

## REVISIONES DE BIOLOGIA TROPICAL

### Variantes estructurales de la hemoglobina en Iberoamérica

German F. Sáenz Renauld, Walter Rodríguez Romero y Mario Chaves Villalobos  
CIHATA-Cátedra de Hematología, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

(Rec. 21-IX-1992. Acep. 10-VIII-1993)

**Abstract:** Structural hemoglobin variants are reviewed for Iberoamerica; specially in Latin America, they reflect racial composition and geographic origin. Latin American genetic composition is a function of ethnic composition in each country (mainly Africans and Spaniards, and the "indians" or native peoples). For this reason the distribution of hemoglobin variants has been greatly affected by the individual and population movements, specially as a result of the 18th and 19th century African slave trade. Scientific, sanitary, social and cultural factors explain (at least for Latin America and Portugal), a quantitative and qualitative subestimation of the structural variants of hemoglobin. In Spain, which has extensive research on the subject, the Caucasian variant number is known to be high, compared with Latin America and Portugal. Concerning origin and prevalence of hemoglobin polymorphism, the only established positive selection force is malaria falciparum. In Iberoamerica, the Hb S, as the major polymorphism and the Hb C, have the greatest clinical and anthropological importance. Nevertheless, most variants are rare (found in an individual person or a particular family). Other minor Iberoamerica polymorphisms are the Hb E and D-Punjab, from Asia; and the Hb Korle-Bu, G-Philadelphia and A<sup>2</sup> from Africa.

**Key words:** Hemoglobinopathies, Iberoamerica, hemoglobin variants, review.

En Iberoamérica los desórdenes hereditarios de la hemoglobina (Hb) son muy complejos y la distribución de variantes es muy heterogénea, de acuerdo con el grado de mezcla racial que se ha llevado a cabo entre los pobladores inmigrantes y la población nativa. En la gran mayoría de los países latinoamericanos hay dos etnias que predominan, la española y la indígena, añadiéndose en muchos de ellos, en forma particular, una tercera etnia, la africana. Además de la colonización efectuada por los españoles y en buena parte también por los ingleses, hubo participación de franceses, portugueses y alemanes (Sánchez y Ruiz-Reyes 1987). Otras ondas de inmigración constituyeron el aporte asiático, especialmente de la China continental y de Taiwán, así como de japoneses en Perú y Brasil, y de Italianos en Argentina y Uruguay. Cuando el origen étnico puede ser claramente establecido, como en el caso de la población negra, la distribución de los principales polimorfismos de la Hb en

Iberoamérica puede ser determinada con relativa facilidad. Para las Hbs S y C las frecuencias son estrechamente constantes, existiendo, sin embargo cierta variación de difícil explicación, especialmente de la Hb C (Winter 1986). La diferente prevalencia de estas dos frecuentes Hbs anormales en nuestros países, no son sino un reflejo de la estructura antropológica de los diferentes grupos.

Las variantes raras de la Hb continúan siendo descubiertas a un ritmo aproximado, en los últimos cinco años, de 30 mutantes nuevas por año. A la fecha en que se hace este informe (Agosto 1992), se habrán descrito probablemente más de 620 variantes de la hemoglobina humana, de las cuales 167 son de cadenas  $\alpha$ , 296 de cadenas  $\beta$ , 62 de cadenas  $\tau$ , 23 de cadenas  $\delta$ , 12 por puntos de fusión, 33 por cadenas polipeptídicas con ganancia o pérdida de residuos, y 15 con más de una mutación en la misma cadena. Este significativo número de mutantes es indicación clara de que la Hb constitu-

ye el mejor y más estudiado polimorfismo genético.

Como las variantes de la Hb han surgido en poblaciones individuales y, por lo tanto específicas, tienden a tener una distribución propia. Sin embargo, tanto la distribución cualitativa como la cuantitativa de la mayoría de esas variantes, se ha venido modificando a través de muchas generaciones, por lo que al presente se observa un patrón complejo de distribución. Unas pocas mutantes, a causa aparentemente de factores selectivos, han venido estableciéndose a manera de polimorfismos mayores o principales en ciertas poblaciones (Livingstone 1986). El mejor conocido de ellos es el de la Hb S, pero también se encuentran con relativa alta frecuencia en ciertas poblaciones, las Hbs C, E y D-Punjab.

La mayoría de las variantes, sin embargo, son raras y se han encontrado por lo general solamente en un individuo o en una familia. En vista de fenómenos mutacionales ocurridos hace muchas generaciones, se llegó a la aparición de variantes de la Hb, por lo que es posible que una variante rara se le encuentre en individuos aparentemente no relacionados, quienes no enteramente por coincidencia, serían descendientes del mismo tronco étnico o área geográfica (Winter 1986). Por otra parte, el estudio de la distribución de las variantes supone que hay individuos con casi ninguna oportunidad de un antecesor común, y quienes no obstante presentan la misma variante rara de la Hb. Estos hallazgos presumiblemente reflejan mutaciones múltiples (Livingstone 1986). Está claro que en estas consideraciones genéticas no se incluye el fenómeno de las mutaciones espontáneas, las cuales ocurren en individuos no relacionados, distantes unos de otros. Finalmente, la aparición de una misma variante en diferentes regiones, es una demostración de que los puntos de mutación pueden no ser fortuitos.

