

PROGRESOS de
OBSTETRICIA Y
GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog

ORIGINAL

Predicción de anemia fetal por isoimmunización tras transfusiones intrauterinas. Revisión de los casos tratados en nuestra unidad

Francisca Sonia Molina García*, Rodrigo Terra Valdés, María Paz Carrillo Badillo, Aranzazu Garrote Fernández de Santos y Salvador Oyonarte Gómez

Unidad de Medicina Fetal, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

Recibido el 26 de noviembre de 2009; aceptado el 14 de abril de 2010

Accesible en línea el 1 de julio de 2010

PALABRAS CLAVE

Anemia fetal;
Transfusión intrauterina;
Doppler;
Arteria cerebral media

KEYWORDS

Fetal anemia;
Intrauterine transfusion;
Doppler;
Middle cerebral artery

Resumen

Objetivo: Evaluar las transfusiones de sangre intrauterinas realizadas en fetos con anemia por isoimmunización a Rh en nuestra unidad y la sensibilidad del estudio con Doppler de la arteria cerebral media para predecir anemia fetal tras la primera transfusión.

Material y métodos: Se realizaron 53 transfusiones de sangre intrauterinas en 15 pacientes afectados por isoimmunización a Rh. Se analizan las características de los casos y la capacidad del estudio Doppler de la arteria cerebral media como factor predictivo de anemia fetal.

Resultados: La tasa de detección de anemia fetal de la velocidad sistólica pico de la arteria cerebral media fue del 85% tras la primera transfusión y del 72% tras la segunda y sucesivas, no se detectaron falsos positivos de la prueba en nuestra serie.

Conclusiones: La valoración Doppler de la arteria cerebral media como predictor de anemia fetal presenta menor tasa de detección tras sucesivas transfusiones sanguíneas.

© 2009 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Prediction of fetal anemia in red blood cell alloimmunization after intrauterine transfusions. Review of the cases treated in our unit

Abstract

Objective: Evaluate the intrauterine blood transfusions performed in fetuses with anemia due to red blood cell alloimmunization in our unit and the detection rate of the middle cerebral artery Doppler to predict anemia after the first transfusion.

Material and methods: We performed 53 intrauterine blood transfusions in 15 patients with red blood cell alloimmunization. We analyze the characteristics of the cases and the value of the middle cerebral artery Doppler to predict fetal anemia.

Results: The detection rate of fetal anemia with the peak systolic velocity Doppler in the middle cerebral artery was 85% after the first transfusion and 72% after the second or more. There were no false positive results of the test in our series.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fsoniamolina@gmail.com (F.S. Molina García).

Conclusions: Doppler evaluation of the middle cerebral artery as predictor of fetal anemia has a lower detection rate after consecutive transfusions.

© 2009 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad hemolítica del recién nacido, que correspondía a unas de las causas frecuentes de mortalidad perinatal, es cada vez menos frecuente y su mortalidad está casi erradicada gracias al mayor conocimiento de su fisiopatología, el desarrollo de herramientas sensibles de diagnóstico, un adecuado y efectivo programa de profilaxis, y la posibilidad de tratamiento intraútero mediante transfusión sanguínea fetal¹.

Fue a comienzos de los años sesenta cuando Lilley realizó las primeras transfusiones intraperitoneales bajo visión de rayos X². Posteriormente, en los años ochenta, Rodeck publicó la realización de la primera transfusión intravascular a través de una aguja colocada en la arteria umbilical, procedimiento guiado bajo visión fetoscópica³. En 1982 y 1983, Bang et al⁴ y Daffos et al⁵ publicaron sus trabajos de transfusión sanguínea bajo visión ecográfica y desde entonces éste es el tratamiento utilizado en los casos de anemia fetal.

Aunque la isoimmunización a Rh corresponde a la indicación más frecuente para realizar una transfusión sanguínea intraútero, otras causas de anemia, como isoimmunización por otros antígenos irregulares, infección por parvovirus B-19, alfatalsemias y la anemia por hipovolemia secundaria a muerte de un gemelo en gestaciones monocoriales, también se tratan de forma satisfactoria con esta técnica⁶.

