

C. Santiago
S. Manzanares
M.J. Castillo
S. Oyonarte
F. Díaz
F. Montoya

Unidad de Medicina Fetal.
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

Correspondencia:

Dr. S. Manzanares Galán.
Unidad de Medicina Fetal.
Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
Avda. Fuerzas Armadas, s/n. 18012 Granada. España.
Correo electrónico: smanzanaresg@segovia.es

Fecha de recepción: 23/5/02

Aceptado para su publicación: 19/11/02

**Valoración del estudio
Doppler de la arteria
cerebral media como método
diagnóstico de la anemia
fetal**

15

*Evaluation of middle cerebral
artery Doppler assessment
in the diagnosis of fetal anemia*

C. Santiago, S. Manzanares, M.J. Castillo, S. Oyonarte, F. Díaz,
F. Montoya. *Valoración del estudio Doppler de la arteria cerebral
media como método diagnóstico de la anemia fetal.*

RESUMEN

Objetivos: El estudio Doppler de la arteria cerebral media (ACM) se ha propuesto como método no invasivo para el diagnóstico de la anemia fetal en casos de aloinmunización materna. Se evalúa su relación con los valores de hemoglobina fetal, así como su capacidad predictiva para el diagnóstico de la anemia.

Sujetos y métodos: Se determinó el valor de hemoglobina mediante cordocentesis y los valores múltiples de la mediana (MOM) de la velocidad en el pico sistólico, la velocidad media y el índice de pulsatilidad en la arteria cerebral media, en 72 casos de anemia fetal correspondientes a 19 fetos, antes y después de realizar una transfusión intravascular. Se compararon los valores Doppler antes y después de la transfusión, se estudió su grado de correlación con el valor MOM de hemoglobina fetal y se realizó un cálculo de los puntos de corte óptimos para el diagnóstico de

anemia y la ausencia de la misma, así como una valoración de su capacidad predictiva.

Resultados: Los tres parámetros velocimétricos estudiados presentaron una disminución significativa tras la reposición hematimétrica. Se comprobó una correlación de la velocidad media del ciclo y en el pico sistólico máximo en ACM con el valor de hemoglobina fetal para cada edad gestacional. Los puntos de corte óptimos para la predicción de anemia moderada o grave fueron 1,49 MOM de la velocidad del pico sistólico máximo y 2,54 MOM de la velocidad media del ciclo. Los valores por debajo de 0,93 MOM del pico sistólico máximo y 1,88 MOM de la velocidad media del ciclo descartaron la presencia de anemia moderada o grave en el 100% de los casos.

Conclusiones: Los parámetros Doppler de la arteria cerebral media demuestran una buena correlación con el valor de hemoglobina fetal. El valor de velocidad en pico sistólico máximo y

16 velocidad media del ciclo presentan una buena capacidad predictiva de la presencia de anemia fetal, y pueden ser útiles en el estudio de estos fetos, descartar la presencia de anemia moderada o grave, evitar cordocentesis y programar adecuadamente el intervalo intertransfusión.

PALABRAS CLAVE

Anemia fetal. Isoinmunización Rh. Ecografía Doppler. Arteria cerebral media. Transfusión intrauterina.

SUMMARY

Objective: Middle cerebral artery (MCA) Doppler assessment has been proposed as a noninvasive diagnostic method for fetal anemia in cases of maternal alloimmunization. We studied its relationship with fetal hemoglobin values as well as its efficacy in detecting fetal anemia.

Subjects and methods: Hemoglobin concentration in blood was obtained by cordocentesis and multiples of the median (MOM) for peak systolic velocity, mean velocity and pulsatility index in the MCA were determined in 19 fetuses with fetal anemia. Seventy-two determinations were made before and after intravascular transfusion. Fetal MCA Doppler values before and after transfusion were compared, and their correlation with MOM for fetal hemoglobin was evaluated. An analysis of receiving-operating-characteristic curves was performed to select the optimal cut-off points for detecting or ruling out fetal anemia, and the predictive capacity of MCA Doppler was evaluated.

Results: All the MCA Doppler parameters studied were significantly lower after fetal blood transfusion. A close correlation between MCA peak systolic velocity and mean velocity measurements and fetal hemoglobin concentrations was found for each gestational age. Optimal cut-off points to detect moderate or severe fetal anemia were 1.49 MOM for peak systolic velocity and 2.54 MOM for mean velocity. Measurements below 0.93 MOM for peak systolic velocity and 1.88 MOM for mean

velocity were never associated with moderate or severe fetal anemia.

