

PREMATUROS AFECTADOS POR BRONCONEUMONIA Y SISTEMAS ABO Y Rh (D)

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS. PINAR DEL RIO

Lic. Victor Patricio Diaz Narváez, Dra. María Elena Portal Miranda,** Dr. Sergio Piloña Ruiz** y Dra. Lourdes Medina Hernández****

RESUMEN

Se realizó un estudio de la posible asociación entre los sistemas ABO y Rh con la condición doble de prematuridad y de estar afectados por bronconeumonía, en el hospital "Justo Legón Padilla" de Pinar del Río, desde 1983 hasta 1986. La muestra estuvo constituida por todos los neonatos con esta doble condición. Se estructuró un grupo control y se compararon con éstos mediante pruebas estadísticas adecuadas para las características de estos grupos. Se concluye que existe asociación con el sistema ABO, pero se reportan las restricciones que este trabajo posee.

INTRODUCCION

Se han estudiado con profundidad los factores de riesgo y las consecuencias que sufren los neonatos de bajo peso al nacer (BPN),¹⁻⁵ incluyendo específicamente los prematuros, desde luego. Sin embargo, éstos no explican el hecho de que existen mujeres aparentemente sin riesgos que tienen productos BPN,⁶ lo que induce a pensar que existen otros (y sus posibles cau-

* Licenciado en Ciencias Biológicas. Especialista en Genética. Asistente. Facultad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Km 89 Carretera Central. Pinar del Río.

** Especialista de I Grado en Neonatología. Hospital Ginecoobstétrico "Justo Legón Padilla". Pinar del Río.

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

7
sas concretas) que influyen en este fenómeno, como pueden ser los genéticos. Tal suposición implica un estudio particular y global al mismo tiempo, puesto que se conoce poco acerca de esta problemática, y los fenómenos genéticos posiblemente involucrados en este hecho, deben ser complejos y multifacéticos.

Díaz y Portal (datos propuestos para publicar) diseñaron un esquema muy general que sirve de punto de partida para estudios de esta índole, donde se caracterizan por una parte 3 niveles de análisis: El primero es el genotipo de la madre, del padre y del producto BPN; en segundo lugar, el comportamiento genético-poblacional y la herencia familiar y, por último, las interacciones genéticas y ambientales que inciden en este proceso en todos los niveles citados: lo que obliga, por otra parte, a proponerse estudios en 3 direcciones globales: la primera es el tipo de análisis genético y, el segundo, es tomar en consideración la clasificación de los niños BPN, pues es posible que la causa que origine los distintos tipos de neonatos BPN (incluyendo los normales) sea diferencial en forma total o parcial.

Por las razones antes expuestas es necesario iniciar estos estudios con un carácter exploratorio, sobre la base de un campo específico de la genética (genética formal). Así, nosotros hemos escogido los sistemas ABO y Rh (D), ya que se conoce que éstos han sido utilizados en el campo de la genética poblacional y hay serias sospechas de que podrían estar involucrados en la selección natural.⁸

Por último, detectar o no factores genéticos tiene enorme importancia para la medicina preventiva, pues será posible entonces tomar las medidas adecuadas para predecir un fenómeno de este tipo e incidir en la disminución del mismo, o atenuar el bajo peso de algún modo que hoy desconocemos, si es que este factor está involucrado.

MATERIAL Y METODO

Se confeccionaron 2 grupos: el control y otro constituido por todos los niños pretérminos atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Materno Provincial "Justo Legón Padilla" y del Hospital Intermunicipal de San Cristóbal, desde 1983 hasta 1986, los cuales estaban afectados por bronconeumonía (104 pacientes).

El método para escoger el grupo control se ha explicado en un trabajo anterior.⁹

El grupo de estudio fue dividido a su vez en otros 3. El primero es el llamado general, que reúne los neonatos de mujeres sin riesgo y con él; los 2 restantes son aquellos que provienen de madres con riesgo y otro de madres sin él. Se realizan estas subdivisiones con la finalidad de extraer del análisis toda aquella variación (en la distribución de las diferentes variables genéticas) atribuibles a la influencia de los riesgos como factor externo (no genético) que inciden en éste.