A partir de los estudios de Mari et al⁷ se ha reemplazado a la amniocentesis como prueba de diagnóstico de esta condición. Ésta se realizaba para medir la bilirrubina en el líquido amniótico como expresión de la destrucción de glóbulos rojos en la anemia hemolítica por isoimmunización a Rh. Actualmente, el diagnóstico de sospecha y seguimiento de los fetos anémicos se realiza midiendo la velocidad sistólica pico de la arteria cerebral media (VSP-ACM) mediante el uso de Doppler en ecografía. De esta manera, se logran tasas de detección cercanas al 100% para anemias moderadas y graves con un 12-14% de falsos positivos⁴. Las distintas tasas de detección de esta prueba, según las distintas definiciones de anemia consideradas en la literatura científica, se resumen en un metaanálisis reciente⁸.

Las ventajas de esta prueba diagnóstica comparado con la amniocentesis son que, además de evitar la realización de procedimientos invasivos, es igualmente útil para en el diagnóstico de otras causas de anemia fetal (infección por parvovirus B 19, por ejemplo) que no se originan por hemólisis de los glóbulos rojos y en las cuales la bilirrubina en líquido amniótico es normal.

En el caso de isoimmunización eritrocitaria, los fetos con riesgo de anemia, en pacientes con una historia previa de embarazos gravemente afectados o en pacientes con títulos de anticuerpos > 15 U/ml (equivalente a una dilución de 1/128) son valorados con VSP-ACM cada 1 a 2 semanas y se indica la realización de una cordocentesis para medir la concentración de hemoglobina en aquellos fetos en los cuales se encuentra una VSP-ACM elevada por encima de 1,5

desviaciones estándar (DE) sobre la media o en aquellos con ascitis⁹⁻¹¹.

Si se demuestra anemia fetal en la cordocentesis, definida como hemoglobina fetal por debajo del percentil 5 de la normalidad, se procede en el mismo momento a la transfusión intrauterina. Para calcular la necesidad de transfusiones posteriores se debe tener en cuenta que aunque VSP-ACM es útil en identificar fetos anémicos antes de la primera transfusión, su utilidad es más débil en fetos ya transfundidos, aumentando en este caso los falsos positivos de esta prueba^{12,13}.

De este modo, el momento de una nueva transfusión va a depender de la concentración de hemoglobina fetal posttransfusional y se calculará estimando la tasa promedio de descenso diario de hemoglobina fetal que es 0,4 g/dl tras la primera transfusión y 0,3 g/dl tras la segunda¹².

El propósito de este artículo es revisar las transfusiones sanguíneas realizadas en la unidad de medicina fetal del hospital Virgen de las Nieves de Granada durante un período concreto y describir la tasa de detección de anemia fetal mediante Doppler de la arteria cerebral media según el número de transfusiones realizadas.

Material y métodos

En un período de 25 meses, desde agosto de 2007 hasta septiembre de 2009, se realizaron en la unidad de medicina fetal del hospital Virgen de las Nieves de Granada 53 transfusiones de sangre fetales por isoimmunización a Rh en un total de 15 pacientes, tras previo consentimiento informado de éstas.

En cada caso se recogió en nuestra base de datos la historia clínica de la gestante, con particular interés en los antecedentes de embarazos afectados por la misma condición, su gravedad, causa posible de la isoimmunización materna, título de anticuerpos maternos y su tipo. Del mismo modo, en el día de la primera visita, se tomaron muestras sanguíneas de ambos progenitores para estudiar el genotipo paterno y repetir el título y el tipo de anticuerpos maternos.

En cada exploración realizada en nuestra unidad se evaluó la VSP-ACM. Para ello se obtuvo una imagen de corte transversal de la cabeza fetal, a nivel de la medición del diámetro biparietal, buscando la imagen del ala mayor del esfenoides. Con Doppler color se identificó el polígono de Willis y se examinó la arteria cerebral media, colocando el cursor del Doppler pulsado en el tercio proximal de ésta con un ángulo de insonación < 20°, evitando generar demasiada presión sobre la cabeza fetal¹⁴. La medida se repitió al menos en tres ocasiones y la mayoría de ellas se registró en la base de datos.

