

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA  
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

**Subdirección de Obstetricia  
Coordinación de Medicina Materno Fetal**

**EFICACIA DE LOS DIFERENTES MÉTODOS DE CÁLCULO QUE  
UTILIZAN EL PICO SISTÓLICO DE LA ARTERIA CEREBRAL  
MEDIA PARA PREDECIR ANEMIA FETAL MODERADA A SEVERA**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
MEDICINA MATERNO FETAL**

**PRESENTA:  
DR. EMILIO YURRITA OBIOLS**

**DIRECTOR DE TESIS:  
DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO:  
DR. MARIO ESTANISLAO GUZMÁN HUERTA**

**México, D.F.**

**2009**





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.

## DEDICATORIA

---

A Dios...

Por todas las bendiciones y oportunidades que me ha dado en la vida.

A mi Esposa Gaby...

Por los sacrificios hechos al dejar a un lado todo en su vida por acompañarme en estos años, haciendo más feliz mi vida.

A mis Padres...

Por el apoyo y ejemplo que han sido a lo largo de toda mi vida.

A mi Tía Angeles...

Por recibirme y acogerme en su casa y hogar durante mi estancia en México.

A mis Compañeros...

Por ser cada uno de ellos ejemplo de dedicación, constancia y esfuerzo.

Al INPer y sus pacientes...

Por darme la oportunidad de aprender de sus médicos y sus pacientes durante estos dos años de mi vida.

Nota de agradecimiento:

Esta tesis corresponde a los estudios realizados con una beca otorgada por la Secretaría de Relaciones Exteriores del Gobierno de México.

## INDICE DE CONTENIDO

---

	<i>Página</i>
Dedicatoria	3
Resumen	4
Antecedentes	6
Justificación	13
Planteamiento de problema	14
Objetivos del estudio	15
Materiales y métodos	16
Resultados	22
Discusión	26
Conclusiones	28
Anexos	29
Referencias	36

## RESUMEN

---

**Antecedentes:** La anemia fetal es una de las pocas patologías en las cuales se ha podido modificar el curso de la enfermedad en el campo de la medicina Fetal, habiendo mejoras en el diagnóstico, el tratamiento así como en la prevención de la misma. Basándose en el hecho que la anemia fetal está asociada a cambios hemodinámicos que se manifiestan como alteraciones en la velocidad sanguínea, esto como resultado de la disminución de la viscosidad de la sangre, el Pico Sistólico de la Arteria Cerebral Media (PS ACM) es utilizado para predecir los niveles de hemoglobina fetal y así identificar a los pacientes candidatos a transfusiones intrauterinas. Existen distintos métodos que utilizan el PS ACM, el más conocido es el descrito originalmente por Giancarlo Mari, quien propone, que se considere alterado cuando sobrepase 1.5 MoM de la velocidad para la edad gestacional, lo que correspondería a anemia moderada a severa. Similar es el método propuesto por Scheier, quien propone 1.5 Desviaciones Estándar como punto de corte. A diferencia de lo propuesto por estos dos autores quienes utilizan distintos valores de hemoglobina a lo largo de la gestación como punto de corte para el diagnóstico de anemia fetal, en el INPer, se considera un feto con anemia moderada a severa cualquiera con menos de 10 g/dl de Hb sin importar la edad gestacional, por lo que se pueden utilizar programas que convierten la velocidad del PS ACM en un valor estimado de hemoglobina.

**Objetivo:** Determinar cuál de los métodos que utilizan el PS ACM para predecir anemia fetal, es más eficaz para el diagnóstico de anemia fetal moderada a severa utilizando como punto de corte 10g/dl de hemoglobina como diagnóstico.

**Metodología:** A todos los pacientes incluidos en el estudio se realizó la determinación del PS ACM, y luego se realizó la medición de hemoglobina en sangre fetal, por dos métodos, cordocentesis si esta estuviese indicada por los protocolos del hospital, o sangre del cordón al nacimiento en cesáreas electivas. Con el PS ACM se estimó si el feto presentaba riesgo de anemia moderada a severa, por tres métodos distintos, el primero utilizando velocidad mayor a 1.5 MoM según tablas propuestas por Mari. El segundo la velocidad mayor a 1.5 D.E en tablas propuestas por Scheier. El tercer método es utilizando un programa de computadora que luego de introducir la velocidad, la analiza y predice la hemoglobina fetal en un valor puntual, con este dato puntual, se consideró como riesgo de anemia, una hemoglobina de 10g/dl. Los resultados obtenidos por cada uno de los distintos métodos, se analizarán por separado comparando con el estándar de oro, utilizando como punto de corte 10g/dl para el diagnóstico.

**Resultados:** Se incluyeron en el estudio 54 pacientes, 31 con riesgo de anemia fetal y 23 no. Del total de los pacientes se evidenciaron 9 casos en los cuales la hemoglobina fetal era menor o igual a 10 g. es decir presentaban anemia moderada a severa. Se calculó la sensibilidad (S), especificidad (E) y eficacia (Ef) de cada uno de los métodos, con los siguientes resultados. S=33%, E=98% y Ef=87 utilizando MoMs, S=44%, E=98% y Ef=89% utilizando D.E. y S=88%, E=98% y Ef=94% utilizando la estimación de Hb. con programa de cálculo y tomando 10g como punto de corte.

**Conclusión:** El estudio demuestra que el PS ACM, puede ser utilizado como herramienta eficaz en el seguimiento de fetos con riesgo de anemia, ya que pueden obtenerse sensibilidades y especificidades superiores a los de la curva de Liley, así mismo se demuestra que utilizando la definición de anemia moderada a severa del hospital, el método que es más eficaz, es el que utiliza un programa para obtener un valor puntual, por lo tanto este debería de ser el método de elección en el seguimiento de dichos pacientes.

## ABSTRACT

---

**BACKGROUND:** Into the field of fetal medicine the natural course of fetal anemia had been modified, because of the improvement in its diagnosis, treatment and prevention. Medial cerebral artery systolic peak (PS ACM) is used to predict the levels of fetal hemoglobin based on the fact that fetal anemia is associated to hemodynamic changes evidenced like blood velocity alterations, as a result of the diminished of blood viscosity, and then could identify candidates to intrauterine transfusions. Different methods use PS ACM. The most widely known method is the one described by Giancarlo Mari, who propose that it has to be considered altered when it rise above 1.5 MoM of the velocity for the gestational age, that represents moderate to sever anemia. Similar is the method proposed by Scheir who propose 1.5 SD as cut point. Differing from this authors who used different values of hemoglobin during the course of pregnancy for the diagnosis of fetal anemia, in the INPer, we consider moderate to severe anemia any fetus with hemoglobin levels below 10 g/dL, with no matter of the gestational age, so we can use software that convert PS ACM velocity in an estimated hemoglobin value.

**OBJECTIVE:** To determine which one of the methods that use the PS ACM to predict fetal anemia is more useful for the diagnosis of moderate to severe fetal anemia using an hemoglobin level of 10 g/dL as cut point.

**METHODS:** PS ACM was performed in all patients included in the study and then we took levels of fetal hemoglobin by cordocentesis or fetal cord blood on elective C sections. With PS ACM we determined if the fetus was in risk of moderate to severe anemia by three different methods; the first one using a velocity above 1.5 S.D. based on the tables proposed by Mari, the second velocity above 1.5 S.D. based on the tables proposed by Scheier and the third one, a computer software that analyzed the data and calculates fetal hemoglobin defining 10 g/dL as anemia. The results gathered from each of the three methods were analyzed separately and compared with the gold standard, using the value of 10 g/dL of hemoglobin for diagnosis.

**RESULTS:** 54 patients were included in the study. 31 were at risk of fetal anemia and 23 don't. An hemoglobin level below 10 g/dL was found in 9 patients. Sensitivity, specificity and efficacy were determined. 33%, 98% and 87% respectively for MoMs, 44%, 98% and 89% respectively for S.D. and 88%, 98% and 94% respectively for the hemoglobin value.

**CONCLUSIOS:** PS ACM could be used as a successful tool in the follow up in fetus at risk of fetal anemia because of it has better sensitivity and specificity compared with Liley curve. Using the definition of moderate and sever anemia in our hospital, the computer software is the method with better efficacy, because of this, we propose that it should be used as the method of choice for the follow up of patients with fetal anemia.

## CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES

---

La anemia fetal tiene como causa diferentes enfermedades pero al hablar de sus antecedentes históricos es importante entender que en el pasado, la anemia fetal fue estrechamente relacionada a la aloinmunización materno-fetal ya que esta era y sigue siendo la causa más importante de la misma y por tanto la más estudiada. De tal forma que la historia de la anemia fetal va de la mano con la historia de la enfermedad hemolítica. En la actualidad se tienen que considerar otras causas menos frecuentes como la hemorragia feto-materna o infecciones fetales tales como la infección por Parvovirus B19.<sup>1</sup> Por lo tanto para su estudio las causas de anemia fetal en la actualidad pueden dividirse en inmunes y no inmunes.<sup>2</sup>

Inmunes	No inmunes
<ul style="list-style-type: none"><li>• Anticuerpos Anti-D (aloinmunización Rh)</li><li>• Anticuerpos Anti-K (Kell)</li><li>• Anticuerpos Anti-Fya (Duffy)</li><li>• Otros</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Infección Parvovirus B-19</li><li>• <math>\alpha</math>-Talasemias homocigótica</li><li>• Hemorragia crónica feto-materna</li><li>• Transfusión Gemelo-Gemelo</li><li>• Coriangiomas</li><li>• Teratoma Sacrococcígeo</li><li>• Otras</li></ul>

La enfermedad hemolítica perinatal, fue descrita por primera vez por Hipócrates en el año 400 AC y más tarde en el renacimiento por Félix Plater, reportando y describiendo fetos hidrópicos, pero no fue hasta 1892 que se citaron los criterios para el diagnóstico de hidrops fetal, cuando Ballantyne describió edema, anemia, agrandamiento del hígado, bazo y placenta, además de la presencia de bilirrubina en líquido amniótico. En el siglo XX, fue cuando se tuvieron ideas más concretas de la fisiopatología del síndrome, así como se hicieron intentos de diagnóstico y manejo de esta patología.<sup>2,3</sup>

En la historia encontramos muchos nombres que han contribuido al esclarecimiento de esta enfermedad, entre los más destacados podemos mencionar a los doctores: Landsteiner, quien describió la existencia de aloaglutininas que reaccionan contra glóbulos rojos de otros humanos y más tarde identificaría el factor Rh. Coombs, creó una técnica para la identificación de anticuerpos anti-D en suero materno. Kleihauer, describió un método para la identificación de eritrocitos fetales en sangre materna. Muy importante fue Sr. William Liley, a quien se le puede atribuir la primera transfusión intraútero, además de una propuesta de algoritmo de manejo de la enfermedad en base a la cantidad de bilirrubina encontrada en el líquido amniótico, gracias al cual se logró reducir la mortalidad perinatal de aproximadamente 50% al 20%.<sup>2,3,4</sup>

Uno de los avances más significativos en materia de prevención fue la introducción en 1968 de la profilaxis con la inmunoglobulina anti D, esta intervención ha logrado no solo disminuir la mortalidad sino la misma incidencia de la enfermedad.<sup>5,6</sup> Debido a estos avances en la prevención de la enfermedad, se ha podido reducir la incidencia de presentación hasta 3 en 1,000 nacidos vivos. En el Instituto de Nacional de Perinatología es un poco mayor por ser este, un centro de referencia nacional, en el la incidencia es de 5 a 6 por 1,000 nacidos vivos.<sup>5</sup>

La fisiopatología de la enfermedad consiste en el paso a la circulación materna de glóbulos rojos fetales que posean antígenos que la madre no posea. El antígeno más común es el Rh, pero existen otros menos comunes como son Kell, Cellano, Kidd, Duffy, Lutheran, MNSS, etc. Luego del paso de estos antígenos a la circulación materna, esta reaccionará creando anticuerpos contra el antígeno específico. La respuesta inicial será la creación de anticuerpos IgM, los cuales no cruzan la barrera placentaria por su alto peso molecular, por lo cual se considera que el embarazo en el que se produjo la sensibilización no está en riesgo. Los embarazos subsecuentes, estarán expuestos a antígenos IgG, los cuales si pueden cruzar la barrera placentaria, por lo que si el feto presenta el antígeno expresado en sus eritrocitos, estos serán lisados por los anticuerpos maternos circulantes, produciendo como resultado la anemia fetal, con sus complicaciones secundarias, entre ellas el hidrops fetal, principal característica de la enfermedad.<sup>2,3,6</sup>

La aloinmunización se comprueba a través de la medición de los títulos de anticuerpos irregulares o contra el Rh (Coombs indirecto), en sangre materna. Estos anticuerpos se reportan en diluciones y las determinaciones varían considerablemente de laboratorio en laboratorio, por lo que cada institución debe determinar su nivel crítico, el cual es la dilución más baja a la que se ha observado riesgo de hidrops o muerte fetal, este valor es de 1 en 16 para el INPer.

En estas mujeres es de suma importancia la predicción de anemia fetal, ya que gracias a la introducción por Liley de una alternativa terapéutica intrauterina, se pueden evitar complicaciones de la enfermedad al realizar transfusiones intrauterinas.

