Hospital Roberto del Río
Clínica Pediátrica Oficial
Prof. A. Scroggie A.
Servicio de Transfusiones.

LA SUSTITUCION DE LA SANGRE EN EL RECIEN NACIDO CON ERITROBLASTOSIS

Por los Dres. HUGO LEIVA COFRE y MAXIMO SCHEPELER V.

El objeto de la presentación de este trabajo es someter a la consideración de la Sociedad Chilena de Pediatría el concepto que tenemos sobre la etiopatogenia de la eritroblastosis fetal y que es producto, en parte, de la experiencia recogida por autores extranjeros y chilenos y en parte de nuestras propias observaciones. También damos a conocer los resultados que hemos obtenido con el tratamiento de la sustitución de la sangre, que a nuestro juicio es la única terapéutica que, hasta este momento, tiene un fundamento fisiopatológico.

La sustitución de la sangre consiste en la extracción de la mayor cantidad de sangre posible del niño, y en su reemplazo por sangre compatible. Tenemos tres casos tratados con este procedimiento.

CASO Nº 1. — L. C. D.

Se trata de un matrimonio joven, sano, sin ningún antecedente luético, tampoco hay antecedentes de transfusiones o hemoterapias anteriores. La señora ha tenido cuatro embarazos, el primero terminó con aborto de 1 mes en febrero de 1944, el segundo terminó con aborto de 2 meses en mayo de 1944, el tercero llega a término en abril de 1945, pero el niño fallece pocas horas después de nacer, por asfixia pálida; el cuarto embarazo también llega a término, en abril de 1946; el niño nació aparentemente sano, pero falleció a las 3 horas después. En la autopsia de este último niño se encontró hemo-

riagía subaracnoidal bilateral y raquídea y hematomipoyesis hepática. La conclusión diagnóstica del anatómopatólogo es que se trata de una posible eritroblastosis fetal.

A raíz de este informe, se hacen las determinaciones del factor Rh, el marido es grupo A Rh positivo y la señora grupo A Rh negativo.

A mediados de diciembre de 1946, la señora nos consulta, porque cree estar embarazada por quinta vez y desea saber en qué podríamos ayudarla. El 18 de diciembre de 1946 hicimos la determinación de anticuerpos anormales y nos encontramos con que el suero contiene anticuerpos monovalentes anti Rh de título 1×512 . En esta fecha, la señora creía tener alrededor de 1 mes de embarazo. Como se comprende, los anticuerpos encontrados no podían corresponder a inmunización por el embarazo actual, sino que eran consecuencia de los anteriores, y su presencia confirmaba la hipótesis diagnóstica formulada por el anatómopatólogo en el niño anterior.

En estas condiciones iniciamos el tratamiento preventivo preconizado por Wiener³⁰, con vacuna antitífica y antioqueluche. No damos mayores detalles sobre este tratamiento preventivo, porque todavía está en estudio, pero podemos adelantar que en este caso fracasó.

El embarazo evolucionó sin trastornos clínicos; por otra parte, el estudio serológico reveló que el título de los anticuerpos fué disminuyendo hasta llegar a 1×8 a fines de mayo de 1947; este título permaneció igual hasta el término del embarazo.

En estas circunstancias, se nos planteaban tres problemas principales: 1) ¿Era el feto Rh positivo o negativo? o en otras palabras, ¿era o no candidato a la eritroblastosis? 2) ¿La baja del título de las aglutininas, ¿significaban influencia del tratamiento que se estaba ensayando?, y 3) ¿Qué convenía hacer si el niño nacía enfermo? Ya que se trataba de la suerte de un quinto hijo, y de no haber sobrevivido ninguno, propusimos prepararnos con tiempo para hacer la sustitución inmediata de la sangre, en caso que el niño naciera enfermo.

Por otra parte, el tocólogo propuso la operación cesárea para interrumpir el embarazo casi a término, con el objeto de evitar el sufrimiento del niño durante el trabajo de parto, ya que generalmente estos niños tienen una capacidad orgánica inferior inherente a la enfermedad.

Una vez que se hubo fijado la fecha de la cesárea, buscamos al dador compatible con el suero de la madre. El dador fué una hermana de la madre, grupo A Rh negativa, casada, con dos hijos sanos, sin anticuerpos anormales en el suero.

El día 8 de agosto de 1947 se practicó la operación cesárea y se extrajo un niño vivo, de sexo femenino, muy pálido, con unto sebáceo y uñas intensamente ictericas. Se hizo la ligadura inmediata del cordón, con el fin de impedir la entrada de la sangre de la placenta (alrededor de 100 cc.).

El examen clínico reveló una hepatomegalia y esplenomegalia, que alcanzaba hasta el nivel de ombligo; ambos órganos eran de consistencia dura. Peso de nacimiento: 3,300 gramos.

Se procede inmediatamente a la sangría del niño a través del cordón y se extraen 100 cc., después se continúa la sangría por la fontanela hasta completar 125 cc. (más o menos 50 % de la sangre total de la sangre de un recién nacido normal). Se toma muestra de la fontanela para hemograma, que indica anemia intensa (1.27 millones, leucocitosis moderada, eritroblastemia 148 % (20.128 x mmc.). El niño es grupo A Rh positivo. La sangre del cordón dió una bilirrubinemia de 5 mgrs. % y la reacción van der Bergh fué positiva directa rápida. El volumen circulatorio se sustituyó con 140 cc. de plasma, con lo que la hemoglobina bajó a 24 %. Se continuó con extracciones e inyecciones sucesivas de 40 cc. de sangre, hasta completar 250 cc. de sangre; en este caso, calculamos haber dejado en el niño sólo un 10 % de sus glóbulos originales. La intervención duró una hora y cuarto y el niño quedó en muy buenas condiciones y con color rosado intenso de la piel. El recuento hecho después de la sustitución, nos revela un aumento a 4.7 millones de hematíes y baja de la eritroblastemia a 61 %.

Al día siguiente sólo se nota tinte subictérico de la piel, el bazo está francamente más pequeño, la orina tiñe los pañales. Se hace una transfusión de 100 cc. de sangre del mismo dador, con el objeto de bloquear el sistema hematopoyético con un exceso de hematíes circulantes y evitar, en lo posible, la producción de glóbulos Rh positivos. Por lo tanto, se emplearon en total 350 cc. de sangre y 140 cc. de plasma.

A los dos días ya no se observa ictericia y se indica alimentación materna, por considerar que no tiene peligro para el niño. En la leche de la madre se encontró anticuerpo anti Rh en regular cantidad.

Al tercer día después del nacimiento, el bazo no se palpa, la orina es clara y no tiñe los pañales, el hígado persiste de igual tamaño.

A los 5 días, el recuento rojo está sobre los 6 millones, hay leucocitosis normal, con aumento relativo de mononucleares y baja de granulocitos; la eritroblastemia ha descendido a 2 %. El niño es ahora Rh negativo.

