

DISEÑO PARA EL CALCULO DE LA PROBABILIDAD TEORICO-POBLACIONAL DE LA ENFERMEDAD HEMOLITICA DEL RECIEN NACIDO POR SISTEMA Rh

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE PINAR DEL RIO

Lic. Víctor Patricio Díaz*

Díaz, V. P.: *Diseño para el cálculo de la probabilidad teórico-poblacional de la enfermedad hemolítica del recién nacido por sistema Rh.*

Se plantea un algoritmo (con pruebas estadísticas ya conocidas, pero con un orden determinado), con la finalidad de estimar las frecuencias fenotípicas, génicas y genotípicas del sistema Rh y posteriormente el riesgo de sufrir la enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) (R_1 , R_2 y R_3). El riesgo se expresa como una tasa teórico-poblacional de esta afección. Se informa acerca de las facilidades y restricciones que este algoritmo posee.

INTRODUCCION

Harris y Hopkinson¹ señalan que al menos uno de cada 3 genes estructurales existe en forma de polimorfismo en los seres humanos. Por lo tanto, este fenómeno de variabilidad no es un elemento neutro en relación con el desarrollo evolutivo y adaptativo de la especie humana.

En numerosos trabajos se ha asociado el polimorfismo genético con diferentes enfermedades.²⁻⁷ Los sistemas sanguíneos, como sistemas polimórficos, también se han relacionado con diferentes entidades; en algunos casos, se ha explicado el carácter de esta asociación,^{8, 9} pero en otros se ha establecido desde un punto de vista estadístico, postulándose diferentes hipótesis que tratan de explicar esta relación.¹⁰⁻¹⁴

La selección natural, en particular, también tiene su función. Actúa en contra de algunos fenotipos y, en otros casos, contra determinados genotipos.^{8, 15, 16} La EHRN (asociada con el sistema Rh) es un ejemplo diáfano; ha sido estudiada con profundidad⁸ y hoy se conocen todas sus repercusiones clínicas.

Aunque este evento se produce con una frecuencia baja, resulta interesante realizar un estudio desde el punto de vista poblacional, que permita estimar el riesgo teórico-poblacional de sufrir la EHRN.

El presente trabajo tiene como finalidad proponer un diseño que permita estimar este evento sobre la base de pruebas estadísticas ya conocidas, a las cuales les demos una secuencia determinada de acuerdo con los objetivos propuestos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Supongamos que tenemos una población que está bien definida geográficamente y conocemos que está dividida en subregiones también perfectamente definidas. Cada una

* Licenciado en Ciencias Biológicas. Especialista en Genética. Profesor Instructor de Genética y Bioestadística.

de estas subregiones está compuesta por una población rural y otra urbana. Esta población definida geográficamente cuenta con un Banco de Sangre Regional y bancos sub-regionales (no necesariamente estos últimos) donde la donación voluntaria es masiva con las limitaciones propias que cada donante debe poseer en estos casos.

Se formula entonces el problema de calcular el riesgo teórico-poblacional de sufrir la EHRN relacionada con el sistema Rh en dicha población.

En lo sucesivo nos referiremos a este problema y al algoritmo que permitirá la estimación de este riesgo.

METODO

Suponemos que tenemos una población dividida en subregiones y en cada una de ellas existen zonas rurales y urbanas. Deseamos estimar las frecuencias fenotípicas, génicas y genotípicas y el riesgo teórico-poblacional de sufrir la EHRN.

Para la solución de este problema, es necesario ante todo realizar un muestreo que sea representativo en cada una de las divisiones territoriales expuestas. De acuerdo con las condiciones particulares las alternativas son muchas, pero en general, se puede afirmar que:

- Las zonas rurales deben muestrearse mediante una técnica por conglomerados (sobre todo si $\rho < 0$).¹⁷ Este puede ser mono o bietápico.
- En la zona urbana debía aplicarse un muestreo aleatorio estratificado utilizándose cualquier división política de esa zona para estratificar: barriadas, repartos, etcétera.
- La aleatorización, en ambos casos, debe realizarse sobre la población en forma directa.

Estas cuestiones planteadas son prácticamente irrealizables por el tiempo que se consumiría y sobre todo por el costo que este implicaría.

