

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE PINAR DEL RIO

## Frecuencias génicas y genotípicas del sistema Rh y riesgo de padecer la enfermedad hereditaria del recién nacido (EHRN)

Lic. Víctor Patricio Díaz Narváez, Dra. María Cecilia Santana Espinosa, Dr. Juan

B. Torres Ruiz, Dr. Leonardo Oliva González

Díaz Narváez, V. P. y otros: *Frecuencias génicas y genotípicas del sistema Rh y riesgo de padecer la enfermedad hereditaria del recién nacido (EHRN)*.

Se estiman las frecuencias génicas y genotípicas del sistema Rh en 2 variables: regional (provincia y municipios) y color de la piel (en las variables regionales) y el riesgo de sufrir la enfermedad hereditaria del recién nacido (EHRN) en estas mismas variables. Se informa que la muestra está constituida por 8 067 donantes voluntarios del Banco de Sangre de Pinar del Río. Se indica que estas frecuencias se estimaron mediante el método propuesto por *Bernstein* bajo la suposición que se cumple la ley de Hardy-Weinberg. Se señala que las frecuencias estimadas difieren entre los negros y los blancos, y son en este grupo más estables, lo cual puede explicarse mediante un proceso migratorio. Se expresa que los riesgos ( $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_a$ ) estimados son también más estables en los blancos que en los negros. Se informa de las restricciones que este trabajo posee.

### INTRODUCCION

Los factores sanguíneos del sistema RH<sup>1</sup> tienen un marcado interés clínico.<sup>2</sup> Los antígenos de este sistema están condicionados por diversos factores, pero se sabe poco de su control génico.<sup>3</sup> Los investigadores aún no se han puesto de acuerdo acerca de la complejidad estructural de este sistema, y existen varias hipótesis que tratan de explicar el modo de herencia.<sup>18</sup>

\* Especialista de I Grado en Genética. Licenciado en Ciencias Biológicas. Instructor de Genética y Bioestadística.

\*\* Especialista de I Grado en Pediatría. Profesora de Pediatría. Jefa del Departamento de Pediatría del Municipio de Pinar del Río.

\*\*\* Especialista de I Grado en Medicina Interna. Jefe del Departamento de Medicina Interna del Policlínico "Pedro Borrás" de Pinar del Río.

\*\*\*\* Especialista de I Grado en Bioestadística. Asistente de Bioestadística del Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Vicedirector del CECAN.

Desde el punto de vista de la genética poblacional, la selección natural actúa en contra de los infantes heterocigóticos,<sup>9</sup> pero otros estudios parecen demostrar que su acción selectiva no sólo se limita a la eritroblastosis fetal.<sup>10</sup>

En Cuba se han realizado diferentes estudios de la distribución de los factores de este sistema en algunas regiones<sup>11,14</sup> y existen trabajos en los cuales se ha estudiado esta distribución por municipios y color de piel en cada uno de ellos,<sup>15</sup> con la inclusión de un análisis de la variabilidad de los factores de este sistema en las variables regionales.<sup>16</sup>

Aunque la eritroblastosis fetal tiene poca incidencia en la población, el conocimiento lo más aproximado posible de la distribución poblacional de los hombres heterocigóticos y homocigóticos dominantes y de las mujeres homocigóticas recesivas, permite estimar la probabilidad teórico poblacional de que determinadas variables regionales y color de piel pueden verse afectadas, desde un punto de vista cuantitativo, por este efecto selectivo. Además, la estimación de las frecuencias génicas y genotípicas permite establecer las bases para los estudios posteriores de la existencia o no de la asociación de estas frecuencias (incluyendo las fenotípicas) con algunas afecciones de interés, y de otros estudios de Genética Poblacional.

## MATERIAL Y METODO

La muestra analizada está compuesta por 8 067 donantes del Banco de Sangre Provincial de Pinar del Río, seleccionados por técnicas de muestreo y clasificaciones por color de piel,<sup>17</sup> explicadas en un estudio anterior durante 1982.<sup>15</sup>

La estimación de las frecuencias génicas y genotípicas y sus respectivas desviaciones estándares, se realizaron mediante el método propuesto por *Bernstein* e informado por *Vogel* y *Motulsky*.<sup>9</sup> Estos cálculos se efectuaron bajo la suposición de que la ley de Hardy-Weinberg se cumple.

