



NIVEL DE CONOCIMIENTOS DE LOS OBSTETRAS ACERCA DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ISOINMUNIZACIÓN MATERNA. ESTUDIO DE CORTE TRANSVERSAL EN BOGOTÁ (COLOMBIA), 2012-2013

Level of knowledge among obstetricians regarding diagnosis and treatment of maternal isoimmunization. Cross-sectional study in Bogotá (Colombia), 2012-2013

Saulo Molina-Giraldo, MD, MHSc¹; Samuel Bautista-Vargas, MD²; Sandra Hernández-Martínez, MD³; José Luis Rojas-Arias, MD⁴; Edgar Acuña-Osorio, MD⁵; Gustavo Adolfo Vásquez-Zapata, MD⁶; Diana Alejandra Alfonso-Ayala, MD⁷

Recibido: junio 27/13 – Aceptado: diciembre 12/14

- 1 Especialista en Medicina Materno-Fetal Hospital de San José (FUCS); Fellow Intervención Fetal Baylor College of Medicine – Texas Children’s Fetal Center del Texas Children’s Hospital; especialista en Docencia Universitaria; magíster en Investigación. Jefe Unidad Materno-Fetal, Clínica de la Mujer y Clínica Colsubsidio; director Programa de Terapia, Cirugía Fetal y Fetoscopia, en las mismas instituciones; director Fellowship de Medicina Materno Fetal Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá (Colombia). molina.saulo@ur.edu.co; saulo.molina@colsubsidio.com
- 2 Médico ginecoobstetra; especialista en Medicina Materno-fetal, Hospital de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá (Colombia).
- 3 Residente de Ginecología y Obstetricia, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Hospital de San José, Bogotá (Colombia).
- 4 Especialista en Medicina Materno-Fetal, Hospital de San José (FUCS); especialista en Epidemiología Clínica, Universidad del Rosario; candidato a magíster en educación; jefe Departamento de Obstetricia, Hospital de San José; especialista Unidad de Terapia Fetal, Hospital de San José. Profesor asociado de Ginecología y Obstetricia, y de Medicina Materno-Fetal, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá (Colombia).
- 5 Médico ginecoobstetra, Universidad del Rosario; especialista en Medicina Materno-Fetal, Hospital de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS); Fellow en Perinatología y Diagnóstico Prenatal, Yale University; Intervencionismo Fetal, Saint Josephs Hospital, Tampa (FLA). Jefe Servicio de Ginecoobstetricia, Hospital de San José; Profesor Titular, Fundación Universitaria de Ciencias de la salud (FUCS), Bogotá (Colombia).
- 6 Perinatólogo del Centro Latinoamericano de Perinatología (CLAP); instructor en la Unidad de ultrasonido del Hospital Universitario del Valle (HUV) y del Instituto de Seguros Sociales (ISS). Profesor de la Universidad Libre de Cali (Colombia).
- 7 Médico ginecoobstetra, Universidad del Rosario; especialista en Medicina Materno-Fetal, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS); especialista Unidad Materno-Fetal, Clínica Colsubsidio Orquídeas, Hospital Infantil de San José, Bogotá (Colombia); Candidata a magíster en Bioética, Universidad El Bosque, Bogotá (Colombia).

RESUMEN

Objetivo: describir el nivel de conocimientos acerca del diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la isoimmunización materna entre los especialistas de Ginecología y Obstetricia afiliados a la Asociación Bogotana de Perinatología (ABP).

Materiales y métodos: estudio descriptivo de corte transversal. Entre noviembre de 2012 y marzo de 2013, se aplicó una encuesta elaborada por especialistas en Medicina Materno-Fetal (MMF). Se excluyeron los profesionales que ejercen su actividad fuera del territorio nacional, aquellos que no han practicado la obstetricia durante los últimos diez años y a quienes no suministraron la totalidad de la información requerida. El instrumento estuvo compuesto por 18 preguntas organizadas en tres dominios: características sociodemográficas, información sobre la práctica clínica y conocimientos. Se utilizó estadística descriptiva para el análisis en la materia.

