

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
"DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ"  
SANTA CLARA, VILLA CLARA

## COMUNICACIÓN

### VARIANTES DE HEMOGLOBINA EN VILLACLARA

Por:

MSc. Melba Villar Valdés<sup>1</sup> y Lic. Jorge Cabrera Llano<sup>2</sup>

1. Especialista de II Grado en Bioquímica clínica. Máster en Bioquímica General. Departamento de Morfofisiología. Asistente. UCM-VC. e-mail: [melbavv@ucm.vcl.sld.cu](mailto:melbavv@ucm.vcl.sld.cu)
2. Licenciado en Bioquímica. Departamento de Morfofisiología. Profesor Auxiliar. UCM-VC. e-mail: [jorgecl@ucm.vcl.sld.cu](mailto:jorgecl@ucm.vcl.sld.cu)

**Descriptor DeCS:**

HEMOGLOBINAS/clasificación

**Subject headings:**

HEMOGLOBINS/classification

La hemoglobina (Hb) constituye un elemento histórico importante en la química, la biología y la medicina. Aunque los primeros estudios científicos se realizaron en el siglo XIX, aún hoy aparecen sorprendentes descubrimientos relacionados con esta molécula, tales como las nuevas globinas: neuroglobina y citoglobina y las interacciones que establecen con el óxido nítrico<sup>1</sup>.

El conocimiento de la estructura y las propiedades fisiológicas de la hemoglobina, por un lado, y los efectos clínicos de las variantes estructurales por otro, proporcionan una oportunidad excepcional para realizar un análisis muy detallado de la relación estructura-función de una proteína<sup>2</sup>.

Hasta el presente se han descrito alrededor de 700 variantes de hemoglobina. Las que afectan la cadena  $\beta$  son más frecuentes y tienen mayor expresión clínica. Las de cadena  $\alpha$  son menos frecuentes y más difíciles de detectar, y las de las cadenas  $\gamma$  y  $\delta$  apenas producen expresión clínica. El estudio de las hemoglobinopatías aún constituye un gran reto para la medicina moderna, y deben ponerse al servicio de sus pacientes los resultados de la investigación científica básica.

Los cambios en la secuencia de bases en las regiones codificadoras de los genes globínicos pueden producir una versión estructuralmente diferente de la correspondiente cadena polipeptídica. Se han identificado como alteraciones del ADN que producen variantes de hemoglobina las mutaciones puntuales, las inserciones, las deleciones y el entrecruzamiento desigual<sup>3</sup>.

Las variantes de Hb se pueden distinguir, según su expresión clínica, en tres clases:

- Las que no están asociadas a ninguna enfermedad. Estas se detectan eventualmente en las pesquisas realizadas a grandes grupos poblacionales o en estudios familiares.
- Las que producen enfermedades en los heterocigotos. Estas variantes presentan una función anormal o propiedades físico-químicas alteradas. Los individuos que las poseen requieren siempre atención médica.
- Las que producen enfermedades solo en los homocigotos. Existen pocas variantes de este tipo; sin embargo, son las más ampliamente distribuidas en la población. Los individuos heterocigotos suelen ser asintomáticos pero, en determinadas circunstancias, pueden manifestar signos patológicos<sup>4</sup>.

La mayoría de las variantes son raras y algunas han sido descritas en una sola familia o individuo. Unas pocas variantes tienen una elevada prevalencia en determinadas zonas geográficas, como la S, la C, la D Punjab y la E. En América, la presencia de hemoglobinas anormales es consecuencia de la etnicidad o mezcla racial. La más frecuente es la S, luego la C y en tercer lugar se encuentra la G Philadelphia<sup>5,6</sup>.

En Cuba, la prevalencia de hemoglobinas anormales también es reflejo de la mezcla racial. Nuestra población se originó básicamente de los blancos provenientes de España y de negros que fueron importados como esclavos desde el África occidental. Las hemoglobinopatías estructurales son poco frecuentes en España, donde no se han informado variantes de hemoglobina que muestren frecuencias polimórficas<sup>7</sup>. En África, por el contrario, son frecuentes tanto la Hb S como la C y, como en Cuba, estas hemoglobinas anormales son también las más frecuentes.

Para conocer la frecuencia de los portadores de la Hb S y de la Hb C, se realizaron pesquisajes en diversos grupos poblacionales de diferentes regiones del país. Se informó que entre el 3 y el 7 % de nuestra población son portadores de la primera y que entre el 0,5 y el 0,8 % lo son de la segunda. La incidencia no es homogénea en el país; la frecuencia de portadores de Hb S en las provincias orientales osciló entre el 5,59 % y el 10,60 %, mientras que en las provincias occidentales se situó entre el 2,12 % y el 3,04 %. Como resultado de estas investigaciones, se caracterizaron también más de 50 variantes raras de hemoglobina en la población cubana, de las cuales tres resultaron ser nuevas: Hb J Habana  $\alpha 71$  (E20) ala-glu, Hb J Guantánamo  $\beta 128$  (H6) ala-sp y Hb J Camagüey  $\alpha 141$  (HC3) arg-gly.

