

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

TOMO XXXIX

30 DE NOVIEMBRE DE 1950

NUM. 4

REVISIONES DE CONJUNTO

EL FACTOR Rh: GENERALIDADES REPRESENTACION ESQUEMATICA DE SUS VARIETADES Y GENOTIPOS

G. DÍAZ DE YRAOLA.

Jefe de los Servicios de Hematología y Hemoterapia.

Instituto Provincial de Sanidad (Sevilla).

Correlación de varios descubrimientos.—El conocimiento del factor Rh nace de una coordinación feliz al barajar hechos conocidos en el problema antígeno-anticuerpo. No es ésta ocasión de reiterar la sucesión histórica de los descubrimientos, pero interesa, para la claridad de la exposición, circunstancia ésta no siempre bien atendida, ver cómo simultáneamente, por distintos caminos, diferentes autores pusieron de manifiesto propiedades antigénicas con posibles interreacciones, que aclaraban problemas clínicos relativos a reacciones postransfusionales, a la enfermedad hemolítica del recién nacido y a posibles causas de aborto repetido.

Los anticuerpos Rh en el conejo.—Inicialmente, KARL LANDSTEINER y ALEXANDER S. WIENER, en el año 1940, publicaron, en un trabajo⁹ de veinte renglones, los resultados obtenidos en sus experimentaciones sobre los tipos sanguíneos M y N.

Estos autores pusieron de manifiesto que la inyección de glóbulos rojos de "Macaco Rhesus" al conejo provoca la producción de anticuerpos específicos capaces de dividir la especie humana en dos sectores, positivos y negativos, según sean los glóbulos humanos aglutinados o no por dicho inmunosero de conejo.

Esta hetero-aglutinación, llamada así, en contraposición con la iso-aglutinación, por realizarse entre seres de distinta especie, ocurre en una determinada proporción para la raza blanca, y que se fijó en un 85 por 100 como Rh positivos y el 15 por 100 restante como Rh negativos.

Nace, pues, con esto el conocimiento de un factor ligado a los glóbulos rojos del mono "Macaco Rhesus", que se comporta como un antígeno en el co-

nejo; factor Rh que da lugar a anticuerpos específicos o aglutininas anti-Rh y que divide a la especie humana en Rh positivos y Rh negativos.

Descubrimiento del anticuerpo Rh en las embarazadas o púerperas.—Casi simultáneamente surgen una serie de estudios^{10, 20, 21} relativos al descubrimiento del anticuerpo Rh en las embarazadas o en púerperas, y se llega con esto a la conclusión de que en algunos casos de mujeres que habían sufrido reiterados abortos o bien que dieron a luz fetos macerados o niños eritroblastóticos el suero sanguíneo de estas madres se hace portador de una aglutinina "atípica", cuya función de eritro-aglutinación no corresponde a los sistemas grupales conocidos.

Es decir, el suero de estas personas puesto en contacto con diversos hematíes iso-grupo (de los sistemas entonces conocidos) producía una aglutinación positiva en una frecuente proporción.

Naturalmente este dato se relacionó, y comparada la conducta del "suero de embarazada" con los resultados recién obtenidos por medio del inmunosero de conejo, se vió que podían relacionarse como similares, aunque no idénticos, y que las células humanas, negativas para uno, lo eran también generalmente para el otro. Asimismo se llegó a la conclusión de que las mujeres portadoras de esta propiedad de su suero eran Rh — (negativas), y sus células sanguíneas no eran, pues, aglutinadas ni por el suero de conejo ni por los humanos.

Precisamente esta última conclusión, relativa a la negatividad Rh de las madres portadoras de aglutininas, hizo concebir, o mejor revivir, la hipótesis de la iso-inmunización, que ocurriría en los casos de embarazo heterogrupal Rh.

Según esta hipótesis, se supone que durante el embarazo puede haber sido engendrado un feto que, al heredar la propiedad Rh positiva del padre y por reiteradas filtraciones placentarias, origine en la madre, de signo contrario en su Rh, un anticuerpo (anti-Rh) causante de la hemólisis en el feto, que ante estas agresiones hemáticas origina una consecuente respuesta sanguínea, intensamente regenerativa o eritroblastótica.

Queda, pues, con esto identificado, o al menos en

estrecha relación, el antígeno ligado a los hematíes de macaco con los de las células humanas Rh positivas, y asimismo queda demostrado que en la especie humana hay una capacidad antigénica para estas células, puesto que sometida a la inmunización es capaz de responder con la producción de aglutininas anti-Rh.

Descubrimiento de la intervención de los anticuerpos Rh en las reacciones posttransfusionales.—Con anterioridad a las conclusiones que hemos referido ya los anticuerpos Rh habían sido objeto de estudio^{20, 21, 28, 31, 32} en los centros bien organizados de transfusión de sangre.

Con el perfeccionamiento en las técnicas de la transfusión se eliminaron muchas causas de reacción, "piadosamente" acogidas a los capítulos del: Donante universal peligroso, de la anafilaxia o del título de aglutininas; fantasmas ubicuos y sin realidad, que las más de las veces, y aún hoy, intentan tapar tan sólo defectos crasos de técnica o ligerezas, explicables posiblemente por una urgencia mal entendida. Pero eliminado esto, existen reacciones posttransfusionales de incompatibilidad, incluso si se emplea sangre del mismo grupo, y fué entonces, eliminadas todas las causas que podríamos llamar superfluas, cuando se pudo precisar que estas reacciones ocurrían siempre en personas con antecedentes de transfusiones previas o bien en mujeres con una historia de abortos repetidos o con recientes embarazos y madres de fetos macerados o niños víctimas de "eritroblastosis fetal". En consecuencia justa, la causa de esta particular sensibilidad se relacionó con la presencia en su suero del anticuerpo específico anti-Rh. Y asimismo pudo comprobarse que estas reacciones posttransfusionales ocurrían en individuos en los que anteriores transfusiones habían sido causantes de una inmunización, por un antígeno ausente en el receptor y origen de la respuesta antigénica, que da lugar a la presencia de la aglutinina anti-Rh en el suero del enfermo.

