Revista de Revistas

Diagnóstico prenatal invasivo al final del primer trimestre: Resultados de un ensayo internacional randomizado (1)

Philip J, Silver RK, Wilson RD, Thom EA, Zachary JM, Mohide P, Mahoney MJ, Simpson J L, Platt LD, Pergament E, Hershey D, Filkins K, Johnson A, Shulman LP, Bang J, MacGregor S, Smith JR, Shaw D, Wapner RJ, Jackson LG. *For the NICHD EATA Trial Group. Obstet Gynecol* 2004; 103(6): 1164-73.

Análisis crítico: Drs. CHRISTIAN GONZÁLEZ R, CLAUDIO VERA P-G, JORGE CARVAJAL C, PH.D.

Unidad de Medicina Materno-Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN

Objetivo: Determinar, en un ensayo aleatorizado, la seguridad y la exactitud de la amniocentesis y de la biopsia de vellosidades coriales (BVC) realizada entre las 11-14 semanas de gestación, dado que en este período es cada vez más relevante a la investigación temprana de las trisomías.

Método: Se comparó amniocentesis con BVC a partir de los 77 a 104 días de gestación en un ensayo aleatorizado en una población materna predominantemente de edad avanzada. Antes de la randomización, la factibilidad de ambos procedimientos fue confirmada por ultrasonografía. El muestreo se realizó bajo visión ecográfica por operadores experimentados; se utilizó análisis citogenético convencional. El outcome primario a medir era un resultado compuesto de la pérdida fetal más parto pretérmino antes de 28 semanas de gestación en embarazos citogenéticamente normales.

Resultados: Se aleatorizaron a 3.775 mujeres en 2 grupos (1.914 a BVC; 1.861 a amniocentesis), que fueron comparables. Más de 99,6% recibieron el procedimiento asignado y 99,9% fueron seguidas hasta el parto. En la cohorte citogenéticamente normal (n: 3.698), no se observó ninguna diferencia en el resultado primario del estudio: 2,1% (95% IC 1,5-2,8) para BVC y 2,3% (95%, IC 1,7-3,1) para la amniocentesis. Sin embargo, los abortos espontáneos antes de 20 semanas y terminaciones del embarazo relacionadas al procedimiento, fueron mayores en el grupo amniocentesis ($p=0,07$, riesgo relativo=1,74). Encontramos un

aumento de 4 veces en la frecuencia de Pie Bot en globo, después de la amniocentesis ($p=0,02$) y específicamente en la semana 13 ($p=0,03$, riesgo relativo=4,65), pero los datos eran insuficientes para determinar este riesgo en la semana 14. Conclusión: La amniocentesis a las 13 semanas lleva un riesgo mayor de Pie Bot comparado con BVC y también sugiere un aumento en pérdida temprana del embarazo.

Nivel de Evidencia: I

ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN

A. Relevancia clínica de la investigación

Para el diagnóstico citogenético precoz, ¿cuál método invasivo es más seguro: la Amniocentesis o la Biopsia de Vellosidades Coriales (BVC)?

Escenario clínico: El diagnóstico citogenético precoz requiere de procedimientos invasivos, los cuales conllevan el riesgo de pérdidas involuntarias de embarazos genéticamente normales. Es preciso determinar cuál de los procedimientos disponibles es el de menor riesgo.

B. El estudio (1)

Diseño: Ensayo clínico controlado aleatorizado.

Pacientes y método: mujeres que deseaban diagnóstico genético precoz mediante métodos invasivos, debido a edad materna avanzada (>34 años), feto previo con trisomía, o mujeres con screening no invasivo positivo para aneuploidías.

Se excluyen: embarazo múltiple, otras indicaciones de diagnóstico prenatal invasivo (alteraciones cromosómicas familiares, desordenes enzimáticos inherentes), enfermedades maternas (diabetes insulino-dependiente, hipertensión severa, HIV), metrorragia, oligoamnios o anomalía fetal reconocida. Los procedimientos debían inicialmente ser realizados entre las 11 y 14 semanas (77-104 días). Sin embargo, las revisiones del protocolo eliminaron la semana 11 (antes de que el reclutamiento comenzara) y posteriormente la semana 12 después de que los informes indicaran un riesgo creciente del Pie Bot posterior a la amniocentesis en esas semanas. Así, más del 90% de los procedimientos fueron realizados entre las 13 y 14 semanas (91-104 días). Intervención: luego de evaluación ultrasonográfica de la factibilidad del procedimiento los autores realizaron amniocentesis o BVC. Resultados a medir: a) Resultado primario: compuesto de pérdida del embarazo y parto prematuro antes de las 28 semanas. B) Resultados secundarios: muerte neonatal, oligoamnios, edad gestacional al parto, restricción del crecimiento intrauterino, síndrome de distrés respiratorio, defectos en las extremidades, Pie Bot y otras malformaciones congénitas.