La anemia fetal puede definirse teóricamente como la disminución de los glóbulos rojos o del contenido de hemoglobina en sangre, que resulta en insuficiencia para el normal transporte de oxígeno a los tejidos durante la vida intrauterina. Pero en la práctica clínica es necesario utilizar definiciones que nos puedan guiar en el manejo de los pacientes.

En el INPer, se considera adecuada esta definición, pero con fines prácticos se considera en riesgo a todo feto con hemoglobina menor a 10 g/dl, por lo que estos fetos son los considerados para transfusiones intrauterinas. El hidrops fetal se observa con valores mucho menores de Hb. (por debajo de 5g/dl), pero la idea es prevenir esta complicación, y tratar a un feto mientras aún se encuentre estable.

Otros autores, posterior a realizar múltiples determinaciones de hemoglobina fetal en fetos sin riesgo de anemia, como es el caso de Nicolaidis y Mari, han considerado que debido a que el nivel de hemoglobina normal es cambiante conforme avanza la gestación, es importante tener rangos de referencia por semana del valor normal para luego, crear otra definición de anemia. Giancarlo Mari presenta una definición de anemia basada en los múltiplos de la mediana, según su población de estudio que incluyó 260 fetos sin riesgo de anemia y 112 fetos con riesgo de anemia por aloinmunización Rh, y definieron anemia de la siguiente manera: anemia leve 0.84 a 0.65 MoM, moderada de 0.65 a 0.55 y severa menor de 0.55.<sup>7</sup>

Nicolaidis por su parte presenta una definición alternativa, considerando la anemia leve cuando la hemoglobina se encuentra entre -2 y -4 desviaciones estándar, moderada entre -4 y -6 y severa aquella menor a -6 DE.<sup>8</sup>



En el pasado no era técnicamente posible obtener sangre fetal para obtener un diagnóstico certero de anemia fetal, por lo que por muchos años el manejo de los embarazos con aloinmunización se realizó con el seguimiento indirecto propuesto por Liley, determinando los niveles de bilirrubina en líquido amniótico, este método tiene sus bases en que debido a la hemólisis que presentan los fetos con esta enfermedad, se produce un exceso de bilirrubinas, las cuales el feto no puede conjugar, por lo que se encuentran elevadas en el líquido amniótico. Estos niveles de Bilirrubinas nos pueden ayudar a predecir los valores de hemoglobina en forma indirecta, lo cual se logra por medio del análisis de espectrofotometría, con lectura de la densidad óptica diferencial a 450 nm.<sup>4,5,9</sup>

En 1961 Sir. William Liley creó una gráfica con zonas pronósticas, basado en la relación entre la Densidad Óptica (DO) obtenida y la DO promedio para la edad gestacional del feto al momento de la amniocentesis determinando así el daño hemolítico fetal entre las 28 y 36 semanas, creó esta gráfica a partir de 101 embarazos afectados por EHP por factor Rh. Analizando la gráfica de Liley se puede inferir la magnitud del daño hemolítico fetal y por lo tanto planificar las acciones de manejo posterior. Esta gráfica sufrió modificaciones más tarde para poder extrapolarse a embarazos tan tempranos como de 20 semanas. En la Figura 1. se ejemplifica esta tabla la cual es utilizada en la actualidad para el manejo de los embarazos con aloinmunización en muchas partes del mundo.<sup>2,9</sup> Se considera que este método tiene una sensibilidad, especificidad y exactitud de 76, 77 y 76% respectivamente como prueba diagnóstica de anemia fetal moderada a severa.<sup>9,10</sup>

La interpretación de la gráfica se realiza según la clasificación del feto en una de las siguientes zonas, lo que nos permite tomar una conducta según la edad gestacional.<sup>2,9</sup>

- Zona 1: Feto Rh negativo o Rh positivo con enfermedad hemolítica leve.
- Zona 2:
  - Zona 2 baja (2a): Feto Rh positivo con enfermedad hemolítica leve a moderada.
  - Zona 2 alta (2b): Feto Rh positivo con enfermedad hemolítica moderada a grave.
- Zona 3: Feto Rh positivo con enfermedad hemolítica grave (hemoglobina inferior a 9g/dl, Hidrops fetal y alto riesgo de mortinatalidad).

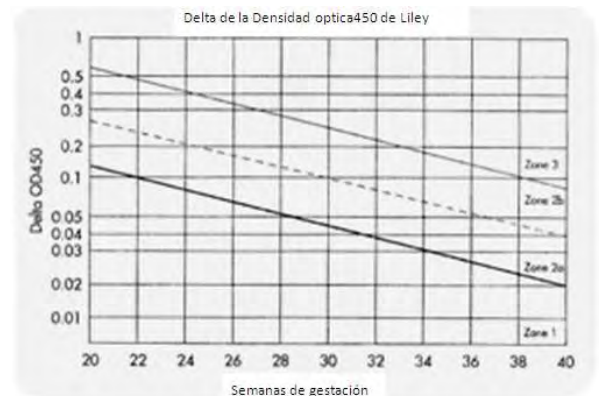


Figura 1. Curva de Liley modificada<sup>1</sup>

En la actualidad es factible realizar el diagnóstico certero de anemia fetal a través de la realización de cordocentesis, la cual fue descrita por primera vez en 1983,<sup>11</sup> en un principio el procedimiento tenía muchas dificultades técnicas, y fue asociada a complicaciones más frecuentes que la amniocentesis, por lo que se reservaba para pacientes que se presentaban en una zona de riesgo según la curva de Liley (Zona 2 alta y Zona 3), para confirmar el diagnóstico y evaluar la realización de transfusiones intrauterinas.

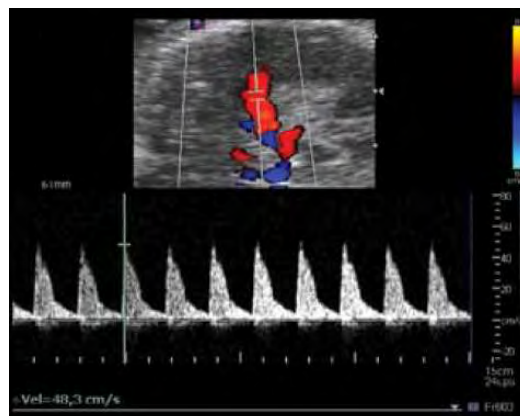
Con la mejoría en la resolución de la imagen del ultrasonido y de la técnica de cordocentesis un estudio publicado en el 2001 reportó un incremento en las pérdidas fetales de tan solo 1.4% en 1281 mujeres sometidas al procedimiento,<sup>12,13</sup> por lo anterior actualmente se considera que el incremento en complicaciones secundario a cordocentesis, comparado con la amniocentesis no es significativo, por lo que en muchas instituciones se prefiere realizar directamente cordocentesis en los fetos con riesgo de anemia fetal, en vez de el seguimiento con amniocentesis seriadas que únicamente nos da un riesgo estimado. Sin embargo, a pesar que los riesgos de una cordocentesis son bajos, éstos existen y pueden considerar graves, entre los más importantes están: riesgo de hemorragia feto-materna 65.5% si la placenta es anterior y 16.6% si es posterior, también se ha reportado bradicardia fetal en un rango de 3.1 a 12%. o infecciones con incidencia de alrededor de 0.5%, Por este motivo por muchos años se ha buscado una técnica para predecir anemia que sea confiable y que no sea invasiva.<sup>11</sup> En este sentido se hicieron intentos de correlacionar algunas mediciones ultrasonográficas con la anemia fetal, entre ellas el diámetro del cordón umbilical por De Vore en 1981, el grosor placentario en 1989, la longitud hepática por Roberts en 1989, entre otras, pero ninguna fue aplicable en la práctica clínica ya sea por presentar sensibilidades muy bajas o en otros casos por ser técnicas muy poco reproducibles.<sup>2,7</sup>

Posteriormente gracias a la introducción de la tecnología Doppler, se abren nuevas aéreas de estudio y se intenta predecir la anemia fetal fundamentándose en el hecho que la anemia fetal está asociada a cambios hemodinámicos que se manifiestan como alteraciones en la velocidad sanguínea, esto como resultado de la disminución de la viscosidad sanguínea, incremento del retorno venoso y de la precarga cardíaca, así como de un aumento del gasto cardíaco y por tanto un aumento de la velocidad en el flujo sanguíneo en las arterias.<sup>7,14,15,16</sup>

Se han evaluado varias mediciones con Doppler para la predicción de la anemia fetal, entre ellas la velocidad en la arteria umbilical, en el conducto venoso, en la aorta fetal, arteria esplénica y arteria cerebral media, mas sin embargo se había fracasado en encontrar una adecuada correlación entre la evaluación Doppler y la anemia fetal hasta la propuesta por Giancarlo Mari de una técnica de medición de la ACM distinta, la cual proponía a diferencia de las técnicas propuestas previamente, no utilizar índices ángulo independientes y además realizar la medición en un vaso que no requiera corrección del ángulo.<sup>14,16</sup>

A Continuación se describe la técnica de medición de la arteria cerebral media descrita por Mari, acompañada por una imagen representativa.<sup>15,17</sup>

1. El feto necesita estar quieto (no movimientos respiratorios o corporales).
2. Debe dibujarse el polígono de Willis debe ser localizado con Doppler color.
3. Debe enfocarse el área de la Arteria cerebral media con un zoom del 50% y se debe visualizar en todo su trayecto.
4. La muestra con amplitud de 1 mm, se coloca después del origen de la arteria cerebral media a 1-2 mm de la arteria carótida interna.
5. El ángulo de insonación debe ser lo más cerca posible a los cero grados
6. Se debe repetir la medición 3 veces.



Gracias a la descripción de Mari el Doppler ha ganado terreno, en el manejo de esta enfermedad teniendo en cuenta que puede ayudar a predecir o diagnosticar la anemia fetal sin someter a los riesgos inherentes de los procedimientos invasivos.<sup>7,10,15,17</sup> El poder realizar diagnóstico a través de este estudio de imágenes, según algunos estudios ha reducido hasta en un 70% el número de procedimientos invasivos los cuales por si mismos pueden causar complicaciones tan severas como la muerte fetal, por lo tanto, el PS-ACM es una excelente herramienta para el diagnóstico de anemia fetal.<sup>18,19,20</sup> Estudios posteriores mostraron la efectividad del PS-ACM en la predicción de anemia aún después de transfusiones intrauterinas, lo que amplía su utilidad en el manejo de la enfermedad.<sup>21</sup>

Debido a que la velocidad arterial no es constante a lo largo de la gestación, para poder utilizar PS-ACM fue necesario desarrollar tablas de los valores de velocidad de la arteria cerebral media esperados para la edad gestacional, como se muestra en la siguiente tabla realizada por Giancarlo Mari.<sup>7</sup>

	MoM	MoM	MoM	MoM
Semanas	1.00 (Mediana)	1.29	1.50	1.55
18	23.2	29.9	34.8	36.0
20	25.5	32.8	38.2	39.5
22	27.9	36.0	41.9	43.3
24	30.7	39.5	46.0	47.5
26	33.6	43.3	50.4	52.1
28	36.9	47.6	55.4	57.2
30	40.5	52.2	60.7	62.8
32	44.4	57.3	66.6	68.9
34	48.7	62.9	73.1	75.6
36	53.5	69.0	80.2	82.9
38	58.7	75.7	88.0	91.0
40	64.4	83.0	96.6	99.8

Tabla 1. Pico de flujo velocidad sistólica esperado de la Arteria Cerebral Media en función de la edad gestacional.<sup>5</sup>

En estudios realizados por G. Mari en el 2000, se observó que un valor por arriba de 1.5 múltiplos de la mediana (MoM) para la edad gestacional detecta todos los casos de anemia (sensibilidad de 100%) con un rango de falsos positivos de solo 12%. Más recientemente se ha desarrollado una fórmula para predecir la hemoglobina fetal usando este parámetro del pico sistólico de la arteria cerebral media ( $y = 0.6835 + \text{PS-ACM MoM} \times 1.2794 - 1.2885 \text{PS-ACM}^2 + 0.2861 \times \text{PS-ACM}^3$ ). Esta fórmula dará el resultado de hemoglobina en múltiplos de la mediana, y estos se clasifican en anemia severa cuando hemoglobina menor a 0.55 MoM, moderada menor a 0.65 MoM y leve con un valor de 0.84 MoM. Los resultados de esta fórmula presentan significativamente mayor correlación con el hematocrito real cuando se trata un caso de anemia severa.<sup>17</sup>

Posterior a la introducción por Mari de la medición de la velocidad de la arteria cerebral media, varios autores han tratado de reproducir sus hallazgos, todos los estudios encontraron que existía una correlación significativa entre el PS-ACM y la anemia fetal, pero no todos estuvieron de acuerdo con el punto de corte propuesto por Mari para el diagnóstico de anemia moderada, por lo que se crearon otros métodos y otros puntos de corte alternativo.