Por hipogalactia materna se da complemento de leche humana a la semana de edad y de Eledón a los 15 días. Al mes de edad pesa 4,150 grs., o sea, ha subido 850 grs.; al examen clínico sólo llama la atención una ligera palidez y la persistencia de la hepatomegalia, dos traveses bajo el rebordo. El hemograma revela ligera anemia (3.32 millones con 65 % Hgb.); aparecen glóbulos Rh positivos en la circulación, por lo que no se indica transfusión en espera de que se produzca una reacción medular normal. Al mes y medio de edad, el niño pesa 4,660 grs., su aspecto es totalmente normal, persiste hepatomegalia, el hemograma es más o menos igual al anterior.

El día 29 de octubre, o sea, al mes 20 días de edad, pesa 5,600 grs.; tiene un color rosado y su estado general es excelente; el bazo no se palpa,

el hígado está a uno y medio través del reborde. El recuento rojo da 4.640,000 x mm.³. Se da de alta sano de la eritroblastosis.

A continuación insertamos el cuadro que resume la evolución de sus alteraciones sanguíneas.

Recuento:	8-VIII	9-VIII	13-VIII	21-VIII	8-IX	25-IX
Hemates (mill.)	1.27	4.76	6.08	5.38	3.32	3.72
Leucocitos	13.600	9.400	9.600	5.000	7.100	6.300
Hemoglobina	38.7%	93.7%	120%	96.1%	65%	60%
Valor globular	1.50	1.07	1	8.90	0.98	0.81

Fórmula:

Monocitos	4	11	9	7	5	6.5
Linfocitos	56	11	40	43	66.5	79
Segmentados	28	44	30	40	25	9
Baciliformes	10	29	12	7	1.5	2
Juveniles						
Mielocitos	2	3	1	1		
Eosinófilos		1	6	1	2	2.5
Basófilos		1	1			
Linfoblastos						
Eritroblastos	148%	61%	2%	0		
por mmc.	16.128	5.734	192			
Proeritroblastos						
Eritr. Basófilos	32	1				
Eritr. Policromát.	60	33				
Eritr. Ortocromát.	56	27				
Plaquetas	ligeram.					
	dismin.					

CASO Nº 2. — C. B. R.

Se trata del segundo hijo de un matrimonio joven y sano, sin antecedentes luéticos, Kahn y Wassermann negativos en ambos. No hay abortos. El primer hijo tiene actualmente 3 años y padece de una diplegia espasmódica con déficit mental; al nacer, tuvo ictericia fisiológica.

En el cuarto mes de este segundo embarazo, la madre recibió 5 hemoterapias con sangre del marido, a raíz de una afección cutánea. El embarazo evolucionó sin contratiempos. El niño nació el 21 de setiembre de 1947 a las 6 A. M.; el parto fué espontáneo. El líquido amniótico y la placenta estaban teñidos con meconio y el unto sebáceo era de color amarillento; estos síntomas se interpretaron como consecuencia de sufrimiento fetal. Además, el niño presentó una asfisia pálida leve, que cedió a fricciones y a la administración de lobelina. Peso de nacimiento: 2,900 grs. A la familia le llamó

la atención que el niño lloró solamente durante la primera media hora y que después presentó un quejido débil. A las cuatro o cinco horas después del nacimiento, observan ictericia, que se intensifica rápidamente. Fué visto por un médico, quien piensa en la posibilidad de una eritroblastosis y pide un hemograma. Este examen, practicado a las 6 horas de nacimiento, revela anemia de 3.68 millones, hemoglobina 80 %, valor globular aumentado, eritroblastemia de 140 % (27,720 por mmc.), plaquetas aumentadas al frotis. Se confirmó el diagnóstico de eritroblastosis y se dejó en observación cuidadosa, antes de decidirse a hacer tratamiento.

Al día siguiente se observa agravación del estado general; el niño está muy decaído, flácido, somnoliento, la respiración es superficial y quejumbrosa, y presenta gran dificultad para la deglución. La ictericia se ha intensificado, el niño ha tomado un aspecto bronceado, el vientre está globuloso y tenso, con circulación venosa periférica aumentada, no hay signos de ascitis. El hazo está a 3 traveses del reborde, duro; el hígado se palpa por debajo de la línea umbilical, su consistencia también es dura. Han aparecido hemorragias cutáneas en las mejillas y tronco, algunas solevantadas, nodulares, y hemorragias conjuntivales. No se observa edema de la piel, la que se presenta más bien de consistencia apergamizada; hay palidez intensa de las mucosas.

En vista de la gravedad que había adquirido el cuadro clínico, fuimos llamados de urgencia para hacer la sustitución de la sangre. Inmediatamente se procedió a la determinación de los grupos sanguíneos y factor Rh de los padres y del niño, y a la investigación de aglutininas anormales en el suero de la madre; al mismo tiempo hicimos la determinación del grupo y factor Rh a los parientes de la madre que estaban presentes en ese momento. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: padre, grupo A Rh positivo; madre, grupo A Rh negativo; niño, grupo A Rh positivo; una hermana de la madre, grupo A Rh negativo. El suero de la madre contiene anticuerpos bi y monovalentes contra los glóbulos del niño y del padre; en cambio, no aglutina los glóbulos rojos de su hermana. El título de estos anticuerpos fué de 1 x 4 para la aglutinación y de 1 x 512 para la conglutinación. Con estos exámenes, confirmamos el diagnóstico de eritroblastosis. Por otra parte, el hemograma nos dió una anemia de 1.44 millones con 45 % de hemoglobina, eritroblastemia 395 % (90,850 por mmc.) y plaquetas muy disminuidas.

Antes de proceder a la sustitución de la madre, advertimos a la familia el riesgo que significaba esta intervención, pero también se le hizo presente que considerábamos que era lo único que se podía tentar para salvar al niño. La gravedad del proceso se reflejaba en la aparición de hemorragias y en la destrucción masiva de los hematíes (2.2 millones en 24 horas).

La sustitución se comenzó a las 36 horas de haber nacido el niño y se emplearon 560 cc. de sangre de la tía compatible. Con extracciones e inyecciones sucesivas, de 50 cc., conseguimos reemplazar alrededor del 85 % de la sangre del niño. De la primera sangre que se extrajo al niño se hicieron

los siguientes exámenes: bilirrubinemia, 40.4 %; índice icterico, 350 unidades; reacción van den Bergh, positiva directa rápida; proteínas totales, 89.75 grs. x 1,000, con serinas 48.12 grs. x 1,000 y globulinas 41.63 grs. x 1,000, cociente proteico 1.1. Como puede verse, en este caso no se observa hipoproteinemia, pero sí hay inversión del cociente proteico, que se debe a un aumento de la globulina.

La intervención fué larga y difícil, no sólo por razones técnicas, sino, además, por la gravedad del enfermo; en total duró dos horas y media y hubo necesidad de suspender la operación por espacio de media hora y de administrar analépticos y oxígeno para poder terminarla en mejores condiciones. Después de la sustitución, el niño siguió bastante decaído y con respiración superficial, dificultosa; pero en todo caso, en mejores condiciones que antes de la intervención. El sistema cardiovascular se mantuvo en buenas condiciones en todo momento.