Conclusions: There is a good correlation between fetal MCA Doppler assessment and fetal hemoglobin concentration. Peak systolic velocity and mean velocity measurements are useful in predicting fetal anemia and in excluding the presence of moderate or severe anemia and therefore in avoiding cordocentesis and in helping to schedule successive transfusions.

KEY WORDS

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

INTRODUCCIÓN

La incidencia de isoinmunización Rh ha descendido notablemente debido a la generalización de la administración profiláctica de gammaglobulina a la madre en el período posnatal. Sin embargo, aún continúa siendo un problema importante en medicina fetal, ya que siguen apareciendo casos por tratamiento inadecuado, mala respuesta al tratamiento o desarrollo de anticuerpos irregulares¹⁻³.

La isoinmunización Rh materna es actualmente la causa más frecuente de anemia fetal, debida a la destrucción de los hematíes por el paso transplacentario de anticuerpos maternos. Cuando se produce la sensibilización materna, en un siguiente embarazo el 50% de los fetos no se afectan o presentan una anemia leve; un 25-30% desarrollan una anemia moderada que requerirá tratamiento neonatal, mientras que el 20-25% restante desarrollará hidropesía fetal con una mortalidad muy alta si no se trata en el período prenatal².

El diagnóstico de la anemia fetal se realiza actualmente mediante cordocentesis, procedimiento que permite la determinación del hematocrito y, por tanto, del grado exacto de anemia, así como la transfusión intraútero e intravascular del feto en el mismo acto⁴⁻⁶, único método eficaz de tratamiento hoy en día de esta enfermedad y que ha cambiado de forma espectacular su pronóstico^{7,8}.

Los métodos diagnósticos no invasivos podrían evitar la realización de cordocentesis repetidas, con la consiguiente disminución en el riesgo de pérdida fetal y de aumento de la sensibilización materna^{5,9}. La titulación de anticuerpos maternos (test de Coombs indirecto) y la búsqueda de signos ecográficos de afección fetal han demostrado ser ineficaces para predecir el grado de anemia, especialmente cuando existe un antecedente de sensibilización^{10,11}. Sin embargo, diversos ensayos han sugerido la utilidad del estudio Doppler de la arteria cerebral media del feto (ACM) como método no invasivo para diagnosticar la anemia fetal^{1,12}. Hasta el momento, existen pocos trabajos que avalen su utilidad y aún no se puede establecer una recomendación estándar sobre la aplicación clínica de la velocimetría Doppler para el diagnóstico de anemia¹³.

El objetivo de este estudio es determinar la relación del estudio Doppler de la ACM con el grado de anemia fetal y describir los cambios hemodinámicos que se experimentan tras corregir la misma mediante transfusión fetal intrauterina, así como determinar la capacidad predictiva de estos parámetros y su utilidad para el diagnóstico no invasivo de la anemia fetal.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en la Unidad de Medicina Fetal del Hospital Universitario Virgen de las Nieves durante los años 1997-2001. Se incluyeron de forma prospectiva 19 fetos únicos con cariotipo normal, diagnosticados de forma consecutiva y afectados de anemia por isoimmunización materna, que precisaron transfusión intrauterina para su tratamiento. En 5 casos existía hidropsia fetal. Quince fetos presentaban anticuerpos anti-D y los 4 restantes anti-Kell.

A estos 19 fetos se les realizaron un total de 82 cordocentesis a lo largo de la gestación. En 72 casos (73,1%) el valor de hemoglobina fetal (HbF) se encontraba por debajo de 0,84 múltiplos de la media (MOM) para la edad gestacional, por lo que se procedió a realizar una transfusión intravascular por vía umbilical. En 5 casos los fetos quedaron anémicos al terminar la transfusión, ya que no fue posible recuperar las cifras de HbF a límites normales, porque ello hubiera requerido una exanguinotransfusión, procedimiento que acarrea un mayor riesgo de pérdida fetal.

Tabla 1 Características clínicas de las gestantes

	<i>n</i>	Media ± DE	Rango
Edad (años)	19	30,4 ± 3,6	24-38
Semana gestacional diagnóstico	19	20,3 ± 7,3	10-30
Semana gestacional transfusión	72	29 ± 4,2	20-36

DE: desviación estándar.

Todas las gestantes otorgaron su consentimiento para participar en el estudio. La edad gestacional media en el momento de la transfusión, calculada según la presencia de amenorrea, corregida por estudio ecográfico en el primer trimestre, fue de 29 ± 4,5 semanas²⁰⁻³⁶ (tabla 1).

