del 100%, y valor predictivo negativo del 48%.

- Dukler, et al: un estudio: 2003 con valores de eficacia con: sensibilidad 100%, especificidad 100%, valor predictivo positivo del 92.9%, y valor predictivo negativo del 95.5%.

Entre estos cinco estudios con punto de corte a 1.5 MoM, la evaluación del punto de corte en hemoglobina se realizó de la siguiente manera:

- Dos estudios con punto de corte Hb < 0.55 MoM

Detti 2001 (sensibilidad 100%, especificidad del 94%) y Alshimiri 2003 (sensibilidad 9%, especificidad

100%, valor predictivo positivo de 100%, y valor predictivo negativo del 48%).

Estos dos estudios muestran resultados totalmente opuestos en cuanto a los valores de eficacia de la prueba en estudio.

- Dos estudios con punto de corte déficit Hb > 5 DE.

Nishie 2003 y Dukler 2003.

El estudio de Dukler tenía como referencia sangre fetal y del recién nacido.

- Un estudio con punto de corte Hb < 0.66 MoM Mari 2000: estudio con calidad metodológica 1.

Los estudios que evaluaron la velocidad promedio en la arteria aorta fetal descendente encontraron los siguientes datos con respecto a los puntos de corte: tres estudios con diferente punto de corte para hemoglobina.

- Hecker 1995: déficit Hb >4 g / dL
- Nicolaidis 1990: déficit Hb >7g
- Oepkes 1994: déficit Hb > 6 DE.

En general, la característica de los estudios fue la de tratar de buscar un punto de corte que incluyera la mayor parte de los casos de anemia fetal de moderada a severa; es decir, tratando de buscar una sensibilidad alta para evitar que se escapara algún caso de anemia fetal severa.

Los estudios con la calificación más alta informan de niveles de detección del 100% para anemia fetal de moderada a severa con valores aceptables (0 y 12%) de tasa de falsos positivos (complemento de la especificidad), lo cual refiere la búsqueda de un punto de corte donde se logran detectar los casos de anemia fetal de moderada a severa sin sacrificar la especificidad.

Los estudios que muestran correlación más sólida entre la anemia fetal y las alteraciones en la OVF son en los que se evalúa la velocidad de pico sistólico en la arteria cerebral media. Otros estudios en otros vasos (arteria umbilical, aorta descendente, conducto venoso) tienen la tendencia al abandono de su uso al menos para predicción de anemia fetal, de acuerdo con la interpretación de los hallazgos de las citas bibliográficas y de los resultados mostrados hasta el momento.

En el cuadro 1 se muestran los datos referidos de los estudios incluidos en esta revisión.

DISCUSIÓN

El ultrasonido doppler es una técnica relativamente nueva con respecto al estudio de la dinámica circulatoria de los fetos anémicos por isoimmunización Rh, con innovaciones evidentes a lo largo de su historia en la predicción de anemia fetal.

Ante la falta de resultados alentadores en los estudios iniciales sobre arteria umbilical, ductus venoso y aorta torácica, la tendencia de acuerdo con la literatura mundial y los hallazgos es hacia el diagnóstico no invasor por medio de valores de velocimetría en la arteria cerebral media y en la arteria esplénica. El resultado de esta revisión confirma los resultados previos con respecto al hecho de que la seguridad del doppler en la predicción de anemia fetal varía de acuerdo con el tipo de prueba y el punto de corte usados para clasificar los diferentes grados de anemia.⁹ También se menciona que los valores de eficacia de las pruebas con doppler tienden a disminuir en fetos cercanos al término.

