



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

Aportación del Doppler de la arteria cerebral media y del genotipado RHD fetal en el manejo de la isoimmunización

Mariona Rius^a, Rogelio Cruz^a, Raquel Mula^a, Virginia Borobio^a, Arturo Pereira^b
y Antoni Borrell^{a,*}

^a Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^b Banc de Sang, Centre de Diagnosi Biomèdic, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 10 de enero de 2012; aceptado el 11 de enero de 2012

Accesible en línea el 16 de marzo de 2012

PALABRAS CLAVE

Isoimmunización;
Genotipado fetal en
sangre materna;
Velocidad sistólica de
arteria cerebral media
fetal;
Transfusión intrauterina

KEYWORDS

Alloimmunization;
Prenatal testing of fetal
RHD blood group using
maternal blood;
Fetal middle cerebral
artery peak systolic

Resumen

Objetivo: Evaluar la aplicación clínica de los métodos no invasivos en el manejo de la isoimmunización, durante el período de 2006-2010.

Sujetos y métodos: Se estudiaron 70 gestaciones con riesgo de anemia fetal en las que se realizó el estudio Doppler de la velocidad sistólica de la arteria cerebral media (VS-ACM). Se comparó la eficacia de la VS-ACM después de una, 2 o 3 transfusiones intrauterinas. El genotipado fetal RHD en sangre materna se realizó en las gestaciones seguidas en nuestro centro.

Resultados: Se practicó cordocentesis en 22 de gestaciones y en 20 se practicó transfusión intrauterina. Las tasas de detección y de falsos positivos de la VS-ACM en la predicción de anemia fetal moderada o severa fueron del 89 y el 15% en gestaciones sin transfusión previa, del 100 y el 41% en los casos con una transfusión previa y del 40 y el 24% cuando se practicaron más de una transfusión.

Conclusiones: La VS-ACM mantiene una sensibilidad alta en una transfusión previa aunque su especificidad disminuye.

© 2012 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Contribution of middle cerebral artery Doppler and fetal RHD genotype in the management of alloimmunization

Abstract

Objective: To assess the clinical application of non-invasive methods in the management of alloimmunization from 2006 to 2010.

Subjects and methods: Seventy pregnancies with risk of fetal anemia were studied by fetal middle cerebral artery peak systolic velocity (MCA-PSV). The efficacy of MCA-PSV was compared

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aborrell@clinic.ub.es (A. Borrell).

velocity;
Intrauterine transfusion

between the first, second and third transfusions. Prenatal testing of fetal RHD blood group using maternal blood was performed in pregnancies followed-up in our center.

Results: Fetal blood sampling was performed in 22 pregnancies; of these, fetal transfusion was carried out in 20. Detection rates and the false-positive rate of MCA-PSV in the prediction of severe or moderate fetal anemia were 89% and 15% in pregnancies with no previous transfusions, 100% and 41% in patients with one previous transfusion, and 40% and 24% when more than one transfusion was performed.

Conclusion: MCA-PSV has high sensitivity when there is one previous fetal transfusion but its specificity is lower.

© 2012 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La isoinmunización Rh, conocida también como enfermedad hemolítica perinatal, es el resultado de la sensibilización materna frente a un antígeno eritrocitario de origen paterno presente en el feto y ausente en la madre. Origina la destrucción de los hematíes que presentan el complejo antígeno-anticuerpo en el sistema reticuloendotelial fetal, principalmente en el bazo. Dejada a su evolución natural, la isoinmunización resulta en una anemia fetal leve de escasas consecuencias en un 50% de los casos, en anemia moderada que se mostrará como hiperbilirrubinemia y en kernicterus neonatal en un 25-30%, y en anemia severa que comporta la aparición de hidropesía fetal y muerte fetal intraútero en un 20-25%.