Se considera pretérmino o prematuro a todos aquellos neonatos cuyo peso es menor de 2 500 g con edad gestacional menor de 37 semanas (251 días), y

los de más de 28 semanas y 1 000 g de peso.^{10,11} Para la confirmación de esta condición fue utilizado el método de evaluación somatosensorial de Parkin.

Se considera alto riesgo de prematuridad a toda mujer multigesta con más de 3 partos, fumadoras, alcohólicas, y a las precoces (menos de 18 años) y a las añosas (más de 35 años).^{11,12} Se tomaron en cuenta estos riesgos por ser los más frecuentes en nuestra provincia.

Se ha visto que en los recién nacidos pretérmino hay una susceptibilidad a adquirir infecciones que aparecen antes de las 72 horas de vida y que se denominan infecciones posnatales, que son de extrema gravedad y, que en muchos casos son adquiridas intraútero por contaminación del líquido amniótico, donde los gérmenes penetran por vía ascendente, y con posterioridad, el órgano más vulnerable es el pulmón, al producirse broncoaspiraciones, que traen consigo la aparición de bronconeumonias congénitas.^{10,12} La base de estas infecciones radica en la inmadurez orgánica, por lo tanto este grupo está doblemente afectado: por la prematuridad y por las consecuencias concretas de esta situación, las que pueden o no producirse en el niño prematuro en general.

Las comparaciones entre el grupo control y el de los neonatos en estudio, se realizan mediante las siguientes pruebas estadísticas:

- Prueba de proposiciones para 2 muestras independientes ($n_1 > 200$). En el caso de que una de las muestras no cumpliera con esta condición ($n < 200$), se aplicó la prueba de conexión correspondiente. Así es posible detectar la dirección de la discrepancia entre cada una de las clasificaciones de uno y otro grupos.¹³
- Kolmogorov-Smirnov (una cola) (K-S) para 2 grandes e indiferentes, con la finalidad de establecer si las muestras pertenecen o no a una misma población.¹⁴
- Riesgo relativo según Colimon¹⁵ y su respectiva significación de acuerdo con el método reportado por Vogel y Motulsky.¹⁶

El nivel de significación utilizado es de $\alpha = 0.05$.

RESULTADOS

La distribución de los fenotipos de uno y otro sistemas, tanto en el grupo control como en los diferentes grupos de neonatos prematuros afectados por bronconeumonía, se presentan en la tabla 1, y la combinación de uno y otro sistemas en la tabla 2.

Los resultados de la estimación de las frecuencias génicas de ambos sistemas separados en el grupo control y en los diferentes grupos de neonatos afectados por bronconeumonía, con sus respectivas desviaciones estándar se presentan en la tabla 3. La prueba de Stevens no fue significativa ($p > 0.05$), lo que indica que en ninguno de los grupos la sumatoria de sus frecuencias es diferente de 1 y posibilitó el cálculo de las frecuencias genotípicas efectivo de uno y otro sistemas (tabla 4).

En la tabla 5 se presentan los resultados de la comparación entre la distribución fenotípica del grupo control con cada uno de los diferentes

grupos de los neonatos afectados por bronconeumonía. Con respecto al sistema ABO resulto significativo el fenotipo A y O para (Z) ($p < 0,05$) en relación con el grupo general. Sin embargo, la prueba K-S y el riesgo relativo (R) no fueron significativos ($p > 0,05$). En relación con el grupo de neonatos de madres con riesgo, los resultados en ninguno de los casos fueron signi-

TABLA 1. Distribución de los fenotipos de los sistemas ABO y Rh en los diferentes grupos de neonatos afectados por bronconeumonía