Dukler en el 2003 al igual McLean en el 2004, utilizando el punto de corte propuesto por Mari, en la predicción de anemia moderada a severa reportaron una sensibilidad del 100%.<sup>16,19</sup> Por otro lado otros autores han encontrado sensibilidades consideradas aceptables comparadas con la amniocentesis, pero menores a 100%, este es el caso del estudio en 28 pacientes con riesgo de anemia publicado por Nishie en el 2003, quien encontró una sensibilidad de 75% o de Oepkes en el 2006 que en 165 fetos evaluados, reporta sensibilidad de 88% y especificidad de 82% para el diagnóstico de anemia moderada a severa.<sup>10,22</sup>

Otros autores han querido utilizar el PS-ACM y relacionarlo con sus valores de referencia y su propia definición de anemia, por lo cual se han propuesto distintos puntos de corte. En un estudio transversal realizado por el Dr. Scheier y el Dr. Edgar Hernández en el 2004, se usaron 2 grupos de embarazadas; el primero de 813 embarazos normales de las 20 a las 40 semanas, se usaron para construir los rangos de referencia de PS-ACM; en el segundo grupo, se estudiaron 56 embarazadas, 54 con fetos únicos. Los autores reportan sensibilidad de 96% con un rango de falsos positivos de 14%, utilizando sus propias tablas de valores de referencia y la propuesta de un nuevo punto de corte para diagnosticar anemia moderada a severa, el cual consiste en una diferencia de más de + 1.5 desviaciones estándar con respecto a la mediana para la población de la misma edad gestacional. Estos resultados son comparables a los obtenidos por Mari y colaboradores en uno de los estudios clasificado como evidencia nivel I, se observó una ligera disminución de la sensibilidad de 100% a 96% y un rango de falsos positivos similar, 12 y 14% respectivamente, aunque fue un número menor de pacientes.<sup>7,23</sup>

Otros autores han creado tablas con valores de referencia de la velocidad del PS-ACM, pero sin presentar puntos de corte alternativos entre ellos podemos destacar a Kurmanavicius en el 2001, quien hizo rangos de referencia por semana con sus respectivos percentiles 5 y 95, en una población de 331 embarazos siguiendo una metodología adecuada y en otro estudio publicado en el 2006 hecho en de población Española y Mexicana realizado en 727 pacientes.<sup>24,25</sup> Con estas curvas de valores de referencia que presentan percentiles se ha propuesto utilizar el percentil 95 como punto de corte, pero es una propuesta que no se ha difundido ampliamente.

Un estudio publicado en el 2005 por Bartha, comparó los distintos valores de referencia y también los distintos puntos de corte propuestos, concluyendo que los todos los rangos de referencia estudiados podían ser utilizados ya que eran adecuados, pero se presenta la disyuntiva de cuál es el mejor punto de corte establecido, ellos estudiaron a 111 embarazos, y evaluaron los resultados del PS-ACM con cada uno de los puntos de corte y rangos de referencia propuestos, y determinaron su sensibilidad y especificidad utilizando dos definiciones distintas de anemia fetal, la primera propuesta por Nicolaidis en 1988, y la segunda propuesta por Mari en el 2000. A continuación se presenta un cuadro comparativo de los resultados obtenidos.<sup>26</sup>

<b>CRITERIO PARA DEFINIR ANEMIA FETAL</b>					
<b>Autor</b>	<b>Punto de corte propuesto</b>	<b>Hb. &lt;- 4 Desviaciones estandar</b>		<b>Hb. &lt; a 0.65 Múltiplos de la mediana</b>	
		<b>Sensibilidad %</b>	<b>Especificidad %</b>	<b>Sensibilidad %</b>	<b>Especificidad %</b>
<b>Mari et Al</b>	<b>1.5 MoM</b>	<b>78.48</b>	<b>70.59</b>	<b>83.05</b>	<b>57.41</b>
<b>Kurmanavicius</b>	<b>Centil 95</b>	<b>86.08</b>	<b>50.00</b>	<b>89.83</b>	<b>40.74</b>
<b>Schaffer</b>	<b>Centil 95</b>	<b>64.79</b>	<b>75.00</b>	<b>68.63</b>	<b>62.50</b>
<b>Sheier</b>	<b>1.5 DS</b>	<b>82.28</b>	<b>64.61</b>	<b>86.44</b>	<b>51.85</b>

Tabla 2. Resultados del estudio de Bartha JL, Ilianes S, Abdel-Fattah A. en 111 embarazos en riesgo de anemia fetal publicado *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25:335-340

A pesar de la extensa literatura que se encuentra con respecto a este tema, a la fecha no hay ningún estudio que evalúe la eficacia de los puntos de corte propuestos, comparado con la definición de anemia que se utiliza en nuestro centro, por lo que creemos pertinente determinar cuál de estos métodos es el que tiene mejor aplicabilidad para nosotros.

## **CAPÍTULO 2.**

### **JUSTIFICACIÓN**

---

En México la enfermedad hemolítica del recién nacido continúa siendo un problema de gran magnitud, ya que a pesar de tener una prevalencia baja de Rh – en la población, los déficits en los programas de prevención, han mantenido una prevalencia mayor comparada con países desarrollados. El INPer, es el centro de referencia nacional, para embarazos de alto riesgo, por lo que la prevalencia de la enfermedad es aun mayor (5 a 6 por mil),<sup>5</sup> la utilización de Doppler para la evaluación del PS ACM ha demostrado poder disminuir hasta en 70% los procedimientos invasivos diagnósticos.<sup>18</sup> Pero aún no se ha determinado cual es el mejor punto de corte para poder determinar que pacientes tienen la hemoglobina menor a 10g/dl. Por lo que se pretende evaluar los distintos puntos de corte propuestos, para poder incorporar esta herramienta diagnóstica en nuestra práctica clínica.

## **CAPÍTULO 3.**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

---

Actualmente las guías de manejo del Instituto Nacional de Perinatología (INPerIER), indican que la vigilancia de los fetos con riesgo de anemia secundaria a aloinmunización debe realizarse por medio de amniocentesis (resultado de espectrofotometría en curva de Liley), sin embargo el riesgo de pérdida fetal por este procedimiento y la cordocentesis es muy similar ente de 1 a 2 %, <sup>11,14</sup> por lo que en la actualidad la cordocentesis es el procedimiento de elección ya que aporta datos exactos y definitivos. Pero la tendencia actual es a disminuir el número de procedimientos invasivos, existiendo evidencia que la flujometría Doppler es eficaz en el diagnóstico de anemia fetal, logrando identificar a fetos en riesgo de anemia sin necesidad de someterlos a los riesgos de una técnica invasiva. La técnica de evaluación Doppler del pico sistólico de la arteria cerebral media, fue desarrollada en población Norte Americana y ha sido validada en Europa y se han propuesto distintos puntos de corte, utilizando también distintas tablas de referencia, para el diagnóstico de anemia. <sup>14,23</sup> Se desea comprobar cuál de estos métodos puede tener mejor aplicación en nuestra institución, por lo que se comparará cada una de estas técnicas descritas para predecir anemia moderada a severa con el nivel de hemoglobina que nos indica la necesidad de transfusión intrauterina, actualmente en el hospital.

## **CAPÍTULO 4.**

## OBJETIVOS

---

1. Cuantificar el PS ACM, en los fetos de las pacientes estudiadas.
2. Cuantificar los pacientes en riesgo de anemia moderada a severa estimado utilizando una velocidad del PS ACM igual o mayor a 1.5 MoM y las tablas propuestas por Mari como punto de corte.
3. Cuantificar los pacientes en riesgo de anemia moderada a severa estimado utilizando una velocidad del PS ACM igual o mayor a + 1.5 desviaciones estándar y las tablas propuestas por Scheier como punto de corte.
4. Cuantificar los pacientes en riesgo de anemia moderada a severa estimado utilizando la velocidad del PS ACM y fórmula propuesta por Mari para predecir nivel de hemoglobina y tomando hemoglobina menor a 10 mg/dl como punto de corte.
5. Medir la hemoglobina fetal a través de cordocentesis, en fetos con indicación de procedimiento invasivo de cordocentesis, como parte de los protocolos de manejo del hospital.
6. Medir la hemoglobina fetal en sangre del cordón luego del doble pinzamiento, durante la realización de CSTP programada un máximo de 2 días después de la medición de PS ACM.
7. Cuantificar los casos detectados como anemia moderada a severa, a través de cada uno de los tres métodos estudiados, en los cuales el valor de hemoglobina real era menor al 10g/dl.
8. Cuantificar los casos detectados como anemia moderada a severa, a través de cada uno de los tres métodos estudiados, en los cuales el valor de hemoglobina real era igual o mayor 10g/dl.
9. Cuantificar los casos detectados sin anemia moderada a severa, a través de cada uno de los tres métodos estudiados, en los cuales el valor de hemoglobina real era menor al 10g/dl.
10. Cuantificar los casos detectados sin anemia moderada a severa, a través de cada uno de los tres métodos estudiados, en los cuales el valor de hemoglobina real era igual o mayor 10g/dl.



## CAPÍTULO 5. MATERIALES Y METODOS

---

### 5.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la eficacia de los distintos métodos de cálculo que utilizan el pico sistólico de la arteria cerebral media, para el diagnóstico de anemia moderada a severa?

### 5.2 HIPÓTESIS

- 5.2.1 La predicción de la anemia fetal moderada a severa utilizando como punto de corte 1.5 de múltiplos de la mediana según las tablas propuestas por Mari, tiene una sensibilidad de 85% y una especificidad de 80 % para el diagnóstico de anemia fetal moderada a severa.
- 5.2.2 La predicción de la anemia fetal moderada a severa utilizando como punto de corte 1.5 desviaciones estándar según las tablas propuestas por Scheier, tiene una sensibilidad de 85% y especificidad de 80% para el diagnóstico de anemia fetal moderada a severa.
- 5.2.3 La predicción de la anemia fetal moderada a severa utilizando la fórmula propuesta por Mari para predecir nivel de hemoglobina y tomando como punto hemoglobina menor a 10 mg/dl, tiene una sensibilidad de 90% y una especificidad de 85% para el diagnóstico de anemia fetal moderada a severa.

### 5.3 TIPO DE ESTUDIO

- Estudio Transversal.

### 5.4 INTENCIÓN CLÍNICA

- Prueba diagnóstica.

### 5.5 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

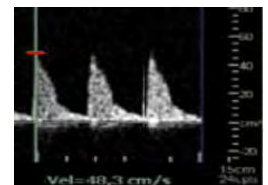
#### 5.5.1 Velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media:

**Definición conceptual:** En la onda de Velocidad del flujo de la arteria Cerebral media es el pico máximo de velocidad en un ciclo cardiaco completo.

**Definición operacional:** Pico sistólico máximo de la ACM, cuyo valor es medido en cm/s, y evaluado por Ultrasonido Doppler, para su medición se utilizará la técnica propuesta por Mari, (Ver Anexo II) y valor tomado será proporcionado ultrasonido, dado por el autotrazado de la onda de velocidad de flujo.

**Escala de medición:** cm/s

**Tipo de Variable:** Cuantitativa continua



5.5.2 Estimación de Anemia Moderada a Severa Utilizando 1.5 MoM como punto de corte:

**Definición conceptual:** Predicción de anemia fetal a través de la evaluación de la velocidad máxima del pico sistólico de la arteria cerebral media, utilizando MoM para la edad gestacional.

**Definición operacional:** Estimación de anemia fetal moderada a severa, por medio de la evaluación del PS ACM, cuando esta se encuentra por arriba de 1.5 MoM para su edad gestacional, utilizando las tablas y los gráficos propuestos por Mari.

**Escala de medición:** Presente o Ausente

**Tipo de Variable:** Nominal, Dicotómica.

5.5.3 Estimación de Anemia Moderada a Severa Utilizando +1.5 DS como punto de corte:

**Definición conceptual:** Predicción de anemia fetal a través de la evaluación de la velocidad máxima del pico sistólico de la arteria cerebral media, utilizando método de DS.

**Definición operacional:** Estimación de anemia fetal moderada a severa, por medio de la evaluación del PS ACM, cuando este se encuentra por arriba de +1.5 DS de la mediana para su edad gestacional, utilizando las tablas y los gráficos propuestos por Scheier. (Ver Anexo IV)

**Escala de medición:** Presente o Ausente

**Tipo de Variable:** Nominal, Dicotómica.

5.5.4 Estimación de Anemia Moderada a Severa Utilizando un nivel de hemoglobina fetal estimado menor como punto de corte:

**Definición conceptual:** Predicción de anemia fetal a través de la evaluación de la velocidad máxima del pico sistólico de la arteria cerebral media, por medio del cálculo estimado de la hemoglobina fetal utilizando la fórmula propuesta por Mari.

**Definición operacional:** Estimación de anemia fetal moderada a severa, determinada con un punto de corte de 10 g/dl, en la hemoglobina fetal estimada, por medio del cálculo computarizado, utilizando la fórmula propuesta por Mari, que utiliza el PS ACM, y tablas de referencia por edad gestacional.

**Escala de medición:** Presente o Ausente

**Tipo de Variable:** Nominal, Dicotómica.

5.5.5 Anemia Fetal moderada a severa:

**Definición conceptual:** Es la disminución de los glóbulos rojos o del contenido de hemoglobina en sangre que se presenta en la vida intrauterina, la que resulta insuficiente para el normal transporte de oxígeno a los tejidos.

**Definición operacional:** Hemoglobina fetal evaluada por cordocentesis o en sangre del cordón al nacimiento, será considerada como anemia fetal moderada a severa cuando la hemoglobina fetal sea igual o menor a 10g/dl.

