

## Trabajos Originales

# EL DOPPLER DE LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA REEMPLAZA A LA ESPECTROFOTOMETRÍA DEL LÍQUIDO AMNIÓTICO COMO EL ESTÁNDAR EN EL MANEJO DE LA ISOINMUNIZACIÓN FETAL

David Vargas C.<sup>1</sup>, Jorge Carvajal C.<sup>1</sup>, PhD.

<sup>1</sup>Departamento de Obstetricia y Ginecología, Unidad de Medicina Materno-Fetal, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

## RESUMEN

La anemia fetal puede ser una condición devastadora para el feto. La principal causa de anemia fetal es la sensibilización materna por el antígeno D. El estándar actual para la evaluación de los fetos en riesgo de anemia es la espectrofotometría del líquido amniótico. Esta aproximación enfrenta problemas como: la necesidad de extrapolación del análisis a edades gestacionales menores de 27 semanas y la evaluación de fetos en riesgo de anemia por otras causas, esto sumado al riesgo propio de la amniocentesis. En los últimos 10 a 12 años ha surgido un método no invasivo para la evaluación de los fetos en riesgo de anemia: la medición del peak sistólico de la velocidad del flujo de la arteria cerebral media. La velocidad de flujo aumentada sería un reflejo de la anemia fetal, justificando que esta técnica se esté incorporando en forma paulatina en el manejo de éstos pacientes. En esta revisión presentamos la evidencia disponible para sustentar que el uso rutinario de esta técnica no invasiva, reemplaza el manejo convencional con amniocentesis, espectrofotometría del líquido amniótico y manejo según curvas de Liley, en pacientes Rh-negativas sensibilizadas, o en otras situaciones de riesgo de anemia fetal.

**PALABRAS CLAVES:** *Anemia fetal, arteria cerebral media, isoimmunización*

## SUMMARY

Fetal anemia could be a devastating condition to the fetus. The main cause of fetal anemia is red-cell alloimmunization. The standard of care for this condition has been the serial amniocentesis to measure bilirubin levels by spectrophotometry of the amniotic fluid. Amniotic fluid bilirubin measurements are of limited value in the second trimester and in other causes of fetal anemia, besides amniocentesis is an invasive method with fetal risk. During the last 10 to 12 years a non invasive method to predict fetal anemia become available: measurement of the peak systolic velocity of the middle cerebral artery. Increased velocity may reflect fetal anemia. Here we present the evidence to support the use of this non invasive method to replace amniocentesis as the standard care in the management of red-cell alloimmunization and other causes of fetal anemia.

**KEY WORDS:** *Fetal anemia, middle cerebral artery, alloimmunization*

## INTRODUCCIÓN

Anemia es la disminución del contenido de glóbulos rojos de la sangre o del contenido de

hemoglobina en los glóbulos rojos, determinando una incapacidad para el transporte de oxígeno a los tejidos. La anemia aumenta el riesgo de morbilidad fetal, tanto por si misma, como por la

causa que la originó. La concentración normal de hemoglobina fetal, según edad gestacional, ha sido establecida por cordocentesis, catalogando la anemia como leve, moderada o severa según el grado de desviación de la mediana para la edad gestacional (1-3).

Existen varias causas de anemia fetal pudiéndose clasificar en inmune y no inmune (Tabla I). La más común es la destrucción de glóbulos rojos fetales por anticuerpos maternos, fenómeno conocido como isoimmunización. Su principal causa es la sensibilización materna al antígeno D del grupo Rh, que ocurre por el paso de glóbulos rojos fetales RhD(+) a la madre RhD(-). La administración de inmunoglobulina anti-D pre y postnatal a todas las embarazadas Rh(-) ha disminuido la incidencia de la enfermedad hemolítica de 45 por 10.000 nacidos a 10,6 por 10.000 en países desarrollados (4). En Chile la tendencia es similar debido a la norma ministerial que instruye la administración de la inmunoglobulina anti-D a todas las embarazadas Rh(-) no sensibilizadas (5). Sin embargo, no se ha eliminado el problema de la isoimmunización, ya que ésta también puede ser secundaria a otros antígenos del glóbulo rojo fetal, como el grupo clásico (ABO) y a los más de 50 antígenos irregulares (ej. C, c, Kell, etc.) (6).