En aquellas pacientes que presentaron una VSP-ACM sobre 1,5 DE sobre la media para la edad gestacional se les realizó una cordocentesis para confirmar el grado de anemia y proceder posteriormente con la transfusión en el mismo acto si la hemoglobina fetal medida estaba por debajo del percentil 5 de la normalidad, para la edad gestacional. Estos

procedimientos se realizaron en consulta. Para medir la concentración de hemoglobina fetal se utilizó el analizador Hemocue HB 201+ Analyzer (Hemocue AB, Angelholm, Sweden).

El cálculo de sangre que se debía transfundir se realizó mediante la fórmula: volumen por transfundir (ml) = volumen fetoplacentario X (Hcto F – Hcto I/Hcto C – Hcto F), donde Hcto F es el valor de hematocrito final que se desea alcanzar en el feto, Hcto I es el valor fetal inicial y Hcto C es el hematocrito del concentrado de hemáties donante¹⁵.

Se realizó la transfusión de concentrado de hemáties de adulto con una concentración de hemoglobina de 20 g/dl aproximadamente, que previamente estaban irradiados y leucodeplecionados. El tipo de sangre transfundida fue O Rh negativa en la primera transfusión y posteriormente compatible con el grupo de sangre del feto y se comprobó que las pruebas cruzadas con el suero materno fueran negativas.

Posteriormente, las pacientes fueron seguidas con intervalos de 1 a 3 semanas en nuestra unidad para realización de nueva transfusión con controles intermedios semanales en su hospital de referencia.

El momento de la siguiente transfusión fue estimado según la pérdida de hemoglobina diaria estimada que corresponde a 0,4 g/dl por día después de la primera transfusión, 0,3 g/dl después de la segunda y sucesivas o si en los controles realizados localmente la VPS-ACM pasaba de 1,5 DE sobre la media.

El parto se produjo en los hospitales de origen de las pacientes referidas y la información de éste, puerperio y valoración neonatal se obtuvo directamente a través de los médicos de referencia o de las pacientes.

Resultados

Durante el período estudiado, se realizaron 53 transfusiones sanguíneas intrauterinas por isoimmunización a Rh en 15 embarazadas con un promedio de 3 (1-7) procedimientos por paciente. En la [tabla 1](#) se muestran los tipos de anticuerpos maternos encontrados y la frecuencia de éstos. Se realizaron 5 transfusiones intracardiacas fetales entre las semanas de gestación 19 y 22 + 6 días, debido a dificultades técnicas en estos casos para el acceso al cordón umbilical. Todas transcurrieron sin complicaciones relacionadas con el procedimiento. El resto de las transfusiones se realizaron en cordón umbilical.

La edad gestacional promedio a la cual se realizó la primera transfusión fue 26,2 (19,1-32,4) semanas. La segunda transfusión se realizó en una edad gestacional

promedio de 27,1 (20,3-32,8) semanas, mientras que tres o más transfusiones se realizaron a las 29,7 (22,3-35) semanas como promedio.

Antes de la primera transfusión, el porcentaje de anemias graves descritas como déficit de hemoglobina ≥ 6 g/dl con respecto a la media fue del 73,3% (11/15) y de anemias moderadas, descritas como déficit de hemoglobina ≥ 4 g/dl y < 6 g/dl fue del 13,3% (2/15). Antes de la segunda transfusión, el porcentaje de anemias graves fue del 53,8% (7/13) y moderadas del 30,7% (4/13). Antes de la tercera y sucesivas transfusiones, dichos porcentajes fueron 16% (4/25) y 56% (14/25), respectivamente.

Globalmente, en un 82,7% de los casos con anemia fetal, la VPS-ACM estaba sobre 1,5 DE sobre la media y en 1,8% de las ocasiones la velocidad de la cerebral estaba aumentada y el feto presentaba una hemoglobina normal ([fig. 1](#)).

