

# ESTUDIO SOBRE PASO DE CELULAS FETALES A LA CIRCULACION MATERNA EN 461 SEÑORAS DURANTE EL EMBARAZO Y EN 1.002 MUJERES DURANTE EL PARTO

*Dr. Alberto Restrepo M.\**  
*Dr. Sigifredo Palacio R.\*\**  
*Dr. Alfonso Cano G.\*\*\**  
*Sr. Germán Campuzano M.\*\*\*\**  
*Srta. Nohra López\*\*\*\*\**

Potter en 1947 (1) expresó que la inmunización de la madre Rh negativa se debía al paso de eritrocitos fetales Rh positivos hacia la circulación materna a través de pequeñas rupturas de las vellosidades. Weiner en 1948 (2) manifestó hipotéticamente que la anemia neonatal en muchos casos ocurría por hemorragia fetomaterna. Kline en 1951, Javert y Reiss en 1952 (3-4) comprobaron las rupturas en las vellosidades expuestas inicialmente por Potter. Actualmente se sabe que la circulación materna está separada de la fetal: 1º por la pared de los capilares fetales, 2º por una delgada capa coriónico mesodérmica, 3º por una capa de células (citotrofoblastos de Langhans), esta capa desaparece al final del embarazo, 4º por un sincitium celular (5-6).

En 1954 Chown (7) demostró la presencia de células fetales en la circulación materna y con esto probó claramente la hipótesis de Potter y de Weiner.

La cantidad de sangre fetal que puede pasar a la madre está relacio-

nada con la dinámica uterina y con las circunstancias que se presentan durante el parto, tales como: el empleo de ocitócicos, compresión del fondo uterino con maniobras externas, fórceps, vacuum, extracción manual de la placenta, abruptio placentae. Todo lo enunciado anteriormente contribuye al paso de eritrocitos fetales hacia la circulación materna por ruptura de espacios intravellosos y sinusoides maternos (8-9-10-11).

En ciertos casos la hemorragia es de tal magnitud que produce gran anemia en el feto, naciendo éste con signos y síntomas de verdadero shock por pérdida aguda de sangre (12-13-14). Algunos autores consideran que

---

\* Profesor de Medicina y Jefe de la Sección de Hematología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

\*\* Jefe Sección Hematología y Banco de Sangre, Clínica León XIII - I.C.S.S. Medellín.

\*\*\* Coordinador del Servicio de Obstetricia de la Clínica León XIII - I.C.S.S. Medellín.

\*\*\*\*Estudiante 5º año de Medicina, Universidad de Antioquia.

\*\*\*\*\* Bacterióloga, Universidad Femenina, Medellín.

a mayor hemorragia, existen más riesgos de sensibilización (15-16). Hay la posibilidad en masiva transfusión con incompatibilidad de grupo, que la madre presente hemólisis intravascular concomitantemente con daño renal. Este síndrome fue observado por Apley en 1961 (17) y posteriormente por Clayton y Colab. en 1964 (18-19).

Levine en 1943 (20) observó que sí existía incompatibilidad de grupo entre el feto Rh positivo y la madre Rh negativa generalmente no ocurriría la isoimmunización. Lo anterior ha sido comprobado por varios autores (21-22-23-24). Esta incompatibilidad A.B.O. protege a la madre Rh negativa evitando que se inmunice en un alto porcentaje de los casos (25). La explicación más razonable es que si existe incompatibilidad A.B.O., las células rojas del feto que logran pasar a la circulación materna son destruidas por los antígenos naturales anti A y anti B, no dando tiempo así para que se formen anticuerpos anti Rh, parece que la eliminación de los fragmentos eritrocitarios fetales que quedan después del encuentro del antígeno con el anticuerpo tiene lugar en el hígado. Lo expuesto anteriormente ha sido sostenido por el siguiente trabajo experimental. Se inyectaron células Rh positivas a hombres voluntarios Rh negativos encontrándose en éstos posteriormente altos títulos de anticuerpos anti D cuando la sangre que se les inyectó fue A.B.O. compatible (26).