Con los datos agrupados según el factor sanguíneo, la región (provincia y municipios) y el color de piel, se estimaron:

1. Frecuencias génicas de ambos alelos en la provincia y en los municipios.
2. Frecuencias genotípicas en la provincia y municipios.
3. Riesgo de que cualquier mujer embarazada, dentro de la población, sea Rlr y lleve un feto Rh<sup>+</sup> (R<sub>1</sub>).
4. Riesgo de que una mujer Rh<sup>-</sup> se case con un homocigótico Rh<sup>+</sup> (R<sub>2</sub>).
5. Riesgo de que una mujer Rh<sup>-</sup> se case con un heterocigótico y tenga un feto Rh<sup>+</sup> (R<sub>3</sub>).

Los riesgos antes descritos se calcularon mediante el método informado por Thompson y Thompson,<sup>2</sup> pero el cálculo de R<sub>3</sub> sufrió algunas modificaciones realizadas por nosotros.<sup>18\*19</sup>

Se consideraron en todos los casos, las frecuencias génicas más probables de las mujeres Rh-, y se rechazaron, en las estimaciones, los hombres de genotipos heterocigóticos y homocigóticos recesivos.

Los datos fueron procesados por una computadora CID-300 en un lenguaje Fortran IV (el programa está a disposición).

## RESULTADOS Y DISCUSION

Las frecuencias de los alelos  $p(Rh^+)$  y  $q(Rh^-)$  se presentan en la figura 1, donde se aprecia que la distribución de los mismos es relativamente estable en los municipios respecto a la provincia. Sin embargo, llaman la atención los valores del municipio Los Palacios donde la frecuencia del alelo  $p$  es notablemente inferior a la frecuencia provincial. Con respecto al alelo  $q$  sucede lo inverso. Esto influye en la distribución de las frecuencias de los heterocigóticos ( $2pq$ ) en el mismo municipio, lo que determina que la frecuencia de esta combinación génica sea mayor que la del homocigótico dominante ( $p^2$ ). Referente a la distribución de estas mismas combinaciones génicas en los otros municipios se aprecia que es alternada, lo cual se explica por los valores de las frecuencias estimadas de los alelos  $p$  y  $q$  en cada región.