De forma previa a cada cordocentesis y a la realización de la transfusión, se procedió al estudio Doppler de la ACM con un equipo ecográfico Doppler color Acuson XP-10 (Mountain View, California, EE.UU.) y una sonda convex de 3,5 MHz por vía transabdominal, en ausencia de movimientos respiratorios del feto, y siempre efectuado por el mismo investigador. Se realizó un corte transversal sobre el polígono de Willis, colocando la ventana de muestreo en el tramo inicial (tercio proximal) de la ACM más cercana al transductor, con un ángulo de insonación lo más cercano posible a 0° y siempre menor de 20°. Se determinaron la velocidad en pico sistólico máximo (ACM-PS), la velocidad media del ciclo (ACM-Vm) y el índice de pulsatilidad (ACM-IP).

Las transfusiones se realizaron tras la canalización de la vena umbilical con catéter de 22 G bajo control ecográfico en la inserción funicular a la altura de la placenta. La anemia fetal se definió como una cifra de HbF por debajo del percentil 5 (0,84 MOM).

El producto transfundido fue sangre fresca empaquetada Rh negativo, y la cantidad de producto a transfundir se calculó según la fórmula

$$Ht = (Hi \times V) + (Hp \times A) / (V + A)$$

donde Ht = hematocrito fetal final; Hi = hematocrito fetal inicial; V = volumen de sangre fetoplacentaria, calculado como 117 ml/kg de peso fetal estimado a la semana 18 y 93 ml/kg en la semana 31; HP = hematocrito en sangre del donante, y A = volumen de sangre transfundida.

Tras finalizar la transfusión y la medición de la HbF pasado un minuto de la misma, se procedió a

18 una nueva valoración de los parámetros velocimétricos de la ACM a los 5 min de finalizar la transfusión en todos los fetos incluidos en el estudio.

Las siguientes transfusiones se realizaron cada 1-3 semanas dependiendo del cuadro clínico, la concentración HbF alcanzada y la velocidad de reducción de la HbF (estimada, aproximadamente, en 0,3 g/dl/día). Se repitieron hasta la semana 36, a partir de la cual se recomendó la finalización del embarazo.

Los valores de HbF, y de los tres índices velocimétricos medidos en ACM se expresan en MOM con el objeto de evitar la influencia de la edad gestacional, según los valores de referencia publicados para el valor de HbF¹⁴, ACM-IP¹⁵, ACM-Vm¹⁵, y ACM-PS¹.

Los casos de anemia se clasificaron en tres grupos, según la gravedad¹²: anemia leve (HbF = 0,84-0,65 MOM), anemia moderada (HbF = 0,65-0,55 MOM) y anemia grave (HbF < 0,55 MOM).

Los resultados de las mediciones Doppler en el grupo de fetos anémicos se compararon con los de los fetos no anémicos una vez transfundidos mediante el test de la t de student, tras comprobar que las variables estudiadas seguían una distribución normal. Se consideró una significación estadística a partir de un valor de $p < 0,05$.

Se evaluó la relación entre los MOM del valor HbF y los índices Doppler de la ACM mediante un análisis de regresión y la elaboración de curvas ROC, para determinar el punto de corte de los índices estudiados que mejor distinguían los fetos anémicos de los no anémicos, así como los que presentaban anemia moderada o grave.

RESULTADOS

En los 72 casos en los que el feto se encontraba anémico, la cifra media de HbF previa a la transfusión fue de $8,12 \pm 2,2$ g/dl (2,4-11,5) que corresponde a $0,63 \pm 0,16$ MOM (0,2-0,84), y se transfundieron por término medio $55,5 \pm 30,7$ ml (7-135) de sangre a cada feto. Trece casos correspondieron a anemia grave, 14 a anemia moderada y los 45 restantes a anemia leve.

Los 67 fetos que corrigieron la anemia con la transfusión presentaron un valor de HbF postransfusional de $12,6 \pm 1$ g/dl (10-14,8), lo que se corresponde con $0,99 \pm 0,09$ MOM para la edad gestacional (0,86-1,25).