La idea expresada por Levine fue llevada a la realidad en 1958 por un grupo de investigadores en el Instituto Médico de Liverpool; los cuales hicieron un estudio familiar con el objeto de determinar los grupos sanguíneos y la sensibilización en madres Rh negativas y encontraron un alto porcentaje de isoimmunización

en los matrimonios con grupos sanguíneos compatible (27-28). El mismo trabajo fue efectuado posteriormente en la ciudad de New York por Freda, Gorman y Polack (29).

Clark (26) observó que al inyectar hombres voluntarios Rh negativos con células Rh positivas marcadas con anticuerpos incompletos anti D, no se formó suero inmune en estos hombres. Esto dio origen en un principio a la administración del plasma con anticuerpos anti D preparado adecuadamente (30-31-32-33) en la mujer Rh negativa primípara con feto Rh positivo en el momento del parto con el objeto de evitarle inmunización, posteriormente la escuela Americana (34-35) introdujo la gama globulina anti D, la cual evita que la madre Rh negativa primípara se inmunice. Este preparado tiene de importante que no produce hepatitis, se puede inyectar intramuscularmente a pequeñas dosis, hasta las 72 horas después del parto (36). El mecanismo preciso de protección de la gama globulina hiperinmune no es bien claro. Parece que liga el antígeno (eritrocitos fetales) y lo fragmenta, además el SRE se encarga de retirar estos residuos eritrocitarios de la circulación y por tal motivo no hay lugar para que se formen los anticuerpos (37).

El presente trabajo es con el objeto de mostrar la frecuencia de paso de eritrocitos fetales a la circulación materna del 5º al 9º mes de gestación y durante el parto. Además señalar otros parámetros hematológicos de importancia.

### Material

El estudio lo hicimos en 1.002 señoras e hijos en el servicio de obstetricia de la Clínica León XIII - Instituto Colombiano de los Seguros So-

ciales de Medellín, determinando en éstas la sangría feto materna durante el parto; además estudiamos 461 señoras del 5º al 9º mes de embarazo en la Clínica de Maternidad de Medellín Luz Castro de Gutiérrez y en el Servicio de Maternidad del Hospital Universitario San Vicente de Paúl.

### Métodos

En el grupo de la Clínica León XIII I.C.S.S. se tomó sangre venosa (con anticoagulante EDTA) en cada señora después de la expulsión de la placenta, también se obtuvo sangre en las mismas condiciones del cordón umbilical de cada niño, con el objeto de investigar células fetales en la circulación materna, estudio de grupos sanguíneos, electroforesis de hemoglobina, hemoglobina fetal, anticuerpos postpartum al 1º, 3º y 6º mes, hemoglobina y supervivencia de células fetales.

En el grupo de la Clínica de Maternidad de Medellín y Hospital Universitario San Vicente de Paúl se tomó

sangre venosa en cada paciente del 5º al 9º mes de embarazo, buscando paso de eritrocitos fetales en dichos meses hacia la circulación de la madre. Se empleó la técnica de la placa lavada en ácido de Kleihauer modificada (38) con sangre venosa materna tomada con anticoagulante EDTA. Por este método la hemoglobina de la madre es lisada del glóbulo rojo, en cambio la hemoglobina fetal permanece refráctil e intensamente teñida por lo cual se pueden contar fácilmente los glóbulos fetales al microscopio.

### Resultados

#### 1. Estudio de paso de células fetales durante el embarazo

Se estudiaron 471 señoras a las cuales se les buscó células fetales del 5º al 9º mes de embarazo, encontrando hemorragia Feto-materna en 41 casos; lo cual representa 8,87%. Esto se puede observar mejor en la tabla siguiente:

Mes embarazo	Frecuencia	Con H. F. M.	%	Hemorragia MI.
5º	2		0,45	0,31 a 0,75
6º	2		0,45	0,76 a 1,40
7º	7		1,46	0,60 a 9,10
8º	9		1,91	0,20 a 1,43
9º	21		4,50	0,20 a 1,10
TOTAL:	41			

En todos los meses estudiados encontramos paso de eritrocitos hacia la circulación materna, notándose una mayor frecuencia del séptimo mes en adelante. Zipursky (28) ha encontrado paso de eritrocitos durante el embarazo principalmente durante el último trimestre y le ha dado gran importancia a esto en lo que respecta a la isoinmunización mater-

na, en aquellos casos de matrimonios incompatibles al Rh.

