

# REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMÉNEZ DÍAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción: Antonio Maura, 13, Madrid / Administración y Correspondencia: Editorial Científico Médica

TOMO IX

15 DE ABRIL DE 1943

NUM. 1

## REVISIONES DE CONJUNTO

### ANEMIA IDIOPÁTICA DEL RECIÉN NACIDO

E. JASO

#### I. HISTORIA Y CONCEPTO

La posibilidad de que los niños pudieran ocasionalmente venir al mundo anémicos era aceptada antes de poseerse pruebas de que así ocurriera realmente, y así FINKELSTEIN, en 1911, menciona un tipo de anemia de los recién nacidos caracterizado por intensa reducción de la hemoglobina y los glóbulos rojos; en 1917, LICHTENSTEIN (citado por ABT) indicaba que no podía excluirse la posibilidad de ocurrencia de casos de anemia congénita. Sin embargo, la demostración de su evidencia sólo se obtuvo al describir ECKLIN, en 1919, el primer caso conocido. Se trataba de una familia que ya había perdido dos niños por *icterus familiar gravis* y el enfermito mismo padecía este cuadro, aunque sobresalía en primer término la anemia con 32 por cien de hemoglobina (Hb.), 2,5 millones de glóbulos rojos (G. R.) y fenómenos de regeneración manifiestos por poiquilocitosis, policromasia y notable aumento de formas juveniles leucocitarias y mielocitos; también existía eritroblastosis, a razón de 16,8 eritroblastos (E.) por cada cien leucocitos. Este caso constituye, además, el paradigma de una de las formas de anemia del recién nacido (A. R.-N.), o sea la postictérica. En 1924 DONALLY publicó el segundo caso conocido de A. R.-N. y que a su vez constituye el patrón de otra forma clínica, esto es, sin ictericia y regeneratoria. Padres y hermana, sanos; parto normal, a término, 3.500 gr., palidez desde el nacimiento y progresivamente creciente. A los once días de la vida buen estado general, palidez intensa, abotagamiento de párpados, soplo anémico, bazo palpable en polo inferior, G. R. 918.000; hemoglobina, 20 por 100; leuc., 29.200: 0 — 0,7/3,3 — 0 — 0 — 51,3/42 — 2,7; 10 E./100 leuc.; anisocitosis y poiquilocitosis discreta, basofilia, orina normal. Curación completa mediante transfusiones.

En el mismo año que DONALLY, SÜSTRUNK describió otro caso, que a su vez constituye el para-

digma de la tercera forma de A. R.-N., o sea la llamada "arregeneratoria", sin indicios de regeneración. Contrariamente al tipo Donally, aquí existía una historia familiar amenazadora, con muchos nacidos muertos y muertes en el período de recién nacido. El niño nacido a término de parto normal con 3.200 gramos y algo pálido, presentó una ictericia fisiológica y desde el séptimo día se acentuó la palidez, estaba somnoliento y tomaba mal el alimento; hígado y bazo algo grandes. G. R. 1.1 50.000; Hb., 26 por 100; V. glóbular, 1,1; escasa aniso y poiquilocitosis y discreta policromasia; leucocitos, 10.600: 0,2 — 0,8/0,4 — 0 — 0 — 33/60 — 5,6; eritroblastos en cantidad mínima (1/100 leucocitos); fallecimiento al décimo día. En la autopsia eran miserables los indicios de eritropoyesis extramedular.

La demostración, empero, de la posibilidad de que la anemia ocurriera congénitamente, sólo fue dada en 1925 por SANFORD en una niña, comprobando a la hora de nacer una anemia de 2.500.000 G. R., 48 por 100 Hb. Por cada 100 leucocitos 7,5 normoblastos y 6 megaloblastos; marcada acromia y muchos poiquilocitos; 68.400 leucocitos; 60 polinucleares; 35 pequeños mononucleares (linfocitos); 1 monocitos; I. f. de transición y 3 por ciento eosinófilos. Bazo palpable, polo inferior, hígado grande alcanzando ombligo, palidez de piel y mucosas y buen estado general. Se trató, pues, de una forma regeneratoria, eritroblástica, tipo Donally, congénita. El caso curó sin tratamiento.

Ulteriormente se acumularon las publicaciones sobre el particular y en la actualidad alcanzan unos 74 los casos conocidos, y a los que deben añadirse cuatro no publicados, de nuestra práctica privada (tres hermanos, que presentaron la forma Ecklin y uno de tipo Donally).