Al día siguiente, el niño amanece francamente mejor; persiste la ictericia, pero es menos intensa, tiene color más rosado de la piel y mucosas. El hígado sigue grande y duro, el bazo francamente más pequeño. Se alimenta mejor, ya no hay dificultad para la deglución. Un nuevo hemograma, doce horas después de la sustitución, indica aumento de los hematíes a 5.86 millones con 105 % de hemoglobina y una baja de la eritroblastemia a 126 % (31.500 x mmc.), plaquetas normales. La primera muestra de orina obtenida da pigmentos biliares en abundancia, resto normal. La deposición es muy teñida y da la impresión de sangre digerida, pero no se encuentra sangre al examen de Laboratorio.

Dos días después de la sustitución de la sangre el estado general continúa mejorando paulatinamente, la ictericia sigue disminuyendo en intensidad. Ya no se palpa el bazo, en cambio, el hígado sigue siempre grande, pero menos duro.

A los tres días el recuento rojo se mantiene sobre 6 millones y la eritroblastemia ha bajado a 4 % (452 x mmc.). Una semana después el niño sigue con muy buen ánimo, buen apetito, se alimenta sin dificultad, sin embargo, no progresa en peso, persiste tinte icterico de la cara y conjuntivas, muy atenuado en el resto del cuerpo; se ha reducido el volumen del vientre y no se observa circulación colateral, persiste hepatomegalia. En el hemograma el recuento rojo se mantiene en 5.74 millones con 115 % de hemoglobina, la eritroblastemia continúa bajando, está en 2 %, las plaquetas están disminuidas. La bilirrubinemia ha bajado a 10.1 mgrs. % y el índice icterico ha bajado a 90 unidades, la reacción de van den Bergh sigue positiva directa rápida. La orina es más clara y sólo se encuentran pigmentos biliares en regular cantidad.

Durante la segunda semana, la curva de peso toma un curso descendente, aun cuando el niño se alimenta bien. A los 15 días de edad el niño ha bajado 150 grs. de peso y cuesta mucho alimentarlo, por dificultad para la

succión; sin embargo, el aspecto del niño es mejor, sigue con ictericia franca en la cara y conjuntivas, menos acentuada en el resto del cuerpo. El recuento se mantiene igual al anterior, la eritroblastemia ha bajado a 1 eritroblasto por cada 400 leucocitos; la bilirrubinemia continúa bajando, está en 4.55 mgrs. %, la reacción de van den Bergh es positiva directa rápida; en la orina hay escaso pigmento biliar.

En el curso de la tercera semana sobreviene un cuadro gripal grave con bronconeumonía, que cede al tratamiento con penicilina. Después de este estado infeccioso, índice de la poca defensa de estos niños, el estado general se recupera rápidamente, la curva de peso toma un curso ascendente y sobrepasa el peso de nacimiento. El hemograma indica ligera anemia con hipocromía acentuada y leucocitosis. La bilirrubinemia ha llegado a 1.6 mgr. %, la reacción van den Bergh directa es negativa, en la orina hay indicios de pigmento biliar.

Este enfermo también continúa bajo nuestro control; consideramos que el problema agudo de la eritroblastosis fué solucionado en forma satisfactoria, pero nos queda por mejorar sus condiciones de inferioridad orgánica, consecuencia de las lesiones producidas por una enfermedad tan violenta y grave.

Damos a continuación un cuadro que resume la evolución de sus alteraciones sanguíneas:

Recuento	21-IX	22-IX	23-IX	25-IX	29-IX	6-X	12-X
Hematies. (mill.)	3.68	1.44	5.86	6.04	5.74	5.44	4.10
Leucocitos	19,800	23,000	12,500	11,300	15,000	20,000	38,600
Hemoglobina	80%	45%	105%	112%	115%	95%	50%
Valor globular	1.11	1.60	0.90	0.93	1.0	0.87	0.62
Fórmulas:							
Monocitos	3	1	7	10	12.5	9.5	10
Linfocitos	21	55	16	23	37	39.5	41
Segmentados	51	11	38	37.5	22.5	13.5	15
Baciliformes	19	15	36	22.5	23.5	29.5	31.5
Juveniles	3	1	1				
Mielocitos	0	7	2	0	1	0.5	
Eosinófilos	3	8		6	2.5	6.5	2
Basófilos	0	1		0.5		1	
Linfoblastos	1	1		0.5			
Eritroblastosis %	140%	395%	126%	4%	2%	0.25%	0.25%
por mmc.	27,720	90,850	31,500	452	300		
Proeritroblasto	6	1					
Eritr. Basófilos	0	3					
Eritr. Policromát.	90	177	79	2			

Eritr. Ortocromát.	44	214	47	2			
Plaquetas	aument.	may dis.	norm.	norm.	dism.	dism.	lig. dis.
Bilirrubinemia		40.4			10.1	4.55	1.6
Índice icterico		350			90		
Van den Bergh		p.d.r.	p.d.r.		p.d.r.	p.d.r.	dir. neg.
Pigmentos orina		+++			++	+	±

CASO N° 3 — C. V. S.

Se trata del quinto embarazo en una señora con antecedentes francos de isoimmunización. El primer embarazo llegó a término en 1944; el niño nació aparentemente sano, pero a los dos días aparece ictericia, que se intensifica rápidamente, junto con la agravación del estado general y fallece a los cinco días de edad. Más o menos tres años antes la madre había recibido una hemoterapia con sangre del marido. El segundo embarazo terminó con un aborto provocado. El tercer embarazo terminó a los seis y medio meses con feto muerto, hidrópico, en 1945; la autopsia reveló una eritroblastosis fetal. El cuarto embarazo terminó por aborto provocado.

A raíz del tercer embarazo se estudió el factor Rh en los padres, con el siguiente resultado: padre, Rh positivo; madre, Rh negativa.

Durante el quinto embarazo se planteó a la familia el peligro que existía de que se repitiera la muerte in-útero y se propuso que, si el niño llegaba a una edad en que fuera viable, se haría la operación cesárea y al niño se le practicaría la sustitución de la sangre inmediatamente después de su nacimiento.

El suero de la madre reveló la existencia de anticuerpos anti Rh a título bajo durante todo el embarazo.

La operación cesárea se fijó para el 4 de noviembre del presente año; se calculaba que el feto tendría en esa fecha una edad cercana a los ocho y medio meses. Se buscaron dadores compatibles con el suero de la madre, que es grupo A Rh negativa, para hacer la sustitución de la sangre en el niño y hacer transfusión de sangre a la madre en caso de necesidad.

El 4 de noviembre a las 8.40 A. M. nace por operación cesárea un niño vivo, de sexo masculino, muy pálido y con tinte icterico de la mucosa bucal y de las uñas. Se hizo la ligadura inmediata del cordón para evitar la entrada de la sangre placentaria. Llamó la atención la asfisia prolongada, que se atribuyó a la anestesia con éter empleada durante la intervención. El resto del examen reveló hígado a uno y medio traveses y bazo a dos traveses, ambos de consistencia dura. Peso de nacimiento, 3,100 grs.