Al seleccionar sólo los casos antes de la primera transfusión (n = 15), todos los fetos presentaban elevación de la VSP-ACM y todos menos un caso presentaron anemia. Posteriormente, 13 casos fueron sometidos a una segunda transfusión. La tasa de detección de anemia fetal de la VPS-ACM en estos casos fue de un 85% y no se detectaron falsos positivos. Después de dos o más transfusiones, la detección descendió a un 72% y se mantuvo la ausencia de falsos positivos ([figs. 2, 3 y 4](#)).

De los 53 procedimientos realizados se produjo un único accidente que correspondió a un trombo en el cordón umbilical que provocó bradicardia fetal mantenida, tras pérdida de la conciencia materna durante la transfusión. El embarazo estaba de 33 + 3 semanas de gestación y se realizó una cesárea de urgencia; se obtuvo un recién nacido de 2.330 g, una puntuación en la prueba de Apgar de 5/7, que evolucionó posteriormente con normalidad.

Los resultados de la edad gestacional al parto y la supervivencia fetal se muestran en la [tabla 2](#).

Tabla 1 Tipo de anticuerpos maternos en las gestantes afectadas por isoimmunización eritrocitaria.

Anticuerpos	Pacientes, n (%)
D	6 (40)
D + E	2 (13,3)
D + C	1 (6,7)
D + c	1 (6,7)
D + C + E	3 (20)
E + Kell	1 (6,7)
C + Kell	1 (6,7)

Figura 1 Velocidad sistólica pico de la arteria cerebral media (VPS-ACM) en las 53 transfusiones realizadas. La línea negra continua indica los valores medios normales según la edad gestacional. La línea discontinua indica 1,5 DE sobre la media. Los triángulos representan los valores de nuestros casos en fetos con anemia antes de la transfusión. El círculo relleno representa un paciente no anémico que correspondió a un falso positivo. DE: desviación estándar.

Figura 2 Velocidad sistólica pico de la arteria cerebral media (VPS-ACM) en 15 pacientes antes de la primera transfusión. La línea negra continua indica los valores medios normales según la edad gestacional. La línea discontinua indica 1,5 DE sobre la línea media. Los triángulos representan los valores de nuestros casos en fetos con anemia antes de la primera transfusión. El círculo relleno representa un paciente no anémico que correspondió a un falso positivo. DE: desviación estándar.

Lamentablemente, sólo 13 fetos sobrevivieron. Hubo un caso de muerte fetal intraútero de causa desconocida en una paciente derivada a nuestro centro por sospecha de anemia fetal y que seguimos desde las 18 semanas. La paciente, que no tenía historia previa de isoimmunización eritrocitaria, sin abortos y con un embarazo anterior normal, presentaba títulos positivos de anti-c y anti-Kell que inicialmente fueron de 1 en 512 y 1 en 1.024, respectivamente, con Doppler normal para ACM. Se realizó seguimiento cada 2 semanas de la gestante con valoración de títulos de anticuerpos maternos y medición de VSP-ACM. Los títulos de anti-c disminuyeron hasta 1 en 256; sin embargo, los anti-Kell se fueron duplicando progresivamente hasta 1 en 4.096. En la semana 32 el feto presentaba derrame pericárdico y ascitis leve, y la VSP-ACM era de 2.37 cm/s (sobre 1,5 DE). Se realizó en ese momento una cordocentesis que evidenció una hemoglobina fetal de 11,6 g/dl. Se realizó el cariotipo fetal en el mismo procedimiento y fue normal. Se decidió realizar una transfusión intrauterina que transcurrió sin incidentes. El volumen de glóbulos rojos administrado al feto fue de 70 ml y la hemoglobina postransfusional correspondió a 14,1 g/dl. Diez días tras el procedimiento en un control en el hospital de referencia la VPS-ACM era normal y el feto evolucionaba

Tabla 2 Datos del parto y la supervivencia fetal.

