

Cartas al Editor

Chile: ¿Amniocentesis seriada ó Vmax de la arteria cerebral media (ACM), en el manejo de la embarazada en riesgo de enfermedad hemolítica perinatal por isoimmunización Rh?

En el N° 4, Vol LXXII, 2007 de nuestra revista, los Drs. Vargas y Carvajal (1), exponen las ventajas de la medición de Vmax ACM por Doppler sobre la amniocentesis seriada en el manejo de la enfermedad hemolítica perinatal (EHP) por isoimmunización Rh. Al respecto, nos parece necesario hacer algunas reflexiones y precisiones antes de que se generalice esta modalidad de manejo en nuestro país.

1. *Epidemiología:* Varias condiciones epidemiológicas hacen que esta patología ha ido paulatina y sostenidamente disminuyendo en nuestro país:

a. la implementación de la inmunización post parto con IgG anti D a las embarazadas Rh (-) no sensibilizadas con recién nacidos Rh (+) y Coombs directo negativo.

b. conocimiento y difusión de las prácticas que aumentan el riesgo de inmunización en la embarazada Rh (-) no sensibilizada, para así evitarlas (p.ej: extracción manual de placenta, exprimir el cordón en forma retrógrada luego de la ligadura de éste, etc.) o para administrar profilaxis (amniocentesis, metrorragia, etc.).

c. la disminución del número de embarazos por mujer, disminuyendo con ello la presentación de formas más graves de enfermedad en embarazos sucesivos, sumado al éxito en el tratamiento de los pacientes afectados. Como ejemplo, en nuestro centro asistencial con 6300 partos anuales, no hemos necesitado efectuar transfusiones intrauterinas (TIUs) por isominmunización Rh en los últimos dos años.

d. el impacto de las políticas de planificación familiar, disminuyendo el número de embarazos no deseados y el aborto provocado en embarazadas Rh (-) en riesgo de sensibilización.

2. *Realidad nacional:* Chile no posee un sistema claramente estructurado para el control y tratamiento de las embarazadas en riesgo de esta condición. No existen centros referenciales definidos por el MINSAL, como lo es para las patologías AUGÉ, que

asuman estas pacientes, de manera que, en la realidad, son manejadas y controladas por diferentes especialistas, con a su vez diferentes capacidades y capacitación en esta patología. Por este motivo, las recomendaciones pueden tener consecuencias adversas si no son correctamente valoradas. Puede ser desaconsejable que se proponga un "reemplazo" de una técnica por otra, cuando ésta no está totalmente validada.

3. *Guías clínicas:* Las Guías Perinatales del MINSAL, actualmente vigentes (2), en un intento de entregar los estándares mínimos, mantiene el manejo basado en los títulos de aglutininas para las pacientes sensibilizadas intraembarazo y la espectrofotometría en las sensibilizadas pre-embarazo o en aquellas sensibilizadas intraembarazo que alcanzan títulos mayores a 1:32. Asimismo se debe recordar que la mayoría de los artículos que comentan el uso actual de Vmax, explicitan que se trata de pacientes con títulos de Coombs mayores o iguales a 1:64.

4. *Espectrofotometría de bilirrubina en líquido amniótico:* Es una técnica que fácilmente puede ser implementada a lo largo de todo el país pues requiere de:

a. una muestra de líquido amniótico no contaminado con sangre o meconio.

b. una centrifuga para centrifugar el líquido amniótico.

c. un espectrofotómetro.

d. papel semilogarítmico.

e. una curva donde trasladar el valor encontrado (de Liley o Quennan) y conocer adecuadamente la edad gestacional para una interpretación adecuada de la zona de riesgo.

