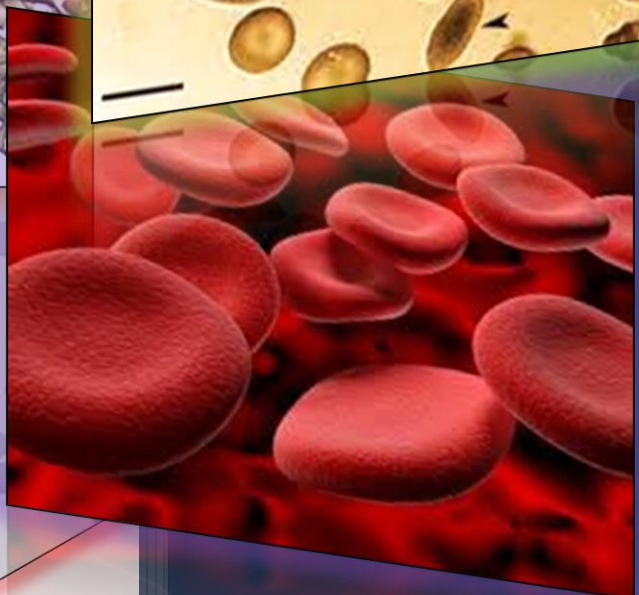
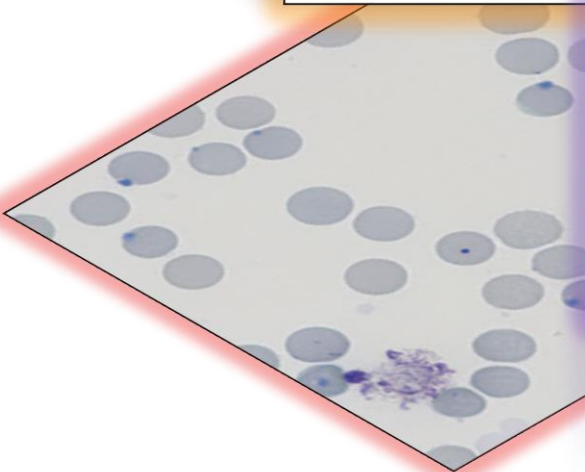
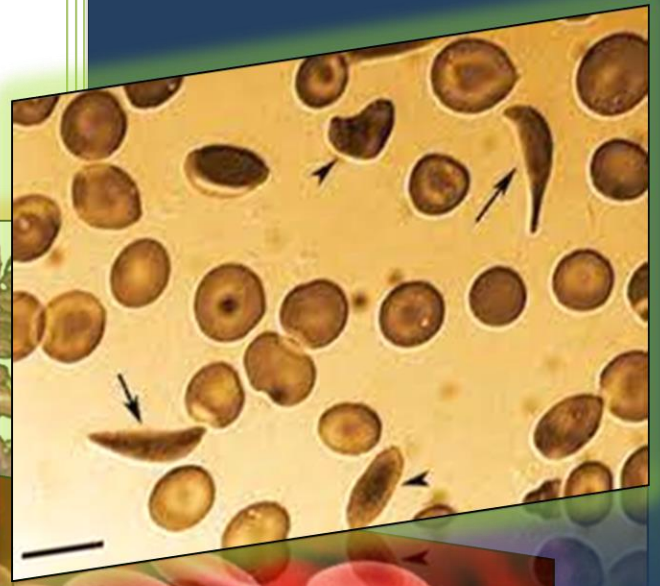


Curso 2020-21

# HEMOGLOBINOPATÍAS ESTRUCTURALES: TIPOS, CAUSAS Y TRATAMIENTO



Universidad de Sevilla  
Facultad de Farmacia  
Sheila Barrial Flores



**TRABAJO DE FIN DE GRADO**  
**HEMOGLOBINOPATÍAS ESTRUCTURALES:**  
**TIPOS, CAUSAS Y TRATAMIENTO**  
**DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA**  
**MOLECULAR**  
**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

**ALUMNA: SHEILA BARRIAL FLORES**  
**TUTOR: MARTINIANO SANTIAGO PAVÓN**

**FACULTAD DE FARMACIA**  
**GRADO EN FARMACIA**

Sevilla, Julio 2021

## ÍNDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>3</b>
<b>PALABRAS CLAVES.....</b>	<b>3</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>4</b>
<b>1.1 DEFINICIÓN.....</b>	<b>4</b>
<b>1.2 ESTRUCTURA.....</b>	<b>4</b>
<b>1.3 TRANSPORTE DE OXÍGENO .....</b>	<b>6</b>
<b>1.4 TIPOS DE HEMOGLOBINAS FISIOLÓGICAS .....</b>	<b>7</b>
<b>1.5 ASPECTOS PATOLÓGICOS DE LAS ALTERACIONES DE LA HEMOGLOBINA .....</b>	<b>8</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>10</b>
<b>3. METODOLOGÍA.....</b>	<b>10</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>11</b>
<b>4.1 INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>11</b>
<b>4.2 CLASIFICACIÓN .....</b>	<b>11</b>
<b>4.3 MUTACIONES QUE AFECTAN A LA POLIMERACION DE LA HEMOGLOBINA.....</b>	<b>12</b>
<b>4.4 MUTACIONES QUE AFECTAN A LA SOLUBILIDAD DE LA HB DENTRO DEL ERITROCITO: HB INESTABLES.....</b>	<b>21</b>
<b>4.5 MUTACIONES QUE AFECTAN A LA AFINIDAD DE LA HB POR EL OXIGENO.....</b>	<b>26</b>
<b>4.6 MUTACIONES QUE AFECTAN A LA CARGA DEL HIERRO EN EL GRUPO HEMO: METAHEMOGLOBINEMIAS.....</b>	<b>29</b>
<b>5. CONCLUSIONES.....</b>	<b>34</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>35</b>

## **RESUMEN**

La hemoglobina es una proteína que se encuentra en altas concentraciones en el interior de los eritrocitos, su función principal es transportar el oxígeno. Gracias a este mecanismo transportador se satisfacen las necesidades de oxígeno en los tejidos periféricos. Las alteraciones de la hemoglobina reciben el nombre de hemoglobinopatías, es un grupo muy heterogéneo, casi siempre son de herencia autosómica, aunque también pueden ser adquiridas por exposición a tóxicos. Las hemoglobinopatías estructurales son un trastorno de tipo cualitativo, es decir, la cantidad de hemoglobina es normal, pero está afectada su calidad, evitando que funcionen correctamente. En la mayoría de los casos son benignas, las personas afectadas tienen una buena calidad de vida y son prácticamente asintomáticas, pero en otros, la calidad de vida se ve muy comprometida y la falta de un tratamiento eficaz y diagnóstico temprano hacen que no tengan buen pronóstico.

## **ABSTRACT**

Hemoglobin is a protein that is found in high levels inside erythrocytes, its main function is oxygen distribution. Thanks to this transport mechanism, oxygen needs are met in peripheral tissues. Hemoglobin alterations are called hemoglobinopathies. It is a very heterogeneous group, they are almost always of autosomal inheritance although they can also be acquired by exposure to toxins. Structural hemoglobinopathies are a qualitative disorder, in other words, the hemoglobin levels are normal, but its quality is affected, resulting in an inadequate behavior. In most cases they are benign, the patients have a good quality of life and are almost asymptomatic, but in others, the quality of life is compromised and the lack of effective treatment and early diagnosis mean that they do not have a good medical prognosis.

**Palabras claves:** Hemoglobina, hemoglobinopatías, anemia falciforme.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Definición

La hemoglobina (Hb) es una proteína que se encuentra en altas concentraciones en los glóbulos rojos y cuya función principal es transportar el oxígeno en la sangre, desde los pulmones hacia el tejido periférico. También transporta CO<sub>2</sub> y H<sup>+</sup> de los tejidos hasta el aparato respiratorio para poder ser excretados (Branda et al., 2008).

El oxígeno no es lo suficientemente soluble en el plasma sanguíneo, por lo que necesita de un transportador para satisfacer las necesidades corporales de este. A temperatura corporal, 37° C, 2,3 ml de O<sub>2</sub> se disuelven en un litro de sangre. Cada gramo de Hb transporta 1,34 ml de oxígeno, a su vez, un litro de sangre contiene 150 g de Hb, por lo que en total se transportan 200 ml de oxígeno por cada litro de sangre, es decir, 87 veces más de lo que el plasma podría transportar por sí mismo. Sin este transportador de oxígeno, la sangre tendría que circular 87 veces más rápido para satisfacer las necesidades del cuerpo humano (Nelson & Cox, 2019).

Los niveles de Hb se miden mediante un simple análisis de sangre y se expresan en g/dL. Un nivel bajo de Hb está directamente relacionado con un bajo nivel de oxígeno. Los valores normales en sangre son 13-18 g/dL, en hombres, y 12-16 g/dL, en mujeres (Branda et al., 2008).