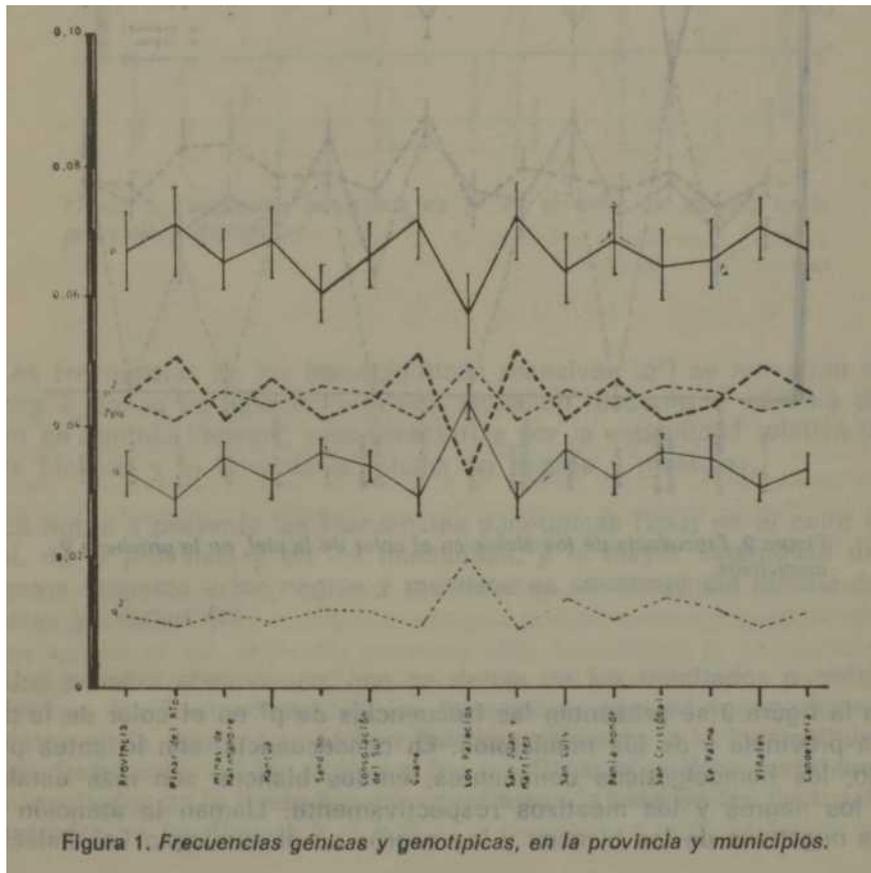
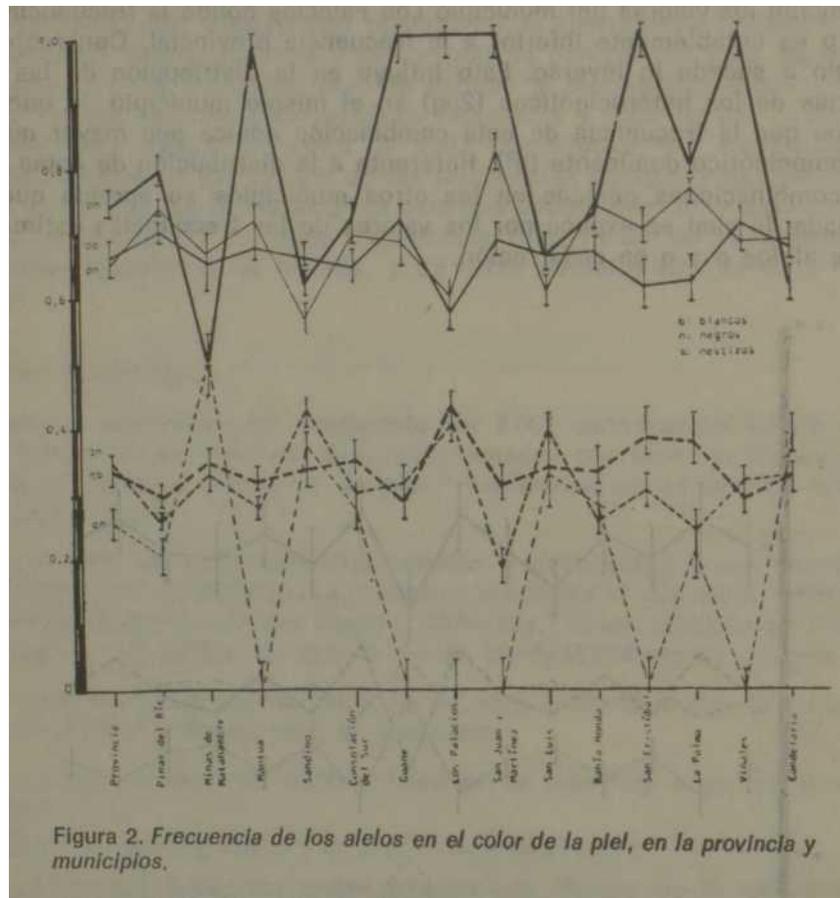


