

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"CUAUTITLAN"

ESTUDIO DIFERENCIAL DE LAS
HEMOGLOBINOPATIAS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

OLIVIA LOPEZ SANTOS

DIRECTOR DE TESIS:

Q. F. B. MA. ESTHER REVUELTA MIRANDA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO

1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	PAG.
I.- OBJETIVO.-	1
II.- INTRODUCCION.-	3
Hematopoyesis	7
III.- GENERALIDADES SOBRE LA HEMOGLOBINA .-	15
a) Definición de hemoglobina	16
b) Estructura química de la hemoglobina	16
c) Fisiología de la hemoglobina	27
d) Síntesis de la hemoglobina	30
e) Catabolismo de la hemoglobina	38
IV.- HEMOGLOBINAS NORMALES.-	41
a) Hemoglobinas embrionarias	42
b) Hemoglobinas fetales	45
c) Hemoglobinas adultas	48
V.- ESTUDIO DE LAS HEMOGLOBINAS ANORMALES (HEMOGLOBINOPATIAS) ASI COMO SUS PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.	52
a) Nomenclatura y taxonomía de variantes de hemoglobina.	53

	PAG.
b) Clasificación general de las hemoglobinopatias.	54
c) Propiedades fisicoquímicas de las hemoglobinas de mayor importancia.	73
VI.- DISTRIBUCION GEOGRAFICA DE LAS VARIANTES COMUNES DE LAS HEMOGLOBINAS ANORMALES A NIVEL MUNDIAL.	75
VII.- SINTOMATOLOGIA Y PATOGENIA DE LAS HEMOGLOBINAS ANORMALES.	82
VIII.- IDENTIFICACION Y TRATAMIENTO DE LAS HEMOGLOBINOPATIAS.	87
IX.- HEMOGLOBINAS ANORMALES EN MEXICO.	92
- Hemoglobina México.	107
- Hemoglobina Chiapas.	110
X.- CONCLUSIONES.	112

PAG.

XI.- RESUMEN.

115

XII.- BIBLIOGRAFIA.

117

I.- OBJETIVO

Conocer la hemoglobina normal así como sus alteraciones tanto en:

Estructura, función, origen, sintomatología.

**Propiedades físico-químicas y métodos de detección,
identificación y separación de las hemoglobinas.**

II.- INTRODUCCION

La sangre es un tejido que se encuentra en estado líquido y que está formada por el plasma y los elementos figurados que se encuentran en él. Dicho tejido está dentro de los vasos sanguíneos, circulando por todo el organismo, impulsado principalmente por la fuerza que le da la contracción miocárdica.

Una de sus características es la de mantener dentro de límites poco variables su composición físico-química y con ello conservar las condiciones adecuadas para el funcionamiento de las células del organismo (4).

La sangre dentro del organismo realiza funciones muy importantes, entre las que tenemos:

- a) El transporte de gases, lleva el oxígeno fijado en la hemoglobina, desde los pulmones a todas las células, favoreciendo los procesos de oxidación y con ello la producción de energía. A su vez, recibe el bióxido de carbono formado en los procesos de oxidación intracelular y lo lleva a los pulmones para ser desechado al medio ambiente (1).
- b) Transporta los elementos nutritivos que toma de las paredes del tubo digestivo, a los órganos que lo utilizan.
- c) Recibe los productos del metabolismo celular y los transporta hasta los sitios de excreción.

- d) Transporta las hormonas desde las glándulas de producción hasta los órganos blancos.
- e) Realiza funciones inmunitarias, transportando cuerpos inmunes y leucocitos a los sitios que lo requieren.
- f) Regula el p.H. sanguíneo en base a los sistemas amortiguadores que posee y lo mantiene dentro de límites muy estrechos de 7.38 a 7.44 (1).
- g) Regula el equilibrio acuoso entre los compartimientos orgánicos, debido a la presión coloidosmótica y transporta el agua a los sitios de excreción.
- h) Regula la temperatura orgánica. Merced al elevado calor específico del agua, distribuye y uniforma la temperatura en todas las partes del organismo, transportando a la superficie del cuerpo el exceso de calor.
- i) Mantiene y regula el equilibrio osmótico.
- j) Regula la presión arterial.
- k) Realiza función antitrombica.

PROPIEDADES FISICAS DE LA SANGRE.

- a) Color: Es rojo escarlata en la sangre arterial y rojo púrpura en la sangre venosa.
- b) Peso específico: Oscila de 1.055 a 1.064 en los hombres y de 1.050 a 1.056 en mujeres.
- c) La presión osmótica del suero a 0°C es igual a 5.030 torr.
- d) La presión coloidosmótica es de 24.7 torr.
- e) La viscosidad es de 3.6 a 5.8
- f) La viscosidad del plasma es de 1.9 a 2.3
La viscosidad del suero es de 1.7 a 2.0
- g) El pH sanguíneo es de 7.41 como promedio.
- h) El punto de congelación del plasma es 0.547°C (4).

HEMATOPOYESIS.

Para la descripción de la hematopoyesis la vida ha sido dividida en dos etapas: La edad prenatal y la edad postnatal.

La primera comprende hasta los nueve meses de vida intrauterina y la segunda inicia a partir del nacimiento y termina hasta la muerte.

En el individuo adulto la producción de glóbulos rojos, junto a la de granulocitos, megacariocitos y monocitos, es función primordial de la médula ósea. Estas diversas líneas de células proceden de un tronco común llamado: Célula primitiva, Célula madre ó "Stem Cell".

Es un elemento de características linfoides y que carece de rasgos morfológicos específicos; su reconocimiento ha sido posible por técnicas de cultivo celular y de formación de colonias. Estas células son capaces de autorenovarse y diferenciarse, constituyendo así un pequeño pool ó compartimento del que se derivan las células primitivas unipotenciales ó elementos ya comprometidos en el origen de cada una de las diferentes series medulares.

Las células unipotenciales también carecen, como las pluripotenciales, de rasgos morfológicos específicos definidores (8).

Las células comprometidas encargadas de la línea eritroide se diferencian en proeritroblasto, cuando se exponen a la hormona eritropoyética. Los estudios realizados en aves, peces y mamíferos (6) indican que la producción eritrocitaria es controlada por la hormona eritropoyetina.

El mecanismo íntimo responsable del paso de la célula pluripotencial a la unipotencial se desconoce con exactitud en el momento actual. En la serie eritroide el proeritroblasto es la primera célula definitivamente identificable como de estirpe roja (8); ésta célula comienza a llevar a cabo un controlado e integrado proceso encaminado a la producción de la hemoglobina, es en este momento cuando se inicia la síntesis de la misma, característica que diferencia a las células eritroides de las restantes células del organismo.

El proeritroblasto por medio de una mitosis da origen a dos eritroblastos basófilos; éstos por medio de mitosis también (8) producen cuatro eritroblastos policromatófilos: éstos por mitosis dan origen a ocho eritroblastos ortocromáticos. En los pasos siguientes no vuelve a ocurrir ninguna mitosis, sino que los eritroblastos ortocromáticos maduran y se transforman -- al perder su núcleo, primero en reticulocitos, que al madurar éstos originan dieciséis eritrocitos (figura 1).

MEDULA
OSEA

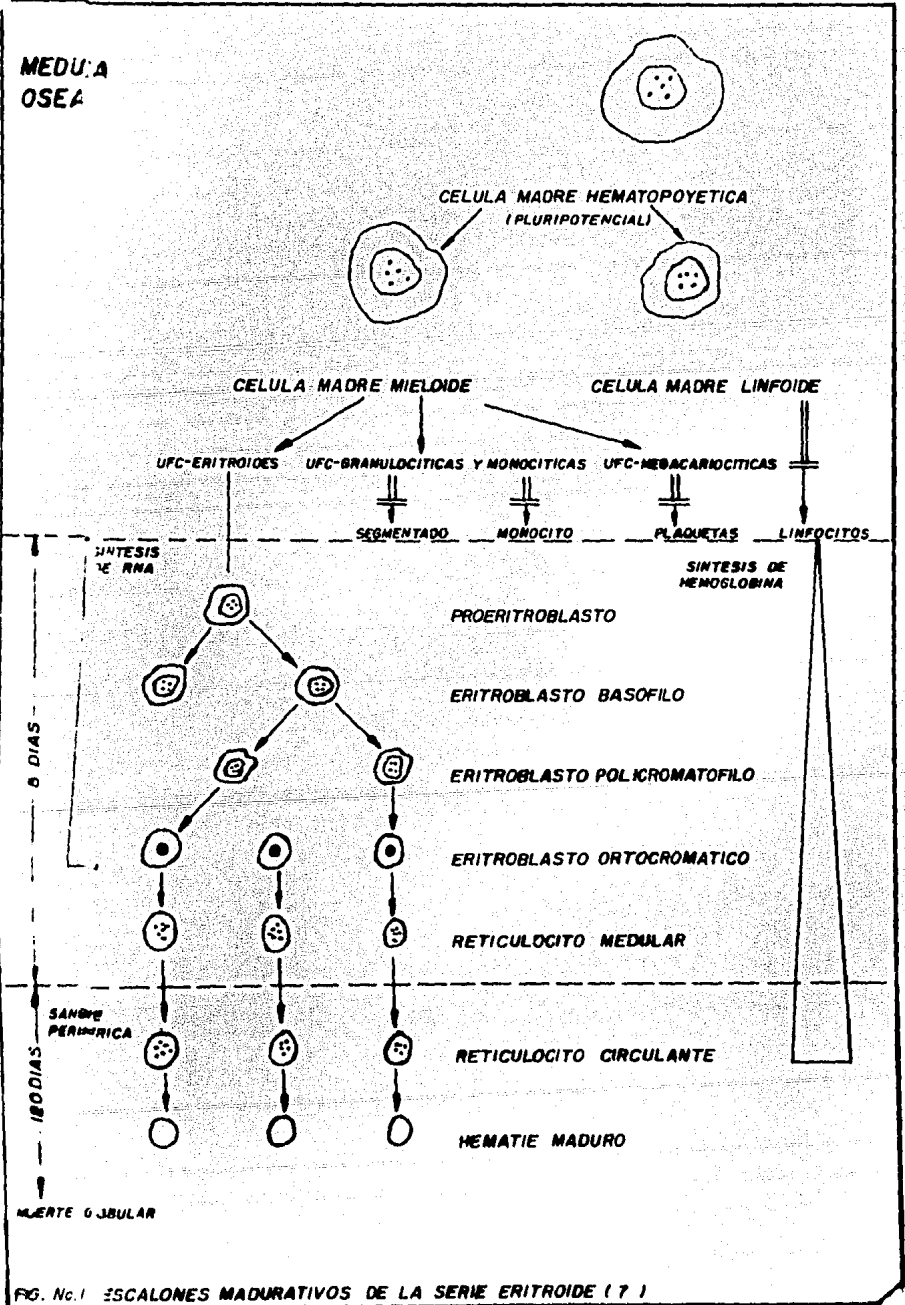


FIG. No.1 ESCALONES MADURATIVOS DE LA SERIE ERITROIDE (7)

EL PROERITROBLASTO.-

Es una célula de contorno redondeado con un diámetro aproximado de 14-19 micras, protoplasma basófilo, sin granulaciones. El núcleo es redondo, grande y de cromatina dispuesto en granos finos y delicados. Posee uno ó dos nucleolos poco aparentes y que desaparecen pronto. (5)

ERITROBLASTO BASOFILO.-

Es una célula de menor tamaño con un diámetro de 11-17 micras, el núcleo se reduce. El color azul de su protoplasma es más intenso que el de proeritroblasto, debido a la gran presencia de ribonucleoproteínas: no contiene granulaciones y su núcleo es redondo, con la cromatina bastante laxa. Raramente contiene restos de nucleolos. (5)

ERITROBLASTO POLICROMATICO.-

Es una célula con un diámetro de 10-14 micras, su protoplasma es abundante y ha perdido su basofilia, debido a la incorporación de hemoglobina en su masa; adquiere un color grisáceo, mezcla de diferente proporción de azul y rosa. El núcleo es de tamaño pequeño, con la cromatina condensada en grumos gruesos y de tonalidad oscura, no contiene nucleolos ni cromatina laxa. (4, 5)

ERITROBLASTO ORTOCROMATICO.-

Se satura de hemoglobina tornándose acidófilo, con diámetro de siete mi-

cras, el núcleo se reduce, borrándose la disposición radiada de su cromatina, que toma aspecto uniforme y color violeta obscuro. A continuación el -- núcleo desaparece por expulsión, en ocasiones antes de desaparecer el núcleo se reduce considerablemente su tamaño ó se fragmenta en dos ó tres corpúsculos que reciben el nombre de " CORPUSCULOS DE JOLLY ".

RETICULOCITO.-

Tras la expulsión del núcleo, el eritroblasto se transforma en reticulocito, que se caracteriza por la presencia de una substancia retículo-filamentosa, que se pone de manifiesto por la coloración cresil brillante. La cantidad normal de reticulocitos en sangre periférica aparece en proporción de 0.5 - 1.0%.

ERITROCITO.-

Célula sin núcleo de forma redondeada discoide y biconcava que mide -- 7.3 micras de diámetro y su contenido en hemoglobina, le confiere un color amarillo naranja.

Los eritrocitos son los elementos figurados de la sangre, sin embargo su producción no siempre ha estado localizada en la médula ósea. A lo largo del desarrollo embrionario, período que comprende hasta aproximadamente tres meses de vida intrauterina. (4,5)

El saco vitelino es el órgano encargado de producir células sanguíneas que se caracterizan por ser células grandes y nucleadas. En esta etapa el saco vitelino produce las hemoglobinas: Gower I (ξ_4), Gower II ---- ($\alpha_2 \xi_2$) y la hemoglobina Portland ($\xi_2 \gamma_2$).

Posteriormente ocurre una gradual desaparición de las hemoglobinas que contienen la cadena ξ (figura 2).

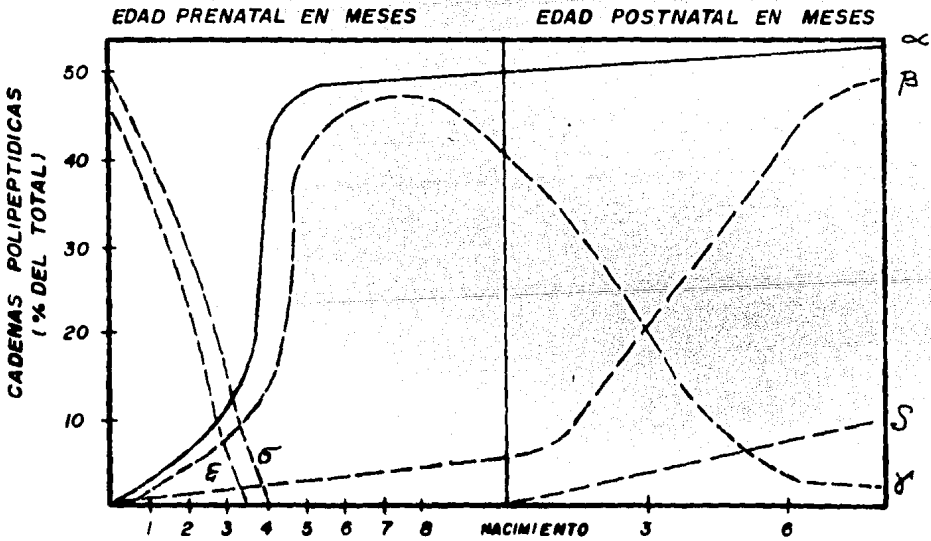


FIG. (2) SINTESIS DE LAS CADENAS DE HEMOGLOBINAS (8)

Durante el primer mes de vida embrionaria, el hígado empieza a tomar importancia como órgano hematopoyético (Fase hepática) y continúa su función hasta los nueve meses. La mayor producción de células sanguíneas de éste órgano es en el cuarto mes de edad gestacional, inmediatamente después empieza a perder su función hematopoyética hasta hacerse nula pocos días después del nacimiento.

Aproximadamente cuando inicia la fase hepática también se origina la síntesis de hemoglobina fetal HbF ($\alpha_2 \delta_2$) (proteína de mayor importancia durante la vida fetal) cuya declinación empieza alrededor de los siete meses de vida fetal y termina por contener valores normales adultos de 0.5 al 1.5% aproximadamente a los cuatro años de edad. Se sabe que durante la vida fetal el bazo adquiere función hematopoyética en un período que comienza a los tres meses y finaliza a los siete meses.

Por otro lado y a partir del cuarto mes de vida fetal la médula ósea comienza a producir células sanguíneas y su función va creciendo en importancia hasta llegar a ser el único órgano hematopoyético después del nacimiento (figura 3).

