

SISTEMAS SANGUINEOS Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS I. DISTRIBUCION DE LOS SISTEMAS ABO Y Rh(D) EN NIÑOS CON ENFERMEDADES INFECCIOSAS

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE "PEPE PORTILLA", PINAR DEL RIO

Lic. Victor P. Diaz Narváez,* Dr. Francisco Méndez Ruiz,**
Dr. Guillermo Echevarría Cabañas,*** Dra. María L. Hernández
Echevarría**** y Dr. Manuel Zayas Lara*****

Se realizó un estudio de la posible asociación de los sistemas ABO y Rh con algunas enfermedades infecciosas en el Hospital Pediátrico Docente de Pinar del Río desde noviembre de 1985 hasta noviembre de 1986. Se estructuraron 2 grupos: uno denominado control derivado y otro con 211 pacientes pediátricos afectados por diferentes enfermedades. Se estimaron las frecuencias génicas, genotípicas y fenotípicas mediante el método de Bernstein y la desviación del valor esperado de las sumatorias de las frecuencias génicas por el método de Stevens. Los grupos fueron comparados con pruebas de proporciones de Kolmogorov-Smirnov, ambos para 2 muestras independientes con un $\alpha = 0,05$. Se detectó que existen diferencias entre el grupo control y los grupos formados por todas las afecciones unidas y algunas en particular. Se rechaza la suposición de que existan diferencias entre las distribuciones de otros marcadores en las diferentes variables genéticas, pero se señala que esto no es una evidencia fuerte para negar la inexistencia definitiva de una posible asociación.

INTRODUCCION

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

* Licenciado en Ciencias Biológicas. Especialista en Genética. Instructor de Genética y Bioestadística. Facultad de Ciencias Médicas de Pinar del Río.

** Especialista de I Grado en Pediatría. Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Pediátrico Docente «Pepe Portilla», Pinar del Río.

*** Especialista de I Grado en Pediatría. Jefe de Servicios de Pediatría. Hospital General Docente «27 de Noviembre», Consolación del Sur, Pinar del Río.

**** Especialista de I Grado en Cirugía. Jefa de los Servicios de Cirugía. Hospital General Docente «27 de Noviembre», Consolación del Sur, Pinar del Río.

***** Especialista de I Grado en Fisiología Normal y Patológica. Instructor de la Facultad de Ciencias Médicas de Pinar del Río.

En numerosos trabajos se ha asociado el polimorfismo genético con diferentes enfermedades.²⁻⁶ Los sistemas sanguíneos como sistemas polimórficos, también se han relacionado con diferentes entidades⁷⁻⁸ explicadas debidamente. Sin embargo, otros estudios se han limitado a establecer esta asociación desde el punto de vista estadístico, y se postulan diferentes hipótesis que tratan de dilucidar este hecho.⁹⁻¹⁰

La estructuración del polimorfismo, en el desarrollo evolutivo de la especie humana, admite la posibilidad de la acción de la selección natural en contra de algunos fenotipos y, en otros casos, contra determinados genotipos.⁷⁻¹² Un ejemplo diáfano es la enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) que se asocia con diferentes grupos sanguíneos incluyendo al sistema Rh.⁷ Este último ha sido estudiado con profundidad y se conocen todas sus repercusiones clínicas.

También se ha estudiado con cierta extensidad las posibles asociaciones entre los sistemas ABO y Rh con diferentes afecciones infecciosas. Con respecto a la enfermedad diarreica aguda (EDA), *Vogel et al.*¹³ detectaron heterogeneidad en la respuesta de niños afectados por esta entidad en los diferentes fenotipos del sistema ABO, cuya explicación estaría basada en que este tipo de relación, en último término, depende de los tipos serológicos de *E. coli*.¹⁴ *Eichner et al.*¹⁵ encontraron que los títulos de anticuerpos contra *E. coli* 086 fueron mayores en los fenotipos A, B y AB comparados con O. Otro ejemplo es la asociación entre estos sistemas y la viruela. *Vogel y Chakravartii*¹⁶ detectaron una mayor incidencia en personas con grupos A o AB que en B y O. En este estudio la gravedad de los síntomas, la mortalidad y la gravedad de la viruela, en los casos que sobrevivieron, es superior en los fenotipos A y AB. Sin embargo, la supervivencia general comparada con el control, es mayor en los grupos B y O. Otros estudios realizados no confirman estos hallazgos.¹⁷⁻¹⁸