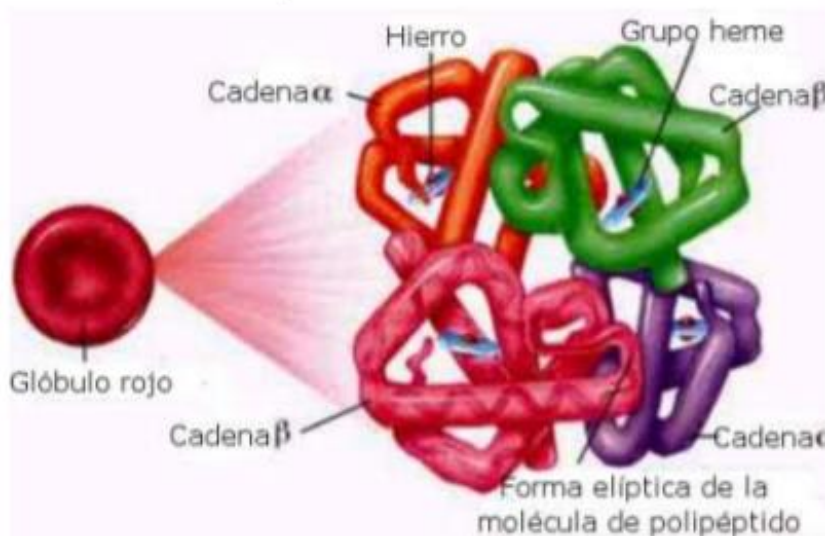
Los valores pueden estar fuera de los límites normales por varias razones. Como norma general, los valores altos de Hb pueden ser signo de enfermedad pulmonar, enfermedad cardiovascular, deshidratación o policitemia vera. En cambio, valores bajos usualmente son indicativos de diferentes tipos de anemia, talasemias, deficiencia de hierro, enfermedad del hígado, cánceres y otras enfermedades. No obstante, un nivel anormal no significa necesariamente un problema médico, ya que los medicamentos, dieta, nivel de actividad física y otros factores, como el ciclo menstrual, pueden alterarlos (Barrel, 2019).

## 1.2 Estructura

La molécula de Hb es un tetrámero, por lo que puede llegar a tener estructura cuaternaria. Está formada por 4 subunidades proteicas (globinas) y cada una de ellas contiene un grupo prostético (parte no proteica de la proteína), llamado grupo hemo (figura 1).

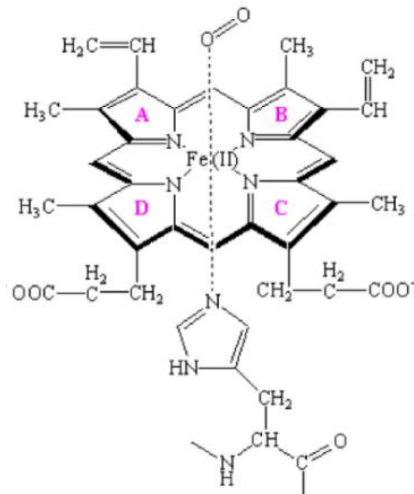
De las cuatro cadenas polipeptídicas, dos de ellas son  $\alpha$ , contienen 144 aminoácidos (aa), y las dos restantes son no alfa ( $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ), contienen 146 aa. Ambos tipos de cadenas, aunque

tienen una secuencia de aminoácidos bastante diferente, tienen unas estructuras secundarias, principalmente alfa-hélices, y terciarias muy similares. Las cuatro cadenas polipeptídicas que componen la globina se asocian entre sí mediante interacciones no covalentes, fundamentalmente hidrofóbicas, pero también puentes de hidrógenos y enlaces iónicos. Las interacciones más fuertes se producen entre subunidades no iguales, cada cadena  $\alpha$  está en contacto con las cadenas no  $\alpha$ , sin embargo, hay pocas interacciones entre las dos cadenas  $\alpha$  o entre las dos cadenas no  $\alpha$  (Branda et al., 2008).



**Figura 1:** Estructura de la Hb (Branda et al., 2008)

El grupo prostético es el grupo hemo, que les proporciona el color rojo a los hematíes, el cual, es una protoporfirina IX, compuesto orgánico ( $C_{34}H_{34}N_4O_4$ ) que contiene dos ácidos propiónicos, dos grupos vinilos y cuatro metilos, como cadenas laterales unidas a los cuatro anillos pirrólicos de la estructura de la porfirina (Nelson & Cox, 2019). La protoporfirina acoge en su interior a un átomo de hierro en su estado ferroso ( $Fe^{2+}$ ), puede formar cinco o seis enlaces de coordinación dependiendo de la unión del oxígeno a la Hb. Cuatro de estos enlaces se producen con los nitrógenos pirrólicos de la porfirina en un plano horizontal. El quinto enlace de coordinación se realiza con el nitrógeno del imidazol de una histidina denominada histidina proximal. Finalmente, el sexto enlace del átomo de hierro es con el  $O_2$ . Tanto el quinto como el sexto enlace se encuentran en un plano perpendicular al plano del anillo de porfirina (figura 2).



**Figura 2:** Estructura del grupo hemo (Branda et al., 2008)

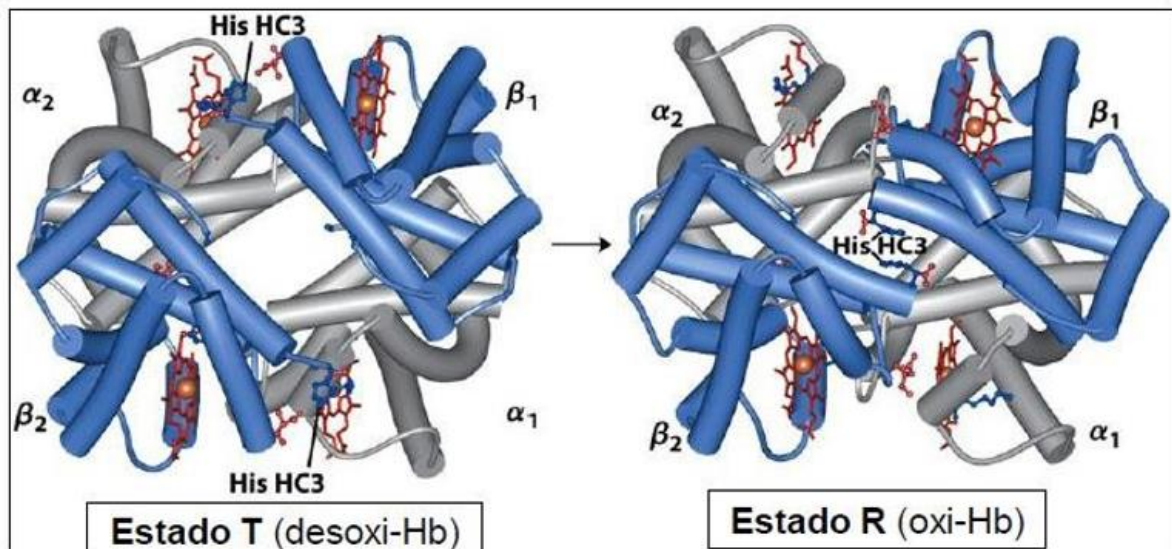
El grupo hemo es la clave para el transporte de oxígeno porque los aminoácidos proteicos no se pueden unir de forma reversible a esta molécula, por lo que una proteína solamente formada por su cadena polipeptídica no sería suficiente para transportar  $O_2$ , sin embargo, ciertos metales de transición como el hierro o el cobre tienen una fuerte tendencia a unir oxígeno.

### 1.3 Transporte de oxígeno

Cada proteína de Hb puede transportar cuatro moléculas de oxígeno. Al unirse el oxígeno al átomo de hierro tira del grupo hemo hacia él, lo que hace que se mueva la histidina proximal que tira de una de las alfa-hélices de la molécula de globina que provoca un cambio conformacional de las cadenas y rupturas de los puentes salinos entre los extremos carboxílicos de los aa de las cuatro cadenas polipeptídicas de la proteína de manera que facilita la siguiente unión de otra molécula de oxígeno, al requerirse menor rotura de enlaces (Branda et al., 2008). El oxígeno provoca un desplazamiento en la molécula que va a favorecer la entrada de otra molécula de oxígeno en el siguiente monómero. Una vez que las moléculas de oxígeno se han unido a los dos primeros monómeros, automáticamente entran otras dos moléculas en los otros dos restantes. Ocurre un fenómeno de cooperatividad positiva que consiste en que, la entrada de una molécula de oxígeno facilita la entrada de la siguiente.

Cuando la Hb está sin la molécula de oxígeno se dice que está tensa (estado T), corresponde a la forma desoxigenada, en la que hay una serie de interacciones iónicas que son claves para mantener la forma. Cuando incorpora la molécula de oxígeno pasa al estado R, se dice que está relajada (figura 3). Con este paso, el hueco central entre las subunidades beta se hace más pequeño.





**Figura 3:** Estados de la molécula de Hb (Nelson & Cox, 2019)

La afinidad de la Hb por el oxígeno está influenciada por una serie de factores como el pH, la concentración de CO<sub>2</sub>, la concentración de 2,3-difosfoglicerato o la temperatura (Branda et al., 2008).

La Hb es una proteína alostérica que puede variar su afinidad por el oxígeno. Si el cambio de afinidad se debe al propio ligando (O<sub>2</sub>) se llama alosterismo homotrópico y siempre va a ser positivo, ya que siempre va a favorecer su afinidad. En el caso de que se deba a algún factor externo al ligando como, por ejemplo, el pH, se denomina alosterismo heterotrópico y este puede ser positivo o negativo.

Otros ligandos como el ion nitrógeno, óxido nítrico, monóxido de carbono, cianuro, sulfúrico o monóxido de azufre, entre otros, se pueden unir al grupo hemo con más afinidad que el propio oxígeno, actuando como inhibidores competitivos, por lo que estos compuestos son muy tóxicos para los seres humanos (Mostafa et al., 2020).

#### 1.4 Tipos de hemoglobinas fisiológicas

La naturaleza de las cadenas polipeptídicas determina los diferentes tipos de Hb. Hay una Hb que poseen todos los adultos, la hemoglobina A (HbA), ésta tiene 2 cadenas  $\alpha$  y dos cadenas  $\beta$ , es la más frecuente ( $\alpha_2\beta_2$ ). El 97% del total del contenido hemoglobínico eritrocitario de un cuerpo adulto es de este tipo. El 2-3% restante corresponde a la Hb A<sub>2</sub> que mantiene las dos cadenas  $\alpha$ , pero tiene dos cadenas  $\delta$  ( $\alpha_2\delta_2$ ) y a la hemoglobina fetal (HbF) está formada por 2 cadenas  $\alpha$  y dos  $\gamma$  ( $\alpha_2\gamma_2$ ) (tabla 1).