Parto (semanas)	35,5 (32-40,4)
Partos antes de las 34 semanas	2/15 (13%)
Partos \geq 34 semanas	11/15 (73%)
Muerte fetal intraútero	1/15 (6,6%)
Muerte neonatal en la primera semana	1/15 (6,6%)
Supervivencia neonatal global	13/15 (86,6%)

Las semanas al parto se expresan en media e intervalo gestacional.

Figura 3 Velocidad sistólica pico de la arteria cerebral media (VPS-ACM) en los 13 pacientes antes de la segunda transfusión. La línea negra continua indica los valores medios normales según la edad gestacional. La línea discontinua indica 1,5 DE sobre la línea media. Los triángulos representan los valores de nuestros casos en fetos con anemia antes de la segunda transfusión. Todos los casos tuvieron anemia antes de la segunda transfusión. DE: desviación estándar.

favorablemente. Cuatro días tras esa visita ingresaba en urgencias de su hospital por ausencia de movimientos fetales y se comprobó la muerte. Los resultados de la autopsia fetal no demostraron ninguna causa aparente de muerte fetal.

Se produjo además una muerte neonatal en una paciente referida a nuestro centro, que tenía un antecedente de muerte intraútero por isoimmunización anti-D en la semana 28. La paciente era inmigrante y no había tenido controles de anticuerpos en ninguna de sus dos gestaciones anteriores ni había recibido anti-D. Durante el embarazo realizamos 4 transfusiones intrauterinas sin incidentes entre las semanas 23 y 30 de gestación; en la cordocentesis previa a la primera transfusión presentó 1,6 g/dl de hemoglobina fetal. El último control de hemoglobina postransfusional, en la semana 29 + 5 días, fue de 14 g/dl. A las 32 semanas, la paciente ingresa en su centro de referencia con trabajo de parto prematuro y rotura prematura de membranas, dando a luz a una niña viva, de 2.219 g, una puntuación en la prueba de Apgar de 5-8-8, que ingresó a la unidad de cuidados intensivos. La hemoglobina en

Figura 4 Velocidad sistólica pico de la arteria cerebral media (VPS-ACM) en los casos de pacientes que habían sido sometidas a dos o más transfusiones. La línea negra continua indica los valores medios normales según la edad gestacional. La línea discontinua representa 1,5 DE sobre la línea media. Los triángulos representan los valores de nuestros casos en fetos con anemia antes de la transfusión número tres o más. Todos los casos presentaron anemia. DE: desviación estándar.

el primer control tras el nacimiento fue de 12 g/dl. La evolución posterior del recién nacido, según referencias de su centro de tratamiento, fue de un aumento progresivo de la bilirrubina; por tanto, se realizó exanguinotransfusión en la niña y durante ésta la niña falleció debido a una anafilaxia aguda durante el procedimiento. Los resultados anatomopatológicos informaron: neumonía congénita aspirativa, coagulación intravascular diseminada, abundantes restos aspirativos amnióticos y meconiales en el pulmón, hemorragias múltiples y hematopoyesis en los tejidos blandos y el riñón.

Discusión

Nuestros datos muestran la validez del Doppler de la arteria cerebral media para detectar anemia fetal en casos de isoimmunización a Rh.

La eficacia para detectar anemia fetal de este marcador disminuye con el número de transfusiones intrauterinas realizadas en cada caso. Así, en nuestra serie la tasa de detección de anemia fue del 85% tras la primera transfusión y del 72% tras la segunda y sucesivas transfusiones. Según nuestro protocolo, especificado anteriormente, no hemos realizado tras la primera transfusión ninguna cordocentesis innecesaria, puesto que en todos los casos los fetos presentaban anemia antes de la segunda y sucesivas transfusiones. Hemos definido anemia subsidiaria de transfusión sanguínea, como en la mayoría de los trabajos, como la hemoglobina fetal por debajo del percentil 5 del rango de normalidad para la edad gestacional y hemos usado la pérdida diaria de hemoglobina fetal estimada para calcular el momento de las siguientes transfusiones.