La introducción por Liley et al.¹ de la valoración de la bilirrubina en el líquido amniótico mediante espectrofotometría permitió la identificación indirecta de la anemia fetal in útero, tras amniocentesis. En 1981, Rodeck et al.² describieron la punción del cordón umbilical mediante fetoscopia. Posteriormente, la introducción de la técnica de la cordocentesis ecoguiada simplificó de manera importante la técnica de transfusión fetal in útero³. En la actualidad, técnicas diagnósticas no invasivas, como el estudio Doppler de la arteria cerebral media (ACM) propuesta por Mari et al.⁴, y el genotipado RHD fetal en sangre materna^{5,6} han sustituido la amniocentesis y parcialmente la cordocentesis en la detección de la anemia y tipado RHD fetal.

Presentamos a continuación nuestra experiencia en el manejo prenatal de la isoinmunización durante el período 2006-2010, comparándola con la del período 1990-2003, previamente publicada⁷, durante el cual no se aplicaba el estudio Doppler de la ACM ni el genotipado RHD no invasivo. Asimismo valoraremos el valor del estudio Doppler en la predicción de la anemia fetal después de la primera transfusión intraútero, cuando su valor está en entredicho⁸⁻¹⁰.

Sujetos y métodos

Durante el período 2006-2010, y de acuerdo con nuestro protocolo asistencial, se derivaron a la Unidad de Hematología Fetal a todas aquellas gestantes afectadas de isoinmunización anti-D o anti-c con una titulación a partir de 1/16, isoinmunización anti-Kell o con antecedentes de isoinmunización en gestación previa. En las isoinmunizaciones controladas en nuestro centro (no derivadas exclusivamente para

transfusión), se realizó la titulación seriada de anticuerpos irregulares a lo largo de la gestación y en la isoinmunización anti-D se realizó el genotipado RHD fetal en sangre materna en muestra remitida al Banc de Sang i Teixits de Catalunya. A partir del 2009, se introdujo el genotipado Kell no invasivo, que se realizó en el *Blood National Bank Service* de Reino Unido¹¹. Cuando el resultado del genotipado fetal fue negativo para el gen RHD o Kell, la gestación se consideró de bajo riesgo de anemia fetal.

En las isoinmunizaciones anti-D, anti-Kell y anti-c, se realizó una ecografía semanal a partir de las 18 semanas, para la detección precoz de cualquier signo de hidropesía fetal, conjuntamente con el estudio Doppler de la ACM, determinándose la velocidad sistólica (VS-ACM). Cuando la VS-ACM sobrepasó 1,5 MoM para la edad gestacional⁴ o se hallaron signos de hidropesía fetal, se propuso la realización de una cordocentesis, por alta probabilidad de anemia moderada o grave y eventual transfusión intrauterina.

La cordocentesis se realizó según técnica convencional, previa localización ecográfica de la zona de inserción placentaria del cordón umbilical, electivamente en placentas anteriores o, alternativamente, del trayecto intrahepático de la vena umbilical. En todos los casos se contaba con concentrado de hematíes (CH) homólogo preparado en el momento de la cordocentesis para realizar una eventual transfusión. El CH se seleccionó siempre del grupo O RHD negativo, compatible con cualquier anticuerpo presente en el suero de la madre, preparado a un hematocrito conocido entre el 75-85%, con un período de conservación inferior a 7 días, irradiado, desleucocitado y procedente de donantes seronegativos para el citomegalovirus. La transfusión intrauterina está claramente indicada cuando la Hb fetal se encuentra por debajo de 0,65 MoM o -4 DE por la edad gestacional, aunque se transfundieron todos los casos con hematocritos inferiores al 30%. La transfusión se realizó mediante venoclisis con llave de 3 pasos conectada a una jeringa de 10 ml, que infundía sangre hasta la aguja de punción. Durante todo el procedimiento se observó el paso de burbujas dentro del cordón, alternativamente con el control de la frecuencia cardíaca fetal. La infusión se realizó a velocidad lenta y el volumen de sangre necesaria a transfundir se calculó a partir de la volemia fetal esperada en función de la edad gestacional multiplicada por un factor determinado por los hematocritos del feto y de la unidad de sangre que se debe transfundir¹². Se comprobó el hematocrito final una vez finalizada la transfusión. En casos de hidropesía fetal, se transfundió en 2 tiempos, con un máximo