<b>Tipo</b>	<b>Composición</b>	<b>Adultos (%)</b>
<b>HbA</b>	$\alpha_2\beta_2$	97
<b>HbA<sub>2</sub></b>	$\alpha_2\delta_2$	2-3
<b>Hb F</b>	$\alpha_2\gamma_2$	<1

**Tabla 1:** Tipos, composición y proporción de Hb

Hay un cuarto tipo de Hb, Hb de Gower que aparece al principio de la gestación durante el primer mes, pero desaparece al segundo. Está compuesta por dos globinas  $\zeta$  y dos  $\epsilon$  ( $\zeta_2\epsilon_2$ ). Durante el desarrollo embrionario y fetal existe también la Hb Portland, ésta no desaparece al segundo mes y puede prolongar su presencia hasta el nacimiento. La HbF es la que está más presente durante el desarrollo del embrión y va disminuyendo su contenido a lo largo de toda la gestación. La HbF tiene más afinidad por el oxígeno que la HbA, esto permite que el oxígeno pase de la madre al feto, representa el 80% del contenido hemoglobínico de un recién nacido, su eliminación es rápida ya que a los seis meses de vida del bebé solo se detecta un 5% de este tipo de Hb. La HbA comienza a sintetizarse en el segundo mes de vida fetal pero no tiene una progresión rápida hasta el momento del parto. La HbA<sub>2</sub> comienza su síntesis en el tercer trimestre de gestación, pero en el momento del parto su existencia es apenas perceptible. A partir de la 40<sup>o</sup> semana de vida, el bebé tiene los porcentajes hemoglobínicos propios del adulto (Medina et al., 2016).

### **1.5 Aspectos patológicos de las alteraciones de la hemoglobina**

Las alteraciones de la Hb reciben el nombre de hemoglobinopatías. Como definición general, es un grupo muy heterogéneo, siempre con herencia autosómica (no ligada al sexo). Tenemos dos grandes grupos de hemoglobinopatías. Las hemoglobinopatías estructurales es un trastorno de tipo cualitativo, es decir, la cantidad de globina es normal, pero está afectada su calidad, evitando que funcionen correctamente. Con el término de talasemias nos referimos a las hemoglobinopatías debidas a la falta de síntesis, ya sea total o parcial, de una cadena completa de globina, no está afectada la estructura de la Hb, el problema está a nivel de la síntesis, son trastornos cuantitativos.

Hay otro grupo de hemoglobinopatías que son adquiridas, estas pueden ser secundarias a otros procesos patológicos o intoxicaciones por monóxido de carbono (carboxihemoglobina) o azufre (sulfohemoglobina).

En la actualidad se conocen más de 600 hemoglobinopatías, aunque no todas tienen consecuencias clínicas graves (Nelson & Cox, 2019).

## **2. OBJETIVOS**

El objetivo principal de este trabajo de fin de grado es hacer una revisión bibliográfica sobre las hemoglobinopatías estructurales.

Para lograr dicho objetivo vamos a:

- Estudiar la importancia fisiológica de la Hb, su funcionamiento, tipos y estructura.
- Estudiar los diferentes tipos de hemoglobinopatías, así como su causa, técnicas de diagnóstico y tratamiento de cada una de ellas.

## **3. METODOLOGÍA**

La metodología que se ha seguido en este trabajo de fin de grado de tipo bibliográfico se basa en una intensiva búsqueda de artículos científicos tanto en inglés como en castellano. Los sitios de búsqueda han sido Pubmed, Google scholar, Scopus, Scielo, Mendline.

Las palabras claves que se han utilizado han sido: “hemoglobin”, “sickle cell disease”, “heinz bodies”, “Hb S”, “Hb C”, “methemoglobin”, “hemoglobin Kansas”, “hemoglobin variants”, “hemoglobinopathies”, “Hb Bristol”, entre otras.

Los criterios de selección para la búsqueda fueron los siguientes:

- Antigüedad máxima de 15 años, excepto algunos que se consideraron con una información de relevancia y actualmente válida.
- Trabajos de investigación o de revisión bibliográfica que estuvieran disponible el texto completo en línea.
- Inglés como idioma de la mayoría de los artículos aunque también se encontraron algunos en castellano.

Además, se han consultado algunos libros de texto de Bioquímica.

## **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **4.1 Introducción**

Las hemoglobinopatías estructurales son alteraciones de tipo cualitativo, se deben a mutaciones puntuales en genes que codifican las cadenas de globina, mayoritariamente en las cadenas  $\beta$ . Solo las mutaciones de aminoácidos que estén situados en zonas esenciales de las moléculas serán consideradas como hemoglobinopatías. Según el tipo de aminoácido mutado y su posición en la cadena va a modificar las propiedades de la misma. Mutaciones de aminoácidos de la superficie suelen ocasionar variaciones en la carga electrostática mientras que los aminoácidos internos la mayoría de las veces provocan una alteración tanto estructural como funcional de la Hb y su relevancia clínica normalmente es mayor (Malcorra, 2001) (López-Escribano et al., 2009).

Actualmente se conocen más de 400 hemoglobinopatías estructurales, pero, afortunadamente, no todas ellas provocan manifestaciones clínicas importantes (Medina et al., 2016).

### **4.2 Clasificación**

- Mutaciones que afectan a la polimerización de la Hb:

- a) Hb S
- b) Hb C
- c) Hb J
- d) Hb D

- Mutaciones que afectan a la solubilidad de la Hb dentro del eritrocito: Hb inestables

- a) Afectan al bolsillo hemo: Hb Koln, Hb Zúrich, Hb Bristol
- b) Alteración en la estructura secundaria: Hb Duarte, Hb Madrid
- c) Sustituciones internas: Hb Sogn, Hb Philly
- d) Delección de aminoácidos: Gun Hill, Leiden, Lyon

- Mutaciones que modifican la afinidad de la molécula de Hb por el oxígeno:

- a) Afecta a la desoxihemoglobina: Kempsey

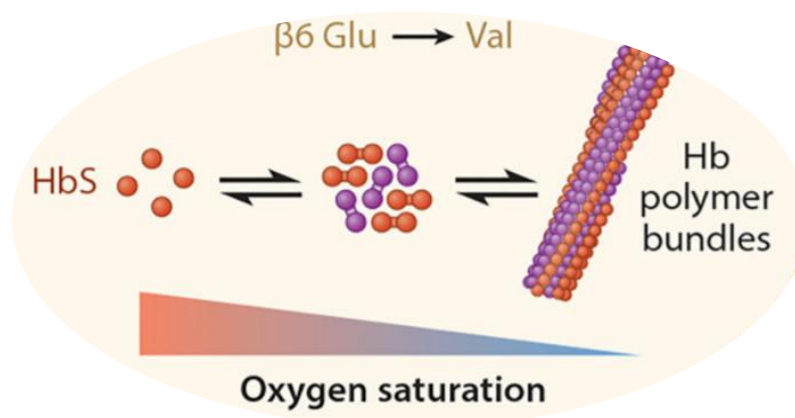
b) Afecta a la oxihemoglobina: Kansas

- Mutaciones que afectan a la carga del hierro en el grupo hemo: metahemoglobinemias

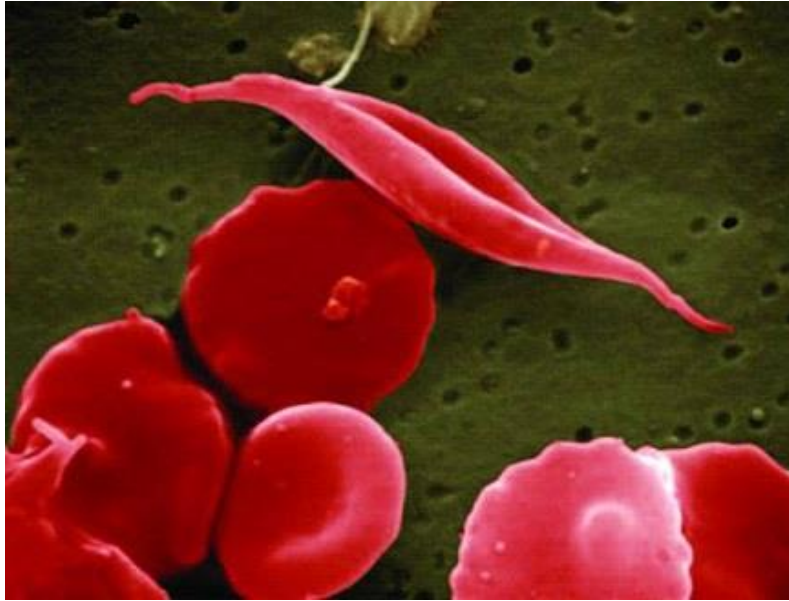
### 4.3 Mutaciones que afectan a la polimerización de la hemoglobina