En los países iberoamericanos en los que se ha informado repetidamente sobre el hallazgo de variantes de la Hb (Arends 1971, Restrepo 1971, Sáenz et al. 1980, Colombo y Martínez 1981, Ruiz-Reyes 1983, Martínez y Colombo 1985, Sergent et al. 1986, Baiget y Gimferrer 1986, Salzano 1986, Sáenz 1986, Sánchez y Ruiz-Reyes 1987, De Pablos 1988, Sáenz 1988, GEHBTA 1991), han concurrido al menos tres factores para que se logren esos descubrimientos. En primer término, el estudio exhaustivo

de ciertas anemias con manifestaciones clínicas. En segundo lugar, por el desarrollo de programas de escrutinio para la detección sistemática de hemoglobinopatías, por ejemplo, en el período neonatal. De último, por los estudios poblacionales puestos en práctica sobre grupos humanos en donde se sabe o se sospecha la existencia de Hbs anormales (Sáenz et al. 1981). La ausencia de este tipo de organización diagnóstica o de abordaje investigativo en algunos países, provoca que en realidad lo que conocemos sobre distribución de las variantes de la Hb sea una "seudo-distribución" y no la distribución real (Winter 1986).

**Características de las poblaciones Iberoamericanas:** Iberoamérica, integrada por la Península Ibérica y la América Latina (esta última incluyendo a los países caribeños), posee una constitución genético-hematológica, que es reflejo de los rasgos heredados de los antepasados indígenas, en el caso de América Latina, así como por los aportados por los inmigrantes africanos, asiáticos, españoles y de otros países europeos, que allí se establecieron (Sáenz 1986). En particular el Caribe, como parte integrante de la América Latina tropical, constituye una zona geográfica ecológicamente heterogénea, en la que el medio asume un papel importante sobre la constitución genética de sus distintos pobladores. Ciertos rasgos hereditarios, como las frecuentes Hbs S y C indican la influencia de variadas condiciones ecológicas en las regiones de origen (Colombo y Martínez 1981). Estos dos marcadores genéticos de la Hb se caracterizan por un polimorfismo equilibrado ante la presión selectiva de la malaria (Cabannes et al 1986, Hazmi 1986, Livingstone 1986). Haciendo una analogía con lo que se supone para el África Centro-Occidental; en la cuenca del Caribe y en otras regiones de la América tropical con alta ascendencia africana existe también la llamada "tierra de las hemoglobinopatías" (Cabannes et al. 1986). Tal y como sucede en el África Centro-Occidental y del Este, en la península Arábiga y en regiones de la India; en los países iberoamericanos de la América tropical, la Hb S es la más frecuente Hb anormal, asumiendo la mayor importancia clínica y antropológica (Colombo y Martínez 1986, Sáenz 1986). En cuanto a la península Ibérica, esta situación no ocurre en España, aunque sí es importante en las regiones Central

y Sur de Portugal, en las cuales -al igual de lo sucedido en nuestra América tropical y en los Estados Unidos-, la alta incidencia de la Hb S puede ser trazada desde el África (J. Lavinha 1992: comunicación personal). Globalmente, la contribución africana ha sido predominante desde los inicios del Siglo XVI, cubriendo un período de más de 3 siglos, con base de la migración forzada de alrededor de 20 millones de esclavos (Colombo y Martínez 1986). En la población caucásica de Iberoamérica son raras las hemoglobinopatías estructurales, constituyendo por lo general mutaciones privadas, esporádicas u ocasionales, ya espontáneas, ya con una relación genética distante. En términos generales, se puede afirmar que no existe polimorfismo de la Hb en la población autóctona, indígena o aborigen de la América Latina, y que algunos pocos hallazgos de ciertos marcadores genéticos permiten mantener todavía vigente la hipótesis acerca del origen asiático-mongoloide del Amerindio (Livingstone 1986). La colonización española de América, con la contribución de otras nacionalidades europeas, la inmigración compulsiva de africanos a ésta y la contribución del genoma aborigen, provocó un entrecruzamiento reproductivo en diferentes extensiones, originándose en Latinoamérica heterogéneas poblaciones híbridas, según el grado de flujo génico racial que se efectuó.

La presencia de hemoglobinas anormales en nuestros países, producto de la inmigración pretérita de diversas poblaciones, en donde esos defectos hereditarios de la Hb son prevalentes, nos hace pensar que estos padecimientos se incrementarán aún más en nuestros países por las mezclas étnicas, las cuales en tiempos pasados estuvieron limitadas o controladas por la segregación racial; sin embargo, al romperse en la época actual esas cadenas sociales y asimilada la etnodilución por las variadas y accesibles comunicaciones del tránsito humano, la situación podría variar ostensiblemente. En términos generales, la distribución de las variantes de la Hb en Iberoamérica es altamente compleja, en vista del múltiple origen y movilidad de las poblaciones. Esta heterogeneidad genética es producto en gran medida de los diferentes factores étnicos que han entrado a formar parte de la población de los distintos países, y aún dentro de ellos, en diferentes regiones (Colombo y Martínez 1986).

**Polimorfismos principales. Hbs S y C:** En Iberoamérica las variantes africanas se hallan confinadas casi por entero en la población negra y negroide. Estas dos Hbs fueron introducidas al nuevo continente por los colonizadores españoles, ingleses, franceses, portugueses y alemanes, en el curso de varios siglos. Diferencias en la composición étnica y en el grado de entrecruzamiento, y variaciones en la presión selectiva de la malaria de región a región, son las responsables de las diferentes frecuencias de las Hbs S y C en Iberoamérica, especialmente en la América tropical (Colombo y Martínez 1986). En los cuadros I y II se indican las frecuencias de estas dos Hbs en la población negra/negroide de nuestros países. Al margen de la frecuente Hbs, destacamos que en las islas y regiones que conforman la cuenca del Caribe, la prevalencia en la HbC oscila entre el 1.2 por ciento y el 6.4 por ciento. En Costa Rica se aprecia una diferencia significativa al comparar la frecuencia de este marcador  $\beta^c$  entre una población de raza negra de la provincia Caribeña (3.6 por ciento), con la de una de raza negroide del Guanacaste (0.30 por ciento), situada al norte de la costa del Pacífico (Sáenz 1986). Esta diferencia podría ser explicada por movimientos migratorios, al asumirse que los negros que se asentaron en la costa norte del Pacífico debieron provenir de zonas del África en donde la prevalencia de la Hb C es relativamente baja. Por otra parte, los inmigrantes jamaquinos que llegaron contratados como trabajadores agrícolas a las costas del Caribe, eran descendientes de antecesores de fuerte extracción africana centrooccidental: Ghana, Alto Volta -epicentro de la mutación-, Liberia, Sierra Leona, Costa de Marfil, Togo, Benin y oeste de Nigeria (Biondi *et al.* 1988). Esta explicación podría aplicarse en otros países iberoamericanos en los que se han encontrado frecuencias variables de esta Hb entre la población de extracción africana. De esta suerte, en los EEUU, Brasil, Ecuador, Guatemala y Barbados hay una variación de difícil explicación en la frecuencia de la Hb C, la cual, sin embargo, podría interpretarse como resultado de alguna forma de migración poblacional selectiva, o a diferentes grados de presión ejercida por la malaria (Winter 1986). Especial interés tienen los hallazgos de Hb C en sujetos no gitanos de Granada, España, con una incidencia focal del 0.47 por mil, no siendo