Resultados: el instrumento se aplicó a 220 profesionales de los cuales 127 (57,7 %) respondieron

la encuesta en su totalidad y fueron incluidos en el análisis. El 32 % de los obstetras y el 45 % de los especialistas en MMF identificaron correctamente el punto de corte para el coombs indirecto. El 43 y 62 % de los obstetras y especialistas en MMF reconocieron el papel de la velocimetría de la arteria cerebral media para el diagnóstico de anemia fetal, y el 82 y 76 % respectivamente la utilizarían en el seguimiento del feto anémico. Tan solo el 76 % de los obstetras y el 66 % de los especialistas en MMF reconocen las indicaciones de culminar la gestación en caso de anemia fetal, en tanto que el 90 y 97 % (respectivamente) identificaron cuándo realizar cordocentesis y transfusión *in utero*. Finalmente, el 37 % de los obstetras y el 48 % de los especialistas en MMF no reconocen a la curva de Queenan-Liley como una alternativa cuando no hay acceso al Doppler fetal.

Conclusión: existe una importante variabilidad con respecto al nivel de conocimientos de los obstetras y especialistas en MMF en cuanto al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las gestantes con isoimmunización. Se requieren más estudios que caractericen la variabilidad en la práctica clínica acerca del diagnóstico y tratamiento de la isoimmunización materna en Colombia.

Palabras clave: isoimmunización Rh, anemia fetal, arteria cerebral media, doppler feto-placentario.

ABSTRACT

Objective: To describe the level of knowledge regarding the diagnosis, treatment and prognosis of maternal isoimmunisation among Gynaecology and Obstetrics specialists, members of ABP (Asociación Bogotana de Perinatología).

Materials and methods: Cross-sectional descriptive study. A questionnaire prepared by specialists in Maternal and Foetal Medicine (MFM) was administered between November 2012 and March 2013. Professionals practicing outside the national territory, those who had not practiced over the past ten years, and those who did not provide all the information required were excluded. The

tool consisted of 18 questions organized in three domains: socio-demographic characteristics, information about clinical practice, and knowledge of the subject. A descriptive statistical analysis was used.

Results: Of the 220 practitioners who were given the questionnaire, 127 (57.7%) completed the survey and were included in the analysis. The cut-off point for the indirect Coombs was correctly identified by 32% of the obstetricians and by 45% of the specialists in MFM. The role of middle cerebral artery velocimetry for the diagnosis of foetal anaemia was recognized by 43% and 62% of obstetricians and specialists in MFM, and 82% and 76%, respectively, would use it for the follow-up of fetuses with anaemia. Only 76% of obstetricians and 66% of MFM specialists recognized the indications for delivering the baby in cases of foetal anaemia, whereas 90% and 97%, respectively, identified the timing for cordocentesis and *in utero* transfusion. Finally, 37% of obstetricians and 48% of MFM specialists did not recognize the Queenan-Liley curve as an option in cases where there is no access to foetal Doppler.

Conclusion: There is an important variability in the level of knowledge among obstetricians and MFM specialists regarding the diagnosis, treatment and follow-up of pregnant women with isoimmunisation. Additional studies are required to characterize the variability in clinical practice regarding the diagnosis and treatment of maternal isoimmunisation in Colombia.

Key words: Rh isoimmunisation, foetal anaemia, middle cerebral artery, foetal placenta Doppler.

INTRODUCCIÓN

La isoimmunización al factor Rhesus (Rh) se define como la producción de anticuerpos maternos en respuesta a la exposición de antígenos eritrocitarios diferentes a los propios. Su frecuencia de aparición —menor al 1 % de todas las gestaciones— y morbimortalidad asociada han disminuido a lo largo del tiempo (1) gracias al uso de la inmunoglobulina profiláctica,

la terapia fetal y la decisión oportuna de culminar la gestación (2). Sin embargo, la isoimmunización sigue siendo responsable de un 10 % a un 25 % de todas las muertes fetales y hasta de un 5 % de las pérdidas que ocurren a edad gestacional temprana (3).