Sin embargo, es posible aproximarse al verdadero tamaño de muestra necesario y representativo para las estimaciones ya especificadas sobre la base de ciertas condiciones:

- La donación voluntaria es masiva y sin restricciones (que no sean las usuales).
- Existe, al menos, un Banco de Sangre Regional (y en algunas subregiones, aunque no necesariamente), en el cual estén perfectamente clasificadas las donaciones por subregiones.
- La donación voluntaria se considera aleatoria, y por lo tanto, en el Banco de Sangre se hemoclasifican aleatoriamente los factores en estudio en cada una de las subregiones y zonas dentro de éstas (urbanas y rurales).

Bajo estas condiciones, se puede aplicar un muestreo irrestricto aleatorio. Como los datos se distribuyen en forma dicotómica (Rh^+ y Rh^-) se aplicará este muestreo para datos cualitativos con distribución binomial.^{17, 18}

Así, el tamaño de muestra necesario y representativo de cada subregión se calculará como:

$$n_i = \frac{\frac{Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 P_i (1 - P_i)}{d_i^2}}{1 + \frac{1}{N_i} \frac{Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 P_i (1 - P_i)}{d_i^2} - \frac{1}{N_i}}$$

donde:

$$Z_{1-\frac{\alpha}{2}} = \text{confiabilidad deseada}$$

P_i = proporción de la alternativa estudiada (Rh^-)

$(1 - P_i)$ = proporción de la otra alternativa (Rh^+)

N_i = tamaño de la población (puede restringirse sólo el número de individuos fértiles).

d_i = precisión experimental para esa subregión.

ahora:

$$d_i = Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \cdot \frac{\alpha}{2} \cdot \sigma(\hat{p})_i$$

donde:

$$\sigma(\hat{p})_i = \sqrt{\frac{N-n}{N-1} \cdot \frac{P(1-p)}{n}}$$

y

N = tamaño de la muestra del muestreo piloto.

n = número de individuos con la característica estudiada (Rh^-).

P = proporción de la alternativa estudiada (Rh^-).

$(1 - P)$ = proporción de la otra alternativa (Rh^+).

$\sigma(\hat{p})$ se estima mediante un muestreo piloto¹⁹ en cada subregión.

Con la finalidad de aumentar al máximo el tamaño de la muestra, se puede asignar a P y $1 - P$ el valor de 0,5.

Los individuos seleccionados en el muestreo piloto y en la muestra definitiva (por subregión) se escogerán mediante una tabla de números aleatorios.²⁰

La muestra global o regional resultante es:

$$n_t = \sum_{i=1}^k n_i$$

donde:

n_i = tamaño de muestra de cada una de las subregiones.

Obtenido cada n_i y por tanto n_t , se procede a calcular las frecuencias fenotípicas (FF) por el método habitual en cada subregión.

$$FF_{Rh^-}_i = \frac{Rh^-}{(Rh^- + Rh^+)} \text{ y } FF_{Rh^+}_i = \frac{Rh^+}{(Rh^- + Rh^+)}$$

FF_{Rh^-} = frecuencia del fenotipo Rh^-

FF_{Rh^+} = frecuencia del fenotipo Rh^+

Luego las FF globales se estimarán como sigue:

$$FF_{Rh^-}_T = \frac{\sum_{i=1}^k Rh^-_i}{\sum_{i=1}^k (Rh^+ + Rh^-)_i} \quad y$$

$$FF_{Rh^+}_T = \frac{\sum_{i=1}^k Rh^+_i}{\sum_{i=1}^k (Rh^+ + Rh^-)_i}$$

Calculadas las FF por subregión y región se deben estimar las frecuencias de los genes D y d.^{21, 22}

Si $d = q$ y $D = p$, entonces $q = \sqrt{\overline{Rh^-}}$ donde $\overline{Rh^-}$ es la FF de los individuos Rh^- . Si asumimos que la ley de Hardy-Weinberg se cumple, entonces: $p = 1 - q$. En consecuencia, la desviación estándar (DS) de los genes de este sistema pueden estimarse como:²²

$$DS_q = \sqrt{\frac{1 - q^2}{4 \bar{n}}} \quad y \quad DS_p = \sqrt{\frac{1 - p^2}{4 \bar{n}}}$$

donde:

\bar{n} = al total de fenotipos en cada subregión o en la región en general.

De esta forma se pueden calcular los genotipos por las fórmulas habituales: p^2 y q^2 son los homocigóticos dominantes y recesivos respectivamente y $2pq$ los heterocigotos.