Con esto se llega, pues, a la conclusión de que eran similares o estaban íntimamente relacionadas las aglutininas elaboradas por:

- 1.º La inmunización del conejo mediante eritrocitos del mono "Macaco Rhesus".
- 2.º Las provocadas en las madres Rh negativas por iso-inmunización de un feto Rh positivo; y
- 3.º Las que se originan a partir de reiteradas transfusiones de sangre Rh positiva en sujetos Rh negativos.

Nomenclatura.—Antes de continuar, tropezamos ya en el estudio del factor Rh con una dificultad más general de lo deseable en muchos capítulos de la patología. La nomenclatura es insuficiente y casi inexplicable, los nombres quedan viejos antes de nacer. Como en la lista interminable de la morfología de las células sanguíneas en las diferentes escuelas, la terminología relativa al problema antígeno anticuerpo ha ido adaptándose a la evolución de las nuevas ideas. EHRLICH creó, a más de una utilísima teoría, unos nombres: aglutininas, precipitinas, lisinas, que en aquel momento eran representativos de hechos evidentemente demostrables, pero que hoy sólo representan para nosotros fases, estadios, casi indiferenciados en la escala sucesiva, de una única reacción. Tan indiferenciable a su vez como es en la morfología celular determinar la edad de las células por su apariencia morfológica, puesto que desde la célula inicial o embrionaria hasta la adulta o senecta recorre un gradiente morfológico

y sucesivo que representa una continuidad insensible y biológica, en la que nosotros, solamente por sistematización pedagógica, tenemos que distinguir escalones diferenciales. Por esto, aunque todavía en pie gran parte de los conceptos de EHRLICH, sus términos no son útiles.

Concretamente en lo que se refiere a la nomenclatura Rh se desenvuelve hoy, según nos dice gráficamente E. POTTER¹⁴: "Como las casas de nuestros colonizadores—una pequeña cabina, que era casi satisfactoria hasta que llegaba el primer bebé—, y entonces se construía—dice textualmente—una nueva habitación al tiempo de añadir un nuevo miembro en la familia. La estructura final era una empresa sin planear, poco conveniente y fea en la suma y variación de los distintos estilos de arquitectura." "La familia Rh—sigue diciendo—está todavía en la cabina original, a la que se han hecho muchas adiciones; tal acomodamiento es satisfactorio para aquellos que están acostumbrados, pero a los no iniciados les perturba demasiado que el cuarto que era primitivamente de Juan sea ahora el de María y Marta y que Juan se encuentre en el antiguo." Insisto en este párrafo porque refleja exactamente lo que ocurre, no es caprichosa la comparación; el término que en el año 42 representaba una cosa, dice hoy exactamente la contraria, el cuarto que era de María hoy es de Marta.

A pesar de la labor del Comité del Dr. L. H. SNYDER, nombrado a este efecto, y de las nomenclaturas propuestas por WIENER, RACE y FISHER, MURRAY, KHANOLCAR y SANGHVI^{13, 26, 37, 38, 8}, no se han conseguido unificar. A continuación nos referiremos a las dos primeras, que tienen como única ventaja las de ser las más universalmente aceptadas, especialmente la de WIENER, por los americanos y la de RACE y FISHER por los ingleses.

Variedades del antígeno Rh.—El factor Rh no constituye, como pareció al principio, un antígeno único presente en el 85 por 100 de los glóbulos rojos humanos, sino que son varios, que bien solos o barajados entre sí constituyen un mosaico antigénico Rh que da lugar a una numerosa variedad. Tres caracteres fueron pronto individualizados y podían presentarse bien aislados, juntos o ausentes y formar individualidades antigénicas distintas.

La variedad más común y que fué primeramente reconocida se encuentra en el 85 por 100 de la población blanca de los Estados Unidos y se denominó Rho. La próxima en razón de frecuencia se encuentra en el 70 por 100 y es llamada Rh'. La menos común es sólo contenida en un 30 por 100 y se llamó Rh".

Cuando un solo antígeno de estos tres se encuentre presente en la sangre de una persona, ésta se considera como Rho, Rh', Rh", según del que sea portador; pero estos antígenos, que podemos considerar como simples, en raras ocasiones se presentan solos, es decir, es poco frecuente encontrar personas que sean portadoras de un solo antígeno "simple", sino que se encuentran sumados en propiedades antigénicas Rh compuestas, sin que por esto pierda cada uno su individualidad biológica. Los antígenos compuestos que se presentan con más frecuencia son: el Rho con el Rh' o bien con el Rh". Al antígeno compuesto Rho-Rh' se llama, por abreviarlo, Rho' y también Rh1. El antígeno compuesto Rho-Rh" se escribió como Rho" o bien Rh2. La infrecuente unión del Rh' y el Rh" se designó como Rh"' o bien como Rhy. La suma de los tres antígenos Rh que hemos llamado simples se llamó usual-

mente como Rh1Rh2 o bien Rhz. La ausencia de los tres antígenos simples, como Rh negativos o rh. Como podemos ver en el cuadro incluido a continuación:

WIENER		RACE y FISHER
Rh'	—	Cde
Rho	—	cDe
Rh''	—	cdE
Rho Rh' = Rh1	—	CDe
Rho Rh'' = Rh2	—	cDE
Rh' Rh'' = Rhy	—	CdE
Rho Rh' Rh'' = Rhz	—	CDE
rh	—	cde

RACE y FISHER designaron cada uno de los antígenos que hemos llamado simples por las letras CDE (mayúsculas), y las posibles ausencias de estos antígenos fueron expresadas por la misma letra correspondiente, en minúscula. Intentaron, al hablar de los anticuerpos, utilizar letras griegas, pero el uso ha consagrado el prefijo "anti". En herencia, cada factor se duplica y se hace preciso utilizar, tanto en la nomenclatura de WIENER como en la de FISHER, algunas modificaciones, como podemos ver en el cuadro siguiente:

WIENER		RACE y FISHER
Rh' = R' — R'	—	Cde/Cde
Rho = Ro — Ro	—	cDe/cDe
Rh'' = R'' — R''	—	cdE/cdE
Rh1 = R1 — R1	—	CDe/CDe
Rh2 = R2 — R2	—	cDE/cDE
Rhy = Ry — Ry	—	CdE/CdE
Rhz = Rz — Rz	—	CDE/CDE
rh = r — r	—	cde/cde

Podemos concebir, quizá más claramente, las uniones de estos tres antígenos Rh imaginándonoslos representados a su vez por los colores puros o simples. Las uniones o mezclas de éstos nos dan lugar a los colores derivados o compuestos, representativos de las variedades Rh combinadas. Si determinamos un área de color amarillo para el Rho (cDe), de color rojo para el Rh' (Cde) y azul para el Rh'' (cdE), y estos tres colores simples los superponemos entre sí en una precisa y determinada extensión, en razón de la frecuencia encontrada hoy en la raza humana blanca, obtendremos (fig. 3) un gráfico en que domina el color anaranjado (amarillo-rojo), representativo de la combinación Rho-Rh' (CDe), y sucesivamente, en orden de frecuencia, el negro (rojo-amarillo-azul) por Rhz (CDE), el verde (amarillo-azul) por Rh2 (cDE), el blanco por el rh (cde), el rojo puro por el Rh' (Cde), el amarillo puro por el Rho (cDe) y el azul puro por el Rh'' (cdE). La suma de los antígenos Rh' y Rh'' (Cde y cdE), violeta (rojo y azul), no cabe en esta representación porcentual porque sólo se presenta en el uno por diez mil (fig. 1).

En este gráfico sólo se pretende aclarar la razón de frecuencia que dió lugar a tantas ideas confusas al titular a los antígenos como del 85 por 100, del 70 por 100 y del 30 por 100, sin hacer constar la frecuencia relativa de la suma de antígenos.

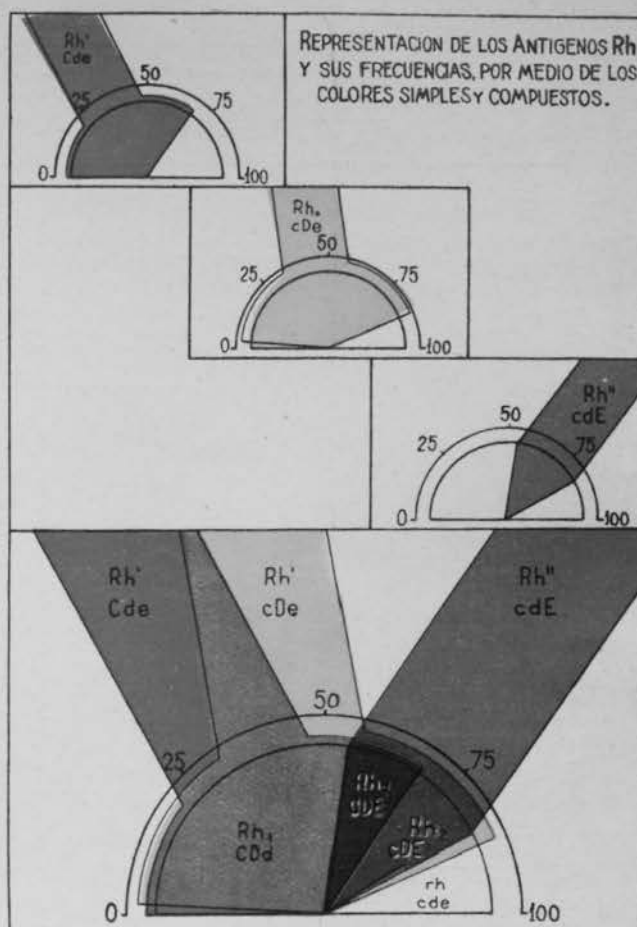


Fig. 1.

Naturalmente esta unión no prejuzga nada en cuanto a su futura conducta ni a la individualidad de su genética.

Antígenos "bases o soportes". En la constelación del mosaico antigénico Rh yo creo que es cómodo suponer que este factor se encuentra apoyado sobre una base, que tiene a su vez una débil pero evidente propiedad antigénica. La estructura proteica, donde reside esta propiedad, es sin duda polidimensional, y las cosas ocurren, hasta hoy, como si la proteína que se refiere al factor Rh estuviera orientada en forma de un trípode en que cada rama está constituida por el par que integra cada una de las tres propiedades Rh positivas y Rh negativas. Y así concebimos que en ausencia del antígeno Rh, es decir, en un sujeto rh negativo, quede una propiedad antigénica, que se denominó Hr por su inversa relación con el Rh.