La sustitución de la sangre se comenzó con la extracción de 50 cc. de sangre a través de la fontanela e inyección de 50 cc. de sangre a través de la safena interna a nivel del maléolo. Se continuó con extracciones e inyecciones sucesivas de 20 cc. Cuando se habían extraído 250 cc., se inyectó un exceso de 50 cc., porque persistía la palidez. Como presentara dificultades respirato-

rias se administra oxígeno y se inyecta lobelina y coramina. Al examen pulmonar se encuentran estertores finos en ambas bases, que se interpretan como distelectásicos. Se suspendió la intervención durante media hora, al cabo de la cual consideramos que podíamos continuarla sin riesgo para el niño.

Se continuó la sustitución en igual forma y con extracciones e inyecciones de 20 cc., hasta completar 505 cc. de extracción y se inyecta cuidadosamente un nuevo exceso de 100 cc., con lo que se completan 650 cc. de sangre inyectada. Se deja descansar nuevamente al niño en espera del resultado de la hemoglobina.

Con sorpresa nos impusimos que la hemoglobina había bajado de 65 %, que tenía antes de iniciar la intervención, a 58 %, a pesar de los 150 cc. de sangre que se habían inyectado, excediendo la cantidad extraída. Por este motivo, se procedió a inyectar 100 cc. más de sangre, también muy lentamente. La intervención duró en total dos y media horas. El niño quedó momentáneamente en muy buenas condiciones, pero media hora después presenta dificultad para respirar y cianosis, que se corrige rápidamente con la administración de oxígeno. Tres horas después de la sustitución, estos síntomas se acentúan y se agregan colapso periférico, expulsión de líquido sero-sanguinolento por la boca y angustia respiratoria. Al examen pulmonar se encuentran abundantes estertores húmedos finos en ambos campos. Se hace el diagnóstico de edema pulmonar y se prepara el material para una sangría; pero el niño fallece antes.

La producción del edema pulmonar la explicamos de dos maneras: puede haberse producido por el exceso de sangre inyectada para corregir la anemia; o bien, que el niño haya nacido con edema pulmonar, ya que anteriormente se habían auscultado estertores finos que se interpretaron como distelectásicos y que este edema se haya agravado por el exceso de sangre inyectada, a pesar del cuidado y lentitud con que se hicieron estas inyecciones. Técnicamente, la sustitución de la sangre se realizó en este caso en mucho mejores condiciones que en los dos casos anteriores. Como ya lo dijimos, en este niño se inyectó un exceso de sangre mayor que en los anteriores, en vista de la baja que había experimentado la hemoglobina. Hasta ahora no hemos encontrado explicación satisfactoria a este hecho: la sangre inyectada era de personas sanas, con volumen globular normal; el niño no presentó en ningún momento hemorragia por el cordón. Existe la posibilidad de que se haya producido una hemorragia intestinal. No se practicó autopsia.

Los exámenes practicados con la primera muestra de sangre extraída dan los siguientes resultados:

Hemograma:

Hematies	2,490,000 x mmc.
Leucocitos	16,100 x mmc.
Hemoglobina	10.4 gr. x 100 cc. 65 %
Valor globular	1.35

Forma leucocitaria:

Monocitos	10,0 %
Linfocitos	39,0 %
Segmentados	28,0
Baciliformes	15,0
Juveniles	0,0
Mielocitos	1,0
Eosinófilos	7,0
Basófilos	0,0

Eritroblastemia 54 x 100 (8,694 x mmc.)

Eritroblastos ortocromáticos 41 %

Eritroblastos policromáticos 13 %

Eritroblastos basófilos 0 %

Plaquetas normales.

Bilirrubinemia: 5,30 mgrs. x 100 cc.

Reacción de Van den Bergh: positiva directa rápida.

Índice icterico: 40 U.

Serinas 35,62 grs. x mil

Globulinas 69,63 " "

Proteínas totales 105,25 " "

Cuociente proteico 051

El niño era grupo O Rh positivo y su suero no aglutina los glóbulos grupo A. que se le inyectaron.

Etiopatogenia de la eritroblastosis fetal.

Sabemos que bajo el nombre de eritroblastosis fetal o enfermedad hemolítica congénita se comprenden tres variedades clínicas: la hidropesía fetal, la ictericia grave y la anemia hemolítica del recién nacido. Nosotros continuamos empleando el nombre de eritroblastosis fetal, porque fué el primero que se dió a esta entidad nosológica, el año 1912, por Rautmann, por lo tanto, este nombre es conocido universalmente, y porque no hemos encontrado otro que exprese mejor la naturaleza y el mecanismo de la enfermedad. El nombre de enfermedad hemolítica congénita puede aplicarse con propiedad sólo a una de las variedades, la más leve en las otras formas intervienen muchos otros procesos, tanto o más importantes que la hemólisis.

La isoimmunización de la madre frente a un antígeno fetal de origen paterno, constituye la base etiológica de la eri-

troblastosis fetal. Para que se produzca esta isoinmunización, es necesario que concurren las siguientes circunstancias: 1. Presencia en el feto de un antígeno heredado del padre, y del cual carece la madre; 2. Permeabilidad placentaria para el antígeno fetal; 3. Poder antigénico del factor extraño, y 4. Capacidad formadora de anticuerpos del organismo materno.

La fórmula que expresa la distribución de los antígenos es la siguiente: padre positivo, madre negativa, niño positivo. La positividad o negatividad de antígenos se refiere a cualquiera de ellos; por el momento, el que ha adquirido mayor importancia es el factor Rh. También pueden intervenir las variedades de este factor, los nuevos factores descubiertos y los antígenos A y B de Landsteiner. En este estudio de la etiopatogenia nos referiremos exclusivamente al factor Rh, por ser el que tiene mayor importancia en la isoinmunización; creemos que el mecanismo es el mismo para todos los demás antígenos.

No basta esta distribución de antígenos para que se produzca la isoinmunización, es indispensable que haya una permeabilidad anormal de la placenta, que permita el paso del antígeno fetal a la circulación materna. Hasta ahora no ha sido posible determinar la causa de esta permeabilidad patológica de la placenta.

Las alteraciones histológicas que se encuentran en la placenta son: el edema, que no es de tipo inflamatorio, por su pobreza en vasos, y la persistencia del estrato de Langhans²². Todavía no se sabe si estas alteraciones son la causa de la permeabilidad placentaria o una consecuencia de la enfermedad misma. Nosotros nos inclinamos a creer que estas lesiones sean la consecuencia de un proceso local de reacción antígeno-anticuerpo. Una vez establecido el contacto íntimo entre las circulaciones fetal y materna, se produciría la sensibilización de la placenta materna por acción del antígeno fetal, con la consiguiente alteración funcional de los endotelios, que permitiría el pasaje del antígeno extraño. La experiencia estadística demuestra que los abortos no tienen importancia como antecedente de isoinmunización¹² y que los anticuerpos comienzan a aparecer alrededor del cuarto mes de embarazo (observaciones personales).