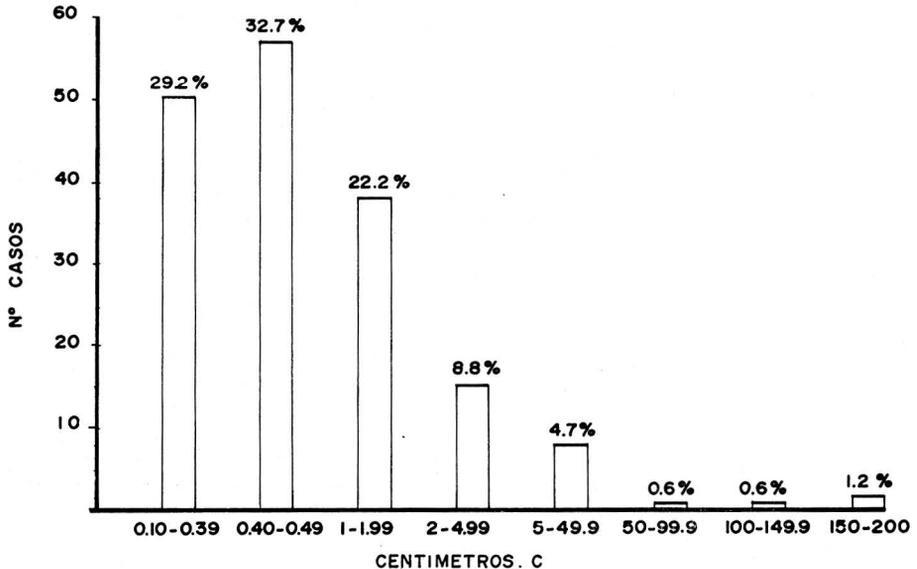
#### 2. Estudio durante el parto

A) Paso de células fetales a la circulación de la madre durante el parto.

1º **Porcentaje:** De un total de 1.002 partos se observaron células fetales

GRAFICA N° 1

## 171 CASOS CON H.F.M. ( 17.06 % )



en la circulación materna en 171; lo cual corresponde a 17,06%.

2º **Cantidad de Sangre:** Los valores de sangre fetal en cantidades o fracciones en la circulación materna se observan en la gráfica N° 1. En el 83% la sangría hacia la madre fue menor de 2 ml.

### 3. Hemorragia feto materna sintomática en el niño

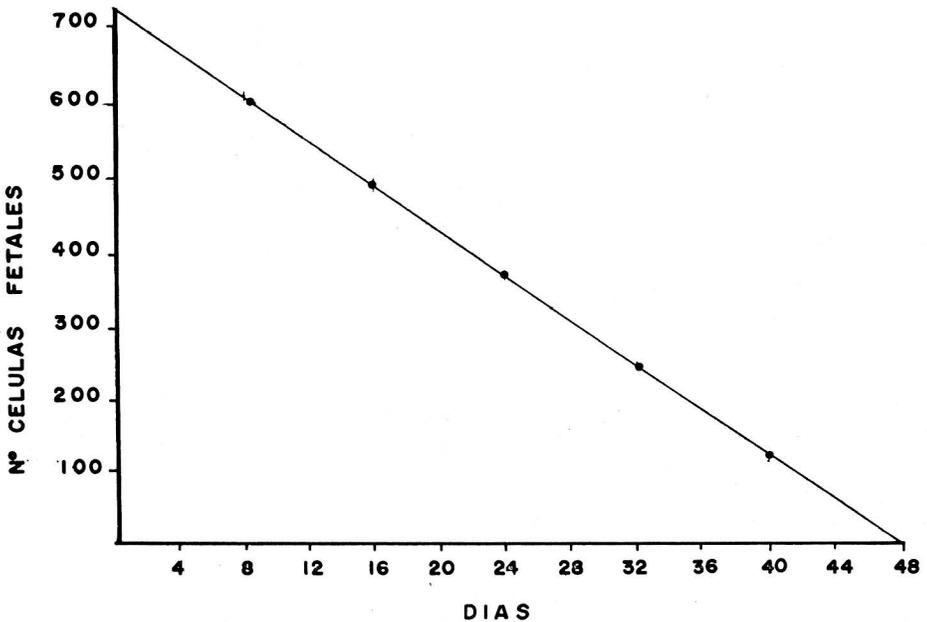
En tres de los casos la sangría fetal identificada en la madre fue de cifras superiores a los 100 ml. Estos niños al nacer presentaron signos y síntomas de anemia aguda. El niño que mostró hemorragia de 200 ml. presentó una hemoglobina de 7 gms.% y necesitó tres transfusiones: la 1ª de 90 ml., la 2ª de 50 ml. y la 3ª de 40 ml. en el lapso de 30 horas.

