

Doppler de arteria cerebral media: la mejor prueba para el diagnóstico y seguimiento de la anemia fetal

Hernando Augusto Salazar Martínez, MD*

Resumen

La isoimmunización a las células sanguíneas permanece como una de las más comunes causas de anemia fetal. La amniocentesis y la cordocentesis han sido usadas por muchos años para el diagnóstico y seguimiento de anemia fetal. Estas técnicas son sin embargo invasivas y muchas complicaciones se asocian con su uso. El diagnóstico no invasivo de anemia fetal se ha realizado utilizando la ecografía doppler. Basados en evidencia reciente, varios investigadores recomiendan el uso de la medición de la velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media (MCA PSV, por sus siglas en inglés) en el manejo de los fetos con riesgo de anemia debido a isoimmunización Rh; esta prueba además permite el diagnóstico de anemia fetal debida a otras etiologías. La MCA PSV es la mejor prueba para el diagnóstico no invasivo de anemia fetal. Es importante enfatizar en el entrenamiento de los ecografistas como condición básica y fundamental. (*Salazar HA. Doppler de arteria cerebral media: la mejor prueba para el diagnóstico y seguimiento de la anemia fetal. MedUNAB 2005; 8:95-102*)

Palabras claves: Anemia, feto, ultrasonografía doppler, velocimetría, arteria cerebral media.

Summary

Doppler study of the middle cerebral artery: the best noninvasive test for the diagnosis and pursuit of the fetal anemia.

The purpose of this article is to review all recent studies published in regards to the noninvasive diagnosis of fetal anemia and to give recommendations for the use of these techniques. The isoimmunization red blood cells remains as the most common causes for fetal anemia. The amniocentesis and the cordocentesis have been used for many years as a diagnostic tool for fetal anemia. These techniques are all invasive and many of them have complications. The noninvasive diagnosis of fetal anemia has been made using the Doppler ultrasonography. Based on recent evidence, several investigators recommend the use of middle cerebral artery peak systolic velocity (MCA PSV) in the handling of the fetuses with risk of anemia due to isoimmunization Rh; besides, this test may allow us to diagnose fetal anemia due to other etiologies. MCA PSV is the best test for noninvasive diagnosis of fetal anemia. It is important to emphasize the special training that the ultrasonographer physician should have, in order to achieve a correct diagnosis.

Key words: Anemia, fetus, doppler ultrasonography, middle cerebral artery velocity measurement.

* Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Dr. Salazar. Universidad Autónoma de Bucaramanga, UNAB, Facultad de Medicina. Calle 157 No 19-55 Cañaveral Parque, Bucaramanga, Colombia. E-mail: hsalazar@unab.edu.co

Artículo recibido: 29 de junio de 2005; aceptado: 26 de julio de 2005.

Introducción

El propósito de esta revisión es dar a conocer recientes estudios publicados respecto al diagnóstico no invasivo de anemia fetal y dar las recomendaciones pertinentes en el uso de dichas técnicas. La más importante causa de anemia fetal es la isoimmunización a los glóbulos rojos fetales, debido a la sensibilización materna al antígeno (Ag) D del sistema Rh. Desde 1968, la administración de la inmunoglobulina antiD a todas las embarazadas Rh negativas en USA ha disminuido la incidencia de la enfermedad hemolítica de 45 por 10.000 total nacidos (vivos y muertos) a 10.2 por 10.000 total nacidos. Sin embargo, la disponibilidad de la inmunoglobulina no ha eliminado el problema de la isoimmunización, ya que más de 50 antígenos irregulares de los eritrocitos están implicados en la enfermedad hemolítica neonatal y la profilaxis actual no es útil contra estos casos.