En las mujeres Rh(-) sensibilizadas, la anemia fetal puede ser sospechada por los antecedentes maternos, los títulos de anticuerpos anti-Rh o por signos ecográficos. Para confirmar la sospecha es necesario un procedimiento invasivo (amniocentesis) para obtener líquido amniótico (LA). En el LA es posible estimar la concentración de bilirrubina que refleja el grado de hemólisis y por ende la anemia fetal. Se realiza una espectrofotometría del LA y se calcula el delta de la densidad óptica a los 450 nm. Este valor se grafica en las curvas de Liley para gestaciones de más de 27 semanas. La curva de Liley tiene tres zonas: zona 1 (enfermedad hemolítica mínima), zona 3 (enfermedad severa) y zona 2 intermedia. En casos de anemia severa deberá decidirse la interrupción del embarazo, o una cordocentesis para confirmar el diagnóstico y efectuar una transfusión intrauterina, según sea la edad gestacional (7).

La amniocentesis y la espectrofotometría del LA es el protocolo estándar para la paciente embarazada Rh(-) sensibilizada. Sin embargo, esta metodología presenta problemas: no puede predecir el desarrollo de anemia de causa no hemolítica como en la isoimmunización al antígeno Kell (8), o anemias de causa no inmunológica y las curvas de Liley no sirven para embarazos menores a 27

semanas. Además, como todo procedimiento invasivo, la amniocentesis y cordocentesis no están exentas de riesgos, tales como rotura ovular, infección intraamniótica, prematuridad e incluso óbito fetal, llegando esta última hasta el 1% (9).

Se sabe que la velocidad de flujo de un fluido es inversamente proporcional a su densidad. Si estimamos la velocidad de flujo sanguíneo fetal, podremos obtener conclusiones respecto de la densidad de la sangre, y el principal componente de su densidad es la concentración de glóbulos rojos. Hoy es posible evaluar la velocidad del flujo sanguíneo fetal mediante el doppler; esta medición es posible en la arteria cerebral media porque permite un abordaje con un ángulo de insonación de 0°. De este modo, se ha propuesto que la medición del peak de la velocidad sistólica de la arteria cerebral media (PVS de ACM) mediante doppler, es una manera no invasiva y eficiente de predecir anemia fetal, evitando la necesidad de efectuar una amniocentesis, y difiriendo las técnicas invasivas hasta que la transfusión fetal sea necesaria (1-3, 10-16).

Para medir el PVS de la ACM se debe obtener una sección axial del cerebro fetal que incluya el tálamo y cavum septum pelúcido, luego con un movimiento a caudal y usando el doppler color se ubica el polígono de Willis encontrándose el nacimiento de la arteria cerebral media. La arteria proximal al transductor se aumenta a 50% de la imagen, se aplica un volumen de muestreo de 1-2 mm y se ubica a 2 cm distales al origen de la arteria para realizar la medición. El haz del ultrasonido se mantiene en 0° con respecto al flujo arterial. Se obtienen ondas similares en 3 tomas y se elige la más alta. La forma de medición antes descrita permite reproducibilidad inter e intra observador (10).

El propósito de esta revisión es determinar si la magnitud de la evidencia disponible permite el uso rutinario de esta técnica no invasiva, haciendo obsoleto el manejo con amniocentesis, espectrofotometría de LA y manejo según curvas de Liley, en pacientes Rh(-) sensibilizadas, o en otras situaciones de riesgo de anemia fetal.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE desde el año 1995 hasta diciembre 2006, usando los términos "Fetal Anemia", "Middle Cerebral Artery (MCA) Peak Systolic Velocity", "MCA Doppler and Fetal Anemia", "Alloimmunization and MCA Doppler".