ACTIVIDAD HEMATOPOYETICA (%)

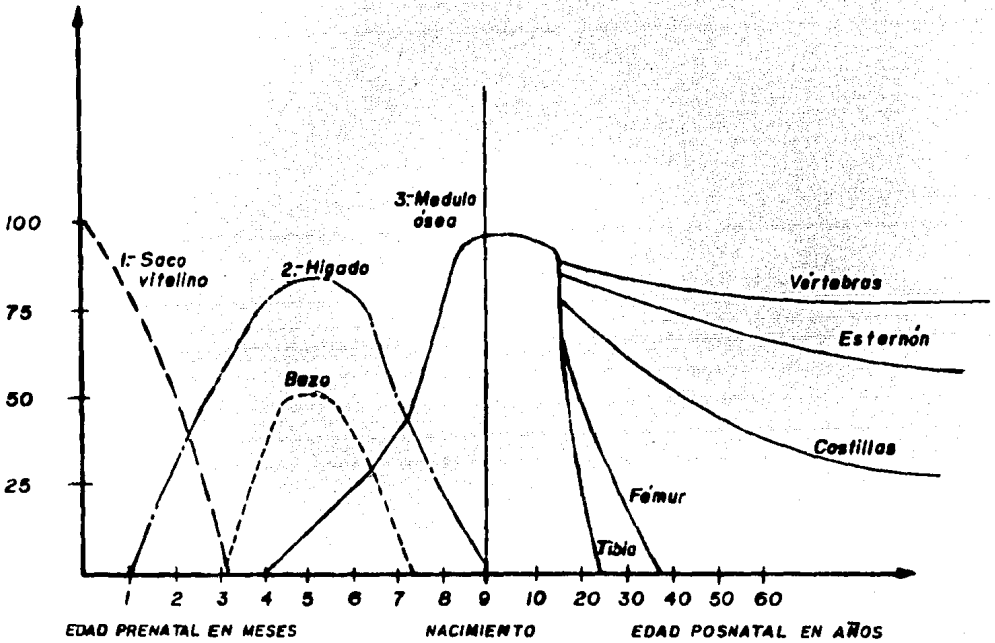


FIG.3 ORGANOS HEMATOPOYETICOS DURANTE LA VIDA FETAL Y ADULTA (17)

Después del nacimiento la médula ósea de casi todos los huesos tienen - función hematopoyética, posteriormente y con el desarrollo del hombre algunos huesos como son: Vértebrae, esternón y costillas continúan durante toda - la vida con la función hematopoyética. (18)

III.- GENERALIDADES SOBRE LA
HEMOGLOBINA.

a) DEFINICION DE HEMOGLOBINA.-

La hemoglobina es una proteína conjugada formada por un grupo proteico α globin (2 cadenas α idénticas que contienen 141 aa y 2 cadenas β idénticas de 146aa) y un grupo prostetico (grupo heme).

Esta proteína se encuentra en su mayor parte en los hematíes y es la responsable del color rojo de la sangre.

Posee un peso molecular de aproximadamente 64000 Daltons.

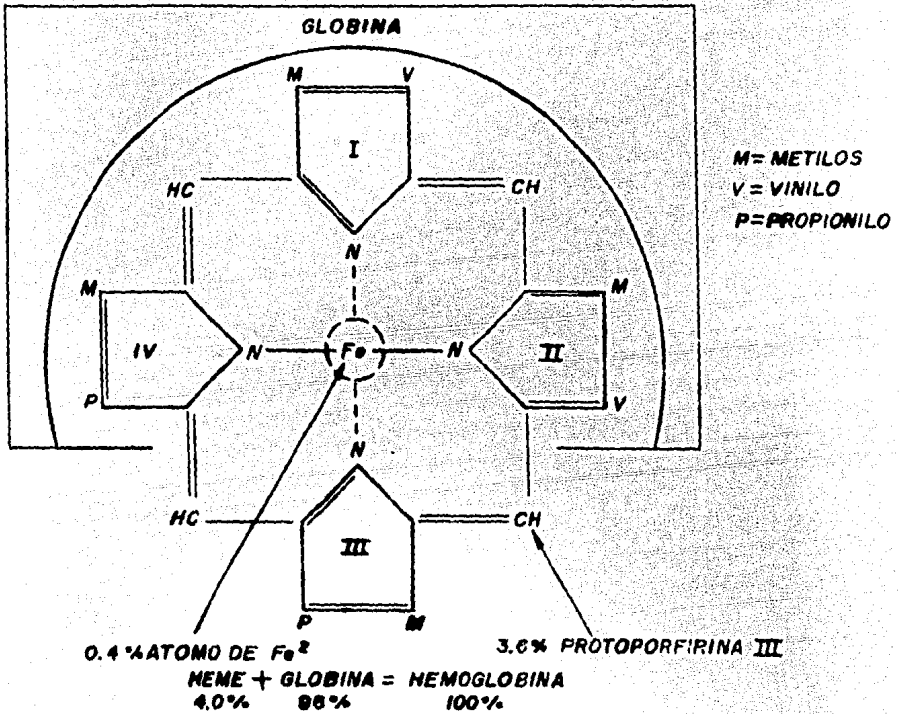
La hemoglobina es la primera proteína que se ha obtenido en estado cristalino, variando su forma de cristalización en las variedades adulta y fetal. (10, 27)

b) ESTRUCTURA QUIMICA DE LA HEMOGLOBINA.-

La hemoglobina es una proteína heterogénea formada por un grupo prostético pigmentario denominado heme y una proteína simple llamada globina, esta última constituye el 96% de la molécula hemoglobínica, mientras que el grupo heme sólo un 4%.

De este último porcentaje constituido por el grupo heme 0.4% corresponde a la parte férrica del heme y 3.6% a la protoporfirina III (10) según se

observa en la figura 4.



Las globinas están formadas exclusivamente por cadenas de aminoácidos que se disponen en forma de cinta replegada en el espacio, presentan varios segmentos, unos lineales y otros helicoidales.

El grupo globina al replegarse forma dos zonas, una llamada interna y la otra externa. Sin embargo, al reunirse las cuatro moléculas forman una cavidad intermedia dividida en dos sub-cavidades.

Puede comprenderse que esta cavidad de la molécula de hemoglobina está rodeada por la parte externa de cada una de las cuatro moléculas de globina (10).

Cada molécula de globina se encuentra unida a un grupo heme unido por enlaces de histidina y por otro sistema de unión más débiles.

En relación con el desarrollo del ser humano, existen algunos tipos de hemoglobinas que dependen de diferencias en las globinas. La parte prostética de la hemoglobina recibe varios nombres: Hem, heme y protoheme, este tipo de nombres varia según los autores (8, 10, 23, 27, 28)

En nuestro estudio cuando nos referimos al grupo prostético lo denominamos grupo " HEME ". En este grupo vemos que existen cuatro grupos --pirrólicos unidos lateralmente por enlaces meteno (= CH -), y en el centro unidos al átomo de Fe, según se observa en la figura 5.

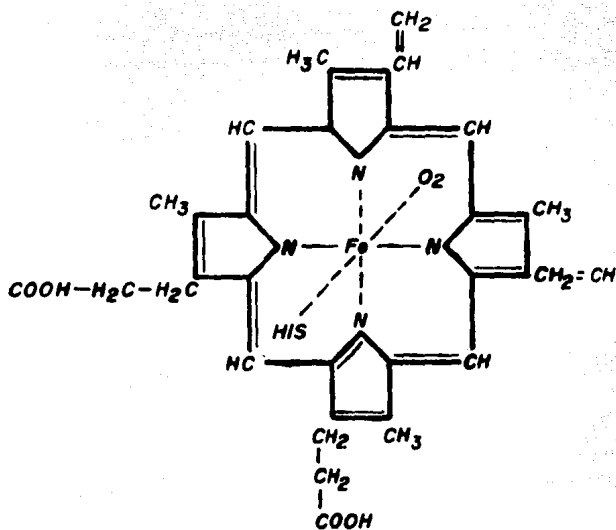


FIG. 5 MOLECULA DE "HEMA" OXIGENADO Y REPRESENTACION DE SU FUERTE UNION CON LA HISTIDINA (10)

Tomemos en cuenta los dobles enlaces que existen en esta molécula, de las cuales hay once. Los lugares de los enlaces simples y de los dobles enlaces se pueden cambiar lo que explica ciertas propiedades ópticas y de fluorescencia de este compuesto (10).

De los radicales que existen en la periferia del compuesto, podemos observar cuatro grupos metilo ($-CH_3$), dos vinilos ($-CH=CH_2$) y dos propionicos. Por tratarse de una protoporfirina del tipo IX los dos grupos propiónicos están de lado.

Esto es de gran importancia debido a que estos radicales son disociables por su grupo carboxilo ($-\text{COOH}$) y por lo tanto pueden establecer fuertes atracciones con los aminoácidos que rodean la cavidad en donde se emplace la molécula de heme dentro de la molécula de globina. (26,27)

Los grupos heme descansan en grietas que se encuentran en la superficie de las sub-unidades de globina.

Estas bolsas se alinean con los residuos no polares y el grupo heme se localiza entre dos histidinas, una de las cuales (la histidina proximal) se une directamente con el nitrógeno del imidazol al átomo de hierro del grupo heme, mientras que la otra (histidina distal) se encuentra opuesta al sitio de combinación con oxígeno, pero no se encuentra unido de modo directo al grupo heme. (26, 28)

Esta orientación del grupo heme en la hendidura es de modo tal que los grupos no polares vinilo están unidos profundamente en la parte inferior hidrofóbica, a lo que se debe en parte su elevada solubilidad en agua -- (8). Esto puede observarse en la (figura 6)

Parece que la estructura se estabiliza por un gran número de contactos interatómicos entre el grupo heme y las cadenas laterales de aminoácidos de las hélices E y F.

Es evidente partiendo de estudios de hemoglobinas anormales, que las zonas de contacto entre las cadenas de globina son muy importantes, en cuanto a absorción y liberación de oxígeno (22).

Finalmente, el hierro de la parte central de la molécula es divalente y está unido fuertemente a una histidina y a el oxígeno (31); por otra parte, se sabe que el hierro puede ser ferroso ó sea divalente (Fe^{++}), ó ferrico y trivalente (Fe^{+++}) y ésto depende de su órbita más periférica.

El hierro se encuentra en la hemoglobina normalmente divalente y las dos valencias auténticas se establecen con dos nitrógenos de otros tantos núcleos pirrólicos, éstos dos nitrógenos no poseen doble enlace y saturan dos valencias con dos carbonos y la tercera con el hierro (Fe), los otros dos nitrógenos de los otros núcleos pirrólicos tienen ya sus tres valencias saturadas por poseer un doble enlace, por lo cual la unión es débil, no es de tipo iónico.

ESTRUCTURAS DE LA HEMOGLOBINA.-

En la molécula de hemoglobina, como en cualquier otro tipo de proteína se pueden estudiar cuatro tipos de complejidad de estructura.

1. ESTRUCTURA PRIMARIA.

El grupo globina está formado exclusivamente por un grupo de aminoácidos unidos por enlaces péptidicos. Estos aminoácidos están dispuestos en fila y la secuencia se conoce como estructura primaria (3,17)

2. ESTRUCTURA SECUNDARIA.

En este tipo de estructura existen algunas zonas en donde los aminoácidos se disponen en forma helicoidal (zonas A-H) y en otras en cambio se disponen en forma lineal (zonas intermedias ó AB, CD, EF, etc). y ésta disposición de tipo espacial forman la estructura secundaria -- (figura 7), por lo tanto podemos identificar los aminoácidos por sus posiciones helicoidales (22).

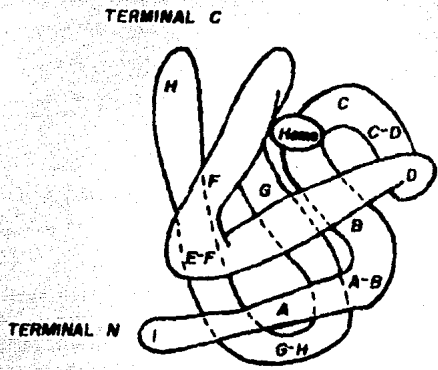


FIG. 7. ESTRUCTURA SECUNDARIA DE LA HEMOGLOBINA

LAS LETRAS EN EL DIBUJO INDICAN FRAGMENTOS ESPECIFICOS DE A/A PARA LOCALIZAR FACILMENTE ALGUNA ALTERACION.

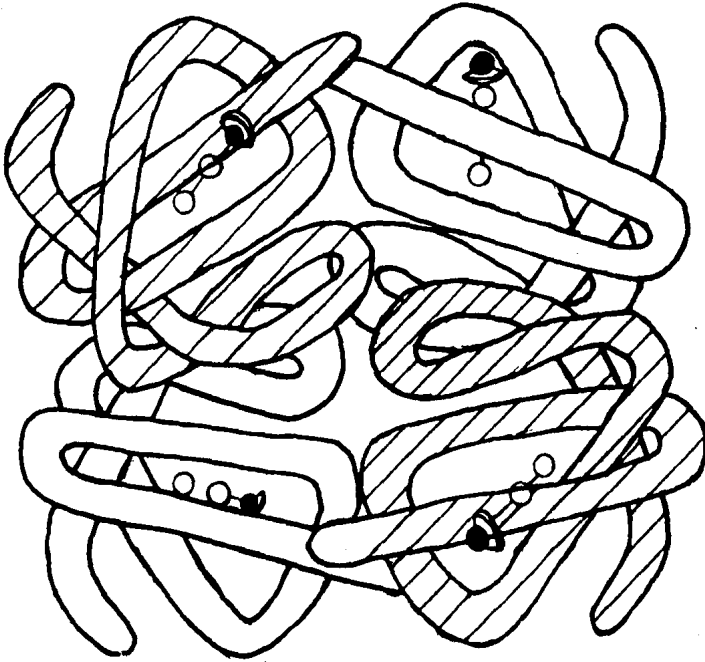
3. ESTRUCTURA TERCIARIA.

Los aminoácidos que constituyen a las proteínas no sólo se disponen en forma lineal, sino que adoptan diversas curvaturas en el espacio de una forma bien definida: Esta disposición espacial es llamada estructura terciaria (12, 16)

4. ESTRUCTURA CUATERNARIA.

Este tipo de estructura cuaternaria que presenta la hemoglobina se debe a que las cuatro cadenas polipeptídicas se unen entre sí y cada una de éstas a su vez se fijan a un grupo heme y estas se conjuntan formando una estructura con gran número de uniones de distintos tipos y con estructuras complejas espaciales, formando con ello la estructura cuaternaria.

Así la disposición espacial de la molécula de hemoglobina queda representada en la (figura 8). (8)



- | | | | |
|-----|--------------------------|---|----------------------|
| ● | ATOMO CENTRAL DE Fe | ▨ | CADENAS ALFA (141aa) |
| ○ ○ | ATOMOS DE O ₂ | □ | CADENAS BETA (146aa) |
| ⊙ | PLACA HEME | | |

FIG. 8 DISPOSICION ESPACIAL DE LA MOLECULA DE HEMOGLOBINA (7)

c) FISIOLOGIA DE LA HEMOGLOBINA.-

El tetrámero de hemoglobina se haya en equilibrio entre dos configuraciones espaciales estables distintas entre sí. La configuración oxigenada (oxihemoglobina) y la reducida (desoxihemoglobina). (31)

En la primera la afinidad por el oxígeno es grande mientras que en la segunda es pequeña. (8)

Durante muchos años se ha sabido que la hemoglobina presenta una curva de disociación en forma sigmoidea (figura 9).

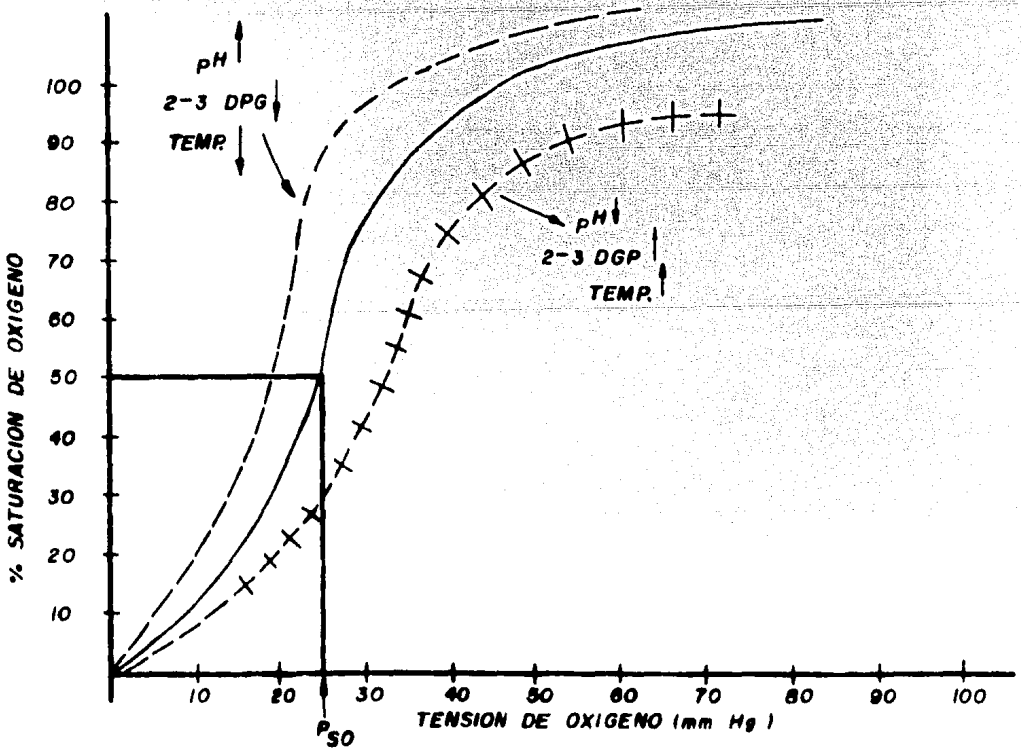


FIG. 9 CURVA DE DISOCIACION DEL OXIGENO DE LA HEMOGLOBINA ADULTA HUMANA NORMAL(20)

Esto significa que la entrada de oxígeno en el interior de la molécula de hemoglobina desestabiliza a la configuración reducida que tiende a pasar a la oxigenada, con la creación de nuevos puentes y uniones intercatenarias que incrementan la afinidad por el oxígeno de otras cadenas que aún no hayan reaccionado con él. Estos cambios de configuración son la base del denominado efecto heme-heme de la elevación progresiva en la afinidad por el oxígeno que experimenta la hemoglobina a medida que aumenta la P_{O_2} (27,29). Este efecto es el responsable de la característica, forma sigmoidea de la curva de disociación de la hemoglobina (26).

