

A. Borrell<sup>a,b</sup>  
A. Pereira<sup>c</sup>  
A. Fortuny<sup>a,c</sup>  
J.M. Martínez<sup>a,b</sup>  
B. Puerto<sup>a</sup>  
V. Borobio<sup>a</sup>  
V. Cararach<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia.  
Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. Barcelona.

<sup>b</sup>IDIBAPS. Investigació en Medicina Fetal. Hospital Clínic.  
Universitat de Barcelona. Barcelona.

<sup>c</sup>Banc de Sang. Centre de Diagnòstic Biomèdic. Hospital Clínic.  
Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

#### Correspondencia:

Dr. A. Borrell.  
Unitat Diagnòstic Prenatal.  
Institut Clínic de Ginecologia,  
Obstetrícia i Neonatologia.  
Hospital Clínic-Seu Maternitat.  
Sabino de Arana, 1.  
08028 Barcelona. España.  
Correo electrónico: aborrell@medicina.ub.es

Fecha de recepción: 4/01/05

Aceptado para su publicación: 14/02/05

## Transfusión intravascular fetal en el tratamiento de la isoimmunización

179

### *Fetal intravascular transfusion in the treatment of alloimmunization*

#### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar los resultados de la transfusión fetal intravascular en el tratamiento de la isoimmunización, durante el período 1990-2003.

**Sujetos y métodos:** Se ofreció una cordocentesis para realizar un hemograma fetal a las gestantes isoimmunizadas con sospecha de anemia fetal significativa. Se practicó transfusión intrauterina cuando el valor del hematocrito fetal fue inferior a -2 desviaciones estándar para la edad gestacional. Las transfusiones se repitieron aproximadamente cada 3 semanas hasta la semana 34-35.

**Resultados:** Se practicó una cordocentesis en 32 gestaciones, en 11 (34%) de las cuales no se objetivó una anemia fetal significativa de acuerdo con los criterios establecidos. En 19 gestaciones se realizaron un total de 50 transfusiones entre las 21 y 35 semanas. No se observó ninguna pérdida fetal espontánea. A los 0-13 años de vida, todos los niños presentan una evolución correcta para su edad.

**Conclusión:** La transfusión intravascular fetal es una técnica efectiva en el tratamiento prenatal de la anemia fetal con resultados favorables a largo plazo.

#### PALABRAS CLAVE

Isoimmunización. Anemia fetal. Transfusión intrauterina. Transfusión intravascular fetal. Cordocentesis.

#### ABSTRACT

**Objective:** To assess perinatal outcome after fetal intravascular transfusion in the treatment of alloimmunization between 1990 and 2003.

**Subjects and methods:** Fetal blood sampling was offered to immunized pregnant women when significant fetal anemia was suspected. Intravascular fetal transfusion was performed when the fetal

**180** hematocrit was below -2 standard deviations for gestational age. Serial transfusions were scheduled every 3 weeks until approximately 34-35 weeks.

**Results:** Cordocentesis was performed in 32 singleton pregnancies. In 11 (34%) of these, no fetal anemia as defined by the established criteria was detected. Fifty intravascular fetal transfusions were performed in 19 pregnancies, from the 21st to the 35th week. No spontaneous fetal losses were observed. At 0-13 years of age, all the children showed normal development for their age.

**Conclusion:** Fetal intravascular transfusion is an effective procedure in the prenatal treatment of fetal anemia with favorable long-term outcome.

#### KEY WORDS

Alloimmunization. Fetal anemia. Intrauterine transfusion. Fetal intravascular transfusion. Cordocentesis.