Estimadas las frecuencias de los genotipos, se puede calcular el riesgo de sufrir la EHRN relacionada con el sistema Rh en 3 tipos bien especificados:

1. R_1 : riesgo de que cualquier mujer embarazada, dentro de la población sea Rh^- y lleve un feto Rh^+ .
2. R_2 : riesgo de que cualquier mujer Rh^- se case con un homocigoto dominante y tenga un feto Rh^+ .
3. R_3 : riesgo de que una mujer se case con un heterocigoto y tenga un feto Rh^+ .

En todos los casos se asume que la probabilidad de estos eventos se estima mediante el teorema de la multiplicación (con independencia),^{23, 24} porque se considera que existe panmixia en la población.²⁵

Luego:

$$R_1 = \frac{1}{2} q^2 \quad X \quad \frac{1}{2} P \delta$$

$$R_1 = \frac{q^2 p}{4}$$

$$R_2 = \frac{1}{2} q^2_{\text{♀}} \times \frac{1}{2} p^2_{\text{♂}}$$

$$R_2 = \frac{q^2 p^2}{4}$$

$$R_3 = \frac{1}{2} q^2_{\text{♀}} \times \frac{1}{2} 2pq_{\text{♂}} \times \frac{1}{2}$$

$$R_3 = \frac{q^3 p}{4}$$

En todos los casos se divide la frecuencia de los genotipos por 2 sobre la base de la suposición de la existencia de simetría en la distribución de un mismo genotipo entre los sexos. Esta suposición de simetría es debido a que los factores sanguíneos de este sistema se encuentran en el cromosoma autosómico 1, y su herencia, en consecuencia, es independiente del sexo,²⁶ de lo que se desprende que las posibles diferencias de genes, genotipos y fenotipos entre los sexos son diferencias debidas al azar.

Normalmente, la estimación de los riesgos están sobrevalorados si no se toman en cuenta algunos factores que condicionen la probabilidad de este evento.²⁷

Luego, si denominamos r a cualquiera de estos factores que actúen condicionando la probabilidad del riesgo (R), entonces:

$$R = Rn \cdot \sum_{i=1}^k r_i$$

donde:

$n = 1, 2$ y 3

$i = 1, \dots, k$.

CONCLUSIONES

Este algoritmo es sencillo y son mínimos los recursos computacionales para su ejecución. Permite estimar las frecuencias de las variables genético-poblacionales necesarias para el cálculo de los riesgos de la EHRN asociada con el sistema Rh. Puede utilizarse también dentro de otras variables que no sean regionales como: razas, grupos étnicos, etcétera. Sin embargo, este algoritmo no permite afirmar que la estimación es insesgada respecto a los verdaderos valores poblacionales; de todas formas, las estimaciones son mucho más confiables que aquéllas que parten de una muestra arbitraria de la población.

Por último, cada riesgo multiplicado por 1 000 ($Rn \times 1\,000$) se puede expresar como una tasa cuya interpretación es: n de cada 1 000 mujeres Rh⁻ tienen un riesgo Rn de gestar un feto Rh⁺.

Agradecimiento

Deseo reconocer a la cra. Rita María González Ruiz su colaboración en la mecanografía y en la corrección de este trabajo.

SUMMARY

Díaz, V. P.: *Design for the calculation of population-theoretical probabilities of hemolytic disease of newborn by Rh system.*

An algorithm (with already known statistical evidences, but with determined order) is stated in order to estimate phenotypic, genic and genotypic rates of Rh system and, furtherly, the risk of suffering hemolytic disease of newborn (HDNB) (R_1 , R_2 and R_3). Risk is expressed as a population-theoretical rate of this affection. Facilities and restrictions of such algorithm are reported.

RÉSUMÉ

Díaz, V. P.: *Dessin pour le calcul de la probabilité théorico-populationnelle de la maladie hémolytique du nouveau-né par système Rh.*

L'auteur propose un algorithme (avec des tests statistiques déjà connus, mais suivant un ordre donné), afin d'estimer les fréquences phénotypiques, géniques et génotypiques du système Rh, et ensuite le risque de souffrir de la maladie hémolytique du nouveau-né (R_1 , R_2 et R_3). Le risque est exprimé comme un taux théorico-populationnel de cette affection. Il est signalé les avantages et les limitations de cet algorithme.