Si bien no queda del todo explicado, las causas que se han sugerido para esta pérdida en la tasa de detección de la VSP-ACM son el cambio de las propiedades reológicas sanguíneas debido al remplazo de sangre fetal por sangre adulta. Los hematíes adultos transfundidos tienen un

menor tamaño y rigidez celular, una mayor tendencia a agregarse y una menor capacidad de transporte de oxígeno que los fetales^{16,17}.

La mayoría de los trabajos publicados al respecto del valor de la arteria cerebral media tras la primera transfusión, refieren que para mantener tasas de detección de anemia cercanas al 100% nos tenemos que referir al grupo de anemias severas y tenemos que aceptar una tasa de falsos positivos muy alta, cercana al 50% si continuamos usando un punto de corte para la cerebral media de 1,5 DE sobre la media. Para disminuir los falsos positivos del Doppler y continuar manteniendo tasas altas de detección de anemia fetal, se propone aumentar el punto de corte a 1,7 DE sobre la media^{12,13}. En realidad, en la práctica clínica el obstetra no desea esperar a que la anemia sea tan severa para indicar la segunda transfusión y sucesivas, por lo que aunque la VSP-ACM siga teniendo una correlación positiva con la anemia fetal tras transfusiones previas, como se ha descrito, el momento para indicar la transfusión viene estimado por la pérdida diaria de hemoglobina calculada como se ha expuesto en el apartado de material y métodos de este artículo.

Respecto a la tasa de mortalidad del procedimiento, Van Kamp et al¹⁸, publicaron recientemente la realización de 740 transfusiones en 254 fetos anémicos con una tasa de supervivencia global de 89% y una tasa de pérdida fetal relacionada con el procedimiento del 1,6%. Otros autores, como Schumacher y Moise¹⁹, han revisado la literatura científica y han encontrado una tasa de pérdida fetal de 2% por procedimiento. Es importante mencionar que la tasa de supervivencia está claramente relacionada con la presencia de hidropesía fetal en el momento de transfusión y con la posibilidad de que la hidropesía se resuelva tras el procedimiento. Van Kamp et al²⁰ demuestran tasas de supervivencia del 92% para fetos no hidróticos y del 78% para fetos hidróticos. En este grupo, cuando la hidropesía se resuelve, la supervivencia corresponde al 98 frente al 39% cuando la hidropesía persiste después de la transfusión²⁰. En nuestros pacientes no se observaron casos de hidropesía y un 86,6% de nuestros fetos vivieron, debido a dos pérdidas, una intrauterina de causa desconocida y otra neonatal por complicaciones del manejo pediátrico, lo que nos recuerda que esta entidad, por su baja prevalencia, también es un reto para el tratamiento posnatal debido a la falta de hábito en su tratamiento en muchas unidades de pediatría.

La bradicardia fetal durante la transfusión es la complicación más frecuente hasta en el 8% de los procedimientos; sin embargo, el distrés fetal durante o después de la transfusión es la complicación más temida, ya que puede asociarse a muerte fetal directamente o a parto de emergencia. Este evento puede ser secundario a accidentes del cordón umbilical, como vasospasmos, rotura o tamponamiento por un hematoma, hemorragia en el sitio de punción, sobrecarga de volumen feto placentario y parto prematuro. El vasospasmo y la bradicardia fetal son mucho más frecuentes (hasta un 30%) cuando la transfusión es a través de la arteria umbilical que en la vena, por eso se prefiere utilizar la vena como vía de punción²¹.

La transfusión intracardiaca puede corresponder a una vía alternativa cuando ésta no puede realizarse en el cordón umbilical (placenta posterior o pacientes obesas), o puede ser usada ocasionalmente como último recurso en edades gestacionales tempranas, cuando el calibre del cordón umbilical no permite técnicamente la transfusión mediante

cordocentesis. Tiene riesgos potenciales importantes, como tamponamiento cardíaco, hemoperitoneo y arritmias, como bradicardia o asistolia, y la frecuencia de éstos alcanza hasta el 20%²². En nuestro caso, se utilizó esta vía, en escasas ocasiones, debido a la necesidad de realizar exanguinotransfusiones en un momento muy temprano de la gestación y no se observaron complicaciones relacionadas con el procedimiento.

