

ARTÍCULO ORIGINAL

1. Médico Adjunto, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela
2. Doctora en Medicina Clínica, Facultad de Medicina, La Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela
3. Sanitas Medical Center, Coral Springs, Florida, EE. UU.
 - a. Médico especialista en Ginecología y Obstetricia
 - b. Doctor en Ciencias Médicas
 - c. ORCID: 0000-0001-9366-6343
 - d. ORCID: 0000-0002-9937-1850
 - e. ORCID: 0000-0002-7009-8838
 - f. ORCID: 0000-0002-7245-9027
 - g. ORCID: 0000-0002-4677-0698
 - h. ORCID: 0000-0001-6391-3921
 - i. ORCID: 0000-0002-5433-7149

Declaración de aspectos éticos

Reconocimiento de autoría: Todos los autores declaran que han realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito que estamos enviando.

Responsabilidades éticas: Protección de personas. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento: Los autores certifican que no han recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Recibido: 21 agosto 2022

Aceptado: 28 setiembre 2022

Publicación en línea: 16 noviembre 2022

Correspondencia:

Dr. Eduardo Reyna-Villasmil

📍 Hospital Central "Dr. Urquinaona" Final Av. El Milagro, Maracaibo, Venezuela

☎ 58162605233

✉ sippenbauch@gmail.com

Citar como: Rondón-Tapia M, Torres-Cepeda D, Mejía-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Fernández-Ramírez A, La Rotta-Núñez E, Reyna-Villasmil E. Hemorragia materno-fetal posterior a amniocentesis y cordocentesis. Rev peru ginecol obstet. 2022;68(4). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v68i2450>

Hemorragia materno-fetal posterior a amniocentesis y cordocentesis

Maternal-fetal hemorrhage after amniocentesis and cordocentesis

Martha Rondón-Tapia^{1,a,c}, Duly Torres-Cepeda^{1,b,d}, Jorly Mejía-Montilla^{3,e}, Nadia Reyna-Villasmil^{4,f}, Andreina Fernández-Ramírez^{5,g}, Elisabeth La Rotta-Núñez^{3,b,h} y Eduardo Reyna-Villasmil^{1,b,i}

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v68i2450>

RESUMEN

Objetivo. Comparar la frecuencia y cantidad de hemorragia materno-fetal posterior a la amniocentesis y cordocentesis. **Diseño.** Estudio de casos y controles. **Métodos.** Gestantes con embarazos simples sin anomalías fetales sometidas a amniocentesis para determinación del cariotipo fetal (16 a 20 semanas de gestación) o cordocentesis (20 a 30 semanas de embarazo) en el periodo de enero de 2017 a mayo de 2022. **Principales medidas de estudio.** Características generales del procedimiento, resultados de la prueba de Kleihauer-Brown-Betke y concentraciones séricas de alfafetoproteína materna. **Resultados.** La muestra del estudio fue de 305 pacientes. La amniocentesis se realizó en 165 mujeres y la cordocentesis en 140 casos. La hemorragia materno-fetal *de novo* se observó en 8 pacientes (4,8%) después de la amniocentesis y en 41 pacientes (29,3%) después de la cordocentesis. Las concentraciones de alfafetoproteína sérica aumentaron en 24 casos (14,5%) después de la amniocentesis y en 55 casos (39,3%) después de la cordocentesis ($p < 0,05$). Luego de la cordocentesis se observó mayor volumen promedio de hemorragia materno-fetal, elevación de valores individuales de volumen e incrementos significativos en la hemorragia materno-fetal severa (más de 5 mL de eritrocitos fetales) y de pérdida del volumen sanguíneo fetoplacentario total ($p < 0,05$). **Conclusión.** Estos resultados muestran que tanto la amniocentesis como la cordocentesis aumentan el riesgo de hemorragia materno-fetal. Sin embargo, la amniocentesis guiada por ecografía tiene menor riesgo de producir hemorragia y la isoimmunización Rh resultante, comparada con la cordocentesis.