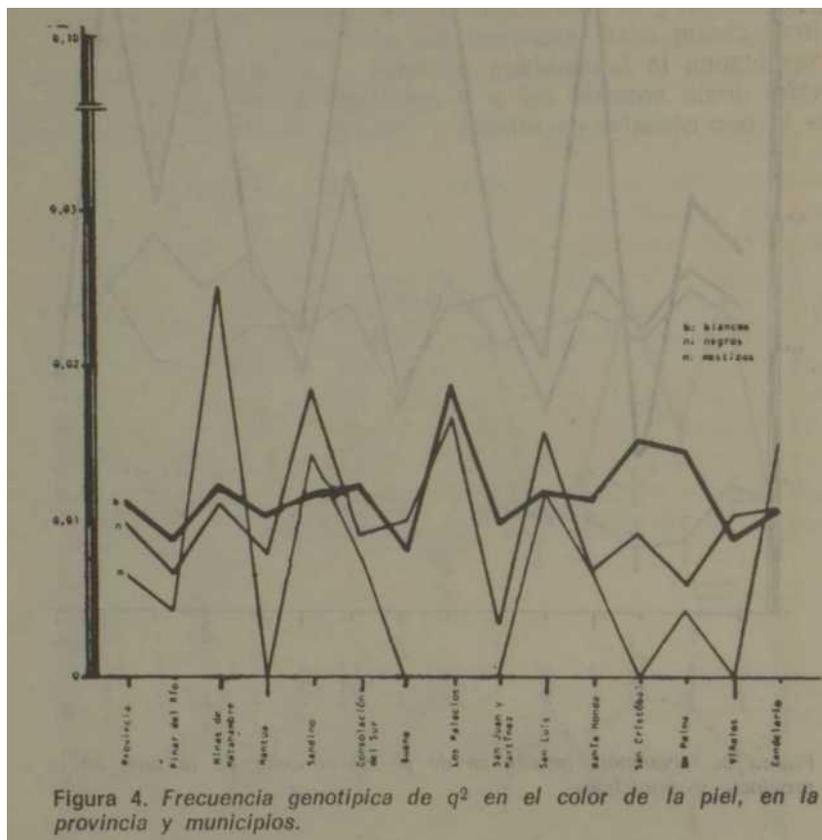
Figura 1. Frecuencias génicas y genotípicas, en la provincia y municipios.

Al analizar las frecuencias génicas en el color de la piel en la provincia (figura 2), se detecta que las más estables son las de los blancos, respecto a su frecuencia provincial, para ambos alelos (p y q). En los negros resultan inestables y aún más en los mestizos. Esto puede explicarse, desde el punto de vista de la genética poblacional al considerar a los negros como una población receptora y a los blancos como migrante,<sup>20</sup> lo cual corrobora un estudio anterior y similar en relación con el sistema ABO.<sup>21</sup>



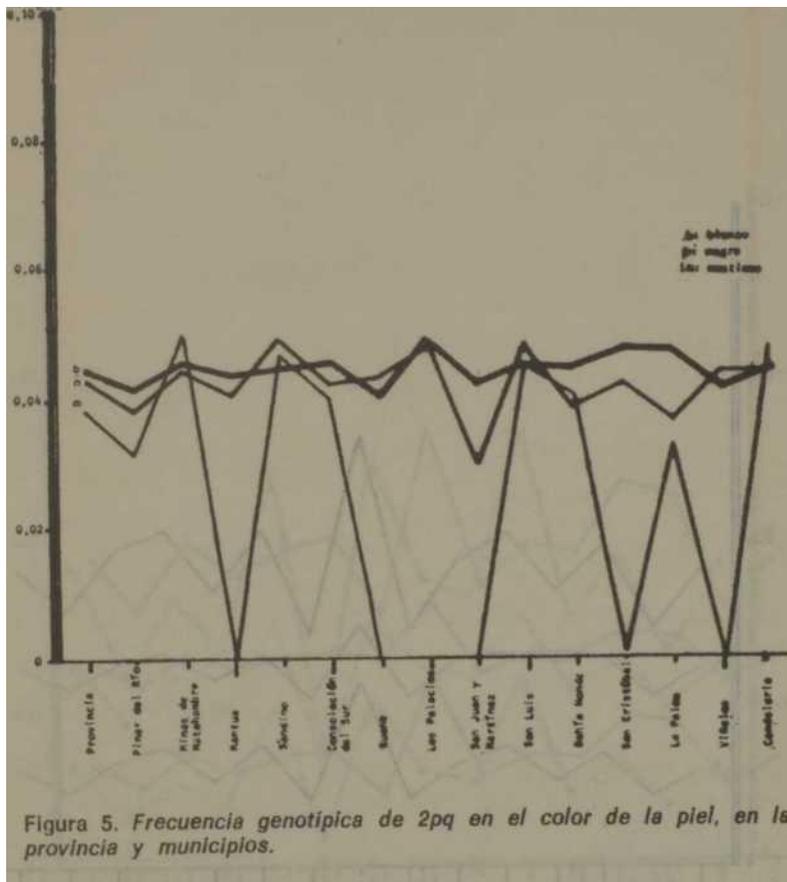
En la figura 3 se presentan las frecuencias de  $p^2$  en el color de la piel, de la provincia y de los municipios. En consecuencia, con lo antes planteado, los homocigóticos dominantes, en los blancos son más estables que los negros y los mestizos respectivamente. Llama la atención los picos negativos de los blancos y los negros en el municipio Los Palacios.