tampoco despreciable la incidencia de esta Hb en población gitana de esa misma región andaluza (De Pablos 1988). En Portugal se han informado casos aislados de Hb C, existiendo el dato concreto de una frecuencia aproximada del 0.2 por ciento (Palma-Carlos y Palma-Carlos 1983). En un escrutinio efectuado en el Centro Aeronáutico de Lisboa, llama la atención que la mayoría de los portadores de esa Hb eran caucásicos (De Melo y De Olim 1983).

Es propicia la ocasión para insistir en el real y verdadero problema de salud pública que significan las enfermedades drepanocíticas en varios países o regiones de nuestra Iberoamérica. Salvo en los casos excepcionales de hipoxia, el rasgo heterocigoto de Hb S es un estado benigno que no constituye un problema notable de salud pública, aunque sí lo es de educación y de asesoría genética. Este carácter genético parece no tener un valor adaptativo en ausencia de la presión selectiva de la malaria (Livingstone 1986). Puesto que la drepanocitosis y otros síndromes mayores de la Hb S son clínica y socialmente desventajosos, puede esperarse que el gene  $\beta^S$  desaparezca poco a poco de una generación a otra en las zonas libres de malaria. Sin embargo, este proceso es tan lento que sus efectos sobre la salud pública tardarían mucho tiempo en manifestarse (Colombo y Martínez 1981). Por consiguiente, es importante conocer la prevalencia de éste y otros genes anormales en las poblaciones afectadas para que las autoridades de salud estén concientes de las enfermedades asociadas, los médicos comprenden la importancia de la drepanocitosis y enfermedades relacionadas con las anemias hemolíticas en una población determinada, y puedan implantarse las medidas de control apropiadas (Sáenz *et al.* 1981, Sáenz 1988).

**Polimorfismos menores:** Por razones no del todo claras, los africanos y sus descendientes en Iberoamérica parecen tener un mayor número de variantes de la Hb que cualquier otra población en el mundo (Cuadros 3, 4 y 5). La Hb G Philadelphia es la tercera variante negra más común y la más frecuente mutante de cadenas alfa (Cabannes *et al.* 1986). Esta inocua Hb se ha encontrado en Cuba, Costa Rica, Colombia, Brasil, España, Panamá y Jamaica; su frecuencia es en este país del 0.44 por mil

(Serjeant *et al.* 1986). La Hb Korle-Bu, especialmente localizada en Ghana y en la Costa de Marfil, sería la cuarta variante más frecuente en raza negra, habiéndose descrito, en los mismos países señalados arriba, además de Martinica. En 100.000 estudios realizados en Jamaica, la frecuencia de esta variante inocua de cadenas beta fue de 0.35 por mil (Serjeant *et al.* 1986). Otras variantes encontradas repetidamente en estudios poblacionales de raza negra, son las Hbs I, J-Baltimore, N-Baltimore, O-Arab, Forth Worth, Osu Christiansborg, Ocho Ríos, F-Port Royal y D-Punjab. Esta última hemoglobinopatía, en unión de las Hbs E y O-Indonesia, constituyen las llamadas hemoglobinopatías de origen asiático. La Hb D-Punjab, reiteradamente descrita en España, Cuba, México, Brasil, Guadalupe, Venezuela, Jamaica, Portugal y Argentina, pudo haber llegado a América inicialmente de la India a Mozambique y de aquí a América con el mercado de esclavos patrocinado por los portugueses (Colombo y Martínez 1981). A la Hb E, encontrada en México, Surinam, Brasil, España, Cuba, Jamaica y Costa Rica, se le podrían aplicar las mismas consideraciones migratorias o sea, de Asia al Africa y de ahí a América, aunque también se ha postulado que pudo haber venido por ruta directa de Asia a nuestros países, en donde no sólo se le ha localizado en individuos de extracción asiática - autóctonos o inmigrantes - sino también de raza negra (Sáenz 1977).

**Otras variantes étnicas y privadas:** Algunas variantes de la Hb se asocian generalmente con grupos étnicos específicos. Tal es el caso de la Hb Hasharon, la cual se encuentra con frecuencia en sujetos de origen judío Ashkenazi, y se le ha hallado una sola vez en España (GEHBTA 1991) y Colombia (Restrepo 1971). La Hb Setif es de extracción árabe; se informó de un caso de España (GEHBTA 1991). La Hb New York es una variante china que se ha detectado en Costa Rica en población híbrida-oriental (Sáenz *et al.* 1980).