Estrechamente ligado a este fenómeno de permeabilidad placentaria anormal está la capacidad antigénica del factor extraño, que en general es pobre, y la capacidad formadora de anticuerpos del organismo materno. Según cómo actúen

estas condiciones, se producirá la isoimmunización con mayor o menor rapidez; así como hay casos en que se ha producido la inmunización en el primer embarazo, sin antecedentes de transfusión o hemoterapia^{10 21}, hay otros en que sólo se ha producido en el tercer embarazo¹². Por esto consideramos que toda madre Rh negativa es potencialmente capaz de inmunizarse y las posibilidades aumentan si el marido es homocigoto Rh positivo.

Fuera de esta circunstancia de isoimmunización, el embarazo, sabemos que ésta puede producirse también por la inyección de sangre Rh positiva en una mujer Rh negativa, ya sea por vía intramuscular o intravenosa. Este medio de inmunización adquiere extraordinaria importancia en la actualidad, en que se practica con gran frecuencia la hemoterapia y la transfusión de sangre. Son numerosos los autores que citan casos de inmunización por hemoterapia o transfusión, con la aparición de la enfermedad en el primer embarazo. En noviembre de 1946, el Segundo Curso Sudamericano de Transfusión y Hematología estudió este problema y entre sus conclusiones recomienda la determinación del factor Rh, previamente a toda transfusión o hemoterapia, en especial si el paciente es de sexo femenino.

Una vez producida la isoimmunización de la madre, los anticuerpos pasan a través de la placenta al organismo fetal, en donde se produce la reacción antígeno-anticuerpo. Como sabemos que el factor Rh no sólo se encuentra en el glóbulo rojo, la reacción antígeno-anticuerpo se producirá en todos los tejidos en que se encuentre este factor, provocando la sensibilización de éstos. Como se comprende, el glóbulo rojo es el primer elemento propiamente fetal que entra en contacto con el anticuerpo materno, el que en gran parte es absorbido. La cantidad de anticuerpo que no alcanza a ser absorbida por los glóbulos, sigue la circulación y por la vena umbilical llega al hígado y posteriormente al resto del organismo.

La reacción antígeno-anticuerpo en los glóbulos provoca una alteración de su constitución y una disminución de su capacidad funcional, por lo que son destruidos prematuramente por el Sistema Reticuloendotelial. Por otra parte, y como ya lo dijimos, la reacción antígeno-anticuerpo provoca la sensibilización de los tejidos fetales, en especial de la placenta y del hígado por su situación e importancia en la circulación. Esta sensibilización se traduce en una alteración funcional que puede llegar a la lesión anatómica de estos órganos, la lesión

que predomina es el edema. En la placenta se perturba el intercambio metabólico y este trastorno puede llegar a tener tal gravedad, que mate al niño in útero. No creemos necesario insistir en la importancia que tienen estas alteraciones placentarias, ya que éste es el órgano de absorción y excreción del feto. En el hígado se producen alteraciones de la asimilación y de las múltiples e importantes funciones de este órgano, como ser la hematopoyesis síntesis de la protrombina, etc. Como consecuencia de estas alteraciones pueden producirse hemorragias y edema, que también pueden llevar a la muerte del niño in útero.

La destrucción de los glóbulos rojos en el Sistema Reticuloendotelial deja en libertad el antígeno y parte del anticuerpo absorbido por aquéllos^{1 9}. La repetición de este proceso va sensibilizando el reticuloendotelial y produciendo su hiperplasia y la hipertrofia de su función hemolítica, estableciéndose un círculo vicioso, consecuencia del cual será la anemia más o menos acentuada y el aumento de la bilirrubinemia. Por otro lado, esta sensibilización produce trastornos graves de su función hematopoyética, que se refleja principalmente en una eritroblastemia y a veces en reacciones leucemoides. Consideramos que la eritroblastemia no es reacción del organismo frente a la anemia, que puede ser mínima, sino que es la manifestación del trastorno funcional de la hematopoyesis, producido por la reacción antígeno-anticuerpo en el retículo endotelio. Hemos observado eritroblastemias elevadas con anemias discretas y anemias intensas con eritroblastemias moderadas.

Todo el proceso que hemos expuesto se refiere al feto con eritroblastosis. El nacimiento produce un cambio brusco en las condiciones de vida, lo que trae como consecuencia una agravación de la enfermedad. Para comprender mejor estos fenómenos, creemos de interés analizar la ictericia fisiológica del recién nacido normal.

Son hechos conocidos que el niño en el período prenatal tiene mayor cantidad de glóbulos rojos, que su calidad es diferente y que tiene un nivel más alto de bilirrubinemia que en el período postnatal. Todo esto corresponde a una necesidad fisiológica por la menor tensión de oxígeno del organismo fetal. También está demostrado que la bilirrubina se elimina por la placenta^{6 11}. Otro hecho sabido es que el hígado del feto tiene una irrigación privilegiada, pues es el único órgano que recibe sangre arterial pura y en gran

cantidad. Con el nacimiento se produce bruscamente la supresión de la circulación fetoplacentaria y con ella desaparece la vía de eliminación de que el feto disponía dentro del claustro materno. Al mismo tiempo, el hígado sufre un cambio violento en su nutrición, debido a que ahora sólo recibe la sangre arterial que le proporciona la arteria hepática¹⁸. En estas condiciones funcionales precarias, producidas por la disminución brusca de su nutrición, especialmente de su oxigenación, el hígado tiene que asumir el papel de eliminador de la bilirrubina; se comprende que no podrá cumplir eficientemente sus nuevas obligaciones, mientras no se adapte a las nuevas condiciones de vida.

En resumen, consideramos que la ictericia fisiológica del recién nacido se debe a la supresión brusca de la vía placentaria de eliminación de la bilirrubina y a que la interrupción de la circulación fetoplacentaria afecta principalmente al hígado, que es precisamente el órgano que debe asumir la función excretora.

Ya no se puede aceptar la hemolisis exagerada como etiología de la ictericia fisiológica, pues no hay relación de causa a efecto entre ambas¹¹. En efecto, la ictericia se produce durante la primera semana de vida y, en cambio, la baja rápida de la hemoglobina y del recuento rojo se produce durante la segunda semana, precisamente cuando la bilirrubinemia está bajando o ha vuelto a los valores normales. Además, la baja de la hemoglobina y de los hematíes continúa hasta el segundo o tercer mes, cuando ya ha desaparecido toda tendencia a la hiperbilirrubinemia.