Naturalmente, antes de conocerse estos hechos ya se habían reconocido casos de anemias en niños recién nacidos, pero lo que les diferencia de éstos es la ausencia de una etiología conocida, pues los indicados eran secundarios a enfermedades de la madre (infecciones agudas durante el embarazo, tuberculosis, lúes) o esados de agotamiento y debilitación (edad avanzada, constitución débil o neuropática con enteroptosis y anemia), o partos repetidos a

cortos intervalos con abortos y hemorragias. Otras veces eran originadas por causas que actuaban directamente sobre el niño, como infecciones sépticas o piógenas, tuberculosis, lúes, difteria, paludismo y otras infecciones, o bien hemorragias diversas (por traumatismos o enfermedad hemorrágica) o afecciones constitucionales hemáticas, como la ictericia hemolítica constitucional, anemia de células falciformes o ictericia familiar grave. Contrariamente, en los casos recientemente conocidos faltan todos estos posibles factores etiológicos, por lo que diversos autores la han calificado con los adjetivos de: idiopática, genuina, congénita o primaria. Según ABT, el término "idiopático" es discutible ya que no aporta explicación alguna; según el mismo autor, tampoco debe asignárseles el calificativo de "primarias", que sólo pertenece a la perniciosa, tratándose de hecho de anemias secundarias de etiología desconocida (véase más adelante Patogenia); el carácter "congénito" de la enfermedad no es aplicable sino a un corto número de casos, mientras que la mayoría se originan varios días después del nacimiento. En vista de todas estas objeciones, los autores americanos la califican simplemente "Anemia del recién nacido", que conserva LEHNDORFF en un amplio estudio. La concepción moderna de esta enfermedad como formando parte de las eritroblastosis perinatales haría posible la designación de "A. eritroblástica R-N", pero en esta edad la respuesta eritroblástica es tan general para cualquier forma de anemias, que no sirve para la clasificación, además de que (como ya indicamos) existen formas arregeneratorias que cursan sin aumento de los eritroblastos circulantes. HOTZ propone para una forma intensa, por su semejanza sintomática con la anemia de Jacksch-Hayem, la designación de "Anemia pseudoleucaemia neonatorum". Nosotros opinamos que en el nombre de Anemia del recién nacido, se incluyen tanto estas formas como las secundarias, por lo que sería conveniente añadir un calificativo que las particularice y distinga, y en nuestra opinión ninguno mejor que el de "idiopática", que subraya aquel carácter (ignorancia etiológica), más saliente entre sus características.

## II. CUADRO CLÍNICO

Se trata de niños nacidos espontáneamente de parto normal, con buena vitalidad y tamaño, sin incidencias (asfixia, hemorragias, convulsiones, etc.), por lo que desde luego puede eliminarse cualquier sospecha sobre traumatismos obstétricos, enfermedad hemorrágica del recién nacido e infecciones o intoxicaciones prenatales, pues los padres son sanos y el embarazo normal. Justamente esta ausencia de posibles causas anemígenas constituye un factor de primer orden en el diagnóstico con las restantes formas de anemia *neonatorum*. Los niños se alimentan bien y progresan normalmente, contrayendo o no la forma normal de ictericia del recién nacido, hasta que hace su aparición una palidez acentuada y progresiva; ello suele ocurrir entre los días 7-8 de la vida, pero ocasionalmente el niño viene al mundo pálido en vez de enrojecido, en los casos de anemia congénita tipo Sanford. La palidez se hace rápidamente acentuada, con una blancura de papel que induce con

frecuencia a las madres a decir que el niño está tan blanco como las sábanas de su cuna; las mucosas muestran correspondiente grado de palidez, así como las uñas y lóbulos de las orejas; los párpados pueden estar algo hinchados. Según ABT, la ictericia sólo se comprueba en  $1/3$  de los casos, y en  $1/4$ , según PASACHOFF y WILSON. Por lo demás, los niños se encuentran bien, vigorosos y alegres, se alimentan y lloran perfectamente. Las heces son normales, bien coloreadas y en la orina no se comprueba ningún elemento anormal (pigmentos biliares, urobilina, albúmina, ni otros). Los ganglios linfáticos no son palpables y en corazón puede escucharse un soplo funcional anémico en la base. El hígado es algo grande en ocasiones y el bazo deja palpar su polo inferior en un tercio de los casos, según PASACHOFF y WILSON, y en los  $3/5$  según ABT; ocasionalmente puede ser bastante grande, como en el caso de HOTZ.

Hematológicamente se comprueba hipoglobulia entre 360.000 G. R. (caso de DUCAS y JACQUET) y 2.500.000. La hemoglobina oscila entre 10-48 por 100 y el valor globular es de 1.0, algo superior. Existe moderada leucocitosis, hasta 40.000 en algunos casos y aun más; el recuento diferencial acusa cifras normales para la edad del niño con un discreto porcentaje de formas inmaduras (mielocitos y mieloblastos). Anisocitosis y poiquilocitosis moderada. Salvo en los casos de forma arregeneratoria, se comprueba un moderado aumento de los eritroblastos por encima de la media normal para la edad. También se observa basofilia de los hematíes, tanto difusa como en granulaciones. Son normales el número de plaquetas y los tiempos de coagulación y sangría. En cuanto a la resistencia globular está normal o aumentada (excepcionalmente disminuida).