La posición de esta curva expresada por el parámetro llamado P_{50} (presión parcial de oxígeno a la cual la hemoglobina se encuentra saturada a un 50%), se modifica por una serie de factores, que de ese modo aumentan o disminuyen (regulan) la liberación del oxígeno a nivel de los tejidos. (8, 18)

Además, la afinidad de oxígeno y hemoglobina es afectada por algunos otros parámetros. Como es sabido, aumentos en la temperatura, en la PCO_2 en la concentración intraeritrocitaria del metabolito 2,3-difosfo glicerato y también en cambios en el pH, fenómeno conocido como efecto Bohr. (26)

Este fenómeno explica que la unión de oxígeno con la hemoglobina es sensible a cambios en pH, efecto que fué observado por Bohr. (27)

La importancia fisiológica de éste radica en la transportación de CO_2 en sangre. El CO_2 liberado en la respiración es demasiado insoluble como para ser transportado como tal, excepto en forma de bicarbonato por la reac-

ción con agua:



Los protones liberados pueden combinarse con la desoxihemoglobina desplazando la reacción en la dirección de la formación de bicarbonato. (12) Los protones liberados disminuyen la afinidad de oxígeno de la Hb (hemoglobina) y estabilizan la configuración de desoxihemoglobina y esto facilita la descarga de oxígeno en los tejidos.

Inversamente, en los pulmones sucede lo contrario, el oxígeno se une a la hemoglobina y desplaza a los protones los cuales inducen la reacción -- $\text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{HCO}_3^-$ hacia la izquierda y así se facilita la descarga del CO_2 - al plasma.

La hemoglobina además del papel de transportador del oxígeno, es responsable del transporte directo de parte de CO_2 en la sangre. (11, 16)

El CO_2 se une más fácilmente a la desoxihemoglobina que a la oxihemoglobina y esto facilita el transporte recíproco de O_2 y CO_2 a través de la circulación. (29)

El 2, 3 - difosfo glicerato estabiliza la configuración reducida de la hemoglobina al introducirse en la cavidad central y bloquea los movimientos

relativos de las cadenas necesarias para que se lleve a cabo la transición en la forma oxigenada. Es por esto que el 2,3 - DP6 disminuye la afinidad globular por el oxígeno y favorece su liberación en la periferia.

La función de este metabolito como modulador de la curva de la hemoglobina es conocido desde hace poco tiempo (6). La hemoglobina también interviene en otras funciones, en el transporte del CO_2 desde los tejidos a los alveolos pulmonares.

Al mismo tiempo, como sistema buffer al tamponar aproximadamente un 70% del CO_2 total, (12, 18) producido a nivel celular, sin que se produzcan variaciones simultáneas en el PH plasmático. (1)

d) SINTESIS DE LA HEMOGLOBINA.

En la primera célula reconocida de la serie roja (proeritroblasto) es donde se inicia la síntesis de la hemoglobina, esta célula comienza un controlado e integrado proceso encaminado a:

- a) Producción de la protoporfirina.
- b) Síntesis de la globina.
- c) Captación de hierro desde el exterior.

Estos procesos se llevan a cabo simultaneamente en la célula inmadura. En la siguiente (figura 10) se observa el proceso que conduce a la formación de la hemoglobina en el interior de la célula roja en desarrollo. El hierro es captado desde el exterior aportado por la transferrina, que se une a los receptores específicos de membrana: también puede penetrar en la célula eritropoyética directamente desde los depósitos de los fagocitos medulares cargados de hierro (8).

La protoporfirina inicia y finaliza su síntesis en la mitocondria.

La síntesis de las cadenas polipeptídicas (proteínas) tiene efecto en cuatro etapas principales, y en cada una de estas se requieren enzimas y cofactores específicos.

La primera etapa es denominada de **ACTIVACION**, proceso que se lleva a cabo completamente en el citoplasma, aquí los aminoácidos son esterificados enzimáticamente a sus correspondientes RNAs de transferencia a expensas de ATP. (6)

La segunda etapa denominada de **INICIACION**, en esta etapa el RNA mensajero, y el primer aminoacil-RNAt se unen a la sub-unidad menor del ribosoma en un proceso que requiere: proteínas específicas llamadas factores de iniciación.

En la siguiente etapa, la que se denomina PROLONGACION, la cadena polipeptídica se alarga por adición de nuevos restos de aminoácidos. Aquí son necesarias algunas proteínas conocidas como factores de prolongación, inmediatamente después que se ha formado un nuevo enlace peptídico, el ribosoma se desplaza a lo largo del RNA mensajero para situar el codón siguiente.

En la cuarta etapa de la síntesis proteica denominada TERMINACION, ya cuando la cadena polipeptídica se ha completado, ésta es liberada del ribosoma por medio de un proceso que requiere proteínas específicas llamados factores liberadores. Durante la síntesis proteica existe una disociación y también una reasociación de los ribosomas 70S en sus sub-unidades 50S y 30S para formar ribosomas intactos (3).

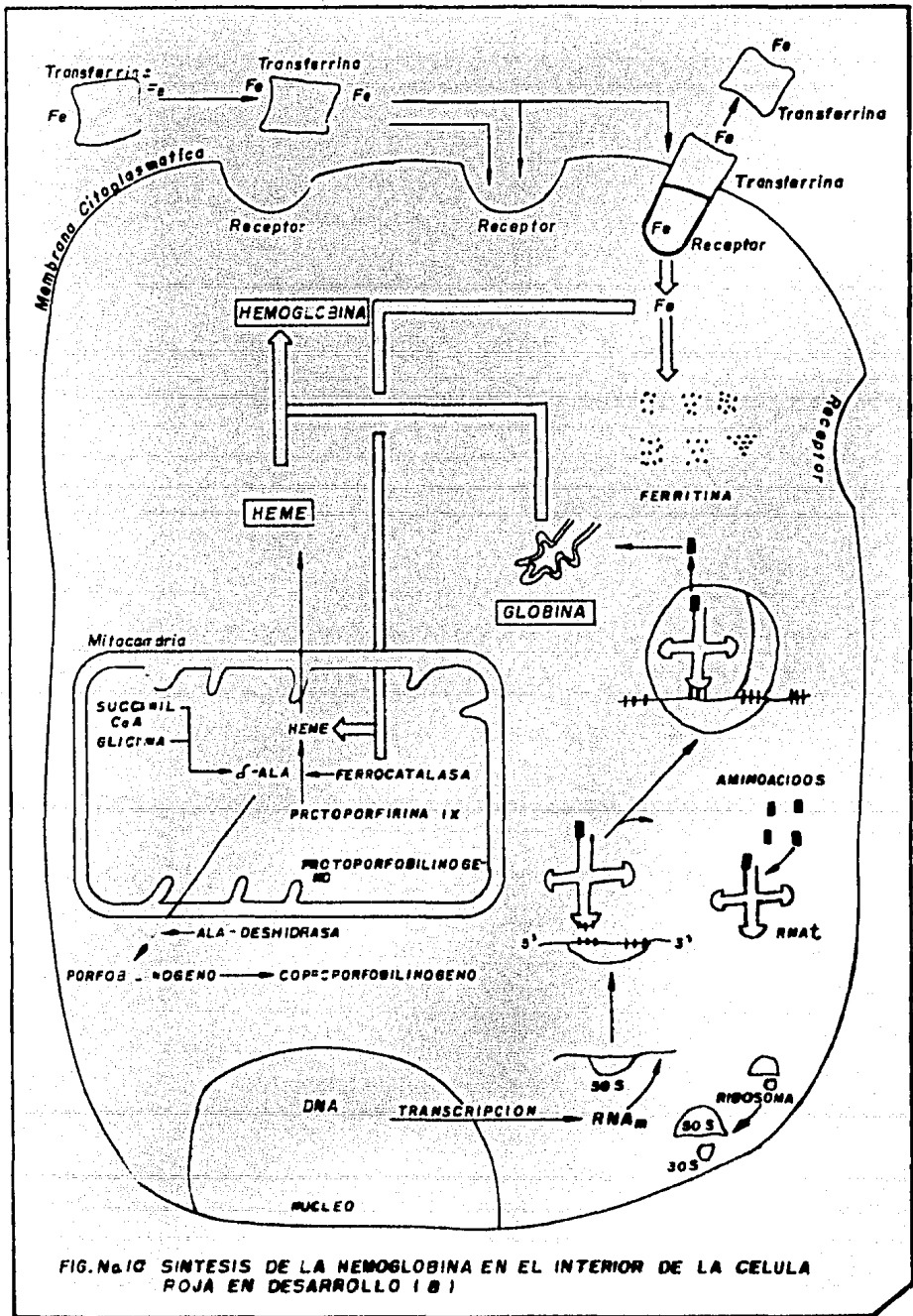


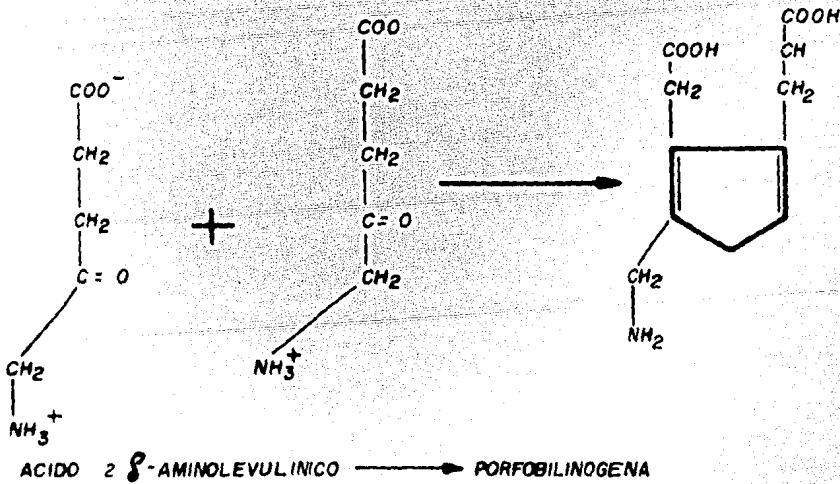
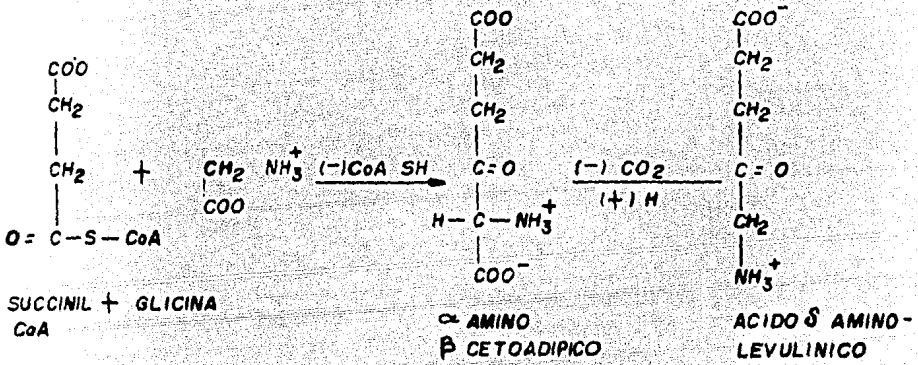
FIG. N.º 10 SINTESIS DE LA HEMOGLOBINA EN EL INTERIOR DE LA CELULA ROJA EN DESARROLLO (8)

SINTESIS DEL GRUPO HEME.

La síntesis de este grupo se lleva a cabo en la mayor parte de las células corporales, sobre todo en los precursores eritroides y excepto en los eritrocitos maduros. El compuesto succinil CoA se une con la glicina -- para formar un compuesto intermedio e inestable, el ácido α -amino- β - cetoaládico, que es descarboxilado rápidamente para formar el ácido β -amino levulínico (ALA). (25)

Esta condensación requiere fosfato de piridoxal (vitamina B₆) y debe tener lugar en las mitocondrias intactas. Así pues dos moléculas de ALA se condensan para formar un monopirrol, el porfobilinógeno catalizados por la enzima ALA-deshidraza (25, 27) como se observa en las siguientes reacciones.

DEL CICLO DE
ACIDO TRICABOXILICO



REACCIONES PARA LA SINTESIS DEL GRUPO HEME (25, 27)

Cuatro moléculas de porfobilinógeno reaccionan para formar uroporfirino III o I.

El hierro se inserta en la molécula de protoporfirina mediante la enzima mitocondrial denominada ferroquelatasa para formar la molécula de Heme -- Completa.

La formación de Heme a partir de porfobilinógeno se puede observar en la (figura 11). (25)

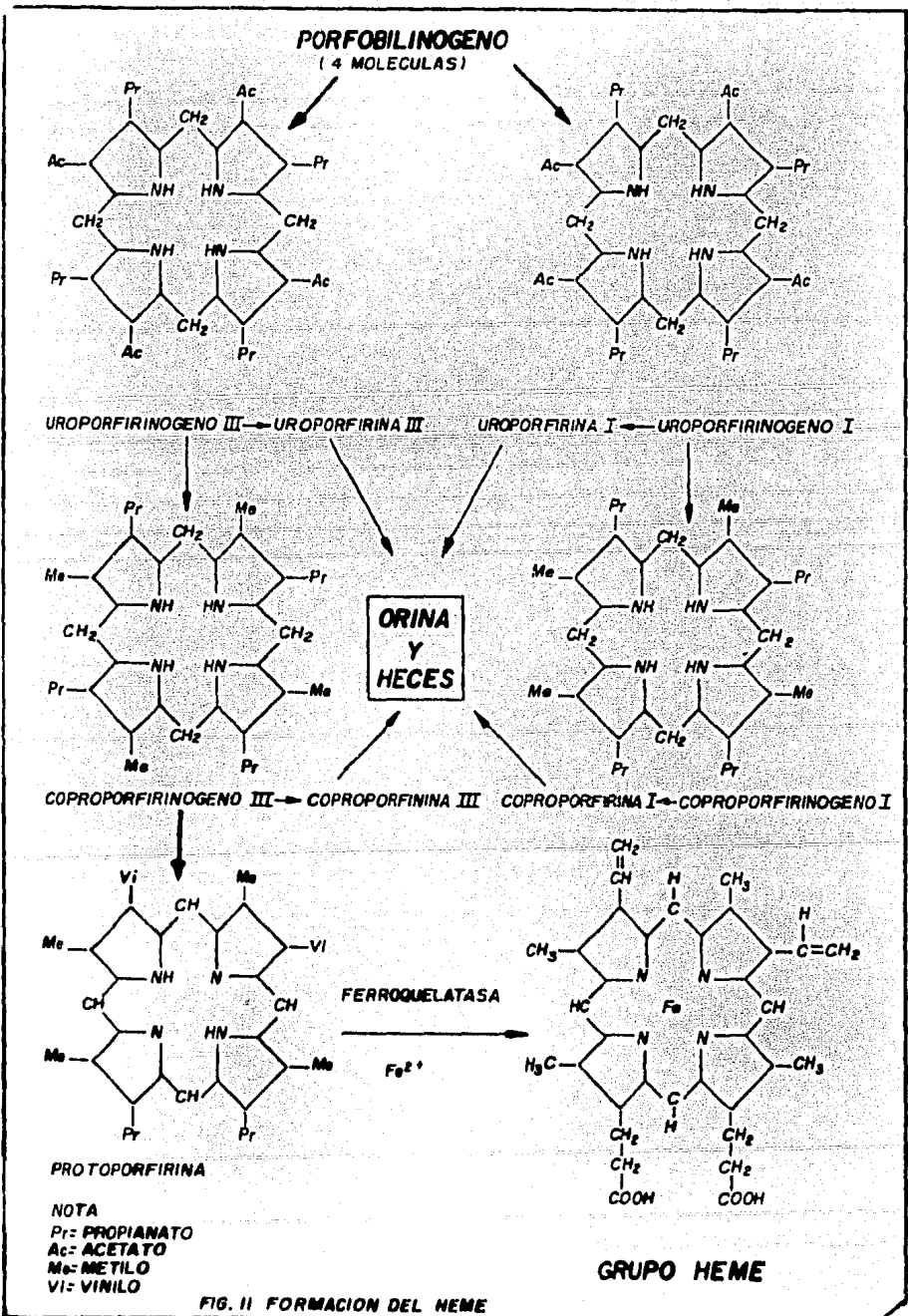


FIG. II FORMACION DEL HEME

c) CATABOLISMO DE LA HEMOGLOBINA.

Una vez que el eritrocito ha cumplido con su ciclo vital en la circulación, éste es destruido por un conjunto de células (macrófagos) dispuestas en lo que se conoce como sistema retículo endotelial. Este sistema se encuentra localizado en bazo, hígado, riñón, médula ósea. (18)

Después de que el eritrocito es extraído de la circulación, la hemoglobina es desintegrada dentro de las células del sistema retículo endotelial, en sus tres componentes : Hierro, Protoporfirina y globina. (25)

El anillo de protoporfirina del grupo heme es roto a nivel del puente meteno, para producir biliverdina, compuesto tetrapirrólico de cadena abierta, que pronto es reducido a bilirrubina. Tras la conjugación en el hígado por el ácido glucurónico, la bilirrubina es excretada en la bilis y posteriormente reducida por las bacterias anaerobias del intestino a urobilinógeno (25) (figura 12).

El monóxido de carbono (CO) que se forma constantemente aparece en la sangre como carboxihemoglobina y es transportado a los pulmones y por ende excretado.

El monóxido de carbono (CO) se forma en la conversión que se tiene del grupo Heme ó biliverdina, por eliminación oxidativa del átomo de carbono

no del puente meteno.

El hierro es liberado y transportado a médula ósea para ser reincorporado nuevamente a los grupos heme sintetizados.

Por otra parte, también el fierro puede entrar en el plasma en forma de ferritina, el hierro puede permanecer también almacenado, como ferritina ó - hemosiderina dentro de las células retículo endoteliales.

Por otro lado, las cadenas polipeptídicas que forman el grupo globina son hidrolizadas a sus correspondientes aminoácidos que entran de nuevo al reservorio metabólico general. (27)

Vía Bioquímica para el Catabolismo del Hem, en donde actúan las siguientes enzimas: (15)

PASO No. 1: MEDIADO POR LA HEMOXIGENASA

PASO No. 2: MEDIADO POR LA BILIVERDINA REDUCTASA

PASO No. 3: MEDIADO POR LA GLUCORONIL-TRANSFERASA EN EL HÍGADO.