Palabras clave. Hemorragia, materno-fetal, Amniocentesis, Cordocentesis, Complicaciones

ABSTRACT

Objective: To compare the frequency and amount of maternal-fetal hemorrhage following amniocentesis and cordocentesis. **Design:** Case-control study. **Institución.** Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. **Methods:** Pregnant women with singleton pregnancies without fetal anomalies undergoing amniocentesis for fetal karyotyping (16–20 weeks' gestation) or cordocentesis (20–30 weeks' pregnancy) in the period January 2017–May 2022. **Main study outcomes:** General characteristics of the procedure, Kleihauer-Brown-Betke test results, and maternal serum alpha-fetoprotein concentrations. **Results:** The study sample was 305 patients. Amniocentesis was performed in 165 women and cordocentesis in 140 cases. *De novo* maternal-fetal hemorrhage was observed in 8 patients (4.8%) after amniocentesis and in 41 patients (29.3%) after cordocentesis, *de novo* maternal-fetal hemorrhage was observed in 8 patients (4.8%). Serum alpha-fetoprotein concentrations increased in 24 cases (14.5%) after amniocentesis and in 55 cases (39.3%) after cordocentesis ($p < 0.05$). After cordocentesis, higher mean maternal-fetal hemorrhage volume, elevation of individual volume values and significant increases in severe maternal-fetal hemorrhage (more than 5 mL of fetal erythrocytes) and total fetoplacental blood volume loss were observed ($p < 0.05$). **Conclusion:** These results show that both amniocentesis and cordocentesis increase the risk of maternal-fetal hemorrhage. However, ultrasound-guided amniocentesis has a lower risk of producing hemorrhage and resulting Rh isoimmunization compared to cordocentesis.

Key words: Hemorrhage, maternal-fetal, Amniocentesis, Cordocentesis, Complications

INTRODUCCIÓN

Tanto la amniocentesis como la cordocentesis son procedimientos invasivos útiles en el diagnóstico y tratamiento prenatal, especialmente en casos de posible isoimmunización Rh⁽¹⁾. Las indicaciones para el tipo y frecuencia de la monitorización fetal, momento de interrupción del embarazo y transfusión intravascular fetal están basados en estudios



del líquido amniótico y muestras sanguíneas fetales obtenidas por estos procedimientos. Las complicaciones de la amniocentesis son el traumatismo placentario, hemorragia materno-fetal y aumento de los títulos de anticuerpos anti-RH y de la severidad de la eritroblastosis. Si la paciente es Rh-negativa y no estaba inmunizada, la hemorragia transplacentaria aumenta en forma significativa el riesgo de inmunización Rh⁽²⁾.

En la década de 1960, la amniocentesis era utilizada, entre las 21 y 37 semanas de gestación, para establecer la severidad de la eritroblastosis fetal⁽¹⁻³⁾. Era realizada frecuentemente en forma ambulatoria, ya que no existían otros procedimientos diagnósticos. La prueba de Kleihauer-Brown-Betke para cribado de células fetales es capaz de mostrar valores superiores a 0,5 mL de sangre fetal. Dos estudios detectaron valores entre 0,58 y 58 mL en más del 10% de las mujeres con isoinmunización Rh evaluadas después de la amniocentesis. La prevalencia exacta de hemorragias transplacentarias podría haber sido mayor, ya que las muestras de sangre materna no fueron tomadas hasta 30 minutos después de la amniocentesis en 65% de las pacientes en las cuales el procedimiento fue difícil^(2,3).

Otros estudios que utilizaron métodos de cribado de células fetales fueron capaces de detectar 0,1 mL de glóbulos rojos fetales en la circulación materna y hallaron que la amniocentesis estaba asociada con la presencia de 0,1 a 13 mL de glóbulos rojos fetales en la circulación materna. También se encontró que más de la mitad de las pacientes experimentaron aumento de los títulos de anticuerpos anti-Rh comparado con el aumento de los títulos en 20% de las pacientes que no experimentaron hemorragia materno-fetal durante la amniocentesis^(4,5).

La localización del sitio de implantación placentaria reduce en forma marcada el riesgo de lesión de la placenta y hemorragias transplacentarias al momento de la amniocentesis. Un estudio que utilizó glóbulos rojos marcados para localizar la placenta antes de la amniocentesis reveló que no había células fetales detectables en la circulación materna después de la amniocentesis⁽⁶⁾. No obstante, esta técnica es engorrosa y costosa. La localización placentaria rutinaria previa a la amniocentesis se ha convertido en un procedimiento seguro y eficiente con el desarrollo y avances de la ecografía.