El niño que presentó hemorragia de 177 ml. tenía una hemoglobina de 8 gms.% y también requirió transfusiones. El tercer caso que sangró hacia la madre 136 ml. presentó moderados signos de anemia y necesitó una sola transfusión de 60 ml. Tanto las madres como sus hijos son Rh positivos y solo el caso de 200 ml. presentó incompatibilidad de grupo (madre A, hijo O).

A la madre que recibió la hemorragia de 200 ml. se le investigó la supervivencia de las células fetales lo cual puede apreciarse en la gráfica N° 2.

Representa la supervivencia de los eritrocitos fetales hecha a base de conteos en días sucesivos al postpartum por medio de la técnica de Kleihauer y Betke. Puede observarse que

GRAFICA Nº 2



la vida total de estas células fue de 48 días.

**B) Incompatibilidad de grupo sanguíneo y factor Rh entre madres e hijos.**

1) En los 1.002 casos analizados encontramos 345 con incompatibilidad de grupo lo cual representa 34,5%. En estos 345 se presentaron 134 madres grupo O con hijos A y 24 madres grupo O con hijos B; lo cual da un total de 158 (46%). Esto es importante tenerlo en cuenta en la enfermedad hemolítica A. B. O.

2) Incompatibilidad de factor Rh (madre Rh negativa e hijo Rh positivo). En total, se presentaron 76 casos lo cual representa 7,6% de éstos con sistema A B O incompatible 29 casos.

Es de gran importancia señalar que en las 171 señoras que presentaron hemorragia feto materna hubo siete que presentaron Rh incompatible con el hijo, lo cual da 4,1%, estos últimos casos pueden observarse en la tabla siguiente en donde se representa: grupo y Rh, H.F.M. y presencia de anticuerpos en un caso al 6º mes.

3) **Inmunización con hemorragia y sin hemorragia.** En este grupo se analizaron 23 señoras Rh negativas buscando anticuerpos incompletos mediante las pruebas del Coombs indirecto y las células tripsinadas, en el 1º, 3º y 6º mes postpartum.

Se logró seguir completamente la evolución en 23 pacientes de las cuales 4 de ellas presentaron en su circulación células fetales y 18 que no tuvieron H. F. M.

Nº Orden	Grupo y	Rh Madre	Grupo y	Rh Hijo	H.F.M.	T. anticuerpos postpartum
1	O	—	O	+	0.43	Neg.
2	O	—	O	+	1.31	1:32 al 6º mes
3	O	—	O	+	1.75	Neg.
4	A	—	O	+	0.38	Neg.
5	A	—	B	+	0.65	Neg.
6	A	—	O	+	0.82	Neg.
7	A	—	A	+	47.30	Neg.

En las que presentaron H. F. M. solo en una se encontró anticuerpos positivos (1: 32, coombs ++) al 6º mes postpartum, en las 19 restantes sin H.F.M. una presentó anticuerpos al tercer mes (1: 512, coombs +++++). Es de suponer que esta paciente recibió células durante el embarazo y esto fue la causa principal de su inmunización. El grupo sanguíneo en las dos pacientes mencionadas con anticuerpos positivos

son compatibles con sus hijos lo cual contribuyó quizá a que se inmunizaran.

### C) Valores de Hemoglobina en madres e hijos durante el parto.

La sangre en el niño se tomó del cordón umbilical antes de salir la placenta. En la tabla siguiente se puede observar el promedio de hemoglobina en 926 casos que se analizaron.

	Con H. F. M. Nº Casos	Prom. Hb. Gms. %	Sin H. F. M. Nº Casos	Prom. Hb. Gms. %
Madres	171	11.74 ± 1.49	755	11.91 ± 1.49
Hijos	171	16.17 ± 1.82	755	15.57 ± 1.89

El promedio de Hb. en los niños que tuvieron paso de células fetales a circulación materna es un poco mayor que el otro grupo que no tubo sangría fetomaterna. La diferencia es muy poca por lo cual es un dato que no tiene mucho valor, máxime que el 87% de los niños con H. F. M. presentó paso de células fetales en cantidad inferior a 2 ml., además la sangre fue tomada inmediatamente al nacimiento, lo cual no da valores reales en los casos que presentaron sangría hacia la madre.