Se seleccionaron los trabajos en inglés que usaban el PVS de la ACM para predecir anemia fetal no importando su etiología. Los trabajos incluidos fueron de diagnóstico, seguimiento y reporte de casos. Se excluyeron las revisiones sistemáticas y opiniones de expertos.

## RESULTADOS

Encontramos 20 publicaciones que cumplían los criterios propuestos para nuestro análisis, 11 eran estudios prospectivos, 5 retrospectivos y 4 reporte de casos.

En el estudio inicial se determinó en forma transversal los valores del PVS de la ACM en 135 fetos sanos desde las 15 semanas hasta las 42 (1). Los compararon con el PVS de la ACM de 23 fetos en riesgo de anemia que fueron sometidos a cordocentesis para evaluación del hematocrito. Así se establecieron los valores normales del PVS de la ACM en función de la edad gestacional. Determinaron un punto de corte del PVS de la ACM para distinguir los fetos anémicos de los sanos desarrollando un test para detectar anemia fetal usando los datos de ambos grupos. Para confirmar los resultados, éstos fueron aplicados en forma prospectiva a un grupo de 16 fetos en riesgo de anemia. Ninguno de los fetos anémicos de este grupo tuvo valores de PVS de ACM bajo la media normal demostrando que existe una relación inversa entre el PVS de la ACM y el hematocrito fetal (1) (Tabla II). El mismo grupo evidenció, posteriormente, que el PVS de la ACM disminuye al aumentar el hematocrito post transfusión reforzando los resultados anteriores (2).

Usando sus propios datos, estos investigadores estudiaron, de modo prospectivo, la capacidad del PVS de ACM para predecir anemia fetal (3). A 111 fetos que estaban en riesgo de anemia se les realizó un doppler de la ACM previo a la cordocentesis y se compararon con los valores de referencia obtenidos de 256 fetos que fueron sometidos a cordocentesis por otras causas. Encontraron que el límite óptimo del PVS de la ACM para identificar anemia moderada o severa era de 1,5 MoM (múltiplos de la mediana) con una sensibilidad de casi 100% y un 12% de falsos positivos (Tabla II) (3).

La evaluación longitudinal prospectiva, del PVS de ACM, basando en sus resultados la decisión de realizar cordocentesis, en 125 fetos en riesgo de anemia por isoimmunización mostró lo siguiente: se midió PVS de la ACM y de ser normal se controló con mediciones seriadas cada 7 a 14 días, si eran alterados se sometían a cordocentesis. Se tomó el

valor de corte de 1,5 MoM para tomar la decisión de cordocentesis. Hubo 90 fetos con doppler normal de los cuales 2 recién nacidos presentaron anemia. De los 35 fetos con doppler alterados, 28 tenían menos de 35 semanas y 7 más de 35 semanas. Estos últimos fueron inducidos y ninguno tenía anemia al nacer. De los 28 menores de 35 semanas todos fueron sometidos a cordocentesis, 15 tenían anemia moderada o severa, 5 anemia leve y 8 no tenían anemia. Los autores concluyeron que el doppler de ACM tiene una buena sensibilidad y especificidad para anemia moderada y severa antes de las 35 semanas. El método, según estos autores, no es útil después de las 35 semanas para detectar anemia fetal (12) (Tabla II). La evaluación retrospectiva del PVS de ACM y el hematocrito previo a la primera transfusión entre las 15 y 35 semanas mostró una relación significativa entre el aumento de la PVS de la ACM en más de una desviación estándar y el grado de anemia fetal (Tabla III) (13).