La debilidad antigénica de la propiedad "base" Hr y su infrecuencia en la raza humana hizo que se retrasara su descubrimiento, aunque conocida una se previno¹⁷ certeramente la existencia de las variedades correspondientes a los tres antígenos simples Rh. Fundado en esto, se individualizaron los antígenos Hro, Hr' y Hr'', que en los individuos genéticamente homocigotes corresponde a la ausencia absoluta de los factores Rho, Rh' y Rh''.

En los gráficos (figs. 2, 3, 4), tomados de WIENER²⁰, se representan de una forma expresiva y clara algunos tipos Rh y Hr. En ellos, sin embargo, no queda expresada claramente la constitución genotípica, que quizá pueda verse mejor en nuestro esquema de la figura 5.

Anticuerpos Rh.—Estas propiedades antigénicas estudiadas hasta ahora y ligadas a distintos glóbulos humanos están necesariamente en relación con aglutininas obtenidas en diferentes sueros humanos,

el antígeno "base" Hr, sino que basta con que el individuo portador sea genéticamente híbrido o heterozigótico. Porque existen glóbulos humanos que al ser puestos en contacto con suero anti-Rho (anti-D)

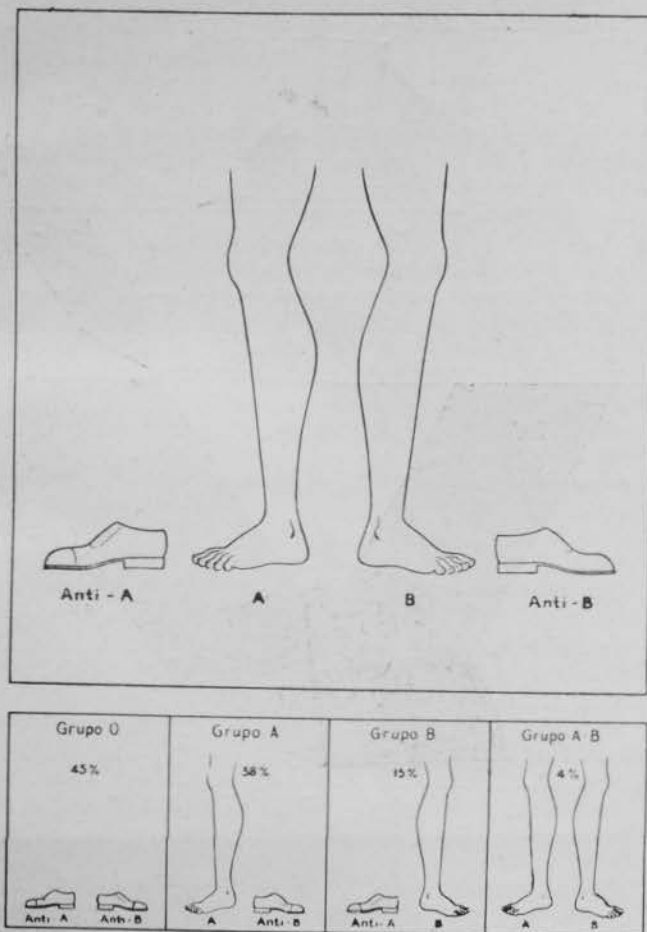


Fig. 2.

y, por tanto, a las tres propiedades antigénicas Rh corresponden tres sueros portadores de anticuerpos con propiedades anti-Rh, y de la misma forma puede obtenerse, aunque escasamente, tres sueros anti-Hr

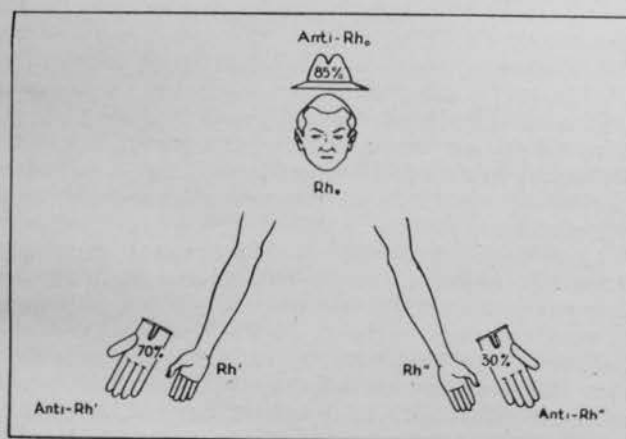


Fig. 3.

que individualicen respectivamente cada una de estas tres propiedades "bases".

La existencia de estos seis sueros, tres anti-Rh y tres anti-Hr, puso de manifiesto que no es precisa la ausencia total del antígeno Rh para que aparezca