del 70% del volumen durante el primer tiempo, para evitar una descompensación hemodinámica por hipervolemia. Se realizó profilaxis antibiótica intravenosa, con cefoxitina 2 g antes de las 26 semanas o ceftriaxona 1 g im a partir de las 26 semanas. A partir de las 26 semanas, se realizó maduración pulmonar con betametasona 12 mg im/24 horas antes del procedimiento, tocólisis vía oral con nifedipino 20 mg en el mismo del procedimiento y NST después de su realización.

Después de una transfusión intrauterina, la gestación fue controlada semanalmente mediante ecografía y Doppler en la Unidad de Hematología Fetal siempre que fue posible. Se indicó nueva cordocentesis en función de la VS-ACM, utilizando el mismo valor crítico de 1,5 MoM después de una transfusión intrauterina. Después de 2 o 3 transfusiones, se utilizaron 2 criterios indistintamente para la indicación de nueva transfusión: la VS-ACM o una caída del hematocrito fetal fijada en un 0,9 o 0,6% diario, respectivamente.

Se indicó la finalización de la gestación entre las 36-38 semanas en aquellos fetos transfundidos, en función del intervalo de las transfusiones y las pruebas de bienestar fetal. En fetos no transfundidos, se indicó la finalización a las 38 semanas si no existían signos de anemia moderada o grave, o a partir de las 36 en los casos que sí presentaban dichos signos. Se registraron los hematocritos al nacimiento y la evolución neonatal de los fetos nacidos en nuestro centro o se solicitaron dichos datos al centro de origen o a la misma paciente.

Resultados

Nuestra serie incluye 70 gestaciones, una de ellas gemelar, afectadas de isoimmunización referidas a nuestra unidad a una edad gestacional media de 25,6 semanas. El motivo más frecuente de derivación fue la presencia de anticuerpos irregulares (test de Coombs indirecto) positivos (77%), seguido de una VS-ACM alterada (13%) e hidropesía fetal (7,2%) (tabla 1). El tipo de isoimmunización más frecuente fue el anti-D (39%), seguido de anti-D + anti-c (17%), anti-Kell (11%) y anti-E (10%) (tabla 2). El origen de la isoimmunización se atribuyó a la no administración de gammaglobulina anti-D cuando estaba indicada en gestaciones anteriores en un 25% de los casos y fue desconocido en otro 25% (tabla 3).

El genotipado fetal no invasivo en sangre materna se realizó en 19 casos, con resultado positivo para el gen RHD en 14 de los casos, negativo para el gen Kell en 2 casos o el

Tabla 1 Motivo de referencia de las 70 pacientes isoimmunizadas

Motivo	Frecuencia (%)
Anticuerpos irregulares positivos	54 (77%)
VS-ACM alterada	9 (13%)
Hidropesía fetal	5 (7,2%)
Anticuerpos irregulares post-administración de gammaglobulina	1 (1,4%)
Realización de cordocentesis/ eventual transfusión	1 (1,4%)
Total	70 (100%)

Tabla 2 Tipo de isoimmunización

Tipo isoimmunización	Frecuencia (%)
Anti-D	27 (38,6%)
Anti-D + anti-c	12 (17,1%)
Anti-Kell	8 (11,4%)
Anti-E	7 (10%)
Anti-M	3 (4,3%)
Anti-c	2 (2,9%)
Anti-Ag de baja frecuencia	1 (1,4%)
Anti-D + anti-E	1 (1,4%)
Anti-Kell + anti-Lu ^b	1 (1,4%)
Anti-Kell + anti-D	1 (1,4%)
Anti-Kell + anti-M	1 (1,4%)
Anti-Le ^a	1 (1,4%)
Anti-PP ₁ Pk ^k	1 (1,4%)
Anti-Jk ^a	1 (1,4%)
No identificada	3 (4,3%)
Total	70 (100%)

Tabla 3 Origen atribuido de la isoimmunización

Origen	Frecuencia (%)
No administración de gammaglobulina anti-D en gestación anterior	18 (25%)
Desconocido	18 (25%)
Otros (tatuajes,...)	11 (16%)
Transfusión materna	8 (12%)
Antecedente muerte intraútero	6 (9%)
Abortos anteriores	6 (9%)
Isoimmunización anterior	3 (4%)
Total	70 (100%)

RHD en un caso, presencia de un seudogén RHD vs. DAR en un caso y en un caso resultó inconclusivo.