PASO No. 4: MEDIADO POR ENZIMAS REDUCTORAS DE LAS BACTERIAS INTESTINALES (20,54)

NOTA: LAS CADENAS LATERALES EN LOS ANILLOS PIRROL SON
M= METILOS, P= PROPILO Y V= VINILO.

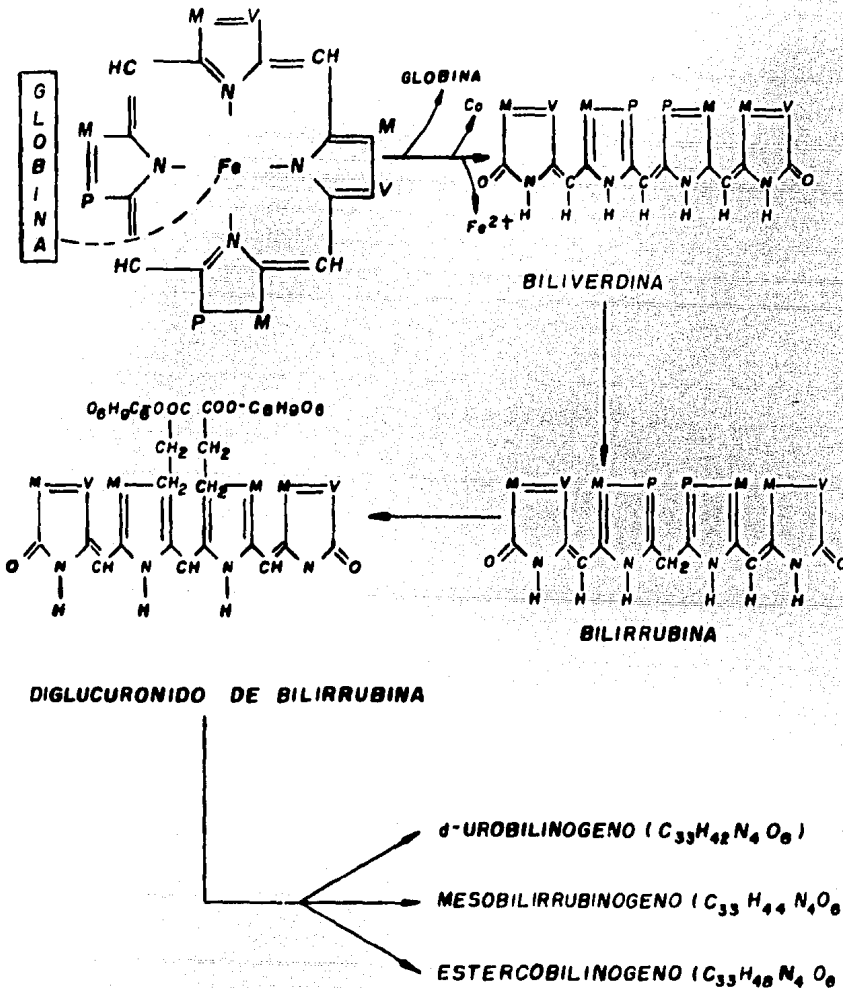


FIGURA: 12

IV.- HEMOGLOBINAS NORMALES.-

a) HEMOGLOBINAS EMBRIONARIAS.-

La línea de células eritroides primitivas derivadas del saco vitelino produce tres ó más hemoglobinas embrionarias, las cuales pueden ser reconocidas por sus diferentes propiedades electroforéticas y cromatográficas -- (7, 27)

Las hemoglobinas embrionarias se producen únicamente en embriones humanos en el período comprendido entre el primero y segundo mes después de la fecha de comienzo del embarazo. Este tipo de hemoglobina son los siguientes:

Hemoglobina Gower I	(ϵ_4)
Hemoglobina Gower II	($\alpha_2 \epsilon_2$)
Hemoglobina Portland	($\epsilon_2 \gamma_2$)

La presencia ha sido demostrada sobre extendidos preparados con material de embriones de esa edad bajo PH ácido de 2.8 - 2.9 (19). Las hemoglobinas embrionarias se componen de cuatro sub-unidades de globina, promediando cada una de ellas 17000 Daltons; de estas cuatro sub-unidades dos son α ó análogas a α y las otras dos son análogas a β .

Las cadenas de globina epsilon en el humano son cadenas semejantes a beta.

Se ha comprobado que son más numerosas las semejanzas estructurales - entre los genes embrionicos similares a beta (β) y el gen β adulto de la misma especie que entre genes embrionicos semejantes a β de diferentes especies indicando así que los genes de globinas embrionicos divergen muy recientemente de los genes de la cadena β para desarrollarse de modo independiente a partir de ese momento. Se verifica así una antitesis para los genes embrionicos semejantes a alfa, que muestran diferencias estructurales respecto a los genes de globina alfa. (27)

Se han observado veinticuatro diferencias de las cadenas epsilon al compararse con las cadenas beta, y dieciocho al compararse con las cadenas gama.

Existen porciones de la estructura primaria (en los lugares 31-40, -- 60-66, 83-87, y 145-146), que se conservan en las cadenas epsilon, tal como ocurre en las cadenas beta, delta y gama (27, 28)

Una propiedad que se presenta tanto en las hemoglobinas embrionicas como en la hemoglobina fetal es que éstas presentan una alta afinidad al oxígeno. Por lo tanto, las hemoglobinas embrionicas se asemejan a la hemoglobina fetal, por su capacidad de saturarse con el oxígeno; esta característica facilita la descarga de oxígeno a través de la barrera placentaria.

LOCALIZACION CROMOSOMICA DE LOS GENES DE GLOBINA EMBRIONICA.

En los humanos los genes alfa y semejantes a alfa se localizan sobre un mismo cromosoma, los genes de globina beta y semejantes a beta se hayan en cromosomas diferentes.

Los genes estructurales de globina alfa y semejantes a alfa se enlazan estrechamente y se hayan (localizados) en el cromosoma dieciseis.

Los genes estructurales beta y semejantes a beta se encuentran organizados en el cromosoma once, dichos genes forman un racimo en el brazo de este cromosoma.

SINTESIS DE LAS GLOBINAS EMBRIONARIAS Y PASO DE LAS GLOBINAS FETAL Y ADULTA.

En el humano, células tempranas eritroides del saco vitelino (día 37 de gestación) contienen las hemoglobinas Gower I, Gower II y Portland en una proporción relativa de 42%, 24%, y 21% respectivamente. (6)

La síntesis de hemoglobina fetal se detecta en los " embriones " humanos de 37 días, y de ahí en adelante aumenta. Así en la población de --

células eritroides del saco del vitelo, los genes alfa y los genes gama se expresan juntos. La composición de la hemoglobina Portland (ξ, γ) apoya la evidencia de que los genes gama se expresan en las células eritroides del saco vitelino. (7)

En los fetos muy jóvenes (12 semanas) la eritropoyesis del hígado y del bazo se activa y se produce asimismo la Hb adulta. La expresión de los genes β parecen dirigirse hacia la eritropoyesis definitiva, ya que no se observó ninguna evidencia de la producción de cadenas β en las células eritroides humanas del saco del vitelo.

b) HEMOGLOBINAS FETALES.-

HEMOGLOBINA FETAL

Este tipo de hemoglobina es llamada así ya que es la que predomina durante la vida fetal.

La HbF (hemoglobina fetal) tiene cuatro grupos heme y cuatro cadenas polipeptídicas, dos alfas idénticas y dos tipo gama formadas de 141 y -- 146 aminoácidos respectivamente.

Las cadenas alfa son idénticas a los de la HbA, pero sus dos cadenas gamma difieren en su estructura de la de las cadenas beta.

La hemoglobina fetal se simboliza de la siguiente forma -----
(HbF ($\alpha_2 \gamma_2$)). (7,27) La producción de la cadena beta --
comienza a la altura de las primeras doce semanas del embarazo.

Después del parto el recién nacido produce cantidades menores de HbF, aproximadamente de 50 a 60% del total de la hemoglobina; contrariamente a lo que produce alrededor del sexto mes del embarazo que es de un 80% del total de hemoglobina (Hb).

A los seis meses de vida, la hemoglobina fetal persiste en 1% del total de la Hb. En adultos normales la HbF se encuentra en proporciones menores al 0.5% del total de la Hb. (19)

HEMOGLOBINA BART.

Otra hemoglobina en la vida fetal de la cual se conoce poco es la Hb Bart cuya fórmula es (γ_4).

Su origen es el mismo que la HbH (que es un tetramero β_4) por fallo de formación de las cadenas α .

Por electroforesis el pH 8.9 la Hb Bart emigra más que la HbA, y la HbJ y menos que la HbI y la HbH, y a pH 6.5 es lenta y se sitúa cerca de la línea de origen, entre la HbI (más lenta), y la Hb Norfolk y la HbA. La desnaturalización alcalina de la Hb Bart es intermedia entre la HbA y la HbF.

La Hb de Bart no posee función respiratoria; no muestra interacción heme-heme ni efecto Bohr. Pueden encontrarse pequeñas cantidades de Hb Bart (máximo de 2 por 100) en recién nacidos aparentemente sanos. Si la proporción es mayor del 4 por 100 se trata de portadores del gen talasemia. (8, 10, 18, 23)

La hemoglobina de Bart es la infancia aparte de estos casos, también pueden aparecer cantidades discretas de Hb Bart en la infancia en proporción de 5-15% en la sangre del cordón umbilical. Esta hemoglobina suele desaparecer a los seis meses.

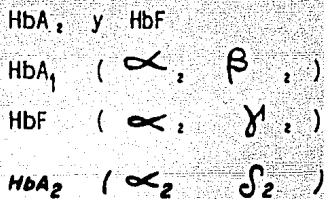
En estos casos los niños presentan anemia ligera con células en diana, hipocromia y a veces presencia de corpúsculos de Heinz. Se han efectuado técnicas especializadas para detectar a estos portadores, las técnicas más indicadas para ésta finalidad son la electroforesis en gel de agar, la

prueba de la fragilidad osmótica y la búsqueda de la formación de los corpúsculos de Heinz (20)

c) HEMOGLOBINAS ADULTAS.-

La hemoglobina del adulto normal es designada como hemoglobina A (HbA) ó también HbA₁, aunque ésta hemoglobina no es la única en la vida adulta, si es la que se encuentra en mayor proporción (95 a 98%).

La HbA ó HbA₁, posee cuatro grupos Heme, dos cadenas tipo alfa y dos cadenas tipo beta. Además de la HbA, los individuos adultos también producen pequeñas cantidades de hemoglobinas denominadas:



Recientemente se ha podido demostrar que la HbA, existe en diversas fórmulas moleculares:



Esta separación en fracciones de la HbA₁, ha sido de gran interés, ya que se ha relacionado la fracción HbA_{1c}, con la diabetes. (28)

Estas tres fracciones de hemoglobinas se denominan hemoglobinas rápidas, por el hecho de que emergen antes que la HbA₁ en una columna de intercambio catiónico. Los pacientes que poseen la enfermedad de la diabetes muestran niveles de HbA_{1C} elevados que oscilan entre 7.2 a 10.6% del total de la hemoglobina.

Las tres fracciones de la HbA₁ son llamadas también hemoglobinas rápidas, glicosiladas ó glicohemoglobinas. (18)

Lo interesante entonces es que a mayor concentración de glucosa en sangre, mayor formación de HbA_{1C} lo que explica su aumento en pacientes diabéticos.

Las cadenas betas de la HbA₁ y de la HbA_{1C} tienen la misma secuencia de aminoácidos, pero el aminoácido valina de la terminal de la HbA_{1C} va unida a un grupo carbonilo de un aldehído ó de una cetona que forma parte de una hexosa, la que se cree es una molécula de glucosa, por ello se considera a la HbA_{1C} como una hemoglobina glucosada.

Por otro lado la HbA₂ está formada por cuatro grupos heme, dos cadenas tipo alfa y dos cadenas tipo delta.

Las cadenas delta difieren de las beta en sólo ocho de sus 146 aminoácidos.

La síntesis de la cadena delta comienza en los finales del embarazo, -
aumenta en el primer año de vida y al finalizar este año, el niño ya alcanza
los niveles que mantiene el adulto y que es de 1.5 a 3.5% del total de la he-
moglobina.

A continuación se resumen todos los tipos de hemoglobinas normales, -
indicando su fórmula estructural y su cantidad en el humano, así como algu-
nas técnicas para su identificación.

**SEGUN EL DESARROLLO EMBRIONARIO Y LA EDAD EN EL SER HUMANO
NORMAL EXISTEN LAS SIGUIENTES HEMOGLOBINAS**

HEMOGLOBINAS EMBRIONICAS

NOMBRE DE Hb	ESTRUC-TURA	MOV. ELECTRO-FORETICA	CANTIDAD %	RESIST. DESNA-TURALIZACION	AFINIDAD A O ₂	IDENTIFICACION
Hb GOWER I	ζ_2	MENOR A HbA ₁	42	---	ALTA	ELECTROFORESIS
Hb GOWER II	$\alpha_2 \zeta_2$	MENOR A HbA ₁	23	-	ALTA	ELECTROFORESIS
Hb PORTLAND	$\zeta_2 \gamma_2$	MENOR A HbA ₁	TRAZAS	-	ALTA	ELECTROFORESIS

HEMOGLOBINAS FETALES

-Hb FETAL	$\alpha_2 \gamma_2$	PARECIDA HbA ₁	80 - 90	+	ALTA	DESN. ALCALINA RIA, ACSFLUORECENTES
-Hb BART	γ_4	MENOR HbA ₁	TRAZAS	-	?	ELECTROFORESIS

HEMOGLOBINAS ADULTAS

Hb A ₁	$\alpha_2 \beta_2$	NORMAL (PATRON)	98	-	MEDIA	ELECTROFORESIS CROMATOGRAFIA
-Hb A ₂	$\alpha_2 \beta_2$	MAS LENTA QUE HbA ₁	2.8	-	MEDIA	ELECTROFORESIS CROMATOGRAFIA DE INT. ANIONICA
-Hb F	$\alpha_2 \gamma_2$	PARECIDA HbA ₁	0.8	+	ALTA	DESN. ALCALINA RIA ACSFLUORECENTES

V.- ESTUDIO DE LAS HEMOGLOBINAS ANORMALES (HEMOGLOBINOPATIAS)
ASI COMO SUS PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.-

Las hemoglobinopatías son todos los síndromes clínicos en los que existen como base una alteración estructural molecular de la hemoglobina, ó bien un cambio en su metabolismo. Dentro de esta definición no entran aquellos casos donde sólo existe una deficiencia de la hemoglobina, ésto es en anemias de tipo ferropénicas por pérdida de sangre, parasitarias, etc. (10)

a) NOMENCLATURA Y TAXONOMIA DE VARIANTES DE LA HEMOGLOBINA.-

Existen algunos sistemas de nomenclatura para diferenciar a las hemoglobinas anormales. El primero que se usó hace algunos años fue el siguiente:

A medida que se iban descubriendo algunas variedades de la hemoglobina se les iba imponiendo una letra por orden alfabético de acuerdo con su movilidad electroforética.

Cuando se encontraba más de una con la misma movilidad, se le designaba con un sufijo indicando la localidad geográfica donde se hizo el descubrimiento. Así pues existen varias clases de hemoglobinas como son: Hemoglobinas S, C, D, E, G, H, I, J, M. (25)

En este tipo de nomenclatura se ha reservado la designación de la letra A para referirnos a la hemoglobina adulta de mayor cantidad, la letra F fue

designada para referirnos a la hemoglobina fetal (hemoglobina en gran proporción durante la vida prenatal).

La letra B del alfabeto no puede ser usada por convención en todas las hemoglobinas. Este sistema fue utilizado hasta el año 1956.

Otro sistema para designar a las hemoglobinas anormales era que el investigador ó descubridor de la variante le asignaba un nombre común a capricho del mismo.

Otro sistema de las variantes de la hemoglobina es aquel en el cual la variante es designada de acuerdo al sitio y la naturaleza del aminoácido -- substituido en la cadena globínica.

Otro sistema más es el que designa a la variante de acuerdo a la posición helicoidal substituida (17, 23, 25)

b) CLASIFICACION GENERAL DE LAS HEMOGLOBINOPATIAS.-

Dentro de este grupo de hemoglobinas anormales, se pueden establecer - tres grupos de hemoglobinopatias.

Primer Grupo: Alteración en las cadenas globínicas (globinopatias):

- A) Velocidad de síntesis. En la mayoría de los casos son de tipo congénitos, en donde la síntesis de las globinas está alterada formándose así hemoglobinas con cadenas anormales en lo que respecta a la cantidad, pero normales en su composición estructural (talasemias). (26)
- B) Alteración en su estructura primaria. Se trata de cadenas anormales por detecciones, sustituciones u otros cambios en los eslabones de aminoácidos.

Segundo Grupo: Defectos en el grupo Heme:

A éste tipo de defectos en este grupo se les denominan Hemepatias. La etiología de éstas anomalías es variada, ya que puede deberse a las siguientes causas:

- a) A continuación presento una clasificación de las anomalías del grupo - Heme (hemepatias).
 - i) Alteración de la unión del hierro con la porferina:
Dentro de éste grupo se comprenden las siguientes anomalías
 - Metahemoglobinemias. Las que pueden ser congénitas y adquiridas.

- Sulfohemoglobina.
 - Metahemalbúmina.
- ii) Alteración en el grupo de las porfirinas.
- Porfirias.
 - Porfirinurias
- iii) Alteraciones en el metabolismo de las porfirinas y del hierro:
- Defectos de síntesis (anemias sideroacréticas)
 - Aumento del depósito de hierro (hemosiderosis, hemocromatosis).

Tercer Grupo: Defectos en el metabolismo de la hemoglobina.

Aquí se incluye un grupo bastante variado en donde comprende alteraciones del catabolismo y otro grupo poco variado de tipo hereditario con alteraciones de la síntesis de las cadenas polipeptídicas. (8, 18)

CLASIFICACION DE PERUTZ SE BASE EN LAS PROPIEDADES FISICOQUIMICAS,
ASPECTOS CLINICOS O EL TIPO Y LUGAR DEL CAMBIO DE LA DELECCION.-

Se ha hecho una revisión completa de las hemoglobinas anormales y se han descrito cerca de 100 especies diferentes, con notación de aminoácidos. (10)

El estudio se basa en la química molecular espacial de la hemoglobina, por módulos que después se representan por estereodibujos de las zonas determinadas.