## III. FORMAS CLÍNICAS

STRANSKY diferenció dos formas clínicas, según existiese o no aumento de los eritroblastos, a saber: Tipo primero, *Eritroblástica*, que él consideraba de peor pronóstico, y Tipo segundo, sin eritroblastosis, que él denominó arregeneratoria, de mejor pronóstico; estas deducciones pronósticas no se confirmaron ulteriormente. La presencia previa o la ausencia de *icterus gravis* ha servido también para diferenciar dos tipos, o sea, uno *Tipo Ecklin* (postictérico) y otro *Tipo Donally* (sin *icterus gravis*); MACKAY, HELEN y O'FLYN añaden un tercer tipo, correspondiente a un caso propio con anemia hemolítica producida verosímilmente por infección intestinal con hepatitis, pero a nuestro entender este caso no encaja dentro del grupo de las anemias idiopáticas del recién nacido, sino en el de las anemias secundarias.

Desde luego hay que individualizar una forma *congénita*, en la que el niño viene ya anémico al mundo (casos de SANFORD, BONAR y SMITH, etc.), indicando que la noxa anemizante actuó *in útero*, y los casos en que la anemia es *adquirida*, desarrollándose sólo tras un plazo más o menos largo a partir del nacimiento. Estos últimos constituyen la mayoría y dentro de ellos caben las restantes formas (con o sin eritroblastos, precedidas o no de *icterus gravis*). Por último, LEHNDORFF separa una forma

caracterizada por su comienzo súbito hacia los 6-8 días de la vida, con intensa palidez, pero buen estado general, ausencia de eritroblastosis, así como de infarto de bazo, ni de hígado y pronóstico benigno: etiológicamente sería originada por la crisis alérgica *neonatorum*, y de igual significación que la "reacción del embarazo" propia de esta edad.

Recapitulando, proponemos la siguiente clasificación de las formas clínicas: En primer lugar, atendiendo al momento de aparición, separamos a la forma *congénita* (1), de todas las demás, o *adquiridas*. Estas últimas se subdividen en dos grupos, según presenten o no eritroblastosis, o sea: formas *eritroblásticas* y formas *anaeritroblásticas*. Las primeras comprenden, según que vayan o no precedidas de *icterus gravis*, forma *postictérica* (tipo Ecklin) (2) y forma *sin ictericia* (tipo Donally) (3). Y las formas sin eritroblastosis comprenden dos muy distintas por el pronóstico: una la más leve, o sea la forma *alérgica* (de LEHNDORFF) (4) y otra, la más grave, que es la forma *arregeneratoria* (5), sin respuesta de los centros hematopoyéticos y frecuentemente mortal. He aquí sintetizada nuestra clasificación:

A) Congénita . . . . (1) F. Congénita (tipo Sanford)

B) Adquiridas:

- a) Eritroblásticas . . { (2) F. Post-ictérica (t. Ecklin)  
                                  (3) F. Sin ictericia (t. Donally)  
b) Anaeritroblásticas . { (4) F. Alérgica (t. Lehdorff)  
                                  (5) F. Arregeneratoria (tipo  
                                      Süsstrunk).

#### IV. PRONÓSTICO Y CURSO

El pronóstico de esta forma de anemia es bastante bueno y sólo se ensombrece en la forma *arregeneratoria*, que comprende la casi totalidad de las defunciones, sin que ello quiera indicar que siempre es mortal. En términos generales, según una recapitulación de PASACHOFF y WILSON, que comprende cincuenta casos, la mortalidad alcanza el 12 por 100. Considerando las diversas formas clínicas, la más grave es la forma *arregeneratoria*, síguese la *post-ictérica* y la más leve de todas, que prácticamente no amenaza nunca la vida del niño, es la forma *alérgica*. La anemia suele desaparecer entre los dos y los seis meses de edad, aunque en ocasiones perdura al final del primer año (caso de DUCAS y JACQUET; caso propio); los niños se desarrollan perfectamente, tanto desde el punto de vista somático como funcional y psíquico y algunos casos seguidos hasta tres años y medio estaban perfectamente.