Se realizó cordocentesis en 22 (31%) isoimmunizaciones, 20 de las cuales precisaron como mínimo una transfusión intrauterina. En 14 gestaciones fue necesaria más de una transfusión: 2 transfusiones en 6, 3 transfusiones en 5 y 4 transfusiones en 3 gestaciones. La edad gestacional en que se realizaron las transfusiones varió entre 18 y 35 semanas, con una media de 29 semanas. Las tasas de detección y de falsos positivos halladas de la VS-ACM en la predicción de anemia fetal moderada o severa, en función del número de transfusiones previas, se indican en la tabla 4. La tasa de detección fue del 89% en isoimmunizaciones sin transfusión intrauterina previa y del 100% en una transfusión previa. La tasa de falsos positivos en ausencia de una transfusión previa fue del 15%, aumentó al 41% en una transfusión previa y al 27% en 2 previas. En 3 transfusiones previas disminuyó al 16%, aunque solo se trata de 3 casos.

En los 53 partos atendidos en nuestro centro, el hematocrito medio de la sangre del cordón umbilical fue del 51%, con un rango entre el 30 y el 77%. Entre los 50 casos en que no se realizó ninguna transfusión intrauterina, 35 tuvieron una correcta evolución posnatal, sin precisar ninguna medida terapéutica. En 10 casos fue necesaria fototerapia (con administración de gammaglobulina en 2), en 4 casos fue necesaria alguna exsanguinotransfusión y en 2 casos transfusión neonatal (tabla 5).

Tabla 4 Sensibilidad y especificidad de la VS-ACM ($\geq 1,5$ MoM para la edad gestacional) en la predicción de anemia fetal moderada y severa (hemoglobina $< 0,55$ MoM para la edad gestacional), en función del número de transfusiones intrauterinas previas

Número de transfusiones previas	Tasa de detección (sensibilidad)	Tasa de falsos positivos (1-especificidad)
0	89% (8/9)	15% (9/61)
1	100% (6/6)	41% (5/12)
2	50% (1/2)	27% (3/11)
3	33% (1/3)	16% (1/6)
Total	80 (16/20)	21% (18/90)

Tabla 5 Resultados perinatales en fetos no transfundidos (n = 50) y en los transfundidos (n = 21 en 20 gestaciones)

	No transfundidos Frecuencia (%)	Transfundidos Frecuencia (%)
Buen resultado sin intervención	35 (70%)	9 (45%)
Fototerapia	10 (20%)	3 (15%)
Exanguinotransfusión	4 (8%)	1 (7.5%)
Transfusión neonatal	1 (2%)	5 (25%)
Muerte intraútero	0	3 (15%)
Total	50 (100%)	21 (100%)

En relación con los resultados neonatales de los 20 fetos en que se realizó alguna transfusión intrauterina, ocurrieron 3 muertes intraútero en fetos hidrópicos, resultando una supervivencia del 86% (18/21). En los 3 casos la defunción ocurrió en el período postransfusional en fetos afectados de hidropesía severa referidos a nuestro centro por dicho motivo, como última opción para intentar mejorar su pronóstico. En uno de ellos la muerte fue postransfusión intraperitoneal a las 17,6 semanas; en el segundo, fue a las 33,5 semanas y en el último afectó uno de los 2 gemelos dicoriales hidrópicos a las 22,6 semanas. Adicionalmente, hubo una muerte neonatal por sepsis por estreptococo β -hemolítico en otro centro, en un feto transfundido sin complicaciones posteriores. En 9 casos no fue necesaria ninguna actuación terapéutica neonatal específica, en 5 casos fue necesaria la transfusión de concentrados de hematies, en 3 casos se precisó fototerapia y en un caso exanguinotransfusión (tabla 5).