*Comparación del doppler de ACM con  $\Delta DO$  450 nm del líquido amniótico.* La evaluación de la capacidad del doppler para predecir anemia, mostró su efectividad y confiabilidad. Posteriormente se hizo necesaria la demostración de su utilidad clínica para el manejo de pacientes en riesgo de anemia, comparándolo con el estándar (espectrofotometría de LA). Se evaluó de modo prospectivo a 28 fetos en riesgo de anemia y coombs positivo (>1/16) manejados con espectrofotometría de LA. Se les midió PVS de ACM previo a la realización de la amniocentesis y cordocentesis, 21 fetos presentaban anemia moderada y 7 severa. Al comparar los resultados para predecir ane-

**Tabla I**  
**CAUSAS DE ANEMIA FETAL**

| <i>Causas de anemia fetal</i>               |  |
|---|--|
| <i>Inmunes</i>                              |  |
| Isoimmunización por glóbulos rojos          |  |
| <i>No inmunes</i>                           |  |
| Alfa talasemias                             |  |
| Alteraciones enzimáticas                    | – Déficit de piruvato kinasa           |
|   | – Déficit de glucosa fosfato isomerasa |
|   | – Déficit de G6PD                      |
| Hemorragia fetomaterna                      |  |
| Hemorragia intracraneal                     |  |
| Infección por parvovirus B-19               |  |
| Transfusión fetofetal                       |  |
| Desórdenes mieloproliferativos transitorios |  |
| Leucemia congénita                          |  |

Tabla II

## DIAGNÓSTICO DE ANEMIA FETAL POR ISOINMUNIZACIÓN RH. RESUMEN DE ESTUDIOS PROSPECTIVOS

| <i>Peak de Velocidad Sistólica de Arteria Cerebral Media Fetal</i>           |                       |                        |              |              |               |               |
|--|-----------------------|------------------------|--------------|--------------|---------------|---------------|
|  | <i>Sensibilidad %</i> | <i>Especificidad %</i> | <i>VPP %</i> | <i>VPN %</i> | <i>LR (+)</i> | <i>LR (-)</i> |
| Mari 1995 (1)  | 98                    | 50                     | 85           | 92           | 2,0           | 0,03          |
| Mari 2000 (3)  | 99                    | 76                     | 65           | 100          | 4,1           | 0,02          |
| Zimmerman 2002 (12)  | 88                    | 87                     | 53           | 98           | 6,8           | 0,14          |
| Nishe 2003 (14)  | 75                    | 63                     | 60           | 77           | 2,0           | 0,40          |
| Oepkes 2006 (17)   | 88                    | 82                     | 80           | 89           | 5,0           | 0,15          |
| Promedio   | 90                    | 72                     |              |              | 3,2           | 0,14          |
| <i>Espectrofotometría de Líquido Amniótico (<math>\Delta</math>DO 450nm)</i> |                       |                        |              |              |               |               |
|  | <i>Sensibilidad %</i> | <i>Especificidad %</i> | <i>VPP %</i> | <i>VPN %</i> | <i>LR (+)</i> | <i>LR (-)</i> |
| Nishe 2003 (14)  | 75                    | 50                     | 53           | 73           | 1,5           | 0,50          |
| Oepkes 2006 (17)   | 76                    | 77                     | 73           | 79           | 3,3           | 0,32          |
| Promedio   | 76                    | 64                     |              |              | 2,1           | 0,38          |

VPP: valor predictivo positivo.

VPN: valor predictivo negativo.

LR (+): Likelihood Ratio +

LR (-): Likelihood Ratio -

mia encontraron que la sensibilidad era igual para ambos métodos, tanto para anemia moderada como severa. En cambio la especificidad era claramente superior para el doppler de la ACM (14) (Tabla II).

En otro estudio similar, retrospectivo, se manejó con el esquema convencional (espectrofotometría) a 28 fetos en riesgo de anemia por isoinmunización, a todos se realizó la medición del PVS de la ACM. Fueron sometidos a amniocentesis 24 fetos, 4 no requirieron el procedimiento dado a que no se alteraron los títulos maternos del coombs. A 9 se les realizó cordocentesis encontrándose anemia leve o hematocrito normal a 5 casos, 3 tenían anemia severa y uno moderada. En este estudio el doppler de la ACM fue mejor como predictor de anemia moderada o severa que el manejo convencional con el  $\Delta$ DO 450 nm del LA (15) (Tabla III).

