

**"RECOMENDACIÓN PARA LA
1- PREVENCIÓN, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA
ENFERMEDAD HEMOLITICA
FETO NEONATAL EN LA GESTACION"**

2- INMUNOPROFILAXIS ANTI D"

Facultad de Medicina

Clínica Ginecotocológica A Clínica Ginecotocológica C

Prof. Dr. J. E. Pons Prof. Dr. J. Alonso

Prof. Agdo. W.Lauría Dr. P.Putti

Clínica Ginecotocológica B

Prof. Dr. R. Medina

Prof. Agda. E. Conselo

Cátedra y Departamento de Medicina Transfusional

Prof. Dr. A. Arago

Prof. Agdo. Dr. I. Rodriguez

Escuela Universitaria de Tecnología Médica

Carrera de Técnicos en Hemoterapia

Prof. Adj. Dr. N. Bentancor

MSP - Servicio Nacional de Sangre

Dr. A. Miller

Dra. A. Pereira

T.T. M. Gularte

Área de la Salud del BPS – Servicio de Hemoterapia

Dr. J. Decaro

MSP - Departamento Obstétrico

Centro Hospitalario Pereira Rossell

Obstetra Rosario Ceriani

Coordinadoras:

Dra. E. Citrin

Dra. A. Tiscornia

INDICE

I- Introducción *

II- Diagnóstico de aloinmunización materna *

III- Diagnóstico de probabilidad de EHFN *

IV- Monitoreo inmunohematológico de la gestante. *

- Métodos no invasivos *

Ecografía *

Doppler *

Cardiotocograma Basal *

Metodos invasivos *

Amniocentesis *

Cordocentesis *

VI- inmunoprofilaxis anti d en la gestante y/o puerpera Rh (D) NEGATIVO *

VII- Inmunoprofilaxis antenatal en pacientes Rh (D) negativO sin anticuerpos anti d *

- (1) Esquema sugerido de administración de gamma globulina anti D en el primer trimestre *
- (2) Esquema sugerido de administración de gamma globulina anti D en el embarazo no complicado *
- (3) Esquema sugerido de administración de gamma globulina anti D en las complicaciones del embarazo o luego de maniobras invasivas *

VIII- Inmunoprofilaxis posparto *

- (4) Esquema sugerido de administración de gamma globulina anti D en el puerperio cuando el recién nacido es Rh (D) positivo y la madre no tiene anticuerpos anti D *

ix- BIBLIOGRAFIA CONSULTADA *

I- Introducción

La Enfermedad Hemolítica Feto-neonatal (EHFN) continúa siendo un problema de salud en nuestra población y es por tanto una necesidad y obligación abordar este tema con el fin de disminuir su incidencia y optimizar su diagnóstico y tratamiento.

Las conclusiones del Taller Nacional para el Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad Hemolítica Perinatal por conflicto Rh (D) realizado en 1982 fueron adoptadas como Normas Nacionales por el Ministerio de Salud Pública. En octubre de 2004 se realizó un Taller Multidisciplinario para la revisión de dichas normas estableciéndose la formación de un comité de expertos que ha redactado la siguiente recomendación para la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Hemolítica Feto-Neonatal producida por aloinmunización materna.

Dicho documento fue elaborado como recomendación, con el objetivo de uniformizar criterios, en forma flexible, de manera tal que puedan adaptarse a la mayoría de los centros de asistencia a embarazadas, tendiendo a disminuir la incidencia y la morbimortalidad de la EHFN.

II- Diagnóstico de aloinmunización materna

El diagnóstico de aloinmunización por antígenos eritrocitarios es clínico y paraclínico y debe evaluarse desde el primer control obstétrico.

