

112424



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

"ULTRASONIDO DOPPLER PARA DETECCION DE ANEMIA FETAL EN
MADRES CON ISOINMUNIZACION RH: UNA REVISION SISTEMATICA"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA MATERNO FETAL

P R E S E N T A:

DR. JESUS ANDRES BENAVIDES SERRALDE

Firma manuscrita del Dr. Jesús Andrés Benavides Serralde.

TITULAR: DR. MARIO ESTANISLAO GUZMAN HUERTA
TUTOR: DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS



MEXICO, D.F.

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



2004

DIRECCION DE ENSEÑANZA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA - INPer -

**“ULTRASONIDO DOPPLER PARA DETECCION DE ANEMIA FETAL EN
MADRES CON ISOINMUNIZACION RH: UNA REVISION SISTEMATICA”**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL



PRESENTA:

DR. JESÚS ANDRÉS BENAVIDES SERRALDE

TITULAR: DR. MARIO ESTANISLAO GUZMÁN HUERTA

TUTOR: DRA SANDRA ACEVEDO GALLEGOS

MEXICO DF., 2004

**ULTRASONIDO DOPPLER PARA DETECCION DE ANEMIA FETAL EN
MADRES CON ISOINMUNIZACION RH: UNA REVISION SISTEMATICA**

Benavides-Serralde JA

Esta revisión debe ser citada como: Benavides-Serralde JA. Ultrasonido Doppler para detección de anemia fetal en madres con isoinmunización Rh: Una Revisión Sistemática. En: pendiente publicación.

Sin enmiendas substantivas a esta revisión a la fecha de 16 de Mayo de 2004.

INDICE

RESUMEN	1
ANTECEDENTES	2
OBJETIVOS	6
CRITERIOS PARA CONSIDERACION DE ESTUDIOS EN ESTA REVISION	7
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACION DE LOS ESTUDIOS	8
MÉTODOS DE REVISIÓN	9
DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS	9
CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	10
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIONES DE LOS REVISORES	20
AGRADECIMIENTOS	22
CONFLICTOS DE INTERÉS	22
TABLAS DE REVISIONES	23
SUMMARY	29
BIBLIOGRAFÍA	30
CARATULA	34
FUENTES DE FINANCIACION	35
COMENTARIOS Y CRÍTICAS	35
PALABRAS CLAVES	35

RESUMEN

Antecedentes: La Isoinmunización Rh es una importante causa de morbimortalidad perinatal siendo a su vez una de las etiologías más comunes de anemia fetal. Los métodos invasivos (amniocentesis y cordocentesis) han sido empleados para la detección de anemia fetal, sin embargo estos se han visto asociados a serias complicaciones que incluyen hasta las pérdidas fetales. De acuerdo a la literatura mundial, el desarrollo de técnicas no invasivas como el ultrasonido doppler nos puede ayudar en el diagnóstico de la anemia fetal.

Objetivos: Evaluar el efecto de la ecografía Doppler en la predicción de anemia fetal en la isoinmunización Rh.

Estrategia de búsqueda: Se identificaron los estudios relevantes al revisar el registro de ensayos del Grupo COCHRANE de Embarazo y Parto, las bases de datos OVID, PROQUEST, y las bases de datos bibliográficas generales MEDLINE y EMBASE desde 1966 hasta el 2004.

Criterio de selección: Todos los estudios prospectivos con resultados clínicamente relevantes en los cuales se comparara el ultrasonido doppler en arteria umbilical fetal, aorta descendente fetal o arteria cerebral media fetal, con la hemoglobina o hematocrito fetal, sin tener en cuenta la calidad metodológica.

Recopilación y análisis de datos: Los datos fueron extraídos de los reportes de los estudios. La revisión de la calidad de los ensayos y la extracción de los datos fue realizada por el revisor. Se trató de establecer contacto con autores de algunos artículos para obtener mayor información.

Resultados principales: Se incluyeron un total de 18 artículos que incluyeron un total de 715 pacientes isoinmunizadas. Solo dos estudios alcanzaron el nivel de evidencia 1 para pruebas diagnósticas. El desempeño de las diferentes pruebas diagnósticas tuvo importantes variaciones dependiendo de los diferentes puntos de corte de cada estudio. Los dos estudios con nivel 1 de evidencia para pruebas diagnósticas, reportaron niveles de detección del 100% para anemia fetal de moderada a severa con valores aceptables de tasa de falsos positivos.

Conclusiones de los revisores: La implementación del ultrasonido doppler para predicción de anemia fetal en embarazos complicados con isoinmunización Rh, podría reducir el número de procedimientos invasivos (necesarios hoy en día) hasta en un 70% y por ende las complicaciones innatas a su uso. El nivel de evidencia actual nos revela que los estudios no cumplen con los criterios de calidad metodológica.

ANTECEDENTES

Existen múltiples etiologías para la anemia fetal. La aloinmunización o isoinmunización es la causa más frecuente de anemia fetal siendo a su vez una causa importante de morbilidad y mortalidad perinatal. El riesgo estimado para anemia fetal secundaria a isoinmunización materna es de alrededor de 35 por 10.000 nacidos vivos ¹, requiriéndose de transfusiones aproximadamente en el 10% de estos fetos antes de la semana 34 por anemia severa, mientras el remanente 90% no serán afectados o cursaran a lo sumo con anemia leve ².

Para el caso que nos compete en esta revisión, 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 son heredados por el feto 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 invasivo. La causa primaria de la isoinmunización es la sensibilización materna al antígeno D del sistema de grupo sanguíneo Rhesus; sin embargo muchos otros antígenos llamados antígenos irregulares pueden también ser responsables de la sensibilización materna (alrededor de 50 antígenos eritrocitarios han sido implicados) ³. Si los anticuerpos maternos a estos antígenos, son del tipo Ig G, estos cruzan la placenta hacia la circulación fetal donde reaccionan con los eritrocitos fetales destruyéndolos en el sistema retículo endotelial fetal causando anemia hemolítica.