#### INTRODUCCIÓN

La isoinmunización Rh, conocida también en nuestro medio como *eritroblastosis fetal* o como *enfermedad hemolítica perinatal*, es el resultado de la sensibilización materna frente a un antígeno de origen paterno presente en el feto y ausente en la madre. Ello origina una destrucción fetal de los hematíes que presentan complejos antígeno-anticuerpo en el sistema reticuloendotelial fetal, conduciendo a la anemia fetal. La anemia estimula la eritropoyesis extramedular fetal, predominantemente de origen hepático, con aparición de una cantidad creciente de eritroblastos en la circulación fetal. Cuando la anemia fetal es grave, aparece hidropesía fetal con predominio de ascitis, derrame pericárdico y edema subcutáneo, como consecuencia de las disfunciones cardíaca y hepática crecientes producidas por la propia anemia, hipoproteínea y eritropoyesis extramedular. La historia natural en la evolución espontánea de la enfermedad ha mostrado que en la mitad de los casos existe una anemia leve o moderada de escasas consecuencias,

en una cuarta parte se produce una hidropesía inmunitaria con muerte fetal *in utero* y en el resto se instaura un kernicterus neonatal debido a la hiperbilirrubinemia posthemólisis con impregnación de núcleos cerebrales por bilirrubina no conjugada. La hiperbilirrubinemia no supone ningún problema para el feto debido a su aclaramiento placentario, por lo que la exanguinotransfusión prenatal es innecesaria.

La introducción de la valoración espectrofotométrica de bilirrubina en líquido amniótico como índice de hemólisis (Liley, 1961)<sup>1</sup> permitió la identificación de la anemia fetal *in utero* y su eventual corrección llevada a cabo inicialmente por Liley<sup>2</sup> mediante transfusión fetal intraperitoneal controlada por radioscopia previa amniografía y visualización de la cavidad peritoneal por el contraste deglutido y presente en el intestino fetal. En 1981, Rodeck et al<sup>3</sup> describieron la punción del cordón umbilical mediante fetoscopia. Posteriormente, la introducción de la técnica actual de la cordocentesis ecoguiada simplificó de manera importante la técnica de transfusión fetal *in utero*<sup>4</sup>. Presentamos a continuación nuestra experiencia en el tratamiento prenatal de la isoinmunización mediante transfusión intravascular fetal durante el período 1990-2003.

#### SUJETOS Y MÉTODOS

Durante el período 1990-2003 se ofreció la práctica de cordocentesis para determinación del hemograma fetal a todas las gestantes que cumplían los criterios de isoinmunización moderada o grave establecidos en nuestro protocolo asistencial:

- Antecedentes de isoinmunización en una gestación previa, programándose la muestra de sangre fetal 10 semanas antes de la edad gestacional en que ocurrió la muerte fetal, de la realización de una transfusión intrauterina o del nacimiento de un feto afectado.

- Test de Coombs indirecto positivo con una titulación > 1/16 en las semanas 22-24 o > 1/64 en las semanas 25-26.

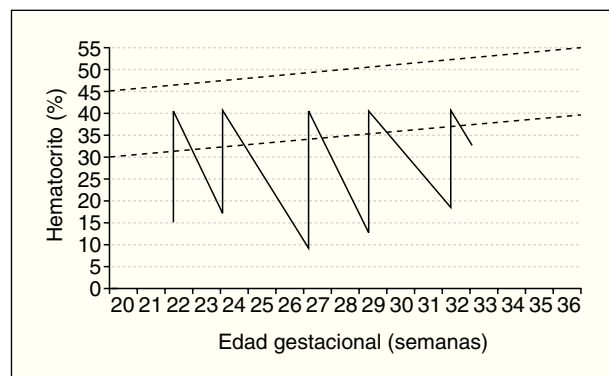
- Detección ecográfica de hidropesía fetal.

- Espectrofotometría de líquido amniótico con valores correspondientes a zonas II-III de la curva de Liley (a partir de la semana 27)<sup>4</sup>.

En todos los casos de sospecha de isoimmunización anti-D se realizó el estudio antigénico paterno para determinación de la probabilidad de homocigosidad. En la mayor parte del período de estudio no se disponía de posibilidad para la determinación del genotipo fetal en líquido amniótico. Tampoco se consideró la indicación de cordocentesis basada en los estudios Doppler de la arteria cerebral media<sup>5</sup>, técnica de más reciente introducción en la práctica clínica.