Cuando se realiza este tipo de estudios *Vogel y Motulsky*¹⁹ señalan que existen 2 fuentes principales de error que inciden directamente en sus resultados: la selección del grupo control, a causa de la variabilidad existente en los diferentes grupos humanos, incluyendo la región donde se realiza el presente trabajo²⁰⁻²² y que algunas veces pueden no considerarse; y una posible tendencia a informar resultados positivos¹⁹ y no los negativos.²³

Los antecedentes expuestos han motivado que se realice una investigación acerca de la existencia o no de asociación entre los fenotipos (que incluyen las frecuencias génicas y genotípicas) de los sistemas ABO y Rh con algunas enfermedades infecciosas que afectan a niños que, obligados por la evolución grave de la entidad contraída, recibieron tratamiento en una Unidad de Cuidados Intensivos, con la suposición de que si realmente existe asociación entre estos marcadores genéticos y las afecciones infecciosas, ésta debe manifestarse con particular intensidad en niños sometidos a una situación extrema desde un punto de vista patológico.

SUJETOS Y METODOS

Se confeccionaron 2 grupos: el control y otro constituido por niños asistidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Pediátrico Provincial Docente de Pinar del Río, desde noviembre de 1985 hasta el mismo mes de 1986; todos presentaban diferentes afecciones como bron-

coneumonía, neumonía, meningoencefalitis, EDA, sepsis, hepatitis y glomerulonefritis difusa aguda, con un total de 211 pacientes.

El grupo control se derivó de otro grupo obtenido mediante un muestreo irrestricto aleatorio (MIA) para datos cualitativos,²¹ de acuerdo con los criterios de Díaz²⁵ y los elementos fueron elegidos mediante una tabla de números aleatorios en 1984, en el Banco de Sangre Provincial. A partir de este grupo se obtuvieron las frecuencias fenotípicas de los sistemas ABO y Rh (y sus combinaciones).

Posteriormente se estimaron las frecuencias génicas y genotípicas según el método propuesto por Bernstein²⁶ y se calculó si la desviación de la sumatoria de las frecuencias génicas diferían estadísticamente del valor esperado 1, mediante el método propuesto por Stevens²⁷ en el grupo control sólo para el sistema ABO. Se supone que es 1 para el sistema Rh.

Una vez estimadas las frecuencias genotípicas se procedió a realizar los cruzamientos probabilísticos necesarios (que incluyen los recíprocos) para calcular las frecuencias génicas, genotípicas y fenotípicas más probables de la generación que les continúa (tablas 1 y 2). De esta forma se derivó el grupo control y se considera que existe una generación entre éste y los fenotipos obtenidos en el muestreo ya descrito (control original), mientras que se considera que el control derivado pertenece a la misma generación que el grupo de sujetos estudiados.

Las comparaciones entre el grupo control derivado se realizaron con los niños afectados y se dividieron estos últimos, de la muestra inicial, en 4 grupos: uno formado por todas las afecciones, y los restantes en entidades cuya causa es común. Así se formaron 3 grupos más: uno por bronconeumonía y neumonía, otro por meningoencefalitis y, por último, un grupo formado por EDA. Se hizo esta división a partir de la suposición de que es posible que los diferentes agentes infecciosos puedan originar no sólo una respuesta diferencial entre los fenotipos, sino entre éstos, en las propias afecciones y atendiendo al tamaño de la muestra en cada uno de estos grupos ($n > 20$).

Las comparaciones estadísticas se realizaron mediante:

- Prueba de proporciones para 2 muestras independientes ($n_1, n_2 > 200$). En el caso de que una de las poblaciones cumpliera con la condición: $20 < n < 200$, se aplicaba la prueba con la corrección correspondiente. Así era posible detectar la dirección de la discrepancia entre cada una de las clasificaciones.²⁸
- Kolmogorov-Smirnov (una cola) (K-S) para 2 muestras grandes e independientes con la finalidad de establecer si las muestras pertenecían o no a una misma población²⁹ y corroborar la dirección de la discrepancia, si existía. El nivel de significación utilizado fue de $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS

En la tabla 3 se presentan los resultados de la estimación de las frecuencias fenotípicas del grupo control y control derivado. No se aprecian diferencias notables entre ambos.

