

## SOBRE LA ENFERMEDAD HEMOLITICA DEL RECIEN NACIDO (Evolución del concepto y profilaxis)

Por el Prof. Dr. D. PEDRO MARTINEZ GARCIA

Académico Electo en Barcelona

Profesor extraordinario de Pediatría y Puericultura en la Universidad de Navarra

Hace varios siglos que se conoce la enfermedad hemolítica del recién nacido (E. h.), pero sólo dos décadas que se valora como una entidad clínica destacada. Como dice M. PICKLES en su obra *Haemolytic disease of the newborn*, el interés sobre la misma aumentó con el descubrimiento del factor Rh y con la parte jugada por la incompatibilidad de los grupos sanguíneos correspondientes. Después de una primera época en que el misterio más absoluto envolvió esta terrible enfermedad, los primeros datos positivos que se tuvieron sobre su etiología y patogenia (conocimiento del factor Rh y del mecanismo de iso-inmunización); los descubrimientos se fueron sucediendo continuada y bastante rápidamente. A continuación exponemos una cronología de los distintos descubrimientos sobre la E. h. que la han configurado. En 1892, BALLANTINE observa unos casos de anasarca universal del feto, que luego llevará el nombre de *hydrops foetalis universalis* y que en 1910 estudia con cuidado SCHRIEDE y desde entonces lleva su nombre.

En 1912, RAUTMANN la incluye en el grupo de lo que él llamó eritroblastosis; grupo amplio que se caracterizaba por la riqueza de hematíes embrionarios, o sea, eritroblastos, anemia, esplenomegalia y carácter familiar. Por no reunir todas estas características muchos de los casos de la E. h. perinatal es por lo que hoy día se cree mucho más correcto hablar de E. h. del recién nacido en vez de eritroblastosis. En 1921, von GIERKE propuso se llamara eritroleucoblastosis, porque además de las células rojas había también aumento y anomalías de la serie blanca. En 1835, UNDERWOOD calificó de icterus gravis a los más severos casos. Desde 1908 esta forma ictérica de la E. h. lleva el nombre de enfermedad de PFANNENSTIEL injustamente, pues creyó que se trataba sólo de una intensificación de la ictericia fisiológica neonatal. En 1942, HENDERSON habló de otro tipo de eritroblastosis, que era un feto macerado sin gran edema, lo que lo diferenciaba de la forma que antes hemos definido como enfermedad de SCHRIEDE. Ya autores antiguos,

el mismo BALLANTINE, había sospechado que estos fetos macerados con gran autólisis eran tipos de eritroblastosis por la aparición, en la misma familia, de otras formas de la enfermedad. En 1875, ORTH habló de un tipo de ictericia muy grave que mataba, a veces, el feto antes de nacer y más tarde (1904) SCHMORL dio una descripción anatómica patológica del cerebro en estos casos y descubrió que los ganglios basales tenían una pigmentación amarilla y habló de ictericia nuclear (*kernicterus*), la que probablemente era la causa del síndrome extrapiramidal que aparecía como secuela de aquella ictericia grave.

Dentro de la entidad E. h. del recién nacido nos aparecían, pues, cuadros clínicos tan recortados que llegaron a considerarse como otras tantas enfermedades autónomas. En 1931, BUHRMANN y SANDFORD llegan a la evidencia de que eritroblastosis e icterus gravis eran sinónimos y que la ictericia grave no podía seguir siendo considerada como una enfermedad aislada, pues muchas veces iba seguida de anemia congénita o edema generalizado.

#### *Unificación de los distintos tipos de la enfermedad*

En 1932, DIAMOND, BLACKFAN y BATY mostraron las relaciones entre la anemia del recién nacido y la ictericia grave. En una familia los

embarazos del quinto al séptimo mostraron una acentuada palidez después del nacimiento. Los dos últimos estuvieron bajo estrecha observación y mostraron las características hematológicas típicas de la anemia del recién nacido. El octavo niño, visto nueve horas y media después del parto, estaba intensamente icterico, con agrandamiento del hígado y del bazo y 61.000 eritroblastos, sugiriendo el diagnóstico de icterus gravis con eritroblastosis. El tercer día de la vida apareció edema. A continuación de un intenso tratamiento por transfusiones sanguíneas, el edema y la ictericia desaparecieron y el hígado y el bazo disminuyeron de tamaño y a los 18 días el cuadro clínico y hemático era normal.