#### Hemoglobina S

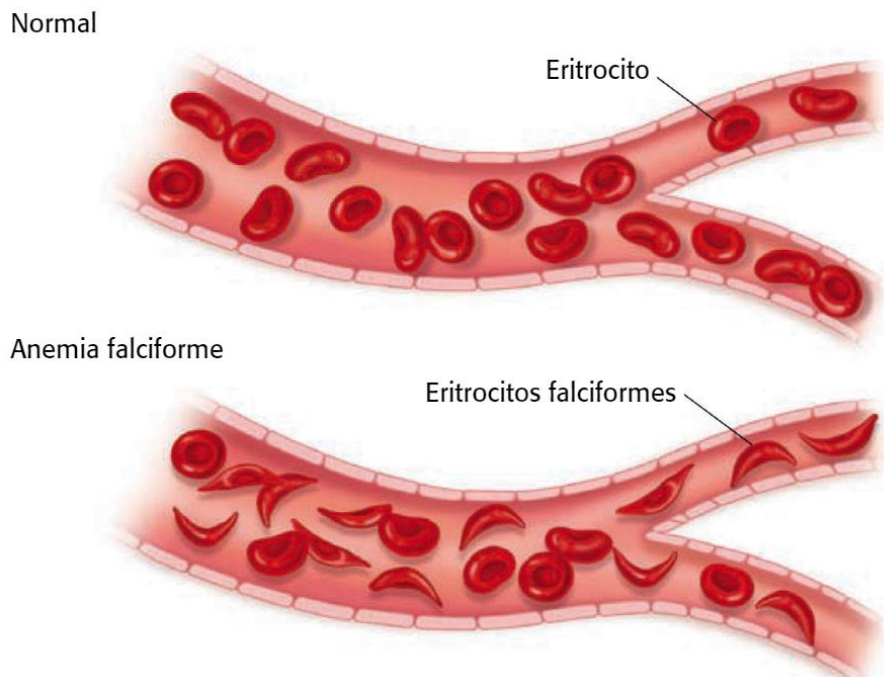
La anemia falciforme, o también llamada drepanocítica, se caracteriza por la presencia de un tipo de Hb anormal, la Hb S. Aunque la mayoría de las mutaciones en la superficie de la molécula son inofensivas, la Hb S es una excepción. Esta Hb se caracteriza por una sustitución del ácido glutámico por la valina en la posición 6 de la cadena  $\beta$  (López-Escribano et al., 2009). El inconveniente reside en que el glutámico es polar y la valina es apolar, por lo que se reduce enormemente la solubilidad de la desoxihemoglobina. Si la molécula está en la forma oxi, sus propiedades fisicoquímicas no se alteran, el problema viene cuando se encuentra en la forma desoxihemoglobina porque se forman puentes hidrófobos entre la valina y un sitio complementario de la cadena  $\beta$  además de otras muchas interacciones entre moléculas vecinas que estabilizan al polímero que se forma, este fenómeno se llama drepanocítico (figura 4) (Nelson & Cox, 2019). Esto origina que, en condiciones de hipoxia, al descender la  $PO_2$ , la molécula de Hb cristalice, forme polímeros insolubles que provocan deformaciones en los glóbulos rojos (figura 5). Estos glóbulos rojos falciformes (drepanocitos) pierden la flexibilidad y obstruyen los vasos sanguíneos, llegando a provocar crisis vasooclusivas que pueden dañar los diferentes órganos del cuerpo y provocar, a la vez, una anemia hemolítica por la destrucción prematura de estos glóbulos rojos (figura 6) (Medina et al., 2016).



**Figura 4:** Polimerización de la Hb S (Sundd et al., 2019).



**Figura 5:** Glóbulo rojo falciforme (Asociación española de bancos de células madre)



**Figura 6:** Oclusión de los vasos sanguíneos (Vincent et al., 2017)

La anemia falciforme es la hemoglobinopatía estructural con mayor prevalencia, sobre todo en África tropical y subtropical. Debido al aumento de la migración se incorporó la detección precoz de hemoglobinopatías en el cribado neonatal de algunos países por comenzar a ser un problema de salud pública (López-Escribano et al., 2009), a causa de las infecciones repetitivas, las transfusiones de sangre, las crisis dolorosas y los ingresos hospitalarios frecuentes que conlleva. Es considerada la enfermedad genética más común

a nivel mundial, que afecta a aproximadamente 30 millones de pacientes, principalmente, en África e India (Baralis et al., 2020).

En la anemia falciforme o drepanocítica, el genotipo condiciona la gravedad de la enfermedad, ya que es autosómica recesiva, es decir, el individuo tiene que ser homocigótico para el gen mutante para contraer la enfermedad (López-Escribano et al., 2009), por lo tanto, tenemos tres tipos de individuos:

- Individuos normales: son los que presentan los dos alelos normales.
- Individuos heterocigóticos: son los individuos que presentan un alelo normal y el otro mutado por lo que van a tener rasgo falciforme o drepanocítico. Las personas con hemoglobina S heterocigótica (Hb AS) son totalmente asintomáticas, no necesitan tratamiento, no desarrollan la enfermedad, pero son capaces de transmitirla a la descendencia. La proporción de HbA y HbS es de 3:2 (Cela et al., 2019). En situaciones de hipoxia prologada como, por ejemplo, una anestesia general o un proceso neumónico, sí que pueden sufrir hematurias e infartos esplénicos de forma ocasional (Malcorra, 2001). La morfología de los glóbulos rojos no está alterada por lo que no se pueden observar los drepanocitos en una muestra de sangre.

Además, esta mutación les confiere resistencia al *Plasmodium* que produce malaria (Rakhi & Carlton, 2014).

-Individuos homocigóticos: presentan 2 alelos mutados, entonces ya sí se habla de enfermedad por lo que presentan únicamente HbS. Los enfermos con hemoglobina homocigótica (SS) sufren anemia drepanocítica como consecuencia de una hemolisis excesiva, con unos valores de Hb entre 6-9 g/dL. Esta anemia es hemolítica grave y ocurre a los pocos meses de vida del bebé, cuando la HbF es sustituida por la HbS (Baralis et al., 2020). En los primeros meses de vida no tiene manifestaciones clínicas, por lo que es muy importante el diagnóstico precoz para evitar las secuelas (Cela et al., 2019). En los individuos homocigóticos, la HbF se encuentra elevada para actuar como mecanismo protector para impedir la deformación de los glóbulos rojos (Malcorra, 2001). Es una enfermedad crónica caracterizada por hemólisis y episodios intermitentes de oclusión vascular que causan isquemia tisular, disfunción orgánica aguda y crónica (Cela et al., 2019) y da lugar a fuertes ataques de anemia falciforme en situaciones de hipoxia como ejercicio intenso o subidas a montañas de gran altitud. En estos casos es necesario suministrar oxígeno. Mientras que la persona tenga una vida sedentaria vivirá con una



relativa calidad de vida. Otro rasgo característico es la esplenomegalia, sobre todo en niños y debido a que el bazo se va atrofiando cada vez más (Malcorra, 2001).

En la anemia drepanocítica, las características clínicas son dolores intensos recurrentes, empeoramiento con el estrés, susceptibilidad a las infecciones, deshidratación... Como complicaciones graves, las crisis de dolor que son debidas a la oclusividad vascular por la acumulación de glóbulos rojos falciformes que en niños frecuentemente se dan en pies y manos, mientras que en adultos puede provocar infartos pulmonares (Baralis et al., 2020).

No existe un tratamiento específico eficaz para la anemia drepanocítica, la solución sería un trasplante de médula ósea. Hábitos de vida como evitar las altitudes, los cambios de temperatura, la deshidratación y las infecciones son eficientes para evitar las crisis (Malcorra, 2001). Entre los tratamientos paliativos y preventivos tenemos los siguientes:

-Profilaxis con penicilina V: se realiza a partir de los 2 meses de vida y se mantiene ininterrumpidamente hasta los 5 o 6 años o incluso hasta la vida adulta en caso de que haya antecedentes de una infección por neumococos. En caso de alergia a la penicilina se puede sustituir por eritromicina.

-Ácido fólico: se recomienda tomar 5 mg 2-3 veces por semana durante las fases más agudas de la anemia. No es necesario una administración del mismo si se lleva una dieta rica en verduras y frutas fresca (Cela et al., 2019) (Bravo & Cela de Julián, 2007).

-Hidroxiurea: es un agente clínico derivado de la urea que se emplea como tratamiento para tumores y leucemias. Su mecanismo de acción aun es desconocido, pero se ha demostrado que aumenta los niveles de HbF e inhibe la polimerización de HbS, impidiendo la deformación de los eritrocitos. Este tratamiento inicialmente solo se empleaba en adultos con crisis dolorosas, pero finalmente ha demostrado ser más eficaz y seguro en niños que en adultos y se recomienda en bebés de 9 meses independientemente de la gravedad de la enfermedad (McGann & Ware, 2018). Se desconoce la toxicidad de este compuesto a largo plazo por lo que es un tratamiento aun experimental.

-Transfusiones de sangre: se utiliza para corregir la anemia, pero también como tratamiento profiláctico para evitar complicaciones como el Accidente Cerebrovascular Agudo (ACVA), sin embargo, hay que tener en cuenta que las transfusiones aumentan la

viscosidad de la sangre, aumentando así el riesgo de vasooclusión. Entre otras complicaciones destacan la aloinmunización, el síndrome hiperhemolítico, infecciones, hipervolemia.... Cuando una persona recibe transfusiones de forma periódica, se puede producir una hemocromatosis secundaria por lo que hay que suministrar, paralelamente a las transfusiones, quelantes de hierro. El tratamiento quelante varía según la edad del paciente, se emplean sustancias como la vitamina C, deferoxamina, deferasirox, deferiprona, que secuestran al hierro y lo eliminan vía renal. Los pacientes con anemia drepanocítica tienen menor riesgo de sobrecarga de hierro que otros pacientes como, por ejemplo, los de talasemia mayor. Hay dos maneras de realizarla: transfusión simple o exanguinotransfusión que consiste en cambiar los hematíes del enfermo por hematíes normales de un donante, la ventaja es que se reduce la Hb S de forma más rápida y eficaz y sin sobrecarga de hierro (Cela et al., 2019).

-Trasplante de células hematopoyéticas progenitoras: el verdadero problema está en la médula ósea, por lo que se podría realizar un trasplante, la dificultad de esto está en la compatibilidad. Este tratamiento es muy eficaz en pacientes en estado grave, la tasa de supervivencia es de un 94% y de curación de un 80-85%. Se consigue aumentar la tasa de curación hasta el 93% si los pacientes son niños pequeños en la fase precoz de la enfermedad y en buen estado de salud (Bravo & Cela de Julián, 2007). Hoy en día el trasplante de médula ósea es el único tratamiento eficaz que permite prevenir las complicaciones de la enfermedad y suspender su tratamiento crónico. Los efectos adversos de los trasplantes deben ser considerados y tomados en cuenta, entre ellos, son infertilidad por un fallo gonadal primario, osteoporosis y aumento del riesgo de padecer cáncer. La probabilidad de rechazo y la mortalidad es de un 5% y disminuye a menor edad del paciente (Cela et al., 2019).