D) **Hemoglobinas Anormales y valores de Hemoglobina Fetal.** (Desnaturalización al alkali) en 1.002 niños.

1º Se encontraron 19 casos con hemoglobinas anormales lo cual representa 1,9%, distribuidos así:

Con rasgo Hb. S: 14 (1,4%).

Con rasgo Hb. C: 5 (0,5%).

Este porcentaje es muy similar al encontrado por Restrepo A. y col. en 1966 (39).

2º El 93% de los niños presentaron una hemoglobina fetal superior al 50% lo cual representa un dato de normalidad. El 7% restante presentó un índice inferior al 50% de Hb. fetal con un mínimo de 20%. Quizá la sangría feto-materna haya

contribuido a detectar valores inferiores al 50%.

### Discusión

El paso de eritrocitos fetales hacia la madre tiene gran importancia en la medicina ya que por este mecanismo se puede explicar 1º las inmunizaciones maternas bien sea por incompatibilidad al factor Rh o por incompatibilidad de grupo sanguíneo cuando la madre es grupo O y el hijo A o B. 2º Ciertos estados de shock hipovolémico en el recién nacido, se deben a hemorragia transplacentaria. 3º En caso de hemorragia masiva incompatible sobre todo si la madre es grupo O y recibe A o B del hijo, puede presentarse en ella hemólisis intravascular y concomitante daño renal. Esto explicaría ciertos estados de anuria postpartum. 4º Por último es de gran importancia señalar que estos estudios de conteo de células fetales dieron origen a la aplicación de la gama globulina hiperinmune en la mujer primípara Rh negativa sin anticuerpos con hijo Rh positivo para protegerla de futura inmunización.

Woodrow (40) dice que la hemorragia feto-materna ocurre durante el trabajo de parto y que en el último trimestre del embarazo pasarían escasísimas células, las cuales no tendrían mucha importancia en la sensibilización. Estos trabajos de Woodrow difieren de los de Zipursky, Cohen, Freda y col. (41-42-43) quienes sostienen que durante el embarazo hay paso de células rojas y que éstas sirven de base para que haya inmunización; a esto se debe que aparezcan anticuerpos a las pocas semanas o algunos meses después del nacimiento de un hijo en una madre que hasta ese momento no había tenido anticuerpos anti D. En nuestro trabajo encontramos paso de eritrocitos del 5º al 9º mes de embarazo

en 8,87% de las pacientes estudiadas, sobretodo con mayor frecuencia del 7º mes en adelante. Hubo un caso que presentó 9,1 ml. de hemorragia feto-materna. Consideramos que el paso de sangre transplacental durante el embarazo, principalmente en el último trimestre, juega gran papel en la isoimmunización materna.

El segundo grupo estudiado de 1.002 casos, encontramos 171 señoras con H. F. M. (17,06%) durante el parto; de éstas hubo siete casos (4,1%) en donde la madre fue Rh negativa con hijo Rh positivo, encontrando una sola sensibilización al 6º mes postpartum. Es de anotar que una señora Rh negativa quien no tuvo hemorragia durante el parto desarrolló anticuerpos tres meses después; esta señora es de suponer que recibió sangre del hijo durante el embarazo. Estas dos pacientes que han presentado anticuerpos tienen grupo sanguíneo compatible con los hijos.

Encontramos mayor frecuencia y mayor cantidad de H. F. M. durante el trabajo del parto; por lo cual consideramos que la inmunización materna se verifica con mayor regularidad en este período. Solo hemos buscado anticuerpos en el 1º y 3º mes en 23 pacientes y en el 6º mes a 7 de estas 23. Es un número pequeño debido a las dificultades que se nos han presentado para conseguir a estas pacientes una vez que salen de la clínica, a pesar de las insinuaciones impartidas.