**Escala de medición:** Presente o ausente.

**Tipo de Variable:** Nominal, Dicotómica.

### 5.5.6 Edad gestacional:

**Definición conceptual:** Periodo del embarazo en semanas transcurrido a partir del primer día de la fecha de última menstruación.

**Definición operacional:** Medición de la edad gestacional en semanas completas en relación a la fecha de última regla o según ultrasonido del primer trimestre, en los casos de no ser confiable la fecha de última regla.

**Escala de medición:** Semanas completas

**Tipo de Variable:** Cuantitativa discreta.

## 5.6 UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes embarazadas con edad gestacional entre 20 y 40 semanas de edad gestacional.

## 5.7 POBLACIÓN ACCESIBLE:

Se tomaran en cuenta dos poblaciones accesibles distintas según los dos grupos de estudio.

- Grupo de fetos con riesgo de anemia: la población accesible serán aquellas pacientes que sean sometidas a procedimientos invasivos de cordocentesis según este indicado en los distintos protocolos de manejo del INPerIER para las distintas patologías.
- Grupo de fetos sin riesgo de anemia: la población accesible son las pacientes programadas para CSTP, quienes accedan a realizar la medición del PS ACM, un máximo de 48 horas previo a su resolución.

Consideramos de importancia incluir a pacientes sanos en el estudio, esto nos ayudará a evaluar la exactitud real de la prueba, ya que si no se incluyen no se podrá determinar si esta realmente excluye a los sanos eficazmente.

## 5.8 CALCULO DE LA MUESTRA

Tomando una sensibilidad de la prueba esperada del 90% con una amplitud total de 0.10 (0.05 hacia arriba y 0.05 hacia abajo) con un nivel de confianza del 95% se necesitan 138 pacientes, lo cual se calcula con la formula siguiente:

$$n = \frac{4 Z\alpha^2 P (1-P)}{w^2}$$

Donde  $Z\alpha$  es igual a la desviación normal estandarizada para  $\alpha$ , donde  $(1 - \alpha)$  es el nivel de confianza.

En este caso si el nivel de confianza es de 95%,  $\alpha$  es igual a 0.05. Entonces  $Z\alpha = 1.96$ .

$P$  es la proporción esperada, en este caso como se espera diagnosticar con una sensibilidad 90% que mayor a 50%, entonces se calcula el tamaño de muestra partiendo de la población que se espera no sea diagnosticada, es decir 10%.

$W$  es la amplitud del intervalo de confianza, es decir 0.10

$$n = \frac{1.96^2 \times 0.10 \times 0.90}{0.10^2} = 138$$

## **5.9 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

Se tomarán en cuenta criterios de inclusión distintos para cada uno de los dos grupos de estudio.

- Grupo de fetos con riesgo de anemia:
  - Mujeres con embarazos de 20 a 36 SEG Rh negativo aloinmunizadas con titulaciones de anticuerpos irregulares mayor a 1:16, o con antecedente de resultado perinatal adverso secundario a enfermedad hemolítica del embarazo.
  - Mujeres con embarazos con sospecha de fetos con anemia no inmune, en quienes este indicado la realización de cordocentesis según los distintos protocolos de manejo del hospital.
- Grupo de fetos sin riesgo de anemia fetal
  - Pacientes quienes acepten participar en el estudio, a quienes se les pueda realizar la medición de PS ACM, un máximo de 2 días previo a su interrupción.

## **5.10 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:**

- 5.10.1 Mujeres en quienes no sea factible realizar la toma de muestra de sangre fetal.
- 5.10.2 Embarazos con padecimientos que pueden afectar las velocidades de sangre de la ACM (RCIU, enfermedad hipertensiva del embarazo, HTA crónica materna)
- 5.10.3 No se incluirán para el estudio aquellas determinaciones del PS ACM y Hb. fetal efectuadas después de más de 2 transfusiones intrauterinas previas, ya que no se ha podido establecer una adecuada correlación entre estos dos parámetros en estudios previos.
- 5.10.4 Pacientes con expedientes en los cuales no esté consignado alguno de los datos de interés, como el valor del PS ACM o la hemoglobina en sangre fetal.
- 5.10.5 Aquellos casos donde exista evidencia de hemorragia fetal posterior a la toma del PS ACM y previo a la determinación de la Hb. fetal. (Ejemplo: Desprendimiento Prematuro de placenta).

## **5.11 TIPO DE MUESTREO**

- No probabilístico de casos consecutivos, en ambos grupos.

## **5.12 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Una vez obtenidos los valores de PS ACM y los niveles de hemoglobina fetal, se procederá a realizar un cuadro de 2X2, para cada una de las pruebas diagnósticas, y se obtendrán los valores de sensibilidad, especificidad y eficacia, para luego compararlas. Como parte del análisis también se describirán y se compararán la proporción de casos diagnosticados con anemia moderada a severa, utilizando los puntos de cortes y las definiciones de anemia que proponen Mari y Scheier.

## **5.13 ASPECTOS ÉTICOS**

- Riesgo mayor al mínimo

## 5.14 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

El protocolo de investigación se llevará a cabo en el departamento de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología; se realizará en pacientes que hayan cumplido con los criterios de inclusión, a quienes se explicará claramente la intención del estudio, y se les dará una hoja de consentimiento informado. (Anexo I).

Para todas las mediciones ultrasonográficas del pico sistólico de la arteria cerebral media, se utilizará un equipo Philips ATL HDI-5000, con transductor abdominal multifrecuencia de 3.5-5 Mhz, todas las mediciones serán realizadas por ultrasonografistas expertos, adscritos al servicio y certificados en Doppler por la Fetal Medicine Foundation y quienes realizaron ejercicio de estandarización en 10 pacientes en junio del 2007, encontrándose coeficientes de correlación intraclase de variabilidad intraobservador con rangos de 0.651 a 0.983 para los distintos médicos y un valor de variabilidad interobservador de 0.85, siendo estos considerados como una concordancia de sustancial a casi perfecta según la escala de Landis y Koch.<sup>27</sup>

El universo de estudio serán las mujeres embarazadas entre 20 y 40 SEG, el cual se estratificará en dos grupos diferentes, uno en el que se incluirán a fetos con riesgo de anemia y otro grupo, una muestra en la población con embarazos sin riesgos identificados de anemia, que tengan cesárea programada.

A todos los pacientes que ingresen al estudio se les realizará una evaluación ultrasonográfica del pico sistólico de la arteria cerebral media, según técnica descrita por G. Mari en el 2000, (Anexo II), y luego se realizará la medición de hemoglobina en sangre fetal. El resultado del estudio Doppler no será determinante para realizar o no de cordocentesis para la medición de la hemoglobina fetal, ya que todos los pacientes incluidos en el estudio tendrán dicha medición indicada según los distintos protocolos del hospital o se tomará la misma al momento de la cesárea, después del pinzamiento del cordón, por lo que no se someterán a riesgos adicionales a los pacientes del estudio.

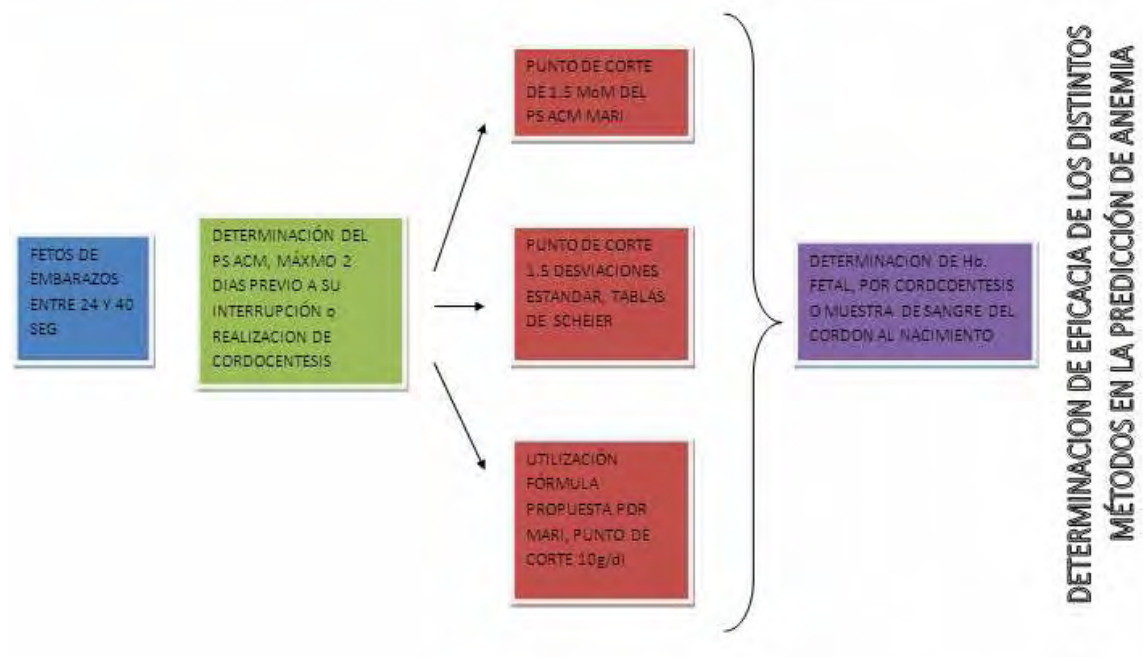
En el grupo de fetos con riesgo de anemia la medición del PS ACM se realizará previo a la realización de cordocentesis para determinación de hemoglobina fetal según este procedimiento este indicado por los protocolos de manejo del hospital. Si una paciente es sometida a cordocentesis en más de una ocasión, la medición se considerará de forma independiente.

En el grupo de fetos sin riesgos de anemia, se elegirán para el estudio a pacientes quienes tengan indicación de CSTP electiva, y la medición del PS ACM, se realizará con un periodo máximo de dos días de previo a la fecha de la interrupción por CSTP programada, durante la cual se tomará una muestra de hemoglobina fetal de sangre del cordón inmediatamente después de su doble pinzamiento.

Después de la medición del PS ACM se estimará si el feto presenta riesgo de anemia moderada a severa, por tres métodos distintos, el primero será a través de la utilización de las tablas propuestas por Mari (ver anexo III), las cuales utilizan múltiplos de la mediana del PS ACM, considerándose un feto con riesgo de anemia cuando esta sea de 1.5 MoM o mayor. El segundo método es el propuesto por Scheier y Hernández-Andrade (ver anexo IV), el cual define riesgo de anemia moderada a severa cuando presenta un delta del PS ACM mayor a 1.5 (delta se define como la diferencia en

desviaciones estándar desde la mediana normal). El tercer método es utilizando un programa de computadora que luego de introducir la velocidad de ACM (ver anexo V), la analiza y predice la hemoglobina fetal, este programa utiliza la fórmula y las tablas de PS ACM propuestas por Mari, a diferencia del gráfico propuesto por Mari este programa nos da una estimación puntual de hemoglobina fetal, con este dato puntual, se considerará como riesgo de anemia moderada a severa cuando la estimación de hemoglobina fetal sea menor a 10g/dl.

Los resultados de riesgo de anemia obtenidos por cada uno de los distintos métodos, se analizarán por separado comparando con el estándar de oro que es la determinación en sangre de la hemoglobina fetal obtenida por cualquiera de las dos formas (cordocentesis o sangre del cordón al nacimiento) y se utilizará como punto de corte 10g/dl ya que es el valor por debajo se considera que el riesgo de anemia justifica la transfusión sanguínea al feto. Se datos obtenidos analizaran en un cuadro de 2 X 2, para obtener sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos para cada una de las pruebas y así poder determinar cuál de las tres tendría mejor aplicabilidad en nuestra institución.



## CAPÍTULO 6.

### RESULTADOS

---

Se incluyeron en el estudio 54 pacientes, de las cuales 31 presentaban riesgo de anemia fetal y 23 no. Del total de los pacientes se evidenciaron 9 casos en los cuales la hemoglobina fetal era menor o igual a 10 g. es decir presentaban anemia moderada a severa.

Entre las características de la población, relevantes para el estudio encontramos que se estudia un amplio rango de edad gestacional, siendo la edad gestacional promedio de 34.4 SDG, con un rango de 23.3 a 41.3.

La hemoglobina real promedio encontrada ya sea por cordocentesis o en muestra de sangre al nacimiento fue de 13.3g/dl, presentándose también un amplio rango desde 1.9 a 18.3g/dl.

Debido a la variación que existe en el valor normal de hemoglobina y hematocrito a distintas edades gestacionales, la variación entre la hemoglobina calculada y la hemoglobina real, se presentan en % de variación, el cual se obtiene, al dividir la diferencia entre la Hb. calculada y la real, entre la Hb. real. En este sentido se encontró que el promedio del porcentaje de variación fue de 21.21% (rangos de 0.75 a 246.32), pero decidimos calcularlo sin uno de los casos en los cuales la variación fue muy marcada, lo que indica que puede haber un error en la técnica, más que un fallo en el método. Después de realizar esta modificación el promedio del % de variación fue de 16.97 % (rango de 0.75 a 76.36), lo cual consideramos ser un dato más real. La literatura describe que la precisión del PS ACM, para predecir la hemoglobina disminuye cuando la edad gestacional es mayor a 36 SDG y en los casos en los que no existe anemia fetal. Por dicha razón se presentan los porcentajes de variación en las dos distintas poblaciones en las que se realizó el estudio, encontrando en los pacientes con riesgo de anemia una edad gestacional promedio de 31 SDG y el promedio del porcentaje de variación de 16.85% (sin incluir el caso con variación extrema). En el grupo de pacientes sin riesgo la edad gestacional promedio fue de 38.4 SDG y se encontró un porcentaje de variación promedio de 17.35%.