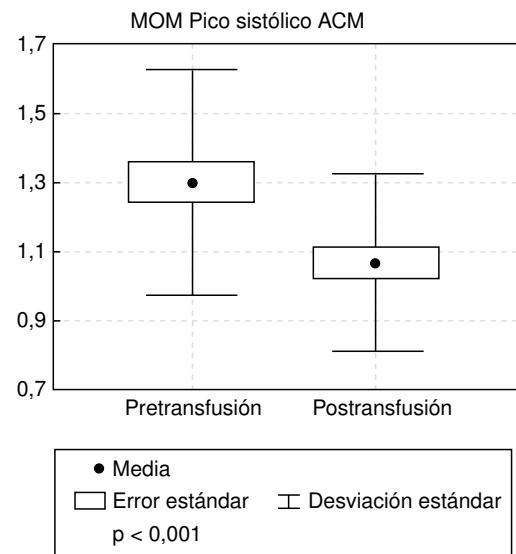


Figura 1. Valores MOM de ACM-PS en fetos anémicos antes y después de la transfusión y recuperación de los valores hematimétricos.

Los valores MOM de ACM-PS de los fetos anémicos en el momento pretransfusional fueron de $1,38 \pm 0,30$ (0,88-2,17), mientras que a los 5 min de realizada la transfusión y una vez recuperados los valores hematimétricos al rango de la normalidad fueron de $1,10 \pm 0,26$ (0,57-1,76; $p < 0,001$) (fig. 1).

Los valores MOM de ACM-Vm de los fetos anémicos en el momento pretransfusional fueron de $2,63 \pm 0,63$ (1,26-4,34), mientras que a los 5 min de realizada la transfusión y una vez recuperados los valores hematimétricos al rango de la normalidad fueron de $2,25 \pm 0,57$ (1,26-3,30; $p < 0,005$) (fig. 2).

Los valores MOM de ACM-IP de los fetos anémicos en el momento pretransfusional fueron de $1,13 \pm 0,23$ (1,15-3,87), mientras que a los 5 min de realizada la transfusión y una vez recuperados los valores hematimétricos al rango de la normalidad fueron de $0,98 \pm 0,22$ (0,50-1,51; $p = 0,001$) (fig. 3).

Se demostró una correlación estadísticamente significativa entre el MOM del valor de HbF de los fetos anémicos y el MOM del valor de ACM-PS ($r = -0,46$; $p < 0,005$) y de ACM-Vm ($r = -0,53$; $p < 0,0001$) (figs. 4 y 5).

En el análisis de curvas ROC del valor MOM de ACM-PS, el punto de corte que mejor distingue fetos

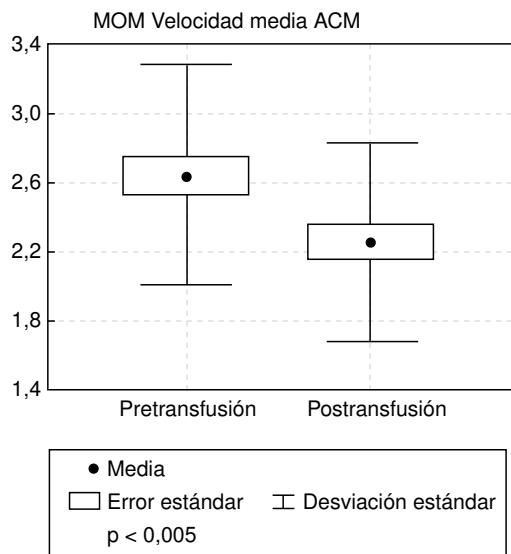


Figura 2. Valores MOM de ACM-Vm en fetos anémicos antes y después de la transfusión y recuperación de los valores hematimétricos.

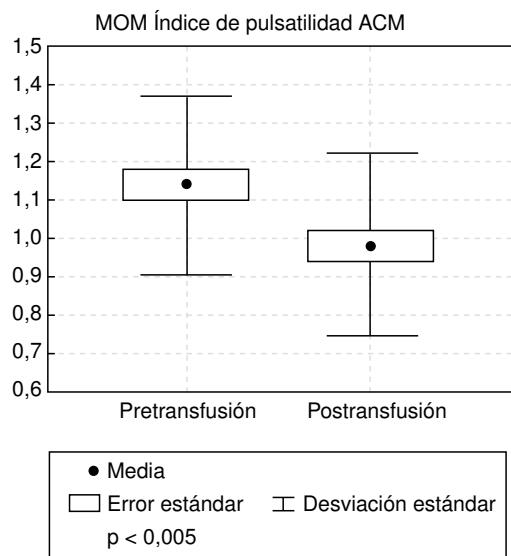


Figura 3. Valores MOM de ACM-IP en fetos anémicos antes y después de la transfusión y recuperación de los valores hematimétricos.

anémicos de los normales, se sitúa en 1,23 MOM (sensibilidad, 74%; especificidad, 71%; Vpp, 71%; Vpn, 74%; área bajo la curva, $0,78 \pm 0,04$; IC del 95%, 0,68-0,86) (fig. 6).

