

E. Llurba
E. Gratacós
E. Carreras
E. Roma
A. Martínez de la Riva
L. Cabero

Unidad de Medicina Fetal.
Departamento de Obstetricia y Ginecología.
Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:
Dr. E. Gratacós.
Unidad de Medicina Fetal.
Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron.
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
Correo electrónico: egratacos@cs.vhebron.es

Fecha de recepción: 13/2/01
Aceptado para su publicación: 29/5/01

Correlación entre el grado de anemia fetal intertransfusional y la medición Doppler de la velocidad máxima del flujo en la arteria cerebral media en la anemia hemolítica por isoimunización Rh 2

Correlation between the degree of intertransfusional fetal anemia and peak flow velocity in the middle cerebral artery in fetuses with hemolytic anemia due to maternal red-cell alloimmunization

E. Llurba, E. Gratacós, E. Carreras, E. Roma, A. Martínez de la Riva, L. Cabero. Correlación entre el grado de anemia fetal intertransfusional y la medición Doppler de la velocidad máxima del flujo en la arteria cerebral media en la anemia hemolítica por isoimunización Rh. Prog Obstet Ginecol 2001;44:245-251.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la correlación entre la velocidad máxima sistólica de la arteria cerebral media y el grado de anemia, así como su potencial capacidad predictiva del grado de anemia fetal intertransfusional en tres pacientes con isoimunización Rh.

Material y métodos: Se describen tres casos de anemia fetal por isoimunización Rh tratados con transfusión sanguínea intraútero. El seguimiento intertransfusional y la decisión de realizar una

nueva cordocentesis se hizo según el protocolo clásico basado en la presencia de signos ecográficos de hidrops o la estimación del grado de hemólisis postransfusión. De forma paralela, se midió con eco-Doppler la velocidad máxima de la arteria cerebral media ($V_{\text{máx}}\text{ACM}$) pre y postransfusión, así como entre las transfusiones.

Resultados: Se realizaron un total de 11 cordocentesis con transfusión sanguínea. La medición de la $V_{\text{máx}}\text{ACM}$ se correlacionó con el grado de anemia, existiendo una correlación inversa entre ambos parámetros. La sensibilidad de

6 la $V_{\text{máx}}\text{ACM}$ para detectar anemia moderada y grave fue del 100%. En nuestros casos la inclusión de la medición de la $V_{\text{máx}}\text{ACM}$ en los protocolos clínicos podría haber evitado tres cordocentesis.

Conclusiones: Nuestros resultados preliminares sugieren la utilidad del estudio Doppler de la $V_{\text{máx}}\text{ACM}$ para el control del grado de anemia fetal entre transfusiones en los casos de anemia hemolítica por isoimunización Rh.

PALABRAS CLAVE

Anemia hemolítica fetal. Isoimunización Rh. Ecografía Doppler. Arteria cerebral media. Transfusión sanguínea fetal.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the correlation between peak velocity in the middle cerebral artery ($V_{\text{max}}\text{MCA}$) and the degree of fetal anemia and its potential predictive value of fetal anemia in three patients with red-cell alloimmunization.

Material and methods: A prospective study in three cases of fetal anemia secondary to red-cell alloimmunization managed with intrauterine blood transfusion. Intertransfusional follow-up and the decision to perform new cordocenteses were based on the presence of ultrasonographic signs of hydrops and the estimation of the rate of hemolysis after transfusions. $V_{\text{max}}\text{MCA}$ were measured pre and post, and between blood transfusions.

Results: A total of 11 blood transfusion were performed. There was an inverse correlation between $V_{\text{max}}\text{MCA}$ and the degree of anemia. The sensitivity of the $V_{\text{max}}\text{MCA}$ to detect moderate and severe anemia was 100%. In our patients the inclusion of the $V_{\text{max}}\text{MCA}$ in our protocols would have avoided 3 cordocenteses.

Conclusions: Our preliminary results suggest the potential value of the measurement of the peak flow velocity in the MCA for the follow-up of fetal anemia between transfusions in cases of hemolytic anemia due to red-cell alloimmunization.