El proceso fisiopatológico que conlleva el compromiso fetal tiene su origen en la anemia hemolítica mediada por anticuerpos maternos tipo IgG que traspasan la barrera fetoplacentaria y que al unirse con el eritrocito fetal conforman el complejo antígeno-anticuerpo, el cual es detectado y destruido por el sistema retículo-endotelial fetal. Posteriormente, esta reacción inmunológica conlleva la lisis del eritrocito produciendo anemia de características inmunológicas y hemolíticas. La disfunción endotelial general, y la disfunción hepática y esplénica producen una disminución de las proteínas circulantes con la pérdida de presiones intravasculares y aumento de la permeabilidad endotelial, *hidrops fetalis* y muerte fetal o perinatal (1-5). La mortalidad perinatal en caso de *hidrops fetalis* se acerca al 70 %, y hasta en un 25 % de los casos la enfermedad puede llegar a desencadenar la muerte intrauterina antes que el feto sea lo suficientemente maduro para lograr la sobrevivencia o para poder recibir una transfusión intrauterina (1).

En la actualidad no existe en nuestro medio una guía de práctica clínica que aborde el diagnóstico y el tratamiento de la isoimmunización, por lo cual resulta de vital importancia indagar acerca del nivel de conocimiento que tienen los obstetras con respecto a esta entidad. Identificar los vacíos de conocimiento entre quienes proporcionan el cuidado de las pacientes que presentan esta patología permitiría reconocer la necesidad de promover el desarrollo de un consenso nacional o la elaboración de una guía de práctica clínica que aborde el diagnóstico y el tratamiento de la isoimmunización en Colombia con el ánimo de disminuir la carga de la enfermedad.

El objetivo de este estudio es describir el nivel de conocimientos que tienen los obstetras afiliados a la Asociación Bogotana de Perinatología (ABP), acerca del diagnóstico y tratamiento de la isoimmunización materna.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de corte transversal en el que se aplicó una encuesta a los médicos especialistas en ginecoobstetricia y medicina materno-fetal afiliados a la ABP. Se excluyeron los profesionales que ejercen su actividad fuera del territorio nacional y aquellos que no han practicado la obstetricia durante los últimos diez años. También se excluyeron aquellos que no diligenciaron el formulario con la totalidad de la información requerida.

Muestreo. Se realizó un muestreo por conveniencia a partir del número de afiliados activos a la ABP al 1 de noviembre de 2012, quienes aceptaron participar en la encuesta.

Procedimiento. La encuesta fue elaborada por tres especialistas en medicina materno fetal y revisada por los miembros del comité académico de la Federación Colombiana de Perinatología (Fecopen), quienes comprobaron la validez de apariencia del instrumento. El cuestionario estuvo compuesto por 18 preguntas de opción múltiple organizadas en tres dominios: características sociodemográficas del encuestado, información sobre la práctica clínica y conocimientos en la materia. Las competencias en el tema fueron evaluadas mediante la presentación de un caso clínico que indagaba el conocimiento acerca del diagnóstico, tratamiento, seguimiento y pronóstico de la gestante con isoimmunización (Anexo 1).

El instrumento se aplicó mediante correo electrónico enviado a todos los afiliados de la ABP o bien de forma presencial durante el congreso de la Asociación. Los especialistas cuyo cuestionario estaba incompleto, así como aquellos que no respondieron, fueron contactados por correo electrónico durante cinco ocasiones con el ánimo de completar la información requerida. Solo se aceptó un cuestionario por afiliado y se verificó la no duplicación de la información cotejando el número de identificación personal del encuestado. La recolección de los datos se realizó entre noviembre de 2012 y marzo de 2013.

Variables por medir. Edad, género, tipo de especialidad, años de ejercicio profesional, tipo de institu-

ción en donde ejerce su práctica clínica, seguridad social de sus pacientes, promedio de partos que atiende la institución en la que labora, número de gestantes con isoimmunización atendidas por año, realización de procedimientos diagnósticos invasivos y terapéuticos y, finalmente, nivel de conocimientos en el tema respecto a: criterio diagnóstico de isoimmunización, proceso de evaluación del bienestar fetal, seguimiento de la anemia fetal a las 29 semanas de gestación, criterios para suspensión del embarazo, prevención de la isoimmunización y pertinencia de las pruebas diagnósticas en el manejo de la entidad.

