

MINISTERIO DE EDUCACION
UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

EL VALOR MEDICO LEGAL DEL Rh
COMO PRETENDIDO FACTOR DE ABORTO
TERAPEUTICO

Tesis de
doctorado

de

VICTOR LIZARDI

Padrino de Tesis
Profesor Doctor
JULIO R. OBIGLIO

1 9 5 2

MINISTERIO DE EDUCACION
UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

AUTORIDADES

RECTOR: Profesor Dr. Carlos Pascali

VICERRECTOR: Prof. Dr. Pedro G. Paternosto

SECRETARIO GENERAL: Dr. Carmelo Puccierelli

CONSEJO UNIVERSITARIO

Profesor Dr. Diego M. Argüello

" Dr. Rodolfo Rossi

" " José F. Molino

" " Pedro Guillermo Paternosto

" " Carlos María Harispe

" " Horis del Prete

" " Benito Pérez

" " Eugenio Mordeglia

" " Silvio Mangariello

" " Arturo Cambours Ocampo

" " Carlos Biggeri

" Manuek Ucha Udebe

" Ing. Ag. José María Castiglioni

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

AUTORIDADES

DELEGADO INTERVENTOR

Prof. Dr. Diego M. Argüello

SECRETARIO

Prof. Dr. Flavio J. Briasco

OFICIAL MAYOR A CARGO DE LA PROSECRETARIA

Don Rafael Lafuente

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

PROFESORES HONORARIOS

- Dr. Rophille Francisco
- " Greco Nicolás V.
- " Soto Mario L.

PROFESORES TITULARES

- Dr. Argüello Diego M. - Cl. Oftalmológica
- " Baldassarre Enrique C. - F. F. y T. Terapéutica
- " Bianchi Andrés F. - Anatomía y F. Patológicas
- " Casero José A. - Patología Quirúrgica
- " Cañestri Inocencio F. - Medicina Operatoria
- " Carratalá Rogelio F. - Toxicología
- " Carreño Carlos V. - Higiene y M. Social
- " Cervini Pascual R. - Cl. Pediátrica y Puericultura
- " Corazzi Eduardo S. - Patología Médica Ia.
- " Chritsmann Federico F. B. - Cl. Quir'rgica IIa.
- " D'Ovidio Francisco R. F. - P. y Cl. de la Tuberculosis
- " Errecart Pedro L. - Cl. Otorrinolaringológica
- " Elcheve Dionisio - Física Biológica
- " Floriani Carlos - Parasitología
- " Gandolfo Herrera Roberto I. - Cl. Ginecológica
- " Gascón Alberto - Fisiología y Psicología
- " Girardi Valentín C. - Ortopedia y Traumatología
- " Gonzalez Hernan D. - Cl. de Enf. Inf. y P. Trop.
- " Irigoyen Luis - Embriología e H. Normal
- " Lambre Rómulo R. - Anatomía Ia.
- " Loudet Osvaldo - Cl. Psiquiátrica
- " Lyonnet Julio H. - Anatomía IIa.
- " Maciel Crespo Fidel A. - Semiología y Cl. Propedéutica

Dr. Martinez Diego J. J. - Patología Médica IIa.

- " **Maszi Egidio S. - Cl. Médica IIa.**
- " **Montenegro Antonio - Cl. Genitourológica**
- " **Manzo Soto Alberto F. - Microbiología**
- " **Monteverde Victorio - Cl. Obstétrica**
- " **Obiglio Julio R. A. - Medicina Legal**
- " **Othaz Ernesto L. - Cl. Dermatosifilográfica**
- " **Rivas Carlos I. - Cl. Quirúrgica Ia.**
- " **Rossi Rodolfo - Cl. Médica Ia.**
- " **Sepich Marcelino J. - Cl. Neurológica**
- " **Uslenghi José P. - Radiología y Fisioterapia**

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATAFACULTAD DE CIENCIAS MEDICASPROFESORES ADJUNTOS

- Dr. Aguilar Giraldes Delio J. - Cl. Pediátrica y Pueric.
- " Acevedo Benigno S. - Química Biológica
 - " Andrieu Luciano M. - Cl. Médica Ia.
 - " Bach Víctor Eduardo A. - Cl. Quirúrgica Ia.
 - " Baglietto Luis A. - Medicina Operatoria
 - " Baila Merio Raúl - Cl. Médica Ia.
 - " Berani Luis T. - Cl. Dermatosifilográfica
 - " Bellingi José - P. y Cl. de la Tuberculosis
 - " Bigatti Alberto - Cl. Dermatosifilográfica
 - " Briasco Flavio J. - Cl. Pediátrica y Puericultura
 - " Caine Héctor W. - Cl. Médica Ia.
 - " Calzetta Raúl V. - Semiología y Cl. Propedéutica
 - " Cebarrou Arturo - Cl. Médica Ia.
 - " Carri Enrique L. - Parasitología
 - " Cartelli Natalie - Cl. Ginecológica
 - " Castedo César - Cl. Neurológica
 - " Castillo Odena Isidro - Ortopedia y Traumatología
 - " Cifardo Roberto - Cl. Psiquiátrica
 - " Conti Alcides L. - Cl. Dermatosifilográfica
 - " Correa Bustos Horacio - Cl. Oftalmológica
 - " Curcio Francisco I. - Cl. Neurológica
 - " Chescotte Néstor A. - Anatomía Ia.
 - " Dal Lago Héctor - Ortopedia y Traumatología
 - " De Lens Rogelio E. A. - Higiene y M. Social
 - " Dobric Beltran Leonardo L. - P. y Cl. de la Tuberculosis
 - " Dragonetti Arturo M. - Higiene y M. Social
 - " Dussaut Alejandro - Medicina Operatoria
 - " Fernandez Audio Julio César - Cl. Ginecológica

