

HEMOAGLUTINOGENO RH Y ERITROBLASTOSIS FOETALIS (1)

Primeras investigaciones efectuadas en el país.

HUGO VACCARO y ARMANDO MEZA

(Cátedra de Bacteriología e Inmunología, Prof. Vaccaro, U. de Chile).

Ya a comienzo del año 1942 dimos cuenta, en la reunión semanal de nuestra Cátedra, del descubrimiento de LANDSTEINER de un nuevo hemoaglutinógeno, el *factor Rh*, de gran trascendencia en la interpretación patogénica de las enfermedades hemolíticas del recién nacido y de los trastornos y shocks provocados por transfusiones repetidas.

Dimos a conocer estos nuevos conceptos igualmente en varias reuniones clínicas de los Hospitales de Santiago.

Dada la importancia del tema, quisimos ahondarlo y comprobar si las conclusiones estadísticas de los autores americanos e ingleses podrían ser aplicadas o no a nuestra población. Iniciamos las investigaciones referentes —las primeras efectuadas en nuestro país— tan pronto recibimos, gracias a la gentileza de nuestro colaborador, Dr. Meneghello, en aquel entonces becado en los Estados Unidos, el suero anti-Rh de PETER VOGEL de New York. Se pudo llevar a feliz término el presente trabajo, al recibir una nueva remesa del suero anti-Rh del "Blood Donor Service", New York.

La procedencia de estos sueros, su eficacia y especificidad comprobadas constantemente en las reacciones que efectuamos, constituyen una garantía en la interpretación de nuestras experiencias.

Hemos podido reunir en corto tiempo un número relativamente alto de casos de enfermedades hemolíticas del recién

(1) Este trabajo y los tres que siguen, fueron presentados a la sesión conjunta de las Sociedades de Pediatría y Obstetricia, que se celebró el 10 de junio del año en curso, dedicada al tema "Eritroblastosis fetal y factor Rh".

nacido, gracias a la entusiasta colaboración —que nos complacemos en agradecer— de los profesores Monckeberg, Scroggie, Ariztía, Avilés, y de los Drs. Aníbal Rodríguez, Adalberto Steeger, Luis Infante, Raúl Ortega, Orlando Trivelli, Leoncio Lizana y Otto Schwarzenberg.

Ya tuvimos ocasión de presentar algunas de nuestras experiencias en la Sociedad de Anatomía Normal y Patológica (Sesión del 14-V-43).

Es honroso para nosotros poder ocupar hoy esta tribuna de la Sociedad de Pediatría, tanto más cuanto se trata de una sesión conjunta con la Sociedad de Ginecología y Obstetricia, circunstancia que revela el legítimo interés que ha despertado este importante tema precisamente en el campo de estas especialidades.

La *iso-inmunización* —producción de anticuerpos a consecuencia de la introducción de un antígeno procedente de un individuo de la misma especie— fué demostrada por primera vez por EHRlich y MORGENROTH con la isohemolisina de cabras. El suero así preparado no es autolítico ("*horror autotóxicus*" de EHRlich), hecho que revela la existencia de antígenos "individuales" en el mosaico antigénico de las células del organismo.

No se ha demostrado el isoanticuerpo normal para el antígeno N y sólo en cuatro casos —en cientos de miles de individuos— fué posible evidenciar aglutininas anti-M. Por consiguiente, los aglutinógenos N y M que actúan como antígenos en la hetero-inmunización, son incapaces de sensibilizar a la especie humana en las pruebas de iso-inmunización. Esta misma consideración alcanza al factor P.

La incapacidad de provocar iso-anticuerpos explica que estos factores carezcan de importancia como elementos de incompatibilidad hemática en las transfusiones sanguíneas.

En el año 1940, LANDSTEINER y WIENER descubren un nuevo aglutinógeno en los glóbulos rojos humanos al que denominan *factor o antígeno "Rh"* por hallarse normalmente en los hematíes del *Macacus Rhesus*.

Este factor Rh se encuentra aproximadamente en el 85 % de los individuos de la especie humana, designados Rh-positivos (*Rh +*). El 15 % restante sería Rh-negativo (*Rh -*).

Poco después de este descubrimiento, WIENER y PETERS estudiaron la sangre de tres pacientes con reacciones hemolíticas.

ticas —una fatal— después de *transfusiones repetidas* con sangres correctamente agrupadas. Los sueros de esos enfermos contenían "iso-aglutininas atípicas", independientes de los grupos sanguíneos clásicos y estrechamente relacionadas con el factor Rh. Se demostró, además, que los tres individuos eran Rh-negativos. Estos hechos comprobaron fehacientemente una incompatibilidad sanguínea a consecuencia de una iso-inmunización previa.

Los individuos Rh-negativos, al formar las hemolisinas anti-Rh, se hacen incompatibles con todo dador Rh-positivo.

Una primera transfusión jamás provoca tales reacciones ya que no existe, normalmente, la aglutinina anti-Rh.

LEVINE y STETSON, ya en 1939, habían sugerido la ingeniosa teoría de que el feto in utero es la fuente de un antígeno que, alcanzando al organismo materno, produciría un anticuerpo capaz de crear incompatibilidades sanguíneas.