La isoimmunización a los Ags irregulares es usualmente debida a transfusiones sanguíneas, ya que solo se realizan pruebas cruzadas para el Rh y el grupo ABO. En Estados Unidos la incidencia de isoimmunización a Ags clínicamente importantes incluyendo Ags irregulares, se estima en 35 por 10.000 nacidos vivos. Según el centro para el control y prevención de enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) en el año 2001 la sensibilización Rh afectó a 6.7 por 1.000 nacidos vivos, los cuales, sumados a otras causas de isoimmunización (Kell, Kidd, Duffy, etc.), ocasionan por año más de 30.000 casos de anemia fetal debido a isoimmunización.¹

Los desórdenes hematológicos pueden llevar a anemia fetal y están implicados en aproximadamente 10 a 27% de los casos de hydrops no inmunes. La anemia fetal también puede resultar de una excesiva pérdida de eritrocitos por hemólisis, hemorragia o baja producción. La anemia severa puede causar hydrops y muerte fetal.²

La anemia fetal se clasifica en leve, moderada y severa en base al grado de desviación de la hemoglobina fetal media para la edad gestacional. Los diferentes rangos de hemoglobina han sido establecidos a través de muestras de sangre por cordocentesis (tabla 1).

Causas de anemia fetal

La anemia fetal se puede clasificar en inmune, no inmune e idiopática. Entre las inmunes, la anti Rh D es la más común. En la mayoría de los países occidentales, su incidencia permanece estable (alrededor de 1 por 100 nacidos vivos). Otras causas inmunes incluyen anticuerpos (Acs) K del sistema Kell y Fya en el sistema Rh. Entre las causas no inmunes se incluyen: la alfa talasemia homocigota (común en el sureste de Asia), la infección por parvo virus B19, las hemorragias feto maternas, la gestación gemelar con transfusión feto-feto y la eritroleucemia congénita (tabla 2).⁴

Tabla 1. Rangos de referencia para concentración de hemoglobina en función de la edad gestacional⁶

Semanas de gestación	Múltiplos de la mediana				
	1.16	1.00 (mediana)	0.84	0.65	0.55
18	12.3	10.6	8.9	6.9	5.8
20	12.9	11.1	9.3	7.2	6.1
22	13.4	11.6	9.7	7.5	6.4
24	13.9	12.0	10.1	7.8	6.6
26	14.3	12.3	10.3	8.0	6.8
28	14.6	12.6	10.6	8.2	6.9
30	14.8	12.8	10.8	8.3	7.1
32	15.2	13.1	10.9	8.5	7.2
34	15.4	13.3	11.2	8.6	7.3
36	15.6	13.5	11.3	8.7	7.4
38	15.8	13.6	11.4	8.9	7.5
40	16.0	13.8	11.6	9.0	7.6

Rango normal 1.16-0.84 MoM.
0.84-0.65 MoM: anemia leve
0.65-0.55 MoM: anemia moderada
< 0.55 MoM: anemia severa

Tabla 2. Causas más comunes de anemia fetal⁴

INMUNES

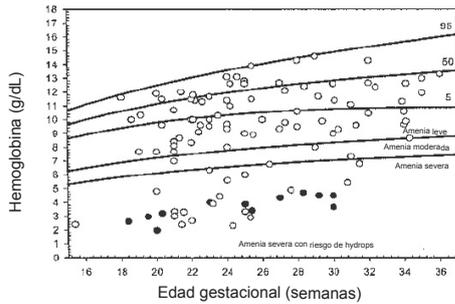
Anticuerpos Anti D
Anticuerpos contra K del sistema Kell
Anticuerpos contra Fya del sistema Duffy

NO INMUNES

Infección por Parvovirus B19
Alfatasemia homocigótica (la más común en el sureste asiático)
Hemorragia materno fetal crónica
Transfusión feto a feto
Causas idiopáticas

Métodos diagnósticos invasivos de la anemia fetal: amniocentesis y cordocentesis

La amniocentesis y la cordocentesis han sido ampliamente utilizadas para el diagnóstico y seguimiento de fetos en riesgo de anemia causada por isoimmunización sanguínea. La cordocentesis se considera el "gold standard" para el diagnóstico exacto del estado hematológico fetal; sin embargo, tiene un importante riesgo de complicaciones, tales como infección, hemorragias, bradicardia fetal, ruptura prematura de membranas, y muerte fetal.^{3,5} Además, en un embarazo con isoimmunización, un solo procedimiento no es suficiente, y si una cordocentesis inicial no demuestra anemia, el riesgo de desarrollar anemia persiste, y el momento y la frecuencia de las próximas cordocentesis



* El 70% de los fetos, eran anemia leve o no anémicos. Los círculos negros son fetos hidróticos.