A propósito, señalar dos frases de K. Moise en un reciente artículo sobre el tema (3): "... después de las 35 semanas de gestación, parece existir una alta proporción de falsos positivos en la detección de anemia fetal. Por ello, avanzada la gestación,

una Vmax normal puede ser seguida con mediciones seriadas. Si se encuentra un valor elevado, se debe realizar una amniocentesis para efectuar $\Delta DO450$ y madurez fetal pulmonar para determinar si está indicada la interrupción." y, "... adicionalmente la amniocentesis seriada aún puede ser útil si un centro capacitado en el manejo con Vmax de ACM no se encuentra en la proximidad geográfica de la paciente".

5. Amniocentesis seriada:

a. indudablemente la amniocentesis seriada presenta un riesgo potencial de complicaciones (RPO, lesión fetal, agravamiento de la sensibilización, infección, contaminación con sangre, etc), no cuantificado en nuestro medio, y generalmente extrapolado de publicaciones extranjeras de amniocentesis genéticas.

b. es la técnica invasiva que universalmente aprenden los médicos que culminan su proceso de formación en los centros formadores chilenos, dado que el estudio de madurez fetal pulmonar y de infección intraamniótica están ampliamente recomendados en la práctica clínica actual de la especialidad.

c. además de la experiencia del operador, requiere solo de un simple ecógrafo modo B, existente en la gran mayoría de los hospitales de nuestro país.

6. *Elección de la Curva de Espectrofotometría:* La genialidad de Liley de llevar a una curva la antigua observación de que el líquido amniótico era mas amarillo mientras mas grave era la enfermedad hemolítica y menor la edad gestacional, se vio limitada por la nula expectativa de sobrevivencia de los fetos menores de 28 semanas en la época que él publicó sus estudios (4), teniendo su curva este límite en la edad gestacional para la asignación de riesgo de EHP. Sin embargo, Quennan (5) en la década de los 90 resolvió esta cuestión y elaboró su curva que comienza desde las 14 semanas de gestación y que permite la evaluación de riesgo de embarazos tan pequeños desde esa edad gestacional. Recordemos aquí que la curva de Liley entrega algoritmos para el seguimiento y el momento de la interrupción, lo que además debe utilizarse en relación a la complejidad del manejo neonatal que debe tener cada centro, para los diferentes estadios de la enfermedad hemolítica del recién nacido.

7. *Medición de la Vmax de la arteria cerebral media por Doppler pulsado:* Esta técnica es la que nos ofrece más comentarios. Dos consideraciones sobre la técnica misma deben hacer reflexionar críticamente a los colegas que la elijan para el control y seguimiento de esta enfermedad:

a. El ángulo de isonación. Dado que el coseno del ángulo de isonación está en el denominador de la

fórmula de cálculo de la velocidad por doppler pulsado, cualquier número diferente de "1" modificará ostensiblemente el cociente resultante y "1" es el coseno de "0" (ángulo 0). El desconocimiento de esto lleva a que muchos operadores no efectúen corrección de ángulo al efectuar la medición, asumiendo que están en ángulo "0"; debe recordarse asimismo que en ausencia de corrección, la máquina siempre asume que el ángulo de isonación es "0". Este error lleva a sub-estimaciones de la velocidad que pueden llevar a conductas equivocadas.

b. Error en la corrección del ángulo. Como consecuencia de que la corrección de ángulo se hace visualmente, cada grado de error entre la corrección y el ángulo real lleva a errores de la estimación que crecen exponencialmente a medida que nos alejamos de ángulos sobre 5°, entregando resultados diferentes a la velocidad real (6). Estos "errores de técnica" señalados aquí, revelan la importancia de que esta técnica sea utilizada solo por expertos ecografistas dotados a su vez de equipos con tecnología apropiada, ¿en cuantos centros a lo largo del país se dan estas condiciones?

8. *Cordocentesis:* El manejo con Vmax de ACM tiene en su algoritmo la toma de decisiones conociendo el hematocrito/hemoglobina del feto, la que debe ser obtenida por cordocentesis y no deben tomarse conductas de interrupción o tratamiento intrauterino sin antes conocerlos. Existen pocos centros a nivel nacional para efectuar cordocentesis con bajo riesgo para el feto.