Con estos modelos que los autores construyen de las cadenas de globina a gran tamaño, cuando tiene lugar una substitución de aminoácidos pueden darse cuenta de los cambios de relación entre los distintos aminoácidos de aquellas zonas y con ello deducir las propiedades que tendrá la hemoglobina en estudio, según la situación y función de los aminoácidos cambiados y sus efectos sobre la molécula, se ha llegado a establecer cuatro grupos para designar a las hemoglobinas anormales que son las siguientes:

1. REEMPLAZAMIENTO DE RESIDUOS EN CONTACTO CON EL GRUPO HEME.

En éste grupo de reemplazamiento se reciente el grupo heme, y clínicamente existe en la mayoría de los casos anemia hemolítica con cuerpos de inclusión de Heinz, metahemoglobinemia y cianosis.

Las anomalías se sitúan de preferencia en las cadenas beta y las hemoglobinas así resultantes suelen ser inestables, ó sea que precipitan -

a temperatura de 50°C. Este grupo se subdivide en los siguientes - subgrupos:

a. Reemplazamiento de contactos no polares.

Existen sesenta contactos interatómicos entre grupos no polares e invariables por una parte y molécula de heme por otra parte.

Este sistema muestra una gran sensibilidad a cualquier cambio.

b. Reemplazamiento de Histidina.

En éste tipo de reemplazamiento el átomo de fierro se estabiliza - en la forma férrica, lo cual es común en todas las metahemoglobi- nas. La delección puede afectar a la histidina distal (Hb M Boston) ó a la histidina proximal (Hb Heyde Park) en ambos ca- sos las respectivas cadenas no se combinan con el oxígeno, la he- moglobina es inestable y existe cianosis.

Un caso importante es el caso de la hemoglobina Zurich -----

(α_2^A $\beta_2^{63 \text{ His-Arg}}$) en donde en la cadena beta se ha sus- tituido en el residuo 63 posición E 7, la histidina por la Arginina.

2. REEMPLAZAMIENTO DE RESIDUOS QUE HACEN CONTACTOS ENTRE SUBUNIDADES.

El reemplazamiento se puede producir en cadenas globínicas iguales ó - distintas, en base a esta característica puede haber los siguientes sub- tipos ya sean contactos $\alpha_1\beta_1$ ó $\alpha_1\beta_2$ que se explican a con- tinuación.

a. CONTACTOS $\alpha_1 \beta_1$

Dentro de este grupo tenemos a las siguientes hemoglobinas:

HbE	Esta hemoglobina produce escasa alteración - clínica, presenta baja afinidad por el oxígeno ya que las uniones puente de hidrógeno entre - las cadenas alfa y beta son débiles.
Hb Tacoma	Presenta aumento en la disociación de dímeros.
Hb Chiapas	No existe alteración clínica, no propiedades - especiales.
Hb New York	Presenta aumento en la disociación de dímeros.
Hb Philly	Anemia hemolítica.

b. CONTACTOS $\alpha_1 \beta_2$

Este grupo se caracteriza porque presenta una disminución de la - interacción heme-heme, ejemplos de este grupo son:

Hb J-Cupetonn	Disminución en la afinidad por el oxígeno.
Hb Yakima	Disminución en la afinidad por el oxígeno.
Hb Kempsey	Disminución en la afinidad por el oxígeno.
Hb Kansas	Esta hemoglobina caso especial, posee alta afinidad por el oxígeno.

Hb G-Chinesa. No presenta sintomatología clínica.

3. REEMPLAZAMIENTO DE RESIDUOS EN POSICION GENERAL.

Este grupo de hemoglobinas puede o no producir alteraciones clínicas.

Las propiedades de estas hemoglobinas varían en cada una de ellas, - algunas son inestables al calor, otras presentan alta afinidad por el oxígeno.

El defecto en la mayoría de los casos se trata de la cadena beta.

Existen casos en los que la entrada de un grupo polar interno puede ser muy grave como lo es la Hb Wein, ya que se produce una carga interna - negativa que se fija con cargas positivas cercanas, esta hemoglobina - es inestable, produce una anemia hemolítica grave.

Otra hemoglobina especial de este grupo es la Hb Gun Hill en donde existe delección de cinco residuos en la cadena beta entre los números -- 91 al 97.

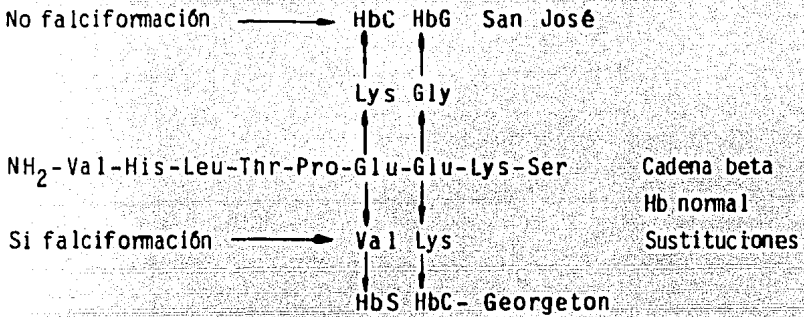
REEMPLAZAMIENTO DE RESIDUOS EXTERNOS SIN SINTOMAS CLINICOS EN LOS HETEROCIGOTOS.

Al haber reemplazamiento en los grupo externos no se ha encontrado sin tomas clínicos importantes en los heterocigotos ni anormalidades de la hemoglobina aunque si se puede afectar la sensibilidad de la molécula.

En este grupo se encuentra la hemoglobina S, la cual produce polimeriza ción de distintas cadenas, por lo que se produce deformación del eritro cito causado por los cristales polimerizados.

Otra hemoglobina importante es la Hemoglobina C en donde el defecto -- es en el mismo punto que la HbS, pero no existe falciformación.

Existen otras dos hemoglobinas anormales una que causa falciformación y otra que no lo hace, ambas alteraciones están en la misma posición. Según se observa en el siguiente diagrama.



La clasificación de las hemoglobinas anormales no está muy bien establecida y aún queda mucho por discutir. En relación con sus propiedades fisicoquímicas, manifestaciones clínicas y su tratamiento.

Existe otra clasificación que consta de cinco grupos que a continuación se mencionan.

1. Hemoglobinas que producen distorsión de los eritrocitos.
2. Hemoglobinas asociadas con metahemoglobinemia.
3. Hemoglobinas con aumento en la afinidad por el oxígeno.
4. Hemoglobinas con disminución a la afinidad por el oxígeno.
5. Hemoglobinas inestables.

Esta nomenclatura se menciona pero no es usada en esta revisión.

La agrupación de las hemoglobinas anormales las mencionamos en la Tabla I de acuerdo a la primera clasificación (Perutz), en el que se menciona por columna de izquierda a derecha los siguientes términos:

COLUMNA

- 1 El número en la cadena donde es la sustitución.
- 2 Segmento y número de segmento.
- 3 Aminoácido que existe normalmente en aquel eslabón.
- 4 Aminoácido que lo sustituye.
- 5 Nombre asignado a la hemoglobina.
- 6 Clasificación según Perutz.
- 7 Datos de interes.
- 8 Referencias.

Abreviaturas usadas en la Tabla 1.

C. de Heinz.	Corpúsculos metahemoglobinicos de Heinz.
Hb.	Hemoglobina.
Heme	Grupo Heme.
Heterocig.	Heteg, heterocigoto
Inv.	Invariable.
L = Lento	Por electroforesis más lento que HbA.

Metahem.	Metahemoglobinemia.
No comb. O_2	Hemoglobina que no se combina con el -- oxígeno.
R. Ráp. Rápida	Hemoglobina de movilidad electroforética más rápida que HbA
Sint.	Síntomas clínicos.
Var.	Residuos variables no polar.
Var. p.	Residuo variable polar.

TABLA I

TABLA DE HEMOGLOBINAS ANORMALES POR DELECCION O SUBSTITUCION DE AMINOACIDOS

EN LA CADENA α

5	A ₃	Ala	Asp	J - TORONTO	4	VARIABLE RAPIDA	NATURE 208:1059,1963
12	A ₁₀	Ala	Asp	J - PARIS	4	VARIABLE RAPIDA	NOV. REV. F. HEMATOL 6: 423, 1966
15	A ₁₃	Gly	Asp	J - OXFORD	4	VARIABLE RAPIDA	NATURE 204: 269, 1964
16	A ₁₄	Lys	Gln	I	4	VARIABLE RAPIDA	J. LAB. CLIN. MED. 68: 940, 1966
22	B ₃	Gly	Asp	J - MEDELLIN	4	VARIABLE RAPIDA	FEO. PROC 23: 172, 1964
23	B ₄	Glu	Gln	MEMPHIS	4	VARIABLE RAPIDA	J. LAB. CLIN. MED. 68: 889, 1965
23	B ₄	Glu	Val	G - AUDHALI	4	VARIABLE RAPIDA	NATURE 219: 1164, 1966
24	B ₁₁	Glu	Gln	G - CHINESA	2	ASINTOMATICA INV.	J. BIOL. CHEM. 237: 1517, 1962
30	B ₁₁	Glu	Gln	G - HONOLULU			
43	CD ₁	Phe	Val	TORINO	1	TRANSTORNOS C.D. ANEMIA C. DE HEINZ	NATURE 217: 106, 1966
47	CD ₆	Asp	Gly	L - FERRARA	4	EXTERNA, SINTOMAS LIGEROS LENTA INV.	NATURE 198: 395, 1963
47	CD ₅	Asp	His	SINAI - SEALY	4	EXTERNA, NO SINTOMAS LENTA INV.	
50	CD ₈	His	Asp	J - CERDENA	4	EXTERNA NO SINTOMAS INV.	
61	CD ₉	Gly	Arg	RUSS	4	EXTERNA NO SINTOMAS LENTA	
54	E ₃	Gln	Arg	SHIMONOSEKI	4	EXTERNA NO SINTOMAS LENTA	

CONTINUA

54	E ₃	Gln	Glu	MEXICO	4	EXTERNA. NO SIGNOS HETEROCIGOTOS V. LENTA	CLIN. RES. 11: 108, 1983
57	E ₆	Gly	Asp	NORFOLK	4	EXTERA. NO SIGNOS HETEROCIGOTOS V. RAPIDA	J. BIOL. CHEM. 237: 69, 1962
57	E ₆	Gly	Arg	L-PERSIAN GULF		ZONA EXTERNA	ACTA HAEMATOL 42: 189, 1969
58	E ₇	His	Tyr	M-BOSTON	1	CIANOSIS. METAHEMOGL. NO COMB. O ₂ INV.	PROC. NATL. ACAD SCI 47: 1769, 1961
68	E ₁₇	Asn	Lys	G-PHILADELPHIA	4	EXTERNA. NO SIGNOS HETEROCIGOTOS V. LENTA	BIOCHIM. BIOPHYS ACTA 48: 283, 1961
68	E ₁₇	Asn	Asp	UBE II	4	EXTERNA NO SIGNOS HETEROCIGOTOS V. RAPIDA	CLIN. CHIM. ACTA 10: 347, 1967
78	EF ₇	Asn	Lys	STANLEYVILLE II	4	EXTERNA NO SIGNOS HETEROCIGOTOS V.	BR. MED. J. 4: 92, 1966
84	F ₈	Ser	Arg	ETOBICOKE	3	NO. SINTOMAS CLINICOS LABIL INV.	CAN. J. BIOCHEM 47: 143, 1969
85	F ₆	Asp	Asn	G-NORFOLK	4	EXTERNA. NO SINTOMAS HETEROCIG. VP	BIOCHIM. BIO PHYS. ACTA 379: 82, 1975
87	F ₈	His	Tyr	M-IWATE	1	CIANOSIS. METAHEMOGLOB. NO COMB. O ₂ INV.	ACTA. HAEMATOL JPM. 26, 838, 1963
90	FG ₂	Lys	Asn	J-BROUSSAIS	4	EXTERNA. NO SINTOMAS HETEROCIG. INV.	C. R. SOC. BIOL. 180: 2270, 1966
92	FG ₄	Arg	Gln	J-CAPETOWN	2	LIGERA. HIPERGLOBULIA. ALTA AFINIDAD O ₂ I.	NATURE 212: 792, 1966
92	FG ₄	Arg	Leu	CHESAPEAKE	2	POLICITEMIA. ALTA AFINIDAD O ₂ INV.	J. MOLEC BIOL. 10: 91, 1966
102	G ₆	Ser	Arg	MANITOBA	3	ESCASOS SINTOMAS DIFICIL SEPARAR INV.	CAN J. BIOCHEM 78: 911, 1970
112	G ₁₀	His	Gln	DAKAR	4	EXTERNA. NO SINTOMAS HETEROCIG. INV.	
114	GH ₂	Pro	Arg	CHIAPAS	2	ASINTOMATICO. Hb CASI NORMAL	BIOCHIM. BIOPHYS AC. 154: 489, 1968

115	GH ₃	Ala	Asp	J-TOAGORIKI	4	EXTERNA, NO SINT. HETEROCIGOTAS V. RAPIDA	J. GENET 4: 1, 1967
116	GH ₆	Glu	Lys	O-INDONESIA	4	EXTERNA, NO SINT. HETEROCIGOTA V. RAPIDA	NATURE 196: 229, 1962
136	H ₁₀	Leu	Pro	BIBBA	1	ANEMIA C. DE HEINZ. ALTERA HEME I	BIOCHIM. BIOPHYS ACTA 154: 250, 1968
141	H ₂₄	Arg		KOELLIKER		ES UN CAMBIO DE Hb NORMAL	ACTA HAEMATOL 37: 174, 1967
	TIX	Asp	His	G-BALTIMORE		LENTA	

CADENAS β

2	NA ₂	His	Tyr	TOKUCHI	3	POCOS SINTOMAS CAMBIOS SEGM. NA LENTA VAR.	
6	A ₃	Glu	Val	S	4	FALCIFORMACION MUY FRECUENTE LENTA VAR.	BIOCHIM. BIOPHYS ACTA 38: 402, 1959
6	A ₃	Glu	Val	C-HARLEM	4	FALCIFORMACION OTRO CAMBIO LENTA VAR.	
6	A ₃	Glu	Lys	C	4	CELULAS RIGIDAS LENTA VAR.	BIOCHIM. BIOPHYS ACTA 42: 408, 1960
6	A ₃	Glu	Val	C-GEORGETOWN		FALCIFORMACION LENTA	
7	A ₄	Glu	Gly	G-SAN JOSE	4	LENTA UP	J. BIOL. CHEM 235: 3182, 1960
7	A ₄	Glu	Lys	SIRIRAJ	4	LENTA VARIABLE	BR. MED. J. 1: 1883, 1965
9	A ₆	Ser	Cys	PORTO ALEGRE	4	POLIMERIZACION "INVITRA" VARIABLE	SCIENCE (NY) 158: 800, 1967
14	A ₁₁	Leu	Arg	SOGN	3	NO SINTOMAS UP	SCAND. J. HAEMATOL 8: 353, 1968

CONTINUA

16	A ₁	Gly	Asp	J BALTIMORE	4	RAPIDA VARIABLE	BIOCHIM BIOPHYS ACTA 74: 411, 1964 114: 1111
18	A ₁	Gly	His	II HILFRIEDT	4	LENTA VARIABLE	PIR 244, 1967
22	B ₄	Glu	Ala	G.COUSHATTA	4	LENTA VARIABLE,	BIOCHEM. BIOPHYS RES COMMUN 20: 400, 1967
22	B ₄	Glu	Lys	E-SASKATOON	4	VARIABLE	
23	B ₅	Val		FREIBURG	3	CIANOSIS ALTA AFINIDAD O ₂ LENTA I.	SCIENCE (NY) 154: 1024, 1966
25	B ₇	Gly	Arg	G.TAIWAN-ANI		VARIABLE NO POLAR	BIOCHEM. BIOPHYS RES COMMUN 30: 690, 1968
26	B ₈	Glu	Lys	E	2	ANEMIA LIGERA NOMOE. BAJA AFINIDAD O ₂ LENTA INV.	BIOCHEM. BIOPHYS ACTA 49: 320, 1961
28	B ₁₀	Leu	Pro	GENOVA	3	INESTABLE ANEMIA HEMOLITICA IGUAL MOV. A.	NATURE 214: 877, 1967
30	B ₁₂	Arg	Ser	TACOMA	2	NO SINTOMAS AFINIDAD O ₂ ALTA INV.	BIOCHEMISTRY (NY) 6: 2125, 1959
35	C ₁	Tyr	Phe	PHILLY	2	ANEMIA HEMOLITICA LIGERA INV.	J. CLIN. INVEST. 48: 1027, 1967
42	CD ₁	Phe	Ser	HAMMERSMITH	1	ANEMIA CIANOSIS INESTABLE MOV. IGUAL A INV.	NATURE 216: 633, 1967
43	CD ₂	Glu	Ala	G-GALUESTON	4	LENTA VAR.	BLOOD 23: 103, 1964
46	CD ₃	Gly	Glu	K-IBADAN	4	RAPIDA INVARIABLE	NATURE 208: 658, 1965
47	CD ₆	Asp	Asn	G-COPENHAGUE	4	LENTA VAR. POLAR	BIOCHIM. BIOPHYS ACTA 140: 231, 1967
50	D ₇	Gly	Asp	J-BANGKOK	4	RAPIDA VARIABLE	J. MOLEC. BIOL. 19: 91, 1966
58	E ₂	Pro	Arg	DMOFAR	4	VARIABLE NO POLAR	BIOCHIM BIOPHYS ACTA 100: 56, 1966