La cordocentesis se realizó según técnica convencional, previamente se procedió a la localización ecográfica de la zona de inserción placentaria del cordón umbilical, o alternativamente del trayecto intrahepático de la vena umbilical. Una vez realizada la asepsia de la pared abdominal, se practicó la punción ecoguiada con aguja de 20 G. Siempre que fue posible se evitó la punción transplacentaria, con la finalidad de minimizar el riesgo de incrementar la severidad de la isoimmunización por hemorragia fetomaterna y se eligió la vena umbilical a fin de evitar el vasospasmo arterial reactivo. Se comprobó inmediatamente el origen fetal de la sangre, mediante el volumen corpuscular medio y la fórmula leucocitaria, en el primer mililitro de sangre obtenida. Posteriormente se realizó el test de Kleinhauer-Betcke o determinación de la hemoglobina fetal. La gravedad de la anemia fetal se estimó por el hematocrito, la hemoglobina, el recuento leucocitario y plaquetario, así como de reticulocitos y eritroblastos. En la muestra remitida al banco de sangre se determinó posteriormente el grupo sanguíneo (ABO y Rh [D]), el fenotipo eritrocitario para los antígenos involucrados en la isoimmunización y el test de Coombs directo. Cuando éste era positivo, se procedió a la identificación del anticuerpo en el eluido de los hematíes fetales.

En todos los casos se contaba con sangre preparada en el momento de la cordocentesis para realizar, en su caso, una eventual transfusión, y evitar la necesidad de un segundo procedimiento al día siguiente con esta finalidad. La sangre preparada para transfundir era del grupo O Rh (D) negativo compatible con cualquier anticuerpo presente en el suero de la madre, y preparada a un hematocrito conocido entre 65 y 85%, con un período de conservación inferior a 7 días, irradiada y desleucocitada para prevenir la transmisión de citomegalovirus. Se consideró indicación de transfusión intravascular fetal cuando



**Figura 1.** Transfusograma que muestra la evolución del hematocrito después de 5 transfusiones intrauterinas a las 22, 24, 27, 29 y 32 semanas y hematocrito posnatal a las 33 semanas en un caso de isoimmunización anti-c (caso 17).

el hematocrito era inferior a  $-2$  desviaciones estándar (correspondiendo a un valor que aumenta progresivamente del 30% a las 20 semanas hasta el 40% a las 36 semanas) (fig. 1), con el objetivo de elevarlo hasta un valor mínimo del 40%. La transfusión se realizó mediante venoclitosis con llave de 3 pasos conectada a una jeringa de 10 ml, que infundía la sangre desde la vía conectada a la unidad de sangre hasta la aguja de punción. Durante todo el procedimiento se observó el paso de las 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 cuantificó partiendo de la estimación de la volemia fetal correspondiente a la edad gestacional, multiplicada por un factor definido por el hematocrito fetal observado y el de la unidad de sangre a transfundir. Una vez finalizada la transfusión, se confirmó el hematocrito postransfusional mediante el hemograma en una nueva muestra de sangre fetal<sup>6</sup>. En los casos de anemia fetal muy severa se optó por elevar el hematocrito a las cifras establecidas en 2 tiempos, mediante transfusiones separadas por un período de una semana, para evitar un aumento excesivamente brusco de la volemia fetal.

Se calculó la caída diaria media del hematocrito entre las 2 primeras transfusiones (habitualmente alrededor del 1%) para establecer la necesidad y programación de eventuales transfusiones subsiguientes. Para comprobar el grado de supresión de la eritropoyesis fetal se utilizó el test de Kleinhauer y