TABLA 1. Representación probabilística de los cruzamientos que dieron origen al grupo control derivado del sistema ABC

Cruzamientos	Hijos	Salida					
		AA	BB	OO	AB	AO	BO
1. AA × AA = p ² × p ²	p ⁴	p ⁴	—	—	—	—	—
2. AA × BB = p ² × q ²	p ² q ²	—	—	—	p ² q ²	—	—
3. BB × AA = q ² × p ²	q ² p ²	—	—	—	q ² p ²	—	—
4. AA × OO = p ² × r ²	p ² r ²	—	—	—	—	p ² r ²	—
.
.
.
36. BO × BO = 2qr × 2qr	4q ² r ²	—	1/4 (4q ² r ²)	1/4 (4q ² r ²)	—	—	1/2 (4q ² r ²)

TABLA 2. Representación probabilística de los cruzamientos que dieron origen al grupo control derivado del sistema Rh

Cruzamientos	Hijos	
	Rh ⁺	Rh ⁻
Rh ⁺ ? × Rh ⁺ ?	p ² (1 + 2q)	p ² q ²
Rh ⁺ × Rh ⁻ ?	2pq ²	2pq ³
Rh ⁻ × Rh ⁻	—	q ⁴

TABLA 3. Frecuencia fenotípicas de los sistemas ABO y Rh en el grupo control y control derivado

Sistemas	Fenotipos	Grupo control		Grupo control derivado	
		n	f	n	f
ABO	A	3 672	(0,4055)	3 705	(0,4092)
	B	812	(0,0897)	731	(0,0807)
		250	(0,0276)	242	(0,0267)
	O	4 321	(0,4772)	4 293	(0,4741)
Total		9 055		8 971	
Rh	Rh ⁻	7 927	(0,8754)	7 928	(0,8755)
	Rh ⁺	1 128	(0,1246)	1 127	(0,1245)
Total		9 055		9 055	

Leyenda:

n: número de individuos; *f*: frecuencia.

La estimación de estas mismas frecuencias en los grupos estudiados se presenta en la tabla 4. No existen diferencias notables entre cada una de las entidades y el grupo control derivado. Lo mismo ocurre con la combinación de los fenotipos (tabla 5).

El cálculo de las frecuencias génicas y genotípicas (tabla 6 y 7 respectivamente) no muestra diferencias entre los grupos estudiados. La prueba de X² de Stevens no fue significativa (p > 0,05).

TABLA 4. Resultados de la estimación de las frecuencias fenotípicas de todos los grupos estudiados

Sistemas Fenotipos	Grupo control derivado		Todas las afecciones		Bronconeumonía y neumonía		Meningoencefalitis		EDA		
	n	f	n	f	n	f	n	f		f	
ABO	A	3 705	(0,4092)	85	(0,4028)	30	(0,4225)	22	(0,3548)	9	(0,3462)
	B	731	(0,0807)	12	(0,0568)	6	(0,0845)	4	(0,0645)	0	(0,0000)
	AB	242	(0,0267)	6	(0,0284)	0	(0,0000)	1	(0,0161)	3	(0,1154)
	O	4 293	(0,4741)	108	(0,5118)	35	(0,4929)	35	(0,5645)	14	(0,5384)
Total		8 971		211		71		62		26	
Rh	Rh ⁺	7 928	(0,8755)	190	(0,9005)	64	(0,9014)	58	(0,9355)	23	(0,8846)
	Rh ⁻	1 127	(0,1245)	21	(0,0995)	7	(0,0986)	4	(0,0645)	3	(0,1154)
Total		9 055		211		71		62		26	

Leyenda: n: número de individuos; f: frecuencia

TABLA 5. Resultados de la estimación de las frecuencias fenotípicas combinadas en todos los grupos estudiados