Análisis. La base de datos se construyó con el programa Excel 2007 y para el análisis de la información se utilizó el programa Stata 12. Se realizó la estadística descriptiva para las variables sociodemográficas del encuestado, información sobre la práctica clínica y conocimientos en la materia. Se calculó la media y la desviación estándar para las variables continuas, y proporciones para las variables dicotómicas o categóricas. Para el análisis de la información los resultados se presentan según el tipo de formación académica: obstetras y especialistas en medicina materno-fetal (MMF).

Aspectos éticos. Se mantuvo la confidencialidad de la información obtenida protegiendo el anonimato de los encuestados. Se contó con el consentimiento verbal de los participantes y el estudio fue aprobado por el comité de ética e investigación institucional de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

RESULTADOS

El instrumento se aplicó a 220 profesionales miembros de ABP, de los cuales 213 (96,8 %) respondieron. De los 213 participantes que respondieron 127 (59,6 %) proporcionaron la información completa requerida para el análisis. De las 86 encuestas excluidas, 49 no proporcionaron la información necesaria para el análisis del primer dominio de la encuesta, en tanto que 37 no fueron diligenciadas en su sección clínica.

La población que contestó la encuesta estuvo compuesta principalmente por obstetras generales, con una práctica limitada en el manejo de este tipo de pacientes. Las características sociodemográficas y la información referente a la práctica clínica de los entrevistados se presentan en la tabla 1.

Conocimientos. Respecto al criterio diagnóstico de isoimmunización, se encontró que al evaluar el punto de corte con el cual se debe realizar su diagnóstico e iniciar el seguimiento fetal en una paciente Rh negativo y Coombs indirecto positivo, el 41 % de los obstetras y el 34 % de los especialistas en MMF respondieron a cualquier título. El 32 % de los obstetras y el 45 % de los especialistas en MMF identificaron como punto de corte la presencia de un Coombs indirecto positivo a 1:16 diluciones.

En cuanto al proceso de evaluación del bienestar fetal, cuando se indagó con respecto a la conducta que se debería seguir en caso de hacer el diagnóstico de isoimmunización, el 40 % de los obstetras y el 35 % de los especialistas en MMF respondieron que optarían por realizar la curva de Queenan-Liley. El 43 y 62 % de los obstetras y especialistas en MMF evaluarían la presencia de anemia fetal con el uso de la velocimetría de la arteria cerebral media (PSV-MCA). Con respecto al método de seguimiento en caso de confirmar la presencia de anemia fetal, el 82 y el 76 % de los obstetras y especialistas en MMF lo harían con el uso de la PSV-MCA; el 10 % de los obstetras y el 24 % de especialistas en MMF optarían por realizar cordocentesis y cuantificación de Hb fetal. El 55 y el 66 % respectivamente completarían el seguimiento de la anemia fetal con vigilancia de bienestar fetal solicitando perfil biofísico (PBF). El resto de profesionales optarían por acudir al Doppler feto-placentario.

Al preguntar por la conducta que se debe seguir en caso de un reporte normal en la velocidad sistólica pico de la arteria cerebral media (PSV-MCA) a la edad gestacional de 35 semanas, el 67 % de los obstetras y el 72 % de especialistas en MMF encuestados respondieron continuar con el seguimiento y parto a las 38 semanas. El 33 y 28 % de quienes

respondieron optarían por culminar la gestación de forma precoz a las 36 semanas. El 76 % de los obstetras y el 66 % de especialistas en MMF reconocieron la necesidad de culminar la gestación a la semana 36 en caso de tener un reporte de PSV-MCA mayor a 1.55 múltiplos de la mediana (MoM). El 90 % de los obstetras y el 97 % de los de especialistas en MMF identificaron las indicaciones de realizar cordocentesis y transfusión *in utero*.