KEY WORDS

Fetal hemolytic anemia. Red-cell alloimmunization. Doppler ultrasonography. Middle cerebral artery. Fetal blood transfusion.

INTRODUCCIÓN

La isoimunización Rh es la causa de la gran mayoría de los casos de enfermedad hemolítica perinatal (EHN). La enfermedad hemolítica perinatal se caracteriza por el paso transplacentario de anticuerpos maternos IgG contra antígenos expresados en la superficie del hematíe fetal, produciendo hemólisis y anemia fetal. En la actualidad, con las medidas de profilaxis con inmunoglobulinas, la incidencia de EHN ha disminuido de forma considerable hasta 2/1.000 recién nacidos¹. Se considera que tan sólo el 10% de los casos de EHN desarrollará anemia fetal grave que requiera transfusión intrauterina².

A pesar de la disminución en su incidencia, la isoimunización Rh sigue representando un importante problema perinatal². El diagnóstico de anemia fetal es difícil, ya que se basa en métodos indirectos como la cuantificación de anticuerpos maternos (test de Coombs), signos ecográficos tardíos de anemia fetal (hidrops) o la determinación de bilirrubina fetal en líquido amniótico. El diagnóstico de seguridad se realiza a través de cordocentesis, que permite, en caso de confirmarse la anemia fetal, realizar una transfusión sanguínea fetal en el mismo acto operatorio. La necesidad de una siguiente transfusión fetal se determina habitualmente estimando el grado de hemólisis diaria, que es generalmente del 1% del hematocrito³. Sin embargo, esto no es así en todos los casos y varía notablemente con la edad gestacional y el número de transfusiones realizadas, lo que conduce en ocasiones, a procedimientos invasivos innecesarios³. La limitación principal de los protocolos clásicos de control es la necesidad de utilizar técnicas invasivas para establecer el diagnóstico y el grado de anemia fetal intertransfusional. La cordocentesis se asocia con un 1-3,4% de complicaciones fetales graves⁴⁻⁶. Por otra parte, tanto la cordocentesis como la amniocentesis se asocian, a su vez, a un empeoramiento del estado de isoimunización materna^{7,8}.

En estudios recientes se ha sugerido la utilización de la medición Doppler de la velocidad máxima del

flujo en la arteria cerebral media ($V_{\text{máx}}\text{ACM}$) como método no invasivo para el diagnóstico de anemia fetal. La utilización de la velocimetría Doppler se basa en la correlación inversa que en muchos casos existiría entre el grado de anemia y la velocidad de la sangre⁹. Mari et al han publicado recientemente sus resultados en el estudio más amplio disponible¹⁰. En 111 pacientes con isoimunización Rh la determinación Doppler de la $V_{\text{máx}}\text{ACM}$ ofreció una sensibilidad del 100% y un valor predictivo positivo del 88% en la predicción de anemia fetal, utilizando la cordocentesis como estándar de comprobación¹⁰. Existen en estos momentos estudios multicéntricos que tratarán de confirmar los datos de Mari et al, pero es probable que la medición de la $V_{\text{máx}}\text{ACM}$ se incorpore en los métodos de control de las pacientes con isoimunización Rh.

Una segunda aplicación, menos estudiada, de la medición de la $V_{\text{máx}}\text{ACM}$ podría ser la monitorización del grado de anemia intertransfusional una vez se ha realizado la primera transfusión. La $V_{\text{máx}}\text{ACM}$ podría permitir afinar la estimación del grado de anemia y evitar cordocentesis innecesarias y, por tanto, disminuir la morbilidad y la mortalidad fetal en estos casos. No existen, por el momento, estudios publicados que evalúen esta hipótesis. En este estudio se determinó la correlación entre la $V_{\text{máx}}\text{ACM}$ y el grado de anemia y, por tanto, la potencial capacidad predictiva del grado de anemia fetal en el control intertransfusional en tres pacientes con isoimunización Rh.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en la Unidad de Medicina Fetal del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Vall d'Hebron, en 3 pacientes diagnosticadas de anemia fetal por isoimunización Rh y con indicación de transfusión intrauterina fetal. Se trataba de pacientes con antecedentes de transfusión sanguínea o gestación anterior con incompatibilidad Rh, que no realizaron profilaxis con inmunoglobulina posparto. Las características clínicas de estos casos se resumen en la tabla 1. El seguimiento de estas pacientes y, por tanto, la decisión de realizar una nueva cordocentesis después de la primera transfusión se realizó según el protocolo habitual del centro basado en la persistencia o reaparición de signos eco-gráficos de hidrops fetal o, en su ausencia, la esti-