A pesar de que los estudios con el mejor nivel de evidencia muestran resultados bastante buenos para el diagnóstico de anemia fetal por medio del pico de velocidad sistólica en la arteria cerebral media o por la medición del ángulo de desaceleración en la arteria cerebral media, hay estudios sobre este mismo vaso que muestran resultados contradictorios, aunque hay que tener en cuenta que se trata de estudios con un nivel de jerarquía menor dentro la escala de clasificación para estudios de pruebas diagnósticas. Llamen particularmente la atención los estudios realizados por Mari en el 2000 y por Alshimiri en el 2003 en los cuales a pesar de tener un mismo punto de corte para los valores de la OVF en ACM (1.5 MoM), el mismo punto de corte para los valores de hemoglobina fetal (< 0.55 MoM) y la utilización del mismo patrón de referencia; encuentran resultados totalmente contradictorios en cuanto a los valores de eficacia de la prueba. Es así como Mari presenta valores de eficacia de la prueba de sensibilidad: 100%, tasa de falsos positivos: 12%, valor predictivo positivo: 65%, valor predictivo negativo: 100%, y Alshimiri los siguientes valores: sensibilidad del 9%, especificidad del 100%, valor predictivo positivo del 100%, y valor predictivo negativo del 48%. Es difícil explicar

resultados tan opuestos. Alshimiri, en su estudio, usó la misma técnica de medición que Mari. Además, los valores de referencia empleados por Alshimiri para los valores de hemoglobina fetal los tomó de tablas de valores de referencia creadas previamente por Mari.

En la actualidad existe un estudio multicéntrico con intención de tratamiento²⁸ para uso del pico sistólico máximo en la arteria cerebral media, mismo que confirmó que se trataría de un método seguro de monitorización de los embarazos complicados con isoinmunización Rh. En este estudio los investigadores evaluaron pacientes mediante pico sistólico máximo en la arteria cerebral media tomando como punto de corte 1.5 MoM para las mediciones de la OVF. Encontraron los siguientes valores de eficacia para detección de anemia fetal moderada a severa en fetos de menos de 35 semanas (concentraciones de hemoglobina < 0.65 MoM): sensibilidad del 88%, especificidad del 87%, valor predictivo positivo del 53% y valor predictivo negativo del 98%. En este estudio se utilizó la medición del pico sistólico máximo en la arteria cerebral media como parte del protocolo de manejo para pacientes isoinmunizadas que puso de manifiesto la utilidad de la prueba en un protocolo de manejo.

La heterogeneidad en los valores de punto de corte para las mediciones de la OVF, como para los valores de hemoglobina, impidió que en esta revisión se hiciera la evaluación conjunta de los datos de los diferentes estudios. A pesar de esto, la tendencia se dirige a la utilización de valores de medición en la OVF para ACM >1.5 MoM.

Al momento de la entrega del manuscrito de esta revisión estaba en prensa un artículo del Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's Hospital. Este artículo³⁰ reporta los valores de delta (diferencias de desviaciones estándar con respecto a la media normal para la edad gestacional) de la OVF de la arteria cerebral media y los de la hemoglobina fetal y realiza un análisis de regresión para determinar el significado de asociación entre el delta de ACM-PSV y el delta de la concentración de hemoglobina fetal. También buscan valores de eficacia para diferentes puntos de corte (anemia leve: valores de

delta ≥ 2 DE y < -4 DE; anemia moderada: valores de delta ≥ -4 DE y < -6 DE; anemia severa: valores de delta ≥ -6 DE). Los resultados de este estudio muestran una correlación significativa entre el delta de ACM-PSV y el de la concentración de hemoglobina con una $R = 0.638$, $P < 0.0001$. De igual manera, reportan que una ACM-PSV +1.5 DE detecta 96% de los fetos severamente anémicos con déficit de hemoglobina de al menos 6 DE con una tasa de falsos positivos del 14%. Estos reportes son congruentes con los resultados obtenidos en los dos estudios con nivel de evidencia 1 de esta revisión.

CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Implicaciones para la práctica

El uso del ultrasonido doppler para predicción de anemia fetal en embarazos complicados con isoinmunización Rh, podría reducir el número de procedimientos invasores (necesarios hoy en día) y, por ende, las complicaciones innatas a su uso. Estas ventajas se extienden a un amplio rango de edades gestacionales, conociéndose menos útil en edades gestacionales cercanas al término. Aunque los efectos benéficos inherentes al uso del ultrasonido doppler para predicción de anemia fetal parecen ser mayores antes de la realización de la primera cordocentesis, el uso para predecir el tiempo de la segunda y siguientes cordocentesis parece ser también seguro. Los hallazgos derivados de los estudios indican que se podrían evitar incluso 70% de los procedimientos invasores innecesarios.¹³

El desarrollo de políticas tendientes a disminuir mundialmente el número de procedimientos innecesarios, definitivamente involucra a la tecnología de ultrasonido doppler en programas de detección de anemia fetal. Todos los esfuerzos para el desarrollo e implantación de este tipo de programas deben realizarse con el fin de alcanzar este propósito. En centros con mínima experiencia se recomienda la evaluación conjunta con espectrofotometría de líquido amniótico hasta alcanzar la curva de aprendizaje necesaria para la correcta aplicación del doppler.²⁹

La cantidad de demostraciones hasta ahora acumuladas pone de manifiesto que la mayor parte de los estudios analizados para esta revisión no cumplen con los criterios suficientes de calidad metodológica. Lo interesante e importante es que los

dos estudios con nivel 1 de calidad metodológica apoyan el uso del ultrasonido doppler en la arteria cerebral media para el diagnóstico de anemia fetal en isoimmunización Rh.

Implicaciones para la investigación

Para que las ventajas subyacentes al uso de la tecnología doppler en la detección de la anemia fetal se generalicen en el futuro, será necesario efectuar estudios de buena calidad metodológica que permitan corroborar los datos que, aunque alentadores, aún son producto, en gran parte, de estudios con niveles de seguridad para pruebas diagnósticas en general bajos.

Los estudios en relación con el tiempo de la segunda cordocentesis y las siguientes, en los casos en que sea necesario, deberán realizarse cumpliendo con criterios metodológicos más estrictos que permitan mejor nivel de evidencia con el cual se puedan desarrollar y evaluar mejor las técnicas disponibles.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Ninguno conocido.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Fuentes externas de financiamiento: ninguna

Fuentes internas de financiamiento: propias de los autores.