- Dr. Fuertes Federáco - Cl. de Enf. Inf. y P. Trop.**
- " Garibotto Roman C. - Patología Médica IIa.
 - " García Olivera Miguel A. - Medicina Legal
 - " Giglio Irma C. de - Cl. Oftalmológica
 - " Giroto Rodolfo - Cl. Genitourológica
 - " Gorostiza Carlos Mario - Anatomía IIa.
 - " Gotusso Guillermo O. - Cl. Neurológica
 - " Guixá Héctor Lucio - Cl. Ginecológica
 - " Imbrano Aldo Enrique - Fisiología
 - " Ingratta Ricardo N. - Cl. Obstétrica
 - " Lescano Eduardo Florencio - Anatomía y P. Patológicas
 - " Logascio Juan - Patología Médica Ia.
 - " Loza Julio César - Higiene y M. Social
 - " Lozano Federico S. - Cl. Médica Ia.
 - " Mainetti José María - Cl. Quirúrgica Ia.
 - " Manguel Mauricio - Cl. Médica IIa.
 - " Marini Luis. C. - Microbiología
 - " Martínez Joaquín D. A. - Semiología y Cl. Propedéutica
 - " Martini Juan Livio - Cl. Obstétrica
 - " Matusevich José - Cl. Otorrinolaringológica
 - " Meilij Elías - P. y Cl. de la Tuberculosis
 - " Michelini Raúl T. - Cl. Quirúrgica IIa.
 - " Morano Brandá José F. - Cl. Pediátrica y Puericultura
 - " Moreda Julio M. - Radiología Y Fisioterapia
 - " Nacif Victorio - Radiología y Fisioterapia
 - " Naveiro Rodolfo - Patología Quirúrgica
 - " Negrete Daniel Hugo - Patología Médica
 - " Pereira Roberto F. - Cl. Oftalmológica
 - " Prieto Elías Herberto - Embriología e H. Normal
 - " Prini Abel - Cl. Otorrinolaringológica

- Dr. Penín Raúl P. - Cl. Quirúrgica Ia.
- " Polizza Amleto - Medicina Operatoria
 - " Roselli Julio - Cl. Pediatría y Puericultura
 - " Ruera Juan - Patología Médica Ia.
 - " Sanchez Héctor J. - Patología Quirúrgica
 - " Schaposnik Fidel - Cl. Médica IIa.
 - " Tau Ramón - Semiología y Cl. Propedéutica
 - " Taylor Gorostiaga Diego J. J. - Cl. Obstétrica
 - " Torres Manuel M. del C. - Cl. Obstétrica
 - " Trinca Saúl R. - Cl. Quirúrgica IIa.
 - " Tropeano Antonio - Microbiología
 - " Tolosa Emilio - Cl. Otorrinolaringológica
 - " Tosi Bruno - Cl. Oftalmológica
 - " Vanni Edmundo O. F. U. - Semiología y Cl. Propedéutica
 - " Vazquez Pedro C. - Patología Médica IIa.
 - " Votta Enrique A. - Patología Quirúrgica
 - " Zabudovich Salomón - Cl. Médica IIa.
 - " Zatti Herminio L. M. - Cl. de Enf. Inf. y P. Trop.

Al profesor Dr. Julio R. Obiglio

HERENCIA

El sexo consiste en la capacidad para formar cierto tipo de células reproductoras llamadas gametas; la fusión de las gametas se llama fecundación y la célula que se forma por la combinación de las gametas, se llama cigota.

La megameta u óvulo o gameta femenina tiene a su cargo la fundación de aportar a la cigota, el protoplasma necesario, alimentos y estructuras; por eso es más grande y menos móvil.

La microgameta o espermatozoide o gameta masculina es más móvil y más pequeña, adaptándose a la locomoción.

Las gametas contienen los cromosomas, siendo en cada especie fijo el número de cromosomas, así en el hombre es de 48.

Los cromosomas se dividen, teniendo lugar la reducción del número de cromosomas a la mitad, durante la formación de las gametas, en dos divisiones celulares, recibiendo en conjunto el nombre de meiosis. Después del apareamiento se produce la separación de cada cromosoma de su homólogo; en la segunda división la duplicación de los cromosomas es inhibida. El nuevo ser recibe 24 cromosomas del padre y 24 de la madre.

Los cromosomas contienen dentro de ellos, uni-

dades más pequeñas llamadas "genes" -término creado por Johansen-. Estos genes se agrupan en pares siendo uno de ellos alelos del otro (alelomorfo). Aproximadamente hay 10,000 a 20.000 de estas unidades, necesitándose un par de genes (alelos) para determinar cada carácter hereditario. Como consecuencia de la segmentación de los cromosomas los alelos se separan (meiosis) y luego de entrecruzarse se agrupan de nuevo en pares (singamia). Luego son alelos todos los genes que pueden formar par al reunirlos la singamia y así se transmiten los caracteres hereditarios.

La fisonomía propia de un individuo, su aspecto exterior, se llama "fenotipo" (color de cabellos, ojos, facciones etc.); la constitución de su molécula hereditaria se llama "genotipo".

Cuando ambos progenitores presentan un carácter opuesto, el que predomina en los productores de la primera generación se llama "dominante" y el que se mantiene oculto "recesivo", indicándoseles con una letra mayúscula y minúscula respectivamente.

Los productos de la primera generación son heterocigotas o dominantes impuros por tener en su cigote ambos caracteres (dominante y recesivo). De los productos de la segunda generación, cruzados entre sí hay un recesivo por cada tres dominantes; de estos dominantes, uno de cada tres son homocigotas y dos heterocigotas, y éstos al entrecruzarse se com-

portan como los de la primera generación.

Los recesivos son siempre puros, pues el carácter dominante no puede pasar oculto; o sea basta con señalar que es recesivo para decir que el producto es puro.

FACTOR Rh

Normalmente los animales tienen anticuerpos que permiten distinguir las especies entre sí: las heteroaglutininas y las helisinas; además poseen las isoaglutininas y las isolisinas que sirven para establecer diferencias entre los de la misma especie.

Las reacciones isoaglutinantes son las que han dado lugar a la clasificación de los seres humanos en cuatro grupos sanguíneos A, B, AB, O, indicando cada uno de estos grupos el nombre del grupo aglutinógeno presente en los glóbulos rojos, excepto el último que por ser cero indica la ausencia de dicho factor.

En 1927 Landsteiner y Levine, encontraron otros factores: M, N, P, aglutinógenos que tienen valor en medicina legal para negar la paternidad.