Tabla 1 Características clínicas de los tres casos estudiados

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad (años)	33	32	29
Antecedentes	Transfusión	Sin profilaxis posparto	Transfusión
Diagnóstico	Coombs/hidrops	Coombs	Hidrops
Semana gestacional de la primera cordocentesis	23	26	29
Número de cordocentesis	6	4	2
Semana gestacional del parto	31	34	30
Complicaciones	Hematoma retrocorial	No	Hemorragia intraamniótica
	postcordocentesis		RPM
Tipo de parto	Cesárea urgente	Cesárea programada	Vaginal espontáneo
Resultado perinatal	V 1.650 g	H 2.100 g	V 1.200 g
	Apgar 8-9	Apgar 9-10	Apgar 9-10
RPM: rotura prematura de membranas.			

mación del grado de hemólisis postransfusión, calculada en función de una disminución teórica del 1% del hematocrito diario. De forma paralela, se midió con ecografía Doppler la $V_{\text{máx}}\text{ACM}$ previa y posteriormente a cada transfusión, como mínimo una vez a la semana. La medición de la $V_{\text{máx}}$ de la ACM se realizó en un corte axial cefálico en el tálamo, visualizando el polígono de Willis (fig. 1), la medición se determinó lo más cerca posible del origen de la ACM, con un ángulo de isonación menor a 20° en todos los casos¹¹. Las mediciones Doppler no se facilitaron a los clínicos responsables de la paciente y, por tanto, no se utilizaron para la toma de decisiones. Para el análisis de los datos se han tomado como referencia las curvas de normalidad de la $V_{\text{máx}}\text{ACM}$ y de hemoglobina fetal según la edad gestacional publicadas por Mari et al¹⁰. Así, se definió Doppler positivo una $V_{\text{máx}}\text{ACM}$ superior a 1,5 múltiplos de la mediana (MDM) para la edad gestacional y anemia fetal moderada o grave una hemoglobina (Hb) menor de 0,65 múltiplos de la mediana (MDM) para la edad gestacional. Se ha analizado la correlación entre la $V_{\text{máx}}\text{ACM}$ y el grado de anemia fetal (test de Spear-

Tabla 2 Evolución de la hemoglobina fetal (Hb) y la V_{\max} ACM pre y postransfusión, y entre las cordocentesis en los tres casos estudiados