En total se presentaron 7,6% de casos con incompatibilidad al factor Rh entre madre e hijo. En otro trabajo que verificamos en la Clínica León XIII - Instituto Colombiano de los Seguros Sociales, hecho sobre 21.832 señoras, 1.962 de éstas (8,9) tuvieron incompatibilidad al

Rh con el hijo (44). En 1965 hicimos una publicación en donde se halló el 12% de madres Rh negativas inmunizadas con esposo Rh positivo (45).

Incompatibilidad de grupo entre madre e hijo hubo 345 casos (34,5%) y de estas 134 madres grupo O con hijos A y 24 madres O con hijos B, lo cual representa 158 (15,8%) sobre un total de 1.002 casos estudiados. Este punto es de gran interés sobretodo en lo que respecta a la enfermedad hemolítica A. B. O. del recién nacido.

Los tres niños que tuvieron hemorragia masiva transplacentaria se recuperaron satisfactoriamente con las transfusiones que recibieron oportunamente.

Otro parámetro de interés en este trabajo fue el estudio electroforético en donde hallamos 14 niños con rasgo Hb. S y cinco con rasgo Hb. C lo cual representa el 1,9% de frecuencia de hemoglobinas anormales.

Solamente hicimos supervivencia de células fetales en el caso que presentó la hemorragia feto-materna de 200 ml., en donde hallamos una supervivencia de 48 días de estos eritrocitos fetales en circulación materna. El glóbulo rojo normalmente dura en circulación de 100 a 120 días.

Este trabajo nos servirá de pauta para la futura aplicación de la gama globulina anti D en nuestro medio y así prevenir la inmunización en la mujer Rh negativa con esposo Rh positivo que aún no haya desarrollado anticuerpos.

### Resumen

Se estudiaron 1.002 señoras con sus respectivos hijos para valorar el paso de células fetales hacia la cir-

culación materna en el momento del parto. Encontrándose 171 niños que sangraron hacia la madre, lo cual representa 17,06%.

La hemorragia feto materna osciló de 0,10 ml. a 200 ml. y su valoración se hizo por medio de la técnica de Kleihauer modificada.

Se presentaron tres hemorragias de gran magnitud (200 ml., 177 ml. y 136 ml.) naciendo los niños con verdaderos signos y síntomas de shock por anemia aguda; los cuales se recuperaron con tratamiento a base de transfusiones. La paciente que recibió la sangría de 200 ml. presentó en su circulación una supervivencia de células fetales de 48 días.

Se analizaron 23 señoras Rh negativas (con hijo Rh positivo) en las cuales se buscaron anticuerpos en el 1º, 3º y 6º mes postpartum. Cuatro de ellas presentaron en su circulación células fetales y en las 19 restantes no se encontraron. En las que tuvieron paso de eritrocitos una desarrolló anticuerpos anti Rh al 6º mes; y en las que no tuvieron hemorragia feto materna una también desarrolló anticuerpos al tercer mes postpartum.

Total de madres Rh negativas con hijos Rh positivos en los 1.002 casos estudiados 76 (7,6%). Con incompatibilidad de grupo entre madre e hijo 345 (34,5%).

El análisis electroforético de hemoglobina en 1.002 niños arrojó 1,9% de hemoglobinas anormales: 14 niños con rasgo Bb. S y 5 con rasgo Hb. C. El promedio de Hb. en las madres con H. F. M. fue de  $11,74 \pm 1,49$  gms.% y en los hijos  $16,71 \pm 1,82$  gms.%.

Se estudiaron a la vez 471 señoras del 5º al 9º mes de embarazo encontrando H. F. M. en 41 (8,87%).

## Summary

One thousand and two women with their children were studied to evaluate passage of fetal cells into maternal circulation during delivery. One hundred and seventy-one children, or 17.06%, that bled into the mother were found.

Feto-maternal hemorrhage range from 0.10 ml. to 200 ml., it was measured by the modified Kleihauer technique.

Three important haemorrhages (200 ml., 177 ml. and 136 ml.) occurred, the children were born with true shock signs and symptoms due to acute anemia, improving after treatment with transfusions. The patient that suffered the 200 ml. bleeding had a fetal cells survival in her circulation of 48 days.

Twenty-three Rh negative women were studied (with Rh positive child) looking for antibodies in the first, third and sixth postpartum months. Four of them had fetal cells in their circulation, there were none in the remaining nineteen. Among those that received erythrocytes, one developed antibodies anti Rh at the sixth month; among those that did not have feto-maternal haemorrhage, there was also one that presented antibodies three months after delivery.