Mientras Landsteiner y Wiener estudiaban los aglutinógenos M, N y P, inyectaron repetidas veces glóbulos lavados de *Macacus Rhesus* al conejo y observaron que éste reaccionaba formando anticuerpos

(aglutininas).

Obtuvieron así un suero aglutinante que llamaron anti Rh; al ensayarlo comprobaron que aglutinaba el 85 % de los glóbulos rojos de las personas de raza blanca llamándolas Rh positivas (Rh) por tener en sus eritrocitos dichos aglutinógenos; el 15% restante que no aglutinaba fué llamado rh negativa (rh).

El factor Rh es pues un aglutinógeno independiente de los ya conocidos A, B, M, N, etc, común a un cierto número de seres humanos y típico de una especie de macaco, el Rhesus.

Se hereda con carácter mendeliano directo y dominante, es decir, si ambos padres son rh, los hijos serán rh homocigotas (rh, rh). Si ambos padres son Rh homocigotas (Rh, Rh) todos los hijos serán homocigotas Rh (Rh, Rh). Si uno de los padres es heterocigota, el 50% será heterocigota y todos positivos.

Si uno de los padres es Rh y el otro es rh, los hijos serán todos Rh positivos, si el padre es homocigota (Rh, Rh).

Si el padre positivo es heterocigota (Rh, rh) el 50% será Rh heterocigota (Rh, rh) y el otro 50 % rh homocigota.

Por último si los padres son Rh heterocigotas (Rh, rh), los hijos serán el 75% heterocigotas (de los cuales el 25% homocigotas y el 50% heterocigota) y el 25% restante rh homocigota (rh, rh).

Descubierto el factor Rh, Levine y otros demuestran que la aglutinina anti-Rh era la responsable de

la enfermedad hemolítica congénita y dicen "cuando una mujer rh negativa concibe un feto Rh positivo (el factor Rh recibido por herencia paterna), la sangre del niño puede atravesar las vellosidades placentarias, en ciertos casos, provocando en la sangre materna la formación de aglutininas anti Rh. Estos anticuerpos, a su vez, atravesando en sentido contrario la placenta, destruyen los glóbulos rojos del feto Rh positivo, provocando la eritroblastosis.

En 1941 Landsteiner y Wiener, establecieron que el factor Rh se trasmite como un simple carácter mendeliano dominante, en uno y en otro sexo, por intermedio de un par de genes alelomorfos, uno de origen paterno y otro de origen materno.

Los genes son dos, expresándose con Rh positivo o dominante y rh negativo o recesivo.

Como hemos dicho, todo individuo acusa en sus características una constitución genética doble, con un gen heredado del padre y otro de la madre, aunque en muchos casos no sea evidente por ser recesivo.

El genotipo puede ser homocigota o heterocigota.

Los citados autores establecieron que los individuos rh negativos son todos homocigotas (genotipo rh, rh) y los Rh positivos pueden ser homocigotas o heterocigotas (Rh, Rh 37%; Rh rh 47%). En suma, el

conjunto genético ofrece las siguientes características:

a) <u>Hemocigotas</u>	b) <u>Heterocigotas</u>	c) <u>Homocigota</u>
genotipo: Rh, Rh	Rh, rh	rh, rh
fenotipo: Rh positivo	Rh positivo	rh negativo

El a) y el b-) son positivos y el c) negativo.

Un hijo de a) es Rh positivo forzoso, mientras que un hijo de b) puede ser Rh positivo o rh negativo (con una madre Rh positiva heterocigota o rh negativa).

Un hijo de c) con una madre rh negativa será forzosamente negativo.

Estos datos genéticos tienen importancia como un aporte más para la investigación de la filiación o paternidad, cuando la herencia de los otros grupos no resulte concluyente.

El factor Rh no es tan simple como se creyó en un principio, pues en vez de un antígeno es un complejo antigénico.

El descubrimiento de los tres tipos de suero anti Rh permitió a Wiener fundar su teoría de la herencia; en virtud de estas adquisiciones Wiener propuso, en sustitución de la hipótesis inicial, que admitía un par de genes (Rh, rh), una nueva teoría que explica la herencia de los tipos sanguíneos Rh, la que acepta existencia de seis genes alelomorfos: Rh⁰, Rh^{0'}, Rh^{0''} y rh.

Las combinaciones de estos genes que cada individuo hereda del padre y de la madre, producen ocho tipos de sangre Rh o sea ocho fenotipos de diferente composición antigénica.

La diversidad en la constitución genética de la sangre Rh positivas, explica muy bien la existencia de verdaderas incompatibilidades Rh entre sujetos Rh positivos que pueden llamarse incompatibilidades intragrupo.

Con el conocimiento de las particularidades que gobierna la herencia del factor Rh se ha podido explicar los casos de enfermedad hemolítica congénita con madres Rh positivas que hasta hace poco parecía contradecir la teoría de la isoimmunización. Ambos progenitores a pesar de ser del tipo fenotipo Rh positivo puede dar lugar a incompatibilidades Rh por su estructura genotípica distinta. Ejemplo: padre Rh positivo $Rh' RhO$; madre Rh positiva RhO, rh y niño $Rh' RhO$; al heredar el niño la variedad Rh' que la madre no posee, puede sensibilizarla y entonces producirse la hemolisis ya que el suero materno es anti Rh' .

DIAGNOSTICO DE LOS HOMO O HETEROCIGOTAS

En las personas que reaccionan como Rh positivas, existe la posibilidad de genotipos puros o homocigotas en que ambos genes son iguales y genotipos im-

puros o heterocigotas, en los que un gen puede ser Rh positivo dominante y el otro gen rh negativo recesivo.

Los casos que reaccionan como rh negativos son forzosamente homocigotas ya que los dos genes son rh (recesivos); si uno fuera Rh positivo, sería dominante y entonces el sujeto es Rh positivo. Del 85% de sujetos de raza blanca que son Rh positivos, el 37% son monocigotas y el 48% heterocigotas.