REFERENCIAS

- Public Health Service. Centers for Disease Control and Prevention: Congenital malformations surveillance: data for birth defects prevention from: Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) 1968-1991 and Birth Defect Monitoring Program (BDMP) 1970-1991. *Teratology* 1993;48:545-709.
- Bowman J. Hemolytic disease (Erythroblastosis fetalis). En: Creasy R, Resnik R. *Maternal-fetal medicine*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999;pp:736-67.
- Segata M, Mari G. Fetal anemia: New technologies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:153-8.
- Nicolaides K. Studies on fetal physiology and pathophysiology in rhesus disease. *Semin Perinatol* 1989;13:328-37.
- Soothill P, Nicolaides K, Rodeck C, Bellingham A. The effect of replacing fetal with adult hemoglobin on the blood gas and acid-base parameters in human fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:66-69.
- Nicolaides K, Rizzo G, Hecker K, Ximenes R. Doppler in Obstetrics. Diploma in Fetal Medicine Series. ISUOG educational series. En: <http://www.centrus.com.br/DiplomaFMF/SeriesFMF/doppler/index-doppler.htm>
- Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K. Fetal venous, arterial, and intracardiac blood flows in red cell isoimmunization. *Obstet Gynecol* 1995;85(1):122-8.
- Huikeshoven F, Hope I, Power G, Gilbert R, Longo L. A comparison of sheep and fetal human oxygen delivery systems with use of a mathematical model. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:449-55.
- Divakaran T, Waugh J, Clark T, Khan K, Whittle M, Kilby M. Noninvasive techniques to detect fetal anemia due to red blood cell alloimmunization: A systematic review. *Obstet Gynecol* 2001;98(3):509-17.
- Clarke M, Oxman A. Manual del Revisor Cochrane 4.1.6 [actualización enero 2003]. Evaluación y Calidad de los estudios. En: *The Cochrane Library*, Número 1, 2003;pp:44-57.
- Mari G, Adrignolo A, Abuhamad Z, Pirhonen J, Jones D, Ludomirsky A, Copel J. Diagnosis of fetal anemia with doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:400-5.
- Mari G, Rahman F, Olofsson P, Ozcan T, Copel JA. Increase of fetal hematocrit decreases the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by rhesus alloimmunization. *J Matern Fetal Med* 1997;6(4):206-8.
- Mari G, for the collaborative group for doppler assessment of the blood velocity in anemic fetuses. Noninvasive diagnosis by doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med* 2000;342:9-14.
- Bahado-Singh R, Oz A, Hsu C, Kovanci E, Deren O, Onderoglu L, Mari G. Middle cerebral artery doppler velocimetric deceleration angle as a predictor of fetal anemia in Rh-alloimmunization fetuses without hydrops. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:746-51.
- Teixeira J, Duncan K, Letsky E, Fisk N. Middle cerebral artery peak systolic velocity in the prediction of fetal anemia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:205-8.
- Detti L, Oz U, Guney I, Ferguson J, Bahado-Singh R, Mari G, for the collaborative group for doppler assessment of the blood velocity in anemic fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1048-51.
- Deren O, Onderoglu L. The value of middle cerebral artery systolic velocity for initial and subsequent management in fetal anemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:26-30.
- Hauggen G, Husby H, Helbig A, Schmidt-Melbye A. Ultrasonographic monitoring of pregnancies complicated by red blood cell alloimmunization in a cohort with mild to moderate risk according to previous obstetric outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:227-37.
- Nishie E, Brizot M, Liao A, Carvalho M, Toma O, Zugaib M. A comparison between middle cerebral artery peak systolic velocity and amniotic fluid optical density at 450 nm in the prediction of fetal anemia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:214-9.
- Alshimmiri M, Hamoud M, Al-Saleh E, Mujaib K, Al-Harmi J, Halib L. Prediction of fetal anemia by middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by rhesus isoimmunization. *J Perinatol* 2003;23:536-40.
- Dukler D, Oepkes D, Seaward G, Windrim R, Ryan G. Noninvasive tests to predict fetal anemia: A study comparing

- doppler and ultrasound parameters. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1310-4.
22. Bahado-Singh R, Oz U, Deren O, Pirhonen J, Kovanci E, Copel J, et al. A new splenic artery doppler velocimetric index for prediction of severe fetal anemia associated with Rh alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:49-54.
 23. Bahado-Singh R, Oz U, Deren O, Kovanci E, Copel J, Mari G. Splenic artery doppler peak systolic velocity predicts severe anemia in rhesus disease. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1222-6.
 24. Copel J, Grannum P, Belanger K, Green J, Hobbins J. Pulsed doppler flow-velocity waveforms before and after intrauterine intravascular transfusion for severe erythroblastosis fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:768-74.
 25. Nicolaides K, Bilardo C, Campbell S. Prediction of fetal anemia by measurement of the mean blood velocity in the fetal aorta. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:209-12.
 26. Steiner H, Schaffer H, Spitzer D, Batka M, Graf A, Staudach A. The relationship between peak velocity in the fetal descending aorta and hematocrit in rhesus isoimmunization. *Obstet Gynecol* 1995;85:659-62.
 27. Oepkes D, Brand R, Vandenbussche F, Meerman R, Kanhai H. The use of ultrasonography and Doppler in the prediction of fetal haemolytic anaemia: a multivariate analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101(8):680-4.
 28. Zimmermann R, Durig P, Carpenter R, Mari G. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunization: A prospective, multicentre trial with intention to treat. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:746-52.
 29. Moise K. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:600-11.
 30. Scheier M, Hernandez-Andrade E, Carmo A, Dezerega V, Nicolaides KH. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:432-6.