#### V. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se apoya en el dato edad, la comprobación de palidez acentuada y el estudio hematológico, que no dejará de hacerse en cada caso sospechoso. En cuanto a la anamnesis, consentirá eliminar las formas de anemia secundaria del recién nacido, al excluir enfermedades paternas y maternas, debilidad de la madre, etc. Naturalmente, la completa exploración del recién nacido consiente la seguridad de que la anemia no se halla en dependencia de otras enfermedades de éste (lúes, tuberculosis inata, paludismo congénito, sepsis, afecciones piógenas,

hemorragias, etc.). Así, pues, eliminadas todas esas posibles causas anemígenas, el caso puede incluirse en el grupo de las anemias idiopáticas, y según las peculiaridades del caso, en una u otra de las formas clínicas antes mencionadas; si ocurrió ya al nacer el niño, pertenece a la forma *congénita*; si previamente presentó un cuadro de *icterus gravis*, al tipo Ecklin; si se presentó a 6-8 días de edad, sin ictericia ni infarto hepático ni esplénico y existe eritroblastosis, corresponde a la forma *alérgica*; y así sucesivamente. En todo caso, el estudio hematológico es decisivo, por lo que conviene advertir antes sobre diversas peculiaridades de la sangre en el recién nacido, al objeto de no valorarlas equivocadamente como patológicas en un caso dado.

En primer término, al nacimiento existe, como es bien sabido, una poliglobulia con hiperhemoglobinemia, los cuales aumentan durante 1-2 días, disminuyendo luego continuadamente hasta los 14 días de la vida. He aquí los valores a las diversas edades, según BÖRNER:

NÚMERO DE GLÓBULOS ROJOS Y PROPORCIÓN DE HB. EN EL R-N

| Días de edad | Hemoglobina gr. % | Núm. de hematíes, millones por c. c. |
|--------------|-------------------|--------------------------------------|
| 1            | 21,26             | 5,35                                 |
| 2            | 22,22             | 5,60                                 |
| 3-6          | 19,50             | 5,23                                 |
| 7            | 18,56             | 4,84                                 |
| 8-10         | 18,50             | 4,82                                 |
| 11-13        | 16,22             | 4,27                                 |
| 14           | 15,20             | 4,23                                 |

También debe tenerse presente que en esta edad los G. R. muestran una anisocitosis más acentuada que en edades ulteriores (la diferencia de diámetro de los hematíes en el adulto es de 2,5 micras, por término medio, mientras que en el recién nacido alcanza 3,8); también predominan sobre todo los macrocitos (ensanchamiento a la derecha de la curva de Price-Jones). También es normal para esta edad la basofilia difusa, hasta el punto de poderse contar muchos hematíes policromatófilos, hasta 50 por campo; dicha proporción disminuye rápidamente durante la primera semana de vida, de suerte que en la segunda ya se han alcanzado los valores normales del adulto (máximo 1-2 por campo). Igualmente se hallan aumentados los reticulocitos, poco después del nacimiento, de modo que en lugar de los valores normales para el adulto (1-5/100), alcanzan el primer día de la vida 50-100/100, disminuyendo luego progresivamente y hacia el final de la primera semana son 3-10/100. Aún son más elevadas las cifras en los prematuros, en los que alcanzan 100-300/100, según SALOMONSEN (citado por WOLFF).

Finalmente, debe tenerse en cuenta que la presencia de hematíes nucleados o eritroblastos en la sangre del recién nacido, constituye una manifestación normal, alcanzando un promedio de 3 por cada 100 leucocitos, con grandes variaciones que pueden deducirse del siguiente cuadro de LIPPMANN.

PROPORCIÓN DE ERITROBLASTOS EN LA SANGRE DEL R-N  
POR 100 LEUCOCITOS. (Las cifras entre paréntesis son  
valores absolutos)

| Edad en horas | Núm. de niños investigados | Mínimo | Máximo       | Promedio  |
|---------------|----------------------------|--------|--------------|-----------|
| 1/2           | 42                         | 0      | 37,8 (4.800) | 3,2 (523) |
| 6             | 30                         | 0      | 24,4 (3.703) | 2,5 (469) |
| 12            | 30                         | 0      | 17,8 (2.883) | 1,3 (277) |
| 18            | 30                         | 0      | 9,8 (1.274)  | 0,9 (152) |
| 24            | 30                         | 0      | 8,4 (756)    | 0,9 (122) |
| 36            | 30                         | 0      | 2,4 (324)    | 0,3 (39)  |
| 48            | 30                         | 0      | 1,6 (152)    | 0,3 (39)  |
| 5 días        | —                          | 0      | 0,2 (22)     | 0         |

Los eritroblastos desaparecen, pues, completamente el sexto día de edad. En los prematuros las cifras son aun mayores, o sea, 63 por 100 leucocitos en niños de 800-1.200 gramos, según LANDÉ (citado por WOLFF).

Todos estos indicios significan aumentada juventud de la sangre en dependencia del estímulo que la anoxemia fisiológica del feto supone para la eritropoyesis; al corregirse después del nacimiento, la hematopoyesis entra en las condiciones de vida extrauterina y se produce una rápida desaparición de las formas juveniles de la serie roja, que no suelen llegar a la sangre en condiciones normales, pues siendo menos resistentes que las formas adultas sufren una rápida destrucción.