En embarazos normales, la concentración de hemoglobina fetal aumenta en forma lineal conforme lo hace la gestación. Esto no ocurre en los embarazos complicados con isoimmunización 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 considerados como de normalidad, a excepción de los casos de anemia extrema cuando hacen presencia la hipoxia y la acidosis ^{4,5}. El contenido de oxígeno en sangre fetal disminuye en relación al grado de anemia. Los cambios en la curva de disociación de la hemoglobina fetal se llevan a cabo entre otras cosas por el incremento en la concentración del 2,3 difosfoglicerato que trae consigo una disminución en la afinidad de oxígeno por la hemoglobina que mejoraría la entrega de oxígeno hacia los tejidos. En la anemia moderada, la concentración plasmática de lactato en arteria umbilical está aumentada pero se depura a través del paso de sangre fetal a través de la placenta manteniendo normales los niveles venosos umbilicales. En la anemia severa cuando los niveles de oxígeno se encuentran por debajo de 2mmol/l, se excede la capacidad placentaria para la depuración de lactato y la concentración venosa umbilical aumenta exponencialmente. Estos datos sugieren que en el feto se podría prevenir la acidosis metabólica sistémica siempre y cuando el contenido de oxígeno no descendiera por debajo de 2mmol/l. Cuando el déficit de concentración de hemoglobina fetal excede de 6gr/dl, se desarrolla el hidrops fetal. Esto puede ser resultado de la infiltración extensa del hígado por tejido eritropoyético llevando 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 descrito ⁶.

El ultrasonido doppler puede ayudarnos a identificar en los embarazos de riesgo, los fetos con anemia, ya que esta describe la presencia de una circulación hiperdinámica en la cual se evidencian cambios hemodinámicos que incluyen un incremento en la velocidad de flujo sanguíneo en el sistema arterial fetal ⁷ que a su vez se reflejan en un volumen cardíaco mayor y en un aumento del flujo sanguíneo central y periférico que ayude a mantener una adecuada entrega de oxígeno a los tejidos ⁸.

Los fetos anémicos se presentan con una circulación hiperdinámica en la que se caracterizan la disminución en 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 quimiorreceptores, y el gasto cardíaco elevado.

La isoimmunización Rh es una patología relativamente frecuente en nuestro medio implicando la realización de pruebas invasivas para determinar el estado de compromiso fetal secundario a esta entidad. La realización de estas pruebas invasivas tiene un incremento documentado de complicaciones durante el embarazo como son sangrado del sitio de punción (hasta en el 1,5%), infección (0,1%), bradicardia fetal transitoria (1%), pérdida de líquido amniótico (hasta en 1%), pérdidas fetales (0,5%) y empeoramiento de la isoimmunización materna. Es más, también se ha documentado que los procedimientos invasivos también podrían empeorar la aloimmunización materna por una hemorragia fetal secundaria al procedimiento. Por esta razón, con el conocimiento de las bases físicas del

ultrasonido doppler hace 19 años se inicio el estudio de diferentes vasos **fetales** con el propósito encontrar la prueba que nos ayude a identificar los fetos anémicos y por ende disminuir los procedimientos invasivos con sus complicaciones. De esta manera al inicio se evaluaron principalmente arteria umbilical, ducto venoso y aorta fetal, y más recientemente arteria esplénica y arteria cerebral media. Se han evaluado otros vasos, pero sin lograr resultados aceptables o sin lograr al menos la reproducibilidad de la maniobra.

OBJETIVOS

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

CRITERIOS PARA CONSIDERACION DE ESTUDIOS EN ESTA REVISION

Tipos de Participantes

Estudios que incluyan mujeres con isoinmunización Rh entre 15 y 42 semanas de gestación, y en riesgo de anemia fetal por historial obstétrico, por títulos de anticuerpos irregulares o por niveles elevados de bilirrubinas en líquido amniótico, quienes estén destinadas a ingresar a programa de cordocentesis.

Tipos de Intervenciones

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

Tipos de medidas de resultado

El patrón de referencia diagnóstica fue el nivel de hemoglobina fetal obtenido de muestras de muestras sanguíneas fetales in útero.

Tipos 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 IDENTIFICACION 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 fueron examinados por el revisor. Los estudios que una vez examinados no cumplieran con los criterios necesarios para ser aceptados fueron excluidos.

Para cada estudio incluido se recolectó información acerca del método de enmascaramiento o cegamiento (los valores de la prueba y del patrón de referencia o prueba de oro fueron determinados de manera independiente). También se reunió información con respecto a la comparación con un patrón de referencia, y si se incluyó una muestra con un espectro adecuado de pacientes a los cuales se les aplicaría la prueba en la práctica clínica. De igual manera se evaluó en cada estudio los detalles de la técnica o métodos de ejecución de la prueba.

Se analizaron las variables en estudio y sus resultados.

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Ver Tabla: Características de los estudios incluidos.

CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Todos los estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad, fueron evaluados con respecto a su calidad metodológica de acuerdo a la jerarquía de evidencia para investigación primaria sobre la exactitud diagnóstica (Tabla 1)⁹.

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.

Fuente: Obstet Gynecol 2001; 98 (3): 509 – 517

Dieciocho estudios coinciden con los criterios de inclusión de esta revisión. La calidad de los mismos fue evaluada siguiendo los criterios establecidos para evaluación para prueba diagnóstica y 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 usados en los estudios se resumen en la tabla "características de estudios incluidos".

RESULTADOS

La estrategia de búsqueda arrojó 1528 citas las cuales se revisaron e inicialmente se excluyeron 1474 artículos tras la lectura de los resúmenes. Los restantes 54 artículos se consideraron como potencialmente relevantes y se solicitó dichos estudios para una evaluación más detallada, excluyendo 36 artículos (14 artículos de revisión, 16 estudios retrospectivos y 6 resúmenes publicados). Ver Figura 1.

Del total de los 18 estudios se reportaron un total de 715 pacientes isoimmunizadas. Todos los estudios evaluaron ultrasonido doppler. Además 2 estudios evaluaron adicionalmente perímetro esplénico, 1 estudio analiza adicionalmente la densidad óptica a 450 nm y un estudio examina la longitud hepática fetal.

Los 18 estudios evaluaron diversas medidas mediante ultrasonido doppler a saber: Velocidad sistólica máxima en ducto venoso ⁷, Velocidad promedio ACM ⁷, velocidad máxima de pico sistólico en ACM ^{11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21}, Angulo desaceleración ACM ¹⁴, Velocidad promedio aorta torácica ^{7, 25, 27}, velocidad máxima aorta torácica ²⁶, Pico de velocidad sistólico arteria esplénica ²³, ángulo de desaceleración en arteria esplénica ²², Índice Pourcelot arteria umbilical ²⁴, índice de pulsatilidad en arteria umbilical ²⁴, relación sístole / diástole en arteria umbilical ²⁴.

