

**FRECUENCIA EN LA REPUBLICA DOMINICANA DE LOS  
FENOTIPOS, GENES Y GENOTIPOS DEL SISTEMA DE GRUPOS  
Rh—Hr, CON ESPECIAL REFERENCIA AL PROBLEMA DE LA  
ERITROBLASTOSIS**

Por **JOSE DE JESUS ALVAREZ PERELLO**

Obviamente la frecuencia de la Enfermedad Hemolítica perinatal por Rh está fundamentalmente condicionada a la frecuencia en una población dada del fenotipo Rh negativo; si en la raza mongoloide pura no existe el Rh negativo, por la misma causa tampoco existirá la Eritroblastosis por Rh. Como esta frecuencia es tan variable según las razas humanas y, consecuentemente, en la mezcla de razas, una de las primeras cuestiones que quisimos resolver al establecerse en el país el primer Centro de Control de Eritroblastosis fue la de determinar en la población nuestra la frecuencia del fenotipo Rh negativo para establecer la proporción de matrimonios conflictivos al Rh donde podía presentarse la isoimmunización fetomaterna.

La segunda pregunta que nos hicimos era si existía o no resistencia de tipo racial a la isoimmunización feto materna al Rh como nos lo habían sugerido algunos obstetras, puesto que según el criterio de ellos encontraban pocos casos de Eritroblastosis por Rh en nuestras maternidades en comparación con otros países donde habían trabajado en ese campo.

La tercera cuestión planteada fue la de tratar de aclarar la frecuente pregunta de los obstetras sobre la probabilidad de homocigidad o heterocigidad de los padres con fines de pronósticos.

## Materiales y Métodos

Para determinar el primer punto, o sea, la frecuencia del Rh negativo en la población dominicana, hicimos un muestreo al azar con 5,424 personas dominicanas no emparentadas, obteniendo los resultados que figuran en el cuadro anexo.

Para tratar de resolver el segundo punto, hicimos un muestreo, también al azar, de 1,641 mujeres embarazadas. A todas las que dieron resultado negativo se les hizo la investigación de la variante  $D^u$  y de los demás factores del Rh y pruebas de anticuerpos con antiglobulina humana, enzimas proteolíticas y albúmina bovina. Siempre que fue posible investigamos el marido y los hijos para hacer el análisis genético de los genotipos.

La tercera cuestión planteada nos condujo a hacer un estudio de la frecuencia de los genes del sistema Rh—Hr en nuestro país para establecer la frecuencia de cada uno de los genotipos de dicho sistema. Para este estudio utilizamos los cinco antígenos anti D, anti C, anti E, anti  $\bar{c}$  y anti  $\bar{e}$ , pero no pudimos trabajar por carecer del antígeno compuesto anti  $\bar{c}\bar{e}$  o hr. El interés de hacer este estudio de la frecuencia de los diferentes genotipos obedecía a que varias casas extranjeras fabricantes de productos biológicos, obsequian a nuestros obstetras con cuadros de resultados estadísticos de probables heterocigotes y homocigotes basados en cálculos de frecuencias genéticas de poblaciones de otros países de razas diferentes a la nuestra, resultados que son inaplicables a nuestro medio.

El cuadro que hemos elaborado es una adaptación de estos modelos a la población dominicana y como ha sido confeccionado para uso de los obstetras, lo hemos hecho con el *máximo de simplicidad compatible con el máximo de información útil al ejercicio de su especialidad*; de ahí que consideramos innecesario incluir en él las variantes, como  $D^u$  y otros antígenos raros, como  $C^w$ ,  $C^u$ ,  $C^x$ ,  $E^w$ ,  $E^u$ ,  $e^s$ , etc., con cuyos antígenos se han reportado algunos casos de isoimmunización feto materna, pero esto complicaría de tal manera el cuadro que lo convertiría de inútil uso para los obstetras.

Hemos subdividido la exposición en el presente estudio en tres niveles, siguiendo la metodología que usamos en la enseñanza de este sistema de grupos a los estudiantes de medicina. Una vez que el estudiante se ha familiarizado con el primer nivel, o sea, la subdivisión en Rh pos. y Rh neg. tanto en la teoría como en la práctica, con el uso de anti  $R_{h_0}$  (anti D), pasamos al segundo nivel de fenotipos; a este

nivel, Wiener lo subdivide en dos: uno con los sueros anti Rh y otro con los hr; nosotros lo consideramos como un solo nivel, primero, para ser consecuentes con la idea que nos hemos formado de la herencia de estos antígenos sanguíneos y, sobre todo, porque no aclara nada en cuanto a la cigocidad, punto esencial de su interés en el estudio a este nivel.