Financiación

Rodrigo Terra Valdés recibe una beca de formación de la Fetal Medicine Foundation. Londres (Charity No: 1037116).

Bibliografía

- Oepkes D, Van Scheltema P. Intrauterine fetal transfusions in the management of fetal anemia and fetal thrombocytopenia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2007;12:432–8.
- Liley AW. Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. *Br Med J*. 1963;5365:1107–9.
- Rodeck CH, Kemp JR, Holman CA, Withmore DN, Karnicki J, Austin MA. Direct intravascular fetal blood transfusion by fetoscopy in severe rhesus isoimmunisation. *Lancet*. 1981;1:625–7.
- Bang J, Bock JE, Trolle D. Ultrasound guided fetal intravenous transfusion for severe rhesus haemolytic disease. *Br Med J*. 1982;284:373–4.
- Daffos F, Capella-Pavlosky M, Forestier FA. A new procedure for fetal blood sampling in utero: preliminary results of fifty-three cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1983;146:985–7.
- Moise Jr KJ. The usefulness of middle cerebral artery Doppler assessment in the treatment of the fetus at risk for anemia. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198:e1–4.
- Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise Jr KJ, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative group for Doppler assessment of the blood velocity in anemic fetuses. *N Engl J Med*. 2000;342:9–14.
- Pretlove SJ, Fox CE, Khan KS, Kilby MD. Noninvasive methods of detecting fetal anaemia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2009;116:1558–67.
- Nicolaides KH, Rodeck CH. Maternal serum and anti-D antibody concentration and assessment of rhesus isoimmunisation. *BMJ*. 1992;304:1155–6.
- Bartha JL, Abdel-Fattah SA, Hunter A, Denbow M, Kyle P, Soothill PW. Optimal interval between middle cerebral artery velocity measurements when monitoring pregnancies complicated by red-cell alloimmunisation. *Fetal Diagn Ther*. 2006;21:22–5.
- Scheier M, Hernandez-Andrade E, Carmo A, Dezerega V, Nicolaides KH. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23:432–6.
- Scheier M, Hernández-Andrade E, Fonseca EB, Nicolaides KH. Prediction of severe fetal anemia in red blood cell alloimmunization after previous intrauterine transfusions. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195:1550–6.
- Mari G, Zimmermann R, Moise JK, Deter RL. Correlation between middle cerebral artery peak systolic velocity and fetal haemoglobin after 2 previous intrauterine transfusions. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:1117–20.
- Brennand J, Cameron A. Fetal anaemia: diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22:15–29.
- Rodeck CH, Deans A. Red cell allo-immunisation. En: Rodeck Ch, Whittle MJ, editors. *Fetal Medicine: Basic Science and Clinical Practice*. Londres: Churchill Livingstone; 1999. p. 785–804.
- Welch R, Rampling MW, Anwar A, Talbert DG, Rodeck CH. Changes in hemorheology with fetal intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:726–32.
- Egberts H, Hardeman MR, Luykx LM. Decreased deformability of donor red blood cells after intrauterine transfusion in the human fetus: possible reason for their reduced life span? *Transfusión*. 2004;44:1231–7.
- Van Kamp IL, Klumper FJ, Bakkun RS. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:171–7.
- Schumacher B, Moise KJ. Fetal transfusión for red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1996;88:137–50.
- Van Kamp IL, Klumper FCJM, Bakkun RSLA, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, et al. The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:668–73.
- Weiner CP, Wenstrom KD, Sipes SL, Williamson RA. Risk factors for cordocentesis and fetal intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165:1020–5.
- Westgren M, Selbing A, Stangenberg M. Fetal intracardiac transfusions in patients with severe rhesus isoimmunisation. *BMJ*. 1988;296:885–6.