A continuación se presenta el cuadro que resume los datos relevantes para nuestra investigación, se marcan en rojo los casos en los cuales el resultado de las distintas pruebas difirió con el estándar de oro al predecir anemia fetal moderada a severa. Los datos completos pueden observarse en los anexos VII y VIII.

Tabla 6.1 Resumen de datos obtenidos:

No. de caso	Fecha de Medición ACM	SDG	PS ACM En cm/s	Según Mari		Según Scheier		Según Fórmula		Fecha de medición de Hb.	Valor de Hb en sangre Mg/dl	PRESENCIA DE ANEMIA REAL	% de Variación
				MoM	Riesgo de anemia	DE	Riesgo de anemia	Hb estimada	Riesgo de anemia				
1	19/07/2005	23.2	35.00	1.2	No	1	No	10.2	No	22/07/2005	7.7	Si	32.47
2	04/08/2005	25.4	42.30	1.32	No	1	No	9.7	Si	04/08/2005	5.5	Si	76.36
3	14/11/2005	27.3	33.90	0.96	No	Med	No	12.2	No	17/11/2005	10.5	No	16.19
4	06/01/2006	34.4	68.30	1.38	No	1	No	9.98	Si	13/01/2006	10.3	No	3.11
5	16/10/2006	24.1	38.20	1.25	No	1	No	9.9	Si	16/10/2006	9.1	Si	8.79
6	21/11/2006	31	62.60	1.49	No	1.5	Si	8.77	Si	25/11/2006	8.6	Si	1.98
7	08/12/2006	30.6	47.20	1.13	No	Med	No	11.39	No	18/12/2006	13	No	12.38
8	22/01/2007	28.3	37.50	1	No	Med	No	12.16	No	29/01/2007	10.8	No	12.59
9	28/03/2007	32.5	70.48	1.55	Si	2	Si	8.3	Si	12/04/2007	5.7	Si	45.61
10	07/05/2007	34.3	58.00	1.19	No	1	No	11.5	No	13/05/2007	11.1	No	3.60
11	26/05/2007	29.2	42.70	1.11	No	1	No	11.6	No	26/05/2007	13.6	No	14.71
12	28/05/2007	28.4	33.90	0.9	No	Med	No	12.6	No	28/05/2007	11.9	No	5.88
13	05/06/2007	29.4	31.70	0.81	No	-1	No	13.3	No	05/06/2007	11.9	No	11.76
14	26/06/2007	33.4	57.10	1.21	No	0	No	11.29	No	26/06/2007	10.3	No	9.61
15	16/08/2007	25.2	29.00	0.9	No	-1	No	12.2	No	16/08/2007	12.7	No	3.94
16	23/08/2007	29.1	67.00	1.74	Si	2	Si	6.58	Si	23/08/2007	1.9	Si	246.32
17	24/08/2007	27.3	25.00	0.7	No	-1.5	No	13.1	No	28/08/2007	14.2	No	7.75
18	09/10/2007	31.2	62.90	1.4	No	1.4	No	8.8	Si	10/10/2007	8.1	Si	8.64
19	15/10/2007	34.5	40.90	0.82	No	-1	No	13.69	No	15/10/2007	12.1	No	13.14
20	15/10/2007	33.5	72.02	1.53	Si	1.5	Si	9.6	Si	18/10/2007	9.7	Si	1.03
21	05/11/2007	37.5	69.30	1.23	No	1.4	No	11.5	No	07/11/2007	14.3	No	19.58
22	04/12/2007	31	38.10	0.9	No	Med	No	12.9	No	07/12/2007	14.3	No	9.79
23	17/01/2008	32.1	65.50	1.49	No	1.4	No	8.9	Si	17/01/2008	8.1	Si	9.88
24	22/01/2008	30.4	50.00	1.23	No	1	No	10.9	No	22/01/2008	14.1	No	22.70
25	04/02/2008	37.1	55.07	0.99	No	Med	No	13.1	No	07/02/2008	18.6	No	29.57
26	14/02/2008	38	66.30	1.15	No	1	No	12.1	No	16/02/2008	16.5	No	26.67
27	22/04/2008	36.2	75.80	1.5	Si	1.5	Si	9.7	Si	28/04/2008	13	No	25.38
28	02/06/2008	37.6	53.6	0.96	No	-0.4	No	13.4	No	03/06/2008	13.3	No	0.75
29	03/06/2008	37.3	56.5	1.01	No	Med	No	13	No	04/06/2008	18.3	No	28.96
30	03/06/2008	38	79.2	1.37	No	1	No	10.3	No	04/06/2008	16.2	No	36.41
31	03/06/2008	38	54.2	0.94	No	Med	No	13.5	No	04/06/2008	12.7	No	6.29
32	03/06/2008	38.3	37.2	0.63	No	-1	No	14.4	No	04/06/2008	13.3	No	8.27
33	04/06/2008	38	65.2	1.13	No	1	No	12.3	No	08/06/2008	15	No	18.00
34	04/06/2008	37.4	72.0	1.28	No	1	No	11	No	05/06/2008	14.2	No	22.54
35	10/06/2008	36.6	52.1	0.96	No	Med	No	13.2	No	11/06/2008	15.9	No	16.98
36	10/06/2008	37	52.9	0.96	No	Med	No	13.3	No	11/06/2008	15.4	No	13.63
37	10/06/2008	39	40.4	0.67	No	-1	No	14.4	No	11/06/2008	17.5	No	17.71
38	10/06/2008	38.5	45.8	0.77	No	-1	No	14.2	No	11/06/2008	17.3	No	17.91
39	12/06/2008	40	51.7	0.82	No	-1	No	14.2	No	13/06/2008	15.7	No	9.93
40	12/06/2008	38.3	53.5	0.91	No	Med	No	13.6	No	13/06/2008	16.9	No	19.52
41	12/06/2008	37.4	55.6	0.99	No	Med	No	13.2	No	13/06/2008	16.8	No	21.40
42	12/06/2008	38	60.3	1.04	No	Med	No	12.9	No	13/06/2008	17.8	No	27.52
43	16/06/2008	40.3	62.7	0.97	No	Med	No	13.4	No	17/06/2008	15.6	No	14.10
44	17/06/2008	39.1	63.8	1.05	No	Med	No	12.9	No	18/06/2008	16.3	No	20.85
45	18/06/2008	38.4	76.4	1.3	No	1	No	11	No	19/06/2008	13.9	No	20.86
46	19/06/2008	39.1	61.3	1.01	No	Med	No	13.2	No	20/06/2008	15.1	No	12.58
47	23/06/2008	39.4	58.5	0.99	No	Med	No	13.6	No	24/06/2008	17.6	No	22.72
48	23/06/2008	36	49.4	0.94	No	Med	No	13.3	No	24/06/2008	15.3	No	13.07
49	24/06/2008	38.1	61.4	1.05	No	Med	No	12.8	No	25/06/2008	15.9	No	19.49
50	24/06/2008	22.3	25.30	1	No	1	No	11.7	No	24/06/2008	12.6	No	7.14
51	26/06/2008	30.2	30.70	0.76	No	Med	No	13.4	No	26/06/2008	16.6	No	19.28
52	01/07/2008	38.1	31.6	0.54	No	-1	No	14.3	No	02/07/2008	16.2	No	11.73
53	01/07/2008	41.3	78.1	1.16	No	1	No	12.3	No	02/07/2008	15.7	No	21.66
54	01/07/2008	37.6	61.4	1.08	No	1	No	12.6	No	02/07/2008	15.2	No	17.10



A continuación se presentan las tablas de contingencia, gráficas, así como los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y eficacia de cada uno de los métodos empleados para predecir anemia moderada a severa en este estudio.

**Tabla 6.2 EFICACIA UTILIZANDO EL METODO DE MoM PROPUESTO POR MARI**

PRUEBA	Hb. FETAL EN SANGRE		TOTAL
	ANEMIA	NO ANEMIA	
ANEMIA	3	1	4
NO ANEMIA	6	44	50
TOTAL	9	45	54

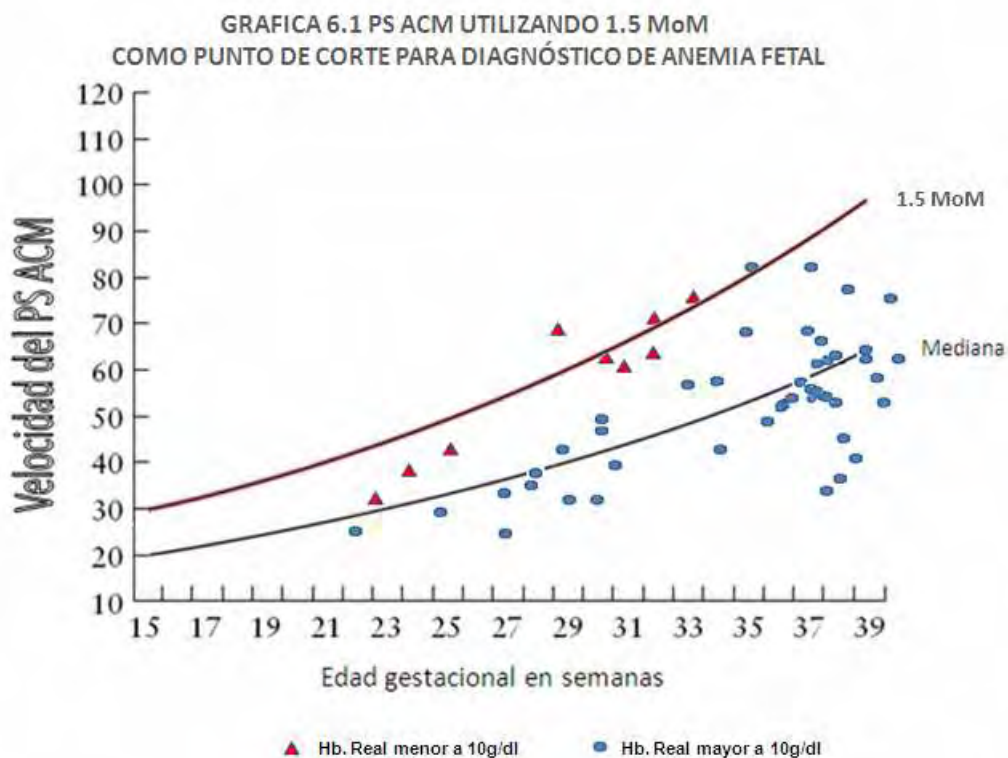
**SENSIBILIDAD** = VP/Total de enfermos =  $(3/9) \times 100 = 33.33\%$

**ESPECIFICIDAD** = VN/ Total de no enfermos =  $(44/45) \times 100 = 97.77\%$

**VALOR PREDICTIVO NEGATIVO** = Verdaderos negativos/Total de negativos =  $[44/(44+6)] \times 100 = 88\%$

**VALOR PREDICTIVO POSITIVO** = Verdaderos positivos/Total de positivos =  $[3/(3+1)] \times 100 = 75\%$

**EFICACIA** = Verdaderos positivos + Verdaderos negativos/Total de pacientes =  $(3+44)/54 \times 100 = 87.03\%$



**Tabla 6.3 EFICACIA UTILIZANDO EL MÉTODO DE DESVIACIONES ESTANDAR PROPUESTO POR SHEIER**

PRUEBA	Hb. FETAL EN SANGRE		TOTAL
	ANEMIA	NO ANEMIA	
ANEMIA	4	1	5
NO ANEMIA	5	44	49
TOTAL	9	45	54

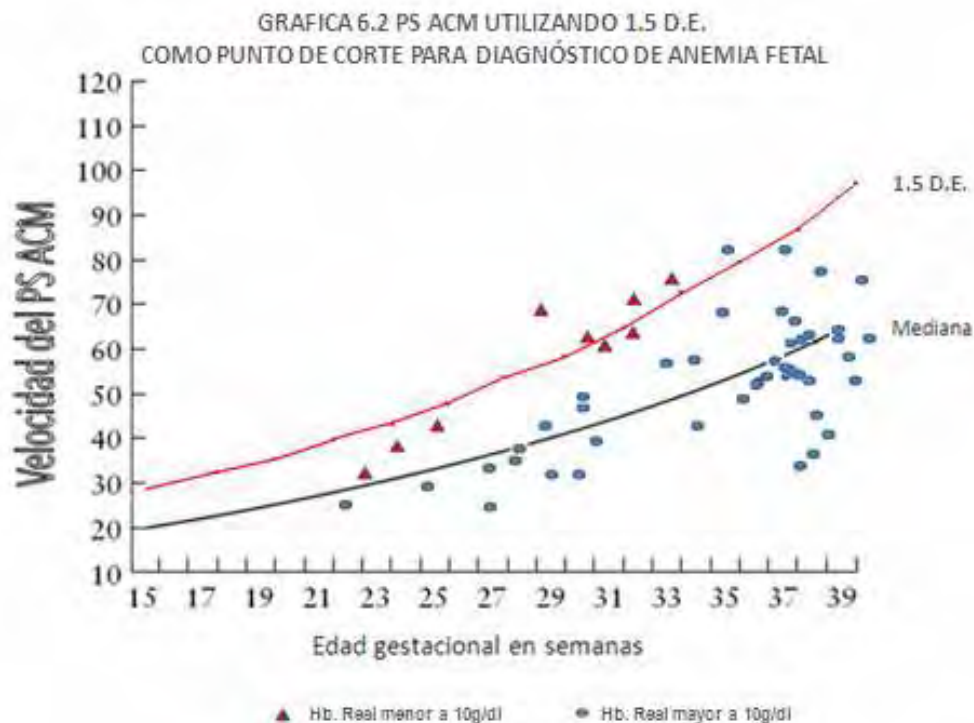
**SENSIBILIDAD** = VP/Total de enfermos =  $(4/9) \times 100 = 44.44\%$