Las investigaciones ulteriores confirmaron plenamente estas suposiciones revelando que la substancia anti-Rh es efectivamente el anticuerpo responsable de las reacciones hemolíticas en estos casos.

En las embarazadas Rh-negativas, con fetos Rh-positivos por herencia paterna, se condicionaría dicha incompatibilidad. Durante la preñez el factor Rh de la sangre fetal alcanzaría la circulación materna gracias a la permeabilidad placentaria, incitando a la producción de aglutininas anti-Rh. Con estas investigaciones se vino a comprender el por qué de la frecuencia en tales casos de las reacciones hemolíticas post-transfusionales, graves y a veces fatales, al escoger como dadores a los maridos siempre Rh-positivos.

Posteriormente, en 1941, LEVINE, KATZIN y BURNHAM, señalan el hecho de que las mujeres con aglutininas atípicas frecuentemente dan nacimiento a niños que hacen enfermedades hemolíticas, es decir, eritroblastosis, anemia hemolítica, ictericia, hidrops foetalis y ciertas diatesis hemorrágicas. Los autores abordaron estadísticamente el papel de la iso-inmunización en la patogenia de estas eritroblastosis. De 153 madres con niños afectados, 151 (92 %) eran Rh-negativas. Los 76 niños y 89 maridos de ese grupo eran Rh-positivos. En 70 casos el suero de la madre fué estudiado dentro de los dos meses que siguieron al parto, demostrándose en 33 de ellos la presencia de aglutinina anti-Rh.

LEVINE y colaboradores, para explicar el mecanismo de producción de esas enfermedades hemolíticas, suponen que los anticuerpos maternos, producidos por iso-inmunización, pa-

sarían por la barrera placentaria hacia la circulación fetal. Se fijarían exclusivamente en los hematíes ya que el factor Rh —a diferencia de los hemoglutinógenos clásicos— no se encuentra en el resto de los tejidos. El depósito de hemosiderina en el hígado, bazo, riñón y núcleos basales del cerebro, sería una evidencia de tal destrucción globular.

La médula ósea de estos niños es hiperplásica y contiene numerosos normoblastos y eritroblastos, presentes también en los centros hematopoyéticos y en la sangre circulante.

En cuanto a la incidencia de estas enfermedades hemolíticas hay cierta discrepancia entre los autores; así, para JAVERT es de 1 x 438 nacimientos, mientras que WOLF llega al resultado de 1 x 568. Llama la atención el hecho de que en los últimos cuatro años se diagnostican más casos de eritroblastosis que antes, lo que se debe probablemente al interés que ha despertado la nueva teoría patogénica de esa enfermedad.

La mayor incidencia de la eritroblastosis se observa en las multiparas, alcanzando a un 85 % del total de los casos, según JAVERT. Este hecho estadístico es para nosotros un argumento poderoso en favor de la iso-inmunización, ya que revela un proceso que concuerda enteramente con el fenómeno inmunológico de la producción de anticuerpos específicos. El organismo responde, al primer contacto con un antígeno heterólogo o "estímulo primario", sólo después de un período variable de incubación y con una producción lenta y limitada de anticuerpos. En cambio, la inyección repetida del mismo antígeno o "estímulo secundario" provoca la aparición casi inmediata y brusca de los anticuerpos en concentración fuerte.

Aplicando lo dicho al problema que nos ocupa, podemos considerar el primer embarazo como el "estímulo primario" y cada embarazo siguiente como un "estímulo secundario", lo que explicaría perfectamente la más alta incidencia de eritroblastosis en estos últimos casos.

Otro argumento que apoya la teoría de la iso-inmunización, está dado por LEVINE y colaboradores, quienes demuestran estadísticamente que la combinación indispensable del factor Rh en los padres y en los organismos fetales es precisamente opuesta a la incidencia normal de esta misma combinación en la población escogida al azar.

No podemos negar que hay casos de enfermedades hemolíticas del recién nacido que hacen excepción a la "combinación necesaria" del factor Rh. Así LEVINE informa de tres niños con eritroblastosis siendo las madres Rh-positivas.

Estas excepciones podrían ser un fuerte argumento en contra de la hipótesis de la "incompatibilidad sanguínea creada", como la designamos nosotros.

Podría suponerse que los aglutinógenos A_1 , A_2 , B, M, N, P, G, Q, o algún otro factor hasta ahora desconocido fueran capaces de causar la enfermedad hemolítica. Pero la incompatibilidad materno-fetal de los grupos clásicos no parece tener importancia: primero porque su frecuencia no guarda relación alguna con la incidencia de las enfermedades hemolíticas y, en segundo lugar, debido al hecho de que las isoaglutininas *alfa* y *beta* de origen materno —siempre a bajo título— serían absorbidas no exclusivamente por los eritrocitos fetales, como sucede con la hemolisina anti-Rh, sino por todos los tejidos del organismo lo cual amortiguaría considerablemente su poder hemolítico.