Sistemas	Fenotipos	Grupo control		Grupo general		Con riesgos		Sin riesgos	
		n	f	n	f	n	f	n	f
ABO	A	3705	(0,4092)	55	(0,5288)	32	(0,4923)	23	(0,5897)
	B	731	(0,0871)	8	(0,0769)	6	(0,0923)	2	(0,0513)
	AB	242	(0,0267)	3	(0,0288)	3	(0,0462)	0	(0,0000)
	O	4293	(0,4741)	38	(0,3654)	24	(0,3692)	14	(0,3589)
	Total	8971		104		65		39	
Rh	Rh ⁺	7928	(0,8755)	95	(0,9134)	59	(0,9077)	36	(0,9231)
	Rh ⁻	1127	(0,1245)	9	(0,0865)	6	(0,0923)	3	(0,0769)
	Total	9055		104		65		39	

Leyenda: n: tamaño muestral; f: frecuencia.

TABLA 2. Distribución de los fenotipos combinados de uno y otro sistemas en todos los grupos analizados afectados por bronconeumonía

Sistemas	Fenotipos	Grupo control		Grupo general		Con riesgos		Sin riesgos	
		n	f	n	f	n	f	n	f
A	A ⁺	3127	(0,3453)	51	(0,4904)	30	(0,4615)	21	(0,5385)
	A ⁻	439	(0,0485)	4	(0,0385)	2	(0,0308)	2	(0,0513)
B	B ⁺	689	(0,0761)	8	(0,0769)	6	(0,0923)	2	(0,0513)
	B ⁻	144	(0,0159)	0	(0,0000)	0	(0,0000)	0	(0,0000)
AB	AB ⁺	249	(0,0275)	2	(0,0192)	2	(0,0308)	0	(0,0000)
	AB ⁻	25	(0,0003)	1	(0,0096)	1	(0,0154)	0	(0,0000)
O	O ⁺	3833	(0,4233)	34	(0,3269)	21	(0,3231)	13	(0,3333)
	O ⁻	549	(0,0606)	4	(0,0385)	3	(0,0462)	1	(0,0256)
Total		9055		104		65		39	

Leyenda: n: tamaño muestral; f: frecuencia.

ficativos ($p > 0.05$). Por último, la comparación con el grupo de neonatos de madres sin riesgos, la prueba Z fue significativa ($p < 0.05$) para el fenotipo A: todos, aunque la K-S no fue significativa ($p > 0.05$), al calcular el riesgo relativo de A: todos, fue de 2.04 y significativa ($p < 0.05$). Sin embargo, la proporción de A: 0 no fue significativa ($p > 0.05$). De aquí se deduce que en los neonatos que provienen de madres sin riesgo, es más frecuente el fenotipo A.

TABLA 3. Resultados de la estimación de las frecuencias génicas de uno y otro sistemas del grupo control y neonatos afectados de bronconeumonía

Sistemas	Alelos	Grupo control		Grupo general		Con riesgos		Sin riesgos	
		f	S	f	S	f	S	f	S
ABO	p(A)	0.2473	3.19×10^{-3}	0.3359	0.032	0.3207	0.041	0.3622	0.054
	q(B)	0.0605	1.58×10^{-3}	0.0546	0.005	0.0718	0.001	0.0262	0.007
	r(O)	0.6922	3.32×10^{-3}	0.6094	0.033	0.6076	0.042	0.6114	0.055
		$\chi^2 = 1.62^{ns}$ (1)		$\chi^2 = 0.28^{ns}$ (1)		$\chi^2 = 8.9 \times 10^{-6}$ (1)		$\chi^2 = 1.20^{ns}$ (1)	
Rh	p(Rh ⁺)	0.6470	4.00×10^{-3}	0.7059	0.034	0.6962	0.044	0.7227	0.055
	q(Rh ⁻)	0.3529	4.91×10^{-3}	0.2941	0.046	0.3038	0.059	0.2773	0.076

Leyenda: f: frecuencia; ns: $p > 0.05$.