En el tercer nivel, el de los genotipos, sólo figuran algunos, porque los otros, bastante raros por cierto, no los encontramos en el presente muestreo, aunque muchos de ellos los hayamos encontrado en nuestra práctica, pero su frecuencia no ha podido ser establecida en la población dominicana. En el nivel de fenotipos los hemos incluido en paréntesis, debajo de la cifra O, que corresponde a nuestro muestreo, significando con esto que se refiere a estadísticas foráneas. Sólo lo hacemos para indicar su rareza, para que se interprete el signo O, no como la no existencia en nuestra población de dichos fenotipos, sino simplemente la ausencia de ellos en el presente muestreo debido a su limitación.

#### *Nomenclatura del sistema Rh—Hr y el mecanismo de su herencia*

Con el fin de evitar confusión queremos hacer algunas consideraciones sobre el uso de la nomenclatura y terminología que emplearemos en el presente trabajo.

Como sabemos, existen dos nomenclaturas para las designaciones de los Rh, las cuales se derivan de dos teorías diferentes sobre la herencia de este complicado sistema de grupos sanguíneos; una nueva nomenclatura, la de Rosenfield, que se ha propuesto, complicará más el problema en vez de resolverlo.

Hace más de veinte años que se viene discutiendo este problema sin que se haya podido llegar a un acuerdo universal que permita establecer un modelo que sea aceptado por todos. Por otra parte, a pesar de una intensa investigación y el deseo de llegar a una solución apropiada, no ha sido posible porque las observaciones de los hechos materiales no invalidan ninguna de las dos, lo que se explica porque los resultados en la práctica son los mismos con ambas teorías, ya que un gene de triple efecto (Wiener) produce los mismos efectos que tres genes íntimamente ligados (Fisher Race).

La teoría de Wiener de una serie alélica de genes localizados en un solo locus explica de una manera clara el funcionamiento del gene visto en su forma global, como una unidad de acción hereditaria de

dad compleja constituída por sub-unidades. Tentativamente los diferentes autores las llaman genes y subgenes, o gene mayor y subgene, o según el modelo de Jacob y Moñod *operón, operador y genes estructurales*. Race y Sanger, actualmente, aceptan para la herencia de los Rh la idea de un gen y tres subgenes en lugar de tres genes en tres loci como originalmente suponían.

Resumiendo, podemos considerar que cuando tratamos de la acción global de los genes y de los fenotipos con sus caracteres en conjunto, podemos adoptar la nomenclatura de Wiener y la serie alélica propuesta por él. En cambio, cuando tratamos de los fenotipos parciales o antígenos sanguíneos, adoptaremos la teoría de Fisher Race y su nomenclatura, pero considerando que se trata más bien de genes estructurales localizados en sitios (site) de la molécula de ADN en vez de loci cromosómicos.

Por ejemplo, en el fenotipo Rh<sub>1</sub> (DCe), al considerar la unidad hereditaria de expresión genética coordinada que produce los antígenos Rho, rh', hr'' (D, C y e), la expresaremos con el símbolo del gen R<sup>1</sup> de Wiener, o sea, el gen mayor, o mejor aún, el Operón; en cambio, cuando nos referimos al factor rh' lo hacemos preferiblemente con el símbolo C de Fisher Race, considerando que ese antígeno lo produce el *gen estructural C*.

#### *Primer nivel: Rh positivo y Rh negativo*

En el muestreo de 5,424 personas no emparentadas examinadas con el anti D e investigando también la variante D<sup>u</sup>, encontramos los siguientes resultados, los cuales figuran en la primera columna del cuadro anexo:

Rh positivo	92.6 %
Variante D <sup>u</sup>	0.2 %
Rh negativo	7.2 %

o sea aproximadamente 93 o/o Rh pos. y 7o/o Rh negativo. De acuerdo a estos resultados tenemos las siguientes frecuencias en las uniones entre dominicanos

Rh pos. x Rh pos. =	86.5 %
Rh pos. x Rh neg. =	6.5 %
Rh neg. x Rh pos. =	6.5 %
Rh neg. x Rh neg. =	0.5 %

expresión genética coordinada, y creo que no puede contradecirse con ningún hecho observado. En cambio, mirando el gene en su función parcial como una unidad de la molécula de ácido nucléico, la cual controla la producción de una substancia específica (Zamenhof), la teoría de Wiener resulta inadecuada para explicar el alelismo de los diferentes antígenos, esto es, la forma alternativa de  $rh'$  (C) y  $hr'$  (o) y de  $rh''$  (E) y  $hr''$  ( $\bar{e}$ ), propiedad fundamental de los genes.

En cambio, la teoría de Fisher Race explica muy bien este último fenómeno, pero tropieza con la no demostración del *crossing-over* entre los loci de sus tres pares de genes y la delección cromosómica para explicar las sangres de tipo D- -/D- - sería muy difícil de aceptar como tal, puesto que una delección de esta naturaleza debería producir efectos materiales en el fenotipo por el arrastre conjunto de otros genes ligados a éstos, efectos que no han sido observados en las personas que tienen este tipo de sangre.