Los criterios metodológicos de los estudios seleccionados muestra que el 50% de los estudios tuvieron como patrón de reclutamiento los casos consecutivos ^{13, 14, 15, 16, 20, 22, 24, 26, 27} y el restante 50% no mencionan que tipo de reclutamiento se dio ^{7, 11, 12, 17, 18, 19, 21, 23, 25}. El 100% de los estudios fueron prospectivos. Solo un estudio

no describe apropiadamente la técnica de medición de las ondas de velocidad de flujo ¹⁷. También solamente un estudio tiene como patrón de referencia la toma de muestra de sangre al nacimiento en conjunto con sangre fetal ²¹, y los restantes 17 estudios tomaron como patrón de referencia la medición de hemoglobina o hematocrito de sangre fetal. Solo 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 dentro de la escala de jerarquía de evidencia sobre exactitud diagnóstica como de nivel 1. Entre los restantes estudios, 11 estudios fueron de nivel 4 ^{7, 11, 12, 16, 17, 18, 19, 21, 23, 24, 25} y 5 estudios fueron de nivel 3 ^{15, 20, 22, 26, 27}. Con respecto al punto de corte para diagnóstico de anemia fetal, se emplearon diferentes puntos de corte y tan solo los estudios del grupo de la Universidad de Yale, siguió un patrón establecido al cual se amoldaron varios de los estudios. Los diferentes puntos de corte para las diferentes pruebas e incluso para una misma prueba, hacen imposible la cuantificación de los datos en conjunto como se evidencia en los datos que se muestran a continuación.

Solo hay 2 tipos de mediciones evaluadas en más de 1 estudio: 3 estudios en los cuales se evalúa la velocidad promedio de aorta fetal ^{7, 25, 27} y 10 estudios en los cuales se evalúa la velocidad de pico sistólico en arteria cerebral media ^{11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21}.

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

- 0.8 Múltiplos del error estándar: 1 estudio (Mari et al '95)
- Sin datos de punto de punto de corte: 1 estudio (Mari et al '97)

- 1.5 MoM: 5 estudios:
 - Del grupo encabezado por Gian Carlo Mari tenemos dos estudios:
 - Mari 2000: Con valores de eficacia así: Sensibilidad 100%, tasa de falsos positivos de 12%, valor predictivo positivo de 65%, y valor predictivo negativo del 100%.
 - Detti et al 2001: Con valores de eficacia así: Sensibilidad 100%, Especificidad del 94%.
 - Nishie et al: 1 estudio: 2003: Con valores de eficacia así: Sensibilidad 100%, especificidad 65%, valor predictivo positivo de 47%, y valor predictivo negativo del 100%.
 - Alshimiri et al: 1 estudio: 2003: Con valores de eficacia así: Sensibilidad 9%, especificidad 100%, valor predictivo positivo de 100%, y valor predictivo negativo del 48%.
 - Dukler et al: 1 estudio: 2003: Con valores de eficacia así: Sensibilidad 100%, especificidad 100%, valor predictivo positivo de 92.9%, y valor predictivo negativo del 95.5%.

Entre estos 5 estudios con punto de corte a 1.5 MoM, la evaluación del punto de corte en hemoglobina se realizó de la siguiente manera:

- 2 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 casualmente resultados totalmente opuestos en cuanto a los valores de eficacia de la prueba en estudio.

- 2 estudios con punto de corte déficit Hb > 5 DS

Nishie 2003 y Dukler 2003.

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

- 1 estudio con punto de corte Hb < 0.66 MoM

Mari 2000: Estudio con calidad metodológica 1.

Los estudios que evaluaron velocidad promedio en arteria aorta fetal descendente, encontramos los siguientes datos con respecto a los puntos de corte:

Un total 3 Estudios con diferente punto de corte para hemoglobina.

- Hecker 1995: Déficit Hb >4gr/dl
- Nicolaidis 1990: Déficit Hb >7gr
- Oepkes 1994: Déficit Hb > 6DS

La característica de los estudios en general fue la de tratar de buscar un punto de corte que incluyera la mayoría 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 el nivel de calificación más alto, 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 nos

habla de 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 una asociación más fuerte entre la anemia fetal y las alteraciones en la onda de velocidad de flujo, son aquellos en que se evalúa la velocidad de pico sistólico en arteria cerebral media. Otros estudios en otros vasos (arteria umbilical, aorta descendente, ductus venoso) tienen la tendencia hacia el abandono de su uso al menos para predicción de anemia fetal, de acuerdo a lo interpretado de los hallazgos de las citas bibliográficas y de los resultados mostrados hasta el momento.

En la tabla # 2 se muestran los datos referidos con respecto a los estudios incluidos en esta revisión.

Figura #1 Proceso de selección de estudios

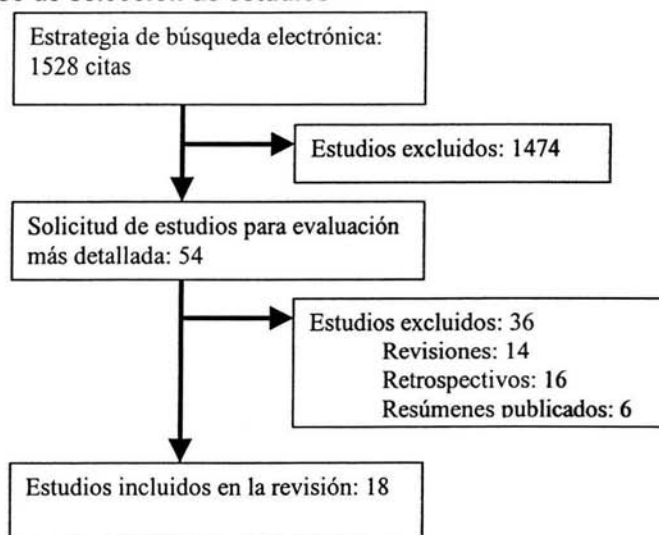


Tabla # 2. Estudios seleccionados y sus características generales.