La amniocentesis y la cordocentesis pueden causar complicaciones hemorrágicas intrauterinas y agravar la isoinmunización Rh o permitir la aparición de *novo*⁽⁷⁻¹¹⁾. No obstante, la literatura sobre la frecuencia de la hemorragia transplacentaria y de inmunización es escasa y con resultados contradictorios. El objetivo de la investigación fue establecer la frecuencia de hemorragia materno-fetal posterior a amniocentesis y cordocentesis.

MÉTODOS

Las pacientes seleccionadas para el estudio fueron gestantes mayores de 35 años que fueron sometidas a amniocentesis para determinación del cariotipo fetal o cordocentesis en el Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela, en el periodo de enero de 2017 a mayo de 2022. La amniocentesis fue realizada entre 16 y 20 semanas de gestación, mientras que la cordocentesis fue realizada entre las 20 y 30 semanas. Todas las gestantes seleccionadas tenían embarazos simples, con prueba de Coombs indirecta negativa, restricción de crecimiento intrauterino, infección, hipertensión y anomalías de la placentación. Las pacientes con antecedentes de hemorragia del primer trimestre y procedimientos invasivos previos fueron excluidas del estudio.

Tanto la amniocentesis como la cordocentesis fueron realizados bajo guía ecográfica continua en tiempo real, utilizando un ecógrafo Doppler color ALOKA® SSD 1700, con agujas de calibre 20 y técnica de 'mano libre'. Durante la amniocentesis, se evitó en todo momento el abordaje transplacentario, cuando fue posible. El punto óptimo para la realización de la cordocentesis fue la inserción placentaria del cordón umbilical, el cual fue abordado independientemente de la localización placentaria. Las variables evaluadas fueron: duración del procedimiento, tipo de abordaje (trans- o extraplacentario) y número de intentos realizados. El procedimiento se consideró prolongado si duraba más de 3 minutos.

El diagnóstico de hemorragia materno-fetal fue realizado luego de tomar muestras de sangre materna inmediatamente antes del procedimiento y 60 minutos después de este. La prueba de elución ácida, descrita originalmente por Kleihauer-Brown-Betke, es considerada confiable para la detección de hemorragia materno-fetal.



El método consiste en observar cincuenta campos microscópicos de baja potencia; si se observan eritrocitos fetales, deben examinarse otras 200 células para establecer el porcentaje de células maternas y fetales. La fórmula utilizada para calcular el volumen de hemorragia materno-fetal (mL de sangre) fue volumen de sangre de la madre (mL) por el número de eritrocitos fetales sobre número de eritrocitos maternos. Esto permite obtener el volumen de hemorragia materno-fetal, expresado en mL de eritrocitos fetales. El hematocrito fetal se toma como 0,5^(7,8). El límite mínimo de detección fue de 0,05 mL de eritrocitos fetales.

Las concentraciones de alfafetoproteína sérica materna también fueron utilizadas para confirmar el diagnóstico. Estas fueron evaluadas de la siguiente manera: un aumento de los valores posterior al procedimiento de por lo menos 25% comparado con el valor previo al procedimiento fue considerado como indicador de hemorragia materno-fetal^(12,13). La determinación de las concentraciones séricas fue realizada con inmunoensayo enzimático (IBL International®, Alemania).

La hemorragia materno-fetal fue expresada en porcentaje del volumen sanguíneo total placentario-fetal, el cual fue calculado en 120 mg/kg de peso fetal estimado. El peso fetal fue evaluado antes del procedimiento mediante ecografía de rutina, utilizando la fórmula de Haddlock y Shepard. Los casos de hemorragia materno-fetal severa se definieron como hemorragia de 5 mL o más de volumen de eritrocitos fetales⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

Los análisis estadísticos incluyeron la prueba de Pearson, chi cuadrado, exacta de Fisher, U de Mann Whitney, prueba t de Student y cálculo de la razón de probabilidad e intervalo de confianza del 95% (IC95%). Un valor de $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se seleccionaron 305 pacientes con embarazos simples sin complicaciones. Considerando el tipo de procedimiento, la edad gestacional en el grupo de pacientes sometidas a amniocentesis fue menor al grupo de cordocentesis (16,5 +/- 1,3 comparado con 24,2 +/- 2,4 semanas de gestación). La amniocentesis y la cordocentesis fueron realizadas en 165 y 140 pacientes, respectivamente (tabla 1). No se encontraron diferencias

significativas entre los grupos con respecto a edad materna, peso corporal y paridad ($p = ns$). La prueba de Coombs fue negativa en todos los casos.