TABLA 4. Resultados de la estimación de las frecuencias génicas en uno y otro sistemas en todos los grupos estudiados en relación con los neonatos con bronconeumonía

Sistemas	Genotipos	Grupo control		Grupo general		Con riesgos		Sin riesgos	
		f	S	f	S	f	S	f	S
ABO	p^2 (AA)	0.0611	2.5×10^{-3}	0.1128	0.031	0.1028	0.037	0.1311	0.054
	q^2 (BB)	0.0037	2.01×10^{-3}	0.0029	0.005	0.0051	0.008	0.0007	0.004
	r^2 (OO)	0.4791	5.24×10^{-3}	0.3713	0.047	0.3691	0.059	0.3738	0.077
	2pq(AB)	0.0299	1.78×10^{-3}	0.0366	0.018	0.0460	0.025	0.0189	0.021
	2pr(AO)	0.3423	4.98×10^{-3}	0.4093	0.048	0.3897	0.060	0.4428	0.079
	2qr(BO)	0.0837	2.91×10^{-3}	0.0665	0.024	0.0872	0.034	0.0320	0.028
Rh	p^2 (+/+)	0.4186	5.18×10^{-3}	0.4982	0.049	0.4846	0.061	0.5222	0.079
	q^2 (-/-)	0.1245	3.46×10^{-3}	0.0864	0.027	0.0922	0.035	0.0768	0.042
	2pq(+/-)	0.4566	5.23×10^{-3}	0.4152	0.048	0.4230	0.061	0.4008	0.078

Leyenda: f: frecuencia.

TABLA 5. Resultados de la comparación entre la distribución fenotípica del grupo control con los diferentes grupos de neonatos afectados por bronconeumonía

Sistemas	Fenotipos	Grupo general			Con riesgos			Sin riesgos		
		Z	KS	R	Z	KS	R	Z	KS	R
ABO	A	-2.45*		(A:otros) 1.59 ^{ns}	-0.91* -0.34 ^{ns}		(A:otros) 1.37 ^{ns}	-2.28* 0.67 ^{ns}		(A:otros) 2.04*
	B	0.14 ^{ns}	5.88 ^{ns}			3.36 ^{ns}			5.06 ^{ns}	
	AB	0.03 ^{ns}		(A:O) 1.67 ^{ns}	-0.18 ^{ns} 1.68 ^{ns}		(A:O) 1.54 ^{ns}	1.02 ^{ns} 1.43 ^{ns}		(A:O) 1.90 ^{ns}
	O	2.20*								
Rh	Rh ⁺	-1.16 ^{ns}		1.39 ^{ns}	-0.78 ^{ns}		1.39 ^{ns}	-0.89 ^{ns}		1.70 ^{ns}
	Rh ⁻	-1.16 ^{ns}		Rh ⁺ :Rh ⁻ 0.66 ^{ns}	0.78 ^{ns}		Rh ⁺ :Rh ⁻ 0.71 ^{ns}	0.89 ^{ns}		Rh ⁺ :Rh ⁻ 0.58 ^{ns}

Leyenda: ns: p>0.05.

* p<0.05.

TABLA 6. Comparación de uno y otro sistemas combinados entre el grupo control y los demás grupos de neonatos afectados por bronconeumonía

Sistemas Fenotipos	Grupo general			Con riesgos			Sin riesgos		
	Z	KS	R	Z	KS	R	Z	KS	R
A ⁺	-3.09**			-1.96*			-2.53*		
A ⁻	0.49 ns			0.28 ns			-0.08 ns		
B ⁻	-0.03 ns		(A: todos)	-0.49 ns		(A: todos)	0.58 ns		(A: todos)
B ⁻	1.29 ns		1.82**	1.02 ns		1.62 ns	0.60 ns		2.21*
AB ⁺	0.51 ns	8.77*		-0.16 ns	3.48*		1.05 ns	5.96 ns	
AB ⁻	-1.77 ns			-2.27*			0.04 ns		
O ⁺	1.97*		(A: O)	1.62 ns		(A: O)	1.23 ns		(A: O)
O ⁻	0.94 ns		1.83*	0.48 ns		1.75*	0.91 ns		1.98 ns

Leyenda: ns: p>0.05.

* p<0.05.