Cuando se consultó con respecto al uso profiláctico de la inmunoglobulina anti-D (RhO), el 85 % de los obstetras y el 90 % de los especialistas en MMF respondieron acertadamente. Durante la encuesta, el 38 % de los obstetras y el 24 % de los especialistas en MMF no identificaron correctamente las indicaciones para el uso de la inmunoglobulina anti-D. Finalmente, el 37 y el 48 % de los profesionales, respectivamente, no reconocen a la curva de Queenan-Liley como una alternativa cuando no hay acceso a la PSV-MCA.

DISCUSIÓN

Este estudio encontró en los obstetras generales que contestaron de manera completa la encuesta un bajo conocimiento del punto de corte del Coombs indirecto, de la conducta que se debe seguir ante un resultado positivo del diagnóstico de isoimmunización, y en caso de tener un reporte de PSV-MCA mayor a 1,55 múltiplos de la mediana (MoM). Se encontró en general un mayor conocimiento de los especialistas en MMF, un alto conocimiento respecto al seguimiento de la anemia con PSV-MCA, de las indicaciones de realizar cordocentesis y transfusión *in utero* y del uso profiláctico de la inmunoglobulina. Hay amplia variabilidad en cuanto al uso oportuno de la curva de Queenan-Liley.

En cuanto al punto de corte del Coombs indirecto el título más aceptado es 1:16, en el cual se incrementa el riesgo de *hidrops fetalis* (1, 6); las guías norteamericanas recomiendan 1:16 y las guías europeas 1:8 (7).

En la actualidad, la medición de PSV-MCA se ha propuesto como una parte imprescindible del

seguimiento de pacientes con isoimmunización Rh utilizando el Doppler en ecografía, manejando así una manera no invasiva y exacta de diagnosticar anemia fetal, lo que evita la necesidad de realizar procedimientos invasivos y aplaza las técnicas invasivas hasta que la transfusión fetal sea necesaria (6-8). Hasta el momento de la realización del presente artículo la curva de Liley era considerada una herramienta usada en el diagnóstico de la patología, como lo publicamos en estudios previos (6). Sin embargo, las indicaciones son limitadas a los lugares en donde no haya Doppler de ACM ni especialista que lo realice, y el concepto ha cambiado en el enfoque que se debe realizar en el manejo de la paciente después de semana 34, ya que el último protocolo demuestra la adecuada sensibilidad del Doppler de ACM después de esta edad gestacional (7).

Luego de tener la medición de la PSV-MCA su valor debe correlacionarse en la tabla respectiva introducida por el Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses (9-12). De acuerdo con el valor obtenido en múltiplos de la media (MoM) se define si la paciente es para seguimiento periódico o si, por el contrario, es candidata para cordocentesis y transfusión intrauterina (9, 13). En caso de PSV-MCA normal, se indica el seguimiento de dicho paciente buscando alteración del Doppler con el fin de definir el momento del tratamiento o el momento del parto (14).

Cuando el PSV-MCA se encuentra por encima de 1,55 MoM, es decir, cuando la probabilidad de un feto anémico asciende al 90 %, se procede a realizar la cordocentesis con el fin de determinar el grado de anemia y el volumen de glóbulos rojos que se debe transfundir (9-11). Al momento de identificar la paciente anémica de acuerdo al Doppler, se aconseja realizar maduración hepática y recibir cordocentesis y transfusión si se cuenta con la tecnología y el entrenamiento requeridos, o remitirla a un centro especializado (15-17).

Con respecto al uso profiláctico de la inmunoglobulina anti-D (RhO), el uso de la medicación debe ser preciso (18). Hay un porcentaje no despreciable de

médicos, tanto esencialistas como subespecialistas, que no conocen las indicaciones y, por ende, no prevenirían eventos futuros en pacientes de alto riesgo.

En cuanto a las indicaciones actuales de la curva de Queenan y Liley, se considera, en general, que no está indicada en la actualidad debido a las ventajas reales de la valoración no invasiva con el Doppler de arteria cerebral media (PSV-MCA) (19); no obstante, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), en su reunión de expertos liderada por Kenneth Moise, en un trabajo publicado en el año 2008 (1), recomienda su uso en aquellos lugares en los cuales la PSV-MCA no esté disponible, lo cual hace que en los países en vías de desarrollo esta sea una opción (6).