Es importante saber si un padre es homo o heterocigota porque de acuerdo con las leyes mendelianas de la herencia, si es monocigota transmitirá fatalmente al hijo su carácter positivo, en cambio si es heterocigota la descendencia podrá ser rh negativa o Rh positiva, según el gen que herede del padre. Los cónyuges que han heredado el factor Rh de un solo padre son heterocigotas (Rh, rh) y por esta condición no transmiten este factor a toda su descendencia. Los niños que no heredan el factor Rh escapan a la enfermedad hemolítica congénita. Por eso no es de extrañar que la mayor parte de los padres de niños con enfermedad hemolítica congénita sean homocigotas.

Este hecho reduce la posible incidencia de la enfermedad, pues sólo el 43% de los individuos Rh positivos son homocigotas. El diagnóstico se logra en los laboratorios especializados por la relación entre la presencia del factor Hr y la falta de alguno o la presencia solamente de algunos factores Rh en la sangre, lo que hace probar la determinación de indivi -

duos heterocigotas por la combinación de los sueros anti-Hr y de los específicos anti-Rh. Para eso se estudia la forma de reaccionar las células rojas sanguíneas del padre con las aglutininas contenidas en los tres sueros anti-Rh y, además, las contenidas en los anti-Hr. Así por ejemplo: si los glóbulos son aglutinados por los sueros anti-Rh' y anti-Rh⁰ pero no por los otros dos, entonces el padre es homocigota.

Si sus glóbulos son aglutinados por los sueros anti-Rh⁰, anti-Rh" y anti-Hr, también es heterocigota.

Otros ejemplos: si una madre rh negativa y un padre Rh positivo tienen un feto rh negativo, el padre es heterocigota.

Si algunos de los padres del cónyuge es rh negativo, el marido, es a no dudarlo heterocigota.

Un consanguíneo rh negativo del marido o un hijo rh negativo, por lo general es suficiente para hacer el diagnóstico de heterocigota.

IMPORTANCIA DE LOS FACTORES SANGUÍNEOS

EN MEDICINA LEGAL

Ningún ser puede tener un aglutinógeno que no tengan los dos progenitores o por lo menos uno de ellos.

Estos aglutinógenos que determinan los grupos sanguíneos humanos constituyen características propias e inmutables de las personas durante toda la vi-

da y que se pueden poner en evidencia tanto en la sangre como en sus secreciones y tejidos. Estos factores se heredan siguiendo rigurosamente las leyes de la herencia.

A los aglutinógenos A y B cuya presencia o ausencia en la sangre determinan los grupos sanguíneos se han agregado los factores M, N, P, Rh Hr; por ello aumenta los tipos individuales de sangre y por lo tanto proporciona mayores probabilidades para la exclusión de la paternidad o de la maternidad.

Estas modernas adquisiciones tienen un extraordinario interés práctico en medicina forense en la resolución de determinados problemas médico-legales, como ser:

1) En la identificación por esperma o manchas de sangre fresca.

2) En lo referente a la filiación, paternidad, maternidad y de otros vínculos de parentesco.

Así por ejemplo en cuanto a este último punto, una pericia no puede afirmar que un niño es seguramente hijo de determinada persona, pero si excluir este parentesco, asegurando que no puede ser hijo de un progenitor determinado.

IMPORTANCIA DEL FACTOR Rh EN ANTROPOLOGIA

Y ETNOLOGIA

La frecuencia del factor Rh está incluida por las características raciales.

En las razas negra, amarilla, india, americana, la frecuencia de los Rh positivos es mayor que en las poblaciones blancas.

Mientras que en la raza blanca el 85 % es Rh positivo, la raza negra de un 95% y la raza amarilla un 99 %; esto explica porque es rara la eritroblastosis fetal en la raza amarilla.

IMPORTANCIA DEL FACTOR Rh en HE-MOTEPAPIA

Hace algunos años las reacciones desagradables observadas en transfusiones intragrupos, se atribuían a la falta de limpieza del material usado, sustancias pirogénicas etc., pero ya en 1936 Zacho, pensó en la existencia de una aglutinina a 37° de temperatura.

En realidad, se demostró que si un sujeto rh, recibe sangre Rh, reacciona formando anticuerpos anti Rh (aglutininas).

Una nueva transfusión Rh en este individuo ya sensibilizado, dará a que las citadas aglutininas causen la hemólisis de los hematíes transfundidos y si es intensa, traerá bloqueo renal, anuria, y en algunos casos la muerte.

De esto se deduce que el 80% de los accidentes post-transfusionables se deben a incompatibilidad por Rh.

De donde la necesidad de investigarlo en todos los casos de transfusión, procediendo de la siguiente-

te manera: en un tubo de centrífuga se coloca una gota de suero anti-Rh conocido y una gota de hematies a investigar en suspensión al 2%; durante una hora 37° y luego, se centrifuga. Si hay aglutinación, el sujeto es Rh; si no la hay, es rh siendo conveniente prolongar la observación durante treinta minutos.

Las aglutininas se investigan por medio de la prueba de Levine colocando en un tubo, dos gotas de suspensión de glóbulos rojos grupo O al 2% y dos gotas de suero desconocido; se lleva a la estufa a 37° durante una hora y se observa si hay o no aglutinación.

Investigaciones posteriores dieron lugar al descubrimiento de aglutininas de moléculas más pequeñas, que poniéndose en contacto con los glóbulos rojos sin producir reacción visible, dan lugar a un verdadero bloqueo, por lo que han sido llamados anticuerpos bloqueadores.

Para ponerles en evidencia, Wiener usa una técnica semejante a la de la aglutinación, pero en lugar de suero fisiológico, emplea suero o plasma del propio sujeto o suero AB inactivado, a fin de suspender los glóbulos rojos, evitando al mismo tiempo el lavado de los mismos.

El citado autor recurre a estas maniobras para no diluir un tercer elemento quizás semejante a la llamada proteína X, cuya presencia es necesaria para producir la reacción.

Ultimamente Sa Silva, Costa Ferreira y otros,

para determinar el factor Rh descubren una técnica de lectura rápida (20' - 30') precisa y simple utilizando una placa portacápsulas.

INVESTIGACION DE LA SENSIBILIZACION DE LOS GLOBULOS DEL NIÑO

Cuando Dockeray y Sachs publicaron casos de gran cantidades de anticuerpos Rh en la circulación materna, sin manifestaciones cíclicas de eritroblastosis fetal en el niño, fué menester investigar el paso de las aglutininas maternas a la circulación fetal.