En un estudio transversal se comparó el doppler de la ACM y el estudio del líquido amniótico como predictores de anemia fetal. Se midió PVS de la ACM a 38 fetos en riesgo de anemia, a 22 de ellos se les realizó amniocentesis. Los investigadores encontraron que ambos test son igualmente eficaces como predictores de anemia fetal, concluyendo que el doppler era levemente mejor teniendo la ventaja de ser no invasivo (16) (Tabla III).

Recientemente se evaluó de modo prospectivo, el doppler de la ACM con la espectrofotometría de LA para predecir anemia fetal, en 165 fetos en riesgo de anemia por isoinmunización. Se observó

que 74 fetos presentaban anemia severa, y 25 fetos presentaban anemia leve. El doppler fue superior al estudio del LA (Tabla II), llevando a los autores a concluir que la amniocentesis puede ser reemplazada por la medición del PVS de la ACM para detectar anemia severa en embarazos Rh negativos sensibilizados (17).

Evolución de los cambios del PVS de la ACM. Uno de los problemas del control de los fetos en riesgo de anemia es que se trata de una patología evolutiva, sea por la progresión del daño o por el tratamiento. Es deseable seguir a estos fetos y adoptar decisiones de tratamiento o interrupción del embarazo. El seguimiento de los fetos es un problema para el manejo clásico pues muchas veces implica amniocentesis seriadas, con los riesgos propios del procedimiento. Existen demostraciones de la utilidad del doppler de ACM en seguimiento de fetos afectados.

Los cambios en la ACM se han establecido longitudinalmente para predecir que fetos desarrollarán anemia severa. Se analizó la factibilidad de usar la pendiente de PVS de la ACM para identificar aquellos fetos que desarrollarán anemia severa y por lo tanto requerirán un control más estricto y periódico. Se encontró que no sólo el grado de desviación de la mediana, del PVS de la ACM, se correlaciona con una disminución en el hematocrito, sino que también se relaciona a la pendiente o tasa de ese cambio, sugiriendo que esta prueba puede ser utilizada en la vigilancia fetal (18).

Tabla III

**DIAGNÓSTICO DE ANEMIA FETAL POR ISOINMUNIZACIÓN RH. RESUMEN DE ESTUDIOS RETROSPECTIVOS**

| <i>Peak de Velocidad Sistólica de Arteria Cerebral Media Fetal</i>           |                       |                        |              |              |               |               |
|--|-----------------------|------------------------|--------------|--------------|---------------|---------------|
|  | <i>Sensibilidad %</i> | <i>Especificidad %</i> | <i>VPP %</i> | <i>VPN %</i> | <i>LR (+)</i> | <i>LR (-)</i> |
| Texeira 2000 (13)  | 83                    | 80                     | 56           | 94           | 4,1           | 0,2           |
| Pereira 2003 (15)  | 100                   | 91                     | 71           | 100          | 11,0          | –             |
| Bullock 2005 (16)  | 64                    | 81                     | 82           | 62           | 3,4           | 0,5           |
| Promedio   | 82                    | 84                     |              |              | 5,1           | 0,21          |
| <i>Espectrofotometría de líquido amniótico (<math>\Delta</math>DO 450nm)</i> |                       |                        |              |              |               |               |
|  | <i>Sensibilidad %</i> | <i>Especificidad %</i> | <i>VPP %</i> | <i>VPN %</i> | <i>LR (+)</i> | <i>LR (-)</i> |
| Pereira 2003 (15)  | 80                    | 78                     | 44           | 95           | 3,6           | 0,3           |
| Bullock 2005 (16)  | 53                    | 71                     | 80           | 42           | 1,9           | 0,7           |
| Promedio   | 67                    | 75                     |              |              | 2,7           | 0,44          |

VPP: valor predictivo positivo.

VPN: valor predictivo negativo.

LR (+): Likelihood Ratio +.

LR (-): Likelihood Ratio -.

En relación a los controles de fetos transfundidos los estudios demuestran que el PVS de la ACM disminuye luego de corregir la anemia, y que no se afecta la validez de los nomogramas en relación a la respuesta al tratamiento, permitiendo el seguimiento de los pacientes transfundidos (2,19,20).