Dentro de las limitaciones del presente estudio se encuentra el bajo porcentaje de respuestas pese a la facilidad brindada para acceder a la encuesta. Esto, sumado a la ausencia de un adecuado muestreo y a la carencia del cálculo en el tamaño de la muestra, limita la extrapolación de los resultados. Adicionalmente, podría existir un alto riesgo de sesgo de medición en consideración del instrumento utilizado para recolectar la información, y a que fue contestado por algunos encuestados de manera electrónica, lo que pudo llevar a que algunos de ellos revisaran la información que debían contestar. Los datos recabados durante el presente estudio muestran que existen vacíos de conocimiento en los profesionales que atienden las pacientes con isoimmunización, lo cual genera la necesidad de guías de manejo producto de reuniones de expertos y apoyadas en las sociedades científicas nacionales.

CONCLUSIÓN

Existe una importante variabilidad con respecto al nivel de conocimientos de los obstetras y especialistas en MMF para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las gestantes con isoimmunización. Se requieren más estudios con una mayor calidad metodológica que caractericen la variabilidad en la práctica clínica acerca del diagnóstico y tratamiento de la isoimmunización materna en Colombia.

AGRADECIMIENTOS

Al Departamento de Investigación de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), y a los especialistas que colaboraron respondiendo la encuesta.

REFERENCIAS

1. Moise KJ Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2008;112:164-76.
2. Matijevic R, Grgic O, Klobucar A, Miskovic B. Diagnosis and management of Rh alloimmunization. *Fetal Diagn Ther*. 2005;20:393-401.
3. López-Carpintero N, Rodríguez-González R, González-González A, Díez-Sánchez J. Role of middle cerebral artery Doppler in the management of Rhesus alloimmunization cases. *Ginecol Obstet Mex*. 2010;78:410-7.
4. Rius M, Cruz R, Mula R, Borobio V, Pereira A, Borrell A. Aportación del Doppler de la arteria cerebral media y del genotipado RHD fetal en el manejo de la isoimmunización. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2012;55:221-5.
5. Gómez G. Plasmaferesis manual como tratamiento en pacientes Rh negativas sensibilizadas. *Revista argentina de transfusión*. 1989;15:157-63.
6. Molina-Giraldo S, Moise KJ. Aloimmunización RH: manejo anteparto. Revisión de la literatura. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2009;60:262-73.
7. Moise KJ Jr, Argoti PS. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2012;120:1132-9.
8. Alvaro I. Enfermedad hemolítica perinatal: manejo de la embarazada RhD negativo. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2011;76:188-206.
9. 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. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med*. 2000;342:9-14.
10. 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;162:209-12.
11. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ, Pirhonen J, Jones DC, Ludomirsky 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.
 12. Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity: is it the standard of care for the diagnosis of fetal anemia? *J Ultrasound Med.* 2005;24:697-702.
 13. Moise KJ. *Modern Management of Red Cell Alloimmunization.* Washington: Society for Maternal-Fetal Medicine; 2009 [Visitado 2013 jun 6]. Disponible en: <https://www.smfm.org/attachedFiles/Moisepresentation.pdf>.
 14. Mari G, Abuhamad AZ, Cosmi E, Segata M, Altaye M, Akiyama M. Middle cerebral artery peak systolic velocity: technique and variability. *J Ultrasound Med.* 2005;24:425-30.
 15. Oepkes D. Invasive versus non-invasive testing in red-cell alloimmunized pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;92:83-9.
 16. Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, Windrim R, Kingdom J, Beyene J, et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med.* 2006;355:156-64.
 17. Scheier M, Hernández-Andrade E, Carmo A, Dezerega V, Nicolaidis 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.
 18. Koelewijn JM, de Haas M, Vrijkotte TG, van der Schoot CE, Bonsel GJ. Risk factors for RhD immunisation despite antenatal and postnatal anti-D prophylaxis. *BJOG.* 2009;116:1307-14.
 19. Cosmi E, Mari G, Delle 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;187:1290-3.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.