Así Coombs, Mourant y Ruce, pensaron que este fenómeno podría demostrarse "in vivo" con el uso de un suero anti-globulina humana, y en el año 1946, comunicaron la técnica del test, que sirve para afirmar la existencia de la enfermedad hemolítica del niño.

La técnica es la siguiente:

Las células rojas del niño se lavan durante tres veces con abundante solución salina, del 2% al 5%, para que de esta manera los glóbulos fetales queden libres completamente de suero humano. Una vez hecho esto se mezcla una gota de suero de conejo antiglobulina con una gota de estos glóbulos; el tubo es sacudido suavemente y la aglutinación tiene lugar entre los 5 y 10 minutos en el caso de que

fuera positiva.

Para mayor seguridad, la reacción será incubada en bañomaría a 37° y observada al microscopio. Como control se coloca una solución salina en el lugar del suero de conejo, con glóbulos normales y con glóbulos del niño; las células rojas del niño no son aglutinadas por el test.

ENFERMEDAD HEMOLITICA CONGENITA

En los estudios sobre eritroblastosis fetal y a despecho de numerosas contribuciones al tema, nada había de importante y definitivo sobre su causa determinante antes de los estudios de Lansteiner, Wiener, Levine y otros, es decir, antes del año 1940, sobre el factor Rh.

Así antes de la citada fecha, muchas eran las sugerencias que existían para aclarar la causa de la eritroblastosis y las enumeraremos solo a título ilustrativo.

En la tesis de Loizier en 1943, se relatan los trabajos publicados hasta esa fecha y que están resumidos en el siguiente cuadro:

C A U S A S	Fetales	{	(Hiperclorémia
		{	(Enfermedad de la sangre
		{	Lesiones hepáticas o suprarrenales
		{	Anomalías cardio-vasculares

CAUSAS	{	Anexiales	{ Mecánicas: compresión funi- cular
		Maternas	{ Sífilis (en primer plano) (Todas las toxiinfecciones

1) Teorías mecánicas

Sobre todo en la forma hidrópica; se mencionaban las diversas afecciones susceptibles de perturbar la circulación sanguínea o linfática.

2) TEORIAS QUE INOCABAN CAUSAS DE NATURALEZA

Pasaje a través de la placenta de un veneno materno que provocaba en el feto alteraciones sanguíneas.

3) TEORIA DE LA INMADUREZ FETAL

Para Laffon sería una reacción inespecífica de un organismo inmaduro.

4) Teoría hormonal

5) TEORIAS SANGUINEAS

Para unos, la eritroblastosis es considerada como una enfermedad primitiva; sería una enfermedad de los órganos hematopoyéticos fetales; podría compararse a las leucemias, pero con las diferencias de que mientras en las leucemias está afectado el sector leucopoyético, en la eritroblastosis lo está el sector eritropoyético.

Flex, Woldstein decían en 1938, opinando siempre que la eritroblastosis era una enfermedad primitiva, que en la reacción eritroblástica o normoblás-

tica regenerativa, los eritroblastos presentes en abundancia en la sangre periférica son hematíes jóvenes no maduros, pero normales; en cambio en la eritroblastosis; los eritroblastos constituían células anormales.

Para Diamond, Blackfan y Baty, la eritroblastosis era un disturbio metabólico, del sistema hematopoyético.

En cambio para otros autores la eritroblastosis la consideraban como una reacción secundaria, resultado de una incompatibilidad feto-materna, por isoimmunización materna a una sustancia aglutinógena del feto.

Es decir que la eritroblastosis no sería una enfermedad primitiva de los órganos eritropoyéticos, sino consecuencia de la destrucción en masa de los glóbulos rojos del feto por hemolisis debidas a aglutininas maternas, con la consiguiente reacción hiperplástica de los órganos hematopoyéticos.

Esta teoría es la que se sostiene en el momento actual gracias a los trabajos de Landsteiner y otros.

Cuando se engendra un niño de un padre con sangre Rh positiva, con una madre rh negativa, el niño hereda con carácter dominante el factor Rh por lo tanto será Rh positivo y su sangre poniéndose en contacto a través de los lagos placentarios con la de la madre, determina en ésta la formación de agluti-

ninas anti Rh, que volviendo a la sangre del niño por el mismo camino originará en el organismo fetal el choque hemolítico que da lugar a la reacción eritroblástica de compensación.

Esta teoría ha tenido precursores; así Dienst (1905) y Nattan Larriere y Brindeau (1908) al observar las rupturas de los capilares de las vellosidades coriales, vislumbraron que la penetración de sangre fetal en la circulación materna podría provocar accidentes hemolíticos comparables a los ocasionados por la transfusión de una sangre extraña.

Mec-Quarrie (1923) comprobó que el suero de la madre podría aglutinar los eritrocitos del feto dejando con esta comprobación sentada la incompatibilidad sanguínea entre madre y el feto.

Por fin Wiener en 1940 concibe la hipótesis de que una madre rh negativa llevando un feto Rh positivo, pudiera reaccionar elaborando anticuerpos Rh. Levine, Vogel y otros, en 1941 basados en los estudios sobre el factor Rh, llegaron también a la conclusión de que la eritroblastosis era el resultado de la isoimmunización progenitora rh negativa por el feto Rh positivo y que la acción subsiguiente de las aglutininas maternas a través de la placenta sobre la sangre predispuesta del feto.

Según la teoría de la isoimmunización, la madre debe ser rh negativa, mientras que el esposo y el feto son invariablemente Rh positivos. Según las estadísticas en las enfermedades hemolíticas del recién nacido, el 19% de las madres es rh negativa,

en cuanto a los padres son Rh positivos; el feto es habitualmente Rh positivo.

En esas condiciones tiene lugar la isoimmunización materna, con la formación de anticuerpos anti-Rh o aglutininas, las que pasando a través de la placenta, hemolizan la sangre fetal. Si la eritroblastosis aparece comunmente en la segunda, tercera o cuarta generación, es porque el desarrollo de las aglutininas anti-Rh se efectúa lentamente, de tal suerte de que los primeros productos no son tocados, manifestándose la enfermedad hemolítica cuando la concentración de las aglutininas llega un determinado umbral.