Uso de doppler de ACM para evaluación de fetos en riesgo de anemia por otras causas. Si bien la prueba fue desarrollada y evaluada para predecir el riesgo de anemia por isoinmunización y hemólisis, el PVS de la ACM también ha sido usado como predictor de anemia fetal de otro origen. Dos estudios, uno de diseño prospectivo (21) y uno retrospectivo (22) demostraron más de 90% de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de anemia fetal secundaria a infección por Parvovirus B19 (Tabla IV). Los investigadores concluyen

que el método es confiable no sólo para predecir anemia por isoinmunización sino que además para infección por parvovirus B19, y que la prueba mantiene su utilidad después de las transfusiones (21,22).

Un grupo de investigadores evaluó el uso del PVS de la ACM para diagnosticar anemia fetal posterior a la muerte intrauterina de un gemelo en embarazos monocoriónicos. Se realizó medición del doppler de la ACM, previo a la cordocentesis, en 20 gemelos sobrevivientes monocoriales luego de complicarse por transfusión feto-fetal. En 10 fetos confirmaron anemia. Los investigadores encontraron una correlación estadísticamente significativa entre el PVS de la ACM y la concentración de hemoglobina, concluyendo que en estos casos el doppler de la ACM es un método confiable para predecir anemia en el feto sobreviviente (23) (Tabla IV).

Tabla IV

**DOPPLER DE ACM COMO PREDICTOR DE ANEMIA FETAL NO HEMOLÍTICA**

| <i>Peak de velocidad sistólica de arteria cerebral media fetal</i> |                       |                        |             |              |               |               |
|--|-----------------------|------------------------|-------------|--------------|---------------|---------------|
|  | <i>Sensibilidad %</i> | <i>Especificidad %</i> | <i>VPP%</i> | <i>VPN %</i> | <i>LR (+)</i> | <i>LR (-)</i> |
| Delle Chiaie 2001 (21)<br>(Parvovirus B19)                         | 100                   | 100                    | 100         | 100          | –             | –             |
| Cosmi 2002 (22)<br>(Parvovirus B19)                                | 94                    | 93                     | 94          | 93           | 14            | 0,06          |
| Senat 2003 (23)<br>(Transfusión feto-fetal)                        | 90                    | 89                     | 90          | 89           | 8             | 0,10          |
| Van Dongen 2005 (24)<br>(Antígeno Kell)                            | 89                    | 89                     | 94          | 80           | 8             | 0,13          |

Se ha demostrado que la anemia fetal secundaria a la isoimmunización por antígeno Kell no es secundaria a hemólisis (8). Se evaluó de modo prospectivo, en 27 fetos en riesgo de anemia por esta causa, la capacidad del doppler de ACM para predecir anemia fetal. Se observó una muy buena correlación entre los hallazgos del doppler y la concentración de hemoglobina. Los autores concluyen que el doppler del PVS de la ACM es un método confiable como predictor de anemia fetal por inmunización por grupo Kell (24) (Tabla IV).

De un modo similar, aunque en reportes aislados, se ha intentado el uso de la medición de PVS de la ACM como predictor de anemia fetal en etiologías tales como anemia fetal secundaria a sangrado por perforación intestinal en fibrosis quística (25), a un gran corioangioma (26), por alfa talasemia homocigota (27). En todos estos reportes se encontró que el doppler de la ACM fue útil en el diagnóstico y manejo de la anemia.

## DISCUSIÓN

Basados en estos estudios podemos afirmar que la medición del PVS de ACM es una prueba confiable en el diagnóstico de anemia fetal. El promedio de sensibilidad reportada es 90% en los estudios prospectivos y 82% en los estudios retrospectivos. La especificidad alcanza 72% y 84% (prospectivos y retrospectivos, respectivamente). Con estos valores calculamos un LR positivo 3,2-5,1 y negativo 0,14-0,21. Esto indica que el resultado de la prueba conlleva cambios moderados en la probabilidad pretest del riesgo de anemia fetal (28). La magnitud del cambio, asociado al riesgo elevado pretest (fetos en riesgo de anemia) determina una conducta médica de tratamiento.