Sistemas	Fenotipos	Grupo control derivado		Todas las afecciones		Bronconeumonía y neumonía		Meningoencefalitis		EDA	
		n	f	n	f	n	f	n	f	n	f
AEO + Rh	A ⁺	3 217	(0,3453)	78	(0,3697)	27	(0,3803)	21	(0,3387)	8	(0,3077)
	A ⁻	439	(0,0485)	7	(0,0332)	3	(0,0423)	1	(0,0161)	1	(0,0385)
	B ⁺	689	(0,0761)	11	(0,0521)	6	(0,0845)	4	(0,0645)	1	(0,0385)
	B ⁻	144	(0,0159)	1	(0,0005)	0	(0,0000)	0	(0,0000)	0	(0,0000)
	AB ⁺	249	(0,0275)	6	(0,0284)	0	(0,0000)	1	(0,0161)	2	(0,0769)
	AB ⁻	25	(0,0003)	0	(0,0000)	0	(0,0000)	0	(0,0000)	0	(0,0000)
	O ⁺	3 833	(0,4233)	95	(0,4502)	31	(0,4366)	32	(0,5161)	12	(0,4615)
	O ⁻	549	(0,0606)	13	(0,0616)	4	(0,0563)	3	(0,0483)	2	(0,0769)
Total		9 055		211		71		62		26	

Leyenda: n: número de individuos; f: frecuencia.

TABLA 6. Resultados de la estimación de las frecuencias génicas de ambos sistemas en el grupo control y las diferentes afecciones analizadas.

Sis- temas	Alelos	Grupo control		Todas las afectaciones		Bronconeumonía y neumonía		Meningoencefalitis		EDA		
		f	s	f	s	f	s	f	s	f	s	
ABO	p (A)	$0,2473 \pm 3,19 \times 10^{-3}$		$0,2453 \pm 2,09 \times 10^{-2}$		$0,2418 \pm 3,59 \times 10^{-2}$		$0,2014 \pm 3,60 \times 10^{-2}$		$0,2583 \pm 6,07 \times 10^{-2}$		
	q (B)	$0,0605 \pm 1,58 \times 10^{-3}$		$0,0435 \pm 9,93 \times 10^{-3}$		$0,0435 \pm 1,71 \times 10^{-2}$		$0,0922 \pm 2,59 \times 10^{-2}$		$0,0576 \pm 3,23 \times 10^{-2}$		
	r (D)	$0,0622 \pm 3,32 \times 10^{-3}$		$0,7112 \pm 2,02 \times 10^{-2}$		$0,7146 \pm 3,79 \times 10^{-2}$		$0,7055 \pm 4,09 \times 10^{-2}$		$0,6831 \pm 6,45 \times 10^{-2}$		
	χ^2 (1)	$= 1,62^{ns}$										
Rh	p (Rh ⁺)	$0,6470 \pm 4,00 \times 10^{-3}$		$0,6845 \pm 2,50 \times 10^{-2}$		$0,6859 \pm 4,31 \times 10^{-2}$		$0,7460 \pm 4,22 \times 10^{-2}$		$0,6602 \pm 7,36 \times 10^{-2}$		
	q (Rh ⁻)	$0,3529 \pm 4,91 \times 10^{-3}$		$0,3154 \pm 3,26 \times 10^{-2}$		$0,3140 \pm 5,63 \times 10^{-2}$		$0,2539 \pm 6,14 \times 10^{-2}$		$0,3397 \pm 9,22 \times 10^{-2}$		

Leyenda: ns: $p > 0,05$; f: frecuencia; s: desviación estándar.

TABLA 7. Resultados de la estimación de las frecuencias genotípicas en los sistemas en todos los grupos estudiados