ESTUDIO / CALIDAD	POBLACIÓN			INTERVENCIÓN		RESULTADOS			
	Semanas	Diseño	Selección pacientes	Número Pacientes	Descripción técnica	Referencia	Punto de corte	Cega- miento	Valores
Ducto venoso velocidad sistólica máxima > P95 / 4 ⁷	18-35	Prospectivo	Sin reporte	35	Bien descrita	Sangre fetal	Déficit Hb<4 gr/dl	No	S=47% TFP=20%
Velocidad promedio aorta torácica >P95 / 4 ⁷	18-35	Prospectivo	Sin reporte	19	Bien descrita	Sangre fetal	Déficit Hb<4 gr/dl	No	S= 38% TFP=45%
Velocidad pico sistólico ACM / 4 ¹¹	18-35	Prospectivo	Sin reporte	16	Bien descrita	Sangre fetal	Desviación 2 DS	No	S=47% E=50% VPP=85% VP=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 ³	15-36	Prospectivo	Consecutivo	110	Bien descrita	Sangre fetal	< 0.65 MoM	Si	S=100% TFP=12%
Angulo desaceleración ACM / 1 ¹⁴	18-39	Prospectivo	Consecutivo	24	Bien descrita	Sangre fetal	Déficit > 5 gr/dl sin transfusión previa	Si	S=100% TFP=0%
Velocidad pico sistólico ACM puntaje Z / 3 ¹⁵	15-35	Prospectivo	Consecutivo	26	Bien descrita	Sangre fetal	Déficit > 5 gr/dl con transfusión previa	Si	S=100% TFP=16.7%
Velocidad pico sistólico ACM > 1.5 MoM / 4 ¹⁶	19-36	Prospectivo	Consecutivo	64	Bien descrita	Sangre fetal	Desviación < 2DS	No	S=64% E=100%
Velocidad pico sistólico ACM > 1.35 MoM / 4 ¹⁷	28 ±4.6	Prospectivo	Sin reporte	52	No bien descrita	Sangre fetal	< 0.55 MoM	No	S=100% E=94%
Velocidad pico sistólico ACM > IC 95% / 4 ¹⁸	19-38	Prospectivo	Sin reporte	35	Bien descrita	Sangre fetal	Hemoglobina ≤0.6 MoM	No	S=100% TFP=18%
Velocidad pico sistólico ACM > 1.5 MoM / 4 ¹⁹	26.7	Prospectivo	Sin reporte	28	Bien descrita	Sangre fetal	Déficit hemoglobina >2DS	No	S=45% E=100% VPP=100% VP=80%
Velocidad pico sistólico ACM > 1.5 MoM / 3 ²⁰	28.5 ±4.6	Prospectivo	Consecutivo	66	Bien descrita	Sangre fetal	Déficit hemoglobina >5DS	No	S=100& E=65% VPP=47% VP=100%
Velocidad pico sistólico ACM > 1.5 MoM / 4 ²¹	No descritas	Prospectivo	Sin reporte	16	Bien descrita	Sangre fetal y del RN	Hemoglobina <0.55 MoM	No	S=9% E=100% VPP=100% VP=48%
Angulo desaceleración arteria esplénica 50.56 / 3 ²²	18-39	Prospectivo	Consecutivo	41	Bien descrita	Sangre fetal	Déficit hemoglobina >5DS	No	S=100% E=100% VPP=92.9% VP=95.5%
Pico de velocidad sistólico arteria esplénica ≥ 1.3 MoM / 4 ²³	29.4 ±5.5	Prospectivo	Sin reporte	26	Bien descrita	Sangre fetal	Déficit >5gr/dl	No	S=100% TFP=8.8%
Índice Pourcelot arteria umbilical + velocidad máxima aorta torácica / 4 ²⁴	18-36	Prospectivo	Consecutivo	16	Bien descrita	Sangre fetal	Déficit >5gr/dl	No	S=100% TFP=22.7%
Velocidad promedio aorta fetal > 2DS / 4 ²⁵	17-38	Prospectivo	Sin reporte	68	Bien descrita	Sangre fetal	Hematocrito <25	No	S=100% TFP=20%
Velocidad pico en aorta descendente / 3 ²⁶	21-36	Prospectivo	Consecutivo	33	Bien descrita	Sangre fetal	Déficit hemoglobina >7gr	No	S=53%
Velocidad promedio en aorta descendente / 3 ²⁷	18-36	Prospectivo	Consecutivo	39	Bien descrita	Sangre fetal	Valores hematocrito < IC 95%	No	S=64% E=74% VPP=73% VP=66%
							Déficit hemoglobina >6DS	No	S=90% VPP=89% VP= 100%

S: Sensibilidad. E: Especificidad. VPP: Valor Predictivo Positivo. VP: Valor Predictivo Negativo. TFP: Tasa de Falsos Positivos

DISCUSIÓN

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

Ante la falta de resultados alentadores en los estudios iniciales sobre arteria umbilical, ductus venoso y aorta torácica, la tendencia de acuerdo a la literatura mundial y a los hallazgos es hacia el diagnóstico no invasivo por medio de valores de velocimetría en arteria cerebral media y en arteria esplénica. El resultado de la presente revisión confirma resultados previos con respecto al hecho de que la seguridad del doppler en la predicción de anemia fetal, varía de acuerdo al tipo de prueba y al punto de corte usados para clasificar los diferentes grados de anemia⁹. 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 nos muestran resultados bastante buenos para el diagnóstico de la anemia fetal por medio del pico de velocidad sistólico en arteria cerebral media o por la medición del ángulo de desaceleración en 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. Llama 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 de explicarse resultados tan opuestos pues incluso Alshimiri en su estudio reporta usar la misma técnica de medición usada y descrita por Mari previamente. Adicionalmente los valores de referencia empleados por Alshimiri para los valores de hemoglobina fetal, fueron tomados de tablas de valores de referencia creadas previamente por Mari.

A la fecha ya existe un estudio multicéntrico con intención de tratamiento ²⁸ para el uso del pico sistólico máximo en arteria cerebral media el cual confirmó que se trataría de un método seguro de monitorización de los embarazos complicados con isoimmunización Rh. En este estudio evaluaron pacientes mediante pico sistólico máximo en arteria cerebral media tomando como punto de corte 1.5 MoM para las mediciones de la OVF, y encontrando los siguientes valores de eficacia para detección de anemia fetal moderada a severa en fetos de menos de 35 semanas (niveles 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 en el cual se empleó la medición del pico sistólico máximo en arteria cerebral media dentro de un protocolo de manejo para las pacientes isoimmunizadas, evidencia la utilidad de la prueba en un protocolo de manejo.

La heterogeneidad en los valores de punto de corte tanto para las mediciones de la OVF como para los valores de hemoglobina, hacen imposible que se pueda realizar en la presente revisión una evaluación conjunta de los datos de los diferentes estudios. A pesar de esto parece la tendencia estar dirigida hacia el empleo de valores de medición en la OVF para ACM >1.5 MoM.