**ESPECIFICIDAD** = VN/ Total de no enfermos =  $(44/45) \times 100 = 97.77\%$

**VALOR PREDICTIVO NEGATIVO** = Verdaderos negativos/Total de negativos =  $[44/(5+44)] \times 100 = 89.79\%$

**VALOR PREDICTIVO POSITIVO** = Verdaderos positivos/Total de positivos =  $[4/(4+1)] \times 100 = 80\%$

**EFICACIA** = Verdaderos positivos + Verdaderos negativos/Total de pacientes =  $(4+ 44)/54 \times 100 = 88.88\%$



## CAPÍTULO 7. DISCUSIÓN

---

Los resultados obtenidos utilizando el método descrito por Mari y por Scheier, son distintos a los reportados en la literatura, ya que con ambos se reportan sensibilidades cercanas al 100%, las obtenidas en este estudio son muy bajas del 33 y 44% respectivamente. Este hecho es parcialmente esperado, ya que el punto de corte que estos autores utilizan está diseñado para diagnosticar anemia con un nivel de hemoglobina más bajo, por ejemplo para estos autores 7.3 de hemoglobina a las 20 semanas no sería considerado anemia, si se tomara en cuenta de la definición de anemia que ellos proponen únicamente se hubieran tenido 2 falsos negativo con ambos métodos obteniendo sensibilidades similares a las reportadas en la literatura. Esto indica que las sensibilidades obtenidas no son secundarias a errores en la técnica de medición sino mas bien a utilizar una definición de anemia distinta a la que utilizan dichos autores. Otra evidencia de que se está realizando adecuadamente la técnica, es el hecho de haber obtenido porcentajes de variación 16.97 (rango 0.75-76.36), el cual es muy similar al reportado por G. Mari, quien reporta variación del 17.07 %<sup>17</sup>. El autor además en su estudio reporta que la variación se hace más larga en los casos en los que la edad gestacional es mayor a 36 semanas y cuando se trata de fetos no anémicos, esta es una observación que no se aprecia en nuestro estudio, ya que tomando en cuenta los embarazos sin riesgo de anemia el % de variación es muy similar (17.36%).

En cuanto al hecho de utilizar un punto de hemoglobina de 10g/dl como punto de corte para el diagnóstico de anemia moderada a severa, es discutible, porque ya está demostrado que el nivel de Hb. fetal va aumentando conforme avanza la gestación, por lo que utilizar un punto de corte cambiante parece tener sentido. A favor de utilizar los 10g de Hb. como punto de corte se puede hacer mención, que la totalidad de fetos que presentaron Hb. por debajo de este punto requirió al menos 1 transfusión al nacimiento, por lo que el realizarla intraútero puede prevenir algún tipo de lesión que se produzca por anemia intraútero. A pesar de lo mencionado se deberán realizar más estudios, que nos indiquen cual es el punto de corte ideal que debe de ser utilizado, como indicativo de intervención intraútero.

El único método que satisfizo las sensibilidades y especificidades buscadas en la hipótesis, es el de obtener un valor puntual de Hb. a través de programas de cálculo, con este método, se obtuvo eficacia superior a la que se puede obtener con la curva de Liley, que es el método que indican la norma de la institución que debe de ser utilizado en el seguimiento de fetos con riesgo de anemia, obteniendo sensibilidades, especificidades y exactitud mejores 88 y 98 y 94% respectivamente comparado con 76, 77 y 76% que reporta la literatura para la curva de Liley,<sup>9,10</sup> agregado a ser un método más eficaz, es importante mencionar que es un método inocuo por ser no invasivo y más económico. Por estas razones, consideramos que ante la evidencia presentada en este trabajo y la que se reporta en la literatura mundial debe considerarse cambiar la norma institucional e iniciar el seguimiento de paciente con riesgo de anemia a través de la medición Doppler del PS ACM, abandonado el seguimiento con curva de Liley.

## **CAPÍTULO 8.**

### **CONCLUSIONES**

---

- 8.1 En el departamento de Medicina Fetal del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes, se está utilizando adecuadamente la técnica de medición Doppler del PS ACM, para el diagnóstico de anemia fetal, ya que se obtienen sensibilidades, especificidades similares a las reportadas en la literatura, así como también los porcentajes de variación entre la hemoglobina esperada y la observada en rangos aceptables.
- 8.2 El método que utiliza el PS ACM, para obtener un valor puntual de Hemoglobina utilizando programas estadísticos, es el más eficaz para el diagnóstico de anemia moderada a severa si se utiliza 10g/dl de hemoglobina fetal como punto de corte para el diagnóstico.
- 8.3 El PS ACM, es un método más eficaz que el espectrofotometría, ya que la sensibilidad de 88%, especificidad 98% y eficacia 94% superan a las reportadas para la curva de Liley, así mismo este método es más seguro y económico.
- 8.4 Son necesarios más estudios para definir cuál es la mejor definición de anemia, ya que el realizar sobre diagnóstico puede llevar a procedimientos invasivos, con cierto índice de complicaciones, los cuales deben reservarse en los casos estrictamente necesarios.
- 8.5 En base a la evidencia actual y los datos obtenidos en este trabajo, debe de revalorarse la norma institucional que indica el seguimiento de fetos en riesgo de anemia a través de espectrofotometría, el cual es un método menos eficaz y con cierto riesgo de complicaciones, por lo que debe abandonarse.

## CAPÍTULO 10 ANEXOS

---

### 10.1 ANEXO I CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### **“Comparación de los diferentes métodos para predecir anemia fetal moderada a severa utilizando el pico sistólico de la arteria cerebral media”**

La estamos invitando a participar en un estudio en la cual se evalúan nuevas técnicas para el seguimiento de mujeres con embarazos de riesgo de anemia fetal. En la actualidad el seguimiento de estas mujeres requiere la realización de procedimientos invasivos, como la amniocentesis o la cordocentesis para saber en qué condiciones esta el feto y si este necesita ser transfundido con sangre que sea compatible a la mama, debido a presentar anemia severa.

A pesar que estos procedimientos invasivos, son relativamente seguros, siempre conllevan riesgos, tales como: ruptura de membranas, infecciones, hemorragias, bradicardias fetales y hasta la muerte. Dichas complicaciones pueden presentarse en un rango de 1 a 3% de las ocasiones.

Lo que se pretende con este estudio es encontrar una técnica que no sea invasiva, y por ende sin riesgos para la madre y el feto que sea confiable en la detección de fetos con anemia.

Para el estudio se requerirán dos grupos de pacientes, el primer grupo son pacientes con riesgo de anemia, a quienes según este indicado para su seguimiento de su enfermedad, sean candidatas a realización de cordocentesis. Si usted está en este caso, con motivo del estudio se desea, previo a la realización del procedimiento, realizar mediciones adicionales con ultrasonido. El resto de los datos se recobrarán del expediente, por lo que la única molestia será una evaluación con ultrasonido un poco más prolongada (aproximadamente 10 min mas).

El segundo grupo de estudio, son pacientes sin riesgo de anemia fetal, que sean programadas para cesárea por causas independientes, al estudio. Si usted está en este caso, con motivo del estudio, se desea realizar un ultrasonido el día previo a la cesárea programada, este estudio ultrasonográfico, tendrá una duración aproximada de 15 minutos, y se mantendrá dentro de los estándares de seguridad sugeridos para este estudio médico. Adicionalmente se tomará una muestra de sangre del cordón umbilical posterior al nacimiento del bebé, el bebé no estará expuesto a ningún riesgo adicional por motivos del estudio.

No existen beneficios directos al formar parte del estudio, pero los datos recabados de su persona y su bebe serán de utilidad para el tratamiento de mujeres con riesgo de anemia en el futuro.

No existen riesgos adicionales al formar parte de este estudio. No se conocen efectos dañinos asociados con las técnicas utilizados en el estudio. Todas las evaluaciones son realizadas por personal calificado con los equipos de la más alta calidad y seguridad.

Toda la información será confidencial, y usada únicamente con fines de investigación. Esta investigación está aprobada por el Comité de Ética del INPer, quien verificó que la seguridad y los derechos humanos sean respetados.

**El formar parte de este estudio es completamente voluntario, si elige no formar parte usted recibirá el manejo clínico habitual. Y si usted decide formar parte del estudio y en algún momento retirarse, no afectará su atención.**

Yo \_\_\_\_\_

He leído y preguntado las ventajas y desventajas de formar parte de este estudio.

Entiendo que el formar parte de este estudio es voluntario, y que puede retirarme en cualquier momento, sin que esto afecte mi atención médica.

Fecha: \_\_\_\_\_ FIRMA \_\_\_\_\_

## 10.2 ANEXO II

### TÉCNICA DE MEDICIÓN DE ARTERIA CEREBRAL MEDIA<sup>28</sup>

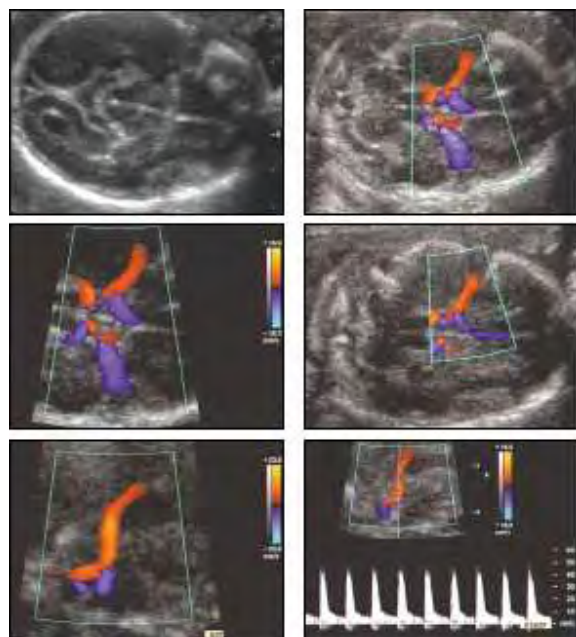
La paciente será colocada en semifowler, ligeramente inclinada sobre su lado izquierdo. Las mediciones se obtienen con una frecuencia cardíaca fetal de 120 a 160 latidos por minuto, en ausencia de movimientos maternos y fetales.

La arteria cerebral media se visualiza en un plano transverso del cráneo fetal. La cabeza fetal se observa inicialmente en el corte axial utilizado para las mediciones biométricas, posteriormente se realizan cortes más caudales hasta llegar a la base del cerebro. Inmediatamente debajo de los tálamos, se observa una pulsación redondeada ligeramente ecogénica, la cual corresponde al polígono de Willis, se aplica Doppler color.

La arteria cerebral media se ramifica del polígono de Willis hacia ambos lados, y continúa en dirección anterolateral hacia las órbitas, a nivel del hueso esfenoides. Se magnifica la imagen de tal forma que la arteria cerebral media ocupe el 50% de la imagen. La ventana se coloca en el tercio proximal de la arteria cerebral media, a 2 mm de su origen de la arteria carótida interna. Las velocidades de flujo sanguíneo se miden con un ángulo de insonación lo más cercano a cero grados. La frecuencia de repetición de pulsos que se utiliza es de 4 a 6 kHz, el filtro de pared se establece en 120 Hz. Se realiza el cálculo a partir de cinco ciclos cardíacos a través y se almacena la imagen, el análisis se realiza automáticamente por el equipo de ultrasonido a partir de la imagen almacenada. Los índices velocimétricos se calculan a partir de la media de los valores. El promedio de intensidad espacial para el Doppler pulsado y Doppler color es constantemente menor e 100 mW/cm<sup>2</sup>.<sup>28</sup>

Resumen de la técnica de medición del pico sistólico de la arteria cerebral media:

1. El feto necesita estar en reposo (sin movimientos respiratorios o corporales)
2. Debe identificarse el polígono de Willis debe ser localizado con Doppler color.
3. Debe enfocarse el área de la Arteria cerebral media con un zoom del 50% y se debe visualizar en todo su trayecto
4. El volumen muestra se coloca a 1 mm después del origen de la arteria cerebral media a 2 mm de la arteria carótida interna.
5. El ángulo de insonación debe ser lo más cerca posible a los cero grados
6. Se debe repetir la medición 3 veces.