Si consideramos que los genes que producen los tres antígenos D, C y E con sus alelos d, c, e en este orden establecido posteriormente por Fisher Race, están constituídos por tres *genes estructurales* localizados en tres sitios (site) de la misma molécula de ADN los tipos de sangre DC-, sería debido a una mutación en la porción E-e, por sustitución, supresión o adición de un nucleotide al comienzo de la serie, lo que origina que el resto de la clave quede sin sentido, o sea, que se vuelva ilegible; si esto sucede en el C- $\bar{c}$  afectaría a la vez C- $\bar{c}$  y y E- $\bar{e}$  produciendo el tipo D-; si resulta al comienzo de la molécula afecta las tres porciones, dando lugar a los raros casos encontrados de sangres - - - - -.

Los descubrimientos en estos últimos años en virus y bacterias sobre la función del gene; el descubrimiento de las mutaciones puntuales; el concepto de mutón, recón y cistrón como unidades funcionales del gene; el advenimiento de la genética molecular y los progresos en Bioquímica genética que han permitido determinar que un simple cambio de base en un par de nucleótidos en un triplete de la molécula de ADN produce la sustitución de un aminoácido en la secuencia de un péptido de la molécula de hemoglobina dando lugar a la constitución de una hemoglobina anormal; en fin, los descubrimientos de Jacob y Monod, del Instituto Pasteur de París, sobre el sistema de la enzima Betagalactósida en la *Escherichia coli*, donde se establece una jerarquía de genes, en la cual la estructura molecular de una proteína es determinada por elementos específicos, los *genes estructurales*, permiten deducir que el gene clásico resulta ser una uni-

En la segunda combinación es donde podría presentarse la enfermedad hemolítica perinatal por Rh; comparando esta cifra de 6.5 o/o con la establecida para la raza blanca en Estados Unidos, que es de 13 o/o, tenemos que, sin tomar en cuenta otras consideraciones de orden racial, aquí la isoimmunización feto materna por Rh debe ser encontrada en la mitad de la frecuencia con que aparece en los países de raza blanca.

En el muestreo que hicimos de las 1,641 mujeres embarazadas encontramos 116 Rh negativas; no pudimos examinar todos los maridos, pues, aunque solicitábamos que viniesen, muchos no acudían a la cita; sin embargo, de acuerdo a las probabilidades estadísticas establecidas anteriormente, 108 de éstas debían tener maridos Rh positivos.

De las 116 mujeres Rh negativas examinadas encontramos 4 con anticuerpos anti Rh, lo que revela una cifra que no esperábamos, pues habíamos supuesto que la sensibilización al Rh era menos frecuente en nuestro medio. Es bueno observar que en este muestreo no entra ningún factor selectivo, ya que sólo se tomaron en cuenta las consultantes del Centro de Salud durante un período determinado, incluyéndolas a todas y excluyendo del muestreo las que iban a practicarse el exámen de grupos sanguíneos remitidas por médicos particulares o por otros Centros de Salud exclusivamente para ese examen, probablemente por sospechas de incompatibilidad sanguínea. Tampoco podía haber repetición de las mismas personas, porque cada examinada tenía su número de serie.

Estos resultados sugieren que, de cada 25 mujeres expuestas a la isoimmunización feto materna por Rh, una es capaz de formar anticuerpos, cifra que coincide con la encontrada en poblaciones de raza blanca; también estas cifras revelan que la sensibilización al Rh debe encontrarse aquí en cada 400 embarazos, lo que representa la mitad de la frecuencia con que se presenta en países de raza blanca, que es de 150 a 200 según cálculos de Mollison, es decir, tal como era de esperarse según la distribución del factor Rh en nuestro pueblo, lo que hace descartar a primera vista las posibilidades de resistencia de tipo racial a la isoimmunización feto materna por el Rh.

Incidentalmente queremos hacer observar que los matrimonios heteroespecíficos al ABO se encuentran en nuestra población en proporciones semejantes a las encontradas en los países de raza blanca y, por lo tanto, la Eritroblastosis por ABO, si no existe ninguna causa de

tipo racial que la haga variar, debe esperarse que en nuestro medio se encuentre también en una incidencia semejante; como la frecuencia de la Eritroblastosis al Rh se reduce a la mitad y la otra permanece igual, aquí debemos encontrar una mayor proporción de ABO x Rh que la encontrada en países de raza blanca, es decir, que en cien casos de Eritroblastosis los ocasionados por ABO aquí deben ser el doble más frecuentes de los encontrados en esas poblaciones.

### *Heterocigotes y Homocigotes, primer nivel*

De acuerdo a los resultados estadísticos obtenidos en el presente muestreo, tenemos que la frecuencia del gen Rh positivo es de 0.735 y el Rh neg. de 0.265. Esto nos da los hemocigotes y heterocigotes en el primer nivel o sea Rh+ y Rh -:

	Dominicanos	Raza blanca
Rh+Rh+ (RR) = $(0.735)^2$ =	54.0o/o	37.0o/o
Rh+Rh- (Rr) = $2(0.735 \times 0.265)$ =	39.0o/o	47.6 o/o
Rh-Rh- (rr) = $(0.265)^2$ =	7.0o/o	15.4o/o

Como vemos, en nuestro país los matrimonios conflictivos al Rh arrojan una mayor proporción de maridos homocigotes, contrariamente a lo que sucede en países de raza blanca; esto lo hacemos notar porque algunos textos de obstetricia expresan que los maridos heterocigotes son más frecuentes que los homocigotes, lo que es cierto para ellos, pero no para nosotros. Esto lo estudiaremos con más detalle en el tercer nivel.