En resumen: los anticuerpos anti Rh o aglutininas, una vez formados, por isoimmunización de la madre, volviendo al feto produce la hemolisis de los hematíes de este.

SENSIBILIZACION CON LOS ANTICUERPOS Rh

Si bien teóricamente todos los individuos pueden sensibilizarse con los antígenos Rh o Hr, que no contienen sus glóbulos, en la práctica se observa de que este hecho no ocurre con la facilidad y frecuencia que a primera vista podría suponerse.

Para que se originen los anti-Rh ya que no existen nunca en forma espontánea, en los seres humanos, es necesario:

I) Que se introduzca espontánea o artificialmente el antígeno.

2) Que el individuo tenga suficiente capacidad de reacción.

El antígeno Rh puede penetrar por las siguientes vías:

a) Endovenosa

Por el uso de sangre transfundida

b) Intramuscular

Por el uso de sangre inyectada por esta vía como recurso terapéutico.

c) Osea

Usada con frecuencia en las transfusiones modernas.

d) Intraperitoneal

Vía de excepción

e) Placentaria

Por pequeñas cantidades de glóbulos que trasponeen la barrera sincicial, ya por diapédesis o por interrupción o solución de continuidad de las vellosidades coriales.

Capacidad de reacción

Aquí interviene el factor constitucional que determina su capacidad de reacción; esta característica es hereditaria y se transmite por un par de genes alélicos.

PERSISTENCIA DE LA SENSIBILIZACION

Según la opinión de Levine, Young y Kariker, la persistencia de las aglutininas parece ser defi-

nitivas.

Los citados autores resumen en el siguiente cuadro sus investigaciones en 141 madres:

<u>Data del parto en</u> <u>un niño enfermo</u>	<u>Aglutininas</u> <u>presentes</u>	<u>Aglutininas</u> <u>Ausentes</u>
Dos meses del parto	33	37
De 2 a 12 meses	5	15
Un año o más	2	39
En un embarazo siguiente	2	5
Sin datos	<u>-</u>	<u>3</u>
	42	99

La sensibilización de la madre es demostrable titulando en la sangre el tenor de aglutininas anti-Rh.

En el primer embarazo, solo al final o en el post-parto son demostrables; ellas persisten un tiempo prolongado, para luego ir desapareciendo, pero en los embarazos sucesivos se hacen cada vez más precoz e intensa la activación de esa sensibilización. Wiener, Silberman (1942) relatan un caso de reacción hemolítica post-transfusional intragrupo en una mujer rh negativa, después de dos años de haber tenido el último de los cinco hijos Rh positivos, de los cuales ninguno tuvo la enfermedad hemolítica. Molli-son relata un caso análogo, con un intervalo de 14 años. La sensibilización al factor Rh sigue una curva ascendente con la repetición de los estímulos y

luego desciende, cesados estos, para desaparecer o no, con el transcurso del tiempo, dependiendo dicha desaparición o atenuación, de los individuos.

Hay una analogía entre los problemas de esta inmunidad que ocurren con motivo de accidentes transfusionales (por incompatibilidad Rh) y los relativos a las transfusiones a los niños con eritroblastosis y a sus madres, pero con una diferencia fundamental: mientras en los receptores y madres las aglutininas se forman por un proceso de inmunidad activa, en los niños con eritroblastosis, las aglutininas de origen materno son recibidas en forma pasiva.

Otra diferencia es que en los receptores y en las madres, las aglutininas no actúan contra sus propios glóbulos y los accidentes son debidos a las hemolisis de los glóbulos rojos de la sangre transfundida; en cambio, en los niños con eritroblastosis, los hemolisados son sus propios glóbulos y lo extraño al organismo es la aglutinina materna.

De la inmunidad activa en la madre y pasiva en el niño, se desprende otro hecho y es que mientras la inmunización de la madre es prácticamente definitiva, la del niño es transitoria, durando lo que dura las aglutininas que han pasado a su organismo.

Estos conocimientos imponen una profilaxis de la isoimmunización, no efectuando una transfusión sin un estudio previo y completo de la compatibilidad. Solo en casos de extrema urgencia puede

prescindirse en la mujer de dichas normas.

COMPROBACIONES QUE APOYAN LA TEORIA
DE LA ISOINMUNIZACION

1) Las diferenciales raciales en la distribución del factor Rh significan una fuerte apoyo en favor de la isoinmunización. A mayor porcentaje de individuos Rh positivos en una raza, menor número de niños con enfermedad hemolítica congénita. Lansteiner y Wiener encuentran un 85% de Rh positivos entre los blancos y un 92 % entre los negros. Levine en la raza amarilla encuentra un 93 % de Rh positivos.

Por eso es que entre los niños de esta raza, la enfermedad hemolítica congénita es muy rara. En cambio abundan los casos de esta enfermedad entre los irlandeses gallegos y vascos, en los que hay un mayor porcentaje de rh negativos.

2) En los casos de enfermedad hemolítica congénita, el 90% de las madres son rh negativas, los padres Rh positivos y los fetos Rh positivos.

3) En el curso de una madre rh negativa, con un padre Rh positivo, aumenta la titulación de las aglutininas anti-Rh en el plasma materno, del primer al último mes del embarazo, disminuyendo paulatinamente después del parto.

4) La enfermedad hemolítica no afecta al primer feto, sino a los siguientes, lo que se explica porque la sucesión de embarazos aumenta la isoinmu-

nización materna.

En el primer embarazo como la sangre del niño no pasa tan fácilmente, la barrera placentaria, la sensibilización se produciría sólo en el último momento del embarazo por roturas o fisuras placentarias y el niño nace indemne.

5) Una prueba importante del factor Rh en la enfermedad hemolítica congénita es la comprobación de esta afección en los embarazos gemelares bivitelinos, con un feto Rh positivo y otro rh negativo. Las isoaglutininas anti-Rh existen en el suero materno y por lo tanto en ambos fetos, pero solo tiene acción nociva sobre los glóbulos del feto que ha heredado el factor Rh.