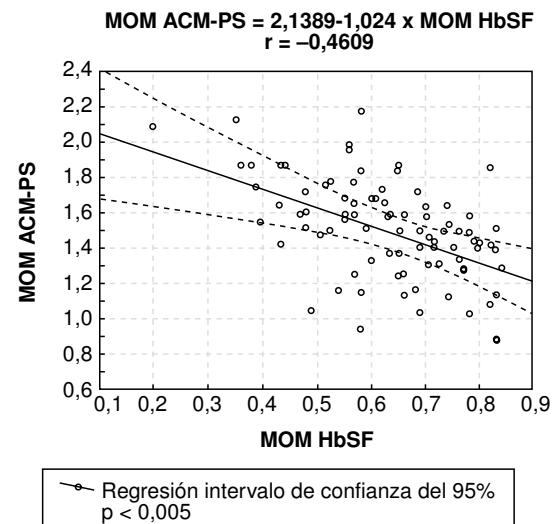


Figura 4. Correlación entre el valor MOM de HbF de fetos anémicos y el valor MOM de ACM-PS.

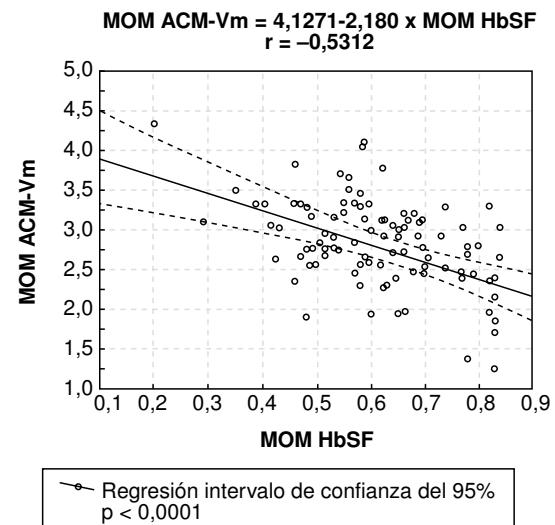
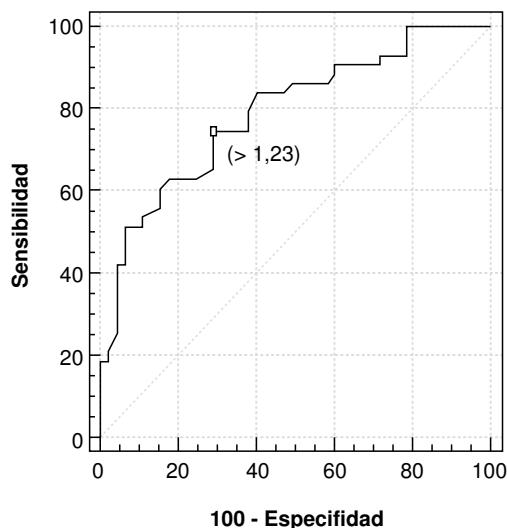


Figura 5. Correlación entre el valor MOM de HbF de fetos anémicos y el valor MOM de ACM-Vm.

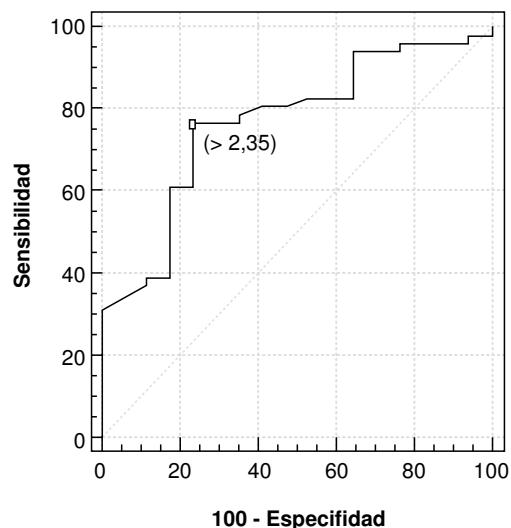
El valor de sensibilidad 100% se sitúa en $< 0,87$ MOM (falsos positivos, 78%), mientras que el de especificidad 100% se sitúa en $> 1,76$ MOM (falsos negativos, 81%) (fig. 7).