La ocurrencia de la eritroblastosis en las casos de madre Rh-positiva y padre Rh-negativo es lo que ha llevado a LEVINE al descubrimiento de otro aglutinógeno atípico, designado por el autor como *factor Hr*. Para que la iso-inmunización se produzca, es necesario que este factor *Hr* —análogo, pero del todo independiente del factor *Rh*— esté ausente en la madre y presente en los hematíes fetales.

Se vislumbra que este problema es aun más complejo y lo prueban los últimos trabajos publicados por WIENER y LEVINE, quienes ya han podido demostrar la existencia de subdivisiones al tipo Rh-positivo que designan por Rh_1 y Rh_2 , aglutinógenos igualmente hereditarios de modo independiente.

LEVINE y colaboradores han considerado el factor Rh como causa frecuente del aborto habitual. Sin embargo, las cifras estadísticas al respecto están lejos de servir de sólido argumento a esta hipótesis. Nosotros podemos adelantar, a base de los abortos habituales estudiados en un trabajo en curso, que el factor Rh no parece tener intervención, ya que en estos casos la mayoría de las madres es Rh-positiva en una incidencia semejante a la normal. Estimamos que, mientras mayores pruebas no demuestren lo contrario, el aborto habitual no debe atribuirse a la iso-inmunización.

Además, otras consideraciones nos mueven a pensar en esta forma. El tejido placentario se muestra realmente poco permeable a los anticuerpos y actúa como una barrera eficaz para los antígenos aun cuando estos sean gérmenes vivos, pero saprófitos. Los gérmenes patógenos son capaces de vencer esta barrera, siempre que su propiedad agresiva principal sea la virulencia.

A medida que la preñez se acerca a su fin y debido al adelgazamiento que sufre el epitelio corial, la permeabilidad placentaria va aumentando paulatinamente como hemos demostrado en varios de nuestros trabajos relacionados con las infecciones congénitas experimentales. No cabe la menor duda de que el máximum de permeabilidad se produce durante el trabajo del parto y a consecuencia de las contracciones uterinas.

Ahora bien, si relacionamos los hechos anteriormente expuestos con el pasaje de las hemolisinas anti-Rh, debemos, lógicamente, deducir que esta substancia hemotóxica pasaría a la circulación fetal principalmente durante el último período del embarazo.

Así se comprende por qué el niño no nace con ictericia hemolítica, síntoma éste que aparece horas y hasta días después del nacimiento.

Se explicaría igualmente la rareza de la muerte in utero causada por esta incompatibilidad sanguínea. Probablemente el edema y las lesiones placentarias múltiples, como se observan en el hidrops foetalis, sean la causa de estos casos de excepción.

Menor justificación tendría aún atribuir los abortos habituales a estas reacciones hemolíticas si recordamos que en los primeros meses del embarazo el tejido placentario es compacto y por ende muy poco permeable.

Creemos también de importancia dejar señalado el hecho de que las aglutininas maternas anti-Rh siguen una curva ascendente de producción llegando a su acmé en los períodos finales del embarazo cuando más oportunidades tienen los hemaglutinógenos fetales de atravesar la placenta y de estimular la iso-inmunización.

También se ha considerado posible la intervención del factor Rh en las complicaciones maternas más sobresalientes, como ser: la eclampsia, la toxemia gravídica, etc. Por ser estos estudios recientes e incompletos, no es posible aún hacer afirmaciones al respecto.

Si abordamos ahora en particular el estudio del factor Rh en la *transfusión sanguínea*, veremos que este descubrimiento ha venido a aclarar un fenómeno hasta hace poco inexplicable, el de las reacciones hemolíticas post-transfusionales que se presentan a pesar del empleo de dadores universales o de grupo homólogo.

WERNER y PETERS, en 1940, estudiaron 4 casos de reacciones hemolíticas producidas a raíz de transfusiones re-

petidas y pudieron comprobar que el suero de tres de estos pacientes contenía una "aglutinina atípica", pero del todo semejante a las ya señaladas para el suero anti-Rh. Demostraron que los tres receptores eran Rh-negativos, mientras que los dadores pertenecían al grupo de los Rh-positivos.

En el año 1941, el mismo WIENER pudo describir otros 10 casos similares y en la mayoría fué posible demostrar que la sangre Rh-negativa era compatible aun en los casos de transfusión a repetición.

Creemos conveniente recomendar se incorpore a la terminología médica la expresión "*incompatibilidad creada*" a fin de diferenciar este nuevo concepto de inmediato de la "*incompatibilidad normal*". Esta última se debe a la existencia de las iso-aglutininas normales *alfa* y *beta*, mientras que la incompatibilidad creada aparece sólo en los procesos de iso-inmunización, con producción de hemolisina anti-Rh.

Si consideramos lo expuesto en relación a las madres iso-inmunizadas, debemos convenir que el mecanismo es fundamentalmente idéntico al anterior, con la sola diferencia de que la incompatibilidad sanguínea materno-fetal es "*creada naturalmente*", podríamos decir, fisiológicamente; mientras que tal incompatibilidad es "*creada artificialmente*" si es provocada por las transfusiones a repetición.

Todos los hechos de observación que atañen a la "*incompatibilidad creada*", vienen indudablemente a dar nuevas normas de conducta en la selección de los dadores sanguíneos y en el empleo de sangre conservada.