A este primer nivel de estudio ya hemos podido contestar las dos primeras cuestiones que nos proponíamos establecer. La primera, tiene su importancia si consideramos que con el descubrimiento de un producto biológico, el Rogam, que actúa en forma preventiva para la isoinmunización feto materna al Rh y que debe usarse en el primer parto, los datos suministrados nos permiten determinar el número aproximado de mujeres que necesitan esta especie de vacuna, o sea, el 6.5 % de las mujeres casadas, siendo por el momento prohibitivo establecer en los servicios de salud pública una vacunación sistemática a todas las mujeres que estén expuestas a inmunizarse, quedando por lo tanto este método, debido a lo elevado del precio del producto, en

el campo de la medicina privada. Sin embargo, las probabilidades de Eritroblastosis que revela este muestreo exigen que a toda mujer pariturienta que ingresa en una de nuestras maternidades, debe hacerse, si no se le ha hecho ya en los exámenes prenatales, un examen de grupos sanguíneos y, a todas las que resulten Rh negativas, tomarles sangre del cordón al niño en el momento del nacimiento para pruebas de Coombs directa, para evitar los casos dolorosos y frecuentes de niños que han sido dados de alta en maternidades y que acuden a los pocos días a los servicios de pediatría con anemias hemolíticas y fenómenos de ictericia nuclear.

*Segundo nivel: Frecuencia de los diferentes fenotipos del sistema Rh-Hr, determinadas con los cinco sueros anti D, anti C, anti E, anti  $\bar{c}$ , anti  $\bar{e}$ .*

El interés del estudio a este nivel deriva de la necesidad de determinar la frecuencia de los diferentes fenotipos de este complicado sistema de grupos sanguíneos, con el fin de establecer la frecuencia de los genes que los producen y hacer así el cálculo de las frecuencias de los diferentes genotipos Rh positivos homocigotes y heterocigotes con fines de pronóstico.

Los resultados obtenidos en el presente estudio aparecen en las columnas del medio en el cuadro anexo, tanto en la nomenclatura de Wiener, como en la de Fisher Race. Las cifras entre paréntesis en el cuadro son de frecuencias de otras estadísticas.

Los resultados son los siguientes:

FRECUENCIA DE LOS DIFERENTES FENOTIPOS Y FRECUENCIA DE LOS GENES DEL SISTEMA Rh-Hr EN LA REPUBLICA DOMINICANA, DE ACUERDO A ESTADISTICA PERSONAL.

**Fenotipos Rh-Hr en la República Dominicana**

rh	(cde/cde)	7.2 %
rh'	(Cde/cde)	0.9 %
rh''	(cdE/cde)	0.5 %
rh <sub>y</sub>	(CdE/cde)	0.0 %
Rh <sup>0</sup>	(cDe/cde)	20.0 %
Rh <sub>1</sub> Rh <sub>1</sub>	(CDe/CDe)	11.2 %
Rh <sub>1</sub> rh	(CDe/cde)	34.6 %
Rh <sub>2</sub> Rh <sub>2</sub>	(cDE/cDE)	1.1 %

Rh <sub>2</sub> rh	(cDE/cde)	10.3%
Rh <sub>1</sub> Rh <sub>2</sub>	(CDe/cDE)	14.2%
		<hr/> 100.0%

### Frecuencia Genética

	<u>En Sto. Domingo</u>	(En % )	<u>En Inglaterra</u>
r	0.265		0.4113
r'	0.014		0.0121
r''	0.009		0.0106
R <sup>0</sup>	0.255		0.0195
R <sup>1</sup>	0.326		0.4172
R <sup>2</sup>	0.096		0.1278

El fenotipo rh<sub>y</sub> lo hemos encontrado una vez, pero no en este muestreo, por lo cual aparece con un cero. Lo que salta a la vista, ante todo, es la alta frecuencia del fenotipo Rho (cDe/cde), debida a la mezcla elevada de nuestra población con la raza de color, lo que tendrá una gran influencia en los genotipos homocigotes Rh positivos, como veremos luego.