Figura 1. Niveles sanguíneos de Hb en 111 fetos isoimmunizados.⁶

son arbitrariamente determinadas. Tradicionalmente, la amniocentesis ha sido utilizada para seleccionar los casos que necesitan cordocentesis, también esta prueba invasiva tiene significativas desventajas. Los resultados más confiables para predecir anemia fetal en líquido amniótico son en embarazos mayores de 27 semanas por lo que la exactitud para identificar fetos anémicos tempranamente es controversial, además no hay datos confiables respecto a la frecuencia óptima para repetir esta prueba diagnóstica.⁶ Otra desventaja de la amniocentesis es que selecciona pacientes para cordocentesis de los cuales el 70% de los fetos tienen anemia leve o no son anémicos (figura 1).³

Por otra parte, la cordocentesis y la amniocentesis pueden causar empeoramiento de la isoimmunización materna, posiblemente debido a hemorragia materno fetal, y por lo tanto un feto que inicialmente no era anémico o solo levemente puede llegar a requerir transfusiones como resultado directo de las pruebas invasivas.⁷⁻¹⁰ En el estudio prospectivo de Nishie y cols., con 28 fetos en riesgo de anemia fetal, se comparó MCA PSV inmediatamente antes de muestreo de sangre fetal y amniocentesis para densidad óptica a 450 nm del líquido amniótico para predecir anemia moderada y severa, encontrando similitud en la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) para detectar anemia moderada y severa para ambas pruebas, concluyendo que la medición de la MCA PSV es mejor al no ser invasiva y debería ser la prueba de elección en los casos de riesgo de anemia fetal.⁷

Velocidad sanguínea durante la anemia fetal y post transfusión intrauterina

Según estudios en animales, el incremento de la velocidad vista en varios lechos vasculares en fetos anémicos es debido al incremento del gasto cardíaco y a disminución de la viscosidad de la sangre. En los fetos humanos hay

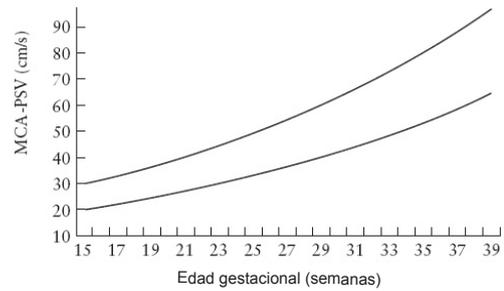


Figura 2. Pico de velocidad sistólica en MCA y edad gestacional.⁶

una relación entre MCA PSV y hemoglobina fetal previa a la primera transfusión. Todo indica que pequeñas disminuciones en la hemoglobina fetal sólo ocasionan mínimos cambios en el gasto cardíaco y la viscosidad sanguínea, por lo que la MCA PSV puede estar normal o ligeramente aumentada. Pero cuando la anemia se vuelve severa, la relación pico sistólico de arteria cerebral media y hemoglobina se vuelve lineal, y el valor de la hemoglobina puede ser exactamente medido. En cierto momento, cuando la anemia se torna más severa y el hidrops se desencadena, el gasto cardíaco se hace máximo; esto explica por qué los fetos anémicos con o sin hidrops pueden tener similares MCA PSV (figura 2).⁶

La disminución y normalización pos transfusión de la velocidad sanguínea se explica con base en los factores que contribuyen a estos cambios tales como frecuencia cardíaca, oxigenación tisular, viscosidad sanguínea; principalmente la oxigenación tisular, ya que la anemia, se asocia con hipoxia y lactato elevado. La corrección de la anemia puede aumentar la impedancia cerebral, debido a la alta concentración de oxígeno pos transfusión. Finalmente el incremento de la viscosidad sanguínea y los otros fenómenos, incrementan la poscarga cardíaca y se disminuye el volumen latido y por tanto, el gasto cardíaco fetal. Por lo que la velocidad de la sangre disminuye pos transfusión causado por el incremento de la poscarga secundario al aumento de la viscosidad sanguínea y al incremento en la concentración de oxígeno en la sangre fetal.