Para proceder a la transfusión en casos de púerperas recientes, o siempre que exista una sospecha de iso-inmunización por el factor Rh, es preciso recurrir a dadores Rh-negativos o a sangre conservada de igual tipo.

Cuando se ha de iniciar una serie de transfusiones, hay que pensar en el peligro de crear la incompatibilidad Rh si el receptor carece de este aglutinógeno. El médico transfusor deberá proceder al estudio previo del receptor. Todo individuo Rh-positivo es un receptor universal en relación con tal antígeno. A la luz de estos nuevos conocimientos creemos indispensable corregir o modificar el criterio que hasta el presente teníamos con respecto a los "dadores universales" (Grupo O) y a los "receptores universales" (Grupo AB). *El "verdadero" dador universal es aquel individuo que posee la fórmula sanguínea: O Rh --, así como el legítimo receptor universal debe responder a la fórmula: AB Rh+.*

Si estudiamos comparativamente las dos posibilidades de la incompatibilidad sanguínea creada y sus consecuencias,

es decir, los trastornos post-transfusionales y la eritroblastosis, debemos establecer una *diferencia fundamental en el mecanismo de los dos procesos mórbidos*.

El shock post-transfusional se debe, al igual que en la incompatibilidad normal de los grupos clásicos, a la destrucción de los glóbulos rojos del dador en el organismo del receptor por las hemolisinas de éste, *fenómeno análogo al shock anafiláctico agudo*.

En cambio, el cuadro de la eritroblastosis es provocado por la acción de la hemolisina materna sobre los eritrocitos del recién nacido dentro del organismo de éste. No se trata, por lo tanto, de una hemolisis que libera proteínas extrañas y con eso perjudiciales, sino de la destrucción de células propias. Se hace difícil aceptar que la hemoglobina del mismo organismo, que fisiológicamente se libera en forma constante, sea la causa única de los síntomas y de las lesiones tan graves de estas enfermedades hemolíticas.

El shock post-transfusional es un acceso breve con un final definido, favorable o fatal, y esto último, en casos muy excepcionales. Pero observamos que a pesar de no recibir el niño nuevamente la aglutinina anti-Rh, el efecto de la acción de esta sustancia suele continuar durante ocho, diez o más días y aun puede terminar entonces con la muerte.

Esta circunstancia nos hace suponer una causa subsistente, creada por la hemolisina anti-Rh. Nos atrevemos a sugerir la hipótesis de que la iso-aglutinina materna se fijaría no sólo en los hematíes fetales, sino igualmente en los *centros hematopoyéticos*. Esta reacción antígeno-anticuerpo la interpretamos como un proceso anafiláctico local, como un "*fenómeno de Arthus*", eso sí, que "*invertido*", ya que es el anticuerpo el elemento introducido que va en busca del antígeno tisular.

Los tejidos eritropoyéticos así lesionados e impedidos para cumplir su función, explicarían la anemia hemolítica y la tenacidad del síndrome icterico en los recién nacidos. Del grado de las alteraciones provocadas en los órganos eritrogenéticos dependería la intensidad del cuadro mórbido. En el caso en que la aglutinina anti-Rh haya originado una lesión profunda e irreversible, la consecuencia sería la muerte del niño, pese a que éste, ya en vida independiente, no haya recibido nuevas dosis de la hemotoxina materna.

El problema biológico de la *herencia* del factor Rh fué primeramente abordado por LANDSTEINER. En analogía con las otras propiedades individuales de la sangre humana, ya estudiadas en relación a las leyes mendelianas de herencia.

el factor Rh se trasmite mediante un par de genes — Rh y rh — siendo determinada su presencia en el hijo por el gene dominante Rh. De la posible distribución de los dos genes resultan tres genotipos: Rh-Rh, Rh-rh y rh-rh, de los cuales los dos primeros corresponderían al fenotipo Rh-positivo y el último al fenotipo Rh-negativo. Por consiguiente, los individuos Rh-negativos son siempre homocigotos, mientras que los Rh-positivos pueden ser tanto homocigotos como heterocigotos.

Dada la dominancia del factor Rh, se explica que la mayoría de los individuos —según LANDSTEINER el 85 %— es Rh-positiva.

Esta distribución del factor Rh es igual en ambos sexos y no tiene relación alguna con los demás aglutinógenos de los grupos sanguíneos y de los tipos M y N.

El descubrimiento del factor Rh ha suscitado también problemas antropológicos. El propio LANDSTEINER ha podido demostrar que en los indios americanos de raza pura el porcentaje de individuos Rh-positivos es muy superior al de la raza blanca, alcanzando a cifras vecinas al 100 %. A iguales conclusiones llegan LEVINE y WONG en sus estadísticas sobre el factor Rh en la población china de Nueva York, comprobando que el 99,3 % es Rh-positivo, lo que tiene un alcance en favor del nuevo concepto patogénico de la eritroblastosis, dado lo excepcional de tal cuadro mórbido en esta raza.