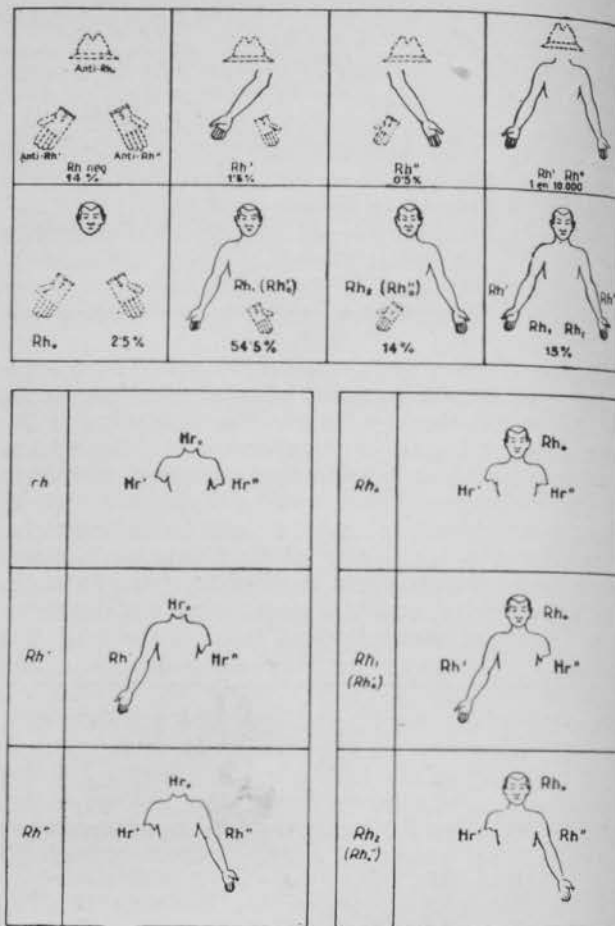


Fig. 4.

el antígeno "base" Hr, sino que basta con que el individuo portador sea genéticamente híbrido o heterozigótico. Porque existen glóbulos humanos que al ser puestos en contacto con suero anti-Rho (anti-D)

Es decir, si los glóbulos de un individuo dan reacción positiva frente a los tres sueros anti-C, anti-D y anti-E, podremos decir que es CDE, pero su constitución genotípica podrá ser: CDE/CDE o CDE/cde, etc., y esto podemos ponerlo en evidencia utilizando los sueros anti-c, anti-d y anti-e. Interesa reiterar que las mayúsculas sobre las minúsculas no tienen dominancia y es fácil y muy frecuente la presentación simultánea de ambos factores.

En otra ocasión veremos más detenidamente las peculiaridades de los anticuerpos Rh, pero ya tenemos que distinguir dos conductas diferentes de un suero aglutinante ante sus glóbulos correspondientes.

Es precisamente esta diferente conducta la que nos llevó a la perplejidad y a la desconfianza, en el año 1945, cuando examinamos el suero de una mujer, madre de 17 hijos muertos de I. Hemolítica, y vimos que carecía de propiedades anti-Rh, según las técnicas de determinación usuales entonces y reiteradamente utilizadas por nosotros en otros trabajos¹.

Simultáneamente, DIAMOND⁵, RACE¹⁵, WIENER³⁰,

en junio de 1944 y enero de 1945, sorprenden y puntualizan este hecho paradójico, que revive un concepto conocido en la biología de la inmunidad o en las complejas funciones del problema antígeno-anticuerpo, y se habla de aglutininas hiper-inmunes, de anticuerpos bloqueantes, inhibidores o incompletos, llamándoles también parciales o lentos a las sustancias encargadas de provocar este fenómeno, y que, aunque separada por diferencias esenciales, recuerda a lo que en la antigua terminología inmunológica se llamó alexina o complemento.

Como se adivina, aparece este fenómeno en las personas sometidas a una fuerte inmunización, y consiste en que en su suero, a más de la propiedad anti correspondiente, se desarrolla una sustancia capaz de inhibir la aglutinación "in vitro".

Es decir, un suero anti puede mostrar la aglutinación con sólo ponerle en contacto los glóbulos correspondientes suspendidos en solución salina. Pero cuando el suero, además de la propiedad anti, posee anticuerpos bloqueantes exige, para la positividad de la reacción, la presencia de una albúmina existente en los sueros humanos o bovinos, sin la cual la reacción es negativa. Parece como si esta sustancia de la albúmina anti-bloqueante estableciera contacto intermediario entre el antígeno y el anticuerpo para cerrar la celosía que constituye la aglutinación "in vitro", según el esquema de WIENER^{30, 33, 34, 35, 36, 39}.

Genética del factor Rh-Hr.—Es conocido cómo en los cromosomas, ocupando un lugar o "locus", se hallan presentes los "genes", que transmiten los elementos hereditarios procedentes de los progenitores.

La fusión cromatínica del espermatozoo y del óvulo determina en el hombre 48 cromosomas, donde van miles de genes, con pares alelomorfos, que pueden entre sí enmascararse. Si esto ocurre, se llama dominante al que enmascara y recesivo al que queda disimulado; pero si los dos son de la misma potencia, se llaman de igual dominancia o sin dominancia ni recesividad. Esto último ocurre con los grupos M y N, en los que se demuestran las combinaciones M, N y MN, que representan la constitución genotípica MM, NN y MN. Las dos primeras, consideradas como homocigóticas o puras, y como heterocigótica o híbrida el MN. En la genética de otros grupos sanguíneos no puede construirse el patrón genotípico de una forma tan clara como para los grupos M, N, y sólo puede determinarse lo que se ha llamado fenotipo.

Así, para el sistema ABO parece que existen individuos que son AA, AO, AB, BB, BO, OO, y no podemos distinguir la diferencia entre el AA y el AO o entre el BB y el BO, puesto que el O no es generalmente antigénico y se comporta como recesivo.

WIENER supuso para el Rh la existencia, primero, de tres²² caracteres alelomorfos, que más tarde amplió a cuatro²³, seis²⁴ y ocho³⁷, y que ha sido sin duda causa de error en la interpretación de su hipótesis genética. Estos ocho caracteres alelomorfos o hereditarios representan las ocho combinaciones en que pueden sumarse lo que venimos llamando antígenos simples Rh. Como cada individuo hereda un par, es decir un factor de estos ocho, procedente del padre y otro procedente de la madre, pueden combinarse 36 genotipos diferentes, resultado de las combinaciones entre cada uno de los ocho tipos con cada uno de los otros ocho.