9. *Transfusión intrauterina.* Nuestra experiencia (7) y la de otros en TIUs, señala que el tiempo mínimo en nuestro país para ella es de 24-48 horas, dada especialmente por la preparación de la sangre (ubicación de la sangre, pruebas cruzadas, filtración e irradiación). Hasta nuestro conocimiento, ninguna curva de manejo con Vmax ha podido predecir en cuantos días un feto requerirá una TIU sino hasta que alcanza las 1.5 MoM que lo sitúan en riesgo de anemia severa. En ese momento debe recurrirse a cordocentesis y TIU si es necesario. Nuevamente nos preguntamos ¿cuántos centros pueden dar al tratamiento la latencia mínima requerida para el éxito en el manejo de esta enfermedad?

Consideraciones finales: Estimamos que no debe generalizarse el manejo de la EHP a través del seguimiento con Vmax de ACM, a menos que esto sea efectuado por expertos, no solo en la técnica sino en el manejo de todo el algoritmo que ello conlleva. El seguimiento por espectrofotometría de líquido amniótico sigue siendo un excelente método para un país tan largo y con diferentes realidades de salud perinatal.

REFERENCIAS:

1. Vargas D, Carvajal J. El Doppler de la arteria cerebral media reemplaza a la espectrofotometría del líquido amniótico como el estándar en el manejo de la isoimmunización fetal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2007;72(4):229-35.
2. Gonzalez R, Gómez R, Castro R. Guías Perinatales, MINSAL 2003.
3. Moise KJ. Management of Rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008;112:164-76.
4. Liley AW. Liquor amni analysis in the management of the pregnancy complicated by Rhesus sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1961;82:1359-70.
5. Queenan JT, Tomai TP, Ural SH, King JC. Deviation in amniotic fluid optical density at a wavelength of 450nm in RhD (-) immunized pregnancies from 14 to 40 weeks' gestation: A proposal for clinical management. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(5):1370-6.
6. Yamamoto M, Carrillo J, Insunza A, Mari G, Ville Y. Error introduced into velocity measurements by inappropriate Doppler angle assignment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28(6):853-8.
7. Insunza A, Behnke E, González F, et al. Estudio y tratamiento por transfusión intravascular de la enfermedad hemolítica severa por isoimmunización Rh. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1995;60(6):391-402.

Drs Álvaro Insunza, Jorge Carrillo, Masami Yamamoto. Hospital Padre Hurtado, Escuela de Medicina UDD-Clinica Alemana, Santiago, Chile.

RESPUESTA

El Dr. Enrique Donoso, editor de la Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología, me ha solicitado responder la carta de los doctores Álvaro Insunza, Jorge Carrillo y Masami Yamamoto, titulada: "*Chile: ¿Amniocentesis seriada ó Vmax de la arteria cerebral media (ACM), en el manejo de la embarazada en riesgo de enfermedad hemolítica perinatal por isoimmunización Rh?*", la que hace referencia a nuestra publicación "*El Doppler de la arteria cerebral media reemplaza a la espectrofotometría del líquido amniótico como el estándar en el manejo de la isoimmunización fetal*", publicado en N°4 de 2007 de la Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología.

Pese al poco tiempo que se me ha dado para responder, es necesaria alguna información que satisfaga correctamente a los lectores de nuestra

revista, y por cierto a quienes tuvieron la gentileza de comentar nuestro artículo.

La Medicina Basada en Evidencia (MBE) se define como: "*el uso explícito y juicioso de la mejor evidencia disponible en la toma de decisiones*" (1). La práctica de MBE requiere, entonces, en primer lugar, el conocimiento de la mejor evidencia disponible. Es precisamente la mejor evidencia disponible, lo que hemos resumido en nuestro artículo (2). Esta evidencia demuestra que el peak de velocidad sistólica (PVS) de la arteria cerebral media (ACM) como prueba diagnóstica respecto del riesgo de anemia fetal, tiene capacidad diagnóstica significativamente mejor que la medición del Δ DO 450nm en el líquido amniótico. Esto puede ser visualizado en las tablas II y III de nuestro artículo, donde se aprecia que el likelihood ratio (LR) de la prueba, positiva o negativa, es más satisfactorio para PVS de ACM que el de la prueba clásica Δ DO 450nm.