En lo concerniente a los leucocitos deben tenerse en cuenta las siguientes peculiaridades del período de recién nacido: Al nacimiento existe leucocitosis (16-22.000), que alcanza su máximo al segundo día de la vida, para disminuir luego rápidamente, alcanzando hacia el quinto día una cifra aproximada de 9-10.000. Esta leucocitosis es producida por los polimorfonucleares, que son destruidos en gran cantidad durante los primeros días de vida, y en consecuencia, la polinucleosis inicial (50-65 por 100) es substituida por linfocitosis hacia el quinto día. En el cuadro hemático es de notar la desviación a la izquierda de los primeros tiempos de la vida, con gran proporción de bastonados (10-20 por 100), cediendo rápidamente tras 2-3 días, para alcanzar al quinto día los valores normales (3-5 por 100).

En relación con lo apuntado, no se valorará igual una cifra de 4,5 millones de G. R. en un niño de una semana (normal!) que en uno de dos días de edad, en el que significa anemia. A su vez la comprobación de 5 eritroblastos por 100 leucocitos en un niño de un día no tiene significación patológica. Sin embargo, debe tenerse presente que la eritroblastosis en los recién nacidos no tiene un valor de dato patognomónico, siendo un signo reactivo de la hematopoyesis ante estímulos de cualquier clase, con tal que alcancen suficiente intensidad.

Por último, en casos sin fenómenos de regeneración en el cuadro hematológico debe recurrirse a la punción de medula ósea, que nos consentirá conocer con seguridad la existencia o no de actividad eritropoyética. En los recién nacidos normales la proporción de la eritropoyesis a la leucopoyesis se comporta como 1,6/1, en el primer día de la vida y como

1/3,5 en el sexto día. Pues bien, en casos de anemia neonatorum con buena regeneración se encuentran valores de 4/5 (HITI) y hasta de 3/1 (MANNHEIMER).

## VI. ANATOMÍA PATOLÓGICA

Como la gran mayoría de los casos de *exitus* pertenecen a la forma arregeneratoria, no es de extrañar que los hallazgos anatomopatológicos sean de ordinario concordantes en señalar la casi total ausencia de focos de eritropoyesis extramedular (en hígado y en bazo) y por contraste regeneración leucopoyética, tanto en hígado y bazo como en la medula ósea, en la que, en cambio, es pobre la respuesta eritropoyética; en algunos casos (BROWN y colaboradores, SÜSTRUNK) la medula era hiperplásica, roja, mientras que en otros (PASACHOFF y WILSON) era hipoplásica. Sólo en el caso de SCHELEUSSING, que había mostrado intensa eritroblastosis en vida (80 eritroblastos, 100 leucocitos), se comprobó en la autopsia notable formación de focos eritropoyéticos en hígado, bazo, medula ósea, riñones, pulmones, páncreas, suprarrenales y ganglios linfáticos. En este caso y en el de SÜSTRUNK, se comprobó notable hemosiderosis en el hígado (y en este último también en bazo).

## VII. ETIOPATOGENIA

La frecuencia con que se presenta esta enfermedad es pequeña, estimándola WOLFF y NEIGUS en 1/5.000 nacimientos, aproximadamente. En su etiología no interviene ni la edad, estado de salud ni alimentación de los padres, ni la prematuridad o tamaño del niño, pues salvo un caso de FOOTE, ninguno de los otros afectó a prematuros; tampoco interviene el sexo, ocurriendo con frecuencia parecida en ambos. La raza tampoco es un factor etiológico, habiendo descrito un caso en niño de raza negra. Tampoco la nacionalidad es factor determinante, pues se han publicado casos en casi todos los países de Europa, en Norte y Sudamérica y Australia. Algunos autores han querido buscar una relación con el estado hematológico materno y así GREVELD y HEYBROEK la relacionan con la anemia del embarazo y carencia vitamínica D en la madre, aunque de los seis casos que presentan sólo en uno existía concomitantemente en madre e hijo una anemia hipocroma. Esta relación ha sido también negada por BARBOUR, quien estudiando hematológicamente 120 puerperas y sus correspondientes recién nacidos no ha encontrado la menor relación entre el estado hemático respectivo, siendo de ordinario inferiores los valores en la madre. Por otra parte, es un hecho comprobado que madres afectas de anemia perniciosa dan a luz niños hematológicamente normales. En relación con este asunto WINTROBE supone que la anemia del recién nacido obedece a un defecto en factor anti-anémico intrínseco; si el feto consumió mucha proporción del mismo, se produciría una perniciosa del embarazo, mientras que si fué la madre la que utilizó mucha cantidad en su propia hematopoyesis, el feto dispone de muy poca y se produciría la anemia del recién nacido. Sin embargo, esta teoría se halla

por demostrar y no parece tampoco abonarla el carácter de la anemia del recién nacido, que ni es macrocitaria, ni megaloblástica, ni hiperchroma (salvo raros casos). Con esta teoría pasamos a otro grupo que sostiene la patogenia carencial, como FOOTE, que aboga por una rápida exhaustación de los insuficientemente dotados depósitos hematopoyéticos, cuya opinión es difícil de defender si tenemos en cuenta que la anemia de los prematuros no se presenta antes de las cinco semanas de vida.