Este mismo autor, fundándose en la frecuencia genética con que los "antígenos sumados" se here-

daban como tales unidos en sus componentes, es decir, cómo generalmente a padre Rh1 (CDe) corresponden hijos Rh1 y no hijos Rh' (Cde) e hijos Rho (cDe), supuso que el Rh1 (CDe) y los demás antígenos compuestos eran un bloque antigénico indisoluble, pero más tarde se demostró que no ocurría

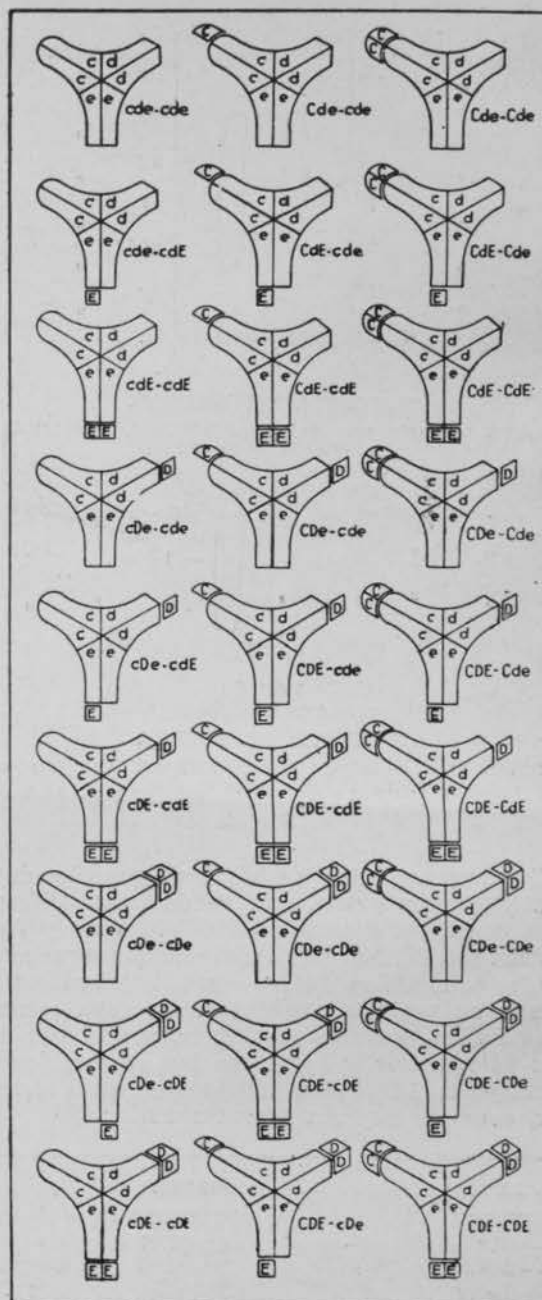
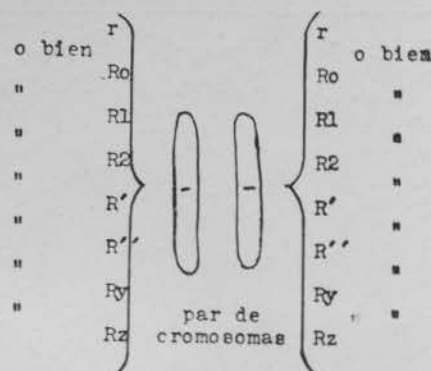


Fig. 5.—Representación de los 27 genotipos Rh-Hr.

así¹⁶, pues, aunque infrecuentemente, estos elementos antigénicos pueden transmitirse separadamente a los hijos (fig. 6).

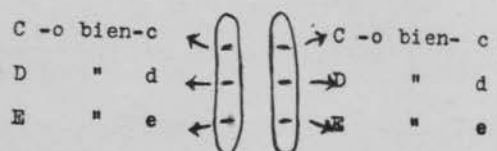
RACE y FISHER¹² entienden que en cada cromosoma van tres "genes", portadores de tres caracteres alélicos o alelomorfos. En el lugar donde van éstos pueden alternarse el C o el c, el D o el d y el E o el e; es decir, la fórmula genotípica Rh está constituida por seis letras, en que las dobles mayúsculas representan caracteres homocigóticos, las dobles minúsculas caracteres también homocigóticos, pero de los antígenos que nosotros hemos llamado "bases", y la simultaneidad de la mayúscula y su co-

respondiente minúscula nos marca la existencia de estos caracteres como heterozigóticos o híbridos. Según esta hipótesis, son posibles para cada factor tres combinaciones: puros mayúsculas, CC; puro minúsculas, cc, e híbrido, Cc. El número total de combinaciones genotípicas diferenciadas son 27.



TEORIA DE WIENER

Resultan un solo par de genes alélicos, que pueden ser similares o distintos.



par de cromosomas

TEORIA DE FISHER

Resultan tres pares de genes alélicos, que pueden ser, entre sí, similares o distintos.

Fig. 6.