CONTINUA

01	E ₀	Lys	Asn	HIKARI	4	RAPIDA INVARIABLE	CLIN. CLIM. ACTA 10 : 101, 1964
01	E ₀	Lys	Glu	N-SEATTLE	4	RAPIDA INVARIABLE	BIOCHIM. BIOPHYS ACTA 154 : 276, 1968
03	E ₇	His	Tyr	M-SASKATOON	1	CIANOSIS, METAHEM. NO COMBINA O ₂ IMA. INV.	PROC. NATL. ACAD.
03	E ₇	His	Arg	ZURICH	1	SENSIB. SULFAMIDAS, HEMOLISIS INESTABLE, LENTA INV.	BIOCHIM. BIOPHYS ACTA 50 : 595, 1961
07	E ₁₁	Val	Ala	SYDNEY	1	ANEMIA HEMOL. C. DE HEINZ INESTABLE	NATURE 215 : 626, 1967
07	E ₁₁	Val	Asp	BRISTOL	1	CUERPOS DE HEINZ	BR. J. HEMATOL 10 : 435, 1970
07	E ₁₃	Val	Glu	M. MILWAUKEE	1	CIANOSIS METAHEM. NO COMBINA O ₂ IMA INV.	PROC. NATL. ACAD. SCI USA 47 : 1758, 1961
09	E ₁₄	Gly	Asp	J-CAMBRIDGE	4	RAPIDA VAR.	BIOCHIM. BIOPHYS ACTA 140 : 231, 1967
70 0 70	E ₁₄	Ala	Glu	SEATTLE	4	RESIDUO NO SEGURO INESTABLE RAPIDA	NATURE (NEW BIOL) 243 : 275, 1973
73	E ₁₇	Asp	Asn	C- HARLEM	4	FALCIFORMACION POR OTRO CAMBIO VAR. LENTA	BIOCHIM. BIOPHYS RES COMUN 23 : 122, 1969
73	E ₁₇	Asp	Asn	KORLE-BU		PUEDE SER ORIGEN HbC- HARLEM	J. MED. GENET. 5 : 107, 1968
74	E ₁₈	Asp	Lis	STANLEYULLE		ZONA SUPERFICIAL NO HELICOIDAL	
76	E ₂₀	Ala	Glu	SEATTLE		ANEMIA INESTABLE	NATURE (NEW BIOL) 243 : 275, 1973
77	EF ₁	His	Asp	J-IRAN	4	RAPIDA UP	BR. MED. J. 1 : 674, 1967
79	EF ₃	Asp	Asn	0-ACERA	4	LENTA INVARIABLE	
87	F ₃	Thr	Lys	D-IBADAN	4	LENTA INVARIABLE	NATURE 205 : 1273, 1966

CONTINUA

88	F ₄	Leu	Pro	SANTA ANA	1	ANEMIA HEMOLITICA. C. HEINZ	J. MAD. GENET. 8: 292, 1968
88	F ₄	Leu	Arg	BORAS	1	INVARIABLE	NATURE 228: 853, 1968
90	F ₀	Glu	Lys	AGENOGI	4	LENTA, INVARIABLE	CLIN. CLIM. ACTA 14: 824, 1968
91	F ₇	Leu	Pro	SABINE		INESTABLE	N. ENGL. J. MED. 280: 730, 1969
92	F ₈	His	Tyr	M-HYDE-PARK	1	CIANOSIS. METAHEM. IGUAL MOR Hb ₀ INV.	J. CLIM. INVEST. 45: 1021, 1968
93-97	F FH	(S)		GUN HILL	3	ANEMIA HEMOLITICA INESTABLE LENTA	SCIENCE (NY) 157: 186, 1967
94	FG ₁	Asp	Asn	OAKRIDGE	4		
95	FG ₂	Lys	Glu		4	VARIABLE	
95	FG ₂	Lys	Glu	N. BALTIMORE	4	RAPIDA	NATURE 207: 945, 1968
98	FG ₃	Val	Met	KÖLN	1	ANEMIA HEMOLITICA INESTABLE LENTA	NATURE 210: 918, 1968
98	G ₁	Asp	Asn	KEMPSEY	2	ALTA AFINIDAD O ₂ POLICITEMIA LENTA INV.	BLOOD 31: 633, 1968
99	G ₁	Asp	His	YAKIMA	2	ALTA AFINIDAD O ₂ POLICITEMIA LENTA INV.	J. CLIM. INVEST. 40: 1840, 1968
102	G ₄	Asn	Thr	KANSAS	1.2	CIANOSIS BAJA AFINIDAD O ₂ INESTABLE INV. 1mA.	J. BIOL. CHEM 243: 900, 1968
113	G ₁₅	Val	Glu	NEW YORK	2	NO CLINICA RAPIDA INV.	NATURE 213: 870, 1967
120	GH ₃	Lys	Glu	HIJYAMA	4	RAPIDA V. POLAR	SCIENCE (NY) 169: 204, 1968
121	GH ₄	Glu	Gln	D PUJAB	4	VARIABLE LENTA	BIOCHIM. BIOPHYS ACTA 59: 437, 1962

CONTINUA

121	GH ₄	Glu	Lys	O-ARABIA	4	VARIABLE, LENTA	NATURE; 190: 229, 1968
126	H ₄	Val	Glu	HOFU	4		NATURE; 217: 69, 1968
130	H ₆	Tyr	Asp	WIEN	3	ANEMIA HEMOLITICA VAR. NO POLAR INEST.	ACTA HAEMATOL 81: 381, 1974
140	H ₁₁	Lys	Val	D W(II)W(III)	8	NO SINI CLINICIS NI ALTERACIONES HAPIIA INV	NATURE 218: 688, 1968
188	H ₁₄	Gly	Asp	HOPP.	3	NO CLINICA ALCALIRRESISTENTE S APINI DAD O ₂ ALTA RAP. INV.	NATURE 20: 630, 1965
143	H ₂₁	His	Asp	KENWOOD		RAPIDA	
145	HC ₂ H ₂₃	Tyr	His	RAINIER	3	POLICITEMIA AFINIDAD O ₂ ALTA ALCALIRRESISTENTE	NATURE(NEW BIO) 230: 264, 1971
69- 74	E ₁₃	Gly	Asp	RIDURHAMII			

CADENAS 

5	A ₂	Glu	Lys	F-TEXAS I	4	VARIABLE LENTA	BR. J. HAEMATOL 13: 252, 1967
6	A ₃	Glu	Lys	F-TEXAS II	4	VARIABLE LENTA	BR. J. HAEMATOL 14: 233, 1968
12	A ₆	Thr	Lys	F-ALEXANDRA	4	VARIABLE LENTA	BIOCHIM. BIOPHYS ACTA 200: 70, 1970
61	E ₅	Lys	Glu	Hb-F JAMAICA		INVARIABLE, OTRO CAMBIO 136-A1a	BR. J. HAEMATOL 16: 399, 1970
117	G ₁₀	His	Arg	Hb F-MALTA			NATURE 223: 311, 1969
121	GH ₁₄	Glu	Lys	F-MULL	4	VARIABLE LENTA	BR. MED. J. 3: 831, 1967

CONTINUA

CADENAS 8

2	NA	Mis	Arg	A SPHAKIA	4	VARIABLE LENTA	SCIENCE (NY) 181: 1408, 1966
10	A	Gly	Arg	A	4	VARIABLE LENTA	NATURE 14: 168, 1966
22	B	Ala	Glu	A FLATBUCH	4	VARIABLE LENTA	CLIN. RES 14: 188, 1966
138	H	Gly	Asp	A BABINGA	4		NATURE 219: 1360, 1966

c) PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DE LAS HEMOGLOBINAS DE MAYOR IMPORTAN-
CIA.

LA HEMOGLOBINA S. Es una molécula diferente de la hemoglobina A es poco soluble y ensequida forma cristales llamados tactoides, y los glóbulos rojos que la contienen en cantidad superior al 20% son de formados en forma de hoz ó semi-luna. El estudio electroforético de la hemoglobina S y hemoglobina A a un pH 6.96 emigran en sentidos distintos; debido al diferente punto isoelectrico de estas hemoglobinas.

Punto isoelectrico	HbA	6.87
Punto isoelectrico	HbS	7.09

Una característica muy importante de la hemoglobina S (heterocigótica) es que éste grupo tiene más defensas contra el paludismo que los individuos no portadores de esta alteración y forma, lo que se conoce como una superclase. De importancia en las zonas endémicas de paludismo solamente.

LA HEMOGLOBINA C. Posee una migración más lenta que la hemoglobina S y de solubilidad normal. A pesar que la anomafia de esta hemoglobina es en la posición seis de la cadena beta igual que la hemoglobina S el aminoácido cambiado en la HbC es glutámico por lisina. Por lo cual la formación de cristales tactoides no existen ni por lo tanto la falciformación.

LA HEMOGLOBINA D. Es más soluble que la hemoglobina S y no presenta falciformación, posee una electroforesis muy parecidas a la que proporciona la hemoglobina S sobre un pH alcalino, pudiéndolo separar de ésta a un pH neutro ó ácido sobre electroforesis en agar.

LA HEMOGLOBINA E. El desplazamiento electroforético a un pH alcalino es mucho menor que la hemoglobina A, por lo que se diferencia bien de ella y en cambio es muy próxima al de la hemoglobina A₂.

LA HEMOGLOBINA G. Esta hemoglobina presenta un diagrama electroforético parecido al de la hemoglobina fetal, con la diferencia de que ésta hemoglobina anormal no es alcoloresistente.

**DISTRIBUCION GEOGRAFICA DE LAS VARIANTES COMUNES DE HEMOGLOBINAS
ANORMALES A NIVEL MUNDIAL.**

La distribución geográfica de las hemoglobinas anormales las cuales se designan por medio de letras del alfabeto las más importantes y comunes son las siguientes:

HbC, HbD, HbE, HbG, HbS (28)

De este tipo de hemoglobinas se ha tratado de indicar la localidad geográfica siendo como sigue:

DISTRIBUCION DE LA HEMOGLOBINA C.-

Ha sido encontrada en gente de raza negra americana, se esperaba que - tuviera sus antecesores en Africa Occidental, pero no se esperaba en la parte Oeste del Africa ni en la parte del Este.

Esta hemoglobina se encontró en una 15% en los habitantes de Ghana y en Volta en el Occidente de Nigeria fué de 3%. La frecuencia de esta - hemoglobina C disminuye en la Sierra Leone y Liberia, no se localiza en Congo ni en otra parte del Africa Tropical; ocasionalmente se observó - en el Norte de Africa.

Esto es en parte natural, por la relación comercial que existe entre - Africa Occidental y el Norte de Africa.

Raramente se ha encontrado en Sicilia Italia. -

Los genetistas creen tener la base de un ciclo del origen y diseminación de un " gen nuevo " (26)

DISTRIBUCION DE LA HEMOGLOBINA D.-

Se trata de un conjunto de hemoglobinas que fueron globalmente identificadas y nombradas de acuerdo a la localidad geográfica en la que se encontraron. Al menos existen tres variantes:

HbD_{bushman} en la cadena beta en la posición 16
Gly → Arg

HbD_{punjab} en la cadena beta en la posición (2)
Glu → Gln

HbD_{ibadan} en la cadena beta en la posición 87
Thr → Lys

HbD_{los angeles} en la cadena beta en la posición 121
Glu → Lys

De estas tres variantes mencionadas, resulto evidente que la hemoglobina D Los Angeles era idéntica a la hemoglobina Dpunjab. (10)

La hemoglobina D surgió probablemente en la India Noroccidental donde tiene una frecuencia de aproximadamente el 3%, su aparición en los países Europeos está primariamente limitada a los que han tenido estrecho contacto con los pobladores de las Indias Orientales, como Ingleses, --

Portugueses y Franceses.

Es quizá lógico llamar a esta variante HbD_{Punjab} ya que es el lugar donde se encontraba con mayor proporción, y no hemoglobina D_{Los Angeles} - aunque ésta última fuera la que primero se descubrió. Se ha encontrado esta anomalía entre los negros Americanos y Musulmanes de Argelia (10, 27)

DISTRIBUCION DE LA HEMOGLOBINA E.-

Esta hemoglobina descubierta en 1954 se encuentra con una alta frecuencia en Birmania, Tailandia, Camboya y Malasia. Se ha encontrado en bajo porcentaje en las cercanías de Bengala, también se encuentra raramente en Indonesia y Nepal.

En la Malaya se observa alto porcentaje en el Norte y bajo porcentaje - en el Sur donde ha sido grande la emigración desde Indonesia.

Es importante hacer notar que la hemoglobina E se encuentra en Indo-Chinas, pero no en los chinos modernos y esto se asocia con las antiguas - poblaciones Mongólicas del Sureste de Asia.

Otro porcentaje elevado de la hemoglobina E son aquellas en donde también existe con mayor frecuencia la talasemia alfa y beta, por tanto,

es corriente la interacción entre estos dos trastornos y la HbE.

DISTRIBUCION DE LA HEMOGLOBINA G.-

Fue encontrada en los negros del Africa Occidental, existen cuatro tipos de hemoglobinas G que son los siguientes:

Hb_G San José en la cadena beta en la posición 7
Glu —————> Gly

Hb_G Galveston en la cadena beta en la posición 43
Glu —————> Ala

Hb_G Coushatia en la cadena beta en la posición 22
Glu —————> Ala

Hb_G Chinesa en la cadena alfa en la posición 24
Glu —————> Gln

DISTRIBUCION DE LA HEMOGLOBINA S.-

Este tipo de hemoglobina anormal es la que aparece con mayor frecuencia y proporción en diversas partes del mundo entero, por lo que se le ha estudiado más que las hemoglobinas anteriores.

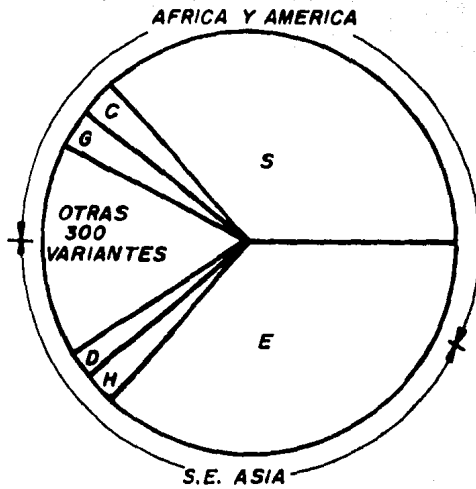
Su mayor frecuencia aparece en el Africa Tropical, con una frecuencia heterocigotica de un 20%, aunque en algunas zonas alcanza el 40%.

Parece ser que en el Sur del Africa no se encuentra esta anomalía, ya que la difusión del gen responsable parece que esta limitado por los ríos Zambeze y Kunene.

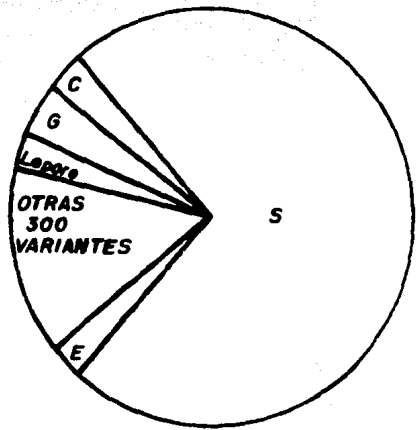
La hemoglobina S tiene una frecuencia de 9% aproximadamente en los negros del Nuevo Mundo; el gen causante de la anomalía se encuentra en menor proporción en el Oriente Medio, en Grecia y en las tribus aborígenes de la India. (10, 26, 27)

Las distribuciones de las hemoglobinas más comunes se describen en conjunto en el siguiente cuadro.

Frecuencia relativa aproximada de las variantes de las hemoglobinas anormales (28).



**DISTRIBUCION
MUNDIAL**



**DISTRIBUCION
U.S.A.**

**FRECUENCIA RELATIVA APROXIMADA DE LAS VARIANTES DE
LA HEMOGLOBINA (28)**

VII.- SINTOMATOLOGIA Y PATOGENIA DE LAS HEMOGLOBINAS ANORMALES.

SINTOMATOLOGIA Y PATOGENIA DE LA HEMOGLOBINA C.

Las personas afectadas por la hemoglobina C pueden estar completamente asintomáticas, por otro lado, pueden tener un dolor abdominal transitorio; puede existir colelitiasis, ictericia y artralgia.

La hemoglobina C homocigota se caracteriza por una moderada anemia hemolítica crónica con esplenomegalia.

Los eritrocitos son más rígidos de lo normal y su fragmentación en la circulación puede determinar la circulación de microsferocitos. Los eritrocitos también se ven afectados en su vida media (30 - 35 días) se pueden observar dianocitos.

Las personas que son heterocigotas para las hemoglobinas A y C se definen como portadoras del rasgo hemoglobina C, son asintomáticas no tienen anemia y no muestran evidencia alguna de una destrucción sanguínea. (25)

SINTOMATOLOGIA Y PATOGENIA DE LA HEMOGLOBINA D.

Se han referido pocos casos de enfermedad hemoglobinopática homocigótica las cuales presentan una leve anemia, gran cantidad de dianocitos y aumento de la resistencia osmótica, pero sin que se presente la falciformación.

Los heterocigotos A - D no presentan enfermedad alguna. (10)

SINTOMATOLOGIA Y PATOGENIA DE LA HEMOGLOBINA E.

Las personas hemocigóticas para la hemoglobina E tienen una anemia relativamente ligera en donde se puede observar microcitosis y dianocitosis. Los signos de anemia hemolítica son mínimos a menos que esté complicada por un estrés hematológico adicional.

No ocurriendo lo mismo con las personas que son heterocigóticas ya que tales personas son asintomáticas.

SINTOMATOLOGIA Y PATOGENIA DE LA HEMOGLOBINA S.

Se ha demostrado que una sola dosis del gen drepanocítico (heterocigüedad) determinaba el rasgo drepanocítico sin síntomas clínicos importantes, mientras que la homocigüedad provocaba la anemia drepanocítica.