Métodos diagnósticos no invasivos de anemia fetal

Varios parámetros ultrasonográficos y de doppler han sido utilizados para el diagnóstico de anemia fetal.^{4, 10, 12, 13} Doron y cols, compararon el doppler versus otros parámetros ultrasonográficos en 16 fetos no hidróticos con isoimmunización, midieron la MCA PSV, la velocidad máxima en vena umbilical intrahepática (IHUV), la longitud del lóbulo derecho hepático y el perímetro esplénico. La MCA PSV doppler fue el mejor predictor de anemia fetal (100% de sensibilidad), seguido por IHUV (83%), el perímetro esplénico (66%) y el lóbulo hepático derecho (33%).¹²

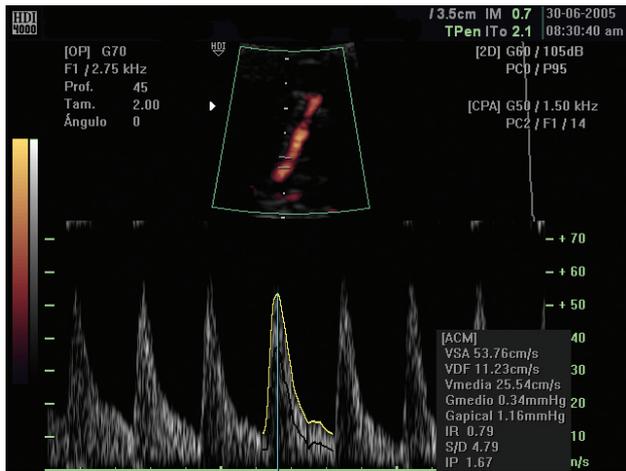


Figura 3. Doppler color de MCA - Sitio ideal. Centro de la arteria a 2 mm de su origen.

Tabla 3. Pico de velocidad sistólica de la arteria cerebral media a las diferentes edades gestacionales⁶

Edad gestacional	Normal cm/sg 1.0 MoM	Anemia leve cm/sg 1.5 MoM	Anemia severa cm/sg 1.55 MoM
18	23.2	24.8	36.0
19	24.3	36.5	37.7
20	25.5	38.2	39.5
21	26.7	40.0	41.3
22	27.9	41.9	43.3
23	29.3	43.9	45.4
24	30.7	46.0	47.5
25	32.1	48.2	49.8
26	33.6	50.4	52.1
27	35.2	52.8	54.6
28	36.9	55.4	57.2
29	38.7	58.0	59.9
30	40.5	60.7	62.8
31	42.4	63.6	65.7
32	44.4	66.6	68.9
33	46.5	69.8	72.1
34	48.7	73.1	75.6
35	51.1	76.6	79.1
36	53.5	80.2	82.9
37	56.0	84.0	86.8
38	58.7	88.0	91.0
39	61.5	92.2	95.3
40	64.4	96.6	99.8

MoM= múltiplos de la mediana
cm/sg= centímetros por segundo

En 1990 se publicó el primer estudio que demostró que el MCA PSV era mejor predictor que el índice de pulsatilidad MCA para anemia fetal; más tarde en 1993, se reportó que la MCA PSV tenía una sensibilidad del 100% para detectar fetos con anemia severa por isoimmunización, pero los falsos positivos superaban el 50%.^{6, 14, 15, 16} En 1995, estos resultados fueron confirmados por Mari y cols., en uno de los primeros estudios prospectivos, desarrollando los nomogramas respectivos de la MCA PSV en fetos normales para anemia leve, moderada y severa según la edad gestacional (tabla 3, figura 3).⁶

A pesar de las ventajas con la MCA PSV, ésta no ganó amplia aceptación debido al limitado número de pacientes en los estudios iniciales.¹⁷ Posteriormente Mari y cols.,⁶ realizaron un estudio multicéntrico para evaluar la factibilidad de la MCA PSV como único método diagnóstico con intención de tratamiento de cordocentesis a fetos que necesitaran transfusión intrauterina; este estudio encontró que el límite óptimo de MCA PSV para identificar anemia moderada era 1.50 MoM (múltiplos de la mediana), con sensibilidad de 100% y un 12% de falsos positivos y para anemia severa de 1.55 MoM (con sensibilidad del 100% y falsos positivos del 15%). Este estudio fue el único clasificado con nivel de evidencia 1 en una revisión sistemática de técnicas no invasivas para detectar anemia fetal debido a isoimmunización.^{18, 19} Un estudio posterior demostró en el diagnóstico de anemia moderada y severa, una sensibilidad del 90%, especificidad del 100%, valor predictivo positivo del 100% y valor predictivo negativo del 89% para la MCA PSV.²⁰