Volvamos al feto con eritroblastosis, cuyas principales manifestaciones son: alteraciones placentarias, alteraciones hepáticas, hiperbilirrubinemia y anemia más o menos intensa. En estas condiciones se va a producir el parto. Con el nacimiento y la interrupción de la circulación fetoplacentaria, aumenta rápidamente la hiperbilirrubinemia, porque se sigue produciendo la hemolisis exagerada, por sensibilización y proliferación del Sistema Reticuloendotelial. Por otra parte, a la alteración hepática producida por la eritroblastosis se agrega el trastorno provocado por el cambio violento de su nutrición, lo que trae consigo una incapacidad funcional más grave. Esta incapacidad funcional del hígado se manifiesta clínicamente por aumento de volumen y consistencia y por la aparición precoz de ictericia, que se acentúa rápidamente; la bilirrubina que antes se eliminaba por la

placenta, encuentra serias dificultades para ser excretada, y en ocasiones puede observarse hasta acolia. Generalmente el niño nace aparentemente sin ictericia, pero suele suceder que nazca con ictericia evidente, lo que podría explicarse por hemólisis muy intensas o por graves alteraciones en la eliminación de la bilirrubina por la placenta. Se ha observado que las madres de estos niños con eritroblastosis presentan hiperbilirrubinemia durante el embarazo y se ha llegado a dar valor diagnóstico a este hecho².

Si consideramos que el nacimiento de un niño con eritroblastosis significa una sobrecarga extraordinaria para el hígado ya lesionado, este órgano puede ir rápidamente a la insuficiencia completa. Contribuyen a producir esta insuficiencia la anoxia consecutiva a la anemia y la ectasia biliar intrahepática, consecuencia de la dificultad para eliminar la bilirrubina. Esta insuficiencia hepática trae consigo la producción de hipoprotrombinemia e hipoproteïnemia, las que sumadas a la anoxia y al daño capilar, dan lugar a aparición de hemorragias y de edema, que según su gravedad pueden producir la muerte del niño en pocas horas. Por su frecuencia, tienen especial importancia el edema y las hemorragias del sistema nervioso y del pulmón.

Según la intensidad de los trastornos enunciados y el mayor o menor compromiso de uno u otro tejido, observaremos las distintas formas clínicas de la eritroblastosis. La forma más grave, que afortunadamente es la menos frecuente, la hidropesía fetal, representa el derrumbe total del organismo del feto frente al ataque masivo de los anticuerpos maternos y a las graves alteraciones metabólicas producidas por las lesiones placentarias. Sigue en frecuencia la forma anémica pura, que constituye la forma más benigna; este cuadro se explicaría por una hemólisis lenta, debida a un pasaje escaso o lento de anticuerpo y a que el hígado no ha sido alterado en proporción que lo incapacite funcionalmente.

La forma más frecuente es la ictericia grave del recién nacido, variedad clínica en la que la insuficiencia hepática domina el cuadro. En este sentido creemos interesante insistir en que la incapacidad del hígado para eliminar los productos finales de la destrucción globular puede observarse con anemias mínimas. Otras veces, un hígado poco alterado, tolera en buenas condiciones una hemólisis dada, puede bruscamente hacerse insuficiente frente a una crisis hemolítica espontánea o provocada por un tratamiento mal indicado.

A continuación resumimos en un cuadro nuestro concepto sobre la etiopatogenia de la eritroblastosis fetal.

Tratamiento.

El tratamiento de la eritroblastosis fetal ha ido evolucionando de acuerdo con las adquisiciones sobre la etiopatogenia de esta enfermedad. El problema terapéutico es diferente, según se trate de la hidropesía fetal, la forma anémica pura o la forma icterica. En la forma hidrópica, prácticamente es inútil tentar un tratamiento, porque los pocos niños que nacen vivos, presentan lesiones tan graves e irreparables que fatalmente se mueren. En la forma anémica pura, el tratamiento se ha hecho y se sigue haciendo a base de transfusiones; antes del descubrimiento del factor Rh, el porcentaje de éxitos obtenidos era relativamente satisfactorio. En la actualidad, con el uso de sangre Rh negativa, el pronóstico de esta forma de eritroblastosis ha mejorado considerablemente, ya que responde rápidamente a esta terapéutica y no deja secuelas.

La forma de ictericia grave sigue siendo un problema difícil para el pediatra. Antes del descubrimiento del factor Rh, esta variedad clínica se trataba a base de transfusiones para combatir la anemia y de extracto hepático, vitamina K, vitamina C, suero glucosado, etc., en general todo medio que se consideró útil para mejorar los trastornos provocados por la insuficiencia hepática. El descubrimiento del factor Rh trajo como consecuencia la explicación etiológica de esta enfermedad y dió margen a que se cifraran demasiadas esperanzas en el uso de sangre Rh negativa. Se dió importancia exagerada a la hemolisis y a la anemia, y el tratamiento se dirigió principalmente a reemplazar los glóbulos rojos destruidos. Todavía se publican trabajos en que se citan casos tratados con transfusiones de sangre, a pesar de que algunos de estos enfermos presentan anemias mínimas. A tal punto se dió importancia exclusiva a la anemia, que incluso varios autores emplean o recomiendan el uso de glóbulos rojos maternos, lavados, y resuspendidos en suero fisiológico^{1 10 20}. Los resultados que nosotros hemos obtenido con este tratamiento, han sido poco satisfactorios, varios enfermos se nos han muerto, a pesar de mejorar su anemia. Aun más, todavía hay autores que preconizan el empleo de sangre Rh positiva y pretenden que con ésta se consigue la neutralización rápida de los anticuerpos existentes en el organismo del niño^{8 9}, sin dar mayor importancia al daño que significa para el hígado, más o menos alterado, la destrucción masiva de la sangre que se inyecta. Los casos curados, a pesar de este tratamiento, corresponden seguramente a aquéllos en que el hígado conservaba su capacidad funcional y que curan espontáneamente. Nosotros también tenemos varios casos curados antes de conocer el factor Rh, a pesar de haber empleado en su tratamiento, sangre del padre; pero, en cambio, son mucho más numerosos los fracasos que hemos tenido con este sistema, e incluso hemos observado muertes rápidas después de las transfusiones hechas con sangre Rh positiva.

Nuestra experiencia nos ha enseñado que la sangre Rh positiva o aquella que sea aglutinada por el suero de la madre, no debe usarse por ningún motivo. Como ya dijimos, está demostrado que el glóbulo rojo, así como es capaz de absorber anticuerpo, lo libera, en gran parte, al destruirse, produciéndose nuevas descargas de anticuerpo, hasta establecerse un círculo vicioso. Por otra parte, es fácil comprender que un hígado alterado por la reacción antígeno-anti-

cuerpo, no puede soportar la nueva sobrecarga que significan nuevas crisis hemolíticas.

La terapéutica exclusivamente antianémica con sangre Rh negativa, empleada hasta ahora, en la forma icterica de la eritroblastosis, no ha satisfecho las expectativas que en ella se cifraron. Junto a casos en los cuales la enfermedad continúa su evolución y en los que la transfusión apenas si mejora la anemia, no es raro observar otros, en los cuales cada transfusión de sangre Rh negativa desencadena una crisis hemolítica. Creemos que los glóbulos destruidos en estas crisis sean los propios del enfermo y no los trasfundidos y que la transfusión actuaría como un estímulo del retículo-endotelio, exagerando aún más su función hemolítica; pues, estas crisis se han observado incluso a raíz de transfusiones de plasma.