		Grupo control derivado		Todas las afecciones		Bronconeumonía y neumonía		Meningoencefalitis		EDA	
		f	s	f	s	f	s	f	s	f	s
A ₁ BO	p ² (AA)	0,0611 ± 2,5 × 10 ⁻³		0,0601 ± 1,63 × 10 ⁻²		0,0584 ± 2,78 × 10 ⁻²		0,0405 ± 2,5 × 10 ⁻²		0,0667 ± 4,89 × 10 ⁻²	
	q ² (BB)	0,0037 ± 2,01 × 10 ⁻³		0,0018 ± 2,91 × 10 ⁻³		0,0019 ± 5,16 × 10 ⁻³		0,0085 ± 1,16 × 10 ⁻²		0,0033 ± 1,12 × 10 ⁻²	
	r ² (OO)	0,4791 ± 5,24 × 10 ⁻³		0,5058 ± 3,44 × 10 ⁻²		0,5106 ± 5,93 × 10 ⁻²		0,4977 ± 6,63 × 10 ⁻²		0,4666 ± 9,78 × 10 ⁻²	
	2pq(AB)	0,0299 ± 1,78 × 10 ⁻³		0,0213 ± 9,93 × 10 ⁻³		0,0210 ± 1,70 × 10 ⁻²		0,0371 ± 2,40 × 10 ⁻²		0,0297 ± 3,32 × 10 ⁻²	
	2pr(AO)	0,3423 ± 4,98 × 10 ⁻³		0,3489 ± 3,28 × 10 ⁻²		0,3455 ± 5,64 × 10 ⁻²		0,2842 ± 5,72 × 10 ⁻²		0,3528 ± 9,37 × 10 ⁻²	
Rh	2qr(BO)	0,0837 ± 2,91 × 10 ⁻³		0,0618 ± 1,65 × 10 ⁻²		0,0622 ± 2,86 × 10 ⁻²		0,1301 ± 4,27 × 10 ⁻²		0,0786 ± 5,27 × 10 ⁻²	
	p ² (+/+)	0,4186 ± 5,18 × 10 ⁻³		0,4685 ± 3,43 × 10 ⁻²		0,4704 ± 5,92 × 10 ⁻²		0,5565 ± 6,30 × 10 ⁻²		0,4358 ± 9,72 × 10 ⁻²	
	q ² (-/-)	0,1245 ± 3,46 × 10 ⁻³		0,0994 ± 2,05 × 10 ⁻²		0,0985 ± 3,53 × 10 ⁻²		0,0644 ± 3,11 × 10 ⁻²		0,1153 ± 6,26 × 10 ⁻²	
	2pq(+/-)	0,4566 ± 5,23 × 10 ⁻³		0,4317 ± 3,40 × 10 ⁻²		0,4307 ± 5,87 × 10 ⁻²		0,3788 ± 6,16 × 10 ⁻²		0,4485 ± 9,75 × 10 ⁻²	

Leyenda: f: frecuencia; s desviación estándar.

Los resultados estadísticos de las comparaciones de las frecuencias fenotípicas se presentan en la tabla 8. Con respecto al grupo que reúne todas las afecciones no existen diferencias significativas ($p > 0,05$) en todos los fenotipos, a excepción de la combinación B⁻ que es altamente significativa ($p < 0,05$), de lo cual se puede deducir que esta frecuencia es mayor en el grupo control derivado que en los niños afectados. Sin embargo, la prueba K-S no fue significativa ($p > 0,05$) no sólo en el sistema ABO (lo cual corrobora la ausencia de discrepancia de clasificación a clasificación), sino que ambas poblaciones, en su conjunto, no difieren entre sí para estos 2 marcadores genéticos combinados.

TABLA 8. Resultados de las comparaciones fenotípicas entre el grupo control y los demás grupos en estudio

Sistemas	Tipos	Todas las afecciones		Bronconeumonía y neumonía		Meningoencefalitis		EDA	
		Z	X ²	Z	X ²	Z	X ²	Z	X ²
ABO	A	0,07 ^{ns}		0,34 ^{ns}		0,83 ^{ns}		0,61 ^{ns}	
	B	2,02 ^{ns}		0,17 ^{ns}		0,80 ^{ns}		1,61 ^{ns}	
			1,02 ^{ns}		0,09 ^{ns}		2,01 ^{ns}		2,30 ^{ns}
	AB	0,06 ^{ns}		0,16 ^{ns}		0,71 ^{ns}		2,71*	
Rh	O	0,99 ^{ns}		0,26 ^{ns}		1,38 ^{ns}		0,62 ^{ns}	
	Rh ⁺	1,20 ^{ns}		0,73 ^{ns}		1,91 ^{ns}		0,78 ^{ns}	
	Rh ⁻	1,20 ^{ns}		0,73 ^{ns}		1,91 ^{ns}		0,78 ^{ns}	
	A ⁺	0,73 ^{ns}		0,60 ^{ns}		0,12 ^{ns}		0,40 ^{ns}	
Combinaciones	A ⁻	1,22 ^{ns}		0,22 ^{ns}		1,18 ^{ns}		0,23 ^{ns}	
	B ⁺	1,54 ^{ns}		0,25 ^{ns}		0,34 ^{ns}		0,44 ^{ns}	
	B ⁻	7,60**		1,03 ^{ns}		0,99 ^{ns}		0,07 ^{ns}	
	AB ⁺	0,07 ^{ns}	0,74 ^{ns}	1,41 ^{ns}	0,38 ^{ns}	0,54 ^{ns}	1,49 ^{ns}	1,53 ^{ns}	1,05 ^{ns}
	AB ⁻	0,01 ^{ns}		0,16 ^{ns}		0,04 ^{ns}		0,02 ^{ns}	
	O ⁺	0,77 ^{ns}		0,26 ^{ns}		1,11 ^{ns}		0,39 ^{ns}	
	O ⁻	0,32 ^{ns}		0,15 ^{ns}		0,40 ^{ns}	1,49 ^{ns}	0,34 ^{ns}	