Posteriormente, Zimmermann y cols., realizaron un estudio multicéntrico con la intención de tratar en base a la tendencia de la MCA PSV.²¹ La decisión para realizar cordocentesis se basó exclusivamente en los valores de MCA PSV y se confirmó que la medición de la MCA PSV es un método exacto para monitorear estos embarazos con riesgo de anemia fetal, con sensibilidad del 88%, especificidad del 87%, VPN del 98% y VPP del 53% para anemia moderada y severa antes de las 35 semanas; también se evidenció que los falsos positivos se incrementan luego de las 35 semanas de gestación; esto al parecer debido al aumento del tamaño y diámetro de los vasos, además se postula que los patrones de vigilia-sueño fetal podrían aumentar el gasto cardíaco fetal. Recientemente Sanin-Blair y cols.,²² en un nuevo ensayo clínico mostraron en 30 fetos isoimmunizados, que luego de las 35 semanas de gestación la sensibilidad de la MCA PSV fue de 66%, la especificidad del 85 %, el VPP del 33% y el VPN del 96%, los falsos positivos del 15% y falsos negativos del 4%, lo que indica un buen resultado para llevar estos fetos a término.^{18, 22-25}

La mayoría de los estudios publicados en los últimos años han ratificado que la MCA PSV es una excelente herramienta para diagnosticar anemia y es más recomendable para predecir anemia fetal que el Delta 450 de la amniocentesis.²³ Chiaie y cols., confirmaron la presencia de una relación inversa entre el MCA PSV y valores de

hemoglobina en fetos con riesgo de otros tipos de anemia (anticuerpos irregulares, infección por parvo virus B19). Adicionalmente la MCA PSV puede exactamente estimar el grado de anemia en otras condiciones tales como hemorragia feto-materna, hydrops no inmune y en síndrome de transfusión feto-feto.^{23, 24, 26, 27}

En concepto de Mari y el grupo colaborativo multicéntrico la MCA PSV es uno de los pocos descubrimientos en medicina perinatal que han cambiado totalmente el diagnóstico y el manejo cuidado de estas pacientes, disminuyendo entre 50-60% los procedimientos invasivos (amniocentesis y cordocentesis) y por lo tanto no exponer a los fetos no anémicos o levemente anémicos, seleccionando a los verdaderamente anémicos para ser tratados en forma adecuada con transfusiones fetales intravasculares.

MCA PSV en las siguientes transfusiones fetales

Stefos y Mari en un estudio retrospectivo, evaluaron 55 fetos con anemia fetal de las pacientes del estudio colaborativo⁶ de anemia fetal con MCA APS antes y después de las transfusiones sanguíneas intrauterinas, durante un periodo de cuatro años. Las pruebas de MCA PSV estuvieron por encima de los valores normales y se normalizaron luego de primera, segunda y tercera transfusión. En el grupo de fetos a los que se les realizaron dos o más transfusiones, las mediciones de la MCA PSV antes de la transfusión estuvieron por encima de los rangos normales, y luego de la transfusión y corrección de la anemia, sólo un valor de la MCA PSV permaneció elevado. Los autores concluyeron que la sensibilidad es del 100% y los falsos positivos alcanzan el 12%, pudiéndose aplicar para determinar el momento de la segunda y tercera transfusión. En los fetos con anemia leve la sensibilidad es del 83%; por esta razón, algunos fetos anémicos están en el rango normal de MCA PSV.²⁸

El MCA PSV puede ser usado para la segunda y tercera transfusión fetal, pero su punto de corte para detectar anemia severa, luego de la primera transfusión es de 1.69 MoM y de 1.32 MoM para anemia moderada; siendo estos valores mayores que en los fetos anémicos no transfundidos, posiblemente esto se debe a que las células de la sangre del adulto que son usadas en la primera transfusión tienen menor tamaño y rigidez respecto a las fetales. Estas características cambian la viscosidad de la sangre y así el MCA PSV es un poco mayor para una hemoglobina dada.^{9, 25, 29, 30}