La **historia clínica** debe investigar antecedentes de exposición a eritrocitos alogénicos por diferentes vías:

Antecedentes obstétricos

- Cuántas gestas y si son del mismo progenitor
- Tolerancia de cada embarazo (especificar motivos)
- Maniobras invasivas
- En caso de ser Rh negativo, si recibió inmunoprofilaxis antenatal y en puerperio
- Finalización de embarazos (término o pretérmino)
- Evolución de los recién nacidos: peso al nacer, ictericia, necesidad de fototerapia, transfusiones neonatales o exsanguinotransfusión.
- Abortos

Transfusiones

- De hemocomponentes

Transplantes o injertos

- De órganos o tejidos

Drogadicción endovenosa

- Compartiendo jeringas

En el embarazo actual

- Determinar los eventos inmunizantes como genitorragia, maniobras invasivas o traumatismos.
- Explorar si ha recibido inmunoprofilaxis antenatal

La evaluación **paraclínica inmunohematológica**, de toda paciente embarazada en el primer control de embarazo debe incluir, independientemente de estudios realizados en embarazos previos:

1. Grupo sanguíneo en sistema ABO y Rh (D) según técnicas de aglutinación habituales (lámina, tubo, microplaca, inmunoprecipitación en gel (gel) y realizadas por técnicos en hemoterapia de acuerdo al decreto 385/00. Cada paciente debe tener al menos 2 estudios concordantes en grupo ABO y Rh (D).
2. Investigación de anticuerpos irregulares. Este estudio debe ser realizado por personal técnico en hemoterapia, de acuerdo a protocolos estandarizados. Puede realizarse en tubo (menor sensibilidad), o en gel de acuerdo al manual de procedimiento operativo de cada servicio. Se recomienda utilizar eritrocitos fenotipados que representan los antígenos más frecuentes de la población. La alternativa de utilizar un pool de eritrocitos del grupo 0 (en sistema ABO) no asegura una completa representatividad de los antígenos eritrocitarios, pudiendo dar falsos negativos.

En caso de detectar anticuerpos irregulares positivos, se debe proseguir con la Identificación de él o los mismos enfrentando el suero materno a un panel celular tipificado que permita definir la especificidad del/los anticuerpos presentes. Se recomienda el envío de la muestra al laboratorio de referencia, Laboratorio de Inmunohematología del Servicio Nacional de Sangre. Teniendo en cuenta la especificidad identificada y la historia clínica referida, el médico hemoterapeuta deberá hacer diagnóstico de aloinmunización.

En caso de que la embarazada sea Du deberá informarse como Rh positivo y si es D^{VI} debe considerarse como Rh negativo para su control y seguimiento durante la gestación

En el caso de que el autocontrol y/o el test de Coombs directo sean positivos habrá que valorar posibilidad de patologías autoinmunes o anticuerpos antifosfolípidicos antes de definir aloinmunización materna.

III- Diagnóstico de probabilidad de EHFN

El diagnóstico de probabilidad de EHFN depende de:

- **Especificidad del aloanticuerpo** detectado ya que la posibilidad de desarrollar enfermedad hemolítica feto neonatal no es la misma para todos los sistemas eritrocitarios y dentro de ellos para los diferentes antígenos. Esta probabilidad debe ser informado por médico hemoterapeuta.
- **La expresión del antígeno eritrocitario en el feto.**

Grupo Sanguíneo Fetal

Se recomienda determinar el antígeno D fetal en los casos de aloinmunización anti D. Puede efectuarse con muestra de líquido amniótico a partir de semana 16 de amenorrea (5 ml). En caso que se realice punción de vellosidad corial motivado por investigación de otras patologías, esta muestra también es válida para diagnóstico de Rh fetal.

En ambos casos se utilizan técnicas de biología molecular (PCR). Hasta la fecha en nuestro país se realiza sólo la determinación del Rh (D) y el resultado puede ofrecerse a las 48 horas. Esto limita la indicación de este estudio sólo a las pacientes aloinmunizadas por anti D.

IV- Monitoreo inmunohematológico de la gestante.

En el caso de **gestantes con Anticuerpos irregulares negativos** en el primer control si es:

- **Rh positivo**

-no debe repetir investigación de Anticuerpos irregulares, en esta gestación.

- **Rh negativo**

La frecuencia de repetición de la investigación de Anticuerpos irregulares dependerá de las técnicas disponibles

-Si se realiza técnica en tubo, debe repetir la investigación de Anticuerpos irregulares y grupo sanguíneo Rh a las 20, 24, 28, 32 semanas de amenorrea, siempre que mantenga resultados negativos y/o hasta recibir inmunoprofilaxis antenatal según pauta. Luego de recibir inmunoprofilaxis antenatal no debe repetirse el estudio hasta 8 semanas después de realizada.