4.5 y f' no a la que d.

Leyenda: ns: $p > 0,05$.

* $p < 0,001$.

** $p < 0,005$.

En las afecciones estudiadas tampoco existieron diferencias significativas en ninguna de las pruebas estadísticas empleadas ($p > 0,05$), con excepción de la prueba de proporciones en el sistema ABO en niños afectados por EDA para el fenotipo AB que fue altamente significativo ($p < 0,01$), de lo cual se puede señalar que la frecuencia fenotípica AB es mayor que en el control derivado. No obstante, la prueba K-S no fue significativa ($p > 0,05$);

en consecuencia no se puede afirmar en forma tajante, que realmente existe esta diferencia del AB y los comentarios al respecto tienen el mismo sentido que el analizado en el fenotipo B⁻.

DISCUSION

Los resultados obtenidos en el presente trabajo indican que no existe relación entre los sistemas estudiados (y sus combinaciones) con enfermedades de carácter infeccioso en niños afectados por éstas. La suposición inicial, expuesta como objetivo central, tampoco es válida, de ahí que resulta «lógico» concluir que no hay tal relación.

Sin embargo, no es posible afirmar tal sentencia de forma taxativa. Hay serias razones para llegar a tal deducción.

En primer lugar, los estudios realizados por *Mourant et al.*³⁰ acerca de la distribución de los sistemas ABO y Rh y otros polimorfismos, sugieren una influencia de la selección natural, relacionada con el sistema ABO, y que este efecto explicaría las fluctuaciones detectadas en las frecuencias génicas en varias áreas del planeta. El efecto genético-poblacional estaría a favor del grupo O, pues este alelo es muy frecuente en poblaciones que padecen mucho tiempo un aislamiento relativo, tales como los nativos de Australia y Polinesia, el Artico y el norte de Siberia. Es conocida además, la alta frecuencia del mismo alelo entre los nativos del Centro y Suramérica. *Vogel y Motulsky*³⁰ señalan que existe un grupo de enfermedades infecciosas como posibles agentes selectivos: epidemias tales como la plaga, cólera y viruelas; infecciones crónicas como la tuberculosis y sífilis; infecciones intestinales principalmente en niños y, por último, enfermedades tropicales en niños y en jóvenes adultos.

Los trabajos realizados por *Vogel et al.*,¹³ ¹⁶ *Robinson et al.*,¹⁴ *Eichner et al.*,¹⁵ *Downie et al.*¹⁷ y *Krieger y Vicente*,¹⁸ además de los resultados inmediatos obtenidos por ellos en cuanto a la valoración de la posible asociación analizada en el presente estudio, indican claramente la no limitación sólo del análisis de las distribuciones de las frecuencias fenotípicas, génicas y genotípicas en grupos afectados, sino la inclusión de otras variables relacionadas con la posible respuesta diferencial del aparato inmune ante la presencia de agentes infecciosos bien definidos serológicamente,¹¹ ¹⁵ además de la respuesta fisiológica, gravedad y mortalidad, entre otros,¹⁷ por lo cual se derivan importantes elementos metodológicos para futuras investigaciones. Es posible considerar que estas reacciones pueden ser diferentes no sólo entre los fenotipos, sino entre ellos dentro de distintas enfermedades.

También es necesario considerar 2 aspectos que a juicio de los autores del presente trabajo, son importantes en estos casos. Uno es la inclusión de más marcadores genéticos para detectar si la selección natural actúa no sólo en relación con un polimorfismo, sino a una combinación determinada de varios de ellos. El otro es relativo a los problemas de muestreo para ganar precisión en las estimaciones estadísticas requeridas.