-Terapia génica: actualmente se está intentando mediante la manipulación genética insertar células hematopoyéticas con el gen beta normal o genes de Hb vehiculizados en un retrovirus para ser transferidos a células hematopoyética. Estudios tanto preclínicos como clínicos han demostrado la seguridad y eficacia, aunque varios factores como la calidad de las células madre o los niveles de expresión génica además del costo y la dificultad de esta técnica siguen limitando este enfoque terapéutico (Cavazzana & Mavilio, 2018).

## Hemoglobina C

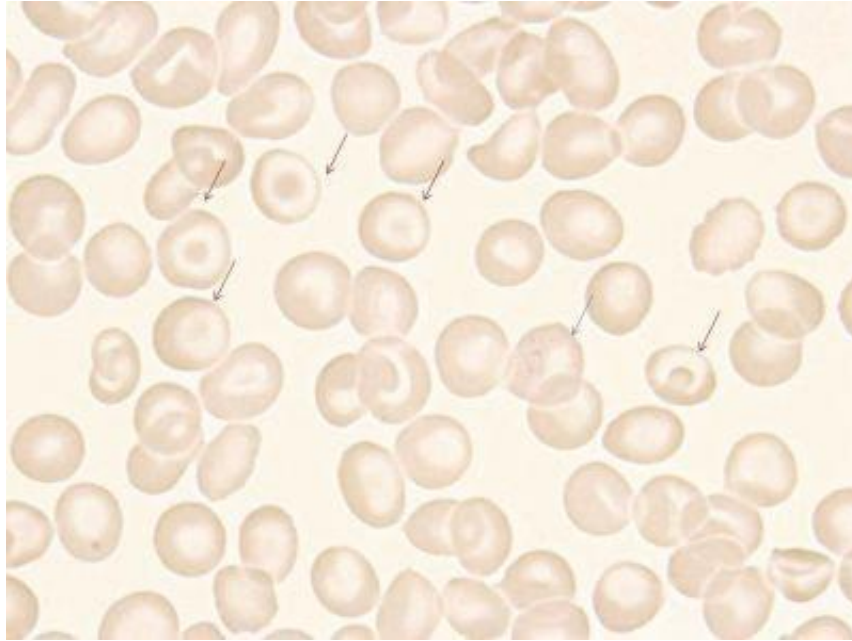
En la Hb C debido a una mutación, el residuo de aminoácido glutámico (carácter ácido) de la posición 6 de la cadena  $\beta$  es sustituido por un residuo de aminoácido lisina (carácter básico). Esta mutación es menos común que la de la HbS, de hecho, es 4 veces menos frecuente, pero el número de adultos con ella es igual que el de adultos con anemia drepanocítica, ya que los individuos con Hb C tienen una supervivencia cercana a la normal. Esta mutación se encuentra sobre todo en África occidental, pero también se da en España (Nelson & Cox, 2019).

Esta variante de Hb es de herencia autosómica recesiva, con lo que el individuo heterocigótico (Hb AC) es totalmente asintomático, es decir, no se produce ningún trastorno, mientras que el individuo homocigótico (Hb CC) va a padecer una leve anemia hemolítica crónica que hace que el bazo tenga mucha carga de trabajo produciendo a largo plazo una hipertrofia de este órgano, generalmente, suele ser necesario una esplenectomía (extracción quirúrgica del bazo) y también puede producir ictericia.

Normalmente la enfermedad de la Hb C no es una enfermedad grave y no suele traer complicaciones, pero en pacientes con otras hemoglobinopatías como la HbS, puede ser peligrosa y se requiere vigilancia y un tratamiento. Necrosis avascular, trombosis microvascular medular renal y retinopatía vascular son los agravamientos más comunes y peligrosos que pueden sufrir los pacientes con ambas hemoglobinopatías (HbSC).

Generalmente, no es necesario aplicar un tratamiento, en los individuos homocigóticos que sufren una hemolisis crónica los niveles de ácido fólico están muy bajos, por lo que sí es adecuado un suplemento de este mismo, ya que promueve la formación de nuevos hematíes y mejora toda la sintomatología de la anemia. Como norma general, una persona con Hb C puede llevar una vida normal y sin ver afectada su esperanza de vida

La mutación hace que la Hb C sea menos soluble que la HbA, por lo que en situaciones de hipoxia se forman cristales hexagonales, pero sin ocasionar crisis vasooclusivas. La sangre se vuelve más viscosa y la vida media útil de los eritrocitos se disminuye, pero el recuento total de glóbulos rojos no varía, la célula se deforma y adquiere una morfología característica ya que aparecen dianocitos (figura 7). No causa polimerización intracelular como si ocurría en la anemia drepanocítica. Se produce una deshidratación de los glóbulos rojos, por lo que aumenta la concentración media de hemoglobina corpuscular (MCHC) (Bibek et al., 2020).

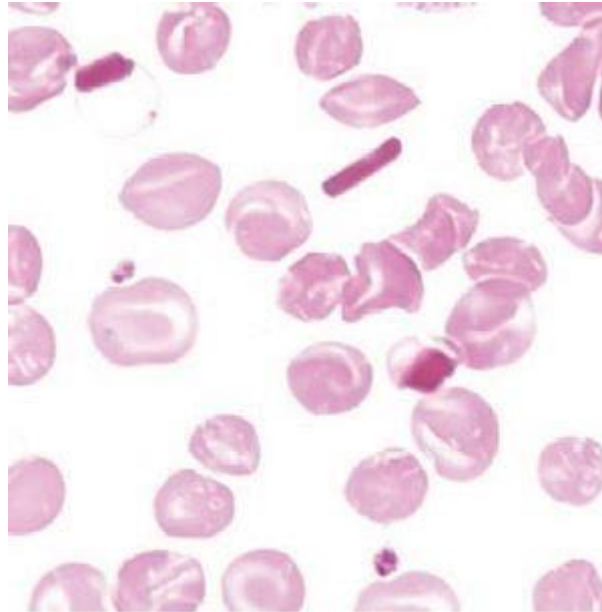


**Figura 7:** Frotis de sangre periférica con dianocitos (grupo español de citología hematológica)

Al igual que ocurría con la Hb S, la Hb C, en su estado homocigótico, muestra protección frente a la malaria por *Plasmodium falciparum*. Se produce una exportación de proteínas desde los glóbulos rojos infectados y esto hace que disminuya la adherencia del protozoo en las células. Este hecho explica la alta prevalencia de Hb C en África, Sudamérica y el sur de Europa.

Al no presentar muchas complicaciones, no es una enfermedad que se diagnostique con frecuencia, la media del momento del diagnóstico es a los 38 años. Las proporciones entre Hb A y Hb F suelen estar alterados por lo que es muy útil la técnica de la electroforesis o una cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Los individuos homocigóticos tienen elevados niveles de Hb C, la Hb A no aparece prácticamente y la Hb F está aumentada. Por su parte, en los individuos heterocigóticos la proporción de Hb C es menor (30-40%), la Hb A está presente (50-60%) y los niveles de Hb A2 están un poco aumentados respecto al normal. Como la morfología eritrocitaria está alterada por los cristales hexagonales, otro método de diagnóstico es un frotis de la sangre periférica (figura 8), en él se observan estos (Bibek et al., 2020) cristales de color pardo rojizo, con forma de bastoncillos, angulares y opacos que, a veces, pueden estar localizados fuera de las células, pero también glóbulos rojos con un tamaño más pequeño de lo normal (microcitosis), células contraídas, anisocitosis (células de varios tamaños) e hipocromía.

Los niveles de leucocitos son normales o ligeramente aumentados al igual que las plaquetas (Rafael et al., 2019).



**Figura 8:** Cristales de Hb C (Carr & Bernadette, 2019)

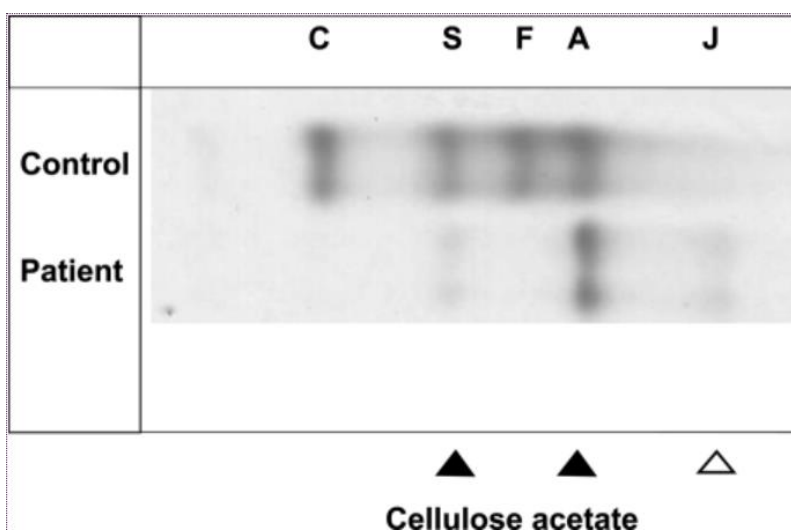
### Hemoglobina J

La Hb J es una variante rara de Hb y no suele producir ningún trastorno. Se caracteriza por una sustitución de un residuo de glicina de la posición 16 de la cadena  $\beta$  por un residuo de ácido aspártico (Medina et al., 2016). Actualmente se han documentado más de 50 variantes de la Hb J, como ejemplos tenemos a la Hb J-Ciudad del Cabo, Hb J-Buda, la Hb J-Chicago, Hb J-Sardegna, Hb J-Toronto, Hb J-Camagüey, Hb J-Singapore... Todas se caracterizan por ser “hemoglobinas de migración rápida” esto quiere decir que tienen una movilidad electroforética más rápida que la Hb A (Swedan et al., 2008).