Discusión

El análisis retrospectivo de nuestra serie reciente de isoimmunizaciones (2006-2010) muestra cómo la VS-ACM es un buen predictor de anemia fetal moderada y severa, y que su tasa de detección se mantiene a medida que aumenta el número de transfusiones intrauterinas previas, aunque la tasa de falsos positivos aumenta del 15% cuando no se ha realizado ninguna transfusión intrauterina al 31% cuando hay alguna transfusión previa. Si lo comparamos con la primera serie de isoimmunizaciones publicada, podemos concluir que

las técnicas diagnósticas no invasivas permiten disminuir el número de cordocentesis innecesarias.

La isoimmunización RHD, que fue la primera patología fetal que dispuso de una terapia invasiva efectiva in útero mediante la transfusión intraperitoneal fetal, ha sido también el paradigma de la substitución de técnicas invasivas por las no invasivas. En primer lugar, la amniocentesis que se realizaba para detectar la bilirrubina en líquido amniótico mediante análisis espectrofotométrico y la cordocentesis de entrada han sido sustituidos satisfactoriamente por el estudio de la VS-ACM. En comparación con nuestra primera serie publicada (1990-2003), se detectó el mismo número de anemias fetales (19-20) pero se disminuyó de 32 cordocentesis por sospecha de anemia fetal a 22, en ausencia de transfusión intrauterina previa, aumentando así el valor predictivo positivo del 63% al 91% (tabla 6). Nuestra tasa de falsos positivos en los casos de isoimmunización en ausencia de transfusión previa (en la gestación estudiada) fue del 15%. Esta tasa es similar a la descrita en el estudio inicial de Mari et al., que fue del 12%⁴ al 9,1% hallada por Deren y Onderoglu⁹ y a la del 14% reportado por Scheier et al.¹⁰.

En caso de transfusiones previas, se observa un aumento en la tasa de falsos positivos. En nuestra serie, tras una transfusión se observa un aumento en la tasa de falsos positivos hasta el 41%, similar a la tasa del 37% hallada en la serie de Scheier et al.¹⁰ y al 45% que muestra un metanálisis reciente¹³. Después de 2 transfusiones previas, la tasa de falsos positivos es más discordante, ya que en nuestra serie es del 27% y en la serie de Scheier es del 90%. De la serie de Molina et al. se desprende la existencia de uno o 2 falsos positivos en isoimmunizaciones sin transfusión previa. Con tasas muy bajas de falsos positivos, las tasas de detección fueron del 73, el 85 y el 72% después de ninguna, una o 2 transfusiones¹⁴.

Los resultados de nuestro estudio sugieren que la ACM-PSV no pierde sensibilidad si se utiliza para indicar una segunda transfusión, pero sí que pierde especificidad. Así, Detti et al. propusieron aumentar el cutoff a 1,7 a partir de la segunda transfusión, para disminuir el número de cordocentesis innecesarias⁸. En referencia a la tasa de detección, detectaron todos los casos de anemia severa con los cutoff de 1,5 MoM en pacientes sin ninguna transfusión y con el cutoff de 1,69 MoM en los casos con una transfusión previa.