Al momento de presentación de esta revisión se encontraba en prensa un artículo del Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital. Este artículo ³⁰ reporta los valores de delta (diferencias de desviaciones estándar con respecto a la media normal para la edad gestacional) tanto de los valores de la OVF de la arteria cerebral media como de los valores de la hemoglobina fetal y realiza un análisis de regresión para determinar la significancia 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 DS y < -4 DS; anemia moderada: valores de delta ≥ -4 DS y < -6 DS; anemia severa: valores de delta ≥ -6 DS). Los resultados de este estudio muestran una asociación significativa entre el delta de ACM – PSV y el delta de la concentración de hemoglobina con una $R = 0.638$, $P < 0.0001$. De igual manera reportan que una ACM – PSV +1.5 DS detecta el 96% de los fetos severamente anémicos con un déficit de hemoglobina de al menos 6 DS con una tasa de falsos positivos del 14%. Estos reportes son acordes a 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 invasivos (necesarios hoy en día) y por ende las complicaciones innatas a su uso. Estos beneficios 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 subsecuentes cordocentesis parece ser también seguro. Los hallazgos derivados de los estudios indican se podrían llegar a evitar hasta el 70% de procedimientos invasivos innecesarios¹³.

El desarrollo de políticas tendientes a disminuir mundialmente el número de procedimientos innecesarios, involucra definitivamente a la tecnología de ultrasonido doppler en programas de detección de la anemia fetal. Todos los esfuerzos en el desarrollo e implementación de este tipo de programas deben ser realizados 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 doppler²⁹.

El nivel de evidencia actual nos revela que la mayoría de los estudios hasta la fecha de esta revisión, no cumplen con los suficientes criterios 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 arteria cerebral media para el diagnóstico de anemia fetal en isoimmunización Rh.

Implicaciones para la investigación

Los beneficios subyacentes al uso de la tecnología doppler en la detección de anemia fetal deben hacia el futuro generalizarse, para lo cual se plantea la necesidad de realizar estudios de buena calidad metodológica necesarios para corroborar los datos que aunque alentadores todavía son producto en gran parte, de estudios con niveles de seguridad para pruebas diagnósticas en general bajos. Estudios sobre el tiempo de la segunda cordocentesis y las subsecuentes en los casos en que sea necesario, deben de realizarse cumpliendo con criterios metodológicos más estrictos que permitan un mejor nivel de evidencia con el cual se puedan desarrollar y evaluar mejor las técnicas disponibles.

AGRADECIMIENTOS

La primera revisión del autor, no estructurada sobre ultrasonido doppler en mujeres embarazadas con isoinmunización Rh, fue conducida por sugerencia del Departamento de Medicina Materno fetal del Instituto Nacional de Perinatología de México.

La preparación de esta revisión hubiera sido imposible sin las enseñanzas y ayuda del Dr. Mario Guzmán Huerta, Dra. Sandra Acevedo Gallegos, Dr. Juan Manuel Gallardo Gaona y Dra. Berenice Velásquez Torres.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Ninguno conocido.

TABLAS DE REVISIONES

Características de los estudios incluidos.

Estudio	HECHER 1995
Métodos	Prospectivo. No hay mención respecto a si fue cegado o no. Tampoco hace mención con respecto a la forma de reclutamiento de pacientes.
Participantes	38 casos de isoimmunización con edades gestacionales entre 18 y 35 semanas (promedio 27 semanas)
Intervenciones	Medición de las "ondas de velocidad de flujo" en valvas atrio ventriculares, ducto venoso, arteria cerebral media, vena hepática derecha, aorta descendente y vena cava inferior, comparada con medición de los niveles de hemoglobina fetal por cordocentesis y expresada como el número de desviaciones estándar del que diferían del valor adecuado para la edad gestacional.
Resultados	Elevación de velocidad de flujo en aorta, arteria cerebral media y en ducto venoso, pero solo asociación significativa con aorta. Ningún feto no anémico tuvo valores por encima del P 95 de las velocidades de flujo. S= 47%, TFP= 20%
Notas	Se incluyeron 24 casos con trasfusión previa. En la evaluación le dieron preferencia a la aorta y a los vasos venosos. A no todos los fetos se les realizaron todas las mediciones. El análisis de regresión para examinar la asociación con el grado de anemia solo se realizó para ducto venoso, Aorta y arteria cerebral media. Técnica bien descrita.
Calidad	4
Estudio	MARI 1995
Métodos	Los autores mencionan se incluyeron 2 grupos (Grupo A y Grupo B) con estudio retrospectivo y un grupo (C) Prospectivo. No hacen mención a si fue cegado ni al método de reclutamiento.
Participantes	Grupo A con 135 fetos sanos entre 15 y 42 semanas. Grupo B con 23 fetos en riesgo de anemia fetal, a ser sometidos a cordocentesis, entre 21 y 32 semanas. Grupo C con 16 fetos en riesgo de anemia fetal, a ser sometidos a cordocentesis, entre 18 y 35 semanas.
Intervenciones	Grupo A medición de pico de velocidad sistólico en arteria cerebral media para definir valores de referencia. Grupo B y C medición de pico de velocidad sistólico en arteria cerebral media comparados con niveles de hemoglobina fetal por cordocentesis.
Resultados	Con los datos de los grupos A y B seleccionaron un punto de corte a 0.8 múltiplos del error estándar de estimación para diferenciar entre anémicos y no anémicos. En grupo C todos los fetos anémicos estaban con Pico de velocidad sistólico en arteria cerebral media por encima del valor de la media. S: 98%. E: 50%. VPP: 85%. VPN: 91%
Notas	No se midió el ángulo de insolación y se basaron solo en la experiencia del operador. Las mediciones en los grupos A y B fueron realizadas por 1 solo operador mientras que las del grupo C fueron realizadas por 7 sonografistas. No se describe un proceso de estandarización de la medición. Se describe evaluación de variabilidad intraobservador en 1 solo autor e interobservador solo entre 2 autores.
Calidad	4
Estudio	MARI 1997
Métodos	Prospectivo. No hay mención respecto a si fue cegado o no. Ni con respecto a la forma de reclutamiento.