La posible relación de la A. R-N con las eritroblastosis fué señalada en primer lugar por GRULEE y BONAR, y cada vez fué haciéndose más notoria conforme se describieron casos alternativos de esta enfermedad e *icterus gravis* o de *Hydrops congenitus universalis* en la misma familia, siendo este factor *familiar* el mejor establecido entre todos los etiológicos. Así, nosotros hemos observado una familia de cuatro hijos, el primero de los cuales es sano, que luego presentó A. R-N el segundo hijo y posteriormente también dos gemelas, tratándose siempre de una forma postictérica, tipo Ecklin. Esta influencia familiar y de grupo con los demás síndromes de la eritroblastosis perinatal ha sido confirmado por un caso de SHAPIRO, LAWRENCE y COHEN, en que dos gemelas univitelinas seguras, presentaron: una, *Hydrops*, y la otra A. R-N, que también terminó por desarrollar la primera, al curar su hidropesía congénita.

Diversos autores han defendido la idea de una deficiencia congénita constitucional. LICHTENSTEIN aboga por una debilidad congénita del aparato hematopoyético. EHRMAN supone que la acrecida fragilidad globular que encontró en su caso es indicio de una minoración congénita de los hematíes, que explicaría esta enfermedad. Sin embargo, en la mayor parte de los casos la resistencia globular es normal o aumentada. WOLFF sostiene la doctrina de una inmadurez del sistema eritropoyético que seguiría conservando características fetales (eritropoyesis extramedular); el hígado sobrecargado con el trabajo que le imponen los primeros tiempos extrauterinos (digestión, ictericia fisiológica, etc.), no podría cumplir adecuadamente esta otra función y ocurriría la anemia; en cuanto a la eritroblastosis se explicaría por el carácter extramedular de la eritropoyesis. LEHNDORFF supone que es precisamente la eritroblastosis lo primario y la rápida destrucción de estos hematíes inmaduros sería responsable secundariamente de la anemia. Sin embargo, contra esta interpretación se levantan varios hechos: SALOMONSEN ha podido demostrar en el recién nacido la ocurrencia de formas pasajeras de eritroblastosis que no se acompañan ni siguen de anemia. Por otra parte, como hizo notar BAAR, precisamente los hematíes más jóvenes (reticulocitos) son los más resistentes; así, pues, además de la proliferación eritroblástica debe admitirse un trastorno estructural de los eritroblastos que les haga más frágiles.

Contrariamente, PARSONS considera la hemolisis lo primario y la eritroblastosis lo secundario, y en igual sentido se expresan DIAMOND y colaboradores, quienes suponen que la hemólisis induce la eliminación de formas inmaduras de glóbulos rojos al torrente circulatorio con puesta en actividad de los

focos eritropoyéticos extramedulares embrionarios; por otra parte, la hemolisis sobrecarga el hígado, pudiendo determinar ictericia, lo que explicaría las formas combinadas con ictericia *gravis*.

Recientemente parece haberse aclarado la patogenia de las eritroblastosis, a raíz del descubrimiento por LANDSTEINER y WIENER, en 1940, de la aglutinina Rh, producida en la sangre del conejo mediante inyección de sangre de *macacus rhesus*; dicho factor Rh lo contienen casi todos los humanos (86 por 100) y sólo en un 14 por 100 es la sangre Rh negativa. LEVINE, KATZIN y BURNHAM, fueron los primeros en achacar a esta aglutinina diversas manifestaciones de las eritroblastosis fetales, al descubrir que las madres de esos niños eran Rh negativas, suponiendo la siguiente patogenia: Cuando una madre Rh negativa alberga en su útero un feto Rh positivo (por herencia de un padre Rh positivo) en ciertas circunstancias la sangre del feto puede inducir en la madre la formación de aglutininas anti-Rh, cuyos anticuerpos pueden difundirse en el feto (al igual que los anticuerpos contra la difteria, por ejemplo) destruyendo sus hematíes Rh positivos y originando secundariamente eritroblastosis.