Para la predicción de anemia moderada o grave, el punto de corte óptimo es el de 1,49 MOM (sensibilidad, 70%; especificidad, 85%; Vpp, 25%; Vpn,



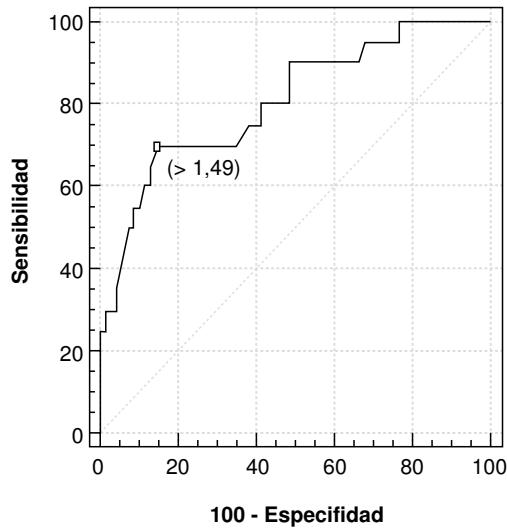
100 - Especificidad

Figura 6. Curva ROC del valor MOM de ACM-PS para la predicción de cualquier tipo de anemia fetal.



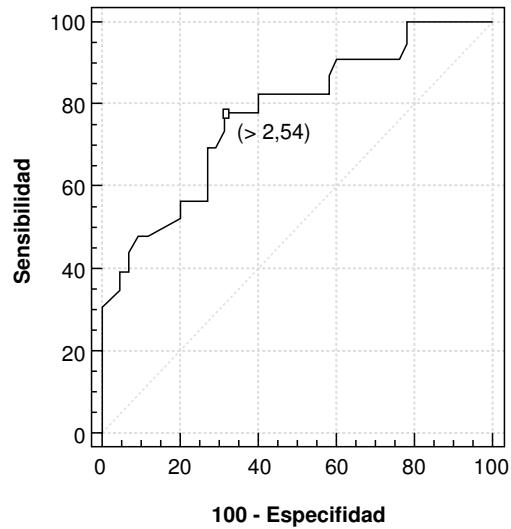
100 - Especificidad

Figura 8. Curva ROC del valor MOM de ACM-PS para la predicción de anemia fetal moderada o grave.



100 - Especificidad

Figura 7. Matriz de clasificación de datos del MOM de ACM-PS para el diagnóstico de cualquier grado de anemia.



100 - Especificidad

Figura 9. Matriz de clasificación de datos del MOM de ACM-PS para el diagnóstico de anemia moderada o grave.

90%; área bajo la curva, $0,80 \pm 0,06$; IC del 95%, 0,70-0,88) (fig. 8).

Para la predicción de anemia moderada o grave se obtiene un punto de corte óptimo que se sitúa en 2,54 MOM (sensibilidad, 78%; especificidad, 69%; Vpp, 56%; Vpn, 86%; área bajo la curva, $0,77 \pm 0,06$; IC del 95%, 0,66-0,87). El valor de sensibilidad 100% se establece en $< 1,88$ MOM (falsos positivos del

78%). El valor de especificidad 100% se sitúa en $> 3,34$ MOM (falsos negativos del 74%) (fig. 9).

Dos de los 19 fetos fallecieron intraútero (superficie, 89,4%) a las semanas 24 y 26 de gestación. Sólo uno de ellos correspondía a uno de los 5 casos de hidropesía incluidos en el estudio, aunque en ambos casos se trataba de anemias graves (HbF, 3,1 y 3,2 g/dl). El resto de los fetos nació a partir de la

semana 34, con un peso medio de $2.624 \text{ g} \pm 412 \text{ g}$ (1.830-3.530 g) y todos ellos se encuentran sanos una vez terminado el período neonatal.

DISCUSIÓN

El objetivo del estudio mediante Doppler es detectar en el feto cambios hemodinámicos compensadores ante la anemia. La anemia fetal implica como hecho inicial, y en ausencia de modificaciones en el calibre de los vasos, una disminución de la viscosidad de la sangre, lo cual tiene como consecuencia un incremento en el flujo por aumento de la velocidad de los hematíes^{16,17}. Diversos estudios han confirmado que en la anemia fetal se observa una situación de circulación hiperdinámica con un incremento en los parámetros de velocidad medidos con Doppler tanto en el sistema arterial como en el venoso^{18,19}.