BIBLIOGRAFIA

1. Harris, H.; D. A. Hopkinson: Average heterozygosity per locus in man: an estimate based on the incidence of enzyme polymorphisms. *Ann Hum Genet* 36: 9, 1972.
2. Benevolenskaya, L. I. y otros: Population genetic. Studies of rheumatism in Taimir's aborigens. *Genetics* 17 (4): 734, abril, 1981.
3. Farhud, D. B. y otros: Association between the C3 Phenotypes and various diseases. *Hum Genet* 17: 57, 1972.
4. Sorensen, H.; J. Dissing: Association between the C3 F gene and atherosclerotic vascular diseases. *Hum Hered* 25: 279, 1975.
5. Greenberg, D. A. y otros: Evidence for recessive and against dominant inheritance at the HLA "linked" locus in coeliac disease. *Am J Hum Genet* 34: 263, 1982.
6. Deschamps, I. y otros: HLA genotype studies in juvenile-insulin-dependent diabetes. *Diabetologia* 19: 189, 1980.
7. Clerget-Darpoux, F. y otros: Juvenile insulin-dependent diabetes: a possible susceptibility gene interaction with HLA. *Ann Hum Genet* 45: 199, 1981.
8. Levine, P.; R. E. Stetson: Unusual case of intragroup agglutination. *JAMA* 113: 126, 1939.
9. Marsh, W. L.: The kell blood group, Kx antigen, and chronic granulomatous Disease. *Clin Proc* 52: 151, 1977.
10. Serrano-Sánchez, P. A. y otros: Asociación entre grupos sanguíneos A, B, O, y cáncer gástrico. *Rev Esp Enferm Dig* LVI: 145, 1979.
11. Madhu Gupta; A. N. Rai Chowdhuri: Relationship between ABO blood groups and malaria. *Bull WHO* 58 (6): 913, 1980.
12. David, T. J.: Blood-groups and heart-disease in Bristol. *Lancet* 1: 570, March, 1970.
13. Hersh, T. y otros: Blood-groups, Australia (Au/S.H). antigen, and viral hepatitis. *Lancet* 1: 908, May, 1971.
14. Veerajju, P.: Blood groups and ABH saliva secretion in Koya Dora and Konda Kammarra tribes of Andhra Pradesh. *Anthrop Anz* 40 (3): 205, 1982.

15. Millard, A. V.; E. A. Berlin: Sex ratio and natural selection at the human ABO locus. *Hum Hered* 33: 130, 1983.
16. Beltrán, J. y otros: Sistema Rh y Enfermedades en Pediatría. *Hemoterapia, BSPH*, 4-5: 14, 1980.
17. Calero, A.: Técnicas de Muestreo. Ed. Pueblo y Educación, La Habana, 1979. P. 33.
18. Cochran, W. G.: Técnicas de Muestreo. Compañía Editorial Continental, S. A., México, 1975. P. 110.
19. Construcción del Sistema Unificado de Recopilación y Archivo de la Información sobre la Salud de la Población para 1978-1980. *Actualidad en Bioestadística*. 4 (3): 5, 1982.
20. Ostle, B.: Estadística Aplicada. Ed. Científico-Técnica, La Habana, 1980. P. 95.
21. Beckman, L. y otros: Population studies in northern Sweden. III. Variations of ABO and Rh blood group gene frequencies in time and space. *Hereditas* 72: 183, 1972.
22. Vogel, F.; A. G. Motulsky: Human Genetics. Ed. Springer-Verlag Berlín, 1979. P. 550.
23. Hernández, L. M. y otros: Probabilidades. Ed. Pueblo y Educación, La Habana, 1980. P. 104.
24. Instituto de Economía: Teoría de las Probabilidades. T. 1, La Habana, 1975. P. 61.
25. Sánchez-Monge, E.: Diccionario de Genética. Instituto Cubano del Libro, La Habana, 1971. P. 42.
26. Marion Lewis, B. A.: Recent advances in blood groups. *Clin Lab Med* 2: 137, 1982.
27. Thompson, J. S.; M. W. Thompson: Genética Médica. 2da ed., Ed. Salvat, Barcelona, 1976. P. 225.

Recibido: 27 de enero de 1985. Aprobado: 27 de febrero de 1985.

Dr. Víctor Patricio Díaz. Apartado 309. Correo Reparto Hermanos Cruz. Pinar del Río, Cuba.