Si se realiza técnica el gel o microplaca debe repetirse sólo una vez la investigación de Anticuerpos irregulares y grupo sanguíneo Rh entre las 25 a 28 semanas

En el caso de **gestantes con Anticuerpos irregulares positivos (aloinmunizada) con diagnóstico de probabilidad de EHFN** debe evaluarse la afectación fetal con estudios no invasivos e invasivos.

Desde el punto de vista inmunohematológico, si no existen eventos inmunizantes en el embarazo actual, no se requieren nuevos estudios de identificación de anticuerpos.

Respecto a la utilidad de la titulación de anticuerpos, existe consenso en que no tienen correlación directa con la afectación fetal. Sin embargo, se discute su utilidad para recomendar maniobras invasivas.

Algunos opinan que siempre debe realizarse la titulación de los anticuerpos siendo de utilidad para definir la edad gestacional de la primer amniocentesis. En este caso se sugiere realizar la técnica en tubo comparando en paralelo la muestra fresca con una muestra anterior de la misma paciente, conservada a menos 20°C. Otros en cambio, opinan que la indicación de la amniocentesis no depende de la titulación de anticuerpos.

ALGORITMO DIAGNOSTICO DE EHFN EN EL EMBARAZO



V- Flujograma de DIAGNOSTICO DE AFECTACION FETAL Y DE Tratamiento de la Enfermedad Hemolítica PREnatal por Aloinmunización materna.

Métodos no invasivos

Ecografía

Las ecografías se realizarán en forma seriada, la primera al inicio de la gestación y luego de acuerdo al criterio médico. Los signos más precoces de afectación fetal aparecen en general entre las 18 y 20 semanas de embarazo, aunque pueden observarse a edades gestacionales más tempranas.

Doppler

Los beneficios del seguimiento de EHFN con técnica Doppler están siendo evaluados a nivel nacional.

Cardiotocograma Basal

El CTB se utiliza como método de evaluación complementario de la salud fetal, a partir de las 32 semanas de embarazo, aunque se recomienda realizar registros más tempranamente a los efectos de documentar la vitalidad fetal.

Metodos invasivos

Amniocentesis

Frente a una paciente que presenta diagnóstico de probabilidad de EHFN, es aconsejable la realización de una amniocentesis con fines diagnósticos de afectación fetal.

La decisión de la oportunidad de la primer amniocentesis se realiza de forma individual, es decir, de acuerdo a cada paciente y al flujograma de conducta. Es de destacar que con informe de aloinmunización materna con probabilidad de EHFN, la primer amniocentesis puede ser realizada, ya a partir de las 16 semanas de gestación; así como cuando existe el antecedente de un hijo anterior hidrópico, un óbito fetal anterior, o signos ecográficos de hidropesía actual.

La obtención de LA por esta técnica, brinda información útil para realizar diferentes diagnósticos de utilidad en el tratamiento de la EHFN: el grupo Rh (D) fetal, y sobre todo permite evaluar la gravedad de la afectación fetal por aloinmunización (delta DO a 450 nm). A partir de la 28 semanas y de acuerdo al grado de afectación fetal se puede solicitar la determinación del índice lecitina/esfingomielinina y la presencia de fosfatidilglicerol con el fin de predecir la madurez pulmonar fetal.

El análisis espectrofotométrico del líquido amniótico (DO 450 nm) para la determinación de los niveles de bilirrubina en el manejo de las pacientes aloinmunizadas y la cordocentesis son los métodos que con exactitud valoran la severidad de la anemia por hemólisis fetal, y así determinan en que momento se debe practicar transfusión intrauterina o administración de inmunoglobulina y cuando se debe provocar el parto.

Para la interpretación de los resultados de DO 450 nm se utilizan las gráficas de Queenan de acuerdo a la edad gestacional (ver gráfica adjunta en el Apéndice 1).

De acuerdo al resultado en el Gráfico de Queenan la conducta será:

- a. Zonas bajas (no afectado o indeterminado) repetir en 15 días
- b. Pendiente horizontal o descendente repetir en 1 mes con controles mediante técnicas no invasivas.
- c. Pendiente ascendente o si en la 1° amniocentesis la determinación cae en zona Rh positivo (afectado) o riesgo de muerte debemos pasar a la realización de la cordocentesis.