NUESTRAS INVESTIGACIONES

No describiremos las técnicas de determinación del factor Rh ni la experiencia adquirida al respecto por nosotros, ya que han de ser expuestas *in extenso* en una publicación en curso.

Distribución del factor Rh en Chile.

Dado el alto interés que tiene la distribución del factor Rh en los pueblos, creimos oportuno efectuar en nuestro país las investigaciones al respecto. Este estudio, hecho por primera vez en nuestra población, no permite aun conclusiones definitivas ya que hasta ahora hemos podido examinar sólo un número reducido de individuos.

Fué sometido a la nueva agrupación sanguínea un total de 172 personas, de las cuales —82 %— resultó ser Rh-positivos y el —18 %—negativos. Estos porcentajes se acercan bastante a los obtenidos por LANDSTEINER, LEVINE y colaboradores, para la población blanca de los Estados Unidos.

Debemos, sin embargo, considerar que la anterior estadística, tomada en forma global, no es un reflejo fiel de la real distribución del factor Rh en nuestro país, si tomamos en cuenta que van incluidas las 14 madres —todas ellas Rh-negativas— que tuvieron hijos con enfermedades hemolíticas, casos buscados especialmente por nosotros para nuestras investigaciones.

Del total de 172 personas, 93 pertenecen al sexo femenino y 79 al sexo masculino. Entre las mujeres hubo 68 Rh-positivas, 73,1 %, y 25 Rh-negativas, 26,8 %. Este porcentaje último muy alto se debe a que, como ya indicamos, esta investigación no fué efectuada totalmente al azar al incluirse en ella los casos de eritroblastosis.

De los hombres, 6 fueron Rh-negativos, es decir, 7,6 %, porcentaje más de tomar en cuenta con respecto a la real distribución del aglutinógeno en nuestra población.

Por otra parte, si del total de las reacciones efectuadas descartamos las 52 que tienen relación con los casos de eritroblastosis, nos quedarían 119 correspondientes a individuos tomados realmente al azar. Entre estos, 110 fueron Rh-positivos, 92,5 %, y sólo 9 Rh-negativos, 7,5 %.

Llamamos la atención sobre este porcentaje de 92,5 % de Rh-positivos en nuestra población examinada al azar, que es superior a la proporción indicada para la población blanca de los Estados Unidos la que alcanza sólo al 85 %. Nuestros resultados, de ser confirmados en futuras investigaciones, serían de interés para la etnografía nacional.

En cuanto a una posible relación del nuevo hemo-aglutinógeno con los demás conocidos hasta ahora, hemos podido comprobar, de acuerdo con LANDSTEINER, que el factor Rh se distribuye independientemente de los grupos clásicos AB, A, B y O.

Relación del factor Rh con la eritroblastosis.

Nuestras experiencias se basan en 14 casos de madres que tuvieron hijos con eritroblastosis. En todos ellos los exámenes clínico y de laboratorio confirmaron plenamente el diagnóstico de "enfermedad hemolítica del recién nacido".

La iso-inmunización al factor Rh se investigó mediante reacciones de hemo-aglutinación efectuadas en los padres y en los hijos.

No entraremos a detallar los casos clínicos en particular, ya que la mayoría de ellos será motivo de presentación de los demás relatores de esta sesión. Nos limitamos a exponer en un *cuadro resumen* los caracteres esenciales y los antecedentes importantes que dicen relación con el problema en estudio.

CASO Nº	GRUPO MATERNO		GRUPO PATERNO		NUMERO DE EMBARAZOS	NIÑOS SIN ERITRO- BLASTOSIS	NIÑOS CON ERITRO- BLASTOSIS	CASOS MORTALES DE ERITRO- BLASTOSIS	ABORTO O MUERTE IN UTERO
	Rh	A B O	Rh	A B O					
1 EEB	-	A	+		2	1Rh + Primíp.	1Rh +	0	0
2 BF	-	O	+	O	2	1Rh + Primíp.	1Rh +	0	0
3 NN	-	A	+	O	14	2Rh - Multíp.	7Rh + 5Rh ?	3	0
4 CLA	-	A	+		4	1Rh + Primíp.	2Rh - 1Rh ?	2	0
5 NN	-	A	+		11	1Rh + Primíp.	1Rh + 4Rh ?	3	5 (SIFILIS)
6 MCA	-	O	+		6	1Rh ? Primíp. (+ los con.)	1Rh + 2Rh ?	3	2 (PROVOCAR)
7 NN	-	A	+	A	3	1Rh + Primíp.	2Rh +	0	0
8 TIU	-	A	+	A	3	1Rh - Multíp.	1Rh +	0	1 (SE EMBARAZO)
9 RF	-	B	+	O	1	0	1Rh +	0	0
10 B.	-	A	+	A	1	0	1Rh +	1	0
11 ML	-	A	+	AB	4	1Rh + Primíp. 2Rh + Multíp.	1Rh +	0	0
12 IL	-	O	+	A	4	1Rh + Primíp.	1Rh ?	1	2
13 CU	-	O	+	O	2	0	1Rh +	0	1 (SE EMBARAZO)
14 AV	-	A	+		4	1Rh + Primíp.	1Rh + 1Rh ?	1	1
					61	14	35	14	12

NOTA: Rh? INDICA QUE NO HA SIDO POSIBLE LA DETERMINACION DEL FACTOR Rh POR ESTAR MUERTOS LOS NIÑOS AL COMENZAR ESTAS INVESTIGACIONES.-

De este cuadro, que incluye todas nuestras experiencias que hasta el momento hemos reunido con respecto a la eritroblastosis, podemos extractar los siguientes resultados estadísticos:

I. Los casos estudiados de eritroblastosis son en total: catorce.

En todos ellos, sin excepción, comprobamos, en cuanto a la existencia del factor Rh, la combinación básica:

Madre: Rh-negativa.