** p<0.005.

En relación con el sistema Rh, ninguna de las comparaciones y las estimaciones de riesgo relativo fueron significativas ($p > 0.05$), lo que indica que la distribución de estos factores es la misma en todos los grupos de neonatos en relación con el grupo control.

La comparación de uno y otro sistemas combinados se presentan en la tabla 6. Con respecto al grupo general la prueba Z resultó altamente significativa ($p < 0.005$) en la combinación A^+ y significativa para O^+ ($p < 0.05$). La prueba K-S también fue significativa ($p < 0.05$) y los riesgos de A^+ : todos fue de 1.82, y altamente significativa ($p < 0.01$) y A^+ : O^+ fue de 1.83 ($p < 0.05$). En relación con el grupo de neonatos de madres con riesgo la prueba Z fue significativa para A^+ y AB^- ($p < 0.05$). La K-S no fue significativa ($p > 0.05$); sin embargo, el riesgo relativo de A^+ : O^+ fue de 1.75 ($p < 0.05$). Por último, la prueba Z en los niños de madres sin riesgo resultó sólo significativa para el A^+ ($p < 0.05$). La K-S no es significativa ($p > 0.05$). El riesgo relativo sólo fue significativo ($p < 0.05$) con estimación de 2.21 para la relación A^+ : todos. De estos valores se puede deducir que para los grupos de neonatos con madres sin riesgo, el A^+ es la combinación más afectada, y lo mismo sucede con los neonatos de madres con riesgo.

En la tabla 7 se presentan los resultados de las comparaciones de las frecuencias genotípicas entre el grupo control y los demás grupos de neonatos. Con respecto al sistema ABO, en el grupo general existieron diferencias significativas para el genotipo AA y OO ($p < 0.05$). Sin embargo, la prueba K-S no es significativa ($p > 0.05$). A pesar de esto, los riesgos relativos de la relación AA: todos fue significativa ($p < 0.05$) y la de AA: OO fue altamente significativa ($p < 0.01$). Al analizar las madres con riesgos, a pesar que la prueba Z y K-S no fueron significativas, el riesgo AA: todos tuvo un valor de 2.62, que es significativo ($p < 0.05$). En las mujeres sin riesgos, en ningún caso hubo significación ($p > 0.05$).

En relación con el sistema Rh no se detectan diferencias significativas en ninguno de los grupos y pruebas ($p > 0.05$). De aquí se desprende que en los neonatos de madres con riesgos el genotipo AA es mayor que en el grupo control, pero no sucede esto con los neonatos de madres sin riesgo.

DISCUSION

Los resultados expuestos permiten señalar, en primera instancia, que existen evidencias que permiten suponer 2 cosas esencialmente: que al parecer existe una base genética en la condición de prematuridad, y que el sistema ABO podría ser un marcador genético de esta base.

Estas suposiciones están basadas esencialmente en las inferencias propuestas por Mourant et al.⁸ y en los datos obtenidos por Diaz et al. (propuestos para publicar), los cuales coinciden con los hechos de que los fenotipos A y A^+ y el genotipo AA son más frecuentes y asociados con los neonatos que provienen de mujeres sin riesgo aparente.

Sin embargo, en este trabajo hay un resultado que no coincide con los de este último autor. Es el hecho de que el genotipo AA aparece más frecuente-

TABLA 7. Resultados de la comparación de las frecuencias genotípicas entre el grupo control y los demás grupos de neonatos afectados por bronconeumonía