Tabla 6 Comparación de casos estudiados en nuestro centro en 2 periodos separados de tiempo

	Primer período (1990-2003) ⁷	Segundo período (2006-2010)
N	32 cordocentesis	70 Doppler 22 cordocentesis
Tipo	82% anti-D 12% anti-c	56% anti-D 11% anti-Kell
Genotipado NI RHD	—	19
Anemia mod/severa	63%	29% (20/70)
Transfusiones/feto	2,2 (50/19)	3,5 (69/20)
Hidropesía	3	7
EG parto	31-37 (3 cesáreas urgentes)	29-39
Muertes	1 IVE	3

En relación con los resultados perinatales de la isoimmunización, en nuestra serie se halla una supervivencia perinatal del 86% (18/21), considerando tanto los fetos hidrópicos como los no hidrópicos. Las 3 pérdidas intrauterinas de nuestra serie ocurrieron todas ellas en el período postransfusional de una primera transfusión realizada en fetos referidos el día anterior por hidropesía severa. En un caso ocurrió después de una transfusión intraperitoneal a las 17,6 semanas y en otro en un gemelo dicorial de 22 semanas derivada por doble hidropesía severa. La muerte neonatal debido a una sepsis fulminante por estreptococo beta-hemolítico no lo hemos incluido como pérdida secundaria a la isoimmunización. En una de las series más importantes de transfusiones intrauterinas, Van Kamp et al.¹⁵ muestran una tasa de supervivencia del 92% en fetos sin hidropesía y del 78% para los hidrópicos. En la serie publicada recientemente por Molina et al.¹⁴ la tasa de supervivencia fue del 87%.

Una limitación de nuestro estudio es que un número importante de las isoimmunizaciones incluidas fueron controladas en otros centros y se nos remitieron únicamente para transfusión intrauterina, lo que dificulta un seguimiento homogéneo de nuestros protocolos y la obtención de datos perinatales. Por otro lado, aunque en este estudio se haya definido la anemia fetal con criterios muy estrictos (hemoglobina inferior a 0,55 MoMs), en la práctica clínica se transfundieron los casos en que la cordocentesis mostró un valor a un hematocrito inferior al 30%.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Liley AW. Liquor amnii analysis in management of pregnancy complicated by Rhesus immunization. *Am J Obstet Gynecol.* 1961;82:1359.
2. Rodeck CH, Holman CA, Karnicki J, Kemp JR, Whitmore DN, Austin MA. Direct intravascular fetal blood transfusion by fetoscopy in severe rhesus isoimmunisation. *Lancet.* 1981;1:625–7.
3. Nicolaides KH, Soothill PW, Rodeck CH, Clewell W. Rh disease: Intravascular fetal blood transfusion by cordocentesis. *Fetal Ther.* 1986;1:185–92.
4. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ, Pirhonen J, Jones DC, Ludomirsky A, et al. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5:400.
5. Lo Y-MD, Bowel PJ, Selinger M, Mackenzie IZ, Chamberlain P, Gillmer MD, et al. Prenatal determination of fetal RhD status by analysis of peripheral blood of Rhesus negative mothers [letter]. *Lancet.* 1993;341:1147.
6. Finning KM, Martin PG, Soothill PW, Avent ND. Prediction of fetal D status from maternal plasma. Introduction of a new noninvasive fetal RHD genotyping service. *Transfusion.* 2002;42:1079.
7. Borrell A, Pereira A, Fortuny A, Martinez JM, Puerto B, Borobio V, et al. Transfusión intravascular fetal en el tratamiento de la isoimmunización. *Prog Obstet Ginecol.* 2005;48:179–85.
8. Detti L, Oy U, Guney I, Ferguson JE, Bahado-Singh RO, Mari G. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:1048–50.
9. Deren O, Onderoglu L. The value of middle cerebral artery systolic velocity for initial and subsequent management in fetal anemia. *Eur J Obstet Gynecol.* 2002;101:26–30.
10. Scheier M, Hernandez-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.
11. Finning K, Martin P, Summers J, Daniels G. Fetal genotyping of the K (Kell) and Rh C, c and E blood groups on cell-free fetal DNA in maternal plasma. *Transfusion.* 2007;47:2126–33.
12. 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.
13. 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.
14. Molina FS, Terra R, Carrillo MP, Garrote A, Oyonarte S. Predicción de anemia fetal por isoimmunización tras transfusiones intrauterinas. Revisión de los casos tratados en nuestra ciudad. *Prog Obstet Ginecol.* 2010;53:335–40.
15. 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.