Las variantes privadas por definición son muy raras, propias de una región o país (Cuadros 3, 4 y 5), tal el caso de las Hbs españolas Madrid, Castilla y Barcelona (GEHBTA 1991), entre otras, siendo mutaciones "de novo" las dos primeras y de carácter inestable, en

tanto la Hb Barcelona presenta alta afinidad por el oxígeno, similar al comportamiento de la Hb costarricense J-Cubujuquí, producto de mutación espontánea (Sáenz *et al.* 1977). Privadamente también encontramos, como ejemplos, la Hb J-Guantánamo (Martínez *et al.* 1977), en Cuba, la J-Córdoba (Bardakdjian *et al.* 1988) y la Buenos Aires (Weinstein *et al.* 1973) en Argentina, la J-Medellín (Gotthieb *et al.* 1964) en Colombia, la Chiapas (Jones *et al.* 1968) en México, la Porto Alegre (Tondo *et al.* 1974) y la Niteroi (Praxedes y Lehmann 1972) en Brasil, la Caribbean (Ahern *et al.* 1976) y la Spanish Town (Ahern *et al.* 1976) en Jamaica, y la S-Antilles (Monplaisir *et al.* 1986) en Martinica.

A guisa de comparación, indicamos en los cuadros 5 y 6 lo encontrado al presente en España en cuanto a variantes de la Hb, y los correspondientes hallazgos en Latinoamérica y Portugal. Se destaca el hecho de que en España, gracias a su asiento geográfico, al alto nivel sanitario y a la búsqueda intencionada de hemoglobinopatías, el número conocido de mutantes en individuos caucásicos es mayor en comparación con los hallazgos que se hayan consignados para Latinoamérica y Portugal. De acuerdo con Baiget y Gimferrer (1986) se deben tener presentes tres factores a la hora de considerar la distribución geográfica de las variantes de la Hb en España. Uno de ellos es la posición geográfica de la península; otro su papel como puente entre Europa y África y, por último, su relación con diversas culturas mediterráneas vecinas. No existe otra parte de Europa cercana al África como el sur de España. Los habitantes nativos de la península fueron sucesivamente invadidos por fenicios, celtas, griegos, romanos, tribus bárbaras y finalmente por los moros. Estos aspectos geográficos e históricos ayudan por lo tanto a explicar el por qué es relativamente frecuente en España la patología hereditaria de la Hb.

En la población caucásica en general las variantes de la Hb son muy raras, restringidas a pocas familias o aún a un solo individuo. En la mayoría de los casos se trata de hallazgos ocasionales, detectados en escrutinios poblacionales u hospitalarios. En Iberoamérica la prevalencia de las distintas variantes autóctonas respeta el patrón mundial, en el sentido de que las mutantes de cadenas  $\beta$  son más frecuentes que las de cadenas  $\alpha$ .

CUADRO 1

*Prevalencia de la Hb S en población negra/negroide de Iberoamérica (Colombo y Martínez 1981, Sánchez y Ruiz-Reyes 1987; ampliado)*

País	No. de Indiv.	%
Barbados	912	7.0
Belice	724	22.7
Brasil	21372	6.2
Colombia	1184	11.2
Costa Rica	3830	8.1
Cuba	6996	6.1
Curazao	2499	10.7
Dominica	1000	13.1
Rep. Dominicana	798	7.0
Ecuador	1734	17.8
Guadalupe	1000	9.2
Guatemala	150	18.3
Haití	807	13.2
Honduras	1671	10.0
Jamaica	100000	10.0
Martinica	213	9.4
México		11.2
Nicaragua	118	11.1
Panamá	7604	16.0
Portugal	1000	5.4
Puerto Rico	1921	7.1
S. Lucía	825	14.0
S. Vicent	748	8.7
S. Thomas	1769	9.1
Surinam	1058	17.1
Trinidad	379	11.1
Venezuela	2132	8.7

CUADRO 2

*Prevalencia de la Hb C en Población negra/negroide de Iberoamérica (Colombo y Martínez 1981, Sánchez y Ruiz-Reyes 1987, ampliado)*

País	No. de Indiv.	%
Barbados	912	5.0
Brasil	21372	1.2
Costa Rica	1965	3.6
Cuba	6996	3.0
Curazao	660	6.4
Dominica	1000	1.2
Guadalupe	10559	2.5
Haití	807	2.6
Honduras	1671	1.2
Jamaica	100000	3.6
Martinica	213	4.2
Nicaragua	118	2.2
Panamá	7604	1.3
Rep. Dominicana	798	1.1
S. Thomas	1769	4.0
Perú	---	3.0
Portugal	1000	0.2
Puerto Rico	602	1.2
S. Lucía	825	3.8
S. Vicent	748	2.7
Surinam	1058	2.6
Trinidad	547	2.9
Venezuela	2132	0.9