No produce consecuencias clínicas en los pacientes, ni en el estado homocigótico, ni en el heterocigótico. Al no producirse hemólisis, tampoco se producen trastornos como anemia, esplenomegalia y anomalías morfológicas. El tiempo de vida media de los eritrocitos permanece inalterado (Gilcher et al., 1968).

Hay variantes que muestran diferentes características, por ejemplo, la Hb J-Ciudad del Cabo que es la variante más común, en su forma heterocigótica muestra más afinidad por el oxígeno y policitemia (aumento de glóbulos rojos por volumen sanguíneo), eritrocitosis y microcitosis.

Al no tener importancia clínica la mayoría de los casos de Hb J han sido diagnosticados por casualidad. La Hb J suele coexistir con otras hemoglobinopatías, aunque el impacto clínico no se ha establecido aún. Muchos pacientes requieren transfusiones de sangre y antes de recibirla, como práctica rutinaria, se realiza una electroforesis en acetato de celulosa tanto antes como después para confirmar el nivel de la Hb alterada. En numerosos casos han aparecido nuevas bandas en la segunda electroforesis (figura 9) como consecuencia de Hb J por parte del donante, aunque esto en la mayoría de los casos no suponía un riesgo para el receptor (Swedan et al., 2008).



**Figura 9:** Electroforesis de una muestra de sangre (Swedan et al., 2008)

### Hemoglobina D

Otra alteración de Hb anormal es la Hb D, tiene muchas variantes, la Hb D-Punjab o Los Ángeles es la más común, la mutación afecta al codón que codifica para la glutamina en la posición 121 de la cadena  $\beta$  que es sustituido por un residuo de ácido glutámico, tiene elevada prevalencia en la región de Punjab al norte de la India, en Pakistán y en la región de Xinjiang, pero también se han notificado casos en países como Italia, Turquía, Bélgica o Austria. Otras variantes menos comunes son Hb D-Irán, Hb D-Bushman, Hb D-Ouled, Hb D-Granada  $\beta$ , Hb D-Ibadan, Hb D-Neath...

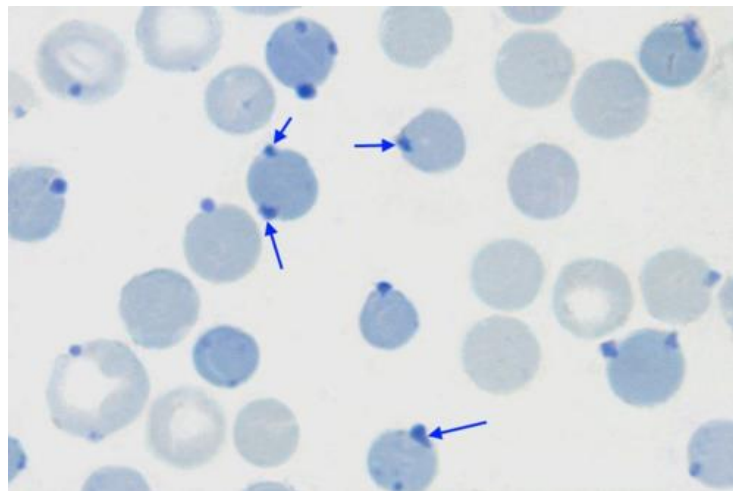
La Hb D puede presentarse como 4 formas diferentes: heterocigótica (Hb A/Hb D), Hb D con talasemia, Hb D con anemia drepanocítica (Hb D/Hb S) y la forma homocigótica (Hb D/Hb D), que es la más rara. Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad son muy leves o prácticamente inexistentes, en su forma heterocigótica no produce alteraciones y de forma muy excepcional puede llegar a ocasionar una anemia hemolítica con esplenomegalia. La morfología eritrocitaria puede verse un poco alterada, se dan

fenómenos de hipocromía y microcitosis, esto puede confundirse con anemia ferropénica, por lo tanto, la posibilidad de la hemoglobinopatía debe ser considerada cuando no hay respuesta al tratamiento con hierro. La afinidad de la Hb D por el oxígeno se encuentra disminuida respecto a la Hb normal.

Para el diagnóstico se emplean técnicas cromatográficas, PCR, electroforesis y de identificación molecular (Bouchán-Valencia et al., 2016).

#### **4.4 Mutaciones que afectan a la solubilidad de la Hb dentro del eritrocito: Hb inestables**

Las hemoglobinopatías inestables se caracterizan por mutaciones que hacen que la Hb se desnaturalice con más facilidad ante la presencia de agentes oxidantes o cambios de temperatura, que provocan una disminución de la solubilidad. Cuando se desnaturalizan aparecen unas zonas hidrofóbicas en el exterior que hacen que se junten unas moléculas con otras y forman unos agregados llamados cuerpos de Heinz (figura 10), éstos deforman el eritrocito, y, al perder funcionalidad, hay que destruirlo (Nelson & Cox, 2019).



**Figura 10:** Cuerpos de Heinz en un frotis de sangre (Quizlet)

Son muy poco frecuentes, se transmiten con carácter autosómico dominante, aunque, en la mayoría de los casos, los padres no tienen alteraciones y estas mutaciones aparecen nuevas. Provocan cuadros de anemia hemolítica de intensidad variable que puede ser provocado por el uso de fármacos oxidantes, como las sulfamidas, o por infecciones. Solo las alteraciones de cadena  $\alpha$ ,  $\beta$ , y  $\gamma$ , se relacionan con manifestaciones clínicas, ya que las variantes de cadena  $\delta$  no causan sintomatología al estar en una concentración muy baja. Se han descrito más de 250 hemoglobinopatías inestables con 800 variantes.



Los llamados Cuerpos de Heinz, son unas pequeñas inclusiones que se forman como resultado de la desnaturalización de la Hb y de la formación de los hemocromos (Feliú, 2009) (Malcorra J, 2001). Los hemocromos se producen cuando las cadenas sufren desnaturalización con la suficiente distorsión interna como para que el grupo hemo salga del bolsillo y se una covalentemente a una cadena lateral de aminoácidos. El producto resultante es reversible porque son susceptibles a un tratamiento con agentes reductores, pero si la NADH citocromo b5 reductasa que reduce el férrico a ferroso no reduce el ión férrico, se forman hemocromos irreversibles, se continua con la precipitación de la Hb y la consiguiente formación de los cuerpos de Heinz (Nelson & Cox, 2019). Los cuerpos de Heinz se unen irreversiblemente a la membrana interna de los eritrocitos, aumentando así su rigidez, haciéndolos menos deformables y más susceptibles a que sean eliminados por el bazo, por lo tanto, el aumento de la destrucción de eritrocitos puede provocar una anemia hemolítica (Herman & Javaid, 2020).

Las causas de estas hemoglobinopatías pueden ser: mutaciones puntuales, deleción de codones que provocan pérdida de aminoácidos en la secuencia polipeptídica, duplicación de codones, etc.

Vamos a ver algunas de estas causas:

-Sustitución de aminoácidos próximos al bolsillo del grupo hemo: la estabilización de la estructura terciaria está muy influenciada por la unión del grupo hemo a la globina. Si hay una alteración en un aminoácido de la globina que esté en contacto con el grupo hemo, disminuye la fuerza de enlace entre el átomo de hierro y la cadena de globina, disminuyendo así la estabilidad de la Hb (Nelson & Cox, 2019). Como ejemplos tenemos:

#### Hemoglobina Koln

En la posición 98 de la cadena  $\beta$  hay una sustitución de un residuo de valina por uno de metionina. Es la variante de Hb inestable más común, la hemoglobina tiene una alta afinidad por el oxígeno y una respuesta deficiente al estrés oxidativo, por lo que se favorece la aparición de precipitados en el interior del eritrocito que deforman a las células y hacen que sean destruidas, provocando así una hemolisis. Como manifestaciones clínicas tenemos anemia, reticulocitosis, esplenomegalia y pigmenturia, la hemolisis es leve y, normalmente, está bien compensada (Durán et al., 2013), puede exacerbarse por infecciones o exposición a drogas. Por lo general, los pacientes no requieren tratamiento específico (Cartín et al., 2010).

### Hemoglobina Zúrich

La sustitución de un residuo de histidina de las cadenas  $\beta$  en la posición 63 por un residuo de arginina hace que se una más fácilmente al monóxido de carbono, produciendo carboxihemoglobina (COHb), los pacientes con Hb Zúrich alcanzan niveles de COHb superiores al 3% frente al 1-2% que sería el nivel normal. Normalmente, es asintomática, solo en situaciones de estrés para el cuerpo como una infección, fiebre o exposición a medicamentos se desarrolla una anemia hemolítica. No suele requerir tratamiento, basta con evitar agentes que puedan desencadenar una anemia hemolítica, tales como fármacos contra la malaria, aspirina, la nitrofurantoína, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), sulfonamida, habas, y naftalina (National Center for Advancing Translational Science).

-Alteraciones de la estructura secundaria: la secuencia de aminoácidos, es decir, la estructura primaria, condiciona la estructura secundaria y, a su vez, a la terciaria, por lo tanto, una mutación en un aminoácido puede alterar la conformación de la molécula. El 75% de las cadenas son  $\alpha$ -hélice, la prolina no se encuentra nunca en estas cadenas, ya que tiene un anillo de pirrolidina que no le permite adquirir esta conformación, por lo que una sustitución de alanina, histidina o leucina por prolina provoca una alteración de la estructura secundaria. Se han descrito 10 variantes de esta hemoglobinopatía (Nelson & Cox, 2019). Un ejemplo es la Hb Duarte, donde un residuo de alanina es sustituido por un residuo de prolina, que aumenta la afinidad por el oxígeno, pero los efectos son muy leves (Beutler et al., 1974).