Antes del procedimiento, solo se registró un caso (0,3%) de hemorragia materno-fetal en una paciente del grupo de cordocentesis. El volumen de hemorragia fue de 0,5 mL de eritrocitos fetales, considerada como hemorragia materno-fetal silente. La hemorragia materno-fetal *de novo* fue observada en 8 pacientes (4,8%) luego de la amniocentesis y en 41 embarazadas (29,3%) después de la cordocentesis (tabla 1). Las concentraciones séricas maternas de alfafetoproteína aumentaron en 24 pacientes (14,5%) después de la amniocentesis y en 55 casos (39,3%) después de la cordocentesis ($p < 0,05$). También se observaron diferencias significativas entre los resultados de la prueba Kleihauer-Brown-Betke en ambos grupos de pacientes ($p < 0,05$).

En el grupo de pacientes sometidas a cordocentesis se encontraron los mayores volúmenes promedio de hemorragia materno-fetal, casos de hemorragia grave (más de 5 mL de eritrocitos fetales) y mayor pérdida del volumen sanguíneo fetoplacentario total (tabla 2).

El abordaje transplacentario ocurrió en 19 pacientes del grupo amniocentesis (11,5%) y 73 casos del grupo de cordocentesis (52,1%). Cuando fueron analizados en forma conjunta, la hemorragia materno-fetal fue más frecuente después del abordaje transplacentario (tabla 3),

TABLA 1. FRECUENCIA DE HEMORRAGIA MATERNO-FETAL DESPUÉS DE LOS PROCEDIMIENTOS.

n = 305	n (%)	Prueba de Kleihauer-Braun-Betke positiva	Prueba alfafetoproteína materna positiva
Amniocentesis	165 (54,1)	8 (4,8)	24 (14,5)
Cordocentesis	140 (45,9)	41 (29,3) *	55 (39,3) *

* $p < 0,05$ comparado con el grupo de amniocentesis.

TABLA 2. CANTIDAD DE SANGRE CON ERITROCITOS FETALES POSTERIOR A LOS PROCEDIMIENTOS.

	n	Promedio (mL)	Rango (mL)	Mayor de 5 mL n (%)	Porcentaje de volumen sanguíneo materno-fetal
Amniocentesis	8	0,8 +/- 0,6	0,05 - 1,45	0	0,9 +/- 0,6
Cordocentesis	41	4,1 +/- 2,7*	0,05 - 9,75	14 (34,1)	4,5 +/- 2,7*

* $p < 0,05$ comparado con la amniocentesis.



TABLA 3. FRECUENCIA DE HEMORRAGIA MATERNO-FETAL DE ACUERDO A LAS VARIABLES.

n = 305	Abordaje placentario n (%)		Duración del procedimiento n (%)	
	Trans-placentaria	Extra-placentaria	Menos de 3 minutos	Más de 3 minutos
Amniocentesis	19 (6,2)	146 (47,8)	158 (51,1)	7 (2,3)
Cordocentesis	73 (23,9)	67 (21,9)	108 (35,4)	32 (10,5)
Total de hemorragias materno-fetales	38 (41,3) *	11 (5,2)	33 (12,0) [†]	16 (41,0)
Hemorragias materno-fetal después de amniocentesis	5 (26,3)	3 (2,1)	5 (15,2)	3 (18,8)
Hemorragias materno-fetal después de cordocentesis	33 (45,0) *	8 (11,9)	28 (84,8)	13 (81,2)

* $p < 0,05$ comparado con abordaje extraplacentario.

[†] $p < 0,05$ comparado con los procedimientos de más de 3 minutos.

con una razón de probabilidad de 12,9 (IC95% 6,20 a 26,95). El procedimiento fue considerado prolongado en 7 pacientes sometidas a amniocentesis (4,2%) y en 32 embarazadas sometidas a cordocentesis (22,8%). La hemorragia materno-fetal mostró asociación significativa con la mayor duración del procedimiento (razón de probabilidad 4,89; IC95% 2,35 a 10,20). El mayor volumen individual de hemorragia (9,7 mL) fue registrado luego de una cordocentesis en la cual se realizaron tres intentos y con duración superior a los 5 minutos.