Predicción de la anemia fetal

Debido a que en la mayoría de los diferentes estudios con MCA PSV, solamente evaluaban un único valor para indicar si el feto esta anémico o no en el momento de la evaluación, pero no para predecir cuáles fetos se volverán anémicos severos en el tiempo, Detty y Mari diseñaron un estudio longitudinal prospectivo de seguimiento con

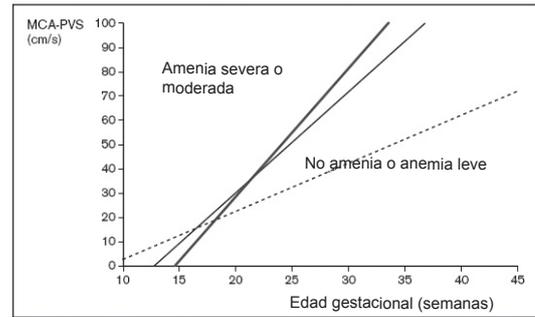


Figura 4. Pendientes para determinar riesgo de anemia fetal.⁴

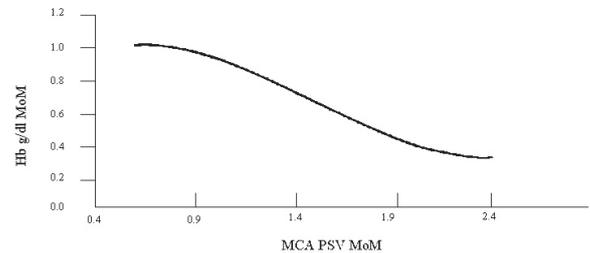


Figura 5. Relación cúbica entre MCA PSV y hemoglobina fetal. Valores expresados en MoM.⁶

MCA PSV seriado en 15 pacientes con fetos sanos, en ocho fetos que desarrollaron anemia leve y 11 fetos que presentaron anemia severa en su primera cordocentesis, mostrando que la tendencia en la pendiente del MCA PSV es una excelente herramienta para identificar a aquellos fetos que pueden desarrollar anemia severa, permitiendo un seguimiento más cercano y frecuente en dichos fetos. Se elaboró un modelo lineal de cada feto, señalando el cambio de MCA PSA respecto a la edad gestacional. Se compararon los cambios en los tres grupos (figura 4) y se encontró que las pendientes de las curvas representan el incremento dependiendo del grado de anemia. Luego no solamente el valor absoluto MCA PSV, sino el cambio ascendente de la MCA PSV a través del tiempo puede predecir anemia fetal moderada a severa.³¹

Doppler de la MCA PSV: breve descripción de la técnica

Una de las ventajas de la MCA PSV es su fácil realización en la mayoría de los pacientes. El eje largo del cráneo fetal se ubica en el plano transversal de la cabeza para que el ángulo de insonación entre el haz ultrasónico y la dirección de la sangre, pueda estar cercano a 0° y ser exactamente medida la MCA PSV (figura 5). La medición debe hacerse cerca del origen de la arteria cerebral media (aproximada-

mente a 2 mm) aunque si no es factible, la porción media puede ser una alternativa que no varía significativamente los resultados. Recientes estudios de Mari y cols., indican que cualquier segmento de la arteria cerebral media, con excepción del área cerca de la división de las ramas terminales, puede ser medido con buenos resultados. La muestra debe ser localizada en el centro del vaso (figura 3). Si la evaluación doppler es correctamente realizada por sonografistas adecuadamente entrenados, las diferencias en los rangos de las MCA PSV que diferentes investigadores informan serían mínimas.^{32, 33}

La duración del examen toma entre 5 y 15 minutos. Se debe insistir que aunque la MCA PSV es relativamente fácil de medir, no debe ser realizada con la intención de realizar tratamiento o tomar decisiones sino sólo hasta que el sonografista tenga adecuado entrenamiento en su uso, aunque tenga experiencia en otras áreas del diagnóstico prenatal.^{3, 6, 12}

Propuestas de vigilancia y manejo en fetos con alto riesgo de anemia

La primera propuesta de manejo según Mari-Adrignolo, de los fetos isoimmunizados en base a la MCA PSV se describe en la figura 6.