CUADRO 3

*Variantes  $\alpha$  de la hemoglobina en Iberoamérica*

Variante	Substitución	Propiedad anormal	País de origen
J-Paris I	$\alpha$ 12 Ala-Asp'	-	España, Portugal
J-Oxford	$\alpha$ 15 Gli-Asp	-	Brasil
I	$\alpha$ 16 Lis-Glu	-	Brasil, Costa Rica
Handsworth	$\alpha$ 18 Gli-Arg	-	Jamaica
Le Lamentin	$\alpha$ 20 His-Gln	-	España
J-Medellín	$\alpha$ 22 Gli-Asp	-	Colombia
Chad	$\alpha$ 23 Glu-Lis	-	Surinam
Fort Worth	$\alpha$ 27 Glu-Gli	-	Jamaica
Spanish Town	$\alpha$ 27 Glu-Val	-	Jamaica
O-Padova	$\alpha$ 30 Glu-Lis	-	España
Prato	$\alpha$ 31 Arg-Ser	-	Venezuela
Hasharon	$\alpha$ 47 Asp-His	Inest.	España, Colombia
J-Rovigo	$\alpha$ 53 Ala-Asp	Inest.	Brasil
Shimonoseki	$\alpha$ 54 Gln-Arg	-	Jamaica
J-México	$\alpha$ 54 Gln-Glu	-	México, Colombia
Belliard	$\alpha$ 56 Lis-Asn	-	España
M-Boston	$\alpha$ 58 His-Tir	Afinid. O <sub>2</sub> ↓ Fe <sup>3+</sup>	Brasil
J-Pontoise	$\alpha$ 63 Ala-Asp	Inest.	España
G-Philadelphia	$\alpha$ 58 Asn-Lis	-	Cuba, Costa Rica Colombia, Jamaica Brasil, España Panamá
J-Habana	$\alpha$ 71 Ala-Glu	-	Cuba
Deneshgah-Teheran	$\alpha$ 72 His-Arg	-	Portugal
Q-Iran	$\alpha$ 75 Asp-His	-	Panamá
Stanleyville II	$\alpha$ 78 Asn-Lis	-	España
Aztec	$\alpha$ 76 Met-Treo	-	México
M-Iwate	$\alpha$ 87 His-Tir	Afinid. O <sub>2</sub> ↓; Fe <sup>3+</sup>	Colombia
J-Broussais	$\alpha$ 90 Lis-Asn	-	Dominica, Jamaica
Setif	$\alpha$ 94 Asp-tir	Inest., Afinid. ↓O <sub>2</sub>	España
Chiapas	$\alpha$ 114 Pro-Arg	-	México
O-Indonesia	$\alpha$ 116 Glu-Lis	-	España
Tarrant	$\alpha$ 126 Asp-Asn	Afinid. ↑O <sub>2</sub>	México
J-Cubujuquí	$\alpha$ 141 Arg-Ser	Afinid. ↑O <sub>2</sub>	Costa Rica
Suresnes	$\alpha$ 141 Arg-His	Afinid. ↑O <sub>2</sub>	Costa Rica
J-Camagüey	$\alpha$ 141 Arg-Gli	-	Cuba, España

CUADRO 4

*Variantes  $\beta$  de la hemoglobina en Iberoamérica*

Variante	Substitución	Propiedad anormal	País de origen
Deer Lodge	$\beta$ 2 His-Arg	Afinid. ↑O <sub>2</sub>	Venezuela
HbS	$\beta$ 6 Glu-Val	Falciform.	Negro/Negroide
Hb S-Antillas	$\beta^s + \beta^{23}$ Val-Ileu	Falciform.	Martinica
Hb C	$\beta^6$ Glu-Lis	Insoluble	Negro/Negroide
Leiden	$\beta$ 66 7 Glu->O	Inest.	España
G-San José	$\beta$ 7 Glu-Gli	Lig. Inest.	México
Río Grande	$\beta$ 8 His-Treo	-	México-EEUU
Porto Alegre	$\beta$ 9 Ser-Lis	Polim. Afinid. ↑O <sub>2</sub>	Brasil-Cuba
J-Baltimore	$\beta$ 16 Gli-Asp	-	España-México Portugal Guadalupe, Colombia

Continúa...

Cont. cuadro 4

Variante	Substitución	Propiedad anormal	País de origen
J-Amiens	β 17 Lis-Asp	-	España
Alamo	β 19 Asn-Asp	-	Venezuela
E-Saskatoon	β 22 Glu-Lis	Inest.	España
D-Irán	β 22 Glu-Gln	-	Jamaica, Portugal
D-Granada	β 22- Glu-Val	-	España
Strasbourg	β 23 Val-Asp	-	Portugal
E	β 26 Glu-Lis	-	México-Brasil, España-Costa Rica Surinam, Jamaica Cuba Martinica
Knossos	β 27 Ala-Ser	Síntesis	Cuba
Génova	β 28 Leu-Pro	Inest.	España, Portugal
Castilla	β 32 Leu-Arg	Inest.	Cuba, España
Bucaresti (Louisville)	β 42 Fenilala-Leu	Inest., Afinid ↓ O <sub>2</sub>	
Hammersmith	β 42 Fenilala-Ser	Inest., Afinid ↓ O <sub>2</sub>	España
Las Palmas	β 49 Ser-Fenilala	Lig. Inest.	España (Canarias)
Willamette	β 51 Pro-Arg	Inest., Afinid ↓ O <sub>2</sub>	Cuba, Venezuela
Osu Christiansborg	β 52 Asp-Asn	-	Jamaica
Ocho Ríos	β 52 Asp-Ala	-	Jamaica
Dhofar	β 58 Pro-Arg	-	Jamaica
Zürich	β 63 His-Arg	Inest., Afinid ↓ O <sub>2</sub>	Brasil
I-Toulouse	β 66 Lis-Glu	Inest., Fe <sup>3+</sup>	Cuba
D-Lisbon	β 69 Gli-Arg	-	Portugal
Korle-Bu	β 73 Asp-Asn	Afinid. ↑ O <sub>2</sub>	Costa Rica, Cuba Panamá, Venezuela Martinica, Jamaica Colombia
J-Chicago	β 76 Ala-Asp	-	Venezuela
G-Szuhu	β 80 Asn-Lis	-	España
Buenos Aires	β 85 Fenilala-Ser	Inest. Afinid. ↑ O <sub>2</sub>	Argentina
Santa Ana	β 88 Leu-Pro	Inest.	Cuba
Caribbean	β 91 Leu-Arg	Lig. Inest. Afinid. ↓ O <sub>2</sub>	Jamaica
Redondo	β 92 His-Asn-Asp	-	Portugal
Barcelona	β 94 Asp-His	Afinid. ↑ O <sub>2</sub>	España
N-Baltimore	β 95 Lis-Glu	-	Cuba, Brasil Portugal, Guadalupe El Salvador
J-Córdoba	β 95 Lis-Met	Lig. Afinid. ↓ O <sub>2</sub>	Argentina
Galicia	β 96 (FG3)-99(G1)	Inest.	España
Köln	β 98 Val-Met	Inest.	España-Portugal
Coimbra	β 99 Asp-Glut	-	Portugal
Presbyterian	β 108 Asn-Lis	Inest., Afinid. ↓ O <sub>2</sub>	España
Indianapolis	β 112 Cis-Arg.	Muy Inest.,	España
New York	β 113 Val-Glu	Lig. Inest., Afinid ↓ O <sub>2</sub>	Costa Rica
Madrid	β 115 Ala-Pro	Inest.	España
Fannin-Lubbock	β 119 Gli-Asp	Lig. Inest.	España, México
Riyadh	β 120 Lis-Asn	-	México
D-Punjab	β 121 Glu-Gln	Afinid. ↓ O <sub>2</sub>	Cuba, México España, Brasil Venezuela, Jamaica Portugal Guadalupe Argentina

Continúa...