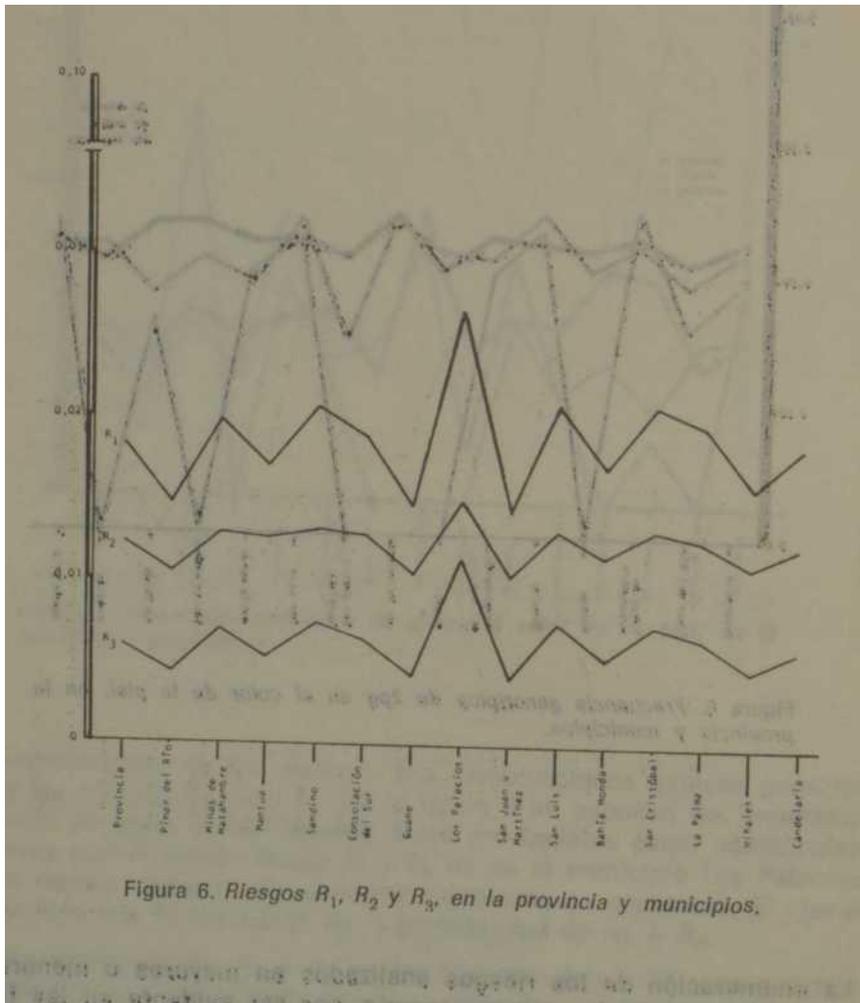


Las estimaciones de los alelos y sus combinaciones génicas permiten calcular los riesgos  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ . En la figura 6 se exponen los resultados del cálculo de estas probabilidades, tanto provinciales como municipales. Se observa que el mayor riesgo  $R_2$  y  $R_3$  es en el municipio Los Palacios, y en las demás regiones se mantiene relativamente constante. El riesgo  $R_1$  no es más que la resultante de la probabilidad de  $R_2 + R_3$ .

Los resultados de  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  en los blancos (figura 7), son prácticamente idénticos a los mismos riesgos analizados en la figura 6, y esto se explica por la estabilidad anteriormente discutida, en la misma variable (color de la piel), sólo con algunas pequeñas diferencias. Sin embargo, estos riesgos en los negros difieren en relación con los de los blancos, cuya explicación radica fundamentalmente en la diferencia original de las frecuencias génicas y al proceso receptor ya discutido (figura 8). Con respecto a los mestizos, los riesgos son aún más fluctuantes y se explican del mismo modo que en los negros (figura 9).



La enumeración de los riesgos analizados en mayores o menores, en las variables estudiadas, es innecesaria, por ser evidente en las figuras expuestas.