En base a la evidencia de los últimos estudios, Mari y Detti más tarde proponen las siguientes pautas para el manejo y seguimiento de los embarazos con alto riesgo de anemia fetal:^{2, 3, 32}

1. En fetos con riesgo de anemia fetal, realizar MCA PSV; si es menor de 1.5 MoM, repetir cada semana durante 3 semanas.
2. Si la MCA PSV es mayor de 1.5 MoM realizar cordocentesis con posibilidades de transfusión intrauterina.
3. Si la MCA PSV permanece menor a 1.5 MoM, ubicar en la gráfica de la pendiente de la figura 4. Si los valores están a la derecha de la línea de puntos (no anémicos o sanos), el examen, se repetirá en 2 a 4 semanas según el riesgo inicial de la paciente.

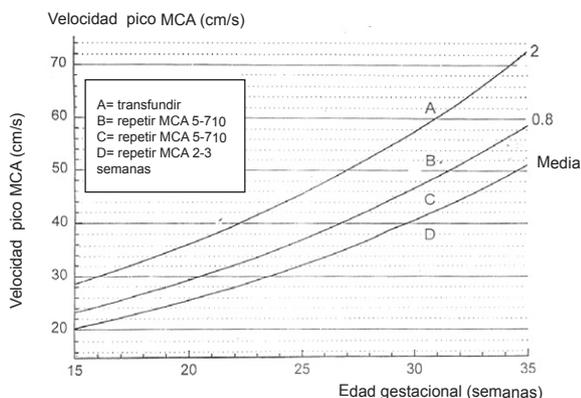


Figura 6. Manejo de la anemia fetal con MCA PSV.⁶

Bajo riesgo: (T de Coombs 1:16 - 1:32) Repetir en 4 semanas.

Alto riesgo: (T Coombs > 1:32). Repetir MCA-PSV en 2 semanas.

4. Si el MCA-PSV se ubica entre la línea punteada y la central, se repetirá 1 a 2 semanas.

Bajo riesgo: (T de Coombs 1:16 - 1:32): Repetir en 2 semana.

Alto riesgo: (T Coombs > 1:32): Repetir en 1 semana.

5. Si se ubica a la izquierda de la línea central y la MCA PSV es menor 1.50 MoM (Figura 5), se repetirá cada semana.

6. Si es mayor de 35 semanas, y la MCA PSV es mayor 1.50 MoM, desembrazar previa confirmación y/o inducción de madurez pulmonar fetal.

7. Otra opción si la MCA PSV es mayor 1.50 MoM, evaluar cada 3 a 4 días la tendencia y si es al incremento, desembrazar previa confirmación e inducción de la madurez pulmonar.

Referencias

1. Detti L, Mari G. Noninvasive diagnosis of fetal anemia. Clin Obstet Gynecol 2003; 46(4):923-30.
2. Segata M, Mari, G. Fetal anemia: new technologies. Curr Opin Obstet Gynecol 2004 16(2):153-8.
3. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ Jr, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. N Engl J Med 2000; 342:9-14.
4. Harrington K, Fallad A. Prediction of fetal anaemia. Curr Opin Obstet Gynecol 2002; 14:177-85.
5. Kamp I, Klumper F, Oepkes D, Meerman R, Scherjon S, Vandenbussche F, et al. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Am J Obstet Gynecol 2005; 192, 171e7.
6. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ, et al. Diagnosis of fetal anemia with doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 5:400-405.
7. Nishie E, Brizot M, Liao A, Carvalho M, 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(1):214-219.
8. Cosmi E, Mari G, Chiaie L, Detti L, Akiyama M, Murphy J, et al. Noninvasive diagnosis by doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection. Am J Obstet Gynecol 2002; 187(5):1290-1293.
9. Stefos T, Cosmi E, Detti L, Mari G. Correction of fetal anemia on the middle cerebral artery peak systolic velocity. Am J Obstet Gynecol 2002; 99(2):211-215.
10. Sikkil E, Oepkes Dick, Meerman R, Vandenbussche F. Combined arterial and venous doppler to improve prediction of fetal anemia. Am J Obstet Gynecol 2001; 185 Supplement 6:S260.
11. Mari G, Detti L, Oz U, Zimmerman R, Duerig P, Stefos T. Accurate prediction of fetal hemoglobin by Doppler ultrasonography. Obstet Gynecol 2002; 99:589-593.
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(5): 1310-1314.
13. Roberts A, Mitchell J, Lake Y, Pattison N. Ultrasonographic surveillance in red blood cell alloimmunization. Am J Obstet Gynecol 2001; 184:1251-5.