Participantes	17 fetos anémicos entre 19 y 35 semanas.
Intervenciones	Medición de pico sistólico máximo en arteria cerebral media comparado con niveles de hemoglobina fetal.
Resultados	Detección por doppler de los 17 casos de anemia fetal. No aportan ningún dato adicional.
Notas	No mencionan si realizan comparaciones de los valores de velocidad en arteria cerebral media con respecto a algún valor de referencia para la edad gestacional. No informan si son fetos a ser trasfundidos por primera vez o si ya han sido trasfundidos. No hay datos de correlación con respeto al grado de anemia.
Calidad	4
Estudio	MARI 2000
Métodos	Prospectivo. Fue cegado. Casos consecutivos.
Participantes	110 mujeres con 112 fetos en riesgo de anemia fetal con edades gestacionales entre 15 y 36 semanas.
Intervenciones	Medición de velocidad de pico sistólico en arteria cerebral media y expresada en MoM, comparada con medición de los niveles de hemoglobina fetal por cordocentesis y expresada en MoM.
Resultados	Detección de anemia moderada a severa por medio de pico sistólico de arteria cerebral media con el punto de corte más estricto de ≥ 1.50 MoM con los siguientes valores: Sensibilidad: 100%, Tasa de falsos positivos: 12%, Valor predictivo positivo: 65%, Valor predictivo negativo: 100%.
Notas	Se evaluaron 265 fetos sanos entre 18 y 40 semanas de gestación programados para cordocentesis por diferentes indicaciones para obtener los valores de referencia de hemoglobina fetal y de velocidad pico sistólico de arteria cerebral media. Técnica bien descrita.
Calidad	1
Estudio	BAHADO-SINGH 2000
Métodos	Prospectivo. Cegado. Casos consecutivos.
Participantes	24 pacientes embarazadas con fetos en riesgo de anemia fetal, a quienes se les realizaron 52 mediciones, con edades gestacionales entre 18.5 y 39.6 semanas.
Intervenciones	Medición de ángulo de desaceleración velocimétrica en arteria cerebral media fetal y expresado en MoM, comparado con medición de los niveles de hemoglobina fetal por cordocentesis o al nacimiento expresado en MoM.
Resultados	Detección de anemia fetal sin transfusión previa a un punto de corte ≤ 0.9 MoM con valores de S= 72%, TFP= 13.3%; y en fetos con transfusión previa a un punto de corte ≤ 0.85 MoM, con S= 90% y TFP= 0%. Detección de anemia fetal severa sin transfusión previa a un punto de corte ≤ 0.59 MoM con valores de S= 100%, TFP= 0%; y en fetos con transfusión previa a un punto de corte ≤ 0.61 MoM, con S= 100% y TFP= 16.7%.
Notas	Se evaluaron 142 fetos sanos y con resultado perinatal normal entre 20 y 40 semanas para obtener los valores de referencia. Técnica bien descrita.
Calidad	1
Estudio	TEIXEIRA 2000
Métodos	Prospectivo. No hacen referencia al cegamiento. Casos consecutivos.
Participantes	26 pacientes entre 15 y 35 semanas con fetos en riesgo de anemia fetal por isoimmunización.
Intervenciones	Medición de velocidad de pico sistólico en arteria cerebral media y expresada en puntaje Z, comparada con medición de los niveles de hemoglobina fetal por cordocentesis y expresada en puntaje Z.
Resultados	A una velocidad de pico sistólico > 1 DS, la detección de un hematocrito fetal < 2 DS tuvo una S= 64%, E= 100%, VPP= 100% y VP= 71%.

Notas	Se construyeron los rangos de referencia con 170 mujeres entre 13 y 37 semanas con resultado perinatal normal.
Calidad	3
Estudio	DETTI 2001
Métodos	Prospectivo. No hay mención en el estudio con respecto al patrón de reclutamiento ni al cegamiento.
Participantes	64 fetos anémicos por isoimmunización materna con al menos una transfusión, con edades gestacionales entre 19 y 36 semanas.
Intervenciones	Medición de velocidad de pico sistólico en arteria cerebral media y expresada en MoM, comparada con medición de los niveles de hemoglobina fetal por cordocentesis y expresada en MoM.
Resultados	Para detección de anemia severa el punto de corte ideal se estableció en 1.69 MoM, con valores de S= 100%, E= 94%. Para detección de anemia moderada el punto de corte ideal se estableció en 1.32 MoM, con valores de S= 100%, E= 63%. Para detección de anemia leve el punto de corte ideal se estableció en 1 MoM, con valores de S= 100%, E= 30%.
Notas	No hace referencia con respecto a la construcción de tablas de valores de referencia. Técnica bien descrita.
Calidad	4
Estudio	DEREN 2002
Métodos	Prospectivo. No hacen mención con respecto al patrón de reclutamiento ni al cegamiento.
Participantes	52 fetos en riesgo de anemia, no hidrópicos con edades gestacionales entre 28 ± 4.6 semanas.
Intervenciones	Medición de velocidad de pico sistólico en arteria cerebral media y expresada en MoM, comparada con medición de los niveles de hemoglobina fetal por cordocentesis y expresada en MoM.
Resultados	Para detección de anemia severa el punto de corte ideal para la velocidad de pico sistólico se estableció en ≥ 1.35 MoM, con S= 100% y TFP= 18%. En fetos sin transfusión previa, el punto de corte óptimo fue el mismo con S= 100% y TFP= 9.1%. En fetos con transfusión previa, el punto de corte óptimo se estableció en 1.45 MoM, con S= 97%, y TFP= 14%.
Notas	En este estudio se excluyen los fetos con hydrops. La técnica no está bien descrita.
Calidad	4
Estudio	HAUGEN 2002
Métodos	Prospectivo. No hace mención al reclutamiento ni al cegamiento.
Participantes	35 pacientes con fetos en riesgo de anemia con edades gestacionales entre 19 y 38 semanas.
Intervenciones	Medición de velocidad de pico sistólico en arteria cerebral media y de perímetro esplénico comparada con medición de los niveles de hemoglobina fetal por cordocentesis. Para ambas variables se consideraron anormales los valores por encima del 95% IC.
Resultados	Detección de anemia fetal por doppler anormal con valores de S= 45%, E= 100%, VPP= 100%, VPN= 80%. Detección de anemia por perímetro esplénico con S= 64%, E= 92%, VPP= 78%, VPN= 85%.
Notas	No especifican el número casos de primera cordocentesis ni de cordocentesis subsecuentes. Los valores de hemoglobina se obtuvieron entre 3 días y 2 semanas después de realizado el doppler y no todos tienen la misma medición.
Calidad	4
Estudio	NISHIE 2003
Métodos	Prospectivo. No mencionan cegamiento ni reclutamiento.
Participantes	28 mujeres con insomunización RH, con un promedio de edad gestacional de 26.7 semanas.