Para el cálculo de la frecuencia de los genes de este sistema de grupos hemos usado las fórmulas de Wiener, cálculos que no incluimos aquí, sino los resultados, por las limitaciones de espacio. El símbolo que usamos para la designación del gen complejo, por no decir del Operón, que produce varios antígenos, es el símbolo de Wiener, que incidentalmente es muy semejante al símbolo abreviado de Fisher Race y lo denominamos *gen* sin más especificaciones. Cuando nos referimos al gen que produce un antígeno determinado, como dijimos, lo designamos por *gen estructural* y al antígeno que produce por el símbolo de Fisher Race; del mismo modo los anticuerpos los designamos por el símbolo de Fisher Race; por ejemplo: presencia de anti D, en vez de anti Rho; de anti D y anti C, en vez de anti Rho y anti rh'; esto, aunque parezca incongruente, corresponde a la idea que nos hemos formado de que el gen complejo que produce varios antígenos está compuesto de varios genes estructurales situados en la misma moléculas de ADN; en esta forma se facilitan las cosas, pues cuando decimos que tal genotipo tiene el gen r, sabemos que expresará la presencia de los antígenos  $\bar{c}$  y  $\bar{e}$ , y cuando decimos anti  $\bar{c}$ , sabemos que este anticuerpo actuará contra cualquier antígeno producido por

el gen estructural  $\bar{c}$ , sea cual sea el fenotipo donde se encuentre este antígeno.

Para los fenotipos usamos la nomenclatura de Wiener y, en paréntesis, la de Fisher Race para los que prefieren adoptar el sistema CDE.

## HOMOCIGOCIDAD Y HETEROCIGOCIDAD

*Tercer nivel: Cálculo de las frecuencias de los diferentes genotipos en la población dominicana.*

El cálculo de la frecuencia de los diferentes genotipos del sistema de grupos Rh—Hr en la población dominicana aparece en la última columna del cuadro anexo.

Como sabemos, en los matrimonios donde el marido es Rh positivo homocigote y la madre Rh negativa todos los hijos serán Rh positivos heterocigotes. En cambio, si el marido es heterocigote las probabilidades son de que la mitad de los hijos sean Rh pos. y la mitad Rh negativos. Estos últimos, desde luego; son indemnes a los efectos de la isoimmunización feto materna; por lo tanto los matrimonios donde los maridos son heterocigotes son de pronóstico más favorable.

Por otra parte, si una madre rh negativa, casada con un hombre Rh positivo homocigote, ha tenido un hijo afectado, las probabilidades son de que todos los futuros hijos sean afectados en forma progresiva más grave. En cambio, si el padre heterocigote, existe el cincuenta por ciento de probabilidades de que el próximo hijo sea Rh neg. y, por lo tanto, exento de la enfermedad.

Por estas razones consideramos que siempre que sea posible debe determinarse el genotipo del padre. Esto puede apreciarse en dos formas:

1o. Por el estudio de la frecuencia de los genotipos en cada población determinada, lo que proporciona una apreciación de probabilidades.

2o. Por el análisis genético de la familia, el cual en la mayoría de los casos permite determinar el genotipo exacto del padre.

*1o. Análisis de las frecuencias de los diferentes tipos de Rh positivos en la República Dominicana, según los cálculos hechos con el presente muestreo.*

La alta frecuencia del gene  $R^0$  y la baja del  $r$  son las causas de la notable diferencia que encontramos entre las razas blancas y la población dominicana en la frecuencia de los diferentes genotipos del sistema Rh—Hr.

Examinemos los Rh pos., que son los que nos interesan para determinar las frecuencias de homocigotes y heterocigotes en el orden que aparecen en el cuadro.

a) *Fenotipo Rho (cDe/cde):*

Frecuencia en la República Dominicana: 20 % ; en la raza blanca: 1.5% a 2%.

Este fenotipo aparece en la raza blanca como probable heterocigote con un margen de error de sólo 4%. Lo que quiere decir que cuando a un obstetra, por ej., de los Estados Unidos, el laboratorio le reporta que el marido de su cliente es de fenotipo Rho (cDe/cde), él deducirá de este resultado que existen 96 de probabilidades de que sea heterocigote, contra 4 homocigote.

Veamos el mismo caso, el cual debe ser de la deducción de un obstetra en nuestro medio, en un matrimonio donde el esposo sea de origen dominicano:

$$\text{Homocigotes: genotipo } R^0R^0 \text{ (cDe/cDe)} = (R^0)^2 = (0.255 \times 0.255) = 0.064; \text{ aproximadamente: } 6.5 \%$$

$$\text{Heterocigotes: genotipo } R^0r \text{ (cDe/cde)} = 2 (R^0r) =$$

$$= 2(0.255 \times 0.265) = 0.134; \text{ aproximadamente: } 13.5 \%$$

O sea que de cada 100 personas dominicanas pertenecientes a este fenotipo, 32.5 son homocigotes en vez de 4, y 67.5 heterocigotes en vez de 96%. Prácticamente, de cada tres una es homocigote y dos heterocigotes, resultado muy distinto al anterior.

b) *Fenotipo Rh<sub>1</sub> Rh<sub>1</sub> (CDe/cDe)*

Frecuencia en los dominicanos: 11.2 %

$$\text{Genotipo homocigote } R^1 R^1 \text{ (CDe/CDe)} = (R^1)^2 = 0.326 \times$$

$$\times 0.326 = 0.106 = 10.6 \%$$

$$\text{Genotipo heterocigote} = 2 (R^1 r') = 0.326 \times 0.014 \times 2 = 0.009 = 0.9 \%$$