R.C.M.  
OCTUBRE, 1986



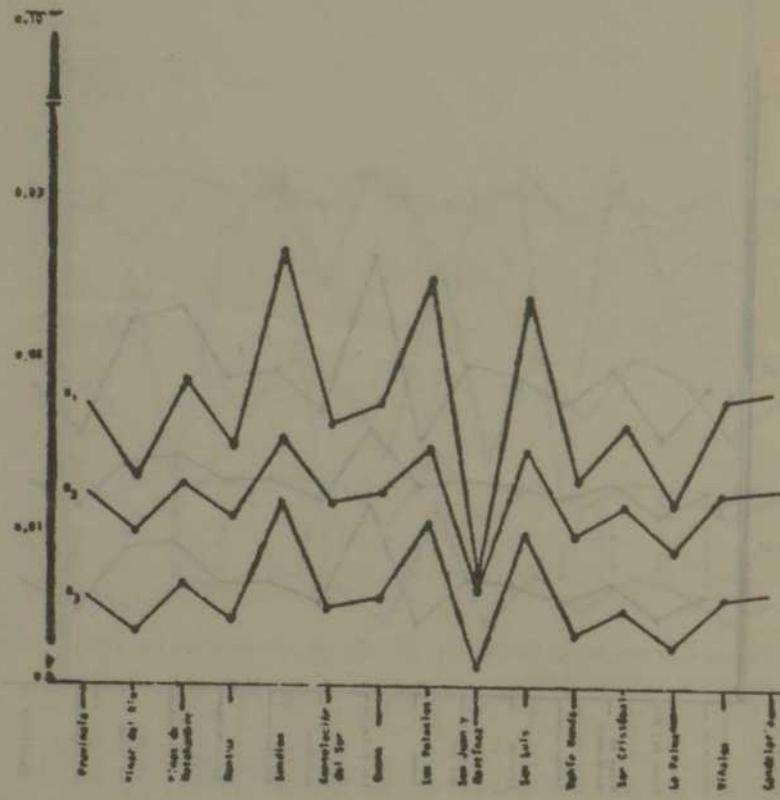


Figura 8. Riesgos  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  en la piel negra, en la provincia y municipios.

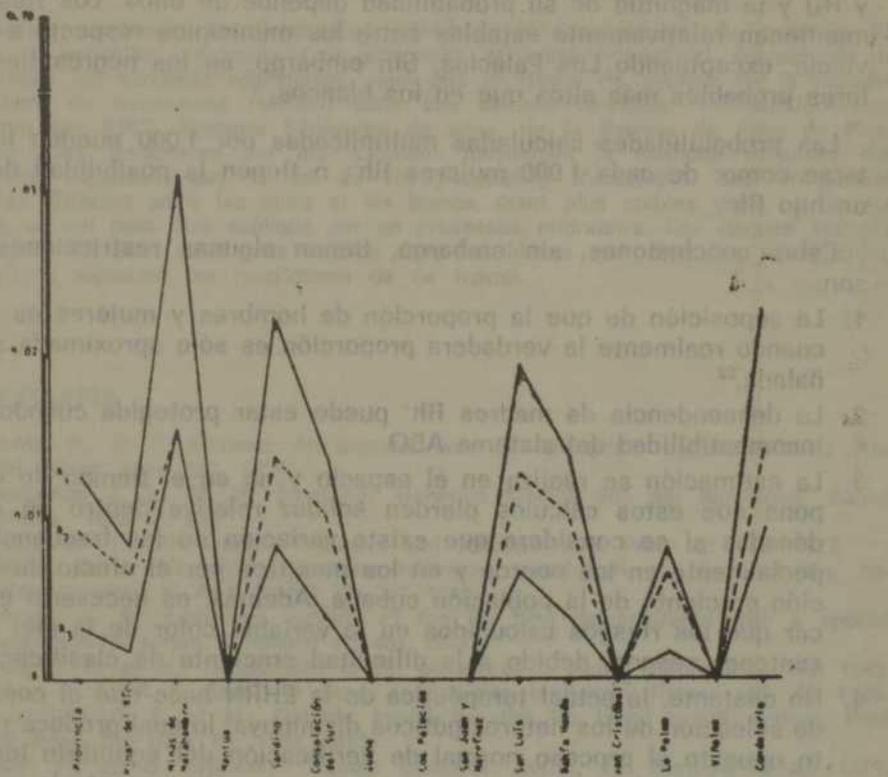


Figura 9. Riesgos  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  en los mestizos, en la provincia y los municipios.