Intervenciones	Medición del pico de velocidad sistólica en arteria cerebral media y expresada en MoM y medición de la densidad óptica en líquido amniótico a 450 nm, comparados con valores de déficit de hemoglobina.
Resultados	Detección de anemia fetal severa con punto de corte ACM > 1.5 MoM, con valores de S= 100%, E= 65%, VPP= 47%, VP= 100%. Detección de anemia fetal severa con EFLA en zona II y III, con valores de S= 100%, E= 52%, VPP= 41%, VP= 100%.
Notas	No incluyen los casos de hydrops. No mencionan los patrones de referencia de velocimetría doppler. Técnica doppler y EFLA bien descritas.
Calidad	4
Estudio	ALSHIMMIRI 2003
Métodos	Prospectivo. Casos consecutivos. Sin mención de cegamiento.
Participantes	20 mujeres isoinmunizadas a quienes se les realizaron 66 procedimientos. Promedio de edad 28.5 ± 4.6 semanas.
Intervenciones	Medición de velocidad de pico sistólico en arteria cerebral media y expresada en MoM, comparada con medición de los niveles de hemoglobina fetal por cordocentesis y expresada en MoM.
Resultados	Detección de anemia moderada a severa en el grupo sin transfusión previa a un punto de corte >1.5 MoM, con S= 9%, E= 100%, VPP= 100%, VP= 48%. Detección de anemia moderada a severa en el grupo con transfusión previa a un punto de corte >1.5 MoM, con S= 44%, E= 96%, VPP= 89%, VP= 73%.
Notas	Los patrones de referencia para hemoglobina fetal fueron los reportados previamente por Mari. Técnica bien descrita.
Calidad	3
Estudio	DUKLER 2003
Métodos	Prospectivo. No menciona reclutamiento ni cegamiento.
Participantes	16 pacientes con riesgo de anemia fetal, con edades gestacionales no descritas.
Intervenciones	Mediciones de velocidad de pico sistólico en arteria cerebral media, velocidad máxima de vena umbilical intrahepática, medición de la longitud hepática y medición del perímetro esplénico, comparados con hemoglobina fetal, obtenida por cordocentesis o por muestra de sangre al nacimiento.
Resultados	Detección de anemia fetal severa a un punto de corte de 1,5 MoM para arteria cerebral media, con valores de S= 100%, E= 100%, VPP= 92.9%, VP= 95.5%. Los valores para la vena umbilical intrahepática fueron S= 83% y E= 80%. Los valores para perímetro esplénico fueron S= 66% y E=64%. Los valores para longitud hepática fueron S= 33% y E= 90%.
Notas	Solo hacen mención para detección de anemia con déficit de hemoglobina de 5 DS. Las mediciones se realizaron por 7 personas diferentes y no incluyen los coeficientes de correlación. No mencionan hasta cuánto tiempo después del doppler se tomó la muestra al nacimiento.
Calidad	4
Estudio	BAHADO-SINGH 1999
Métodos	Prospectivo. Casos consecutivos. No hacen mención del cegamiento.
Participantes	22 fetos no hidróticos en riesgo de anemia fetal, a quienes se les realizaron 41 mediciones. Edad gestacional de 18 a 39 semanas.
Intervenciones	Medición del ángulo de desaceleración estandarizado en arteria esplénica (STSAR 2) comparado con valores de hemoglobina.
Resultados	Detección de anemia severa a un punto de corte para STSAR 2 ≤0.56 MoM con S= 100% y TFP= 8.8%. Para detección de anemia el punto de corte fue ≤0.89 MoM, con S= 90.5% y TFP= 30%.

Notas	Construcción de un patrón de referencia a partir de 85 fetos sanos entre 18 y 40 semanas. El ángulo fue medido con un goniómetro. No hay datos de cómo se midió, quien lo midió ni de un proceso de estandarización. No hacen mención a los resultados del proceso de estandarización para toma de OVf.
Calidad	3
Estudio	BAHADO-SINGH 2000
Métodos	Prospectivo. No mencionan reclutamiento ni cegamiento.
Participantes	26 pacientes isoimmunizadas entre 18.5 y 36 semanas, a quienes se les realizaron 55 cordocentesis.
Intervenciones	Medición de velocidad de pico sistólico en arteria esplénica comparado con valores de hemoglobina fetal.
Resultados	Detección de anemia severa en población general a un punto de corte para la velocidad de pico sistólico ≥ 1.3 con S= 100%, TFP= 22.7%. Detección de anemia severa en pacientes sin transfusión previa a un punto de corte para la velocidad de pico sistólico ≥ 1.4 con S= 100%, TFP= 20.8%. Detección de anemia severa en pacientes con 1 transfusión previa a un punto de corte para la velocidad de pico sistólico ≥ 1.5 con S= 80%, TFP= 12.5%. Detección de anemia severa en pacientes de 2 a 6 transfusiones a un punto de corte para la velocidad de pico sistólico ≥ 1.3 con S= 100%, TFP= 30%.
Notas	
Calidad	4
Estudio	COPEL 1988
Métodos	Prospectivo. No mencionan reclutamiento ni cegamiento.
Participantes	24 pacientes isoimmunizadas con edades gestacionales entre 18 y 34 semanas
Intervenciones	Medición de índice de pulsatilidad, índice de Pourcelot y relación sistole/diástole en arteria umbilical y en arteria uterina. Medición de velocidad de pico máximo y de índice de pulsatilidad en Aorta descendente. Se compararon estas medidas con niveles de hematocrito. Se plantearon 3 formulas: formula 1 (involucra pico de velocidad en aorta), formula 2 (involucra índice de Pourcelot en arteria umbilical y Pico velocidad máxima en aorta) y formula 3 (involucra índice de pulsatilidad en arteria uterina y Pico velocidad máxima en aorta)
Resultados	Detección de hematocrito $< 25\%$ a la primera cordocentesis: Formula 1 con S= 90% y E=69%; Formula 2 con S= 100% y E= 69%. Detección de hematocrito $< 25\%$ a la segunda cordocentesis: Formula 1 con S= 75% y E= 25%; Formula 2 con S= 100% y E= 25%. y Formula 3 con S= 75% y E= 75%
Notas	No muestran la variabilidad inter e intraobservador. Las formulas pueden tener errores hasta de 9 puntos % de hematocrito. No refieren si en los datos de la primera visita ya se incluían los que traían cordocentesis previas. Técnica bien descrita
Calidad	4
Estudio	NICOLAIDES 1990
Métodos	Prospectivo. Sin referencia al cegamiento ni al reclutamiento.
Participantes	68 pacientes isoimmunizadas con edades gestacionales entre 17 y 38 semanas.
Intervenciones	Medición de la velocidad promedio en aorta torácica descendente comparada con niveles de hemoglobina fetal
Resultados	Detección de anemia severa (déficit de hemoglobina > 7 gr) a un punto de corte de 2 DS por encima de los valores de la media para la velocidad promedio en aorta con valores de S= 53%.