El territorio arterial vascular cerebral es el que más rápidamente responde a la hipoxia con un incremento del flujo sanguíneo, probablemente por su gran dependencia del oxígeno^{1,20}. Las investigaciones en el territorio cerebral se han centrado en el estudio de la ACM, por ser el vaso cuya medición es más fácil y reproducible, al permitir mediciones con un ángulo cercano a 0° , lo cual disminuye las diferencias inter e intraobservador¹.

Los primeros estudios se realizaron mediante la valoración del ACM-IP, no obteniéndose diferencias entre fetos anémicos y no anémicos²¹. En 1990, Vyas et al²² demostraron la correlación existente entre los valores de ACM-Vm y HbF. En este estudio hemos encontrado una diferencia significativa en el valor ACM-IP entre fetos anémicos y no anémicos, aunque no fue posible demostrar una correlación estadísticamente significativa con el valor MOM de HbF.

Mari et al¹ propusieron en 1995 que la utilidad del estudio de la ACM podría mejorar introduciendo la medición de ACM-PS. Este hecho ha sido confirmado en el año 2000, con la publicación de un estudio multicéntrico que incluyó 112 fetos estudiados antes de la primera transfusión¹², en los que demostraron que el valor de ACM-PS en fetos anémicos es mayor que en fetos no anémicos para la misma edad gestacional, y se correlaciona de forma inversa con el hematocrito fetal.

En este estudio se confirma que tanto los valores de ACM-PS como los de ACM-Vm se reducen signifi-

cativamente a los pocos minutos de realizar la transfusión y reponer los valores de HbF al rango de la normalidad, con un nivel de significación similar. Al igual que otros autores¹⁰, se ha comprobado la elevada correlación existente entre un aumento en ACM-PS y ACM-Vm y el descenso del valor de HbF.

En el estudio multicéntrico citado previamente¹² un punto de corte de 1,5 MOM de ACM-PS detecta la anemia moderada o grave con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 88%.

En nuestro estudio, utilizando una metodología similar mediante curvas ROC, los puntos de corte que mejor sensibilidad y especificidad ofrecían fueron muy similares a los publicados en el estudio multicéntrico de Mari¹², correspondiendo en este caso a 1,49 MOM de ACM-PS para distinguir un feto con anemia moderada o grave, aunque con un 70% de sensibilidad y un 85% de especificidad. Para el diagnóstico de cualquier grado de anemia, el punto de corte es algo inferior (1,23 MOM), con una capacidad predictiva similar (sensibilidad 74%; especificidad 71%). En otro estudio similar publicado recientemente por Delle Chiaie et al²³, con un punto de corte de 1,29 MOM se obtuvo una sensibilidad del 73% y una especificidad del 81% para la predicción de cualquier tipo de anemia fetal.

Hemos realizado un análisis similar para ACM-Vm, obteniendo una capacidad predictiva semejante, aunque en este caso los puntos de corte idóneos fueron de 2,54 MOM para la predicción de anemia moderada o grave, y 2,35 MOM para la predicción de cualquier tipo de anemia.

El punto de sensibilidad del 100%, es decir, aquel que es capaz de detectar todos los casos de anemia sólo utilizando Doppler o, lo que es lo mismo, aquel por debajo del cual no existe ningún feto anémico, podría ser utilizado en aquellos centros que no dispongan de la posibilidad de realizar cordocentesis. Dicho punto se obtuvo en 0,93 MOM de ACM-PS y 1,88 MOM de ACM-Vm para la existencia de anemia fetal moderada o grave. Dichos puntos de corte presentan, por el contrario, una tasa de falsos positivos del 76 y el 78%, respectivamente, pero podrían haber evitado un 22 y un 24% de cordocentesis, respectivamente. El uso de estos valores podría tener utilidad igualmente en la vigilancia intertransfusiones, para elegir el intervalo de tiempo correcto entre las mismas.

En una revisión reciente de los 8 trabajos más significativos publicados al respecto¹³, se concluye

22 que la mayoría de los estudios presenta problemas metodológicos y carece de una aproximación válida a la evaluación de la técnica utilizada. Ello se debe, probablemente, a la baja prevalencia de los casos de isoimunización, lo cual hace imprescindible su centralización en unidades de referencia en medicina fetal.