A partir de los antecedentes expuestos en el presente estudio sólo es posible plantear que no existen diferencias de la distribución fenotípica, génica y genotípica entre el grupo control y el de los niños afectados por enfermedades infecciosas.

Las diferencias estadísticas detectadas se deben fundamentalmente al tamaño de la muestra de las clasificaciones analizadas.

En consecuencia, la suposición original de que era esperada una fuerte asociación, si esta existía realmente, por la naturaleza del grupo estudiado, entre los sistemas ABO y Rh (y sus combinaciones) y algunas enfermedades infecciosas no parece ser cierta, pero sólo desde el punto de vista de la distribución de los valores de las frecuencias comparadas. No obstante, esta no es una evidencia absoluta de que tal asociación no exista. Una conclusión de este tipo exigiría un análisis que incluya más variables explicativas para medir la participación del mecanismo responsable de mantener un supuesto equilibrio genético-poblacional y analizar si éste actúa de forma diferencial no sólo entre los fenotipos, sino si es diferencial para un determinado fenotipo con respecto a una determinada entidad infecciosa.

SUMMARY

A study of the potential association of the ABO and Rh systems with some infectious diseases was made at Pinar del Rio Tetching Pediatric Hospital from November 1985 to November 1986. Two groups were formed: one termed derived controls and another with 211 pediatric patients with different diseases. Genic, genotypical, and phenotypical frequencies are estimated by Bernstein's method and the deviation from the expected value of genic frequency summation by Stevens' method. Groups are compared with tests of Kolmogorov-Smirnov ratio, both with two independent samples with $\alpha = 0.05$. No differences between controls and the groups formed by all diseases together and some in particular were found. The supposition that there are differences among the distribution of their markers in the different genetic variables is rejected, but we point out that this is not a strong evidence to deny the definite existence of a potential association.

RESUME

On a réalisé une étude de la possible association des systèmes ABO et Rh avec certaines maladies infectieuses à l'Hôpital d'Enfant d'Enseignement de Pinar del Rio depuis novembre 1985 jusqu'au mois novembre 1986. On a formé 2 groupes: l'un de contrôle dérivé et l'autre avec 211 patients affectés par différentes maladies. On a estimé les fréquences géniques, génotypiques et phénotypiques au moyen de la méthode de Bernstein et la déviation de la valeur espérée des sommes des fréquences géniques par méthode de Stevens. Les groupes furent comparés avec de tests de proportions de Kolmogorov-Smirnov, les deux pour 2 échantillons indépendants avec un $\alpha = 0,05$. On a détecté qu'ils n'existent pas de différences entre le groupe de contrôle et les groupes formés pour toutes les affections unies et certaines en particulier. On rejette la supposition qu'il existent de différences entre les distributions d'autres marqueurs dans les différentes variables génétiques mais on signale que c'est ne pas une évidence forte pour nier l'inexistence définitive d'une possible association.

BIBLIOGRAFIA

1. Harris, H.; A. Hopkinson: Average heterozygosity per locus in man: an estimate based on the incidence of enzyme polymorphisms. *Ann Hum Genet* 36: 9, 1972.
2. Benelovenskaya, L. I. et al.: Population genetic. Studies of rheumatism in Taimir's Aborigens. *Genetics* 17 (4): 734, 1981.