Apreciamos además que esta prueba tiene mejor rendimiento clínico, es más útil en otras condiciones de anemia, permite el seguimiento del tratamiento, y mejor aún, se trata de una prueba no invasiva. Creemos que esta evidencia no puede ser negada.

Ahora bien, no creemos que la evidencia sea lo único necesario para la toma de decisiones en clínica: "*la aplicación de la evidencia debe hacerse explícitamente pero también juiciosamente... la toma de decisiones clínicas debe considerar otros elementos de juicio como son la experiencia previa de quien tomará la decisión, las circunstancias en que ocurre la situación clínica incluyendo costos, recursos disponibles y situación clínica general, así como las preferencias y valores del paciente involucrado o su familia*" (1). Es decir, la MBE incorpora además de la mejor evidencia disponible, otras variables como la disponibilidad y factibilidad de las nuevas tecnologías. Es a esto lo que se refieren macizamente nuestros colegas, y estamos de acuerdo en gran parte de, aunque no en todas, sus apreciaciones.

La técnica de PVS de ACM está suficientemente validada a nuestro entender, si bien reconocemos que cuánta evidencia es suficiente evidencia para cambiar una práctica habitual, es un problema más filosófico que clínico. Desconocemos si se ha estudiado la disponibilidad en Chile de espectrofotómetros, o de máquinas de ultrasonido y médicos con capacidades suficientemente para medir PVS de ACM, pero sin duda que la disponibilidad de uno u otro equipo (máquinas y profesionales) será clave a la hora de decidir cómo proceder.

Nuestra unidad, utilizó por años la técnica de espectrofotometría en el líquido amniótico, y las

publicaciones de nuestro servicio así lo respaldan (3); en efecto, la medición se efectúa en el laboratorio que me toca dirigir. Sin embargo, hace más de tres años que no efectuamos una medición de esta naturaleza, hemos manejado los casos de sensibilización mediante ultrasonido, y hemos decidido eliminar el espectrofotómetro. Por cierto tenemos equipos y especialistas entrenados en velocimetría doppler.

En resumen, coincidimos completamente con la "consideración final" expresada en la carta del doctor Inzunza y colaboradores; sin embargo insistimos, en que la mejor evidencia disponible demuestra que la medición del PVS en ACM es mejor prueba que la evaluación de espectrofotometría del líquido amniótico. Sólo el conocimiento de la evidencia nos permite adoptar juiciosamente nuestras decisiones de manejo, las que muchas veces no coinciden con la "mejor evidencia". En ausencia de médicos y equipos capaces de efectuar el manejo correcto de pacientes con enfermedad hemolítica a través de la velocimetría doppler, también creemos que "el seguimiento por espectrofotometría de líquido amniótico sigue siendo un excelente método".

REFERENCIAS:

1. Unidad de Medicina Basada en Evidencia. Escuela de medicina Pontificia Universidad Católica de Chile. <http://www.umbeuc.cl/manualonline/parte1.htm>
2. Vargas D, Carvajal J. El doppler de la arteria cerebral media reemplaza a la espectrofotometría del líquido amniótico como el estándar en el manejo de la isoimmunización fetal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2007;72(4):229-35.
3. Oyarzún E, Gormaz G, González P, *et al.* Transfusión fetal intravascular en el manejo de la enfermedad hemolítica perinatal. Reevaluación de nuestra experiencia. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1996; 61(5):341-8.

Dr Jorge A. Carvajal, PhD.

Director Laboratorio de Medicina Materno Fetal.

*Departamento de Obstetricia y Ginecología.
Pontificia Universidad Católica de Chile.*