**182** la concentración de reticulocitos en sangre fetal previa a la transfusión. Como norma general, las transfusiones se programaron con intervalos de entre 2 y 3 semanas, con una tendencia a incrementar estos intervalos a lo largo del período de estudio, hasta alcanzar las semanas 34-35 de gestación. Se estableció control ecográfico semanal desde la primera sospecha de isoimmunización, y ante cualquier signo de hidropesía fetal se indicó transfusión. Se intentó mantener el curso de la gestación hasta las 36 semanas, o hasta conseguir la madurez fetal, para decidir la finalización de la gestación, en coordinación con el Servicio de Neonatología. En los casos de referencia externa, cuyo parto no fue atendido en nuestro centro, se obtuvo el seguimiento de los datos referentes al parto y a la evolución posnatal mediante consulta telefónica con la paciente y el pediatra. Durante el año 2004 se contactó con todas las familias para la obtención de los datos sobre el ulterior curso posnatal y pediátrico de los casos transfundidos *in utero*.

## RESULTADOS

La cordocentesis o punción intrahepática por sospecha de anemia fetal se realizó en 32 gestaciones únicas, a una edad gestacional media de 27 semanas (rango, 18-36) y en 11 (34%) de ellas no se indicó transfusión por observarse un hematocrito fetal superior a  $-2$  desviaciones estándar. En 2 gestaciones no se practicó transfusión, a pesar de su indicación según los criterios establecidos, en el primer caso al inicio de la serie por dificultades técnicas en una gestación de 31 semanas y en el segundo a causa del rechazo por parte de la gestante que optó por una interrupción voluntaria en otro centro a las 19 semanas de gestación. Así pues, se trataron un total de 19 gestaciones con evidencia de anemia fetal moderada o severa. Los valores del test de Coombs en la serie tratada estaban comprendidos entre 1:16 y 1:2.000 (tabla 1). En 3 casos, la indicación de cordocentesis fue la presencia de una hidropesía fetal o una ascitis aislada. Se practicaron un total de 50 transfusiones intravasculares fetales, entre las 21 y 35 semanas, con una media de 28 semanas. En 7 transfusiones se optó por acceder al torrente circulatorio fetal mediante punción del trayecto intrahepático de la vena umbilical, en 5 en asa libre de cordón, en 2

en la inserción fetal del cordón umbilical y en las 36 restantes en su inserción placentaria. Se precisó una única transfusión en 4 de las gestaciones y en 15 casos fue necesaria más de una transfusión (2 en 6 casos, 3 en 3 casos, 4 en 5 casos, y sólo en un caso se precisaron 5 transfusiones). El valor medio del hematocrito pretransfusional fue del 21% (rango, 7-37%), y el hematocrito postransfusional medio fue del 40% (rango, 19-51%). El intervalo medio entre las transfusiones seriadas fue de 3,2 semanas, con un descenso medio del hematocrito entre transfusiones de 14 puntos, resultando en una caída media diaria del 0,6%.

En 3 (18%) de las 19 gestaciones tratadas, el antígeno involucrado en la isoimmunización no pertenecía al tipo D (tabla 1) ya que se trataba de 2 casos de isoimmunización anti-c y una isoimmunización anti-Kell. En otras 3 gestaciones los anticuerpos involucrados eran anti-D junto con otros anticuerpos irregulares de los sistemas Rhesus, Duffy y Kidd.

En la serie presentada no se observó ninguna pérdida fetal espontánea. Se realizó una interrupción voluntaria de la gestación, fuera de nuestro centro, basada en una ventriculomegalia detectada a las 27 semanas en un feto anémico que había sido tratado con 2 transfusiones. La edad gestacional media en el momento del parto para las 18 gestaciones que continuaron su curso fue de 34 semanas (rango, 31-37). El parto se realizó por vía vaginal en 5 casos y la gestación se finalizó mediante cesárea electiva en 8. En 5 casos se realizó una cesárea urgente, en 3 de los cuales se observó por bradicardia persistente observada en el curso del procedimiento y en los 2 restantes 2 y 3 semanas después del último procedimiento por sospecha de pérdida del bienestar fetal. El hematocrito posnatal medio de los 18 recién nacidos transfundidos *in utero* fue del 33% (rango, 21-50%), 7 de ellos requirieron transfusiones y en 9 fue necesaria una única exanguinotransfusión. Se obtuvieron los datos del seguimiento posnatal de todos los neonatos, tanto de los partos asistidos en nuestro hospital como en otros centros, y el resultado perinatal fue favorable para las 18 gestaciones. Mediante las informaciones pediátrica y familiar obtenidas durante el año 2004, se confirmó que la evolución de los 18 niños con edades comprendidas entre 1 y 13 años ha sido completamente satisfactoria.