Como se ve, entre las hipótesis genética de WIENER y FISHER existe una fundamental diferencia, pues concluye WIENER con 36 genotipos y RACE y FISHER con 27. Nace esta diferencia porque al aceptar los ocho alelos y éstos como indistinguibles, éstos entran en posibles combinaciones, cuya estructura genética no podemos distinguir, con el uso de los seis sueros. Por lo tanto, de las 36 combinaciones genotípicas, 16 quedan incluidas en estos siete grupos, como se expresa a continuación:

WIENER		FISHER	
1.—rRz	—	cde/CDE	Grupo n.º 1 Cc Dd Ee
2.—R'R2	—	Cde/cDE	
3.—RoRy	—	CdE/cDe	
4.—R''R1	—	cdE/CDe	
5.—rR1	—	cde/CDe	Grupo n.º 2 Cc Dd ee
6.—R'Ro	—	Cde/cDe	
7.—rRy	—	cde/CdE	Grupo n.º 3 Cc dd Ee
8.—R'R''	—	Cde/cdE	
9.—rR2	—	cde/cDE	Grupo n.º 4 cc Dd Ee
10.—RoR''	—	cDe/cdE	
11.—RoRz	—	cDe/CDE	Grupo n.º 5 Cc DD Ee
12.—R1R2	—	CDe/cDE	
13.—R'Rz	—	Cde/CDE	Grupo n.º 6 CC Dd Ee
14.—RyR1	—	CdE/CDE	
15.—R''Rz	—	cdE/CDE	Grupo n.º 7 Cc De EE
16.—RyR2	—	CdE/cDE	

Mapas cromosómicos.—Reiteradas investigaciones en genealogías familiares han demostrado la herencia separada de las tres propiedades simples Rh, y con esto cobró un fuerte apoyo la hipótesis genética de FISHER; pero, sin embargo, queda aún pendiente de aclarar la razón de frecuencia que inspiró a WIENER su hipótesis, basada en que realmente en la práctica estos caracteres parecen unidos y en herencia se transmiten así casi siempre estos antígenos.

Desde los trabajos de MORGAN se había observado cómo muchos caracteres hereditarios, a pesar de conservar su independencia a través de cientos de generaciones, de la mosca *Drosophila* coincidían juntos con una extraordinaria frecuencia. Mediante una reiterada determinación de esta frecuencia pudo llegarse a la laboriosa precisión de situar la distancia o proximidad de los locus o lugares donde van situados los factores genéticos; así, al barajarse y entrecruzarse las varillas cromosómicas por régimen de probabilidad, dan lugar un mayor número de veces a una combinación dada. La medida de estas distancias constituyen los llamados "mapas cromosómicos" (fig. 7).

Con la aplicación de esta regla de genética, FISHER¹² sugirió que la frecuencia con que se heredan antígenos compuestos es sólo por una razón de contigüidad o proximidad, y pone en duda que existan entre ellos una verdadera ligazón. FISHER llega también a precisar que estos caracteres están situados en el cromosoma en un orden deter-

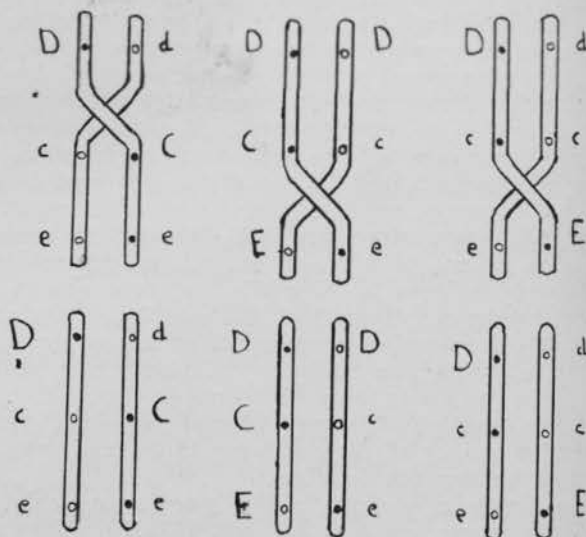


Fig. 7.

minado, DCE, y al cruzarse lo hacen según un "crossing-over" (cruzamiento-arriba) que permite, a partir de todos los genotipos, la producción de genotipos hijos con una razón de frecuencia similar a la que se presenta en el hombre.

No cabe duda de que los mecanismos biológicos de la genética, aunque obligatorios y fatales, dentro de una posible variabilidad, permiten al hijo una individualidad distinta de la madre, e incluso—como el factor Rh demuestra—perniciosamente incompatible; pero esta incompatibilidad es, sin duda, el fallo de un mecanismo defensivo en la organización biológica, que permite esta posible variedad libre de la personalidad del hijo, que de no existir acabaría mediante la eliminación selectiva de los seres

distintos y homogeneizando el resto. Concepto que repugna a la inmensa variabilidad biológica de la Naturaleza.

RESUMEN.

Se exponen sucintamente las variedades de los factores Rh-Hr, sus características de nomenclatura y hereditarias. Gráficamente se representan por los colores simples y compuestos la frecuencia de los antígenos Rh y sus variedades.

El autor concibe al genotipo Rh-Hr como un triplete con propiedades antigénicas "bases" y "periféricas".