## Cont. cuadro 4

Variante	Substitución	Propiedad anormal	País de origen
O-Arab	$\beta$ 121 Glu-Lis	-	Puerto Rico Jamaica
Hofu	$\beta$ 126 Val-Glu	Inest.	Perú, España Venezuela
Complutense	$\beta$ 127 Gln-Glu	Inest.	España
J-Guantánamo	$\beta$ 128 Ala-Asp	Inest.	Cuba
K-Woolwich	$\beta$ 132 Lis-Gln	-	Jamaica, Dominica
Extremadura	$\beta$ 133 Val-Leu	Lig. Inest.	España
North Shore-Caracas	$\beta$ 134 Val-Glu	Inest.	Venezuela
Hope	$\beta$ 136 Gli-Asp	Inest. Afinid. $\downarrow$ O <sub>2</sub>	Cuba
Himeji	$\beta$ 140 Ala-Asp	Lig. Inest., Afinid $\uparrow$ O <sub>2</sub>	Portugal

## CUADRO 5

*Otras Hemoglobinopatías estructurales en Iberoamérica*

Variante	Substitución	País de origen
A2 - Babinga	$\delta$ 2 His-Arg	Panamá
A <sup>1</sup> <sub>2</sub> (B <sub>2</sub> )	$\delta$ 16 Gli-Arg	Costa Rica, Cuba Panamá, Jamaica, Brasil
A2 - Manzanares	$\delta$ 121 Glu-Val	España
Lepore	$\delta\beta$	Varios
Lepore - Baltimore	$\delta\beta$ (D1 - F2)	España-Portugal
Lepore - Boston	$\delta\beta$ (F3 - G18)	España - Jamaica Argentina
F-Texas-O	A $\tau$ 5 Glu-Lis	Jamaica
F-Victoria Jubiles	A $\tau$ 80 Asp-Tir	Jamaica
F-Hull	A $\tau$ 121 Glu-Lis	Jamaica
F-Albaicín	G $\tau$ 8 Lis-Glu 6 Gln	España
F-Catalonia	G $\tau$ 15 Trip-Arg	España
F-Granada	G $\tau$ 22 Asp-Val	España
F-Kingston	G $\tau$ 55 Met-Arg	España, Jamaica
F-Port Royal	G $\tau$ 125 Glu-Ala	Jamaica
P-Nilotic	$\delta\beta$	México, EEUU

## CUADRO 6

*Hemoglobinopatías estructurales  $\alpha$  en España  
y su relación con hallazgos en América Latina y Portugal*

España/No.		América Latina/Portugal
J-Paris/4	$\alpha$ 12 Ala-Asp	- / sí
O-Padova/1	$\alpha$ 30 Glu-Lis	- / -
Hasharon/1	$\alpha$ 47 Asp-His	Colombia / -
Belliard/1 (*)	$\alpha$ 56 Lis-Asn	- / -
J-Pontoise/(*)	$\alpha$ 63 Ala-Asp	- / -
Q-India	$\alpha$ 64 Asp-His	- / -
G-Waimanalo	$\alpha$ 64 Asp-Asn	- / -
Stanleyville II/4	$\alpha$ 78 Asn-Lis	- / -
Setif/1 (*)	$\alpha$ 94 Asp-Tir	- / -
Le Lemantin/1	$\alpha$ 20 His-Gln	- / -
G-Philadelphia/1	$\alpha$ 58 Asn-Lis	Varios / -
O-Indonesia/1	$\alpha$ 116 Glu-Lis	- / -
J-Camagüey/3	$\alpha$ 141 Arg-Gli	Cuba / -

(\*) Variantes privadas

CUADRO 7

*Hemoglobinopatías estructurales  $\beta$  en España y su relación con hallazgos en América Latina y Portugal*

España/No.			América Latina/Portugal
Leiden/2	$\beta$ 6 6 7	Glu -> o	- / -
J-Baltimore/4	$\beta$ 16	Gli-Asp	Varios/sí
J-Amiens	$\beta$ 17	Lis-Asp	- / -
E-Saskatoon/1	$\beta$ 22	Glu-Lis	- / -
D-Granada/1(*)	$\beta$ 22	Glu-val	- / -
E/6	$\beta$ 26	Glu-Lis	Varios/ -
Castilla/1 (*)	$\beta$ 32	Leu-Arg	- / sí
Bucaresti (Louisville)/4	$\beta$ 42	Fenilala-Leu	Cuba / -
Hammersmith/1	$\beta$ 42	Fenilala-Ser	- / -
Las Palmas/1 (*)	$\beta$ 49	Ser-Fenilala	- / -
G-Szuhu	$\beta$ 80	Asn-Lis	- / -
Barcelona/1 (*)	$\beta$ 94	Asp-His	- / -
Galicia/1(*)	$\beta$ 96	(FG3)-99 (G1)	- / -
Köln/4	$\beta$ 98	Val-Met	- / sí
Presbyterian/1	$\beta$ 108	Asn-Lis	- / -
Indianapolis	$\beta$ 112	Cis-Arg	- / -
Madrid/1(*)	$\beta$ 115	Ala-Pro	- / -
Fannin-Lubbock/1	$\beta$ 119	Gli-Asp	México
D-Punjab/14	$\beta$ 121	Glu-Gln	Varios/sí
Hofu/3	$\beta$ 126	Val-Glu	Perú, Venezuela/ -
Complutense/1(*)	$\beta$ 127	Gln-Glu	- / -
Extremadura/1(*)	$\beta$ 133	Val-Leu	- / -
Brocton	$\beta$ 138	Ala-Pro	- / -

\* Variantes privadas

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a M. Baiget y José M. de Pablos, (España), Ruiz-Reyes (México), G. Serjeant (Jamaica), G. Martínez y B. Colombo (Q.d.D.g ,Cuba), por su colaboración en la puesta al día de la lista de variantes de la hemoglobina en América y España.