DISCUSIÓN

Los resultados sugieren que el riesgo de hemorragia materno-fetal después de la cordocentesis es 6,1 veces mayor comparada con la amniocentesis. También se encontró que la frecuencia de hemorragia materno-fetal severa es significativamente mayor después de la cordocentesis. Todo esto puede ser debido a la mayor duración, frecuencia de punción placentaria y trauma mecánico asociada al procedimiento.

Diferentes investigaciones sugieren el aumento del riesgo puede ser hasta 15 veces mayor que después de la amniocentesis. Además, la hemorragia causada por procedimientos de diagnóstico invasivos produce aumento de los anticuerpos en 50% a 83% de los casos⁽⁷⁾. Otro estudio mostró que la amniocentesis aumenta el riesgo de isoimmunización en aproximadamente 30%, mientras que el riesgo de la cordocentesis puede llegar hasta el 75%⁽⁸⁾. No obstante, otra investigación halló que la cordocentesis y amniocentesis tienen riesgo similar en el desarrollo de hemorragia materno-fetal y, rara vez, conducen a isoimmunización severa⁽⁹⁾. Otros estudios han descrito que la frecuencia de hemorragia después de la cordocentesis está alrededor de 35% a 40%^(10,11).

Las concentraciones de alfafetoproteína materna han mostrado ser útiles en la detección de hemorragia materno-fetal. Algunos estudios han utilizado como valor de corte un aumento del 20% después de la toma de muestra de vellosidades coriónicas⁽⁶⁾. Mientras que otros investigadores han seleccionado incrementos superiores al 50% como indicador de hemorragia⁽¹²⁾.

La evidencia indica que la prueba Kleihauer-Brown-Betke, si está bien realizada, es una herramienta válida para la detección de hemorragia materno-fetal, especialmente como una prueba de pesquisa, que puede ser realizada por personal capacitado para asegurar la reproductibilidad de los resultados^(16,18).

Esta investigación encontró diferencias significativas entre ambas pruebas en el diagnóstico de hemorragia materno-fetal. La prueba Kleihauer-Brown-Betke puede detectar hemorragias iguales o mayores a 0,05 mL de eritrocitos fetales, mientras que la alfafetoproteína puede detectar grados menores de hemorragia. No obstante, las concentraciones maternas de alfafetoproteína materna tienen cierta posibilidad de obtención de resultados falsos-positivos como consecuencia del paso del líquido amniótico a la circulación materna. Por lo tanto, la prueba Kleihauer-Brown-Betke debería realizarse en aquellos casos donde se observa un aumento inexplicable de las concentraciones de alfafetoproteína⁽¹⁵⁾.

Los resultados de la investigación muestran que existen diferencias en la frecuencia de hemorragia materno-fetal que dependen del abordaje transplacentario y de la duración del procedimiento. Existen informes que indican que la hemorragia materno-fetal es más común luego de la cordocentesis con abordaje transplacentario



comparado con el abordaje extraplacentario⁽¹⁸⁾. Este hallazgo sugiere que el mayor riesgo corresponde a la alteración de la integridad placentaria. Este riesgo podría disminuir al seleccionar el asa umbilical libre a través del abordaje extraplacentario. Dos estudios previos informaron resultados similares^(10,11).

La importancia clínica de la determinación de hemorragia materno-fetal radica en la individualización de la dosis inmunoproláptica de anti-D-inmunoglobulina. La dosis actual recomendada de 250 a 300 µg, que neutraliza 30 mL de sangre fetal, y es posible administrar la dosis mínima de 50 µg si no se detecta hemorragia. Sin embargo, si las concentraciones de alfafetoproteína sugieren la aparición de hemorragia, es necesario realizar la prueba de Kleihauer-Brown-Betke para la cuantificación.