De acuerdo con Wallerstein²⁸, consideramos que hasta ahora estábamos errados en el fundamento fisiopatológico de la indicación terapéutica de la transfusión en esta enfermedad. Muy poco o nada significa mejorar una anemia, que a veces es muy leve, cuando se han producido y siguen produciéndose alteraciones graves en el organismo del niño, por la permanencia de antígeno y anticuerpo. Creemos de interés recordar e insistir que los anticuerpos maternos pasan al organismo fetal, donde se produce la reacción antígeno-anticuerpo, que se traduce en sensibilización de los tejidos y destrucción globular exagerada, que a su vez agrava los trastornos funcionales provocados por la sensibilización. Estos trastornos adquieren especial importancia en el hígado por su riqueza en retículo-endotelio y por su función en la eliminación de los productos finales de la destrucción globular.

Como es imposible conseguir la neutralización rápida de los anticuerpos sin que se produzca hemolisis, lo más lógico es tratar de evitar en cuanto sea posible el fenómeno mismo de la destrucción globular patológica, para romper el círculo vicioso. Esto se puede conseguir eliminando uno de los factores de este fenómeno, el glóbulo rojo sensibilizado que se va a destruir, por medio de la sangría total si fuera posible. La sangre extraída se sustituye por otra compatible. La sangría sirve, además, para extraer una gran proporción de anticuerpos y productos finales de la destrucción globular. Si se considera que es, principalmente, la protección del hígado lo que nos debe guiar en la indicación terapéutica, se debe también admitir que no basta con mantener la capacidad de oxigenación de los tejidos con transfusiones, general-

mente pequeñas y repetidas, sino que debe evitarse, en lo posible, que continúe produciéndose una hemolisis exagerada. Además, las cantidades de proteínas y demás elementos que contiene el plasma de la sangre que se inyecta, no son suficientes para corregir el déficit metabólico producido por la insuficiencia hepática.

Al hacer la sustitución de la sangre, se elimina, como dijimos anteriormente, la hemolisis exagerada, por cuanto se extrae el elemento principal, que es el glóbulo rojo. Junto con éste se extrae el anticuerpo absorbido que, según sabemos, es liberado cuando se destruye el glóbulo; además, como se extrae sangre total, se elimina gran cantidad de anticuerpo libre y de productos finales de la destrucción (1). Al inyectar sangre compatible, los glóbulos no son hemolizados y la cantidad de antígeno globular y de anticuerpo que queda en el organismo, se diluye en tal proporción, que la hemolisis se reduce a valores mínimos. Para mayor seguridad de limitar la hemolisis, recomendamos inyectar un exceso de sangre que nos permita elevar la cantidad de hematíes a una cifra cercana a los 6 millones: de esta manera conseguimos bloquear el Sistema Hematopoyético. En estas condiciones, la pequeña hemolitis que sigue produciéndose, en parte de los glóbulos que han quedado y de los que pueda seguir formando la médula, como por los inyectados que van envejeciendo, es perfectamente tolerada por el organismo. Podemos suponer que este proceso dura alrededor de un mes, tiempo después del cual desaparece la acción de los anticuerpos maternos¹.

La sangre inyectada, que en lo posible debe ser fresca, en cantidad igual o superior a la que debe tener el recién nacido, significa un valioso aporte de proteínas que va a corregir el déficit que pueda tener el niño con eritroblastosis; además, consideramos de gran importancia las cualidades protectoras de la sangre de un individuo sano.

Los resultados observados hasta ahora con la sustitución de la sangre, son realmente sorprendentes. La hemolisis patológica cesa inmediatamente, lo que podemos controlar con la evolución del hemograma y de la bilirrubinemia, al mismo tiempo que por la disminución rapidísima de tamaño del bazo. Por estas razones podemos considerar la sustitución de la sangre como una verdadera esplenectomía funcional.

(1) Baar citado por Cathie⁴, ha encontrado anticuerpo libre en el 50 % de los recién nacidos examinados.

Planteado el problema en esta forma, el tratamiento puede considerarse como el único que hasta el momento satisface, tanto por su fundamento fisiopatológico, como por los resultados obtenidos. Este tratamiento debe ser indicado precozmente, en lo posible antes que aparezcan los síntomas clínicos, lo que nos obliga a hacer el diagnóstico de iso-inmunización durante el embarazo. Hasta el momento no disponemos de ningún medio para determinar la evolución que pueda seguir un recién nacido con eritroblastosis. Hay niños que nacen aparentemente sanos y en los cuales la enfermedad estalla bruscamente y los mata en 24 a 48 horas. Cuando el diagnóstico se hace después del nacimiento, el tratamiento debe instituirse cuanto antes, por las razones ya expuestas.

Se discute la indicación de interrupción del embarazo, ya sea por la inducción del parto o por operación cesárea como tratamiento de la eritroblastosis. Nuestra experiencia nos ha demostrado que no evita la producción de esta enfermedad. Aceptamos la indicación de operación cesárea, no para evitar la eritroblastosis, sino para evitar al niño el traumatismo del parto, y además, porque de esta manera podemos fijar con anterioridad el momento del nacimiento; esto nos permite proceder a la sustitución inmediata de la sangre del recién nacido en mejores condiciones. La técnica de la sustitución es delicada y requiere personal familiarizado con la transfusión y se necesita gran cantidad de sangre fresca compatible; por lo menos, 500 cc., o sea, el doble de lo que tiene un recién nacido normal.

Todo esto nos obliga a estar preparados con anterioridad para el acto operatorio, para obtener un máximo de seguridad. Esta es una razón más para exigir que el diagnóstico se haga durante el embarazo. Cuando el diagnóstico se hace después del nacimiento, surgen las dificultades de carácter técnico que indefectiblemente postergan el momento de hacer la sustitución. Las expectativas de éxito de este tratamiento, cuando ya han aparecido los síntomas, tienen que disminuir tanto más, cuanto más tarde se instituya.

Para terminar, nos referiremos al problema de la lactancia materna en estos niños. Mucho se ha hablado sobre los peligros de la alimentación natural; sin embargo, las investigaciones recientes⁴ y nuestras propias observaciones, nos demuestran que se ha sobreestimado la presencia de aglutininas en la leche materna.

Aun cuando en la rata se ha demostrado el pasaje de hemolisinas a través de la mucosa intestinal durante los pri-

meros veinte días de la vida con producción de cuadros hemolíticos³²; en el niño aun no se ha podido demostrar la presencia en la sangre circulante de anticuerpos anti Rh de alto título, que han sido administrados por ingestión. Por lo demás, el título de anticuerpos anti Rh que se encuentran en la leche materna es siempre muy bajo, en relación con el de la sangre. Por último, suponiendo que pudiera pasar una pequeña cantidad de anticuerpos a través de la mucosa intestinal, no existe el peligro de la hemólisis en estos niños, en que se ha hecho la sustitución de la sangre y que prácticamente son Rh negativos durante un mes por lo menos.

Los beneficios de la alimentación natural, sobre todo en estos niños de condiciones orgánicas deficientes y muy susceptibles a las infecciones, son mucho mayores que las posibles ventajas que se obtendrían con la no ingestión de anticuerpos mediante el destete.