La velocimetría doppler de la ACM como examen predictor de anemia fetal por isoimmunización por Rh fue comparada con la espectrofotometría del LA en estudios tanto retrospectivos como prospectivos demostrando que la medición de PVS de ACM en el manejo de estos casos es similar o mejor que la espectrofotometría (Tablas II-III). Es importante observar que la evaluación de la espectrofotometría del LA como prueba diagnóstica de anemia fetal, muestra un LR de la prueba positiva (2,1-2,7) y negativa (0,38-0,44) que aportan cambios pequeños en la probabilidad pretest (28).

La medición de PVS de ACM es útil en la evaluación longitudinal de los pacientes, incluso en el control postransfusión intrauterina. La sensibilidad como predictor de anemia postransfusión es semejante a la primera evaluación. La medición

de PVS de ACM al ser usada en el seguimiento de pacientes transfundidos permite predecir el momento de la siguiente transfusión. Esta es una característica muy importante de la técnica, puesto que al no ser invasiva, puede repetirse con la frecuencia que se desee permitiendo elegir el momento preciso para efectuar un procedimiento invasivo.

Finalmente, el PVS de ACM es útil para detectar anemia no secundaria a hemólisis con una sensibilidad y especificidad mayores al 90%. Es importante destacar que es una mejor herramienta que la espectrofotometría del LA ya que esta última no es útil en la evaluación de anemia fetal no hemolítica.

Estimamos que la implementación de la medición del PVS de ACM en el manejo de fetos en riesgo de anemia reduce el número de procedimientos invasivos y sus riesgos. Debemos reconocer que su sensibilidad no es absoluta, por lo que su normalidad no asegura ausencia de anemia, y no evita por completo el uso de técnicas invasivas. Del mismo modo su especificidad no es perfecta, y procedimientos invasivos en exceso serán parte de la práctica habitual (Tablas II, III y IV). Es posible que en fetos gravemente enfermos (hidrópicos) se observe aumento del PVS de la ACM en ausencia de anemia debido a cambios hemodinámicos (29).

## CONCLUSIÓN

El examen que hoy constituye el estándar de manejo de la isoimmunización fetal (espectrofotometría de LA) dista de ser ideal. En esta revisión demostramos que es además superado por la medición del PVS de ACM. La medición de PVS de ACM como prueba diagnóstica de anemia fetal reemplaza el manejo convencional de la espectrofotometría del LA, al tener una capacidad diagnóstica mayor, ser una prueba no invasiva, permitir la evaluación longitudinal de los casos y ser útil en el diagnóstico de anemia no hemolítica.

Se requiere que todo centro de medicina materno-fetal tenga la capacidad de realizar esta evaluación. Será indispensable la enseñanza y entrenamiento de este examen por parte de los distintos centros formadores de la especialidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ, Pirhonen J, Jones DC, Ludomirsky A, *et al.* Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:400- 5.