Revisaron la literatura anterior de los varios tipos de la enfermedad y encontraron apoyo a su teoría de que la anemia del recién nacido asociada con el icterus gravis dependían de un proceso subyacente: la eritroblastosis. DE LANGE y ARNTZENIUS, en 1929, y HUERPER y MULLEN, en 1930, consideraron que había una estrecha relación entre icterus gravis con marcada eritroblastemia y consideraron que eritroblastosis e icterus gravis eran sinónimos y PASACHOFF y WILSON, en 1935, demostraron la asociación familiar de anemia neo-natorum e hydrops foetalis en tres hermanos. Pronto se generalizó el concepto de que el icterus gravis no podía ser considera-

do como una enfermedad aislada y, en efecto, empezaron a aparecer observaciones de la ocurrencia familiar de icterus gravis, anemia congénita e hydrops con eritroblastosis. Incluso un poco más adelante, HENDERSON (1942) definió un tipo de eritroblastosis con feto macerado, pero sin gran edema, que a menudo se confundía con sífilis por la semejanza de las placentas en ambas enfermedades, aunque los fetos macerados son raramente examinados post mortem y muchas muertes debidas a eritroblastosis de este tipo deben haber pasado, indudablemente, mal interpretadas. Algunos observadores han aceptado el feto macerado con gran autólisis como un tipo de eritroblastosis por la aparición en la misma familia de otras formas de la misma enfermedad (BALLANTINE en 1892, PASACHOFF y WILSON en 1935).

La más exacta clasificación de los tipos clínicos es la de GILMOUR, que en 1944 cita tres tipos: I. hydrops foetalis; II. icterus gravis, y III. anemia congénita.

### *Patogenia*

K. LANDSTEINER y WIENER, en 1941, publicaron sus trabajos trascendentales, pues aclararon el papel de un factor que desde entonces se llamó Rh. Inyectaban hematíes de mono (*Macacus rhesus*) a conejos en los que producían sustancias que aglutinaban y hemolizaban los hematíes

del mono, por lo cual las calificaron como factor anti Rh y en investigaciones ulteriores observaron que los mismos sueros producían análogos efectos en algunas personas, en tanto otras no eran afectadas en nada, por lo cual calificaron a las primeras en Rh positivas y a las otras Rh negativas. P. LEVINE y E. M. KATZIN y L. BURNHAM, en 1941, dedujeron de sus experiencias que en los hechos descubiertos por LANDSTEINER y WIENER estaba el fundamento patogénico de la eritroblastosis fetal; se trataría de una incompatibilidad de los factores Rh paterno y materno; en la mayoría de los casos el padre, Rh positivo, transmitiría este factor al feto, el cual a su vez sensibilizaría a la madre Rh negativa, en la que al producirse aglutininas de signo contrario hemolizarían los hematíes fetales determinando los cuadros de anemia e ictericia que, principalmente, caracterizan esta enfermedad.

### *Tratamiento y profilaxis*

Dada la absoluta ignorancia en que se estaba no sólo en cuanto a la etiología sino a la misma patogenia de la enfermedad, se comprenderá la inutilidad de todos los tratamientos antiguos que, incluso hoy, nos parecen ridículos. La existencia tan destacada de la ictericia y de la anemia hizo pensar durante mucho tiempo en el papel del hígado y de los órganos hematopoyéticos. En

1906, J. BUSFIELD la trataba con purgantes y KLEMPERER, en 1924, con glucosa intravenosa para prevenir mayores daños hepáticos. Con la comprobación de la intensa anemia por fenómenos hemolíticos comienza la era del tratamiento transfusional. Al principio se practicaban transfusiones pequeñas repetidas de sangre Rh negativa y aunque la mortalidad se redujo considerablemente, muchos niños, gravemente afectados, morían. Se propuso entonces lo que se llamó exsanguinotransfusión para quitar todos los anticuerpos libres posibles y todos los hematíes potencialmente hemolizables y reemplazar la sangre del niño tanto como fuera posible con una sangre compatible. A. P. HART, del Canadá, en 1925, fue probablemente, el primero en practicar una exsanguinotransfusión extrayendo 300 c. c. de sangre e inyectando 350. El niño era el octavo hijo de una familia en que los seis anteriores murieron todos con ictericia. El transfundido, el cuarto día dejó de estar icterico y se desarrolló normalmente. Incluso HART, 23 años más tarde, pudo publicar que aquel muchacho era ya un adulto sano.