FORMAS CLINICAS DE LA ENFERMEDAD HEOLITICA

CONGENITA

- 1) FORMA HIDROPICA (tipo Schridde)
- 2) FORMA ICTERICA (tipo Pfannestiel)
- 3) FORMA ANEMICA (Tipo Ecklin)
- 4) FORMA CIRROTICA (tipo
- 5) DE DIATESIS HEMORRAGICA
- 6) FORMAS MORTALES
- 7) FORMAS MIXTAS
- 8) FORMAS ASINTOMATICAS O INAPARENTES

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

1) Con la ictericia fisiológica

La tienen todos los prematuros y el 50 % de los nacidos a término. El diagnóstico diferencial se hace con el laboratorio ya que en la orina no hay pigmentos biliares y con la clínica buen estado general y falta de antecedentes.

2) Con la hemorragia craneal

Aquí el hígado el bazo y la sangre son normales.

3) Con la prematurez

Son frecuentes ictericos ya que su hígado inmaduro funciona deficientemente; los datos del laboratorio son negativos y su ictericia tiende a desaparecer con la mejoría del estado general.

4) CON LA SIFILIS CONGENITA DEL RECIEN NACIDO

Antes era atribuida casi sistemáticamente a la sífilis la muerte habitual del feto o del recién nacido- y aún cuando las reacciones serológicas fueran negativas se continuaba practicando el tratamiento antilúético prolongadamente. Si bien la sífilis mata al fin de la preñez y el producto es eliminado en estado de maceración, este hecho no le es exclusivo, ya que también la diabetes, la nefritis y la enfermedad hemolítica pueden presentar el mismo cuadro.

En la sífilis hay una tendencia a la mejoría progresiva en las siguientes gestaciones, precisa -

mente lo contrario a lo que ocurre con la eritroblastosis fetal congénita.

El estudio histológico de la placenta hace la diferenciación. Así en la eritroblastosis hay persistencia de la capa de Langhans, constituyendo esto el rasgo más característico.

Por otra parte reacciones biológicas y la investigación de la espiroqueta pálida en el feto, la placenta y en el cordón ayudan a aclarar los casos dudosos.

Por último en todos los casos dudosos, será un precioso auxiliar la investigación de la isoimmunización al factor Rh y a los aglutinógenos A y B.

PRONOSTICO INMEDIATO DESPUES DEL PARTO

Jabert publicó los siguientes resultados en 47 observaciones:

<u>Forma clínica</u>	<u>Nati-muertos</u>	<u>Neomuertos</u>	<u>Mortalidad</u>	
			nº	%
Hidrops (16 casos)	9	7	16	100
Ictericia (22 casos)	1	11	12	54
Anemia (3 casos)	0	1	1	33
Distesis (hemorragia) 3 casos)	0	1	1	33
Sin clasificación (3)	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>3</u>	<u>100</u>
	12	21	33	70

PRONOSTICO ALEJADO

A muchos de los niños que han sufrido la forma icterica, les quedan como secuela trastornos neu-

rológicos y mentales; y es que la terapéutica de la eritroblastosis es de sustitución ya que no posee acción curativa sobre las alteraciones anatómicas sufridas como consecuencia de la hemolisis sufrida "in útero".

Por eso la eritroblastosis tiene una importancia médico-social por las tareas que puede originar en el futuro del niño sobrevive.

TRATAMIENTO DE LA ERITROBLASTOSIS

La experiencia adquirida en los últimos años. ha hecho que el tratamiento básico de la eritroblastosis sea la transfusión de sangre realizada en forma precoz.

Ahora bien: qué sangre se debe transfundir? Hoy en día la mayoría son de opinión que debe usarse sangre rh negativa.

Además de la determinación de los grupos clásicos, no se debe transfundir cualquier sangre. Si el niño tiene aglutininas anti-Rh, que son las que destruyen sus glóbulos, inyectarle sangre Rh positiva es ofrecerlos a la destrucción; por ello se debe dar sangre rh negativa sobre la que no tiene acción las aglutininas circulantes en la sangre del niño.

Mollison ha demostrado que la supervivencia de los glóbulos transfundidos varía según se trate de sangre Rh positiva o negativa. En los transfundi-

dos con sangre Rh positiva los glóbulos administrados habían desaparecido de la circulación a los diez días, mientras que si se usaba sangre rh negativa, los eritrocitos transfundidos fueron hallados en la circulación hasta noventa días de la transfusión.

La vida del niño se mantiene a expensas de la sangre transfundida. Los glóbulos rh negativos inyectados son reemplazados por los propios, cuando cesa el ciclo de actividad de las isoaglutininas anti-Rh maternas almacenadas por el niño, en su vida intrauterina.

Lógicamente la sangre materna no debe ser usada nunca ya que es la fuente de origen de los isoanticuerpos.

Aún no hay acuerdo sobre la oportunidad y el volumen que debe transfundirse, pero sí que el procedimiento debe emplearse precozmente, si es posible inmediatamente después del nacimiento si el diagnóstico se hizo durante el embarazo o desde la primera manifestación clínica.

Lo fundamental es inyectar suficiente cantidad de ya que no se salva la vida del niño con una transfusión de 30-40 cc.

Los ingleses hacen una sangría-transfusión total, inyectando la sangre necesaria mientras al mismo tiempo extraen igual cantidad. Así han llegado a dar en una sola sesión 350-450 cc. de sangre sabiendo que el volumen circulatorio de un recién nacido es igual al décimo de su peso.

Ellos fundamentan este procedimiento diciendo que si la eritroblastosis es producida por las aglutininas transferidas de la madre, la terapéutica consiste en tratar de reemplazar toda la sangre circulante. Esta terapéutica parece no haber dado resultado, sin embargo se vuelve a insistir en ella.

La mayoría es partidaria de la dosis media de 20-30 cc. por kilo de peso, que se puede repetir cada 12 ó 24 horas según el estado clínico.

La autora inglesa Janet Gimson practica generalmente una sola transfusión con el método gota a gota a una velocidad de 15-20 cc. por hora y para calcular la cantidad total de sangre utilice la siguiente fórmula: % del aumento requerido de Hb X VOLUMEN DE SANGRE.

El volumen de sangre es aproximadamente de 88 cc. por kilo de peso del niño o sea para un recién nacido de 3500 grs. con un 35% de Hb. la cantidad de sangre a transfundir sería de 200 cc. Si la de Hb no es satisfactoria o desciende, repite el segundo y décimo segundo día.