2. Mari G, Raham F, Olofsson P, Oscan T, Copel J. Increase of fetal hematocrit decreases the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by rhesus alloimmunization. *J Matern Fetal Med* 1997;6:206-8.
3. Mari G, Russell L, Deter RI, Carpenter RI. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity of Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000;342:9-14.
4. Chavez GF, Mulinare J, Edmonds LD. Epidemiology of Rh hemolytic disease of the newborn in the United States. *JAMA* 1991;265:3270-4.
5. Oyarzún E, Gormaz G, González P, Rioseco A, Hernández A, Poblete A, *et al.* Transfusión intravascular en el manejo de la enfermedad hemolítica perinatal. Reevaluación de nuestra experiencia Rh. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 1996;61(5):341-8.
6. Segata M, Mari G. Fetal anemia: new technologies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16(2):153-8.
7. Liley AW. Liquor amnii analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1961;82:1359-70.
8. Vaughan J, Manning M, Warwick R, Letsky E, Murray N, Roberts I. Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-kell antibodies in fetal alloimmune anemia. *N Engl J Med* 1998;338:798-803.
9. Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ, Romero R. Complication of fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1339-44.
10. Mari G, Abuhamad AZ, Cosmi E, Segata M, Altaye M, Akiyama M. Middle cerebral artery peak systolic velocity: Technique and variability. *J Ultrasound Med* 2005;24:425-30.
11. Oepkes D. Invasive versus non-invasive testing in red-cell alloimmunized pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:83-89.
12. Zimmermann R, Durig P, Carpenter RL, Mari G. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red-cell alloimmunization -A prospective, multicenter trial with intention to treat. *Br J Obstet Gynecol* 2002;109:746-52.
13. Texeira JMA, Duncan K, Letsky E, Fisk NM. Middle cerebral artery peak systolic velocity in the prediction of fetal anemia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:205-8.
14. Nishie E, Brizot M, Liao A, Carvalho M, Toma O, Zugaib M. A comparison between middle cerebral artery peak velocity and amniotic fluid optical density at 450 nm in the prediction fetal anemia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:214-9.
15. Pereira L, Jenkins TM, Berghella V. Conventional management of maternal red cell alloimmunization compared with management by Doppler assessment of middle cerebral artery peak systolic velocity. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1002-6.
16. Bullock R, Martin W, Coomarasamy A, Kilby M. Prediction of fetal anemia in pregnancies with red-cell alloimmunization: comparison of middle cerebral artery peak systolic velocity and amniotic fluid OD450. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:331-4.
17. Oepkes D, Seaward G, Vandenbusche FPHA, Windrim R, Kigdom J, Beyene J, *et al.* Doppler ultrasound versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 2006;355:156-64.
18. Detti L, Mari G, Akiyama M, Cosmi D, Moise K, Stefos T, *et al.* Longitudinal assessment of the middle cerebral artery peak systolic velocity in healthy fetuses and in fetuses at risk for anemia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:937-9.
19. Stefos T, Cosmi E, Detti L, Mari G. Correction of fetal anemia on the middle cerebral artery peak systolic velocity. *Obstet Gynecol* 2002;99:211-5.
20. Sikkil E, Vandenbusche FPHA, Oepkes D, Klumper FJCM, Teunissen KAK, Meerman RH, *et al.* Effect of an increase of the hematocrit on middle cerebral artery peak and umbilical vein maximum velocities in anemic fetuses. *Fetal Diagn Ther* 2003;18:472-8.
21. Delle Chiaie L, Buck G, Grab D, Terinde R. Prediction of fetal anemia with doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by maternal blood group alloimmunization or parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:232-6.
22. Cosmi E, Mari G, Delle Chiaie L, Detti L, Akiyama M, Murphy J, *et al.* Non invasive diagnosis by doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1290-3.
23. Senat M, Loizeau S, Couderc S, Bernard JP, Ville Y. The value of middle cerebral artery peak systolic velocity in the diagnosis of fetal anemia after intrauterine death of one monochorionic twin. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1320-4.
24. Van Dongen H, Klumper FJCM, Sikkil E, Vandenbusche FPH, Oepkes D. Non invasive tests to predict fetal anemia in Kell-alloimmunized pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:341-5.
25. Rijhsinghani A, Hansen W, Phan B. Cystic fibrosis presenting as fetal anemia. A case report. *J Reprod Med* 2002;47:686-8.
26. Hamill N, Rijhsinghani A, Williamson R, Grant S. Prenatal diagnosis and management of fetal anemia secondary to a large chorioangioma. *Obstet Gynecol* 2003;102(part 2):1185-8.
27. Leung W, Oepkes D, Seaward G, Ryan G. Serial sonographic findings of four fetuses with homozygous alpha-thalassemia-1 from 21 weeks onwards. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:56-9.
28. Vera C, Letelier LM, Carvajal J. Guía para el análisis crítico de estudios que evalúan exámenes diagnósticos. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2005;70(3):196-202.
29. Shah N, Martin WL, Whittle MJ. Middle cerebral artery Doppler velocimetric assessment in two cases of hydrops fetalis without fetal anaemia. *Prenat Diagn* 2004;24:17-18.