Como vemos, en este fenotipo existen 92% de probabilidades de que sea homocigote, contra sólo 8% de heterocigote.

e) Fenotipo  $Rh_1 rh$  (CDe/cde)

Frecuencia en la Rep. Dominicana: 34.2 %

Genotipo heterocigote Rlr (CDe/cde) =  $0.326 \times 0.265 \times 2 = 0.1728 = 17.28\%$  ; en la raza blanca: 34.3 %

Genotipo heterocigote  $R^o r'$  =  $0.255 \times 0.014 \times 2 = 0.0071 = 0.71\%$  ; sumados los dos heterocigotes tenemos  $17.28 + 0.71 = 17.99\%$

Genotipo homocigote  $R^1 R^o$  =  $0.326 \times 0.255 \times 2 = 0.3324 = 33.24\%$ , comparado con la raza blanca que es de 1.6 %

Este resultado nos revela una gran diferencia respecto a los cálculos obtenidos en la raza blanca; mientras en ésta las personas pertenecientes a este genotipo tienen las probabilidades de ser heterocigotes en un 96% , contra 4% de que sean homocigotes, entre nosotros este fenotipo tiene una frecuencia de genotipos heterocigotes de 52% contra 48% de homocigotes, es decir, prácticamente la mitad son homocigotes y la mitad heterocigotes y no probable heterocigotes como se acostumbra a considerarlos en los países de raza blanca; resultado que insisto en aclarar, porque he comprobado que muchos estudiantes de medicina influenciados por los datos de sus libros de textos, donde no les aclaran que esos datos son sólo aplicables a los países de raza blanca, consideran este fenotipo como casi seguro heterocigote.

d) Fenotipo  $Rh_2 Rh_2$  (cDE/cDE)

Frecuencia en los dominicanos: 1.08 %

Genotipo homocigote  $R^2 R^2$  0.0092 = 0.92 %

Genotipo heterocigote  $R^2 r''$  0.0016 = 0.16 %

Este fenotipo es predominantemente homocigote con un margen de error de 14 %

e) Fenotipo  $Rh_2 rh$  (cDE/cde)

Frecuencia en la República Dominicana: 10.4%

Genotipo heterocigote  $R^2 r$  = 0.0508 = 5.1 %

Genotipo heterocigote  $R^o r''$  = 0.046 = 0.4 %

Genotipo homocigote  $R^2 R^o$  = 0.0490 = 4.9 %

10.4 %

Con este fenotipo, las mismas consideraciones que para el  $Rh_1 rh$  considerado en la raza blanca como probable heterocigote, entre nosotros los homocigotes y los heterocigotes se encuentran en proporciones semejantes.

f) *Fenotipo  $Rh_1 Rh_2$  (CDe/cDE)*

Frecuencia en la Rep. Dom.: 14.20/o

Este fenotipo se subdivide en 4, entre los cuales sólo encontramos en el presente muestreo el tipo  $Rh_2 Rh_0$ , el cual es probable homocigote con un margen de error de 13% .

Del presente análisis se deduce que los fenotipos  $Rh_1 Rh_1$ ,  $Rh_2 Rh_2$  y  $Rh_2 Rh_0$  son probables homocigotes. En cambio, los fenotipos  $Rh_0$ ,  $Rh_1 rh$  y  $Rh_2 rh$ , que generalmente se consideran como probables heterocigotes, en la población dominicana no dan ninguna indicación, siendo las probabilidades por igual de ser heterocigotes como homocigotes, lo que obliga a resolver el problema con el análisis genético de la familia.

#### *Análisis Genético*

El examen de los hijos en muchos casos establece en forma precisa el genotipo del padre. Tratamos desde luego de los matrimonios conflictivos al Rh, o sea padre positivo y madre negativa. Naturalmente, si uno de los hijos es rh negativo, o si uno de los padres del marido lo es, sin más estudio se determina que el padre es heterocigote.

En las personas del tipo  $Rh_0$ , si los hijos son Rh positivo, prácticamente no hay manera de determinar el genotipo del padre, pero siempre hay posibilidad de que un niño sea rh negativo, con lo cual queda establecido el genotipo del padre.

Sin embargo, tuvimos un caso que, por su rareza, vale la pena citar, y donde determinamos la homocigocidad del padre por medio de la variante Du.:

Padre J O R	grupo O Rh + tipo $Rh_0$ (cDe)
Madre F R	grupo A Rh - tipo rh (cde/cde)
Niño J R	grupo A Rh + tipo variante $Rh_0$ ( $cD^{u_e}/cde$ )

Como el niño tiene la variante  $D^u$  que heredó de su padre, podemos deducir que el genotipo de éste es  $cDe/cD^{u_e}$ , o sea, en un

cromosoma la D plena y en el otro la variante D<sup>u</sup>hereditaria, siendo por lo tanto homocigote al RhD.