**Tabla 1** Descripción de las 19 gestaciones tratadas y de las 50 transfusiones intrauterinas practicadas

Número	Tipo	Antecedentes	Test de Coombs	Edad gestacional	Hematocrito pre	Hematocrito post	Edad gestacional al parto	Hematocrito posnatal
1	D	No	1:16	27	21	42	34	
				31	28	42		
2	D	No	1:128	35	22	31	35	31
3	D	Ex	1:1.024	24	12	42	34	32
				26	28	50		
				29	28	45		
				32	29	37		
4	D+c	Ex	1:1.000	21	9	30(?)	32	32
				23	14	32(?)		
				25	17	35(?)		
				28	28	42		
5	D	Ex	1:516	24	20	39	37	50
				28	15	50		
				30	37	51		
				35	33	40(?)		
6	c	Ex	—	25	25	38	37	24
				29	30	42		
				34	32	40(?)		
7	D	7 Ab	1:512	26	16	51	32	30
				29	15	40(?)		
8	D	Ex	1:64	30	28	42	36	36
				34	25	42		
9	D+Kidd	No	1:64	29	18	40(?)	31	
10	D+C+Jk <sup>a</sup> +Fy <sup>a</sup>	TIU	1:1024	22	19	35(?)	33	45
				25	17	38		
				28	16	45		
				31	35	50(?)		
11	D	No	1:64	28	18	40(?)	35 s	
				31	30	49		
				35	27	47		
12	D	No		30	15	42	2 IVT Dex	32
13	D	No	1:128	33	21	42	37	33
14	D	Ex	1:32	30	24	39	34	
				34	25	40(?)		
15	D	No	1:128	21	28	40	IVE	—
				26	7	41		
16	D	No	1:32	28	15	40	34	34
				31	21	45		
17	c	Ex	1:1.000	22	15	40	33	33
				24	17	40		
				27	9	40		
				29	12	40		
				32	19	41		
18	Kell	MIU	1:2.000	24	7	29	34	31
				25	25	40		
				28	29	40(?)		
				32	9	19(?)		
19	D	MIU		23	32	40	35	21
				28	26	40		
				32	23	39		

Ex: exanguinotransfusión; TIU: transfusión intrauterina; MIU: muerte intrauterina; Ab: abortos

## 184 DISCUSIÓN

La transfusión fetal intravascular *in utero* mediante acceso percutáneo con control ecográfico se ha mostrado como una técnica efectiva para la corrección de la anemia fetal y prevención de sus secuelas. Se trata sin duda de un procedimiento invasivo, aunque por el reducido diámetro de la aguja utilizada (20 G, 0,8 mm) y la brevedad del procedimiento (10-15 min) se puede considerar como mínimamente invasivo, observándose en la práctica, y con la experiencia adecuada, escasos efectos indeseables, que en nuestra serie se han limitado a 3 cesáreas urgentes posprocedimiento, con buenos resultados perinatales. Los resultados del estudio presentado son congruentes con los publicados en una revisión que incluía 411 fetos transfundidos, con una supervivencia global del 84%, el 74% en fetos hidrópicos y del 94% en los no hidrópicos<sup>7</sup>. Estos resultados son similares a los recogidos en una revisión más amplia, de 770 gestaciones tratadas con transfusiones intrauterinas, que muestra una supervivencia global del 86%, que en fetos no hidrópicos supera el 90%, mientras que en los casos con hidropesía es inferior al 85%<sup>8</sup>. En nuestra serie, se trataron sólo 3 casos con hidropesía inmunitaria, observándose en todos ellos una reversión postransfusional de la hidropesía y una evolución satisfactoria.