Caso	Edad gestacional (semanas)	Ascitis	Cordocentesis	Hb fetal (g/dl)		V_{\max} ACM (cm/s)	
				Pretransfusión	Postransfusión	Pretransfusión	Postransfusión
1	23	+++	Sí	4,4 (< 0,55 MDM)	8,4 (0,70 MDM)	69 (> 1,50 MDM) 34 (1,10 MDM) 34 (1,05 MDM) 50 (1,40 MDM) 43 (1,29 MDM) 60 (> 1,50 MDM) 54 (1,32 MDM) 41 (1,05 MDM)	32 (1,05 MDM)
	24	+++	Sí	4 (< 0,55 MDM)	10,4 (0,84 MDM)		
	25	+					
	26	-	Sí	10,6 (0,84 MDM)			
	27	-	Sí	9,1 (0,70 MDM)			
	28	-					
	29	-	Sí	9 (0,70 MDM)	15 (1,20 MDM)		
	30	-					
	31	-	Sí	10 (0,84 MDM)			
2	26	-	Sí	5 (< 0,55 MDM)	12 (1,00 MDM)	58 (> 1,50 MDM) 40 (1,20 MDM) 61 (> 1,50 MDM) 39 (1,05 MDM) 45 (1,15 MDM) 63 (> 1,50 MDM) 35 (< 1,00 MDM) 38 (< 1,00 MDM) 69 (1,50 MDM)	29 (< 1,00 MDM)
	27	-					
	28	-	Sí	6 (< 0,55 MDM)	13 (1,00 MDM)		
	29	-					
	30	-					
	31	-	Sí	6,4 (< 0,55 MDM)	13,5 (1,20 MDM)		
	32	-					
	33	-					
	34	-	Sí	7 (< 0,55 MDM)	12 (0,90 MDM)		
3	29	+++	Sí	3,1 (< 0,55 MDM)	9,5 (0,75 MDM)	64 (> 1,50 MDM) 61 (> 1,50 MDM)	57 (1,50 MDM)
	29,4	++	Sí	4,8 (< 0,55 MDM)	13,1 (1,10 MDM)		29 (< 1,00 MDM)

V_{\max} ACM: velocidad máxima de la arteria cerebral media.

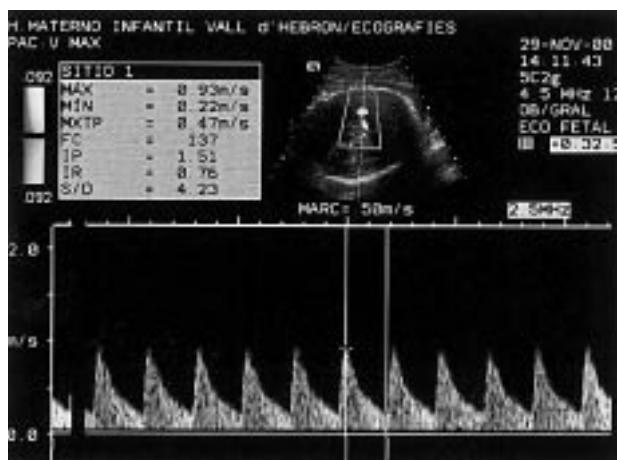


Figura 1. Medición Doppler de la velocidad máxima de la arteria cerebral media en un corte axialcefálico en el tallo. El trayecto de la arteria se ha orientado de forma perpendicular al transductor, por lo que el ángulo de insonación es prácticamente de 0°.

man), y la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de una V_{\max} ACM positiva, según las definiciones utilizadas para el diagnóstico de anemia fetal.

RESULTADOS

En total se practicaron 11 transfusiones fetales en las 3 pacientes estudiadas. Se realizaron un total de 29 determinaciones de la V_{\max} ACM, 22 pre y posttransfusionales y 7 entre transfusiones (tabla 2). La medición de la V_{\max} ACM pre y postransfusional demostró una correlación inversa estadísticamente significativa con el grado de anemia (figs. 2-4) ($r = -0,8742$; $p < 0,01$). La sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN de una V_{\max} ACM superior a 1,5 MDM para la detección de anemia moderada o grave se recogen en la tabla 3. La sensibilidad teórica de la V_{\max} ACM para detectar una anemia fetal moderada

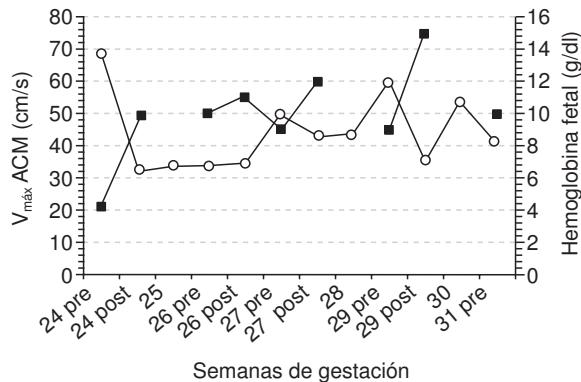


Figura 2. Evolución de la velocidad máxima de la arteria cerebral media ($V_{\max}ACM$) (cm/s; rombos blancos) y la hemoglobina fetal (g/dl; cuadrados negros) pretransfusional (pre) y postransfusional (post) y entre transfusiones en el caso 1.