Cordocentesis

Es un procedimiento invasivo fetal, teniendo morbilidad materno-fetal. Previo a este procedimiento, brindar una completa información sobre esta técnica a los padres, así como sus riesgos y beneficios, que conductas serán adoptadas luego de ésta y como un requisito esencial, su consentimiento escrito.

Permite obtención de sangre fetal para diversos diagnósticos: grupo sanguíneo fetal y Coombs directo, confirmando el diagnóstico de EFH intrauterina, determinación de hemoglobina y hematocrito para valorar la gravedad del proceso hemolítico posibilitando, en el mismo acto, si es necesario la realización de terapéutica fetal.

Los parámetros diagnósticos más prácticos para el manejo de esta patología fueron fundamentalmente los relacionados al hematocrito. Por lo cual fueron considerados esencialmente 3 parámetros, los mismos son:

- Valor de hematocrito en la primera cordocentesis

- Cociente hematocrito/edad gestacional
- Cálculo de la caída semanal del hematocrito

Otros parámetros que podemos evaluar con la cordocentesis son el recuento de reticulocitos, las características de los glóbulos rojos, la bilirrubina en sangre fetal y los gases en sangre.

Según resultado de hematocrito fetal:

a) Hto menor a 30% (anemia fetal severa) transfusión intrauterina de glóbulos rojos carentes del antígeno que produce EHFN, colectados en bolsas con anticoagulante CPD-A (no SAGMA), leucorreducidos (log 4) e irradiados, con pruebas cruzadas con suero materno negativas. El objetivo del tratamiento transfusional intrauterino es alcanzar un Hematocrito fetal de 40%.

Se recomienda administrar gammaglobulina polivalente intravenosa humana a altas dosis. De acuerdo a la edad gestacional y peso fetal estimado se calculará la dosis (500 mg/Kg de peso fetal estimado).

Repetir la cordocentesis a los 7 días para calcular la caída semanal del Hto. que a partir de este momento se va a transformar en la guía para las futuras TIU.

Llegados a las 35 semanas de edad gestacional o a la madurez pulmonar fetal, se interrumpirá el embarazo.

b) Hto entre 30 y 40% se administrará sólo gammaglobulina polivalente intravenosa humana.

Se continuará con seguimiento de salud fetal mediante técnicas no invasivas y se realizará nueva cordocentesis en 3 semanas aproximadamente.

Si en esta nueva determinación encontramos un Hto. inferior a 30% continuamos con el esquema arriba mencionado.

Si por el contrario encontramos un Hto. igual o superior a 30% una vez comprobada la madurez pulmonar fetal, se procederá a interrumpir la gestación, lo más cercano al término posible.

c) Hto mayor 40% Se plantea que estamos frente a un feto con enfermedad hemolítica leve, y no se realiza tratamiento intrauterino. Se debe realizar seguimiento estricto de la salud fetal y dependiendo de la edad gestacional, eventualmente una nueva cordocentesis a los 30 días para revalorar la situación fetal.

Cuando llegue al término de la gravidez se procederá a la interrupción del embarazo.

FLUJOGRAMA DE TRATAMIENTO EN GESTANTE CON DIAGNOSTICO DE PROBABILIDAD DE EHFN



VI- inmunoprofilaxis anti d en la gestante y/o puerpera Rh (D) NEGATIVO

Se ha determinado en 2 estudios clínicos de la colaboración Cochrane que la administración de gamma globulina anti D disminuye la inmunización contra el antígeno D de 13% a 1-2% cuando se administra en el puerperio únicamente. Este riesgo desciende a 0,1% si además se realiza profilaxis prenatal entre las 28 y 32 semanas de embarazo.

Para la administración intramuscular se recomienda la inyección de la gamma globulina anti D en la zona deltoidea.

La gamma globulina anti D previene sólo la inmunización por el antígeno D del sistema Rh, no previene la

inmunización por otros antígenos. Para realizar la profilaxis de la aloinmunización a otros antígenos, se sugiere disminuir y/o evitar las transfusiones de hemocomponentes en el sexo femenino.