Admitida esta patogenia, ya corroborada por numerosas observaciones, es muy fácil de explicar las peculiaridades de la A. R-N (familiaridad, concomitancia con otras formas eritroblásticas, momento de aparición, etc.). Según el estado funcional del hígado y de la medula ósea, se producirían las distintas formas clínicas, conforme esquematizamos en el cuadro siguiente:

| Estado funcional del: |             | Forma clínica que se produce |                 |
|-----------------------|-------------|------------------------------|-----------------|
| Hígado                | Medula ósea |                              |                 |
| Bueno                 | Bueno       | F. Alérgica . . .            | tipo Lehndorff  |
| Bueno                 | Malo        | F. Eritroblástica .          | tipo Donally    |
| Malo                  | Bueno       | F. Post-ictérica .           | tipo Ecklin     |
| Malo                  | Malo        | F. Arregeneratoria           | tipo Süssstrunk |

La frecuente insuficiencia hepática durante el período de recién nacido explicaría la frecuencia de la forma acompañada a continuación del *icterus* prolongado; si la medula ósea reacciona bien, la anemia adquiere carácter regeneratorio y suele curar (tipo Ecklin), mientras que si también la medula ósea es constitucionalmente deficiente, se origina una forma arregeneratoria (tipo Süssstrunk), con tanto mayor motivo cuanto que por la insuficiencia hepática, los focos de eritropoyesis embrionaria de esta viscera son incapaces de suplir el fracaso de la medula ósea. Si el hígado es funcionalmente capaz, pero la medula ósea defectuosa, al originarse la destrucción de los hematíes debe tomar a su cargo el hígado (y el bazo) la función eritropoyética, desarrollando eritroblastosis, y si se produce la forma sin ictericia, tipo Donally, habitualmente de buen pronóstico. Por último, si tanto el hígado como la medula ósea son funcionalmente perfectos, todo queda limitado a una anemia pasajera, sin ictericia, ni eritropoyesis extramedular, por ser la medula muy capaz de regenerar los hematíes perdidos, razón por la cual no se comprueba eritroblastosis; prodúcese, en consecuencia, la forma alérgica tipo Lehndorff.

## VIII. TRATAMIENTO

La terapéutica de esta afección no tiene dificultades (cuando no se trata de la forma arregeneratoria) y suele curar casi siempre, lo mismo con, que sin tratamiento. Los métodos terapéuticos utilizados han sido sobre todo la hemoterapia por las diversas vías de administración, recomendándose sobre todo las transfusiones intravenosas (en el seno, corrientemente), según la técnica habitual, y en cantidad no inferior a 10 c. c. por kilogramo de peso (FOOTE), siendo preferibles repetidas pequeñas transfusiones que no grandes, aisladas, al objeto de una rápida normalización del estado hemático. Pero que no son necesarias se desprende de las muchas observaciones en que los niños curaron, sin su empleo (aproximadamente en 1/4 parte de todos los casos publicados), incluso en casos con menos de un millón de hemáties/c. c., lo que pone de relieve lo bueno del pronóstico en las formas con regeneración. En casos aislados se ha empleado *ferroterapia*, extractos hepáticos por vía paraentérica, y en uno de MAYMAN combinado con *icterus gravis*, solamente vitamina K, curando también. En cambio, en los casos de forma arregeneratoria el pronóstico es mucho peor; pero no sabemos si transfusiones repetidas y precoces podrán conservar la vida de estos niños (como sucede en algún caso de *Hydrops* ya salvado así), pues en los casos que nos son conocidos se hizo el descubrimiento hacia el final de la primera y comienzo de la segunda semana de la vida y los niños fallecieron sin tratamiento de transfusiones, poco tiempo después del diagnóstico. Por consiguiente, no se insistirá demasiado nunca en la conveniencia de practicar exploraciones hematológicas en todo caso de recién nacido con aspecto anémico y si fuera una forma arregeneratoria, practicar transfusiones intravenosas reducidas, diariamente (a razón de 10-15 c. c. de sangre por kilogramo de peso, o sea, 30-50 c. c.); en casos de duda sobre el carácter de la forma clínica se practicará la transfusión por si lo fuera y se intentará aclarar el diagnóstico con ayuda de la punción de médula ósea.

A este respecto hemos de indicar que en vista de la patogenia de la enfermedad, puede resultar muy peligroso practicar a estos niños transfusiones de sangre de la madre, que conteniendo aglutininas anti-Rh puede originar graves accidentes al niño, acelerando su muerte en lugar de ayudarlo. Para evitarlo aconsejan BURNHAM y ENGLEWOOD, proceder a la prueba directa de las sangres, según LEVINE. La mezcla de hemáties del donante y el suero del receptor se deja a 37° durante media hora, luego se centrifuga, leyendo según LANDSTEINER. Se determinará el grupo Rh del niño y del donante, siendo, de ordinario, preciso un Rh negativo. De no poder realizarse con estas precauciones, resulta preferible reemplazar la transfusión de sangre por la de plasma.

## BIBLIOGRAFÍA

- FINKELSTEIN. — Berl. Klin. Wschr., 48, 1.829, 1911, cit. por Abt.  
 LICHTENSTEIN. — Arch. Pediatr., 43, 741, 1926, cit. por Abt.  
 ECKLIN. — Mntsch. f. Kinderheilk., 15, 425, 1919.  
 DONALLY. — Amer. J. Dis. Childr., 27, 369, 1924.  
 SÜSTRUNK. — Z. Kinderheilk., 38, 587, 1924.