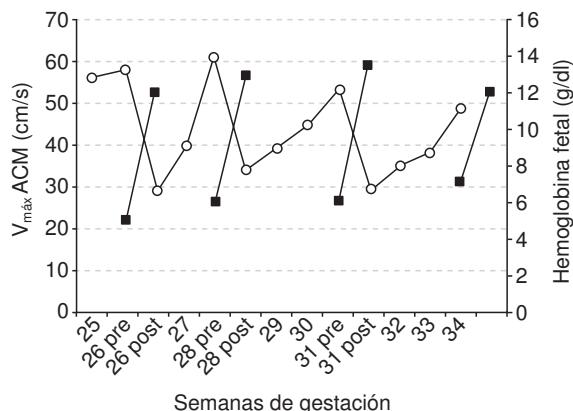


Figura 3. Correlación entre la velocidad máxima de la arteria cerebral media ($V_{\max}ACM$) (cm/s; rombos blancos) y la hemoglobina fetal (g/dl; cuadrados negros) pretransfusional (pre) y postransfusional (post) y entre transfusiones en el caso 2.

da o grave en nuestros casos fue del 100%. Si se toma como punto de corte para indicar una transfusión fetal una Hb menor a 0,65 MDM para la edad gestacional, la incorporación de la $V_{\max}ACM$ en el protocolo de manejo clínico habría evitado 3 cordocentesis, todas ellas en el caso número 1.

DISCUSIÓN

Uno de los objetivos clásicos de la investigación en la isoimunización Rh ha sido mejorar la capaci-

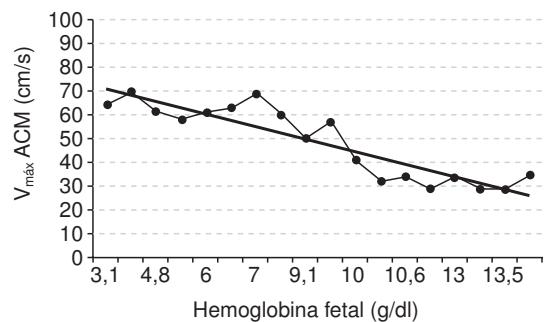


Figura 4. Correlación entre la velocidad máxima de la arteria cerebral media ($V_{\max}ACM$) y la hemoglobina fetal en las 11 cordocentesis realizadas.

Tabla 3 Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de la medición de la velocidad máxima de la arteria cerebral media ($V_{\max}ACM$) para la detección de anemia fetal moderada o grave

	Hb fetal < 0,65 MoM	Hb fetal > 0,65 MoM	Total
$V_{\max}ACM > 1,5$ MoM	7	1	8
$V_{\max}ACM < 1,5$ MoM	0	3	3
Total	7	4	11

Hb: hemoglobina fetal; sensibilidad: 100%; especificidad: 75%; VPP: 87%; VPN: 100%.

dad predictiva de anemia fetal mediante tests no invasivos. Este estudio aporta evidencias preliminares de que la medición de la $V_{\max}ACM$ podría ser de utilidad para el seguimiento intertransfusional de los fetos con anemia por isoimunización Rh. La idea de utilizar la velocimetría Doppler en el seguimiento clínico de la isoimunización Rh se propuso ya en 1981¹². El aumento de la velocidad sistólica arterial en la anemia se ha demostrado tanto en animales como en humanos¹¹. Aunque la base fisiopatológica de este fenómeno no está claramente establecida, se ha sugerido que se debe a un incremento del gasto cardíaco y una disminución de la viscosidad sanguínea¹³.