## CONCLUSIONES

Los resultados de la estimación de la distribución de las frecuencias génicas y genotípicas permiten señalar que dichas frecuencias son más estables en los blancos que en los negros y mestizos. Esta diferencia se puede explicar al considerar a los negros como población receptora y a los blancos como población migrante, lo que demuestra el carácter híbrido de la población de la provincia y al mismo tiempo corrobora un trabajo anterior relativo al sistema ABO. Las distribuciones y las frecuencias informadas constituyen la base de la estimación de los riesgos ( $R_i$ ,  $R_2$  y  $R.O$ ) y la magnitud de su probabilidad depende de ellos. Los riesgos se mantienen relativamente estables entre los municipios respectó a la provincia, exceptuando Los Palacios. Sin embargo, en los negros tienen valores probables más altos que en los blancos.

Las probabilidades calculadas multiplicadas por 1 000 pueden interpretarse como: de cada 1 000 mujeres  $R_h'$ ,  $n$  tienen la posibilidad de tener un hijo  $R_h'$

Estas conclusiones, sin embargo, tienen algunas restricciones como son:

1. La suposición de que la proporción de hombres y mujeres es de 1:1, cuando realmente la verdadera proporción es sólo aproximada a la señalada.<sup>22</sup>
2. La descendencia de madres  $R_h''$  puede estar protegida cuando existe incompatibilidad del sistema ABO.
3. La estimación se realiza en el espacio y no en el tiempo, lo que supone que estos cálculos pierden solidez relativa dentro de algunas décadas si se considera que existe variación de las frecuencias, especialmente en los negros y en los mestizos por el efecto de hibridación creciente de la población cubana. Además, es necesario especificar que los riesgos calculados en la variable color de la piel pueden contener, sesgos, debido a la dificultad creciente de clasificación.<sup>23</sup>
4. No obstante, la-actual terapéutica de la EHRN hace que el coeficiente de selección de los heterocigóticos disminuya, lo cual produce un efecto opuesto al proceso normal de verificación del equilibrio inestable, como se podría esperar en estos casos, y se incrementa la probabilidad del evento.

Los aspectos señalados anteriormente permiten llamar la atención en el sentido de que las estimaciones de los riesgos pudiesen estar relativamente sobrevaloradas.

## SUMMARY

Diaz Narvaez, V. P. et al.: *Genic and genotypic frequencies of the Rh system and risk of suffering newborn hereditary disease (NWHHD).*

Genic and genotypic frequencies of the Rh system are estimated in two variables: regional (province and municipalities) and race (within regional variables), as well as risk of suffering newborn hereditary disease (NWHHD) in such variables. The sample is comprised by 8 067-voluntary donors: of the Blood Bank, Pina'r del Rio.

These frequencies were estimated through the method proposed \* by *Bernstein*, assuming that Hardy-Weinberg law is performed. It is pointed out that frequencies estimated differ between black and white anti are more stable in the last (group, which can be explained through a migratory process. Estimated risks ( $R_1$ ,  $R_2$ , and  $R_3$ ) are also more stable in white people than in black. Restrictions of this paper are reported.

## RÉSUMÉ

Díaz Narváez, V. P. et al.: *Frecuencias génicas et genotípicas c/u sistema Fth et riesgo de sufrir de la maladie héréditaire du nouveau-né.* (MHNN).