En conclusión, los resultados de la investigación demuestran que tanto la amniocentesis como la cordocentesis aumentan el riesgo de hemorragia materno-fetal. Sin embargo, la amniocentesis guiada por ecografía tiene menor riesgo de producir hemorragia y la isoimmunización Rh resultante, comparado con la cordocentesis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Monchamont P. Red blood cell alloimmunisation after platelet transfusion (excluding ABO blood group system). *Transfus Clin Biol.* 2020;27(3):185-90. doi: 10.1016/j.traccli.2020.06.001
2. Girault A, Friszer S, Maisonneuve E, Guilbaud L, Cortey A, Jouannic JM. Intrauterine blood transfusion: Status report of 4 years of practice in France (2011-2014). *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017;46(2):119-24. doi: 10.1016/j.jogoh.2016.09.001
3. Faggiano S, Ronda L, Bruno S, Abbruzzetti S, Viappiani C, Bettati S, Mozzarelli A. From hemoglobin allosteric to hemoglobin-based oxygen carriers. *Mol Aspects Med.* 2022;84:101050. doi: 10.1016/j.mam.2021.101050
4. Lambertino JR, Villegas SM. Rh alloimmunization in pregnant women, a look to diagnosis and therapeutic approach. *Ginecol Obstet Mex.* 2014;82(11):744-54.
5. Okulu E, Erdevi Ö, Tuncer O, Ertuğrul S, Özdemir H, Çift-demir NA, et al. Exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinemia: A multicenter, prospective study of Turkish Neonatal Society. *Turk Arch Pediatr.* 2021;56(2):121-6. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.65983
6. Arneith B. Neonatal Immune Incompatibilities between Newborn and Mother. *J Clin Med.* 2020;9(5):1470. doi: 10.3390/jcm9051470
7. Al-Dughaihi T, Al-Rubkhi IS, Al-Duhli M, Al-Harrasi Y, Gowri V. Alloimmunization due to red cell antibodies in Rhesus positive Omani pregnant women: Maternal and perinatal outcome. *Asian J Transfus Sci.* 2015;9(2):150-4. doi: 10.4103/0973-6247.162710
8. Moise KJ. Selected use of antenatal Rhesus-immune globulin based on free fetal DNA. *BJOG.* 2015;122(12):1687. doi: 10.1111/1471-0528.13097
9. Potdar O, Narkhede HR, Satoskar PR. Perinatal outcome after intrauterine transfusion in Rh isoimmunized mothers. *J Obstet Gynaecol India.* 2019;69(2):123-8. doi: 10.1007/s13224-018-1108-6
10. Stroustrup A, Plafkin C. A pilot prospective study of fetomaternal hemorrhage identified by anemia in asymptomatic neonates. *J Perinatol.* 2016;36(5):366-9. doi: 10.1038/jp.2015.211
11. Tongsong T, Wanapirak C, Piyamongkol W, Sirirachotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, et al. Second-trimester cordocentesis and the risk of small for gestational age and preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2014;124(5):919-25. doi: 10.1097/AOG.0000000000000502
12. Gereg C, Fung MK. Assessment of flow cytometry and Kleihauer-Betke method when calculating fetomaternal hemorrhage and Rh immunoglobulin dose. *Arch Pathol Lab Med.* 2022;146(3):271. doi: 10.5858/arpa.2021-0432-LE
13. Audette MC, Mclean K, Malkani N, Kingdom J, Sobel M. Diagnostic accuracy of Kleihauer-Betke (Kb) testing to predict fetal outcomes associated with fetomaternal hemorrhage: a retrospective cohort study. *J Perinatol.* 2022;42(1):91-6. doi: 10.1038/s41372-021-01185-5
14. Ge J, Gong Z, Chen J, Liu J, Nguyen J, Yang Z, et al. A system for counting fetal and maternal red blood cells. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2014;61(12):2823-9. doi: 10.1109/TBME.2014.2327198
15. Atkinson AL, Santolaya-Forgas J, Matta P, Canterino J, Oyelese Y. The sensitivity of the Kleihauer-Betke test for placental abruption. *J Obstet Gynaecol.* 2015;35(2):139-41. doi: 10.3109/01443615.2014.948398
16. Urgessa F, Tsegaye A, Gebrehiwot Y, Birhanu A. Assessment of fetomaternal hemorrhage among rhesus D negative pregnant mothers using the Kleihauer-Betke test (KBT) and flow cytometry (FCM) in Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:358. doi: 10.1186/1471-2393-14-358
17. Gielezyska A, Stachurska A, Fabijanska-Mitek J, Debska M, Muzyka K, Kraszewska E. Quantitative fetomaternal hemorrhage assessment with the use of five laboratory tests. *Int J Lab Hematol.* 2016;38(4):419-25. doi: 10.1111/ijlh.12518
18. Hubinont C. Is fetomaternal haemorrhage still a major obstetric complication despite new technologies management? *BJOG.* 2016;123(12):1907. doi: 10.1111/1471-0528.14303