Padre: Rh-positivo.

Hijo: Rh-positivo.

II. El número de embarazos de las madres examinadas alcanza un total de 61.

Según los antecedentes disponibles, 35 de éstos terminaron con niños que sufrieron de eritroblastosis, lo que equivale a 57,4 %.

Sólo en 3 de estos casos, la enfermedad hemolítica apareció al primer embarazo, es decir, en 8,5 %. Los demás niños afectados eran hijos de múltiparas las que presentan 32 casos, o sea, 91,4 % del total.

Desenlace fatal tuvieron 14 casos de eritroblastosis, es decir, 40 %, lo que significa 23 % de todos los embarazos. Sobrevivieron los restantes 21, o sea el 60 %.

Hubo una sola muerte por eritroblastosis después del primer embarazo. Constituye el 7,2 % de los mortales y el 2,8 % de la incidencia total. Este caso tiene un carácter especial ya que la mujer había recibido anteriormente transfusiones de sangre Rh-positiva.

III. No se observaron complicaciones hemolíticas en 14 niños, lo que corresponde a 23 % de los embarazos.

Tres de estos niños normales (21,4 %), son Rh-negativos; hijos de padres Rh-positivos, pero heterocigotos.

Once son Rh-positivos, pero 9 de ellos, ó 64,3 % de los niños sanos, son fruto del primer embarazo; sólo 2, ó 14,4 %, son hijos de múltiparas.

IV. Los 12 abortos, 19,6 % de los embarazos, no proporcionan ninguna evidencia de que en ellos haya tenido intervención el factor Rh. Cinco se deben a sífilis, dos han sido provocados y de los cinco restantes no se tienen datos precisos.

A objeto de no alargar nuestra exposición, haremos en conjunto una serie de consideraciones generales y conclusiones que emanan de nuestros datos estadísticos y del estudio previo de los aspectos inmunológicos del factor Rh.

CONSIDERACIONES GENERALES Y CONCLUSIONES

1. Hemos presentado el descubrimiento de LANDSTEINER de un nuevo hemo-aglutinógeno, el *factor Rh*, exponiendo su inmunobiología y su importancia en la eritroblastosis y transfusión sanguínea, tanto a base de las observaciones hechas por los autores norteamericanos e ingleses, como también ilustrada por los resultados de nuestras propias experiencias.

2. Se ha efectuado, por primera vez entre nosotros, la investigación del factor Rh en un total de 172 individuos. Descartando todos los casos relacionados con eritroblastosis y apoyándonos exclusivamente en las reacciones de los individuos escogidos al azar, llegamos a un porcentaje de 92,5 % de Rh-positivos y de 7,5 % de Rh-negativos.

Esta proporción de individuos Rh-positivos en nuestra población, superior a la de la raza blanca de los Estados Unidos (85 %), de ser confirmada en futuras investigaciones, tendría particular interés para la etnografía nacional.

3. Nuestras observaciones confirman que el aglutinógeno Rh se distribuye independientemente del sexo y de los grupos sanguíneos clásicos.

4. En todos los casos estudiados comprobamos que el factor Rh se hereda según las leyes de MENDEL y en calidad de carácter dominante.

5. Confirmase la *no existencia de la aglutinina anti-Rh como iso-anticuerpo normal* y su formación en el organismo:

a) por *iso-inmunización materna* durante la gestación debido al hemo-aglutinógeno fetal;

b) por *transfusión sanguínea* en receptores Rh-negativos de dadores Rh-positivos.

6. La *presencia de aglutinina y hemolisina anti-Rh* fué demostrada en tres casos de iso-inmunización materna en los cuales el suero de la madre aglutinó no solamente los hematíes fetales, sino también otras sangres Rh-positivas.

7. En todos nuestros casos de eritroblastosis se pudo establecer la característica combinación: *Madre: Rh-negativa; hijo: Rh-positivo.*

Sin embargo, la ausencia de esta condición ya no podemos considerarla como una objeción seria a la nueva teoría, desde que se ha descubierto el *factor Hr*, en todo semejante, aunque genéticamente independiente, del factor Rh.

8. La *iso-inmunización* y consiguiente incompatibilidad a consecuencia de transfusiones, quedó comprobada por varios shocks post-transfusionales y por la eritroblastosis mortal en el caso único de una primípara que anteriormente había recibido transfusiones de sangre Rh-positiva.

9. Proponemos la denominación "*incompatibilidad creada*" a fin de diferenciar el nuevo concepto de la "*incompatibilidad normal*".