3. *Farhud, D. E. et al.*: Association between the C₃ Phenotypes and various diseases. *Hum Genet* 17: 57, 1972.
4. *Greenberg, D. A. et al.*: Evidence for recessive and against dominant inheritance at the HLA «Linked» locus in coeliac disease. *Am J Hum Genet* 34: 263, 1982.
5. *Deschamps, I. et al.*: HLA genotype studies in juvenile insulin-dependent diabetes. *Diabetologia* 19: 189, 1980.
6. *Sorensen, H.; J. Dissing*: Association between the C₃ gene and atherosclerotic vascular disease.
7. *Levine, P.; R. E. Stetson*: Unusual case of Intragroup agglutination. *JAMA* 113: 126, 1939.
8. *Marsh, W. L.*: The Kell blood group, Kx antigen, and chronic granulomatous disease. *Clin Proc* 52: 151, 1977.
9. *Díaz Narváez, V. P. et al.*: Asociación del sistema ABO y Rh con el cáncer de mamas. *Rev Cubana Med* 25: 156, 1986.
10. *Madhu Gupta; A. N. Rai Chowdhri*: Relationship between ABO blood groups and malaria. *Bull Who* 58 (6) 913, 1980.
11. *Millard, A. V.; E. A. Berlin*: Sex ratio and natural selection at the human ABO locus. *Hum Hered* 33: 130, 1983.
12. *Beltrán, J. et al.*: Sistema Rh y Enfermedades en Pediatría. *Hemoterapia, BSPH*, 4-5: 14, 1980.
13. *Vogel, F. et al.*: Uber Bezie Hungen zwischen ABO-Blutgruppen und der Sauglingsdypepsie. *Hum Genet* (1): 31, 1964.
14. *Robinson, M. G. et al.*: Enteric bacterial agents and the ABO blood groups. *Am J Hum Genet* 23: 135, 1971.
15. *Eichner, E. R. et al.*: Relationship between serum antibody levels and the ABO blood group polymorphism. *Nature* 198: 164, 1963.
16. *Vogel, F.; M. R. Chakravartii*: ABO Blood groups and smallpox in a rural area of west Bengal and Bihar (India). *Hum Genet*.
17. *Downie, H. W. et al.*: Smallpox frequency and severity in relation to A, B and O blood groups. *Bull Who* 33: 623, 1966.
18. *Krieger, H.; A. T. Vicente*: Smallpox and the ABO system in southern Brazil. *Hum Hered* 19: 654, 1969.
19. *Vogel, F.; A. G. Motulsky*: *Human Genetics*. Berlin. Ed. Springer-Verlag. 1979. P. 166.
20. *Díaz Narváez, V. P.*: Grupos sanguíneos en la provincia de Pinar del Río. I. Frecuencias Fenotípicas de los grupos sanguíneos del sistema ABO. *Rev Cubana Invest Biomed* 4 (3): 361, 1985.
21. —————: Grupos sanguíneos en la provincia de Pinar del Río. II. Frecuencias fenotípicas del sistema Rh. *Rev Cubana Invest Biomed* 5 (1): 47, 1986.

22. *Díaz Narváez, V. P. et al.*: Grupos sanguíneos en la provincia de Pinar del Río. III. Variabilidad fenotípica de los grupos sanguíneos del sistema ABO. *Rev Cubana Invest Biomed* 5 (2): 189, 1986.
23. —————: Sistemas sanguíneos ABO, Rh^o (D), MN y diabetes mellitus tipo II. Estudio Preliminar. *Rev Cubana Med* 25: 1246, 1986.
24. *Calero, A.*: Técnicas de Muestreo. La Habana. Ed. Pueblo y Educación, 1976. P. 33.
25. *Díaz Narváez, V. P.*: Diseño para el cálculo de la probabilidad teórico-poblacional de la enfermedad hemolítica del recién nacido por sistema Rh. *Rev Cubana Ped* 58 (1): 11, 1986.
26. *Vogel, F.; A. G. Motulsky*: Human Genetics. Berlín. Ed. Springer-Verlang. P. 100.
27. *Stevens, W. L.*: Statistical analysis of the ABO blood groups. *Hum Biol* 22: 191, 1950.
28. *Lerch, G.*: La Experimentación en las Ciencias Biológicas y Agrícolas. Ciudad de La Habana. Ed. Científico-Técnica, 1977. P. 183.
29. *Siegel, S.*: Diseño Experimental no Paramétrico. Ciudad de La Habana. Instituto Cubano del Libro, 1970. P. 155.
30. *Mourant, A. E.; A. C. Kopléc; K. Domaniewskaya-Sobezak*: The Distribution of the Human Blood Groups and Other Polymorphisms, 2nd ed, London, Oxford University Press, 1976. *En*: Human Genetics. Berlín, Ed. Springer-Verlag. P. 409.

Recibido: 14 de julio de 1987. Aprobado: 2 de octubre de 1987.

Lic. *Victor P. Díaz Narváez*. Apartado No. 309, Correos. Reparto «Hnos. Cruz», Pinar del Río, Cuba.