Este método de tratamiento fue reintroducido en 1946 y en este mismo año, 1947 y 1948, fue perfeccionado por WALLERSTEIN, DIAMOND y otros. Las modificaciones de DIAMOND han sido trascendentales y muy facilitadas por el empleo de catéteres de plástico a través de la

vena umbilical. La mejoría del pronóstico ha sido muy importante, pero, sin embargo, todavía quedaban casos desgraciados (uno por cada cien) por sí mismos o por complicaciones del mismo tratamiento, aparte de los casos de ictericia nuclear que no llegaban a poderse prevenir. LILEY ha dicho que en algunos casos la sangre materna está tan saturada de anticuerpos Rh por una transfusión errónea, por ejemplo, que no podría hacerse más que esperar entre dos sombrías alternativas: o dejar que el niño muriese antes de nacer, con peligro también para la madre, o provocar el parto a veces tan prematuramente que podría ser mortal y ante este cruel dilema, el citado autor preguntaba a sus colegas: ¿Por qué dejar morir estos niños a sabiendas? Al fin y al cabo, sólo se diferencian en que en vez de estar en la cuna están en el claustro materno hasta ahora infranqueable. Así nació una nueva técnica: *la transfusión intraútero*. Algunos niños condenados a una vida difícil o a una muerte cierta han sido salvados «in extremis» por este atrevido y genial procedimiento, peligroso y difícil.

La incompatibilidad por grupo ABO es más frecuente que por Rh, pero no se asocia con anemia grave y sólo se reconoce después del nacimiento si se presenta ictericia precoz; la sensibilización por el grupo ABO protege contra la incompatibilidad Rh si coincide con ella. La

confirmación y estudio de este hecho interesantísimo es lo que orientó a FINN a sus trascendentales estudios sobre la profilaxis de la E. h. En efecto, en 1951, R. FINN observó una serie de 85 familias con madres Rh negativas, de las que habían nacido cuatro o más niños en los que en ninguno se habían presentado signos de enfermedad hemolítica por sensibilización Rh. En 22 el padre era Rh negativo también. La explicación más obvia de la protección otorgada por la incompatibilidad ABO es la sugerida por RACE y SANGER, en 1950, que demuestra que si la sensibilización Rh es debida a los hematíes que han entrado a la circulación materna, es posible que puedan ser eliminados antes de haber podido actuar por antígenos Rh por células fetales conteniendo antígeno A.

Las hemorragias trasplacentarias del feto a la circulación materna fueron primeramente postuladas por WIENER en 1948 y se demostró por CHOWN en 1954, por medio de aglutinas diferenciales y por tests para la hemoglobina fetal. Pero ninguna de estas pruebas fueron útiles para descubrir las pequeñas cantidades de sangre que, a pesar de su pequeñez, pueden producir sensibilización Rh, pero KLEIHAUER y col. en 1957 idearon un método que resultó más efectivo para la diferenciación de la sangre fetal y la del adulto. En 1960 KLEIHAUER y BETKE publicaron una técnica que fue la que

dio mejores resultados, pero la interpretación de los mismos requiere una experiencia considerable y hacer recuentos muy cuidadosos de las células fetales, especialmente cuando hay pocas y tener muy en cuenta el elemento subjetivo de quien las cuenta, pues pequeñas hemorragias trasplacentarias pueden pasar desapercibidas si un observador experimentado no dedica un tiempo considerable a estudiar los frotis. (Kleihauer, E., Braun, H. and Betke, K.). Las publicaciones de WOODROW y col. en 1965 y de WOODROW y FINN y col. en 1966 han precisado mucho estas dificultades de técnica y el cuidado con que hay que interpretar los resultados. La E. h. depende de varios factores que FINN, R., CLARKE, C. A., y col. en mayo de 1961 investigaron profundamente comprobando que los dos más importantes son la incompatibilidad ABO y la capacidad de la placenta para impedir el paso de las células fetales a la circulación materna.