De todas las enfermedades que resultan de la presencia de la hemoglobina S (hemocigótica) dentro de los glóbulos rojos, la anemia drepanocítica es la común y la más grave.

Esta anemia está complicada por crisis dolorosas resultantes de infarto, debido a obstrucción vascular por drepanocitos enmarañados.

El recién nacido está protegido por el alto nivel de hemoglobina fetal en los glóbulos rojos durante los primeros meses de vida. Al disminuir los niveles de hemoglobina fetal con el paso del aumentar la edad las manifestaciones clínicas de esta anemia se presentan.

La mayoría de los enfermos con anemia drepanocítica tienen la mayor parte del tiempo un estado de salud buena. Este estado lo interrumpe periódicamente una crisis que puede tener un comienzo súbito y en ocasiones un desenlace letal.

Dentro de otras manifestaciones clínicas tenemos: Crisis aplásicas, causada por depresión medular y generalmente asociadas con infecciones de origen viral.

A consecuencia de la vida media acortada de los eritrocitos, los niños con anemia drepanocítica tienden a ser más bajos que los normales, con pubertad retardada, pero al final el adulto con ésta anemia es igual a un adulto normal.

Se ha comprobado que la anemia drepanocítica afecta al sistema genitourinario así como al sistema nervioso central.

Por otro lado, las úlceras de las piernas son algunas manifestaciones de la drepanocitosis.

SINTOMATOLOGIA Y PATOGENIA DE LA HEMOGLOBINA G.-

Este tipo de hemoglobinopatías es conocida como de naturaleza benigna, pues parece que no produce ninguna alteración ni en los homocigotos; tampoco produce alteraciones cuando se une a otras anomalías hemoglobínicas.

III.- IDENTIFICACION Y TRATAMIENTO DE LAS HEMOGLOBINOPATIAS.

Existen diversas técnicas que se han usado para separar e identificar las hemoglobinas anormales de las cuales las más comunes son:

CROMATOGRAFIA.- Se ha usado la cromatografía en columna, utilizando la DEAE-Celulosa, amberlita IRC-50, la carboxi metil celulosa.

TECNICAS DE CURVAS DE SOLUBILIDAD DEL O₂.- En esta técnica se procura poner en contacto una solución de hemoglobina con distintas presiones parciales de oxígeno y observar la curva de transformación de hemoglobina reducida a oxigenada. Como sabemos la curva que presenta la hemoglobina adulta normal es del tipo sigmoidea, esta forma puede cambiar cuando se trata de distintas hemoglobinas, de las cuales algunas muestran desplazamiento de las curvas y otras no. (24)

TECNICAS INMUNOLOGICAS.- Se ha utilizado la técnica de difusión sobre gel y la inmunolectroforesis.

ESPECTROFOTOMETRIA.- Las curvas de absorción que presentan distintas hemoglobinas pueden dar imágenes diferentes, se ha comprobado también que en la región ultravioleta se puede precisar más diferencias, por medio de estas técnicas se ha demostrado que la hemoglobina fetal tiene un máximo de absorción a 289.8 milmicras, comparado con hemoglobina A -- que posee una absorción a los 291.0 milmicras.

DIFRACCION DE LOS RAYOS X.- Esta técnica utilizada nos ha permitido descubrir y establecer la fórmula espacial de una hemoglobina.

MICROSCOPIO ELECTRONICO.- Por medio de éste aparato ha sido posible seguir paso a paso la formación de cristales de hemoglobina de falciformación.

TECNICA DE HIBRIDACION.- Esta técnica ha servido para separar y estudiar algunas alteraciones de las cadenas globínicas alfa y beta. Esta técnica se basa en los procesos de desnaturalización y renaturalización del DNA y el RNA.

ELECTROFORESIS.- Por medio de esta técnica ha sido posible reconocer diversos tipos de hemoglobinas ya que este procedimiento esta basado en el crecimiento que presentan las hemoglobinas en un campo eléctrico de acuerdo a las cargas eléctricas que posee la hemoglobina en estudio.

TRATAMIENTO DE LAS HEMOGLOBINOPATIAS.

Como se ha mencionado anteriormente, de todas las hemoglobinas anormales, la hemoglobina S (HbS) es la que se ha encontrado en mayor proporción siendo también la que más defectos y sintomatología ocasiona, por tal motivo se han hecho esfuerzos para investigar y descubrir algunos agentes para combatir ó reducir esta anomalía. Hasta la fecha no ha sido posible descubrir una profilaxis eficaz de la degeneración drepanocítica.

No obstante, unas simples medidas reducen en ciertos casos el número de crisis, estas medidas pueden ser las siguientes:

Procurar que los brazos y piernas no se enfrien durante la noche; impedir la deshidratación que se desarrolla con tanta rapidez por causa del defecto de concentración renal. (18)

El paciente se adapta a un nivel de vida con un nivel de hemoglobina crónica baja. Se evitarán en lo posible las transfusiones con el fin de reducir los riesgos de hepatitis y desarrollo de isoanticuerpos eritrocitarios; no estan indicados los anticoagulantes, pues la oclusión vascular no son consecuencia de coagulación hemática. (18, 23, 25, 27)

Hoy en día la mayoría de los niños afectados de anemia drepanocítica alcanzan la edad adulta, su cuidado comprenderá el establecimiento, junto con los padres, de planes para su aprendizaje escolar y laboral.

Con lo que respecta a las otras hemoglobinas anormales, manifiestan ligeros síntomas cuando se presentan en estado homocigoto, estos síntomas puede ser tratados corrigiendo la poca anemia que se produce; la mayoría de las otras hemoglobinas se presentan en estado heterocigoto y no manifiestan sintomatología.

En el caso de las hemoglobinas M que ocasionan cianosis debido a la formación del complejo Hierro-Fenolato, en donde se impide la reducción de hierro férrico a ferroso, estas alteraciones no responden a ningún tratamiento. (17)

IX.-

HEMOGLOBINAS ANORMALES EN MEXICO.

La identificación de personas portadoras de hemoglobinas anormales ó con trastornos de su síntesis se inicio en México en el año de 1950.

El primer sujeto estudiado fué en el Hospital Infantil de -- México, situado en la Colonia Doctores en el Distrito Federal, se trataba de un paciente que presentaba anemia drepanocítica.

(Hemoglobina S) (13)

El Dr. Guillermo Ruiz Reyes y colaboradores efectuaron las primeras encuestas para descubrir este tipo de trastornos genéticos en diferentes grupos de poblaciones. Además se difundieron las técnicas básicas para identificarlas.

Así pues con estas técnicas y con la ayuda de otros investigadores, se comprobó un aumento importante de casos descubiertos.

La información que se tiene de la distribución de las Hemoglobinas anormales en México, provienen de dos fuentes de información (13, 30)

- a) Estudios realizados en poblaciones indígenas, poblaciones híbridas, en una comunidad de origen Italiano y en una población hospitalaria.
- b) Estudio de pacientes con problema de anemia hemolítica, quienes han presentado este tipo de anomalías.

En la República Mexicana, la población indígena habla cerca de cincuenta diferentes lenguas, las cuales han sido agrupadas para su estudio en cinco grupos diferentes: Tarasco, Macro-Mixteco, Macro-Maya, Macro-Nahua y Macro-Yuma. En base a esta clasificación de indígenas Mexicanos, se efectuaron estudios en diferentes comunidades indígenas, que hablan únicamente su lengua Madre (indias puras).

Se analizarón aproximadamente a dos mil indios que pertenecian a dieciocho grupos lingüfsticos, los resultados se resumen en la TABLA 2.

TABLA 2

PREVALENCIAS DE LA HEMOGLOBINA EN POBLACIONES INDIAS DE MEXICO

GRUPO LINGUISTICO	LENGUA	ESTADO	TOTAL	Hb ANORMALES	
				A-S	OTRAS
MACRO-NAHUA	NAHUA	PUEBLA	172	0	2(A-MEXICO)
	NAHUA	VERACRUZ	184	0	0
	CORA	NAYARIT	101	1	0
	TARAHUMARA	CHIMUAHUA	99	0	0
	YAQUI	SONORA	98	0	0
TAZUASCO	TARASCO	MICHOACAN	133	0	0
MACRO-MIXTECO	MIXTECO	OAXACA	154	0	0
	MAZATECO	OAXACA	138	0	1(A-MEXICO)
	ZAPOTECO	OAXACA	111	0	0
	CHINATECO	OAXACA	21	0	0
	POPOLOCO	OAXACA	17	0	0
MACRO-MAYA	HUASTECO	S. L. P.	312	0	0
	MAYA	YUCATAN	280	0	0
	TZELTAL-TZATZIL	CHIAPAS	163	0	0
	CHOL	CHIAPAS	152	0	1(A-CHIAPAS)
	CHONTAL	TABASCO	99	2	0
	TOTONACA	VERACRUZ	86	0	0
	MIXE	OAXACA	32	0	0

Durante el curso de la investigación de hemoglobinas anormales en la población Mexicana se encontró (9) que tres individuos tenían hemoglobina A-S (HbA-S), o sea heterocigotos para la hemoglobina S.

También se encontraron a dos personas quienes mostraron un comportamiento de desplazamiento rápido de sus hemoglobinas, de acuerdo a la nomenclatura se le ha denominado Hemoglobina México.

Estas dos personas que poseían esta anomalía son hermanos --- (40 y 55 años) que pertenecen al grupo lingüístico Nahuatl en un pueblo localizado al Sureste de Puebla.

En otra persona del grupo Macro-Mixteco, que habla el Mazateco en Oaxaca tuvo la misma anomalía (Hb México).

En otro indígena, del grupo Chol, se encontró una nueva variedad no descrita de la hemoglobina, a lo que se le denominó Hemoglobina Chiapas. Cuyo defecto es en la cadena alfa al igual que la Hemoglobina México.

De acuerdo a las muestras estudiadas, se puede observar que las hemoglobinas anormales se encuentran ausentes en indios puros.

En diversos estudios realizados en poblaciones indígenas híbridos de diversas partes de la República principalmente de las Costas del Golfo de México y el Océano Pacífico.

De acuerdo a la Historia un gran número de esclavos del Africa fueron traídos a México, durante la dominación Española y la mayor proporción fue de origen Bantu (10).

La inmigración de Negros Africanos a México se realizaba directamente a través del Puerto de Veracruz, sin embargo una minoría lo hizo por el Puerto de Acapulco.

Se llevaron a cabo diversos estudios en ambas Costas (Este y Oeste) y se demostró una incidencia variable de heterocigotos de la Hemoglobina S y otras anomalías hemoglobínicas como se observó en la figura 13. (30) y en la TABLA 3.

TABLA 3

FRECUENCIA DE HETEROCIGOTOS DE LA HbS OTRAS ANORMALIDADES HEMOGLOBINICAS

ESTUDIOS EN LA COSTA ESTE

COMUNIDAD EN LA COSTA ESTE	Nº. CASOS	AS %	SS %	OTRAS
1- TAMIAHUA	109	12(11.0%)	0	1 (AC)
2- SALADERO	110	5(4.2%)	0	0
3- VERACRUZ	147	2(1.4%)	0	1(A-LENTA)
4- PARAISO	160	11(6.9%)	0	1(A-RAPIDA)
5- EL CARMEN	109	3(2.8%)	0	0
6- HUEYAPAN DE OCAMPO	200	18(9.0%)	0	0
7- COSAMALOAPAN	200	7(3.5%)	0.5	1(β -TAL.)
8- TLACOTALPAN	200	5(2.5%)	0	0
9- ACULA	200	3(1.5%)	0	0
10- CHACALTIANGUIS	200	4(2.0%)	0	0
11- YANGA				
12- CUITLANHUAC	400	2(0.5%)	0	2(β -TAL.)
13- OMEALCO				1(AC)

MAPA DE LA DISTRIBUCION DE LAS HbS ANORMALES EN MEXICO

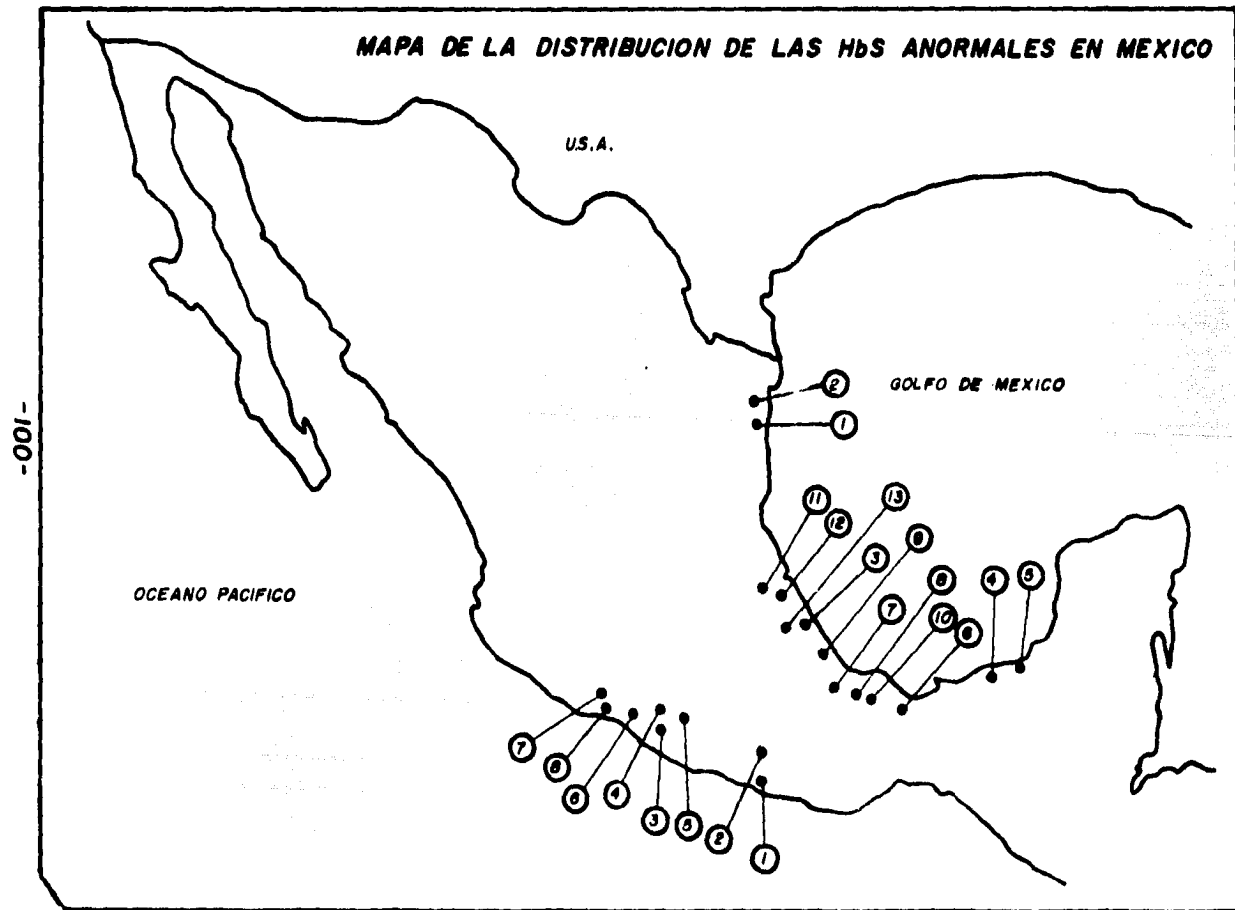


TABLA 3

ESTUDIOS EN LA COSTA OESTE

COMUNIDAD EN LA COSTA OESTE	No. CASOS	AS %	SS %	OTRAS
1- POCHUTLA	749	3 (0.4%)	0	0
2- S. PEDRO MIXTEPEX	335	9 (2.9%)	0	0
3- CUAJINICUILAPA	592	66 (11.1%)	0	0
4- OMETEPEC	408	17 (4.1%)	0	0
5- XOCHITLAHUACA	41	0 (0.0%)	0	0
6- SAN MARCOS	143	16 (11.2%)	0	0
7- ACAPULCO	119	13 (10.1%)	0	0
8- LA SABANA	200	5 (2.5%)	0	5 (HPFH) 1 (S-HPFH)

NOTA: HPFH. PERSISTENCIA HEREDITARIA DE LA HEMOGLOBINA FETAL.

Al mismo tiempo fueron hechos estudios en dos hospitales, uno en la ciudad de Puebla y el otro en la ciudad de Guadalajara (14) en donde se analizaron adultos y a recién nacidos.

Los resultados se resumen en la TABLA 4.

TABLA 4

PUEBLA	No. MUESTRAS	α Tal	β Tal	AS	AC	OTRAS
ADULTOS	3886	0	6	3	1	2 HbA-MEX
RECIEN NACIDOS	500	0	0	0	0	
GUADALAJARA						
ADULTOS	3668	0	3	13	0	3-HbA-RIYADH 1-HbA-BALTIMOR 3 NO CARACTERIZADAS
RECIEN NACIDOS	4800	0	6	1	0	2 HbA-TARRANT

ESTUDIOS DE LAS HEMOGLOBINOPATIAS REALIZADAS EN LOS ESTADOS DE PUEBLA Y GUADALAJARA (30)

En el Estado de Jalisco, por otra parte del Centro Médico de -- Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social de Guadalajara, se llevarán a cabo estudios en diversos centros de salud analizando a 1661 personas de las cuales los resultados se resumen en la TABLA 5.

TABLA 5

POBLADO	No MUESTRAS	α_{Tal}	β_{Tal}	AS	AC	OTRAS
TONALA	1096	0	0	5	4	2HbA-CHIAPAS 1HbA-FANNIN- LUBBOCK
AMECA, COCU- LA, MAGDALE- NA, OCOTLAN YAHUALIN	500	1	0	2	1	0
HUICHOL	65	0	0	0	0	0

HEMOGLOBINAS ANORMALES ENCONTRADAS EN SIETE CENTROS DE SALUD EN EL ESTADO DE JALISCO (7, 30)

Con lo que respecta al estudio hecho a una comunidad de Origen Italiano, se conoce que en Puebla existe una región denominada Chipilo, la cual fue fundada en 1882 por docientos cincuenta personas, estan agrupadas aproximadamente en cincuenta familias, procedentes de diversos lugares de Italia - como son: Veneto, Lombardia y Piemonte.