Sistemas	Genotipos	Grupo general			Con riesgos			Sin riesgos		
		Z	KS	R	Z	KS	R	Z	KS	R
ABO	2_P (AA)	-2.17*		(AA: todos)	-1.39 ^{ns}		(AA: todos)	-1.81 ^{ns}		(AA: todos)
	2_q (BB)	0.13 ^{ns}		2.00*	-0.18 ^{ns}		2.62*	0.30 ^{ns}		2.26 ^{ns}
	2_r (OO)	2.18*			1.76 ^{ns}			1.31 ^{ns}		
			1.33 ^{ns}			1.15 ^{ns}			0.76 ^{ns}	
Rh	2_{pq} (AB)	-0.39 ^{ns}		(AA: OO)	-0.75 ^{ns}		(AA: OO)	0.40 ^{ns}		(AA: OO)
	2_{pr} (AO)	-1.43 ^{ns}		2.41**	-0.80 ^{ns}		2.28 ^{ns}	-1.31 ^{ns}		2.61 ^{ns}
	2_{qr} (BO)	0.63 ^{ns}			-0.10 ^{ns}			1.16 ^{ns}		
Rh	2_P (+/+)	-1.50 ^{ns}		(+ / + : todos)	-1.07 ^{ns}		(+ / + : todos)	-1.30 ^{ns}		(+ / + : todos)
	2_q (-/-)	1.08 ^{ns}		1.14 ^{ns}	0.78 ^{ns}		1.05 ^{ns}	0.90 ^{ns}		1.31 ^{ns}
	2_{pq} (+/-)	0.77 ^{ns}			0.54 ^{ns}			0.60 ^{ns}		

Leyenda: ns: $p > 0.05$.

* $p < 0.05$.

** $p < 0.01$.

mente en los neonatos de mujeres con riesgo que en los de las sin riesgo, aunque en éste último el riesgo relativo no es despreciable ($R = 2.26$). Este hecho, a nuestro juicio, no altera la imagen global expuesta antes, pues es posible que el efecto genético, además de actuar independientemente de los factores de riesgo conocidos, ¹⁻⁵ puede interactuar con éstos. Este fenómeno dependerá de cuáles factores concretos, desde el punto de vista genético, están actuando realmente y de cómo éstos lo hacen.

No obstante, hay varias restricciones que imposibilitan formular una hipótesis de trabajo definitiva, y precisar aún más el problema.

La primera se deriva de la propia naturaleza de esta investigación, que sólo permite buscar evidencias (que en lo posible sean sólidas), y estos resultados, aunque las muestran, deben ser sometidos a un contraste más duro, es decir, nos obliga a extender este estudio a todos los prematuros comprendidos en el periodo que se realiza este trabajo y, en general, a todos los BPN del mismo periodo, ¹⁷ por una parte; y por otra, incluir no sólo los riesgos maternos, sino el espectro mayor posible de ellos, si es que éstos poseen un peso determinante en los componentes de la variación de las estimaciones efectuadas.

La segunda se refiere a que sólo fue estudiado este sistema en los neonatos y no su distribución en los padres, y no existe evidencia para nosotros de que el fenotipo A o A⁺ y el genotipo AA tengan un grado de participación directa mediante un mecanismo específico en la producción de un fenómeno de este tipo; es decir, si admitimos que la selección natural está actuando, pero no sabemos cómo lo hace.

La tercera se desprende de la posible interacción de los genotipos de los padres, no sólo en general, sino de una forma particular, como la cual ésta asume en la herencia del sistema ABO, que incluye el sistema Rh, ^{18,19} y trata de eliminar en este punto, como en los anteriores, el efecto de confusión. ²⁰

Por lo tanto, este problema debe seguirse investigando con la finalidad de encontrar las evidencias necesarias para formular la hipótesis respectiva.

SUMMARY

A study is made of the potential association between the ABO and Rh systems in prematures with bronchopneumonia in "Justo Legón Padilla" hospital, Pinar del Río, from 1983-86. The sample consisted of all newborns with these two conditions. A control group was made and the two groups were compared by means of statistical tests suitable for the characteristics of these groups. It is concluded that there is an association between ABO system and these two conditions; however, the limitations of this study are reported.