- SANFORD. — Amer. J. Dis. Childr., 30, 19, 1925.  
 ABT. — Amer. J. Dis. Childr., 43, 337, 1932.  
 LEHNDORFF. — Erg. Inn. Méd., 52, 611, 1937.  
 HOTZ. — Schw. Med. Wschr., 11, 1.047, 1934.  
 PASACHOFF y WILSON. — Amer. J. Dis. Childr., 42, 111, 1931.  
 DUCAS y JACQUET. — Arch. Méd. Enf., 34, 420, 1931.  
 STRANSKY. — Z. Kinderheilk., 51, 239, 1931.  
 MACKAY, HELEN y O'FLYN. — Proc. roy. Soc. Med., 26, 1.360, 1933.  
 Ref. Ztbl. K.  
 LEHNDORFF. — Arch. Kinderheilk., 113, C. 2, 1938.  
 PASACHOFF y WILSON. — Amer. J. Obstetr., 29, 415, 1935.  
 BÖRNE. — Cit. en Brock. Biologische Daten f. d. Kinderarzt. Springer, Berlin, t. I, p. 85, 1932.  
 LIPPMANN. — Cit. en Brock. Ibid., p. 91.  
 GREVELD y HEYBROEK. — Rev. Fr. Pediatr., 11, 365, 1935.  
 BARBOUR. — South. Med. J., 24, 107, 1931, Ref. del Ztbl. K.  
 WINTROBE y SHUEMAKER. — J. Clin. Invest., 14, 837, 1935, cit. por WOLFF.  
 FOOTE. — Amer. J. Dis. Childr., 39, 1.302, 1930.  
 GRULEE y BONAR. — The Newborn. N.-Y. D. Appleton a. C., 1926, cit. por PASACHOFF y WILSON.  
 SHAPIRO, LAWRENCE y COHEN. — Amer. J. Dis. Childr., 58, 1.050, 1939.  
 WOLFF. — Erg. inn. Med., 60, 72, 1941.  
 SALOMONSEN. — Acta Paediatr., 18, 357, 1936.  
 BAAR. — Ges. f. Kinderheilk. Sesión del 8 de mayo 1934.  
 DIAMOND, BLACKFAN y BATY. — J. Pediatr., 1.269, 1932, Ref. Ztbl. K.  
 LANDSTEINER y WIENER. — Proc. Soc. Biol. a. Med., 43, 223, 1940, cit. por BURNHAM y ENGLEWOOD.  
 LEVINE, KATZIN y BURNHAM. — J. A. M. A., 116, 825, 1941.  
 FOOTE. — Arch. Amer. de Med., 4, 39, 1928, Ref. Ztbl. K.  
 MAYMAN. — J. Pediatr., 17, 806, 1940, Ref. Ztbl. K.  
 BURNHAM y ENGLEWOOD. — Amer. J. Obstetr., 42, 389, 1941.

## EPIDEMIOLOGÍA Y PROFILAXIS DE LA FIEBRE AMARILLA

G. PIÉDROLA GIL

(Del Instituto de Higiene Militar)

El motivo que nos lleva a detallar el estado actual de los factores epidemiológicos de la fiebre amarilla y su posible profilaxis es la actual contienda guerrera que puede ponerlos en actualidad, pues no podemos olvidar la posibilidad biológica de invasión de nuestro Protectorado, Canarias, Baleares y en general la cuenca del Mediterráneo, que se hallan potencialmente en condiciones de permitir un brote epidémico; y aunque en general el clima y las condiciones higiénicas del Continente europeo no son favorables a la extensión de la enfermedad, nuestra situación geográfica y los hechos que enumeramos a continuación deben de situarnos en vigilancia cuidadosa y constante.

El transporte de personal de zonas endemiadas africanas a zonas sanas, la llegada al Continente africano de tropas americanas, de las cuales algunas proceden o procederán de zonas endemiadas, las frecuentísimas comunicaciones intercontinentales aéreas que en pocas horas pueden traer enfermos en incubación o mosquitos infectados por partir precisamente de focos endémicos, según se advierte en el mapa adjunto, y la gran difusión del *Aedes* en nuestras islas, posesiones y Península, son los hechos que nos conducen a poner al día los conocimientos de esta plaga, que en nuestras campañas en América fué enfermedad obsesionante, para todo el que embarcaba con aquel rumbo, para nuestros médicos que luchaban a ciegas contra ella, para el mando que perdía gran cantidad de efectivos y para la nación, que veía perder muchos de sus mejores hombres.

En el adjunto esquema, además de la distribución geográfica de la fiebre amarilla y del *aedes*, señalamos a trazo continuo y aviones diminutos las principales