En las personas del tipo Rh<sub>1</sub> rh o Rh<sub>2</sub> rh, la presencia de un niño rh o Rh<sub>0</sub> establece la heterocigocidad u homocigocidad del padre.

Como ejemplo del análisis genético analizaremos el siguiente caso:

Matrimonios Rh<sub>1</sub> rh (CDe/cde) x rh (cde/cde)

El fenotipo Rh<sub>1</sub> rh (CDe/cde) tiene tres genotipos, como vimos anteriormente.

Este fenotipo se encuentra en una frecuencia de 34.25 en la República Dominicana y sus genotipos correspondientes en las siguientes frecuencias:

(Genotipo R <sup>1</sup> r	(CDe/cde)	=	17.28 o/o
"	R <sup>0</sup> r'	(cDe/Cde)	= 0.35 o/o
"	R <sup>1</sup> R <sup>0</sup>	(CDe/cDe)	= 16.62 o/o

En un matrimonio de tal índole, los hijos posibles pertenecen a los siguientes fenotipos:

rh	(cde/cde)
Rh <sub>1</sub> rh	(CDe/cde)
Rh <sub>0</sub>	(cDe/cde)
Rh' rh	(Cde/cde)

Este último es muy raro debido a la poca frecuencia del genotipo R<sup>0</sup>r'.

Determinamos el genotipo del ñ de los hijos para de ahí deducir el genotipo del padre.

Como cada persona hereda un gene que proviene del padre y uno de la madre para cada carácter, y como la madre en este caso sólo produce gametos con el gene r (cde), los hijos de una unión semejante tendrán siempre el gene r en el cromosoma materno; se trata de determinar el gene del cromosoma paterno. Si él o los hijos son de tipo rh (cde/cde), el genotipo del padre será el primero, o sea, R<sup>1</sup>r, heterocigote; si los hijos son de tipo Rh<sub>1</sub>rh, el resultado no es concluyente, puesto que en ese caso el padre puede tener como genotipo R<sup>1</sup>r ó R<sup>1</sup>R<sup>0</sup>; si los niños son de tipo Rh<sub>0</sub>, el padre puede tener el

genotipo  $R^1 R^0$  ó  $R^0 r$ ; como este último es tan raro, las probabilidades que sea el primero; en este caso, las probabilidades son de alrededor de 98% de que sea homocigote contra 2% de que sea heterocigote. En fin, y muy raro por cierto, si es de tipo  $rh' rh$  ( $CDe/cde$ ), el genotipo del padre será  $R^0 r$ , o sea heterocigote para RhD.

Cuando existe más de un hijo y estos son de dos tipos distintos, el genotipo del padre queda determinado con precisión, como en el siguiente caso que nos remitieron para estudio:

Se trata de un matrimonio que no había sido examinado durante el embarazo de la madre y que tuvo cuatro hijos, los cuales están vivos y en buena salud. El quinto murió el primer día de nacido de enfermedad hemolítica, confirmada por el alto título de anticuerpos en la madre. No nos enviaron sangre del niño.

Examinamos las sangres del padre, la madre y los cuatro hijos con los siguientes resultados:

1ro.	Esposo	DR	grupo B	Rh pos.	tipo $Rh_1 rh$ ( $CDe/cde$ )
2do.	Esposa	MC	de R " A	rh neg.	tipo $rh$ ( $cde/cde$ )
3ro..	1er hijo	PR	grupo A	Rh pos.	tipo $Rh_0$ ( $cDe/cde$ )
4to.	2o. niña	MR	" AB	Rh pos.	tipo $Rh_1 rh$ ( $CDe/cde$ )
5to.	3er " niña	AR	" AB	Rh pos.	tipo $Rh_1 rh$ ( $CDe/cde$ )
6to.	4to." niño	PR	" AB	Rh pos.	tipo $Rh_0$ ( $cDe/cde$ )

La investigación de anticuerpos anti-Rh en el suero de la madre dió:

Prueba en salina	:	Negativo
Prueba en albúmina bovina	:	título 1:64
Prueba en Bromelasa	:	título 1:64
" de Coombs indirecta	:	" 1:128

*Análisis genético:*

Hay dos clases de hijos: dos de tipo  $Rh_0$  y dos tipo  $Rh_1 rh$ . Los primeros tienen como genotipos  $R^0 r$ , ( $cDe/cde$ ), habiendo heredado el gene  $r$  de la madre y el  $R^0$  del padre; luego, este señor tiene en un cromosoma el gene  $R_0$ . Los segundos de tipo  $Rh_1 rh$  tienen como genotipo  $R^1 r$  ( $CDe/cde$ ); el gene  $r$  lo heredaron de la madre y el gene  $R^1$  del padre; por lo tanto, este señor tiene en el cromosoma homólogo el gene  $R^1$  siendo de genotipo  $R^1 R^0$ , o sea, homocigote para el RhD.