RESUME

Les auteurs ont étudié la possible association entre les systèmes ABO et Rh, et la double condition de prématurité et d'être atteint de broncho-

-pneumonie, a l'hôpital "Justo Legón Padilla", de Pinar del Río, entre 1983 et 1986. L'échantillon comprenait tous les nouveau-nés ayant ces conditions. Ils ont fait un groupe de contrôle en vue de les comparer moyennant des tests statistiques adéquats pour les caractéristiques de ces groupes. Ils concluent qu'il existe une association avec le système ABO, mais rapportent les restrictions de ce travail.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. PORTUONDO DUSTET, N. ET AL.: Peso al nacer y factores maternos en 5 municipios de los territoriales en la provincia La Habana, en el año 1983. Rev Cubana Obstet Ginecol 12 (3): 317, 1986.
2. PEREZ SANTOS, R. D.: El recién nacido bajo peso. Rev Cubana Pediatr 59 (2): 967, 1987.
3. RODRIGUEZ DOMINGUEZ, P.; V. CABRERA CRUZ: El bajo peso preconcepcional. Influencia sobre el embarazo y peso al nacer. Rev Cubana Obstet Ginecol 11 (1): 63, 1985.
4. JOHNSON, M. A. ET AL.: Outcome of infants of very low birth weight: a geographical based study. CMAJ 136: 1157, 1987.
5. SANTANA, M. C. ET AL.: Grupo sanguíneo y Bajo Peso al Nacer. Rev Cubana Pediatr 58 (4): 449, 1986.
6. DIAZ NARVAEZ, V. P. ET AL.: Sistema ABO y Rh (D), prematuridad y selección natural. VIII Congreso Latinoamericano de Genética. Ciudad de La Habana, 1987.
7. MOURANT, A. E.; A. C. KOPEC; K. DOMANIEWSKAYA-SOBEZAK; The Distribution of the Human Blood Groups and other Polymorphisms. 2nd. ed. London, Oxford University Press, 1976. En: Vogel, F.; A. G. Motulsky: Human Genetic. Springer Verlag, Berlin, 1979.
8. DIAZ NARVAEZ, V. P. ET AL.: Sistemas sanguíneos y enfermedades infecciosas. I. Distribución de los sistemas ABO y Rh (D) en niños con enfermedades infecciosas. Rev Cubana Pediatr 60 (3): 354, 1988.
9. CRUZ HERNANDEZ, M.: Tratado de Pediatría. 5ta. ed. Barcelona Ed. Expans, 1983, Pp. 50-51.
10. MACHADO FERNANDEZ, O. ET AL.: Manual de procedimientos de diagnósticos y tratamientos en Pediatría. Ciudad de La Habana, Ed. Pueblo y Educación, 1986, Pp. 218-219, 257-258.
11. NELSON, W.: Tratado de Pediatría. 6ta. ed. Barcelona. Salvat, 1976, Pp. 348, 357, 363.
12. LERCH, G.: La experimentación en las Ciencias Biológicas y Agrícolas. La Habana. Ed. Científico Técnica, 1977, P. 183.
13. SIEGEL, S.: Diseño Experimental no Paramétrico. La Habana. Ed. Instituto Cubano del Libro, 1970, P. 155.
14. COLIMON, K.: Estudio de casos y controles. Actualidades en Bioestadística 4 (1): 53, 1982.
15. VOGEL, F.; A. G. MOTULSKY: Human Genetics. Berlin, Spinger Verlag, 1979, P. 166.
16. DEVITA, V.; S. HELLMAN; S. A. ROSEMBERG: Cáncer. T. 1. Ciudad de La Habana. Ed. Científico Técnica, 1985, Pp. 5-13.
17. VALENZUELA, C. Y.: Is there a lack of O (ABO blood system) newborns? Am J Hum Genet 37 (3): 611, 1985.
18. MARION LEWIS, B. A.: Recent advances in blood groups. Clin Lab Med 2: 137, 1982.
19. HERNANDEZ ACOSTA, K.: Riesgo relativo y variables confusoras en estudios caso-control. Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc 2 (2-3): 118, 1988.

Recibido: 27 de marzo de 1989. Aprobado: 19 de mayo de 1989.

Lic. Víctor Patricio Díaz Narváez. Apartado 309, Reparto Hermanos Cruz, Pinar del Río 20200, Cuba.