

Revista de Revistas

Ultrasonografía Doppler versus amniocentesis para predecir anemia fetal: Resultados de un estudio multicéntrico randomizado (1)

Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, Windrim R, Kingdom J, Beyene J, Kanhai HH, Ohlsson A, Ryan G: DIAMOND Study Group. *N Engl J Med* 2006;355(2):156-64.

Análisis crítico: GABRIELA EGAÑA U.¹, JORGE CARVAJAL C.² Ph.D.

¹ Becada de Obstetricia y Ginecología Universidad de Valparaíso, Hospital Carlos Van Buren. ² Unidad de Medicina Materno-Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN

Antecedentes: Los embarazos complicados con aloimmunización Rh, han sido evaluados a través de amniocentesis sucesivas, para determinar niveles en líquido amniótico de bilirrubina midiendo el cambio de la densidad óptica en una longitud de onda de 450 nm (ΔOD_{450}). Sin embargo, este procedimiento conlleva ciertos riesgos. El peak de la velocidad de flujo sistólico de la arteria cerebral media medido por ultrasonografía doppler también predice anemia fetal severa, pero este test diagnóstico no ha sido rigurosamente evaluado en comparación con ΔOD_{450} en el líquido amniótico. *Objetivo:* Comparar ambas técnicas en la predicción de la gravedad de la enfermedad hemolítica fetal. *Métodos:* Estudio prospectivo, internacional y multicéntrico incluyendo mujeres con embarazos aloimmunizados a RhD-, Rhc-, RhE- o Fy^a con títulos indirectos de antiglobulinas de al menos 1:64 y fetos antígeno-positivos para evaluar si la medición ultrasonográfica del peak de la velocidad de flujo sistólico de la arteria cerebral media era al menos tan sensible y preciso como la medida de ΔOD_{450} en el líquido amniótico, para el diagnóstico de anemia fetal severa. Los resultados de las dos pruebas fueron comparados con la incidencia de anemia fetal determinada por niveles de hemoglobina en la sangre fetal. *Resultados:* De 165 fetos, 74 presentaron anemia severa. Para la detección de anemia fetal severa, la ultrasonografía doppler de la arteria cerebral media tuvo una sensibilidad de 88% (IC 95%; 78-93), una especificidad de 82% (IC 95%; 73-89) y una preci-

sión de 85% (IC 95%; 79-90%). La ΔOD_{450} de líquido amniótico tuvo una sensibilidad del 76% (IC 95%; 65-84), una especificidad del 77% (IC 95%; 67-84) y una precisión del 76% (IC 95%; 69-82). La ultrasonografía doppler fue más sensible por 12 puntos (IC 95%; 0,3-24,0) y más exacta por 9 puntos (IC 95%; 1,1-15,9) que la medida de ΔOD_{450} de líquido amniótico. *Conclusiones:* La velocidad máxima de flujo sistólico en la arteria cerebral media medida por ultrasonografía doppler puede sustituir pruebas invasivas en el manejo de embarazos con aloimmunización Rh.

ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN

A. Relevancia clínica de la investigación

Para la predicción de anemia fetal en embarazos con aloimmunización Rh ¿es la ultrasonografía doppler un método con sensibilidad y precisión comparable a la espectrofotometría de líquido amniótico?

Escenario Clínico: en el manejo de pacientes Rh negativo sensibilizadas, la evaluación de la concentración de bilirrubina en el líquido amniótico, mediante espectrofotometría, ha sido utilizada para estimar la presencia de anemia fetal (2). La obtención de líquido amniótico, mediante amniocentesis, es un procedimiento invasivo, no exento de riesgos. Se ha demostrado que la medición de la velocidad máxima de flujo sistólico en la arteria cerebral media es también una prueba útil para detectar la presencia de anemia fetal (3). Este último procedi-

miento es, sin embargo, no invasivo. La capacidad de estas dos pruebas para predecir anemia fetal no ha sido comparada en estudios de buen diseño.

B. El estudio (1)

Diseño: Estudio prospectivo, internacional y multicéntrico.

Pacientes: Todas las mujeres con aloinmunicación Rh con anticuerpos clínicamente relevantes (D, E, c o Fy^a) y títulos maternos de antiglobulinas de al menos 1:64. Se excluyen fetos que tuvieran anticuerpos Kell, hidrops o malformaciones congénitas mayores. También se excluyeron fetos negativos para el aloantígeno materno.

Intervención: Se midió el peak de la velocidad de flujo sistólico de la arteria cerebral media por ultrasonografía doppler antes de realizar la amniocentesis. Se efectuó la amniocentesis a todas las pacientes y los valores de la espectrofotometría se localizaron manualmente en el gráfico modificado de Liley. El resultado de ultrasonografía doppler se mantuvo oculto al médico que efectuó la amniocentesis. Cuando uno o ambos test sugerían anemia fetal severa, se tomaba una muestra de sangre fetal o de sangre de cordón al momento del parto dentro de las siguientes 72 horas. Si los tests se mantenían dentro de rangos normales, se tomaba la muestra de sangre fetal al nacimiento.

Resultados a medir: Sensibilidad, especificidad y precisión de la ultrasonografía doppler de la arteria cerebral media usando la tabla de Mari (3) y la medición de ΔOD_{450} de líquido amniótico usando la tabla de Liley (2), para la predicción de anemia fetal que requiera transfusión.