Los datos expuestos en este estudio son prometedores en cuanto al uso del Doppler para la predicción de la anemia fetal y para descartar la existencia de la misma, y abren el camino para la realización de estudios más amplios que corroboren estos hallazgos y acoten de una forma más precisa

los puntos de corte más adecuados para ambas situaciones fetales.

Como conclusión, cabe citar que el estudio Doppler de la ACM y en concreto los valores de ACM-PS y ACM-Vm se correlacionan con el valor HbF y se confirma su utilidad clínica como ayuda en el estudio de estos fetos con anemia subsidiaria de transfusión intrauterina. Se proponen unos puntos de corte que deberán ser confirmados con estudios más amplios, y podrán ser de utilidad el diagnóstico de anemia, la ausencia de la misma, evitar cordocentesis y programar de una forma más adecuada el intervalo intertransfusiones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ, Pirjonen J, Jones DC, Luhomirsky A, et al. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:400-5.
2. Rodeck CH, Deans A. Red cell alloimmunisation. En: Rodeck CH, Whittle MJ, editors. *Fetal medicine, basic science and clinical practice*. Londres: Churchill Livingstone, 1999; p. 785-804.
3. Chávez GF, Mulinare J, Edmonds LD. Epidemiology of Rh hemolytic disease of the newborn in the United States. *JAMA* 1991;265:3270-4.
4. Schumacher B, Moise KJ Jr. Fetal transfusion for red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996;88:137-50.
5. 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;153:655-60.
6. Bang J, Bock JE, Trolle D. Ultrasound-guided fetal intravenous transfusion for severe Rhesus haemolytic disease. *BMJ* 1982; 284:373-4.
7. Mari G, Moise KJ, Detter RL, Carpenter RJ. Flow velocity waveforms of the umbilical and cerebral arteries before and after intravascular transfusion. *Obstet Gynecol* 1990;75:584-9.
8. Rodeck CH, Kemp JR, Holman CA, Whitmore DN, Karnicki J, Austin MA. Direct intravascular fetal blood transfusion by fetoscopy in severe Rhesus isoimmunization. *Lancet* 1981;1:625-7.
9. Weiner C, Wenstrom KD, Sipes SL, Williamson RA. Risk factors for cordocentesis and fetal intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1020-5.
10. Teixeira JMA, Duncan K, Letsky E, Fisk NM. Middle cerebral artery peak systolic velocity in the prediction of fetal anemia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:205-8.
11. Nicolaides KH, Fontanarosa M, Gabbe SG, Rodeck CH. Failure of ultrasonographic parameters to predict the severity of fetal anemia in rhesus immunization. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:920-6.
12. Mari G. Noninvasive diagnosis by doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *New Engl J Med* 2000;342:9-14.
13. Divakaran TG, Waugh J, Clark TJ, Khan KS, Whittle MJ, Kilby MD. Noninvasive techniques to detect fetal anemia due to red blood cell alloimmunization: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2001;98:509-17.
14. Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan RS, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet* 1988;1:1073-5.
15. Vyas S, Nicolaides KH, Bower S, Campbell S. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in fetal hypoxaemia. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:797-803.
16. Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K. Fetal venous, arterial, and intracardiac blood flows in red blood cell isoimmunization. *Obstet Gynecol* 1995;85:122-8.
17. Giles WB, Trudinger BJ. Umbilical cord whole blood viscosity and the umbilical artery flow velocity time waveform: a correlation. *Br J Obstet Gynecol* 1986;93:466-70.
18. Rigtmine DA, Nicolaides KH, Rodeck CH, Campbell S. Fetal blood velocities in Rh isoimmunization: relationship to gesta-

cional age and to fetal hematocrit. *Obstet Gynecol* 1986;68: 233-6.

19. Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K. Fetal venous, arterial, and intracardiac blood flows in red blood cell isoimmunization. *Obstet Gynecol* 1995;85:122-8.

20. Billardo CM, Nicolaides KH, Campbell S. Doppler studies in red cell isoimmunization. *Clin Obstet Gynecol* 1989;32:719-27.

21. Mari G, Moise KJ, Deter RL, Kirshon B, Stefos T, Carpenter RJ. Flow velocity waveforms of the vascular system in the anemic fetus before and after intravascular transfusion for severe red blood cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:1060-4.

22. Vyas S, Nicolaides KH, Campbell S. Doppler examination of the middle cerebral artery in anemic fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:209-12.

23. Delle Chiaie L, Buck G, Grab D, Terinde R. Prediction of fetal anemia with Doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by maternal blood group alloimmunization or parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:232-6.