-Sustituciones en el interior: habitualmente los aminoácidos polares con carga se disponen en la superficie de la molécula de Hb y entran en contacto con el agua. Por el contrario, el interior de la molécula está formado por aminoácidos apolares que interaccionan entre ellos con fuerzas hidrófobas para estabilizar la molécula. Las sustituciones de aminoácidos polares por aminoácidos apolares hacen posible la entrada de agua al interior de la molécula alterando su estructura terciaria y disminuyendo la estabilidad de la molécula. Como ejemplos de estas sustituciones se encuentran las hemoglobinas Bristol, Sogn y Philly (Nelson & Cox, 2019).

### Hemoglobina Bristol

La Hb Bristol es debida a una mutación que sustituye la valina de la posición 67 de la cadena  $\beta$  por un residuo de metionina o aspartato del bolsillo del grupo hemo de forma

que se coloca un aminoácido polar en contacto con el hemo facilitando el acceso de agua al interior de la molécula y debilitando así la fijación del hemo a la parte proteica (Kano et al., 2004) (Voet & Voet, 2006).

#### Hemoglobina Sogn

La arginina sustituye a al residuo de leucina de la posición 14 de la cadena  $\beta$  que está localizada en el interior. Normalmente, se diagnostica por casualidad porque los individuos heterocigóticos no muestran síntomas, solo muestran una pequeña cantidad de cadenas  $\alpha$  libres en los hemolizados, pero sin cuerpos de Heinz, la afinidad por el oxígeno es normal, son pacientes sanos y toleran los tratamientos con medicamentos oxidantes, por lo tanto, es una hemoglobinopatía totalmente inocua (Monn & Bjark, 1970).

#### Hemoglobina Philly

La Hb Philly o Filadelfia tiene un residuo de fenilalanina sustituyendo a uno de tirosina en la posición 35 de la cadena  $\beta$ , el grupo hidroxilo de la tirosina establece un enlace con el grupo carboxilo del ácido aspártico de la posición 126 de la cadena alfa, por lo tanto, forma parte de una red de enlaces débiles que mantienen unidas las cadenas  $\alpha$  y las  $\beta$ , al ser sustituido se rompe el enlace que mantiene unidas ambas cadenas, se separan y cambia el equilibrio de los tetrámeros hacia los monómeros, estos precipitan, contribuyendo a la destrucción de los eritrocitos. Causa hemolisis en el estado heterocigótico, esplenomegalia, anemia y reticulocitosis (Rieder et al., 1969).

-Delección de aminoácidos: hay delecciones que tienen lugar en lugares críticos de la cadena y producen efectos importantes en la estructura de la molécula. Como ejemplos de este tipo de alteración tenemos a la Hb Gun Hill, Hb Leiden y Hb Lyon.

#### Hemoglobina Gun Hill

Hb Gun Hill tiene la mitad de los grupos hemo que una Hb normal, ya que ha habido una delección de 5 aminoácidos de las cadenas betas, la supresión incluye a una histidina que une al grupo hemo, llamada histidina proximal, por lo tanto, las cadenas  $\beta$  de esta variante de Hb carecen de grupos hemo. En personas con esta variante, el 32% de la Hb circulante es Hb mutada (Rieder, 1971). La falta de unión entre las cadenas no dificulta la síntesis de las cadenas, de hecho, hay estudios que muestran que la Hb Gun Hill se sintetiza a una velocidad mayor que la de la Hb A. Causa episodios de ictericia cuando se asocia con infecciones de las vías respiratorias superiores y también un agrandamiento

del bazo, clínicamente está relacionada con una hemolisis leve compensada, pero, por lo general, las consecuencias clínicas no son relevantes. Los pacientes no necesitan ser sometidos a una esplenectomía y en los frotis de sangre teñidos no se observan cuerpos de Heinz (Ronald et al., 1968).

### Hemoglobina Leiden

Es una Hb anormal en la que se ha eliminado un residuo de glutámico de la posición 6 o 7 de la cadena  $\beta$ , estos aminoácidos son los responsables de la unión a aniones y fosfatos orgánicos, a pesar de ello la capacidad de unión del oxígeno no se ve alterada. (Bonaventura et al., 1974). En un frotis se observa que hay inclusiones (cuerpos de Heinz) en el interior de los eritrocitos, pero los parámetros hematológicos se mantienen con valores normales (Schroeder et al., 1982).

### Hemoglobina Lyon

Esta alteración de la Hb consiste en una delección de un residuo de lisina o valina de la posición 17 o 18 de la cadena  $\beta$ , conlleva a un aumento de la afinidad por el oxígeno (Miale, 1985).

Las mutaciones más frecuentes son las sustituciones de aminoácidos, la mayoría de ellas ocurren en la cadena  $\beta$  ya que ésta se encuentra en mayor proporción (Feliú, 2009). Las hemoglobinas inestables que se forman son eliminadas y esto puede causar un grave trastorno de la eritropoyesis. A pesar de ello, la mitad de la Hb inestable sobrevive y representa entre el 10-30% de la Hb circulante total (Nelson & Cox, 2019). Los cuadros clínicos son muy variables, desde anemias hemolíticas, ictericia, fatiga, disnea, palidez, esplenomegalia, orina oscura, o asintomáticas. (Branda et al., 2008). Pueden aparecer en la infancia, niñez o en la edad adulta. Como tratamiento se recomienda tomar ácido fólico para la anemia y evitar la toma de sustancias oxidantes. La esplenomegalia o transfusiones solo se realiza en pacientes muy graves.

El diagnóstico de las hemoglobinas inestables exige una alta sospecha clínica y descartar las causas más frecuentes de anemia. (Feliú, 2009). En el laboratorio se realizan las siguientes pruebas:

-Tinción con colorantes supravitales: Da a los hematíes una apariencia característica porque evidencia los cuerpos de Heinz, adoptando un color azul intenso o púrpura, dependiendo si se utiliza el colorante azul de cresil brillante o violeta de metilo.

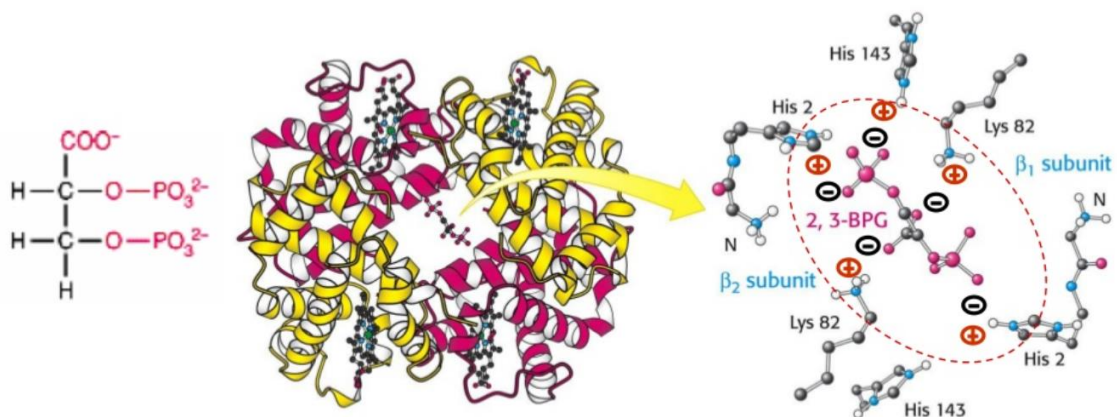
-Test de calor o prueba de termoestabilidad: se incuba una solución de Hb durante 2 h a 50° C, la inestable precipita debido a que se desnaturaliza más fácilmente.

-Electroforesis: el inconveniente de estas hemoglobinopatías es que no presenta alteraciones en la carga eléctrica, por lo tanto, no tienen expresividad electroforética (Malcorra, 2001).

No obstante, para hacer una correcta interpretación de los resultados y un buen diagnóstico, ante la sospecha de una hemoglobinopatía, se deberá valorar conjuntamente, tanto las pruebas del laboratorio, tales como hemograma, frotis de sangre, electroforesis..., como las manifestaciones clínicas que presente el paciente, así como otras técnicas complementarias y de control junto a los factores genéticos (Morales-Indiano, 2016).

#### 4.5 Mutaciones que afectan a la afinidad de la Hb por el oxígeno

Se han descrito algunas hemoglobinopatías estructurales donde una mutación hace que se vean alteradas las propiedades de la molécula para la captación de oxígeno. Estas mutaciones se encuentran en la zona de contacto entre las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  de la molécula de Hb o en la zona de unión del 2,3-bifosfoglicerato (BPG) a la cadena  $\beta$  (Medina et al., 2016). El BPG disminuye la afinidad de la molécula por el oxígeno, no se une a la oxihemoglobina, pero si a la desoxihemoglobina, se une a través de unos residuos con carga positiva a la cadena  $\beta$  (figura 11), si hay mutaciones en estos puntos, se inhibe la unión y, por lo tanto, la Hb aumenta su afinidad por el oxígeno (Nelson & Cox, 2019).



**Figura 11:** Unión de 2,3-bifosfoglicerato a la Hb (Salud y medicina, 2013)

La Hb es una molécula capaz de sufrir cambios estructurales reversibles durante el proceso de oxigenación y desoxigenación. Para pasar de oxihemoglobina a desoxihemoglobina la proteína se mueve originando un cambio de la configuración tridimensional de las cadenas polipeptídicas, tanto individuales, como en la forma en la que están dispuestas las cuatro cadenas en el tetrámero, las modificaciones originan cambios en las propiedades alostéricas que alteran la afinidad por el oxígeno. Se rompen interacciones débiles que hay entre las cadenas y aparecen otras para estabilizar la oxihemoglobina (Nelson & Cox, 2019).

Dependiendo de la naturaleza de la mutación, algunas de estas hemoglobinopatías tienen un aumento de la afinidad por el oxígeno, mientras que, en otras, se encuentra disminuida la capacidad de captación del oxígeno. Siendo las primeras mucho más frecuentes que las segundas. Son heredadas con carácter autosómico dominante, excepto en un ejemplo, la Hb Bethesda, la cual, aparentemente, es una mutación espontánea. Las formas homocigóticas son incompatibles con la vida (Malcorra, 2001).