Notas	No expresan otros datos de los valores de eficacia de la prueba. Se establecieron valores de referencia para velocidad promedio en aorta torácica descendente con 218 fetos sanos. El ángulo de insolación sobre aorta lo refieren entre 45 y 50°. Técnica bien descrita.
Calidad	4
Estudio	STEINER 1995
Métodos	Prospectivo. Casos consecutivos. Sin mención con respecto al cegamiento.
Participantes	33 pacientes isoimmunizadas con edades gestacionales entre 21 y 36 semanas a quienes se les realizaron 112 cordocentesis.
Intervenciones	Medición de la velocidad promedio en aorta torácica descendente comparada con niveles de hemoglobina fetal
Resultados	Detección de anemia fetal para velocidad promedio de aorta descendente anormal (por encima del IC 95%) con valores: S= 64%, E= 74%, VPP= 73% y VPN= 66%
Notas	Construcción de tablas de valores de referencia con un grupo de 72 fetos sanos. El ángulo de insolación sobre aorta lo refieren < 60° sin establecer un límite inferior.
Calidad	3
Estudio	OEPKES 1994
Métodos	Prospectivo. Casos consecutivos. Sin mención al cegamiento.
Participantes	39 pacientes isoimmunizadas con 40 fetos.
Intervenciones	Medición ultrasonográfica del hígado, bazo y placenta. Mediciones de máxima velocidad en vena umbilical y de velocidad promedio en aorta descendente. Valores comparados con los niveles de hemoglobina fetal.
Resultados	Detección de anemia fetal (hemoglobina <6 DS) con S=90% VPP=89% VPN= 100%.
Calidad	3

SUMMARY

Background: Red cell alloimmunization is an important cause of perinatal morbidity and mortality. Besides it remains one of the most common causes of fetal anemia. Invasive procedures as amniocentesis and cordocentesis have been used to diagnose fetal anemia, but this kind of procedures have been associated with serious fetal and maternal complications. According to world-wide literature, the development of noninvasive techniques as Doppler ultrasound can help us in the diagnosis of the fetal anemia.

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

Strategy search: The relevant studies were identified by reviewing the registry of COCHRANE of Pregnancy and Childbirth Group, the data bases OVID and PROQUEST, and the general bibliographical data bases MEDLINE and EMBASE from 1966 to 2004.

Selection Criteria: All prospective studies with clinically relevant results without considering the methodological quality in which fetal umbilical artery, fetal descendent aorta, middle cerebral fetal artery or esplecnic fetal artery Doppler ultrasound, were compared 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 reviewer. An attempt to make contact with known authors was made to obtain additional data.

Main results: A total of 18 articles were included with 715 alloimmunized women. Only two studies reached the level of evidence 1 for diagnosis tests. The performance of the different diagnosis tests had important variations depending on the different cut-off of each study. Both studies with level 1 of evidence, reported detection of 100% for moderate to severe fetal anemia with acceptable rate of false positives values.

Conclusions: The Doppler ultrasound implementation for prediction of fetal anemia in complicated pregnancies with alloimmunization could reduce the number of invasive procedures (necessary nowadays) up to 70% and therefore the innate complications to its use. The level of present evidence reveals to us that the studies do not fulfill the criteria of methodological quality.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Bowman JM. Hemolytic disease (Erythroblastosis fetalis). In: Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal-fetal medicine*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999: 736-67.
3. Segata M., Mari G. Fetal anemia: new technologies. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2004; 16: 153 – 158.
4. Nicolaides KH. Studies on fetal physiology and pathophysiology in rhesus disease. *Semin Perinatol* 1989; 13: 328 – 37.
5. Soothill PW, Nicolaides KH, Rodeck CH, Bellingham AJ. The effect of replacing fetal with adult hemoglobin on the blood gas and acid–base parameters in human fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:66–9
6. 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>
7. 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 – 128.
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 – 455.
9. 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 – 517

10. Clarke M, Oxman AD, editores. Manual del Revisor Cochrane 4.1.6 [actualización enero 2003]. Evaluación y Calidad de los estudios. En: The Cochrane Library, Número 1, 2003. Página 44 -57. Oxford: Update Software
11. 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 – 405
12. 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 - 208.
13. 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
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 -751
15. 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 – 208
16. 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 – 1051
17. 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
18. Hauggen G, Husby H., Helbig A., Schmidt-Melbye A. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 227 – 237

19. 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 – 219
20. Alshimmiri M., Hamoud M., Al-Saleh E., Mujaibel 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 – 540
21. 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 – 1314
22. Bahado-Singh R., Oz U., Deren O., Pirhonen J., Kovanci E., Copel J., Onderoglu L. 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 – 1226
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 – 774
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 – 212
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 – 662.
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 – 684

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: 746-752
29. Moise K. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 600 – 611
30. Scheier M., Hernandez-Andrade E., Carmo A., Dezerega V., Nicolaides K. H. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 432–436.

CARATULA

Ultrasonido doppler para detección de anemia fetal en madres con Isoinmunización Rh: Una revisión sistemática

Revisores de la Revisión:	Benavides-Serralde JA
Contribuciones de los revisores:	Ninguna
No. Protocolo primeramente publicado:	Pendiente
No. Revisión primeramente publicado:	2004. Número 1
Fecha de enmienda menor más reciente:	Ninguna
Fecha de enmienda significativa más reciente:	16 abril de 2004
Cambios más recientes:	Ninguna
Fecha de los nuevos artículos procurados y no encontrados:	Ninguna
Fecha nuevos estudios encontrados y no incluidos / excluidos:	Ninguna
Fecha nuevos estudios encontrados e incluidos / excluidos:	Ninguna
Fecha de las conclusiones rectificadas:	Ninguna
Dirección para contacto:	Doctor Jesús Andrés Benavides-Serralde Departamento de Medicina Fetal Instituto Nacional de Perinatología Lomas Virreyes # 800 CP 11000 Teléfono: 55209900 ext. 112 e-mail: jabenavidess@hotmail.com andresbenavides@yahoo.com

FUENTES DE FINANCIACION

Fuentes externas de financiación: Sin fuentes de financiación

Fuentes internas de financiación: Sin fuentes de financiación

COMENTARIOS Y CRÍTICAS

PALABRAS CLAVES

Fetal anemia, doppler ultrasound, middle cerebral artery, peak systolic velocity, blood velocity, fetus, Rh alloimmunization, blood flow velocity waveforms, fetal splenic artery, fetal spleen, fetal aorta, mean velocity.