Recientemente, se han publicado los resultados perinatales de una serie muy amplia que incluye 210 fetos anémicos a causa de isoinmunización, tratados mediante transfusión intrauterina (con un total de 593 transfusiones) en un centro al cual se refieren todos los casos de isoinmunización de los Países Bajos<sup>9</sup>. La supervivencia perinatal global fue del 86%, y fue significativamente distinta para los fetos hidrópicos (78%) y no hidrópicos (92%). La supervivencia de los fetos hidrópicos fue particularmente baja cuando la transfusión intrauterina se realizaba antes de las 21 semanas (55%), o entre las 28 y 32 semanas (59%). En estos casos tardíos con resultados desfavorables no se observó reversión de la hidropesía después de corregir la anemia, posiblemente atribuible a un daño endotelial irreversible. La pérdida fetal global se cuantificó en un 4,8% de los fetos tratados y del 1,7% de procedimientos realizados<sup>9</sup>.

En el análisis retrospectivo de nuestra serie, se constata que el 34% (11/32) de las cordocentesis realizadas podrían considerarse como innecesarias,

ya que se trataba de gestaciones que, cumpliendo criterios de sospecha de anemia significativa, ésta no se confirmó en el hemograma fetal. En 3 de estas gestaciones los fetos resultaron ser Rh (D) negativos de padres heterocigotos, razón por la cual el estudio molecular del líquido amniótico o del suero materno hubiera descartado la posibilidad de una isoinmunización actual, a pesar del hallazgo de un test de Coombs indirecto positivo como consecuencia de una reacción anamnésica. En tal situación, es probable que el estudio Doppler de la arteria cerebral media podría haber seleccionado con mayor precisión los casos para la indicación de cordocentesis. En la actualidad, esta valoración hemodinámica se está mostrando como el método no invasivo más eficaz en la detección de la anemia fetal. En la serie retrospectiva inicial de un grupo colaborativo publicada por Mari<sup>5</sup>, la aplicación del estudio Doppler en fetos con sospecha de anemia significativa (entendida como moderada o severa) permitía detectar todos los fetos afectados de anemia, seleccionando para cordocentesis sólo el 12% de fetos sin anemia significativa. Sin embargo, en la citada serie, sólo un 21% de los fetos con criterios de anemia fetal similares a los descritos en el presente estudio para la práctica de una cordocentesis presentaron una anemia moderada o severa, en contraste con los resultados de nuestra serie en la que esta cifra alcanzó el 66%. El estudio Doppler de la arteria cerebral media, aunque no es objeto de análisis en la presente publicación, se está realizando en nuestro centro desde el año 1997<sup>10</sup>. Dado que actualmente se dispone de este método no invasivo para la detección de la anemia fetal, parece todavía menos razonable aplicar el criterio de esperar la aparición de la hidropesía fetal mediante control ecográfico seriado, lo que supondría que el feto ya habría entrado en una fase de fallo cardíaco y hepático.

La proporción de casos de isoinmunización no atribuibles al antígeno Rh (D) en nuestra serie fue del 18%, similar a la de otras series publicadas<sup>9</sup>. La reducción progresiva en la frecuencia de isoinmunización anti-D observada en los países donde se difundió la profilaxis con inmunoglobulina anti-D desde los años sesenta<sup>11</sup> se ve actualmente modificada por la irrupción de la inmigración procedente de países que no tienen implementada dicha profilaxis. Es especialmente relevante la baja supervivencia (58%) de los fetos afectados de isoinmunización an-

ti-Kell publicada recientemente por el grupo de Leiden, en comparación con la isoimmunización anti-D (89%) o anti-c (100%), diferencias que son todavía más acusadas en ausencia de hidropesía<sup>9</sup>. Debido al aumento relativo de isoimmunizaciones distintas de la anti-D, parece recomendable la práctica sistemática del test de Coombs en el primer trimestre, independientemente del Rh (D) materno, tal como establece en la actualidad el protocolo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (2002)<sup>12</sup>.