Resumen.

Se presentan tres casos de eritroblastosis fetal, tratados con sustitución de la sangre. Dos casos (1 y 3) nacieron por cesárea y la sustitución se hizo inmediatamente después del nacimiento. En el caso N° 1 la curación fué muy rápida; en el caso N° 3, el enfermo falleció por edema pulmonar, pocas horas después de la intervención.

En el caso N° 2, la intervención se hizo 36 horas después del nacimiento, cuando ya habían aparecido manifestaciones de insuficiencia hepática grave. La mejoría fué lenta.

Los autores exponen su opinión sobre la etiopatogenia de la eritroblastosis y dan especial importancia a la reacción antígeno-anticuerpo como causa de todas las manifestaciones de la enfermedad (alteraciones de la placenta, del hígado, del sistema retículoendotelial y de los hematíes).

Discuten el fundamento fisiopatológico de los tratamientos empleados hasta ahora y llegan a la conclusión que la sustitución de la sangre es, por el momento, el único tratamiento con base lógica.

Summary.

Three cases of erythroblastosis fetalis were treated by the substitution transfusion method. Cases 1 and 3 were born by cesarean section and the substitution was performed imme-

diatly after birth. Case 1 recovered promptly, case 3 died a few hours after the operation; of pulmonary edema.

In case 2, the operation was performed 36 hours after birth; signs of a severe hepatic damage had already appeared. Recovery was slow.

The authors report their opinion about the etiology and pathogenesis of erythroblastosis and give special importance to the antigen-antibody reaction as the cause of all the symptoms of the disease (injury of the placenta, liver, reticulo-endothelial system and erythrocytes).

They discuss the physiopathological basis of the treatments used up to date and conclude that the substitution transfusion is the only one which has a logical fundament.

Bibliografía.

- 1.—ARIZTIA, A. — Enfermedad hemolítica en el niño. Rev. Chil. Ped. Año XVIII - 217, abril de 1947.
- 2.—BRENNEMANN'S PRACTICE OF PEDIATRICS. — W. F. Prior Company Inc. 1945.
- 3.—CAUSABON, A. — Enfermedad hemolítica del feto y recién nacido. Arch. Arg. Ped. 26 - 107, 1946.
- 4.—CATHIE, I. A. B. — The treatment of erythroblastosis foetalis. Arch. of Dis. in Child. 21 - 229, 1947.
- 5.—CHRISTIAENS, L. — A propos de trois cas d'erythroblastose familiale dont un conjuré par les transfusions du sang Rh (—) dans les premières heures de la vie. Le Nourrisson 34 - 63, 1946.
- 6.—CSERNA y LIEBMANN. — Klin Wschr. 2 - 222, 1923. Citado por Findlay (11).
- 7.—DAVIDSOHN, I. — Fetal erythroblastosis. J. A. M. A. 129 - 801, 1945.
- 8.—DANIS, P. G. y JACKSON, K. — The use of Rh positive Blood cells in the treatment of erythroblastosis foetalis. J. of Ped. 28 - 457, 1946.
- 9.—DARROW, R. R. — Pathogenesis of passive isosensitization in the newborn (Erythroblastosis foetalis). Am. J. of Dis. of Child. 73 - 257, 1947.
- 10.—EBERHARD, R.; MENEGHELLO, J. y GAJARDO, R. — Enfermedad hemolítica del recién nacido. Rev. Chil. Ped. XVIII - 293, 1947.
- 11.—FINDLAY, L. y HIGGINS, G. — Icterus neonatorum. Its incidence and cause. Arch. Dis. in Child. 22 - 65, 1947.
- 12.—GORDON, R. — Observations on haemolytic disease of newborn. Arch. Dis. in Child. 21 - 225, 1946.
- 13.—HOLT, L. E. y HOWLAND, J. — Tratado de Pediatría. Uteha; 1943.

- 14.—HICKEY y DE VALERA — Variation in Rh antibody during pregnancy. Brit. Med. J. N° 4497. 335. 1947.
- 15.—HORT, J. F. — Le facteur Rh et l'erythroblastosis foetalis. Presse Medicale 54 - 249. 1946.
- 16.—LINARES GARZON. — Eritroblastosis fetal con madres Rh positivas. Arch. Arg. Ped. 25 - 3. 1946.
- 17.—LANGFORD, L. — Rh factor and erithroblastosis fetalis. New Orleans Med. and Surg. J. 99 - 169. 1946.
- 18.—LICHTMAN, S. S. — The disease of the liver. Lea y Febiger. 1942. Pág. 146.
- 19.—LIGHTWOOD, R. — Biliary obstruction associated with icterus gravis neonatorum. Arch. Dis. in Child. 21 - 209. 1946.
- 20.—LEONARD, M. F. — Enfermedad hemolítica del recién nacido. Pediatría de las Américas. 4 - 257. 1946.
- 21.—MURTAGH, J. J. — Sobre evolución y el tratamiento de la enfermedad hemolítica del recién nacido (Factor Rh). Arch. Arg. Ped. 26 - 116. 1946.
- 22.—MELLINGHOFF, H. — Ein Beitrag zur Frage sogenannter Erythroleukoblastose des Neugeborenen. Wschr. f. Kinderheilk. 85 - 70. 1940-41.
- 23.—PARSONS, LEONARD SIR. — The clinician and the Rh factor. The Lancet. Vol. 1 - 815. 1947.
- 24.—SANFORD, H. N. — Hemolysis from irregular isoagglutinins (cold agglutinins) following treatment for erythroblastosis fetalis. J. of Ped. 28 - 574. 1946.
- 25.—SEYMOUR, G. — A case of erythroblastosis fetalis caused by isoimmunization with agglutinin B. J. of Ped. 29 - 518. 1946.
- 26.—TORRES, M. L. — Eritroblastosis. Estudio clínico. Acta Pediátrica Española, año V, N° 51. 277. 1947.
- 27.—VAUGHAN, V. D. — Kernicterus in erythroblastosis fetalis. J. of Ped. 29 - 462. 1946.
- 28.—WALLERSTEIN, H. — Substitution transfusion, a new treatment severe erythroblastosis fetalis. Am. J. Dis. Ch. 73 - 19. 1947.
- 29.—WIENER, A. S. — Mistreatment of congenital hemolytic disease (erythroblastosis fetalis) by transfusion of Rh positive blood and maternal serum. J. of Ped. 29 - 498. 1946.
- 30.—WIENER, A. S. — Pathogenesis of congenital hemolytic disease (erythroblastosis fetalis). II. Illustrative case histories of Rh sensitization. Am. J. Dis. Ch. 71 - 25. 1946.
- 31.—WIENER, A. S. — The use of heparin when performing exchange blood transfusions in newborn infant. The J. of Lab. and Clin. Med. 31 - 1016. 1946.
- 32.—BESSIS, M. — Etudes sur l'ictère hemolytique experimental par injection et ingestion d'antisérums. Revue d'hématologie. Tome 2, N° 1 - 114. 1947.