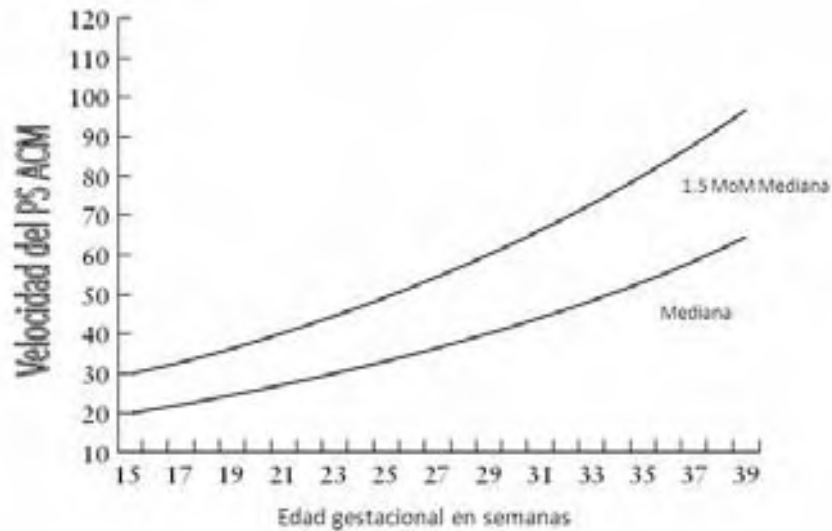
### 10.3 ANEXO III

#### TABLAS PROPUESTAS POR MARI PARA PS ACM

PS ACM Fetal (cm/s)

EDAD GESTACIONAL EN SEMANAS	MEDIANA	1.5 MULTIPLOS DE LA MEDIANA
14	19.3	28.9
15	20.2	30.3
16	21.1	31.7
17	22.1	33.2
18	23.2	34.8
19	24.3	36.5
20	25.5	38.2
21	26.7	40
22	27.9	41.9
23	29.3	43.9
24	30.7	46
25	32.1	48.2
26	33.6	50.4
27	35.3	52.8
28	36.9	55.4
29	38.7	58
30	40.5	60.7
31	42.4	63.6
32	44.4	66.6
33	46.5	69.8
34	48.7	73.1
35	51.1	76.6
36	53.5	80.2
37	56	84
38	58.7	88
39	61.5	92.2
40	64.4	96.6

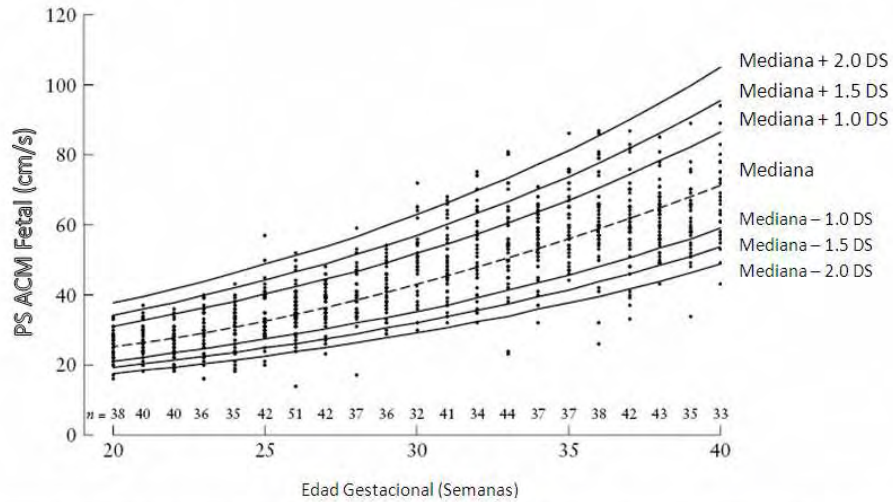
Tablas de referencia de valores del PS ACM mediana y 1.5 MoM. Reportado por G. Mari et al. N Engl J Med 2000;342:9-14



Curvas de PS ACM mostrando la mediana y 1.5 MoM. Reportado por G. Mari et al. N Engl J Med 2000;342:9-14

## 10.4 ANEXO IV

### TABLAS PROPUESTAS PARA PS ACM POR SHEIER Y HERNANDEZ-ANDRADE



Rangos de referencia del PS ACM en 813 embarazos. Publicados por Sheier, et. Al. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. Ultrasound Obstet Gynecol 2004;23:432-436

#### PS ACM Fetal (cm/s)

EDAD GESTACIONAL EN SEMANAS	MEDIANA	+ 1.5 DESVIACIONES ESTANDAR
18	23.1	30.8
20	25.6	34.2
22	28.4	37.9
24	31.5	41.9
26	34.9	46.5
28	38.6	51.5
30	42.8	57.1
32	47.4	63.3
34	52.6	70.1
36	58.3	77.7
38	64.6	86.1
40	71.5	95.4

Rangos de referencia del PS ACM en 813 embarazos. Publicados por Sheier, et. Al. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. Ultrasound Obstet Gynecol 2004;23:432-436



## 10.5 ANEXO V

### PROGRAMA DE CÁLCULO DE Hb. FETAL EN BASE A FÓRMULA PROPUESTA POR G. MARI

<b>Cálculo computerizado de la concentración de Hb a partir del pico de velocidad de la ACM :</b>	
EDAD GESTACIONAL: semanas:	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>
días:	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>
Número de transfusiones intrauterinas previas:	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>
Velocidad máxima de la ACM:	<input type="text"/> cm/sg
<input type="button" value="Calcular"/>	
<b>RESULTADOS DEL CALCULO:</b>	
Velocidad máxima de la ACM:	<input type="text"/> MoM
Grado Anemia:	<input type="text"/>
Estimación de la Concentración de Hemoglobina:	<input type="text"/> gr/dl <input type="text"/> MoM

• Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ Jr, Dorman KF, Ludomirsky A, Gonzalez R, Gomez R, Oz U, Detti L, Copel JA, Bahado-Singh R, Berry S, Martinez-Poyer J, Blackwell SC. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med.* 2000 Jan 6;342(1):9-14.

• Detti L, Oz U, Guney I, Ferguson JE, Bahado-Singh RO, Mari G; Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Nov;185(5):1048-51.



## FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS COMPARACION DE MÉTODOS PARA PREDECIR ANEMIA FETAL A TRAVÉS DEL PS ACM

### DATOS GENERALES DEL PACIENTE

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_: Registro: \_\_\_\_\_  
 G\_\_\_\_,P\_\_\_\_,Ab\_\_\_\_,C\_\_\_\_: Hijo previo con Enfermedad Hemolítica: a) Si \_\_\_\_ b) No \_\_\_\_  
 Anticuerpos Irregulares: a) Positivos \_\_\_\_ Negativos \_\_\_\_ b) Dilución: \_\_\_\_ Grupo Rh \_\_\_\_\_

### DATOS DEL ESTUDIO DEL PS ACM

Fecha del estudio: \_\_\_\_\_ Edad Gestacional: \_\_\_\_\_ FUM \_\_\_\_\_

Cordocentesis previas: a) Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_ b) Cuantas \_\_\_\_

Velocidad del PS ACM: \_\_\_\_\_

1. Predicción del Riesgo de anemia utilizando 1.5 MoM como punto De corte según la curvas de Mari: \_\_\_\_\_ MoM

ANEMIA MODERADA A SEVERA

a) PRESENTE \_\_\_\_ b)AUSENTE \_\_\_\_

2. Predicción del Riesgo de anemia utilizando +1.5 DE como punto De corte según la curvas de Scheier : \_\_\_\_\_ DE

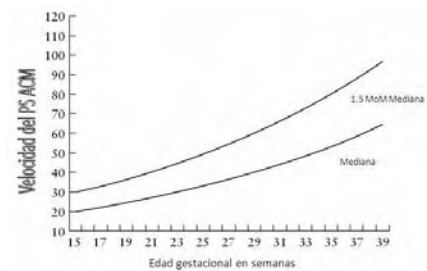
ANEMIA MODERADA A SEVERA

b) PRESENTE \_\_\_\_ b)AUSENTE \_\_\_\_

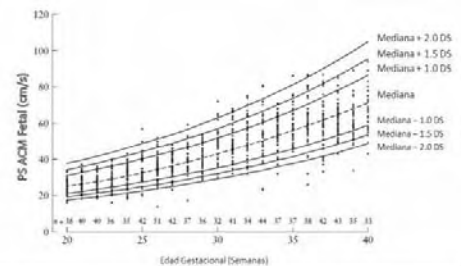
3. Predicción del Riesgo de anemia utilizando como punto de corte 10 g/dl de Hb, fetal estimada determinada utilizando la fórmula propuesta por Mari.

Estimación del nivel de Hb fetal: \_\_\_\_\_ g/dl ANEMIA MODERADA A SEVERA

a) PRESENTE \_\_\_\_ b)AUSENTE \_\_\_\_



Curvas de PS ACM mostrando la mediana y 1.5 MoM. Reportado por G. Mari et al. N Engl J Med 2000;342:9-14



Rangos de referencia de PS ACM en DE e hiperplasia. Publicado por Shear, et al. Prediction of fetal anemia in megaloblastic disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. Ultrasound Obstet Gynecol 2004;28:432-438

### DETERMINACION DE HEMOGLOBINA EN SANGRE

Fecha del estudio: \_\_\_\_\_ Nivel de Hb en sangre fetal \_\_\_\_\_  
 Método de medición: a) Cordocentesis \_\_\_\_ b) Sangre del cordón al nacimiento \_\_\_\_

**10.7 TABLAS DE RESULTADOS**  
**Tabla A: Pacientes con riesgo de anemia:**

No.	DATOS GENERALES				ANTECEDENTES GinObs				DATOS DEL EMBARAZO				
	Registro	Nombre	Edad	Tipo sangre	G	P	Ab	C	Hijo prev. EHR	Anticuerpos	Fecha estudio	SDG	FUM
1	169910	Gabriela Rodríguez Ahedo	30	O-	3	1	0	1	Si	1:256	19/07/2005	23.2	06/02/2005
2	169910	Gabriela Rodríguez Ahedo	30	O-	3	1	0	1	Si	1:256	04/08/2005	25.4	06/02/2005
3	178099	Aracely Vite Rangel	25	A-	4	3	0	0	Si	1:128	14/11/2005	27.3	EGI
4	180375	Laura A. Carreon Martinez			3	0	1	1	No	No	06/01/2006	34.4	10/05/2005
5	183444	Lian Leal Valmaña	36	O-	4	1	1	1	Si	1:256	16/10/2006	24.1	30/04/2006
6	186128	Mireya Eligio Diaz			6	2	2	1	Si	1:512	21/11/2006	31	18/04/2006
7	186423	Trinidad Alvarado Zamora			5	2	0	2	Si	No	08/12/2006	30.6	06/05/2006
8	180375	Laura A. Carreon Martinez			4	0	1	2	Si	No	22/01/2007	28.3	07/07/2006
9	188355	Benita Rangel Garcia			6	4	0	1	No	No	28/03/2007	32.5	10/08/2007
10	189485	Rosalba Lopez Rocha	34	O-	4	3	0	1	No	1:32	07/05/2007	34.3	08/09/2006
11	182512	Brenda Sanchez Oldenhage	36	O-	3	0	1	1	Si	1:512	26/05/2007	29.2	03/11/2007
12	188649	Dulce Sanchez Flores	32	O-	3	2	0	0	Si	1:512	28/05/2007	28.4	EGI
13	188649	Dulce Sanchez Flores	32	O-	3	2	0	0	Si	1:512	05/06/2007	29.4	EGI
14	188649	Dulce Sanchez Flores	32	O-	3	2	0	0	Si	1:512	26/06/2007	33.4	EGI
15	170889	Vanessa Labra Colin	23	O-	4	1	0	2	Si	1:512	16/08/2007	25.2	20/02/2007
16	189350	Teresa Diaz Licona			3	2	0	0	No	No	23/08/2007	29.1	31/01/2007
17	174407	Marisol Jimenez Cruz	25	A-	3	0	0	2	No	1:32	24/08/2007	27.3	14/02/2007
18	157570	Leticia Lopez Aparicio	36	O-	5	2	0	2	Si	1:128	09/10/2007	31.2	04/03/2007
19	174407	Marisol Jimenez Cruz	25	A-	3	0	0	2	No	1:32	15/10/2007	34.5	14/02/2007
20	190777	Marcela Amarillas Oliva	32	O-	2	0	0	1	Si	1:1024	15/10/2007	33.5	21/02/2007
21	174407	Marisol Jimenez Cruz	25	A-	3	0	0	2	No	1:32	05/11/2007	37.5	14/02/2007
22	186260	Carolina Salazar Paz			2	0	0	1	No	No	04/12/2007	31	01/05/2006
23	193492	Yessica Camacho Vargas	21	O-	3	1	0	2	Si	1:64	17/01/2008	32.1	07/06/2007
24	191520	Lucia Gaytan Garcia	30	A-	6	2	2	1	No	1:32	22/01/2008	30.4	EGI
25	192980	Fabiola Garibay Navarrete	33	O-	3	0	1	1	No	1:128	04/02/2008	37.1	20/05/2007
26	193102	Angelica Moran Hernandez	38	O-	4	2	0	0	Si	1:64	14/02/2008	38	24/05/2007
27	194332	Alejandra Gonzalez Trejo	27	A-	2	0	1	0	No	1:1024	22/04/2008	36.2	17/08/2007
28	195855	Bianca Miguel Monjica	23	O-	2	0	0	2	No	1:512	04/06/2008	38	13/09/2007
29	195800	Patricia Arzave Torres	27	O-	3	0	0	3	Si	1:128	04/06/2008	37.4	16/09/2007
30	197113	Sandra Treviño Zertuche	33	O-	3	0	1	1	No	1:08	24/06/2008	22.3	19/01/2008
31	196753	Claudia Ramos Bautista	21	O-	1	0	0	0	No	No	26/06/2008	30.2	27/11/2007