RESUMEN

La prevalencia de las variantes estructurales de la hemoglobina en Iberoamérica y, particularmente en Latinoamérica, depende en gran medida del factor racial en el origen geográfico de sus poblaciones. Los países latinoamericanos tienen diferente composición genética de acuerdo con el grado de mezcla que se ha llevado a cabo entre inmigrantes (fundamentalmente españoles y africanos) y nativos indígenas. Por lo tanto la distribución de las variantes de la Hb en estos países se ha visto grandemente afecta-

da por los movimientos de individuos y poblaciones, siendo la inmigración forzada de africanos a América, en los siglos XVIII y XIX, el más significativo evento -relativamente reciente- de distribución de una población con respecto a variantes de la Hb. Diversos aspectos de tipo investigativo, sanitario, social y cultural explican que al menos en Latinoamérica y Portugal existía una subestimación cuantitativa y cualitativa de las variantes estructurales de la Hb. En España, gracias a la investigación planificada de hemoglobinopatías, es alto el número conocido de variantes de la Hb en caucásicos, en comparación con los hallazgos que al respecto se señalan para Latinoamérica y Portugal. En cuanto al origen y prevalencia de algunos polimorfismos de la Hb, la única selección positiva para la cual hay evidencia convincente es la malaria falciparum. En Iberoamérica, la Hb S, como polimorfismo mayor, asume la mayor importancia clínica y antropológica, en unión de la Hb C. Sin embargo, la mayoría de las variantes son raras, propias de un sólo individuo o de una familia. Otros polimorfismos menores de la Hb en Iberoamérica, son las Hbs E y D-Punjab, de origen asiático, y la Korle-Bu, G-Philadelphia y A<sub>2</sub>' , de origen africano.

REFERENCIAS

Ahern, E., V. Ahern, T. Hilton, G.R. Serjeant, B.E. Serjeant, M. Seakins, A. Lang, A. Middleton & H. Lehmann. 1976. Haemoglobin Caribbean:  $\beta$  91 (F7) Leu-Arg: A mildly unstable haemoglobin with low oxygen affinity. Federation European Biochemical Societies Letters 69: 99-102.

Ahern, E., V. Ahern, W. Holder, E. Palomino, G.R. Serjeant, B.E. Serjeant, M. Forbes, B. BrinHoll & R.T. Jones. 1976. Haemoglobin Spanish Town:  $\alpha$  27 Glu-Val. Biochim. Biophys. Acta 427:530-538.

Arends, T. 1971. Hemoglobinopathies and enzyme deficiencies in Latin American populations, p. 509-559 *In* F.M. Salzano (ed.). The Ongoing Evolution of Latin American Populations. Thomas, Springfield, Massachusetts.

Baiget, M. & E. Gimferrer. 1986. Geographical distribution of hemoglobin variants in Spain, p. 141-153. *In* W.P. Winter (ed.). Hemoglobin variants in human populations, vol II. Chemical Rubber (CRC) Press, Nueva York.

Bardakdjian, J., J. Kister, J. De León, M.L. North, C. Lacombe, Y. Blouquit, C. Castracane, J. Riow, J. Rosa & F. Galacteros. 1988. Hb J-Cordoba