Los pesquisajes para la detección de variantes de hemoglobina en las poblaciones emplean habitualmente la electroforesis en acetato de celulosa o en gel de poliacrilamida, que permiten detectar las variantes de mayor importancia clínica a un costo relativamente bajo.

En Villa Clara, como parte del programa nacional de prevención de la anemia drepanocítica, se realiza la pesquisa a todas las embarazadas y, adicionalmente, a otros pacientes por solicitud del servicio de Hematología. Esto ha permitido conocer la prevalencia de las hemoglobinas anormales y calcular las frecuencias génicas para los genes  $\beta^S$  y  $\beta^C$ <sup>8</sup>.

En una muestra de 18 972 embarazadas, de la provincia de Villa Clara, mediante la electroforesis en acetato de celulosa a pH 8,4, se encontraron 315 (1,66 %) con el fenotipo AS y 43 con el fenotipo AC (0,23 %). Se obtuvieron, además, 13 variantes raras de Hb, que representaron 0,68 por cada 1 000 casos estudiados. De ellas, cuatro resultaron tener una movilidad electroforética mayor que la Hb A (variantes rápidas) y nueve se desplazaron más lentamente, siete de ellas mostraron una movilidad semejante a la Hb S (variantes lentas) y dos poseían una velocidad de migración semejante a la de la Hb C (variantes muy lentas)<sup>9</sup>.

El médico necesita distinguir variantes con similar movilidad electroforética y diferente implicación clínica para ofrecer el tratamiento y el consejo genético correspondiente<sup>10</sup>. Para la caracterización de las variantes raras, deben emplearse otras técnicas de aislamiento y purificación. En la actualidad, la más extendida por su relativa facilidad de ejecución y su excelente capacidad de separación es la cromatografía líquida de alta presión (HPLC, por su sigla en inglés), pero esta tecnología es costosa y resulta inaccesible para muchos investigadores<sup>3</sup>.

Sin embargo, pueden también emplearse ensayos, como la prueba de solubilidad de hemólisis y la electroforesis en agar. Estos métodos son más sencillos y menos costosos, y su combinación permite un acercamiento al diagnóstico molecular. Precisamente, con el empleo de estos métodos y de otros, como la electroforesis de cadenas de globina, la digestión enzimática y la cromatografía bidimensional, se logró caracterizar, parcialmente, una de las variantes encontradas y concluir que la sustitución aminoacídica se encontraba en el ácido glutámico de la posición 121, de lo que se infirió que se trataba de la Hb D Camperdonw  $\beta 121$  glu-val, u otra variante no descrita que mantuviera el cambio de dicho aminoácido ácido por uno neutro, sin producir manifestaciones clínicas ni hematológicas<sup>9</sup>.

### **Referencias bibliográficas**

1. Peñuela OA. Hemoglobina: una molécula modelo para el investigador. *Colomb Méd.* 2005;36:215-25.
2. Stryer. *Biochemistry*. 5th ed. University Madison: Freeman; 2004.

3. Clark BE, Thein SL. Molecular diagnosis of haemoglobin disorders. *Clin Lab Haematol.* 2004;26(3):159-76.
4. Kasper DL. Harrison. Principios de Medicina Interna. 16ta. ed. México: McGraw Hill Interamericana ; 2006.
5. Sáenz-Renaud GF. Hemoglobinas anormales. *Acta Méd Costarric.* 2005;47(4).
6. Arends A, Chacín M, Bravo-Urquiola M, Montilla S, Guevara I, Velázquez de L D, *et al.* Hemoglobinopatías en Venezuela. *INCI.* 2007;32(8).
7. Manu-Pereira M, Maya A, Cararach V, Sabria J, Boixadera J, Quinto L, *et al.* Cribado neonatal de hemoglobinopatías y déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en Cataluña. Estudio piloto en población anónima no relacionada. *Med Clín.* 2006;126(8):281-5.
8. Hidalgo P. Hemoglobinas anormales y mezcla racial en la provincia de Villa Clara. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 1999;1(2).
9. Villar M. Pesquisaje de variantes de hemoglobina en Villa Clara. Caracterización parcial de las variantes raras encontradas [Tesis]. Santa Clara: ISCM; 1991.
10. Bernácer M, Leal A. Anemias no hemolíticas. *An Pediatr Contin.* 2004;2(1):22-30.

Recibido: 22 de octubre de 2009

Aprobado: 11 de febrero de 2010