The total of Rh negative mothers with positive Rh babies amongst the one thousand and two cases studied was 76 (7,6%). Three hundred and forty-five (34,5%) presented group incompatibility between mother and child.

The hemoglobine electrophoretic analysis in 1.002 children showed 1.9% with abnormal hemoglobine: 14 children with Hb. S trait and five with Hb. C. The average hemoglobine

was  $11.74 \pm 1.49$  gms.% among mothers with feto-maternal hemorrhage and of  $16.71 \pm 1.82$  gms.% among the children.

Four hundred and seventy-one women between the fifth and the ninth month of pregnancy were studied at the same time, finding feto-maternal hemorrhage in forty-one of them (8,87%).

## BIBLIOGRAFIA

- 1 POTTER, E. L. Rh... its relation to congenital hemolytic disease and to intragroup transfusion reaction. Its addition. The year Book publisher Chicago.
- 2 WEINER, A. S.: Diagnosis and treatment of anemia of the newborn caused by occult placental hemorrhage. Am. J. Obst. Gynec. 56: 717, 1948.
- 3 KPINE B. S. Microscopic observations of the development of the human placenta. A. J. Obst. Gynec. 61: 1065, 1951.
- 4 JAVERT C. T., REISS C. The origen and significance of microscopic intervillous coagulation hematomas (red infarctcs) of the human placenta. Surg. Ginecol. Obstetric. 94: 257, 1952.
- 5 FIN R., HARPER D. T. Transplacenta lhemorrhage. Transfusion. 2: 214, 1963.
- 6 REILLY C. T. The maternal fetal Barriers. Am. J. Obst. Gynec. 80: 391, 1960.
- 7 CHOWN, B. Anemia from bleeding of the fetus into the mother's circulation. Lancet. 1: 213, 1954.
- 8 BROWN, E. S. Foetal erythrocytes in the maternal circulation. Brit. Med. J. 1: 1000, 1963.
- 9 GORMAN J. G.; FRED A V. J. Protection from immunization in Rh incompatible pregnancies a progreis report: Bull. N. J. Acad. Med. 42: 458, 1966.
- 10 WALSH N. P., HEWITT, S. R. Prevention of Rh Haemolytic disease. Brit. Med. J. 4: 354, 1967.
- 11 DURKIN, G. M. and R. FINN. Fetal hemorrhage into the circulation Lancet. 2: 100, 1961.
- 12 GUNSON. H. H. Neonatal anemia due to hemorrhage into the maternal circulation.