Les auteurs estiment les fréquences géniques et genotypiques- du système Rh suivant 2 variables: régionale (par provinces et municipalités) et couleur de la peau (dans les variables régionales), ainsi que le risque de souffrir de la maladie héréditaire du nouveau-né (MHNN) dans ces mêmes variables. L'échantillon était constitué par 8 067 donneurs bénévoles de sang, de la Banque de Sang de Pinar del Rio. Ces fréquences ont été estimées moyennant la méthode proposée par *Bernstein*, supposant que la loi de Hardy-Weinberg s'applique. Les fréquences estimées diffèrent entre les noirs et les blancs, étant plus stables dans ce dernier groupe, ce qui peut être expliqué par un processus migratoire. Les risques estimés ( $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$ ) sont aussi plus stables chez les blancs que chez les noirs. Enfin, les auteurs signalent les restrictions de ce travail.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Levine, P.; Ft. E. Stetson*: An unusual case of intragroup agglutination. J Am Med Assoc 113: 126, 1939.
2. *Thompson, J. S.; M. W. Tompson*: Genética Médica 2da ed. Barcelona, Salvat Editores, 1975. P. 224.
3. *Stroup, M. T.*: Rh system. Genetics and function. Clin Proc 52: 141, 1977.
4. *Wiener, A. J.*: Hemolytic reactions following transfusion of blood of the homologous group II. Arch Pathol 32: 227, 1943.
5. *Wiener, A. S.*: Additional variants of the Rh type demonstrable with a special human anti-Rh serum. S Immund 47: 461, 1943.
6. *Race, R. R. et al.*: Recognition of Rh genotypes in man. Nature 152: 163, 1943.
7. *Fisher, R. A.; R. R. Race*: Rh genes frequencies in Britain. Nature 157: 48, 1946.
8. *Rosenfield, R. E. et al.*: Genetic model for the Rh blood group system. Proc Natl Acad Sci USA 70: 1303, 1973.
9. *Vogel, F.; A. G. Motulsky*: Human Genetics. Berlin, Ed. Springer-Verlag, 1979. Pp. 100-129.
10. *Beltrán, J. y otros*: Sistema Rh y enfermedades en Pediatría. Hemoterapia. BSPH 4-5: 14, 1980.
11. *Más Martín, J. C. y otros*: Contribución al estudio de los grupos sanguíneos A-B-0 y Factor $\rho$ (D) en Cuba. Rev Cub Med 348, junio, 1964.
12. *De Castillo, S.*: Distribución de los sistemas de grupos sanguíneos ABO y Rh en Baracoa. Rev Cub Med 17: 361, mayo-junio, 1978.
13. *Beltrán, J. y otros*: Frecuencia de los antígenos del sistema ABO en una muestra de la población en la provincia Holguín. Hemoterapia 4-5: 10, 1980.
14. *González, P. O.*: Distribución de los grupos sanguíneos ABO y Factor Rh $\rho$ (D) en donantes del Banco de Sangre de Santiago de Cuba. Primera Jornada Médico- estomatológica del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, diciembre de 1982.
15. *Díaz Narváez, V. P.*: Grupos sanguíneos en la provincia de Pinar del Río III. Frecuencias fenotípicas del sistema Rh. Rev Cub Inv Biom (presentado para su publicación).

16. *Díaz Narváez, V. P.*: Grupos sanguíneos en la provincia de Pinar del Río IV. Variabilidad fenotípica del sistema Rh. Rev Cub Inv Biom (presentado para su publicación).
17. *Nlesturj, M. F.*: El origen del hombre. 2da ed. Moscú, Ed. Mir, 1979. P. 349.
18. *Hernández, L. M. y otros*: Probabilidades. Ciudad de La Habana, Ed. Pueblo y Educación, 1980. P. 32.
19. *Hoel, P. G.*: Introducción a la Estadística Matemática. Ciudad de La Habana. Instituto Cubano del Libro, 1972. P. 10.
20. *Strirckberger, M. W.*: Genética. Ciudad de La Habana, Ed. Pueblo y Educación, 1976. P. 758.
21. *Díaz Narváez, V. P.*: Grupos sanguíneos en la provincia de Pinar del Río V. Frecuencias génicas y genotípicas del sistema ABO. Rev Cub Inv Biom (presentado para su publicación).
22. Censo de Población y Viviendas. Provincia Pinar del Río. Oficina Nacional del Censo. Cap. Características Generales. 1981. P. 20.
23. *Rivero de la Calle, M.*. Antropología de la población adulta cubana. Ciudad de La Habana, Ed. Científico-Técnica. 1984. P. 44.

Recibido: 6 de febrero de 1986

Aprobado: 13 de febrero de 1986

Dr. *Víctor Patricio Díaz*  
Apartado 309  
Reperto "Hermanos Cruz"  
Pinar del Río  
Cuba