Las transfusiones deben ser hechas con criterio clínico y la evolución clínica de la enfermedad indicará si es necesario las transfusiones. El tratamiento de base debe completarse con otros recursos terapéuticos.

Así, se dará al niño, si presenta signos de cianosis, oxígeno y analépticos de acción central.

Si presenta lesiones hepáticas, glucosa por

vía oral o parenteral. Si hay hipoprotrombinemia, Vitamina K, 2 a 4 mgrs.

Hay obstetras que han creído resolver el problema de la eritroblastosis fetal por factor Rh proponiendo y realizando el aborto durante los primeros meses de embarazo.

Tal conducta es contraria a toda norma y atenta contra las disposiciones legales. No debemos olvidar las condiciones establecidas por la ley para que se pueda hacer un aborto terapéutico, vale decir que haya peligro actual para la vida y la salud de la mujer, ni aun como aborto eugenésico podría admitirse por cuanto las condiciones legales hablan del estado mental de la mujer y en ningún caso de la situación del feto.

Quiere decir que el problema médico legal de estos abortos tiene suma importancia ya que se quiere con ello prever un peligro para el feto y para resolverlo se toma por el camino más equivocado: para salvarlo lo matan.

En cambio sabemos los resultados de los lavados de sangre y sus éxitos, de la misma manera de la realización, de las cesareas antes de término con buen resultado.

Moralmente no cabe para ninguno la aceptación de esa conducta., el "no matar" debe cumplirse en este como en tantos otros casos.

La incompatibilidad sanguínea ha planteado también a los inquietos investigadores el problema del matrimonio, proponiéndose como INDICADOR la presencia de factores Rh positivo y Rh negativo en los padres o futuros esposos. Leyendo las estadísticas tenemos la contestación al mismo problema, ya que la producción de abortos se hace irregularmente, como también el nacimiento de niños sanos seguidos por enfermos. No debemos olvidar que esa sensibilización materna se observa después de haber recibido ésta hemotransfusiones anteriormente al parto, de manera que la desensibilización permitiera con el tiempo solucionar este problema que en el momento actual está en el tapete.

CONCLUSIONES

- 1) Los grupos clásicos no son suficientes para eliminar la incompatibilidad sanguínea.
- 2) En transfusiones, repetidas las pruebas directas son imprescindibles para descartar los procesos de isoimmunización.
- 3) El verdadero donador universal es el que posee la fórmula sanguínea O_{rh} y el verdadero receptor el AB_{rh}.
- 4) Nunca transfundir en niños y mujeres sino sangre rh negativa.
- 5) En la enfermedad hemolítica congénita nunca transfundir a la madre sangre del padre.
- 6) El pronóstico de la enfermedad hemolítica congénita es grave en cualquiera de sus formas

clínicas.

- 7) De la precocidad del tratamiento depende el éxito.**
- 8) La lactancia materna está contraindicada**
- 9) La transfusión de sangre es un recurso heroico para el niño con enfermedad hemolítica congénita.**
- 10) La transfusión de sangre debe ser de preferencia, Rh negativa y la cantidad por transfusión, de 20-30 cc por kilo, de peso.**
- 11) La transfusión puede repetirse al 2º o 3º día hasta llegar a una cantidad equivalente al volumen del niño calculada en décimo de su peso.**
- 12) La enfermedad hemolítica congénita es rara en el primer embarazo.**
- 13) En los bancos de sangre es necesario la existencia de cierta cantidad de sangre Rh negativa.**

T'

BIBLIOGRAFIA SOBRE Rh.

- Miguel A. Etcheverry-Aplicaciones médicas del factor Rh y otros grupos sanguíneos- EMECE año 1951.
- Abreu W. Muñiz de Aragao y Leite Tibeiro. Verificacao clinica da influencia dos anticorpos Rh presentes en leite materno, na constitucáo e mantecáo da anemia grave hemolítica do recém nascido. O Hospital - 1944 v 26 pag 957.
- Aguiar A. y Aguiar E-Dolencia hemolítica do feto e do recém nascido-"Cultura Medica" Rio- 1944/45 pag 233.
- Albertz A. Eritroblastosis fetal - Relato de Seg. Jornada Chilena de Obstetricia y Gin -Santiago 1947.
- Aubert E.F. Cochrane B y Ellis M.E.-An un usual case of erythroblastosis foetalis-Bull. Med. Journ. 1945 y 2 pag. 648.
- Christiaens L.-La recherche de la paternité par les Groupes sanguines. Etude technique et juridique-Masson y Cía Paris 1939.
- Bayona E. y Cori R.M.- Eritroblastosis Fetal: consideraciones sobre su probable etiopatogenia-Obst. y Gin Latino Americana 1943 v 3 pag 367.
- Bayona E y Mosca A. Eritroblastosis del feto: y del recién nacido-Anales del Instituto Mar.Prof. U. Fernandez 1940 pag. 97.
- Bittencourt M. Eritroblastosis neonatorum Rev.Gin y Obst. Brasil 1942 y 2 pag. 369.
- Caputo G. y Zardini E.L. Filiación natural y grupos sanguíneos; factor M.N. y Rh: su valor medico legal-Rev.de Med. Quirur,de Patol.Femenina 1946 V 25 pag. 345.
- Casaubon A. Cossio y Diaz C.I.-Enfermedad hemolítica del feto y recién nacido. Archivos Arg. de Pediatría 1946 v. 26 pag. 107.
- Guzman A.-El grupo sanguíneo materno y fetal.Su relación con los transtornos del embarazo. Boletín Soc. Obst. y Gin de Bs.As. 1947-Nº Extraord. pag.77
- Halperin Jacobi y Dubin A.-The factor Rh in Obstetrics-Amer.Jour Obst. and Gyn 1945 v. 50 pag. 326.
- Wiener A.S. Heredity of the Rh Blood Types-VLLI Congress of genetis Hereditas Supl.pag. 500 año 1949.



Sane Hipócrates.



[Handwritten signature]
RAFAEL G. ROSA
PROSECRETARIO

[Handwritten mark]