VII- Inmunoprofilaxis antenatal en pacientes Rh(D) negativo sin anticuerpos anti d

- 1.
2. Esquema sugerido de administración de gamma globulina anti D en el primer trimestre
3. En el primer trimestre (hasta las 13 semanas), la dosis a administrar en caso de genitorragia del primer trimestre o maniobras invasivas, está en el rango de los 50 (250 UI) a 120 (600 UI) mcg por vía IM o IV para evitar la aloinmunización materna anti D.
4. Esquema sugerido de administración de gamma globulina anti D en el embarazo no complicado
5. Se plantean 2 alternativas de inmunoprofilaxis anti D, que son igualmente efectivas en cuanto a la prevención antenatal.

Dosis de entre 100 mcg (500 UI) y 120 mcg (600 UI) por vía IM o IV a la semana 28 y a la semana 34

O

Una dosis de 240 mcg (1200 UI) a 300 mcg (1500 UI) por vía IM entre la semana 28 y 32.

6. Esquema sugerido de administración de gamma globulina anti D en las complicaciones del embarazo o luego de maniobras invasivas
7. Hasta las 13 semanas de embarazo la recomendación es la misma que en el punto (1), 50 mcg (250 UI) a 120 mcg (600 UI) de IgG anti D IM o IV.

Después de las 13 semanas la dosis se sugiere administrar en caso de maniobras invasivas o genitorragia una dosis de entre 240 mcg (1200 UI) a 300 mcg (1500 UI) IM o 100 mcg (500 UI) a 120 mcg (600 UI) IV.

VIII- Inmunoprofilaxis posparto

8. Esquema sugerido de administración de gamma globulina anti D en el puerperio cuando el recién nacido es Rh (D) positivo y la madre no tiene anticuerpos anti D

Se sugieren varios esquemas de administración de gamma globulina anti D en el puerperio. La dosis varía de acuerdo a la vía de administración.

Se sugiere una dosis de 100 mcg (500 UI) a 120 mcg (600 UI) IV

Una dosis de entre 240 mcg (1200 UI) a 300 mcg (1500 UI) IM

Puede ser necesaria una dosis mayor de anti D en algunas situaciones clínicas con HFM importante y/o en pacientes obesas, cuando se administra por vía IM.

La dosis de gamma globulina anti D debe administrarse lo antes posible después del nacimiento o evento inmunizante (genitorragia o maniobra invasiva), en todos los casos antes de las 72 horas para asegurar la máxima eficacia. Si se ha omitido la administración de gamma globulina anti D dentro del plazo óptimo de 72 horas, igualmente debe suministrarse, hasta 4 semanas después, aunque su eficacia para prevenir la aloinmunización es menor.

ix- BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. American Association of Blood Bank, *Manual Técnico*. 12 edition ed 1996, Bethesda Maryland.
2. Alonso J, Decaro J, Marrero A, Lavalle E, Martell M, Cuadro JC, *Repeated direct fetal intravascular high-dose immunoglobulin therapy for the treatment of Rh hemolytic disease*. J. Perinat. Medicine, 1994. **22**: p. 415-19.
3. Arias, F., *Eritroblastosis Fetal. Guía práctica para el embarazo y parto de alto riesgo*. 2da Edición ed. 1994: Mosby-Doyma Libros. 115-130.