Para el año 1965, esta población ya tenía cerca de tres mil habitantes, este aumento demográfico se debía exclusivamente a uniones entre las familias originales y sus descendientes.

Se estudiaron ciento cincuenta individuos al azar, de los cuales a dos se les encontró un aumento de la fracción A_2 de la hemoglobina (14), asociada a anemia hipocrónica moderada y parámetros normales de Hierro Sérico.

En ambos casos se estableció el diagnóstico de β - talasemia. La frecuencia en que se observó en ésta región de Chipilo es similar a la encontrada en Italia de donde procedían los ancestros de esta comunidad.

PACIENTES CON ANEMIA HEMOLITICA

Con lo que respecta a las cosas aisladas de pacientes con problemas de anemia hemolítica, en las que se han identificado anomalías en la hemoglobina, se puede decir que con más frecuencia se observa la hemoglobina S (HbS); particularmente entre habitantes de las Costas del Golfo y Pacífico, como ya se mencionó.

En México se han descrito tres variedades de hemoglobinas de las cuales dos han sido caracterizadas bioquímicamente, las llamadas Hb México (hemoglobina México) y Hb Chiapas (Hemoglobina Chiapas), la tercera se ha denominado UNAM, ésta última no está bien caracterizada y algunos investigadores suponen que ésta es idéntica a la Hb Chiapas, por tal motivo esta hemoglobina permanece en la incertidumbre, y casi no se hace mención.

En la TABLA VI se hace mención de los casos de hemoglobinas anormales encontradas en México principalmente de pacientes con anemia hemolítica.

TABLA 6

LISTA DE HEMOGLOBINA Y TALASEMIAS ENCONTRADAS EN MEXICO		
NOMBRE	No. CASOS	ORIGEN ETNICO
MEXICO (α 34 Gln-Glu)	3	MEXICANO
CHIAPAS (α 114 Pro-Arg)	2	MEXICANO
TARRANT (α 126 Asp-Asn)	2	MEXICANO
S (β 6 Glu-Val)	212	MEXICANO
		AFRICANO
		HOLANDES
C (β 6 Glu-Lys)	11	MEXICANO
G-SAN JOSE (β 7 Glu-Gly)	1	MEXICANO
J-BALTIMORE (β 10 Gly-Asp)	1	MEXICANO
E (β 119 Gly-Asp)	1	MEXICANO
FANNIN-LUBBOCK (β 119 Gly-Asp)	1	MEXICANO
RIYADH (β 120 Lys-Asn)	3	MEXICANO
D. LOS ANGELES (β 121 Glu-Gln)	1	MEXICANO
TALASEMIAS		
ENFERMEDAD H	3	MEXICANO
α - TALASEMIA	6	MEXICANO
β - TALASEMIA HOMOCIGOTA	5	MEXICANO
β - TALASEMIA	17	LIBANES
		MEXICANO
β - TALASEMIA COMBINADO CON HbS	2	MEXICANO
		LIBANES
HbS-HpFH	1	MEXICANO
HbE	1	MEXICANO
δ β - TALASEMIA	1	MEXICANO
HPFH	3	MEXICANO

HEMOGLOBINA MEXICO

En 1963 se descubrió por primera vez la hemoglobina anormal en una familia mexicana, motivo por el cual se le denominó Hemoglobina México --- (Hb - Mex).

Hasta este momento la hemoglobina México era una anomalía exclusiva de la Raza India de la Meseta Central Mexicana, sin embargo, otros estudios demostraron la misma alteración molecular en personas del Norte de Africa y Cerdeña (2).

Durante otras investigaciones que se llevaron a cabo en el Hospital Infantil de Medellín Colombia, se encontró a una mujer de veintiun años de edad con la misma alteración molecular que la hemoglobina México. Esta persona era de origen indígena negroide, sin antecedentes patológicos personales ni familiares de anemia hemolítica.

Los estudios familiares demostraron que la línea materna no presentaba la anomalía en ninguna de las personas estudiadas; en cambio, la línea paterna era la que portaba la anomalía genética, ya que se encontró en el padre y en el abuelo de la propósita. Asimismo, la hemoglobina anormal se encontró en dos de los once hermanos de la paciente, los análisis de sangre no mostraron ninguna alteración de importancia.

La hemoglobina México es una proteína de propiedades electroforéticas anormales, los análisis de hemoglobina revelan que el componente de movimiento rápido presenta las siguientes características bioquímicas:

- 1.- Migran más rápido que HbA en electroforesis en papel pH= 8.6
- Electroforesis en bloque de almidón pH= 8.8
- y en electroforesis en agar gel pH= 8.8
- Como se observa en la figura 14.

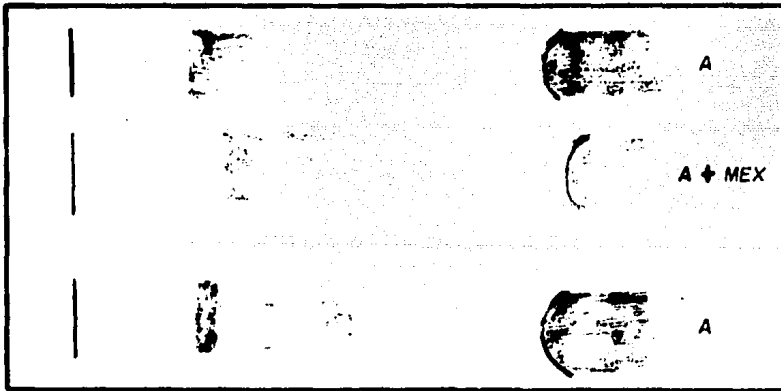


FIG. 14. COMPARACION ELECTROFORETICA (apH=8.8) DE LA Hb MEXICO Y LA HbA (22)

- 2.- No se separa completamente de la hemoglobina A en la electroforesis en papel a pH = 6.5 y tiene una velocidad de migración idéntica -- a la hemoglobina A en electroforesis en agar gel a pH = 6.0 .
- 3.- Las determinaciones cuantitativas usando el bloque de almidón en electroforesis y la columna de cromatografía de IRC - 50 amberlita muestran que están constituidos por un 20% de la hemoglobina total en cada caso.
- 4.- En la electroforesis en papel a pH = 8.6 se mueve ligeramente más rápido que la hemoglobina J (22).

No produce ninguna enfermedad clínica ni trastornos hematológicos, es decir, que se manifiesta como un rasgo heterocigote asintomático. No se ha descrito en forma homocigote ni asociada a otra hemoglobina anormal ó a talasemia.

La anomalía en ésta hemoglobina se presenta en la cadena alfa en la posición 54 en donde el aminoácido Gln ha sido substituido por el aminoácido Glu.

HEMOGLOBINA CHIAPAS.

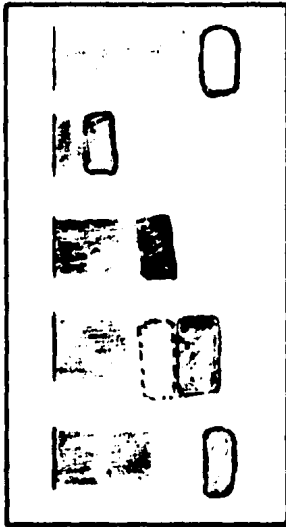
Esta hemoglobina anormal denominada hemoglobina Chiapas, se encontró en un niño de una escuela interna cerca del Pueblo Salto de Agua en Chiapas, este niño tenía once años de edad y pertenecía al grupo lingüístico -- Chol, su escuela se encontraba en Tila en el Estado de Chiapas.

La anomalía en esta hemoglobina se presenta en la cadena alfa en la posición 114 en donde el aminoácido prolina ha sido substituido por el aminoácido arginina. Desde el punto de vista clínico y hematológico, el sujeto y sus padres que presentan la hemoglobina Chiapas son normales.

Desafortunadamente, no se puede obtener toda la información necesaria debido a las dificultades para entender su lenguaje.

PROPIEDADES.-

- 1.- Esta hemoglobina anormal se desplaza más lentamente que la HbA, y no se observa: desplazamiento del componente A₂ a un pH alcalino y -- electroforesis en papel y en gel de almidón como se indica en la figura 15.



HEMOGLOBINA A

HEMOGLOBINA C

HEMOGLOBINA A-CHIAPAS

HEMOGLOBINA A-S

HEMOGLOBINA A

FIG. 15 COMPARACION ELECTROFORETICA A pH=8.2 DE LA Hb CHIAPAS Y OTRAS (21).

2.- A un pH ácido en electroforesis en papel y agar gel se mueve ligeramente adelante de la HbA.

La Hb Chiapas sólo ha sido descubierta en su forma heterocigota - con la Hemoglobina A (HbA) y al igual que la Hb México se desconocen los síntomas que ocasionaría al estar en estado homocigoto ó en forma heterocigota con otra hemoglobina anormal.

Quizá en poco tiempo se aclare esta incertidumbre.

CONCLUSIONES

Las hemoglobinas anormales encontradas en la Ciudad de México, regularmente se localizan en zonas costeras como Veracruz, Guerrero y Pueblos cercanos de ambos Estados.

Este mayor índice de anomalía es entendido por las mezclas que se llevaron a cabo entre Negros Africanos traídos a América en calidad de esclavos durante la dominación Española y la Raza Indígena.

Las dos hemoglobinas descubiertas en México (Hb México y Hb -- Chiapas) se han encontrado en otras partes del Mundo, como son Africa y -- Colombia, por lo que se puede concluir que estas hemoglobinas no son exclusivas de México.

Ya que la posibilidad de que pudiera existir algún parentesco, con los casos descubiertos en nuestro País, es muy remoto por radicar en regiones aisladas unas de otras.

Es difícil explicar la razón por la cual estas mutaciones se pueden presentar en personas sin parentesco. Este mismo fenómeno se ha podido explicar para otras variantes de la hemoglobina.

Después de haber analizado los estudios realizados para las hemoglobinas anormales, se pueden poner de manifiesto dos posibilidades para explicar el hallazgo de hemoglobinas anormales idénticas en Zonas geográficas diferentes.

- 1.- El defecto ó mutación de la hemoglobina se efectúa en forma independiente en esas poblaciones, lo que haría pensar que existiera un área específica de la molécula de la hemoglobina propensa a sufrir dicha mutación cuando se desencadenan mecanismos capaces de provocarla.
- 2.- La otra posibilidad es suponer que esas poblaciones tan distantes tengan un origen en común.

Por otro lado, se piensa que falta mucho por investigar sobre este tema, ya que la dificultad para entender las diferentes lenguas ó dialectos es muy grande.

X I .-

R E S U M E N

Se presenta una revisión detallada de los hallazgos de hemoglobinas anormales habidas en las distintas poblaciones Mexicanas, y otras regiones - del Mundo. En donde podemos observar que la hemoglobina anormal que con mayor frecuencia se presenta a nivel mundial es la hemoglobina S.

Estas hemoglobinas anormales han aparecido con mayor frecuencia en las Costas de México, debido a grandes variables de mezclas ó uniones con - personas de raza Negra.

En nuestra País se han encontrado dos variantes de hemoglobina, - la hemoglobina México y la hemoglobina Chiapas ambas denominadas clínicamente como " SILENCIOSAS " . De estas mismas se presentan sus características bioquímicas y electroforéticas.

XII BIBLIOGRAFIA

- 1.- Arthur C. Gayton.
TRATADO DE FISIOLOGIA MEDICA.
Editorial Interamericana. Quinta Edición. México
1978.
- 2.- Alberto Echavarría R. Consuelo Molina.
HEMOGLOBINA MEXICO EN UNA FAMILIA COLOMBIANA.
Sangre 18 : 277 - 282 . 1973
- 3.- Albert L. Lehninger
BIOQUIMICA
Editorial Omega. Segunda Edición. España 1981.
- 4.- Alfonso Velez Orozco. Rolando Medina.
HEMATOLOGIA BASICA.
Editada por la Sociedad Mexicana de Hematología. México
1978
- 5.- Alfonso Velez Orozco. Rolando Medina.
INTRODUCCION A LA HEMATOLOGIA.
Editada por la Sociedad Mexicana de Hematología. México
1981.
- 6.- Bunn Franklin.
HEMOGLOBIN OF THE FUNTION. EVOLUTION OF MAMMALIANS.
Blood, 58 (2) : 189 - 195 . 1981

- 7.- Clegg J. B.
EMBRIONIC HEMOGLOBIN
 Texas reports on biology and medicine, 40 (1) : 23 -
 27 . 1980 - 1981
- 8.- Espinos Perez. L. Álvarez. Sala Walter.
**FISIOLOGIA DE LA SERIE ERITROCITICA Y CLASIFICACION DE LAS
 ANEMIAS.**
 Medicine I : 15 - 30 . 1982
- 9.- Erslev. A. J.
CONTROL OF RED CELL PRODUCTION ANN
 Rev. Med. 315 . 1969
- 10.- Federico Ciscar Rios. Pedro Farreras Valente
DIAGNOSTICO HEMATOLOGICO. LABORATORIO Y CLINICA
 Editorial Jims. Tercera Edición. Barcelona 1972
- 11.- Gerad Nash. Cage S.
**MECHANICAL PROPERTIES OF OXY / GENATED RED BLOOD CELLS IN
 SICKLE CELL (Hb SS) DISEASE.**
 Blood. Vol. 63 No. 1 (January) 73 - 82 . 1984
- 12.- Gilvery Mc. R. W.
BIOQUIMICA
 Editorial Interamericana. Primera Edición. México 1973

- 13.- Guillermo Ruiz Reyes.
HEMOGLOBINAS ANORMALES Y TALASEMIA EN MEXICO.
Sangre . 18 : 333 - 340 : 1973
- 14.- Guillermo Ruiz Reyes. Ma. de Jesús Ramírez Zorrilla
HEMOGLOBINAS ANORMALES Y ELEVACION DE HEMOGLOBINA A₂ E
IZOENZIMA DE ANHIDRAZA CARBONICA ERITROCITICA EN POBLACION
HOSPITALARIA DE PUEBLA.
Gaceta Médica de México. Vol. 105 . No. 2 Febrero --
167 - 171 : 1973
- 15.- Jinich Brook. H.
EL ENFERMO ICTERICO
Editorial Interamericana. Cuarta Edición México 1981
- 16.- Harold A. Harper
MANUAL DE QUIMICA FISIOLÓGICA
Editorial El Manual Moderno. Sexta Edición 1978
- 17.- H. Lehman. Hunstman. Man's
HEMOGLOBINS INCLUDING THE HEMOGLOBINOPATHIES AND THEIR --
INVESTIGATION.
Editorial North-Hollands publishing Company - Amsterdam 1966
- 18.- Maxwell M. Wintrobe
CLINICAL HEMATOLOGY
Lea & Febirger Philadelphia. Seven Edition. 1974

- 19.- Ochoa Rojo.
HEMATOLOGIA BASICA.
Editada por la Asociación de Bioquímica Clínica.
Julio . 1982
- 20.- Oski and Naiman.
HEMATOLOGIC PROBLEMS IN THE NEW BOM. VOLUMEN IV IN
THE SERIES MAYOR PROBLEMS IN CLINICAL PEDIATRICS.
W. P. Sanders Company Philadelphia and London Reprinted
September - 1966
- 21.- Ruben Lisker. Graciela Zarate and Alva Loria.
STUDIES ON SEVERAL GENETIC HEMATOLOGIC TRAITS OF MEXICANS.
IX ABNORMAL HEMOGLOBINS AND ERYTHROCYTIC GLUCOSE - 6 -
PHOSPHATE DEHYDROGENASE DEFICIENCY IN SEVERAL INDIAN --
TRIBES. Blood, Vol. 27, No. 6 (JUNE) 1966
- 22.- Ruben Lisker. Guillermo Ruiz Reyes and Alvar Loria.
STUDIES ON SEVERAL GENETIC HEMATOLOGIC CHARACTERISTICS OF
MEXICAN POPULATION.
IV THE FINDING OF A FAST HEMOGLOBIN COMPONENT (HEMOGLO-
BIN MEXICO) IN AN INDIAN FAMILY.
Blood Vol. 22 No. 3 (September) 1963
- 23.- Samuel I. Rapaport.
INTRODUCCION A LA HEMATOLOGIA.
Editorial Salvat. Primera Edición Barcelona 1981

- 24.- Taketa K. J. Matteson.
 METHEMOGLOBIN REDUCTION IN RED CELLS. EFFECT OF A HIGH
 AFFINITY HEMOGLOBIN.
 Blood Vol. 55 No. 1 (January) 1984
- 25.- Todd - Sanford. L. Davidsohn.
 DIAGNOSTICO CLINICO POR EL LABORATORIO.
 Editorial Salvat. Sexta Edición. España 1979
- 26.- Weatherall.
 THALASSAEMIA SYNDROMES.
 Edit. Scientific Publications Blackwell Third -
 Edition. 1983
- 27.- Williams J. Williams
 HEMATOLOGIA TOMO I Y II
 Editorial Salvat. Segunda Edición. 1983
- 28.- Virgic Fairbanks.
 HEMOGLOBINOPATHIES AND THALASEMIAS LABORATORY METHODS
 AND CLINICAL.
 Planc. Decker a Division of Theme - Stratton in New
 York. 1984
- 29.- M. F. Perutz.
 HEMOGLOBIN STRUCTURE AND RESPIRATORY TRANSPORT.
 Scientific American Vol. 239 No. 6 (December)
 1978 : 68 - 82

30.- Special feature.
HEMOGLOBIN IN VARIANTS IN MEXICO
Hemoglobin . 7 (6) 602 - 610 1983

31.- Shapiro - Harrison - Waltom
MANEJO CLINICO DE LOS GASES SANGUINEOS.
Editorial Médica - Panamericana Tercera Edición.
México 1984

**