Anticuerpos Rh se han desarrollado en dos de tres mujeres que habían tenido relativamente grandes hemorragias fetales y en una entre 75 mujeres en las que no se pudieron demostrar células fetales, por lo que concluyen que el factor más importante para prevenir la sensibilización Rh es la barrera placentaria. Nunca se encontraron células fetales cuando el feto era ABO incompatible con la madre y esta incompatibilidad ABO protege con-

tra el Rh porque las células fetales son rápidamente eliminadas por un factor anti A o anti B materno. Parece posible, pues, que las células fetales Rh positivas puedan ser similarmente eliminadas por factores anti D, o sea, anti R. para prevenir la sensibilización Rh de la madre. Los resultados de estos autores sugieren que es posible prevenir muchos casos de sensibilización Rh y, por tanto, eliminar la E. h.

FINN y col. pensaron que la administración de factores anti Rh podían prevenir la sensibilización Rh de la madre. Las primeras experiencias se hicieron en mujeres que ya no podían tener hijos. La favorable protección anti-Rh así obtenida permitió ensayar el método en madres rhesus negativas. Los primeros resultados en 78 casos fueron publicados en Inglaterra y casi simultáneamente se trabaja en Suecia, EE. UU. y Alemania (1956) y también se obtuvieron buenos resultados.

El producto empleado es una Globulina que por no ser siempre Gamma, pues también puede tratarse de Betaglobulina, es preferible hablar de Inmunoglobulina. El producto del comercio se encuentra en un vial conteniendo 250 Gammas de anti-D liofilizadas con un nivel suficiente de actividad anti-Rh, no menor al  $1 \times 4000$ , pues los más bajos pueden resultar insuficientes. Este nivel es estimado mediante el Test de Coombs indirecto (T.C.I.) y equivale a unas 250 Gammas de Inmuno-

globulina anti-Rh determinado por el Test de Huges y Jones. Con el uso de la Globulina anti-D en lugar del plasma completo no hay que temer la transmisión de una hepatitis. En 1964, FREDA y col. fueron los primeros en hacerlo así.

Para usarlo debe disolverse en 3 c.c. de agua bidestilada estéril. El vial debe conservarse entre 4 y 12°. Debe inyectarse por vía intramuscular con las máximas precauciones de asepsia. Por vía endovenosa provoca descenso de la presión sanguínea. Las inyecciones son perfectamente toleradas y sólo se ha señalado alguna ligera reacción local seguida de fiebre muy corta.

La aplicación se hará lo antes posible después del parto o aborto; no después de las 72 horas y según CLARKE, 48. La Globulina anti-Rh previene la E. h. únicamente en el embarazo siguiente, pues los otros pueden desencadenar un nuevo proceso de sensibilización. Por ello debe aplicarse después de cada parto o aborto siempre que el niño sea compatible ABO y Rh positivo. Practicada la inyección no volverá a utilizarse las agujas ni la jeringa. No debe aplicarse nunca a las madres Rh negativas durante la gestación, ya que los anticuerpos podrían pasar al feto y dañarlo. Y tampoco debe administrarse nunca a los niños.

Por medio de estas inyecciones se consigue la rápida eliminación de los glóbulos rojos positivos fetales que circulan por la sangre materna,

sensibles a la acción de la anti Rh.

Ahora bien, estas nuevas orientaciones sobre la profilaxis de la E. h. no constituyen un remedio mágico, como muy bien dice el Prof. Salvatierra, de la Facultad de Granada, pero son, sin duda, un gran paso hacia la solución de problema tan preocupante dada su alta mortalidad y quizás aún más por los estados de invalidez residuales más numerosos que los mortales y que ensombrecen mucho el pronóstico de esta enfermedad que tanto preocupa a médicos y familiares. Es fácil imaginar la expectación y la esperanza con que son esperados los resultados definitivos de esos primeros ensayos.

Nuestra impresión inmediata es la misma que la que cuando tuve que escribir una Editorial para la «Revista Médica de Barcelona» (año I, n.º 1-Enero, 1924), comentando la aparición de la Insulina, que terminábamos con estas palabras de JOSLIN: «But diabetes, though, subduet is not yet conquered» (la dia-

betes, aunque domada, no está aún conquistada).