En la *iso-inmunización* materno-fetal la incompatibilidad es "*creada naturalmente*", mientras que las transfusiones a repetición confieren una incompatibilidad "*creada artificialmente*".

10. Las consideraciones anteriores conducen a las siguientes *normas en la práctica de las transfusiones*:

a) Contra-indicación formal de emplear como dadores de sangre a las madres que han tenido hijos con eritroblastosis, dada la presencia en su suero de hemolisina anti-Rh durante meses y aun años después del parto.

b) Determinación previa de la ausencia o presencia del factor Rh en los receptores.

Indicación formal de usar dadores Rh-negativos para receptores de este mismo grupo a fin de evitar la sensibilización a futuras transfusiones.

Los individuos Rh-positivos, en cambio, deben considerarse como receptores universales con respecto a este aglutinógeno.

c) Aplicación de la plasmoterapia como medida de urgencia mientras no haya sido determinado el factor Rh en el receptor.

d) Empleo de la prueba cruzada (suero del receptor con glóbulos rojos del dador) si no se dispone de suero anti-Rh para la reacción específica.

11. En todo shock post-transfusional conviene investigar la incompatibilidad sanguínea creada. Debe tenerse presente que los glóbulos del dador en la sangre del receptor pueden falsear el resultado de la reacción. Es preciso repetir las pruebas varios días después.

12. Para el *tratamiento de las enfermedades hemolíticas del recién nacido*, aunque no haya contra-indicación for-

mal de emplear dadores Rh-positivos, es preferible la *sangre Rh-negativa*, ya que sus hematies tienen, según BOORMAN, una mayor sobrevivida y un mejor efecto terapéutico. Es indispensable, eso sí, desechar la sangre de la madre como también la de otros dadores sensibilizados al aglutinógeno Rh.

13. Es de gran interés estudiar la existencia de *hemolisina materna y la curva de su tasa* durante la gestación — motivo de un trabajo en curso en nuestra Cátedra— ya que creemos posible diagnosticar el factor Rh del hijo durante la vida intra-uterina.

14. Del total de 61 embarazos de las madres estudiadas, 35 terminaron con el nacimiento de niños que presentaron eritroblastosis, es decir, el 57,4 %, proporción considerable en apoyo del nuevo concepto patogénico de estas enfermedades.

15. Los 14 hijos normales de los matrimonios señalados nos proporcionan otro argumento en favor de la hipótesis de la iso-inmunización.

Tres de ellos son Rh-negativos, es decir, carecen del antígeno causante; los 11 positivos restantes, con excepción de 2, son hijos de madres primíparas, lo que apoya la teoría de que la iso-inmunización sólo es iniciada en el primer embarazo y aun no produce la concentración suficiente de hemolisina anti-Rh para poder provocar la eritroblastosis.

16. Llegamos a la misma conclusión si comparamos el número de los casos de eritroblastosis en primíparas y múltiparas que constituyen 8,5 % y 91,4 % del total, respectivamente, porcentajes semejantes a los obtenidos por JAVERT de 15 y 85 %. Tal proporción es un poderoso argumento a favor del nuevo concepto patogénico de las enfermedades hemolíticas, ya que justifica interpretar el *primer embarazo* como un estímulo primario del aglutinógeno fetal y cada gestación en las múltiparas como un estímulo secundario, con intensa y rápida producción de hemolisinas específicas.

17. Entre los casos de aborto y muerte in utero —12 de 61 embarazos—, no hay ninguno en que se haya podido demostrar la intervención del factor Rh, lo que favorece nuestra tesis de que la iso-inmunización y, con más razón, el *pasaje trasplacentario de la aglutinina materna* hacia la circulación fetal, se realiza en su mayor parte en el *periodo final del embarazo* y en el trabajo del parto.

Pudiendo apoyarnos, además, en nuestras experiencias reunidas en varios estudios con respecto a la permeabilidad placentaria, nos permitimos ser los primeros en insinuar un

método para prevenir las enfermedades hemolíticas del recién nacido.

Sugerimos que en los embarazos con pronóstico probable de eritroblastosis, se proceda a provocar el parto prematuro, antes de que el tejido placentario alcance su permeabilidad máxima o, más radicalmente aun, a efectuar la cesárea para evitar las contracciones uterinas y preservar así al niño de la afluencia y acción de las hemo-aglutininas anti-Rh del organismo materno.