Aunque en nuestra serie fue necesaria una exanguinotransfusión única posnatal en 9 casos, más problemático resultó el manejo de la anemia aplásica neonatal como consecuencia de la supresión de la eritropoyesis producida por las transfusiones intrauterinas sucesivas. En estos casos fue útil la administración neonatal de eritropoyetina y como medida pre-

ventiva las transfusiones intravasculares sucesivas se fueron espaciando progresivamente de 2-3 semanas a 3-4 semanas, a lo largo del período de estudio. Las series publicadas de la evolución pediátrica a largo plazo (2-6 años de vida) de fetos tratados mediante transfusión intravascular, que globalmente incluyen más de 240 niños, muestran una evolución favorable superponible a la de la población general<sup>13-15</sup>.

La serie presentada resume nuestra experiencia en el tratamiento de la isoimmunización mediante transfusión intravascular fetal, mostrando resultados perinatales muy favorables. La introducción en nuestro protocolo asistencial del estudio Doppler de la arteria cerebral media permitirá, sin duda, una mayor precisión en seleccionar la necesidad de cordocentesis, minimizando con ello los riesgos inherentes a cualquier procedimiento invasivo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Liley AW. Liquor amni analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization. *Am J Obstet Gynecol.* 1961;82:1359-70.
2. Liley AW. Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. *Br Med J.* 1963;2:1107-9.
3. 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.
4. Nicolaides KH, Soothill PW, Rodeck CH, Clewell W. Rh disease: Intravascular fetal blood transfusion by cordocentesis. *Fetal Ther.* 1986;1:185-92.
5. Mari G, for the Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. Noninvasive diagnosis by doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med.* 2000;342:9-14.
6. Rodeck CH, Deans A. Red cell alloimmunisation. En: Rodeck CH, Whittle MJ, editors. *Fetal medicine. Basic science and clinical practice.* London: Churchill Livingstone; 1999. p. 785-804.
7. Schumacher B, Moise KJ. Fetal transfusion for red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1996;88:818-24.
8. Nicolaides KH, Sebire NJ. Management of red cell isoimmunized pregnancies. En: Kurjak A, editor. *Textbook of perinatal medicine.* Carnforth, UK: Parthenon; 1998. p. 1073-80.
9. Van Kamp IL, Klumper FJCM, Meerman RH, Oepkes D, Scherjon SA, Kanhai HHH. Treatment of fetal anemia due to red-cell alloimmunization with intrauterine transfusions in the Netherlands 1988-1999. *Acta Obstet Scand.* 2004;83:731-7.
10. Pérez MM, Borrell A, Fernández P, Carmona F, Azulay M, Cararach V. Evaluación no invasiva de la anemia fetal: Resultados preliminares. XXVI Congreso Español de Ginecología y Obstetricia. Valencia, 15 de junio de 2001. *Progr Obstet Ginecol.* 2001;44 Supl 2:70.
11. McKenzie IZ, Bowell P, Gregory H, Pratt G, Guest C, Entwistle CC. Routine antenatal rhesus D immunoglobulin prophylaxis. The results of a prospective 10 years study. *Br J Obstet Gynecol.* 199;106:492-7.
12. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Protocolo asistencial n.º 20: isoimmunización Rh. *Progr Obstet Ginecol.* 2002;45:222-7.
13. Doyle LW, Kelly EA, Rickards AL, Ford GW, Callanan C. Sensorineural outcome at 2 years for survivors of erythroblastosis treated with fetal intravascular transfusions. *Obstet Gynecol.* 1993;81:931-5.
14. Hudon L, Moise KJ, Hegemier SE, Hill RM, Moise AA, O'Brien Smith E, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for the treatment of fetal hemolytic disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:858-63.
15. Grab D, Paulus WE, Bommer A, Buck G, Teride R. Treatment of fetal erythroblastosis by intravascular transfusions: Outcome at 6 years. *Obstet Gynecol.* 1999;93:165-8.