Con los avances en ecografía de alta definición, especialmente del Doppler color, ha sido posible la evaluación de la velocidad del flujo en diversos va-

0 sos fetales, como la aorta descendente^{14,15}, el ductus venoso^{16,13}, la arteria esplénica¹⁷ y la arteria umbilical^{18,19}. Los estudios realizados hasta el momento habían descrito la existencia de una correlación estadísticamente significativa entre la velocidad sanguínea en los vasos evaluados y el grado de anemia. Sin embargo, los índices de sensibilidad y especificidad publicados, la dificultad de medición de algunos vasos estudiados y la falta de consistencia entre diferentes estudios han limitado la potencial aplicación del Doppler en el manejo clínico de estas pacientes. De hecho, la utilización de la ACM se propuso ya por Vyas et al en 1990²⁰. Los autores observaron una reducción significativa del índice de pulsatilidad y un aumento de la velocidad del flujo sanguíneo en la ACM en 24 fetos con anemia por isoimunización Rh, pero con limitaciones similares a las descritas para otros vasos respecto a su potencial utilización como test clínico. Mari ha sido el primer autor en aportar resultados que apoyan la utilización clínica de la $V_{\text{máx}}\text{ACM}$ ¹⁰. En 1997 describió que la $V_{\text{máx}}\text{ACM}$ disminuía de forma consistente tras cada transfusión sanguínea en 17 fetos con anemia²¹. Posteriormente, este mismo autor amplió estas observaciones en un estudio colaborativo prospectivo¹⁰. En 111 pacientes con isoimunización Rh, la $V_{\text{máx}}\text{ACM}$ demostró una sensibilidad del 100%, una especificidad del 88%, un valor predictivo positivo del 65% y un valor predictivo negativo del 100% para la detección de anemia moderada y grave¹⁰.

Las razones que explican estos prometedores resultados se basan, según los autores, en la utilización de una metodología estricta y en las características de la ACM. Uno de los parámetros que puede sesgar más la medición de la velocidad del flujo por Doppler es el ángulo del vaso respecto al haz de los ultrasonidos²². Al contrario de lo que sucede en otros vasos, la localización de la arteria cerebral media permite en la gran mayoría de los casos realizar la medición con un ángulo menor a 20°, con lo que se elimina el potencial sesgo de medición y disminuye la variabilidad inter e intraobservador. Por tanto, a di-

ferencia de los otros vasos estudiados hasta el momento, la medición de la $V_{\text{máx}}\text{ACM}$ permitiría su aplicación clínica sin sesgos de medición en la mayoría de los casos.

Además de los dos estudios publicados, el grupo de Mari ha realizado un tercer estudio²³ donde se evaluó un nuevo índice de velocidad en la ACM para la predicción de la anemia fetal: el ángulo de deceleración de la onda sistólica de la ACM. Los autores describieron que el riesgo de anemia fetal aumentaba con la disminución del ángulo de deceleración. Sin embargo, la medición de este parámetro es más compleja y, por otra parte, no parece probable que aporte información adicional a la velocidad máxima de la ACM para la detección de anemia fetal.

Nuestro estudio ha evaluado la potencial utilidad de una segunda aplicación de la medición de la $V_{\text{máx}}\text{ACM}$: el control de la anemia fetal intertransfusional. Tenemos conocimiento de estudios en curso para evaluar este aspecto, pero por el momento no existe ninguno publicado. Nuestros datos sugieren que la correlación $V_{\text{máx}}\text{ACM}$ -anemia fetal podría aplicarse en el manejo clínico intertransfusional de estas pacientes. Si estos resultados se confirmasen, la utilización de la ecografía Doppler permitiría incorporar un nuevo parámetro en el seguimiento intertransfusional y, potencialmente, evitar o retrasar cordocentesis, disminuyendo la morbilidad y la mortalidad fetal. La utilización de la $V_{\text{máx}}\text{ACM}$ en la toma de decisiones en nuestras pacientes hubieran evitado 3 cordocentesis.