14. Alshimmiri M, Hamoud M, Aal-saleh E, Mujaibel K, Al-harmi J. Prediction of Fetal Anemia by Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity in Pregnancies Complicated by Rhesus Isoimmunization. *Am J Perinatol* 2003; 23(7):536-540.
15. Abdel-Fattah S, Soothil W, Carroll S, Kyle P. Noninvasive diagnosis of anemia in hidrops fetalis with the use of middle cerebral artery doppler velocity. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1411-1415.
16. Sherer D. Prenatal Ultrasonographic Assessment of the Middle Cerebral Artery: A Review. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52(7): 444-455.
17. Whitecar P, Moise K. Sonographic Methods to Detect Fetal Anemia in Red Blood Cell Alloimmunization. *Obstet Gynecol Surv.* 2000; 55(4):240-250.
18. Sanin-Blair J, Bonato E, Hernandez-Andrade E, Sagala J, Cabero L, et al . Predictive value of peak systolic velocity in the middle cerebral artery to detect fetal anemia in red-cell alloimmunized pregnancies beyond 35 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol. Special Issue: 14th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2004; 24(3):309.
19. Divakaran T, Waugh J, Clark T, Khan K, Whittle M, Kilby M. Noninvasive Techniques to Detect Fetal Anemia Due to Red Blood Cell Alloimmunization: A Systematic Review. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 98(3):509-517.
20. Beurret N, Vial Y, Hohlfield P. Middle cerebral artery Doppler for the prediction of fetal anemia in pregnancies complicated by red cell Alloimmunization. *Abstract. Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24:269-372.
21. Zimmermann R, Durig P, Carpenter RJ Jr, et al. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunization: a prospective multicentre trial with intention-to-treat. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109:746-752.
22. Sanin-Blair JE, Bonato A, Hernández -Andrade E, Sagala J, Cabero L, Carreras E, et al. Predictive value of peak systolic velocity in the middle cerebral artery to detect fetal anemia in red-cell alloimmunized pregnancies beyond 35 weeks. *Abstract Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24:269-372.
23. Cosmi E, Mari G, Delle L, Detti L, Akiyama M, Murphy J, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1290-3.
24. Senat MV, Loizeau S, Couderc S, Bernard JP, Ville Y, France P. The value of middle cerebral artery peak systolic velocity in the diagnosis of fetal anemia after intrauterine death of one monochorionic twin. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1320-4.
25. Detti L, Oz U, Guney I, Ferguson J, Bahado-Singh R, Mari G. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell Alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:1048-51.
26. Dukkler D, Oepkes D, Seaward G, Ryan G. Clinical Value Of Non-Invasive Tests To Predict Fetal Anemia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185 Supplement 6:S260.
27. Mari G, Chiaie L, Detti L, Murphy J, Cosmi E, Oz U, et al. Doppler ultrasonography of the middle cerebral artery peak systolic velocity: can it detect fetal anemia in parvovirus infection? *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185 Supplement 6:S193.
28. Stefos T, Cosmi E, Detti L, Mari G. Correction of Fetal Anemia on the Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity. *Obstet Gynecol* 2002;99:211-5.
29. Detti L, Oz U, Bahado-Singh R, Zimmermann R, Guney I, Giancarlo M. Doppler ultrasonography for timing the second transfusion in fetal anemia from red cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(1):S23.
30. Mari G, Zimmerman R, Segata M. Doppler ultrasonography for timing the third transfusion in fetal anemia from red cell alloimmunization. 14th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24:269-372.
31. Detti L, Mari G, Akiyama M, et al. Longitudinal assessment of the middle cerebral artery peak systolic velocity in healthy fetuses and in fetuses at risk for anemia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187:937-9.
32. Abel DE, Grambow SC, Brancazio LR, Hertzberg BS. Ultrasound assessment of the fetal middle cerebral artery peak systolic velocity: A comparison of the near-field versus far-field vessel. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:986-9.
33. Mari JC. Opinion. Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25:323-30.