- [ $\alpha_2\beta_2$ 95(FG2) Lys->Met] a new Hb variant found in Argentina. *Hemoglobin* 12: 1-11.
- Biondi, G., G. Battistuzzi, O. Rickards, A. Carli, G.F. Destefano, S. Santachiara, G. Ranzani & M. Bereta. 1988. Migration pattern & genetic marker distribution of the Afro-American population of Bluefields, Nicaragua. *Ann. Human Biol.* 15:399-412.
- Cabannes, R.J.R., H. Fabritius, A. Sangore & P. Kple Faget. 1986. Hemoglobin variants: distribution in West Africa, p.11-25. In W.P. Winter (ed.). *Hemoglobin variants in human populations*, vol II. Chemical Rubber (CRC) Press, Nueva York.
- Colombo, B. & G. Martínez. 1981. Hemoglobinopathies; part 2: Tropical America. *Clin. Haematol.* 10(3):730-756.
- De Melo, J.M. & G.A.B. De Olim. 1983. Hemoglobinopathies: The experience of an aeronautical Medical Center. *International Society of Haematology (European and African Division)*, Sept 4th-9th. Abstracts, no. 299, División) Barcelona, España.
- De Pablos, J.M. 1989. Hemoglobinopatías estructurales en España. *Biol. Clin. Hematol.* 19:5-15.
- De Weinstein, B.I., J.M. White, B.G. Wiltshire & H. Lehmann. 1973. A new unstable haemoglobin: IIb Buenos Aires, 885(F1) Phe->Ser. *Acta Haemat.* 50:357-363.
- GEHBTA: Grupo de Estudio de Hemoglobinopatías y Talasemias. 1991. Registro General de Hemoglobinopatías estructurales. Grupo Español para el Estudio de Hemoglobinas y Talasemias, Granada, 24 p.
- Gothib, A.J., A. Restrepo & H.A. Itano. 1964. Hemoglobin J Medellín: chemical and genetic study. *Fed. Proc.* 23:172-175.
- Hasmi, M.A.F. 1986. The distribution and nature of hemoglobinopathies in Arabia, p. 65-75. In W.P. Winter (ed.). *Hemoglobin variants in human population*, vol II. Chemical Rubber (CRC) Press, Nueva York.
- Jones, R.T., B. Brimhall & R. Lisker. 1968. Chemical Characterization of Hemoglobin México and Hemoglobin Chiapas. *Biochim. Biophys. Acta.* 154:488-495.
- Livingstone, F.B. 1986. Anthropological aspects of the distribution of the human Hemoglobin variant, p. 18-27. In W.P. Winter (ed.). *Hemoglobin variants in human populations*, vol II. Chemical Rubber (CRC) Press, Nueva York.
- Martínez, G. & B. Colombo. 1985. Hemoglobinopatías en Cuba. *Rev. Cub. Hematol. Inmun. Hemat.* 1:32-36.
- Martínez, G., F. Lima & B. Colombo. 1977. Haemoglobin J-Guantánamo ( $\alpha_2\beta_2$  128 (II6) Ala->Asp). A new fast unstable haemoglobin found in a Cuban family. *Biochim. Biophys. Acta* 491:1-6.
- Monplaisir, N., G. Merault, C. Poyart, M.D. Rhoda, C.T. Craescu, M. Vidaud & F. Gabacteros. 1986. HbS Antilles ( $\alpha_2\beta_2$  6 Glu->Val, 23 Val->Ileu): A new variant with lower solubility than Hb S and producing sickle cell disease in heterozygotes. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 83: 9363-9367.
- Palma-Carlos, M.L. & A.G. Palma-Carlos. 1983. Abnormal Hemoglobins in Center and South Portugal: 120 cases. *International Society of Haematology*, (European and Africa Division), sept 4-9th. Abstracts, no. 300, Barcelona, España.
- Praxedes, H. & H. Lehmann. 1972. Haemoglobin Niteroi: A new unstable variant. *Proc. 14th. International Congress of Hematology*, Sao Paulo, Brasil.
- Restrepo, A. 1971. Frequency and distribution of abnormal haemoglobins and thalassaemias in Colombia, p.39-52. In T. Arends (ed.). *Genetical, functional and physical studies of hemoglobins*. S. Krager, Medellín, Colombia.
- Ruiz-Reyes, G. 1983. Hemoglobin variants in Mexico. *Hemoglobin* 7:603-610.
- Sáenz, G.F., M. Alvarado, J. Elizondo, G. Arroyo, F. Atmetlla, G. Martínez, F. Lima & B. Colombo. 1977. Chemical characterization of a new haemoglobin variant. Haemoglobin J- Cubujuquí ( $\alpha$ 141 (HC3) Arg-Ser  $\beta$ 2). *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci.* 494: 48-50.
- Sáenz, G.F., J. Elizondo, B. Colombo, M. Alvarado, G. Arroyo & F. Atmetlla. 1977. Hallazgo de la hemoglobina E ( $\beta$ 26 glu-lis) en Costa Rica. *Sangre* 22:652-655.
- Sáenz, G.F., J. Elizondo, G. Arroyo, E. Valenciano, L.E. Rojas, J. Jiménez & G. Montero. 1980. Hemoglobinopatías en 12.000 escolares. *Acta Med. Costarric.* 23:89-99.
- Sáenz, G.F., J. Elizondo, G. Arroyo, J. Jiménez & A.G. Montero. 1980. Finding of the hemoglobin New York in Costa Rica. *Hemoglobin* 4:101-105.
- Sáenz, G.F. J. Elizondo, G. Arroyo, J. Jiménez, A.G. Montero, & E. Valenciano. 1981. Diagnóstico de hemoglobinopatías y de transtomos afines. Enfoque poblacional del problema. *Bol. Of. Sanit. Panam.* 90:127-143.
- Sáenz, G.F., J. Elizondo, G. Arroyo, E. Valenciano, J. Jiménez, A.G. Montero, E. Sánchez & S. Grant. 1981. Hallazgo de la Hemoglobina G Philadelphia ( $\alpha$ 68 (E17) Asn-Lis) en Costa Rica: Consideraciones bioquímico-genéticas. *Sangre* 26:224-228.
- Sáenz G.F. 1986. Hemoglobinopathies in Central America, p. 102-116. In W.P. Winter (ed.). *Hemoglobin variants in human populations*, vol. II. Chemical Rubber (CRC) Press, Nueva York.
- Sáenz, G.F. 1988. Hemoglobinopatías en los países de la Cuenca del Caribe. *Rev. Biol. Trop.* 36:361-372.

- Salzano, F.M. 1986. Hemoglobin variants in Brazil, p. 118-130. In: W.P. Winter (ed.). Hemoglobin variants in human populations, vol II. Chemical Rubber (CRC) Press, Nueva York.
- Sánchez, L. & G. Ruiz-Reyes. 1987. Geographical variation in blood disease: Latin America, p. 268-270. In W. Holland (ed.). Oxford Textbook of Medicine, vol II. Oxford University, Oxford.
- Serjeant, G.R., B.E. Serjeant, M. Forbes, R.J. Hayes, D.R. Higgs & H. Lehmann. 1986. Hemoglobin gene frequencies in the Jamaican population: a study in 100.000 Newborns. *Brit. J. Haematol.* 64:253-262.
- Tondo, C.U., J. Bonaventura, C. Bonaventura, M. Brunori & E. Antonini. 1974. Functional properties of hemoglobin Porto Alegre ( $\alpha_2 A \beta_2$  Ser-> Cys) and the reactivity of its extra cysteinyl residue. *Biochim. Biophys. Acta* 342:15-20.
- Winter, W.P. 1986. Hemoglobin variants of the United States, p. 50-69. In W.P. Winter (ed.). Hemoglobin variants in human populations, vol II. Chemical Rubber (CRC), Nueva York.