Resultados: Los valores predictivos positivos y negativos para el doppler fetal fueron 80% y 89% y para la espectrofotometría de líquido amniótico fueron 73% y 80%, respectivamente. Para la ultrasonografía doppler la precisión general fue 85% (IC 95%: 79-90) y sensibilidad 88% (IC 95%: 78-93) comparado con 76% (IC 95%: 69-82) y 76% (IC 95%: 65-84) respectivamente, para la espectrofotometría según el método de Liley. La diferencia en la precisión entre ambos métodos fue 9 puntos (IC 95%: 1,1-15,9) y la diferencia en sensibilidad fue 12 puntos (IC 95%: 0,3-24,0); estos intervalos excluyen el cero, indicando que la precisión y sensibilidad son significativamente mejores para el doppler fetal que ΔOD_{450} de líquido amniótico. La diferencia en especificidad no resultó significativa: doppler 82% (IC 95%: 73-88), espectrofotometría 77% (IC 95%: 67-84), diferencia 6 puntos (IC 95%: -3,8-14,8).

Medición	Anemia severa	Sin anemia o anemia moderada	Total
<i>Flujo ACM</i>			
> 1.5 MoM	65	16	81
≤ 1.5 MoM	9	75	84
Total	74	91	165
<i>ΔOD_{450} LA</i>			
Zona de Liley 2c o 3	56	21	77
Zona de Liley 1 o 2	18	70	88
Total	74	91	165

ACM: arteria cerebral media. LA: líquido amniótico.

Flujo ACM	ΔOD_{450} LA		Total
	Zona de Liley 2c o 3	Zona de Liley 1 o 2	
<i>Sin anemia o anemia moderada</i>			
> 1.5 MoM	9	7	16
≤ 1.5 MoM	12	63	74
Total	21	70	91
<i>Anemia severa</i>			
> 1.5 MoM	50	15	65
≤ 1.5 MoM	6	3	9
Total	56	18	74

ACM: arteria cerebral media. LA: líquido amniótico.

Conclusión: Los autores concluyen que la ultrasonografía de doppler de la arteria media cerebral es al menos tan confiable como la medida de ΔOD_{450} de líquido amniótico evaluado por el método de Liley. Se lograría disminuir en un 51% los procedimientos invasivos. Por lo tanto, la transición gradual de varios centros a la puesta en práctica de una estrategia menos invasiva para predecir la anemia fetal, según este estudio, se encuentra justificada.

C. Análisis crítico

Likelihood Ratio (LR): Calculamos LR positivo y negativo: para ultrasonografía doppler 4,9 y 0,15 respectivamente; para espectrofotometría 3,3 y 0,31 respectivamente.

Validez Interna: Es un estudio prospectivo, multicéntrico de tipo diagnóstico. Se comparó la capacidad diagnóstica de dos pruebas: doppler de arteria cerebral media y medición de ΔOD_{450} de líquido amniótico, contra un "gold standard": hemoglobina

fetal (cordocentesis o medición en cordón al momento del parto) (4). Existe una comparación ciega e independiente de las pruebas en estudio respecto de un "gold standard". Los pacientes evaluados son representativos de la población (alto riesgo). La decisión de efectuar una u otra prueba, no afectó la decisión de efectuar el "gold estándar". El seguimiento fue apropiado (92%). Hubo un cálculo adecuado del tamaño muestral.

Comentarios: Desde un punto de vista metodológico el estudio nos parece apropiado, pues cumple con todos los requisitos de este tipo de estudios (5). Permite concluir que la velocimetría doppler de arteria cerebral media es mejor que ΔOD_{450} de líquido amniótico para la predicción de anemia fetal. Sin embargo, es destacable que ambos test no son óptimos. El LR de la prueba positiva para cualquiera de las pruebas (4,9 y 3,3 doppler y ΔOD_{450} respectivamente) genera sólo un pequeño cambio en la probabilidad post test (5). El LR de la prueba negativa genera cambio moderado (0,15 doppler) y pequeño (0,31 ΔOD_{450}).

El uso exclusivo de la velocimetría doppler pierde 9 casos (12%) de anemia fetal severa, con un 18% de falsos positivos. La espectrofotometría pierde 18 casos (24%), con un 23% de falsos positivos. La combinación de ambas pruebas pierde sólo a 3

casos (4%), con un 9,8% de falsos positivos. LR positivo es 4,1 y LR negativo es 0,22, con el uso combinado de ambas pruebas. Postulamos que el uso combinado de ambas pruebas mejora la capacidad diagnóstica, pero sin alcanzar un nivel recomendable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, Windrim R, Kingdom J, Beyene J, Kanhai HH, Ohlsson A, Ryan G; DIAMOND Study Group. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 2006;355(2):156-64.
2. Liley AW. Liquor amni analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1961;82:1359-70.
3. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med* 2000;342:9-14.
4. Nicolaidis KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan RS, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet* 1988;1:1073-5.
5. Vera P-G C, Letelier LM, Carvajal JA. Guía para el análisis crítico de estudios que evalúan exámenes diagnósticos. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005;70(3):196-202.