4. Bichler J, Schondorfer G, Pabst G, Andresen I. *Pharmacokinetics of anti D in pregnant RhD-negative women* BJOG January 2003, Vol 110, pp 39-45.
5. Bowman J.M, *The prevention of Rh immunization*. Transfus Med Rev, 1988. **2**(3): p. 129-50.
6. Bowman J.M, Chown B, Lewis M, Pollock JM, et al, *Rh isoimmunization during pregnancy: antenatal prophylaxis*. Can Med Assoc J, 1978. **118**(6): p. 623-7.
7. Briozzo L, Regueira M, Putti P, Alonso J, Cuadro JC, *Rol de la cordocentesis en la valoración de la afección fetal por conflicto Rh (D)*. Arch. de Ginecología y Obstetricia, 1998. **36**(1) p. 23-32.
8. Cianriarullo M A, Jurfest Cecon M A, Costa Vaz F A, *Prevalencia de marcadores imuno-hematológicos em recém-nascidos ao nascimento e em suas respectivas maes e incidencia de doença hemolítica numa maternidade de Sao Paulo*. Rev Assoc Med Bras, 2003. **49**(1): p. 45-53.
9. Crowther CA, *Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunization* in The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2002 Volume (Issue 4).
10. Crowther CA, *Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunisation Review*. The Cochrane Database of Systematic Reviews Volume 4 2002.
11. Cuadro JC, Scasso JC, Decaro J, Gutierrez C, Alonso JG, Varela S, Miller A, *Normas para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad hemolítica por conflicto Rh*, SNS MSP, Editor. 1982. Montevideo.
12. Daffos F, Capella -Pavlosky M, Forrestier F, *A new procedure for fetal blood sampling in utero: Preliminary results of fifty-three cases*. Am J Obstet Gynecol. 1983 Aug 15; **146**(8):985-7.
13. Decaro J, *Enfermedad Hemolítica Perinatal (EHP)*. 2003: Ed. Laboratorios Clausen. Montevideo
14. Ghidini, Sepulveda, Lockwood, Romero, *Complications of fetal blood sampling*. Am J Obstet Gynecol. 1993 May; **168**(5):1339-44.
15. Gollin Y, Copel A, *Tratamiento de la madre con sensibilización a Rh*. Clin Perinatol, 1995. **22**(3): p. 545-59.
16. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, *Clinical Green Top guidelines: Anti D immunoglobulin for Rh prophylaxis. Use of Anti D immunoglobulin for Rh prophylaxis*. (22) Revised May 2002.
17. Commonwealth of Australia *Guidelines on the prophylactic use of Rh D immunoglobulin (Anti-D) in obstetrics*. 6 June 2003.
18. Harman C. R. Invasive fetal testing and treatment. In *Invasive techniques in the management of alloimmune anemia* (Ed.) 1995 (pp. 107-91). Boston: Blackwell Scientific.
19. Harrison M, *El paciente Prenatal*. 3º Edición ed. 2002: Mc.Graw-Hill.
20. Hartwell E, *Use of Immune Globulin (RhIG)*, in *Dynacare Quartely 1*. 2000, 2002.
21. Jabara S, Barnhart KT. A review. *Is immune globulin needed in early first trimester abortion?* Am J OBstet Gynecol, 2003. **188**. p. 623-27
22. Judd WJ, *Practice guidelines for prenatal and perinatal immunohematology, revisited*. Scientific Section Coordinating Committee of the AABB. Transfusion Nov; 2001. **41**(11): p. 1445-52.
23. Margulies M, Voto LS, and Mathet E., *High-dose intravenous IgG for the treatment of severe rhesus alloimmunization*. Vox Sang, 1991. **61**(3): p. 181-9.
24. MSP, *Normas de Atención Materno-Infantil Sección Perinatal*. 1999. Montevideo.
25. Nicolaides K, *Cordocentesis*. Clin Obstet Gynecol. 1988 Mar; **31**(1):123-35
26. Queenan J, Tomai T, Ural S, King J, *Deviation in amniotic fluid optical density at a wavelength of 450 nm in Rh-immunized pregnancies from 14 to 40 weeks gestation: A proposal for clinical management*. Am J Obstet Gynecol, 1993. **168**: p. 1370-76.
27. Scasso J, Decaro J, Cuadro JC, Lieutier G, Alonso JG, Varela S, *Enfermedad Hemolítica Perinatal por aloimmunización Rh (D)*, ed. Academia Nacional de Medicina 1983: Ediciones de la Plaza. Montevideo.
28. Skupski, D, Wolf C, Bussel J, *Fetal transfusion therapy* Obstet Gynecol Surv. 1996 Mar; **51**(3):181-92
29. Tovey LA, Townley A, Stevenson B J, Taverner J, *The Yorkshire antenatal anti-D immunoglobulin trial in primigravidae*. Lancet, 1983. **2**(8344): p. 244-6.
30. Trolle B, *Prenatal Rh-immune prophylaxis with 300 micrograms immune globulin anti-D in the 28th week of pregnancy*. Acta Obstet Gynecol Scand, 1989. **68**(1): p. 45-7.
31. Uranga Imaz F A, Uranga Imaz F A (h), *Inmunohematología Obstétrica*. *Obstetricia Práctica*. Quinta Edición ed. 1985.
32. van Dijk B A, Dooren MC and Overbeeke MAM, *Red cell antibodies in pregnancy: there is no "critical titre"*. Transfusion Medicine 1995. 4. 199-202.