- Pediatrics 20: 3, 1957.
- 13 WICKSTER G. Z. Post-hemorrhagic shock in the newborn. *Amer. J. Obst. Gynec.* 63: 524, 1952.
  - 14 SHILLER, J. G. Shock in the newborn caused by transplacental hemorrhage from fetus to mother. *Pediatrics.* 20: 7, 1957.
  - 15 DURKIN, C. M. and R. FINN. Fetal hemorrhage into the maternal circulation. *Lancet* 2: 100, 1961.
  - 16 WOODROW J. C., FINN R. Transplacental hemorrhage. *Brit. J. Hematology.* 12: 297, 1966.
  - 17 APLEY, J. P. A. N. Colley and I. D. Fraser. Fetal hemorrhage into the maternal circulation. *Lancet* 1: 1375, 1961.
  - 18 CLAYTON E. M. FELDHAUS W. D. Fetal erythrocytes in the maternal circulation of pregnant women. *Obst. Gynecol.* 23: 915, 1964.
  - 19 DURKIN C. M. and R. FINN. Fetal hemorrhage into the maternal circulation. *Lancet* 2: 100, 1961.
  - 20 LEVINE, P. Serological factors as possible causes of spontaneous abortions. *J. Hered.* 34: 71, 1943.
  - 21 WOODROW J. C. FINN R. Transplacental hemorrhage. *Brit. J. Haematolog.* 12: 297, 1964.
  - 22 FRED A, V. J., GORMAN J. G., POLACK, W. Prevention of Rhesus haemolytic disease. *Lancet* 2: 690, 1965.
  - 23 KELLY, W. L. and JACOBS W. M. Effect of A.B.O. incompatibility on Rh isoinmunization. *Obst. Gynec.* 21: 587, 1963.
  - 24 CLARKE, C. A.; DANOHOE W. T. A., FINN R. LEHANE D., MACONNELL R. B., SHEPPARD P. M., SHONA H., WOODROW J. C. Prevention of Rh Haemolytic disease: Results of the clinical Trial A Combined Study From centres in England and Baltimore. *Brit. Med. J.* 2: 907, 1966.
  - 25 MOLLISON P. L. Blood transfusion in clinical Medica. Fourth edition 1967.
  - 26 CLARKE C. A. Prevention of Rh Haemolytic disease. *Brit. Med. J.* 4: 7, 1967.
  - 27 CLARKE C. A., FINN R., Mc CONNELL R. B. The protection afforded by ABO incompatibility against erythroblastosis due to Rhesus anti D. *Int. Arch. Allergy* 13: 380, 1958.
  - 28 ZIPURSKY A., HULL A. Foetal erythrocytes in the maternal circulation. *Lancet* 1: 451, 1959.
  - 29 FRED A, V. J.; GORMAN J. G., POLLACK W. Successful prevention of Rh sensitisation in man with an anti Rh gamma 2 globulina anti body preparation, *Transfusion.* 4: 26, 1964.
  - 30 FINN R., HARPER D. T., STALLINGS S. A., KREVANS J. R. Transplacental hemorrhage. *Transfusion* 3: 114. 1963.
  - 31 CLARKE, C. A., SHEPPARD P. M. Prevention of Rhesus haemolytic disease. *Lancet* 2: 343, 1965.
  - 32 CLARKE C. A. Studiess on the prevention of Rh haemolytic disease. *Proc. Roy. Soc. Med.* 59: 87, 1966.
  - 33 WOODROW J. C., BOWLEY C. C., GILLIVER, B.; E. STRONG S. J. Prevention of Rh immunization due to large volumen of Rh positive blood. *Brit. Med. J.* 1: 148, 1968.
  - 34 GORMAN J. G., FRED A, V. J., POLLACK W. Prevention of Iso immunization to the Rh factor using hight titre anti Rh gamma-globulina. *Bibl. Haemat.* 23; 249, 1965.
  - 35 GORMAN J. G., FRED A, V. J., POLLACK W. Prevention of Rhesus hemolytic disease. *Lancet* 2: 181, 1965.
  - 36 WOODROW J. C., DONOHE W. T. A. Rhe immunization by pregnancy: Results of a survey and their relevance to prophylactic therapy. *Brit. Med. J.* 4: 139, 1968.
  - 37 CLARK C. A. Prevention of Rhesus iso-immunization. *Lancet* 2: 1, 1968.
  - 38 FLEIHAUER E. and BETKE, K. Practical use of the demostration of cells containing hemoglobin F in blood Smears. *Internist.* 1: 292, 1960.
  - 39 RESTREPO A. Frecuencia de las Hemoglobinas Anormales en Colombia. *Acta cientifica Venezolana* 17 (4): 113-116, 1966.
  - 40 WOODROW J. C., BOULEY C. C., GUILLIVER B. E., STRONG S. J. Prevention of Rh immunization due to large volumen of Rh positives blood. *Brit. Med. J.* 1: 148, 1968.
  - 41 ZIPURSKY A.; POLLACK J. CHROWN B., ISRAELS L. G. Transplacental isoinmunization by fetal cells. *Brith Defects original articles series.* T: 84, 1965.

- 42 SCHNEIDER J. Profilaxis de la sensibilización Rh. *Abbotempo*, 3: 8, 1969.
- 43 FREDA V. J. GORMAN J. G. POLLACK W. ROBERTSON J. G. Prevention of Rh iso immunization. Progress report of the clinical trial in mothers. *J. A. M. A.* 199: 390, 1967.
- 44 PALACIO S. FORERO J. Estudio sobre 2.037 casos de eritroblastosis fetal en Medellín, Colombia. *Ant. Médica.* 9: 819, 1966.
- 45 PALACIO S. Comentarios generales sobre la enfermedad hemolítica del recién nacido. *Boletín Científico Clínica de Maternidad de Medellín.* 19: 9, 1965.