\* \* \*

En 1940 LANDSTEINER, como dijimos, descubre el factor Rh y 20 años más tarde, en 1960, se da a conocer la globulina anti-Rh en Inglaterra y pronto se trabaja con ella en Suecia, EE. UU. y Alemania. Por ello L. K. DIAMOND pudo escribir: «Por primera vez en la historia de la medicina, una misma generación, en sólo 20 años, descubre una enfermedad importante —la enfermedad hemolítica por incompatibilidad Rh— el modo de tratarla y la forma de prevenirla.» (Pediatrics, enero, 1968).

Este resultado que honra tanto a la medicina moderna, es tanto más de celebrar cuanto todo lo referente a dicha enfermedad aparecía en sus comienzos envuelto en un verdadero misero sin siquiera un poco de luz que orientara el camino a seguir. Por eso hemos querido presentar los sucesivos descubrimientos señalando la fecha respectiva como ejemplo de una investigación modelo.

#### BIBLIOGRAFIA

- BALLANTYNE, J. W.: 1892, *The Diseases and Deformities of the Foetus*, vol. I. Oliver & Boyd, Edinburgh.
- BUHRMANN, W. L., and SANFORD, H. N.: 1931, *Amer. J. Dis. Child.*, 41, 225.
- BUSFIELDS, J.: 1906, *Brit. med. J.*, i, 20.
- DE LANGE, C., and ARNTZENIUS, A.: 1929, *J. Kinderheilk.*, 124, 1.
- DIAMOND, L. K., BLACKFAN, K. D., and BATY, J. M.: 1932, *J. Pediat.*, 1 269.
- FINN, R., CLARKE, C. A. y col.: *British Medical Journal*. May 1927 (carta remitida a «Nature», London 1961 cit in «*Experimental Studies on the Prevention of Rh Haemolytic Disease.*»
- FREDA, V. J., GORMAN, J. G., and POLLACK, W.: *Transfusión*, 4, 26, 1964.
- GILMOUR, J. R.: 1944, *Arch. Dis. Childh.*, 19, 1, 12, 21.

- HART, A. P.: 1925, *Canad. med. Ass. J.*, 15, 1008.
- HART, A. P.: 1948, *J. Pediat.*, 32, 760.
- HENDERSON, J. L.: 1942 b, *J. Obstet. Gynaec.*, 49, 409.
- HUEPER, W. C., and MULLEN, M. C.: 1930, *Amer. J. Obstet. Gynaec.*, 19, 831.
- KLEIHAUER, E., BRAUN, H. y BETKE, K.: *Klin. Wschr.* 35, 637 (1957).
- KLEMPERER, P.: 1924, *Amer. J. Dis. Child.*, 28, 212.
- LANDSTEINER, K., and WIENER, A. S.: 1941, *J. exp. Med.*, 74, 309.
- LEVINE, P., KATZIN, E. M., and BURNHAM, L.: 1941, *J. Amer. med. Ass.*, 116, 825.
- LILEY, A. W.
- ORTH, J.: 1875, *Virchows Arch. f. path. Anat.* 63, 477.
- PASACHOFF, H. D., and WILSON, L.: 1935, *Amer. J. Dis.*, 49, 411.
- PFANNENSTIEL, J., 1908, *Munch. med. Wchnschr.*, 55, 2169:2233.
- PICKLES, M. M.: 1949. *Haemolytic Disease of the Newborn. Blackwell Scientific Publications, Oxford.*
- PLATER, F.: 1641, *Observationum Basle*, 748 (citado en Pickles, M. M.).
- RAUTMANN, H.: 1912, *Beitr. Path. Anat.*, 54, 332.
- SCHMORL, G.: 1904, *Verh. Dtsch. path. ges.*, 6, 109.
- SCHRIDDE, H.: 1910, *Munchen. med. Wchnschr.*, 57, 397.
- UNDERWOOD, M.: 1835, *A treatise on the Diseases of Children*, London.
- VON GIERKE, E. V.: 1921, *Verh. dtsch. path. Ges.*, 18, 322.
- WIENER, A. S.: *Amer. J. Obstet. Gynec.* 56, 717 (1948).