BIBLIOGRAFIA

1. AGOSTI y DÍAZ DE YRAOLA.—Rev. Clín. Esp., 14, 304, 1944.
2. BOTELLA y LLUSIÀ.—Rev. Clín. Esp., 19, 6, 1945.
3. CORRAL GARCÍA y CORRAL SALETA.—Medicamenta, 176, 20 enero 1940.
4. DIAMOND, L. K. and ABELSON, N. M.—J. Clin. Invest., 24, 122, 1945.
5. ELŐSBÉNYI y E. YRAOLA.—Anal. Inst. Llorente, 8, 1950.
6. GARCÍA JALA.—Med. Españ., 68-69, 1944.
7. KHANOLCAR, V. R. and SANGHVI.—Amer. Eugenics, 13, 7, 1946.
8. LANDSTEINER y A. S. WIENER.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 43, 223, 1940.
9. LANDSTEINER and A. S. WIENER.—J. Exp. Med., 74, 309, 1941.
10. MATA DE LA CAMPA.—Rev. Clín. Esp., 31, 318, 1949.
11. MOLLISON, P. L., A. E. MOURANT and R. R. RACE.—Medical Research Council, Memorandum n.º 19, London, 1948.
12. MURRAY, J.—Nature, 154, 70, 1944.
13. POTTER, E. L.—Rh, 1947, by The Year Book Publishers, inc. Chicago.
14. RACE, R. R.—Nature, 153, 771, 1944.
15. RACE, R. R., MOURANT, A. E. and CALLENDER, S.—Nature, 167, 410, 1946.
16. RACE, R. R. and TAYLOR, G. L.—Nature, 163, 771, 1944.
17. RACE, R. R., TAYLOR, K. E. BOORMAN and B. E. DODD.—Nature, 163, 1943.
18. RACA VÍÑALS.—Med. Clín., mayo, 314, 1949.
19. WIENER, A. S. and H. RAYMOND PETERS.—Ann. Int. Med., 13, 12, June 1940.
20. WIENER, A. S.—Am. J. Clin. Pathol., 12, 4, April 1942.
21. WIENER and LANDSTEINER.—Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 53, 167, 1943.
22. WIENER, E. B. SONN and R. B. BELKIN.—Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 54, 238, 1943.
23. WIENER, A. S.—Soc. Exp. Biol. and Med., 54, 316, 1943.
24. WIENER, A. S.—Science, 2, 609, 595, 1944.
25. WIENER, A. S.—Science, 2, 654, 479, 1945.
26. WIENER, A. S., E. B. SONN-GORDON and L. HANDMAN.—J. Immunol., 57, 3, Nov. 1947.
27. WIENER, A. S.—J. Lab. Clin. Med., 33, 985, 1948.
28. WIENER.—Am. J. Clin. Pathol., 16, 233, 1946.
29. WIENER, A. S.—J. Lab. Clin. Med., 30, 662, 1945.
30. WIENER, A. S., EVE B. SONN and JANE G. HURST.—Wiener Laboratories, New York. Papel 1, Juli 15, 1946: Studies on Individual Differences in human blood and their practical applications.
31. WIENER, A. S. and MALCOM A. HYMAN.—J. Pediat., 29, 498, 1946.
32. WIENER, A. S., JANE G. HURST and EVE B. SONN-GORDON.—J. Exp. Med., 86, 267, 1947.
33. WIENER, A. S. and JANE G. HURST.—Exp. Med. Sug., 5, 2, 3 May-Aug. 1947.
34. WIENER, A. S. and EVE B. GORDON.—J. Lab. Clin. Med., 33, 181, 1948.
35. WIENER, A. S. and LILLIAN HADMAN.—Exp. Med. Sug., 4, Nov. 1948.
36. WIENER, A. S.—Brit. Med. J., 1, 498, 1946.
37. WIENER, A. S.—Lancet, 28, 343, 1948.
38. WIENER, A. S.—J. Lab. Clin. Med., 30, 957, 1945.
39. DE GOWIN, E., L. R. HARDIN and J. B. ALSEVER.—Blood Transfusion. Philadelphia and London, 1949.

ORIGINALES

EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES DE DISREACCION CON LAS MOSTAZAS NITROGENADAS

II. Tratamiento del estado asmático.

C. JIMÉNEZ DÍAZ, J. PERIANES, A. MERCHANT, C. LAHOZ, V. BARRANTES y F. LAHOZ.

Clinicas de la Facultad de Medicina y del Hospital Provincial de Madrid.

En una nota previa¹, uno de nosotros (J. D.) expuso las bases y primeros resultados del tratamiento de estas enfermedades por las mostazas —N, y en una nota breve ulterior² ya decíamos nuestros primeros resultados en el tratamiento del estado asmático. Es conocido el influjo beneficioso que puede ejercerse sobre el estado asmático con la provocación de fiebre, y asimismo con la anestesia, y otros estímulos que también pueden ser los determinantes de la reacción frente al "stress" en el círculo de ideas de SELYE³; HENCH y cols. hicieron notar también el efecto beneficioso de la anestesia sobre los reumatismos, que fué una de las razones que les impusieron al tratamiento de estas enfermedades con el compuesto E.

En un trabajo anterior⁴ analizábamos los factores de cronicidad del asma señalando el efecto beneficioso, haciendo a veces desaparecer el más grave estado asmático, de apariencia totalmente irreversible, de una ictericia, hipotiroidismo o nefrosis, y en alguna ocasión, menos frecuentemente, de un embarazo. Estos factores son los mismos que también producen una reversión parcial del cuadro en las artritis reumatoideas, que se benefician del tratamiento con cortisona o ACTH. Es natural, por consiguiente, que se hayan empleado estas hormonas en el tratamiento del estado asmático. THORN⁵ y colaboradores mencionan dos casos de éxito; ELKINTON⁶ y cols. mencionan otros, así como ROSE⁷, BORDLEY, CAREY, HARVEY, HOWARD, KATZUS, NEWMAN y WINKERWERDEN⁸, SPIES y STONE⁹, HARVEY, TURIAF y DELBARRE¹⁰ y DE GENNES¹¹. En estos casos, la inyección de ACTH cada cuatro-seis horas mejoró rápidamente a los enfermos e hizo desaparecer el estado, que luego suele retornar más atenuado.

Con los mismos fundamentos que nos llevaron a utilizar la tris-beta cloroetil-amina (H₃N) en el tratamiento de la artritis reumatoide, hemos querido investigar su efecto en el estado asmático grave. A continuación referimos la marcha de los ocho enfermos tratados.