De esta manera podemos predecir que todos los hijos de este matrimonio serán Rh pos. y, por lo tanto, sujetos a la enfermedad.

En otro caso, el padre era de tipo  $Rh_1 Rh_2$  ( $Rh_z Rh_o$ ) y la madre, negativa; el primer y el segundo hijo, de tipo  $Rh_1 rh$ , y el tercero de tipo  $Rh_2 rh$ ; al segundo y al tercero hubo que hacerles cambio de sangre; al cuarto, que era el embarazo actual, indicamos también el cambio de sangre inmediato, puesto que el padre era homocigote de genotipo  $R^1 R^2$ .

### CONCLUSION

Los matrimonios conflictivos al Rh se encuentran en una proporción de 6.5% en la República Dominicana y de estos solamente encontramos en el presente muestreo un 4% que presentaba la inmunización al Rh, lo que revela que debería aparecer un niño afectado de enfermedad hemolítica perinatal por cada 400 embarazos.

- 2o. En el presente muestreo no se manifiesta resistencia de tipo racial a la iso-inmunización feto materna al Rh. Aparentemente la disminución en su frecuencia es puramente por razones estadísticas.
- 3o. La frecuencia de los homocigotes es mayor que la de los heterocigotes, contrariamente a los resultados obtenidos en los países de raza blanca.

### APENDICE

Con fines puramente informativos, aunque fuera del tema titulado en este estudio, mostramos los resultados obtenidos para el sistema de grupos sanguíneos A, B y O en el mismo muestreo; el resultado fue el siguiente:

grupo O	2900	=	53.46 %		$r = 0.731$
" A	1650	=	30.54 %		$p = 0.190$
" B	681	=	12.55 %		$9 = 0.087$
" AB	193	=	3.55 %		
	5434		100.00		1.008

Las cifras encontradas en este muestreo de 5424 dominicanos no emparentados no tienen diferencia significativa con las presentadas

por mí sobre 9,084 dominicanos en un artículo publicado en *American Journal of Physical Anthropology*, vol. VI, 9NS, No. 2, June 1951, con el título de: *Studies of the ABO, MN and Rh-Hr Blood factors in the Dominican Republic, with special reference to the problem of admixture*".

Comparación de las dos estadísticas:

	1951 - 9084 personas	1964 - 5424	1951	1964
grupo O	52.75 o/o	53.46 o/o	r = 0.726	0.731
" A	30.50 o/o	30.44 o/o	p = 0.186	0.190
" B	13.34 o/o	12.55 o/o	9 = 0.087	0.087
" AB	<u>3.41 o/o</u>	<u>3.55 o/o</u>	0.999	1.008
	100.00	100.00		
			desviación: + 0.001	-0.008

O sea para 14,518 dominicanos aproximadamente;

O	=	53.0	B	=	13.0
A	=	30.5	AB	=	3.5

## REFERENCIAS

- ALVAREZ P., José de Js.: *Studies on the A-B-O, MN, and Rh-Hr Blood factors in the Dominican Republic, with special references to the problem of admixture*. *American Journal of Physical Anthropology*, vol. 9-N.S. No. 2, June 1951.
- ALVAREZ P., José de Js.: *La Enfermedad Hemolítica Perinatal por Isoinmunización feto-materna en la República Dominicana*. *Archivos Dominicanos de Pediatría* No. 3—Nov. 1965, Santo Domingo.
- ALVAREZ P., José de Js.: *Estudio de la Herencia de los Factores del Sistema de Grupos Rh-Hr a nivel molecular*. (En preparación).
- J. BERNARD y M. BESSIS: *Hematologie Clinique*. Masson y Cie Ed., 1958, París.
- F. JACOB, D. PERRIN, C. SANCHEZ y J. MONOD: *Genétique Bioclinique Groupe de gènes a expression coordonnée par un operateur*. Seance du 29 Fevrier 1960 au Service de Physiologie Microbienne et de Biochimie cellulaire, Institut Pasteur, París.

- FRANCOIS JACOB AND JACQUES MONOD: *Genetic Regulatory mechanisms in the Synthesis of Proteins*. J. Mol Bio. (1961) 3, 318-356.
- RACE AND SANGER: *Blood Groups in Man*. Davis Co., Cuarta Edición, 1962.
- W. C. PARKER AND A.G. BEARN: *Application of Genetic Regulatory mechanisms to Human genetics*. The Am. Jour. of med. Vol 34, May 1963, No. 5.
- S. ZAMENHOF: *Mutations*. The Am. Jour. of med., vol. 34, May 1963, No. 5
- V. M. INGRAM: *Biochemical genetics at the molecular Level*. The Am. Jour. of med., vol. 34, May 1963. No. 5.
- A. S. WIENER and I. B. WEXLER: *Inmunogenetics*. "Edizioni dell' Instituto "Gregorio Mendel", Roma.
- A. S. WIENER and I. B. WEXLER: *Herencia de los grupos Sanguíneos Humanos*, La Prensa Médica Mejicana, 1961.