En resumen, los datos preliminares aportados en este estudio sugieren la utilidad de la medición Doppler de la velocidad máxima de la arteria cerebral media para el control de la evolución entre transfusiones en los casos de anemia fetal por isoimunización Rh. La realización de futuros estudios con cauísticas más amplias permitirá confirmar la utilidad de incorporar este parámetro en los protocolos clínicos para el manejo de estos casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. González A, Herrero F, Álvarez E, Cámera L. Eritroblastosis fetal. Riesgo elevado obstétrico. Barcelona: Masson, 1996; 66-90.
2. Bowman JM. Hemolytic disease. Creasy RK, Resnik R, editores. Maternal-fetal medicine (4.^a ed.). Filadelfia: W.B. Sanders, 1999; 736-767.
3. Egherts J. The disappearance of fetal and donor blood cell in alloimmunized pregnancies: a reappraisal. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 818-824.
4. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: a study of 606 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 655-600.
5. Ghidini A, Septúlveda W, Lockwoides, Romero R. Complication of fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1339-1344.
6. Klumper F, Van Kamp IL, Vandenbussche FP, Meerman RH, Oepkes D, Scherjon SA et al. Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. *Obstet Gynecol* 2000; 92: 91-96.
7. Bowman JM, Pollok JM. Transplacental fetal hemorrhage after amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 749-754.
8. MacGregor SN, Silver RK, Sholl JS. Enhanced sensitization after cordocentesis in rhesus-isoimmunized pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 382-383.
9. Bilardo CM, Nicolaides KH, Campbell S. Doppler studies in red cell isoimmunization. *Clin Obstet Gynecol* 1989; 32: 719-727.
10. Mari G. Non invasive diagnosis of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med* 2000; 342: 9-14.
11. Rigtmire DA, Nicolaides KH, Rodeck CH, Campbell S. Fetal blood velocities in Rh isoimmunization: relationship to gestational age and to fetal hematocrit. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 233-236.
12. Kirkkinen P, Jouppila P, Eik-Nes S. Umbilical venous flow as a indicator of fetal anaemia. *Lancet* 1981; 1: 1004-1005.
13. Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K. Fetal venous, arterial, and intracardiac blood flows in red blood cell isoimmunization. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 122-128.
14. Steiner H, Schaffer H, Spitzer D, Batka M, Graf A, Staudach A. The relationship between peak velocity in the fetal descending aorta and hematocrit in rhesus isoimmunization. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 659-662.
15. Nicolaides KH, Bilardo CM, Campbell S. Prediction of fetal anemia by measurement of the mean blood velocity in the fetal aorta. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 209-212.
16. Oepkes D, Vandenbussche FP, VanBel F, Kanhai HH. Fetal ductus venous blood flow velocities before and after transfusion in red-cell alloimmunized pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 237-241.
17. Bahado-Sigh R, Oz U, Deren O, Pirhonen J, Kovanci E, Copel J et al. A new splenic artery Doppler velocimetric index for prediction of severe fetal anemia associated with Rh alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 49-54.
18. Iskaros J, Kingdom J, Morrison J, Rodeck C. Prospective non-invasive monitoring of pregnancies complicated by red cell alloimmunization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 432-437.
19. Oepkes D, Brand R, Vandenbussche FP, Meerman RH, Kanhai HH. The use of ultrasonography and Doppler in the prediction of fetal haemolytic anaemia: a multivariate analysis. *Fetal Neonat Med* 1994; 101: 680-684.
20. Vyas S, Nicolaides KH, Campbell S. Doppler examination of the middle cerebral artery in anemic fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 180: 49-55.
21. Mari G, Andringolo A, Abuhamad AZ et al. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 400-405.
22. Mari G, Rahman F, Olofsson P, Ozcan T, Copel JA. Increase of fetal hematocrit decreases the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by rhesus alloimmunization. *J Matern Fetal Med* 1997; 6: 776-784.
23. Bahado-Sigh R, Oz A, Hsu C, Kovanci E, Deren O, Onderoglu MD et al. Middle cerebral artery Doppler velocimetric deceleration angle as a predictor of fetal anemia in Rh-alloimmunized fetuses without hydrops. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 746-751.