No.	METODO DE MARI		METODO DE SCHEIER		CALCULADORA		Hemoglobina en Sangre			Variación %		
	Trans. prev.	VPS ACM	MoMs	Anemia	DE	Anemia	g/dl	Anemia	g/dl		Anemia	Metodo de toma
1	No	35.00	1.2	No	1	No	10.2	No	7.7	Si	Cordocentesis	32.47
2	1	42.30	1.32	No	1	No	9.7	Si	5.5	Si	Cordocentesis	76.36
3	No	33.90	0.96	No	Med	No	12.2	No	10.5	No	Cordocentesis	16.19
4	No	68.30	1.38	No	1	No	9.98	Si	10.3	No	Cordocentesis	3.11
5	No	38.20	1.25	No	1	No	9.9	Si	9.1	Si	Cordocentesis	8.79
6	No	62.60	1.49	No	1.5	Si	8.77	Si	8.6	Si	Cordocentesis	1.98
7	1	47.20	1.13	No	Med	No	11.39	No	13	No	Cordocentesis	12.38
8	No	37.50	1	No	Med	no	12.16	No	10.8	No	Cordocentesis	12.59
9	No	70.48	1.55	Si	2	Si	8.3	Si	5.7	Si	Cordocentesis	45.61
10	No	58.00	1.19	No	1	No	11.5	No	11.1	No	Cordocentesis	3.60
11	No	42.70	1.11	No	1	No	11.6	No	13.6	No	Cordocentesis	14.71
12	No	33.90	0.9	No	Med	No	12.6	No	11.9	No	Cordocentesis	5.88
13	1	31.70	0.81	No	-1	No	13.3	No	11.9	No	Cordocentesis	11.76
14	2	57.10	1.21	No	0	No	11.29	No	10.3	No	Cordocentesis	9.61
15	1	29.00	0.9	No	-1	No	12.2	No	12.7	No	Cordocentesis	3.94
16	No	67.00	1.74	Si	2	Si	6.58	Si	1.9	Si	Cordocentesis	246.32
17	No	25.00	0.7	No	-1.5	No	13.1	No	14.2	No	Cordocentesis	7.75
18	No	62.90	1.4	No	1.4	No	8.8	Si	8.1	Si	Sangre al nacimiento	8.64
19	No	40.90	0.82	No	-1	No	13.69	No	12.1	No	Cordocentesis	13.14
20	No	72.02	1.53	Si	1.5	Si	9.6	Si	9.7	Si	Sangre al nacimiento	1.03
21	No	69.30	1.23	No	1.4	No	11.5	No	14.3	No	Sangre al nacimiento	19.58
22	No	38.10	0.9	No	Med	No	12.9	No	14.3	No	Cordocentesis	9.79
23	No	65.50	1.49	No	1.4	No	8.9	Si	8.1	Si	Cordocentesis	9.88
24	1	50.00	1.23	No	1	No	10.9	No	14.1	No	Cordocentesis	22.70
25	No	55.07	0.99	No	Med	No	13.1	No	18.6	No	Sangre al nacimiento	29.57
26	No	66.30	1.15	No	1	No	12.1	No	16.5	No	Sangre al nacimiento	26.67
27	No	75.80	1.5	Si	1.5	Si	9.7	Si	13	No	Sangre al nacimiento	25.38
28	No	65.20	1.13	No	1	No	12.3	No	15	No	Sangre al nacimiento	18.00
29	No	72.00	1.28	No	1	No	11	No	14.2	No	Sangre al nacimiento	22.54
30	No	25.30	1	No	1	No	11.7	No	16.6	No	Cordocentesis	29.52
31	No	30.70	0.76	No	Med	No	13.4	No	16.6	No	Cordocentesis	19.28

**Tabla B: Datos de pacientes sin riesgo de anemia.**

REG.	NOMBRE	EDAD	AGO				SDG		'REVIO A SU RE'	DOPPLER ACM				Biometria		Varia	
			G	P	A	C	E	FUM	SDG	FECHA	PS ACM	MoM	DE	Hb. Esp.	HGB	HCTO	%
											cm/seg			g/dl	g/dl		
195566	Navarro Jiménez	36	5	0	1	4	0	05/09/2007	37.6	02/06/2008	53.6	0.96	-0.4	13.4	13.3	37.9	0.75%
195635	Chavez Ledezma Ale.	27	3	0	0	3	0	16/09/2007	37.3	03/06/2008	56.5	1.01	Med	13	18.3	52.5	28.96%
195819	Sifuentes Bravo Esp.	27	3	0	1	2	0	10/09/2007	38	02/06/2008	79.2	1.37	1	10.3	16.2	46.7	36.41%
195267	Mendevil Ayala Lorena	25	4	0	0	4	0	10/09/2007	38	02/06/2008	54.2	0.94	Med	13.5	12.7	35.3	6.29%
194233	Torres Ortega	34	3	1	0	2	0	07/09/2007	38.3	03/06/2008	37.2	0.63	-1	14.4	13.3	39.2	8.27%
195717	Vieyra Rangel Marcela	22	3	0	0	3	0	26/09/2007	36.6	10/06/2008	52.1	0.96	Med	13.2	15.9	44.4	16.98%
194764	Espinoza Caballero Gab.	43	6	0	3	3	0	25/09/2007	37	10/06/2008	52.9	0.96	Med	13.3	15.4	44	13.63%
193743	Reyna Franco Oliva	41	2	1	0	1	0	11/09/2007	39	10/06/2008	40.4	0.67	-1	14.4	17.5	51	17.71%
194578	Gutierrez Romero Mirna	32	4	3	0	1	0	13/09/2007	38.5	10/06/2008	45.8	0.77	-1	14.2	17.3	50.7	17.91%
162234	Contreras Cordova	32	2	1	0	1	0	06/09/2007	40	12/06/2008	51.7	0.82	-1	14.2	15.7	46	9.93%
193679	Mendoza Romero Eva	44	1	0	0	1	0	EGL	38.3	12/06/2008	53.5	0.91	Med	13.6	16.9	49.6	19.52%
181112	Cano Meza Ma. Magdalena	35	4	1	2	1	0	23/09/2007	37.4	12/06/2008	55.6	0.99	Med	13.2	16.8	49.1	21.40%
195098	Lopez Carmona Alejandra	20	2	0	0	2	0	20/09/2007	38	12/06/2008	60.3	1.04	Med	12.9	17.8	49.8	27.52%
157284	Reyes Balleza Virginia	42	2	0	0	2	0	07/09/2008	40.3	16/06/2008	62.7	0.97	Med	13.4	15.6	45.3	14.10%
194613	Padilla Aguilar Leticia	40	1	0	0	1	0	17/09/2007	39.1	17/06/2008	63.8	1.05	Med	12.9	16.3	45.6	20.85%
183038	Hernández Regalado	33	2	0	0	2	0	22/09/2007	38.4	18/06/2008	76.4	1.3	1	11	13.9	40.3	20.86%
193783	Sandoval Nuñez	35	3	1	0	2	0	20/09/2007	39.1	19/06/2008	61.3	1.01	Med	13.2	15.1	42.5	12.58%
194123	Hernández Rojas Gabriela	31	2	0	1	1	0	EGL	39.4	23/06/2008	58.5	0.99	Med	13.6	17.6	50.7	22.72%
195820	García Anduaga María	13	1	0	0	1	0	15/10/2007	36	23/06/2008	49.4	0.94	Med	13.3	15.3	48.3	13.07%
164608	Acosta María Auxilio	42	3	0	0	3	0	01/10/2007	38.1	24/06/2008	61.4	1.05	Med	12.8	15.9	46.6	19.49%
142864	Alvarez Vásquez Luisa	43	1	0	0	1	0	08/10/2007	38.1	01/07/2008	31.6	0.54	-1	14.3	16.2	44.3	11.73%
194211	Corona Vásquez Adriana	18	1	0	0	1	0	15/09/2007	41.3	01/07/2008	78.1	1.16	1	12.3	15.7	45.3	21.66%
132968	Vargas Contreras Angela	36	3	2	0	1	0	10/10/2007	37.6	01/07/2008	61.4	1.08	1	12.6	15.2	41.5	17.10%

## CAPITULO 11 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

---

1. Ergaz Z, Ornoy A. Parvovirus B19 in pregnancy. *Reproductive Toxicology*. 2006; 21: 421-435.
2. Creasy RK, Resnik R. *Maternal-fetal medicine*. 5<sup>th</sup> Ed. Philadelphia, Pennsylvania. Saunders, 2004:537-561.
3. Gabe S, Niebyl J, Simpson J. *Obstetricia*. Editorial, Marbán Libros. 4ed. Madrid España 2004. Tomo II, Cap. 26, Pag.893-929.
4. Queenan JT. Rh-Disease: A Perinatal Success Story. *Obstet Gynecol*. 2002; 100: 405-406.
5. Baptista G H A, Rosenfeld MF, Leiss MT. Prevención de la isoimmunización materna al Rh D con g-globulina anti D. *Salud Pública Mex*. 2001;43:52-58.
6. Keneth J. Moise, Jr. Management of Rhesus Alloimmunization in Preganancy. *Obstet Gynecol*. 2002; 100: 600-611.
7. Mari Giancarlo, Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *The New England Journal of Medicine*. 2000; 342(1): 9-14.
8. Nicolaidis KH, Soothill PW, Clewell WH, et. al. Fetal heamoglobin measurement in the assesment of red cell isoimmunisation. *The Lancet*. 1988; 1: 1073-1075.
9. Spinnato JA, Clark AL, Ralston KK, Greenwell ER, Goldsmith LJ. Hemolytic disease of the fetus: a comparision of the Queenan and extended Liley methods. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 441-445.
10. Oepkes D, Seaward G, Vandebussche F, Windrim R, Kingdom J, Beyene J, Kanhai H, Ohlsson A, Ryan G. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 355: 156-164.
11. Liao c, Wei J, Li Q, et. al. Efficacy and safety of cordocentesis for prenatal diagnosis. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2006;93:13-17
12. 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.
13. Van Kamp IL, Klumper FCM, Oepkes D, et al. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005;192:171-177.
14. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995;5:400-405
15. Rimong E, Peltz R, Gamzu R, Yagel S, Feldman B, Chayen B, Achiron R, Lipitz S. Management of Kell isoimmunization – evaluation of a Doppler-guided approach. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006; 28: 814-820.
16. 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.

17. Mari G, Detti L, Oz U, Zimmermann R, Duerig P. Accurate prediction of fetal hemoglobin by Doppler ultrasonography. *Obstet Gynecol* 2002;99(4):589-593.
18. Mari G. Opinion: Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity For the Diagnosis of Fetal Anemia: The Untold Story. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25:323-330.
19. McLean L, Hedriana H, Lanouette J, Haesslein H. A retrospective review of isoimmunized pregnancies managed by middle cerebral artery peak systolic velocity. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1732-1738.
20. Pereira L, Jenkins Th, Berghella V. Conventional management of maternal red cell alloimmunization compared with management by Doppler assesment of middle cerebral artery peak systolic velocity. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(4):1002-1006.
21. Mari G, Zimmermann R, Moise KJ, Deter RL. Correlation between middle cerebral artery peak systolic velocity and fetal hemoglobin after 2 previous intrauterine transfusions. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1117-1120.
22. Nishie EN, Brizot ML, Liao AW, et al. 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.
23. Scheier M, Hernandez E, Carmo A, Dezerega V, Nicolaides H. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by mesasurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:432-436.
24. Kurmanavicius J, Streicher A, Wright EM, et al. Reference values of fetal peak systolic blood flow velocity in the middle cerebral artery at 10-40 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17:50-53.
25. Medina-Castro N, Figueroa-Diesel H, Hernández-Andrade E. Valores de referencia del índice de pulsatilidad y de la velocidad máxima en la arteria cerebral media fetal durante el embarazo normal. *Ginecol Obstet Mex.* 2006;74:376-382.
26. Bartha JL, Illanes S, Abdel-Fattah S, et al. Comparison of different reference values of fetal blood flow velocity in the middle cerebral artery for predicting fetal anemia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25:335-340.
27. Ramirez-Valenzuela k, Valores de referencia para la edad gestacional del índice de pulsatilidad y la velocidad sistólica de la arteria cerebral media fetal de las 14 a las 40 semanas de gestación. Tesis de Graduación: Especialidad de Medicina Materno Fetal. Instituto Nacional de Perinatología Dr. Isidro Espinosa de los Reyes. México D.F. 2008.
28. Mari G, Abuhamad AZ, Cosml B, et al. Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity, Technique and Variability. *J Ultrasound Med.* 2005;24:425-430.