Resultados: Se randomizaron 3.775 pacientes, de las cuales 1.861 fueron asignadas a amniocentesis, y 1.914 a BVC. En el grupo amniocentesis se excluyeron 41 pacientes (citogenética anormal o pérdida de seguimiento) por lo que se incluyeron 1.820 pacientes en el análisis. En el grupo BVC se excluyeron 36 pacientes (citogenética anormal o pérdida de seguimiento) dejando 1.878 para el análisis.

Como se observa en la tabla siguiente, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las medidas primarias de resultados: Porcentaje de pérdidas fetales antes de las 20 semanas o parto prematuro menor a 28 semanas.

	<i>BVC</i>	<i>Amniocentesis</i>	<i>p</i>
13 semanas	2,0%	2,4%	0,497
14 semanas	1,6%	2,1%	0,579

En cuanto a los resultados secundarios, se encontró un aumento de la incidencia de Pie Bot en el grupo de amniocentesis (0,66% vs 0,16%; $p < 0,05$), la mayoría en la semana 13 (RR 4,65; IC 95% 1,01 a 21,5) y una frecuencia mayor de pérdida de líquido amniótico antes de las 20 semanas de gestación ($p < 0,001$) en este mismo grupo.

Conclusión: Los autores concluyen que la amniocentesis precoz, comparada con BVC tar-

día, se asocia a un aumento significativo en el riesgo del Pie Bot, y una tendencia a mayor pérdida temprana del embarazo, asociada a la pérdida del líquido amniótico, posterior a amniocentesis en la semana 13. En base de estos resultados, consideran a la BVC el método de opción para el diagnóstico prenatal invasivo antes de 14 semanas de gestación.

C. Análisis crítico

Validez Interna: es un ensayo aleatorizado controlado, no se describe el ocultamiento de la secuencia de aleatorización. El seguimiento fue del 99,9% de las pacientes. Se estimó correctamente el tamaño muestral requerido (6.200 pacientes), sin embargo el número de pacientes incluidas en el estudio fue cercano al 50% de lo necesario por lo cual los resultados del estudio son insuficientes para descartar diferencia en el resultado primario. El análisis no se efectuó según "intención de tratar", debido a exclusiones post randomización (pacientes con citogenética normal). La medida primaria de resultado no mostró diferencias significativas, por lo que los autores centran sus conclusiones en la diferencia encontrada en una medida secundaria (Pie Bot), si bien el estudio no está diseñado para evaluar ese resultado, la concordancia con otros estudios observacionales hace razonable plantear este outcome para estudios posteriores.

Comentarios: se trata de un estudio cuyo nivel de evidencia es de tipo I (ACOG), sin embargo, la validez interna está seriamente lesionada, con un aumento no determinado en el riesgo de errores de tipo I y II. Existieron exclusiones post aleatorización, por lo que el análisis se efectuó sin "intención de tratar", lo cual aumenta la probabilidad de error de tipo I (encontrar una diferencia que no existe) (2). Por otro lado, no se respetó el cálculo del tamaño muestral, lo cual disminuye el poder del estudio y aumenta el riesgo de error de tipo II (no detectar una diferencia que sí existe) (3). Estimamos que los errores en que incurre el estudio no permiten concluir validamente una ausencia de diferencias en el riesgo de pérdida fetal si se compara "amniocentesis precoz" contra "BVC tardía" como sugieren los autores. Se incurre además en el error frecuente de centrar las conclusiones en resultados secundarios para los cuales el estudio no fue diseñado y en "tendencias" para las cuales no hay diferencias significativas. Considerando lo anterior, la evidencia presentada es la de mejor calidad existente para la evaluación pros-

pectiva aleatorizada de los riesgos de amniocentesis versus BVC, lo cual resalta la necesidad de planificar estudios multicéntricos que sean capaces de alcanzar el tamaño muestral planificado para lograr construir conclusiones sólidas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Philip J, Silver RK, Wilson RD, Thom EA, Zachary JM, Mohide P, Mahoney MJ, Simpson JL, Platt LD, Pergament E, Hershey D, Filkins K, Johnson A, Shulman LP, Bang J, MacGregor S, Smith JR, Shaw D, Wapner RJ, Jackson LG; NICHD EATA Trial Group. Late first-trimester invasive prenatal diagnosis: results of an international randomized trial. *Obstet Gynecol* 2004; 103(6): 1164-73.
2. Fergusson D, Aaron SD, Guyatt G, Hebert P. Post-randomisation exclusions: the intention to treat principle and excluding patients from analysis. *BMJ* 2002; 325(7365): 652-4.
3. Whitley E, Ball J. Statistics review 4: sample size calculations. *Crit Care* 2002; 6(4): 335-41.