BIBLIOGRAFIA

- AAGARD, G. N. (1942). — *Minnesota Med.* 25: 267.
- AUBERT, E. F.; BOORMAN, K. E.; DODD, B. E. and LOUTIT, J. F. (1942). — *Brit. M. J.* 1: 659.
- AVENDANO, O.; VACCARO, H. and DUCCI, H. (1938). — *Bol. Soc. chil. Obst. y Ginec.* 3: 397.
- BOORMAN, K. E.; DODD, B. E. and MOLLISON, P. L. (1942). — *Brit. M. J.* 2: 535, 569.
- BUHLER, V. B.; SEELY, C. W. and McCORMICK, C., jr. (1942). — *Missouri M. A.* 39: 106.
- BURNHAM, L. (1941). — *Am. J. Obst. & Gynec.* 42: 389.
- DAVIDSOHN, I. and TOHARSKY, B. (1942). — *Proc. Inst. Med. Chicago.* 14: 143.
- DUJARDIC DE LA RIVIERE et KOSSOVITCH. — *Les groupes sanguins.* Paris. 1936.
- FOLLIS, R. H., jr.; JACKSON, D. and CARNES, W. H. (1942). — *Gynec. & Obst.* 75: 1.
- GALLAGHER, F. W. y JONES, L. R. (1943). — *J. Immunol.* 46: 9.
- GALLAGHER, F. W.; DENIS, P. G. and JONES, L. R. (1942). — *J. Pediat.*
- HAMILTON, E. G. and MARTINI, A. P. (1942). — *Am. J. Obst. & Gynec.* 43: 313.
- HAWKSLEY, J. G. and LIGHWOOD, R. (1934). — *Quart. J. Med.* 227: 155.
- HENDERSON, J. L. (1942). — *J. Obst. & Gynaec. Brit. Emp.* 49: 499.
- JAVERT, C. T. (1942). — *Surg. Gynec. & Obs.* 74: 1.
- JAVERT, C. T. (1942). — *Am. J. Obst. & Gynec.* 43: 921.
- LANDSTEINER, K. and WIENER, A. S. (1937). — *J. Immunol.* 33: 19.
- LANDSTEINER, K. and WIENER, A. S. (1940). — *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 43: 223.
- LANDSTEINER, K. and WIENER, A. S. (1941). — *J. Exper. Med.* 74: 309.
- LEVINE, P. and STETSON, R. E. (1939). — *J. A. M. A.* 113: 126.

- LEVINE, P.; KATZIN, E. M. and BURNHAM, L. (1941). — *J. A. M. A.* 116: 825.
- LEVINE, P. and POLAYES, S. H. (1941). — *Ann. Int. Med.* 14: 1903.
- LEVINE, P. (1942). — *West. J. Surg.* 50: 468.
- LEVINE, P.; BURNHAM, L.; KATZIN, E. M. and VOGEL, P. (1942). — *Am. J. Obst. & Gynec.* 42: 925.
- LEVINE, P. (1942). — *Am. J. Obst. & Gynec.* 42: 165.
- LEVINE, P. and WONG, H. (1943). — *Am. J. Obst. & Gynec.* 45: 832.
- LEVY, H. (1942). — *Brit. M. J.* 2: 738.
- MARTINET, R. (1936). — *Arch. internat. de med. expér.* 11: 573.
- MOLLISON, P. L. and YOUNG, I. M. (1942). — *Quart. J. Exper. Physiol.* 31: 359.
- MOLLISON, P. L. and TAYLOR, G. I. (1942). — *Brit. M. J.* 1: 561.
- POTTER, E. L.; DAVIDSOHN, I. and CRUNDEN, A. B. (1943). — *Am. J. Obst. & Gynec.* 45: 254.
- ROTHMAN, P. E. and HOPKINS, H. (1943). — *Am. J. Obst. & Gynec.* 45: 291.
- SANDFORD, B. and HOOKER, M. D. (1941). — *New England J. Med.* 225: 871.
- SCHIFF, F. and BOYD, W. C. — "Blood Grouping Technic". New York, 1942.
- TAYLOR, G. I.; RACE, R. R.; PRIOR, A. M. and IKIN, E. W. (1942). — *Brit. M. J.* 2: 572.
- VACCARO, H.; AVILES, V. M.; PEREZ, M. y BARRA, A. DE LA. — (1936). — *Bol. Soc. Chil. Obst. y Ginec.* 1: 237.
- VACCARO, H. y MENEGHELLO, J. (1936). — *Bol. Soc. Chil. Obst. y Ginec.* 1: 273.
- VACCARO, H. y MENEGHELLO, J. (1936). — *Bol. Soc. Chil. Obst. y Ginec.* 1: 397.
- VACCARO, H.; PEREZ, M. y URZUA, H. (1937). 2: 377.
- VACCARO, H. y HORWITZ, A. (1937). — *Bol. Soc. Chil. Obst. y Ginec.* 2: 6.
- WHEELER, K. M. and STUART, C. A. (1939). — *J. Immunol.* 37: 169.
- WIENER, A. S. (1934). — *J. A. M. A.* 102: 1779.
- WIENER, A. S. and PETERS, H. R. (1940). — *Ann. Int. Med.* 13: 2306.
- WIENER, A. S. (1940). — *Arch. Path.* 32: 227.
- WIENER, A. S. and FORER, S. (1941). — *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 47: 215.
- WIENER, A. S. (1941). — *Arch. Path.* 32: 227.
- WIENER, A. S. (1942). — *Am. J. Clin. Path.* 12: 302.
- WIENER, A. S. — "Blood Groups and Transfusion". Baltimore, 1943, 3. Ed.
- WIENER, A. S. (1942). — *Am. J. Clin. Path.* 12: 189.
- WINTROBE, M. M. — "Clinical Hematology". Philadelphia, 1942.