\* a) Afecta a la desoxihemoglobina

En estas hemoglobinopatías se observa un aumento de la afinidad por el oxígeno. Actualmente, se han descrito 19 variantes de hemoglobinas anormales con aumento de la afinidad, un ejemplo es la Hb Kempsey, un residuo de asparagina sustituye a uno de ácido aspártico en la posición 99 de la cadena  $\beta$ . La desoxihemoglobina tiene una distancia correcta entre aspártico de la posición 99 $\beta$  y la tirosina de la posición  $\alpha$ 42 para que se dé una unión débil, cuando la proteína se mueve y pasa a oxihemoglobina se alejan los residuos de tirosina y aspártico y ya no hay contacto entre ellos. Si existe una mutación en la que en vez de aspártico aparece asparagina, esta no puede formar una unión débil con la tirosina, por lo que la desoxihemoglobina no va a estar estable y la afinidad por el oxígeno aumenta.

En las hemoglobinopatías con un aumento de la afinidad por el oxígeno, se libera mucho menos del mismo en los tejidos, por lo tanto, puede causar una hipoxia tisular. Para compensar esta hipoxia, el riñón aumenta la secreción de eritropoyetina para activar la eritropoyesis, lo que cursa con eritrocitosis, por esta razón, es común ver a estos pacientes con la cara roja y sangran fácilmente por la nariz (Nelson & Cox, 2019).

Estas hemoglobinopatías suelen tener un curso clínico benigno y una vida normal, por lo que no requieren ningún tratamiento específico. El aumento de la masa de eritrocitos en

la sangre hace que se vuelva más viscosa y que la conducta clínica se parezca a pacientes con eritrocitosis de origen cardiopulmonar, por esta misma razón, pueden agravar el curso de la enfermedad arterioesclerótica coronaria.

Cuando se presenta un paciente con eritrocitosis, primero se debe descartar el resto de causas productoras de la misma como enfermedad cardiopulmonar o enfermedad neoplásica, especialmente, de riñón. Una vez hecho esto, se debe tener en cuenta el historial sanguíneo de los familiares, ya que estas enfermedades mayoritariamente son heredadas. La confirmación diagnóstica se realiza en el laboratorio por una medición de la afinidad de la sangre por el oxígeno  $P_{50}$  (presión del oxígeno necesaria para la media saturación) a  $37^{\circ}\text{C}$  y a  $\text{pH } 7,4$ . El valor de referencia son 26 mm de Hg y cualquier variación en más de 3 mm de Hg se considera significativa. Ante esta situación se procede a medir al hemolizado; si éste también es anormal, probablemente, se trata de hemoglobinopatía. El estudio electroforético es anormal solo en la mitad de los casos. Si la afinidad por el oxígeno es normal se procede a buscar trastornos del BPG y medir los niveles de eritropoyetina (Restrepo, 1976).

\*b) Afectan a la oxihemoglobina:

En estas alteraciones de la Hb se observa una disminución de la afinidad por el oxígeno, se libera más oxígeno a nivel tisular, por lo tanto, se requiere menos Hb para proporcionar el mismo volumen de oxígeno y, como consecuencia de este fenómeno, disminuye el número de glóbulos rojos pudiendo dar lugar a una anemia leve, que no es un trastorno patológico, sino una respuesta fisiológica a la mayor disponibilidad de oxígeno en los tejidos.

En algunos pacientes se ha observado cianosis debido a la disminución de la capacidad de la Hb para captar oxígeno. En estos casos, el número de eritrocitos es normal (Nelson & Cox, 2019).

Se han descrito varias variantes en las que la afinidad por el oxígeno se ve disminuida, la más estudiada ha sido la Hb Kansas. En esta Hb, un residuo de asparagina de la posición 102 de la cadena  $\beta$  es remplazada por un residuo de treonina, esta posición es clave en la transición entre la conformación T y R, ya que se encuentra en la interfaz  $\alpha 1\beta 2$ . La asparagina formaba con el aspartato de la posición 94 de la cadena  $\alpha$  un enlace de hidrogeno que estabiliza la forma oxi (R), al estar ausente este aminoácido, no se forma el enlace y, consecuentemente, el equilibrio se ve desplazado hacia la formación desoxi



(T) (Adachi et al., 1995). Esto se ve reflejado en una cianosis asintomática en la que los pacientes con Hb Kansas no requieren ningún tipo de tratamiento específico y el pronóstico de la enfermedad es muy favorable. Estas variantes de Hb, en las que una mutación genética altera la estructura de la globina y causa una disminución de la afinidad por el oxígeno, son muy raras. Además de la Hb Kansas, también tenemos a la Hb Beth Israel, la Hb Saint Mande, Hb Yoshizurka y Hb Agenogi, entre otras (Yoshikuni et al., 2017).

El diagnóstico debe considerarse ante un caso de cianosis inexplicable una vez se han descartado los trastornos cardíacos y pulmonares. La prueba clave es la determinación de la afinidad por el oxígeno, también debe medirse el, BPG cuyos niveles deben ser normales. Otro método es la movilidad electroforética, ya que suelen tener una movilidad anormal a pH 8,6 (Restrepo, 1976).

#### **4.6 Mutaciones que afectan a la carga del hierro en el grupo hemo: metahemoglobinemias**

Estas hemoglobinas destacan porque el hierro no está unido al grupo hemo en el estado ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ), sino en su estado férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ), el hierro se oxida y esta Hb, llamada metahemoglobina o ferrihemoglobina, no transporta oxígeno, por lo tanto, se produce una hipoxia tisular por la falta de transporte, pero también porque aumenta la afinidad del oxígeno, dificultando así la liberación del mismo en los tejidos (Nascimento et al., 2008).

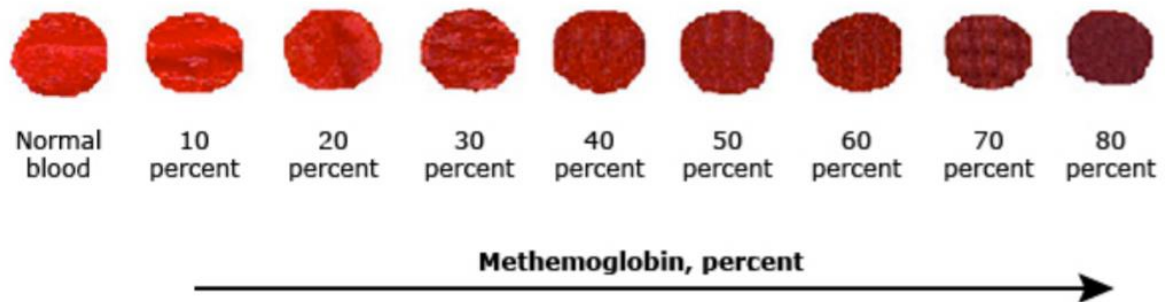
De manera natural, el organismo posee metahemoglobina, siempre con unos valores menores al 2% de la Hb total. Estos niveles son tan bajos porque, de forma fisiológica, existen sistemas antioxidantes y valores superiores al 2% dan lugar a la condición clínica conocida como metahemoglobinemia. Por lo tanto, el aumento en sangre de metahemoglobina puede ser producido por un aumento de los agentes oxidantes, una bajada de los antioxidantes o la presencia de una Hb anormal la cual no se puede reducir el ion férrico a ferroso (Hb M) (Gómez et al., 2017).

Las manifestaciones clínicas son muy variadas, dependen de la cantidad de metahemoglobina. Cuando los niveles son menos de un 15% solo se manifiesta una pigmentación grisácea de la piel que, normalmente, pasa desapercibida. Por encima de 15% la sangre pasa a tener un color marrón o “color chocolate” y cianosis central que no responde a la oxigenoterapia, los síntomas son leves. Valores superiores al 20% ya causan síntomas neurológicos y cardiovasculares, como mareos, dolores de cabeza, fatiga,

cansancio, ansiedad y somnolencia. A medida que van aumentando el porcentaje, se va reduciendo el nivel de conciencia y, valores que superan el 70%, causan la muerte (tabla 2) (figura 12) (Nascimento et al., 2008).

Nivel de metahemoglobina	Síntomas
0-2%	Valores normales fisiológicos
2-15%	Cianosis con decoloración de la piel
15-20%	Sangre marrón y cianosis central
20-70%	Síntomas graves y potencialmente potenciales de hipoxemia
>70%	Muerte

**Tabla 2:** Sintomatología según los niveles de metahemoglobina



**Figura 12:** Muestras de sangre con diferentes niveles de metahemoglobinemia (Gaioli et al., 2006)

Las metahemoglobinemias pueden ser de dos tipos, congénitas o adquiridas

-Congénitas o hereditarias, a su vez hay dos categorías:

\*Sustitución de aminoácidos: se produce casi siempre por mutaciones que pueden afectar, tanto a las cadenas  $\alpha$ , como a las  $\beta$ . Cuando la cadena afectada es la  $\alpha$ , la cianosis está presente desde el nacimiento, en cambio cuando la afectación ocurre en la  $\beta$ , la cianosis comienza a partir de los seis primeros meses que es cuando la mayoría de la Hb F es remplazada (figura 13). Un residuo de histidina es sustituido por uno de tirosina, esta última tiene una carga negativa que, cuando se une al hierro, estabiliza su forma oxidada y evita la unión reversible al oxígeno, haciendo así que la cadena afectada pierda la funcionalidad (Nascimento et al., 2008) (Malcorra, 2001). Esta Hb recibe el nombre de Hb M, las enzimas antioxidantes no pueden reducirla. Se hereda con carácter autosómico dominante, las personas heterocigóticas presentan cianosis sin síntomas que no se invierte

con la administración de sustancias reductoras, no tiene tratamiento, pero la calidad de vida de la persona no se ve comprometida. Por otro lado, se piensa que el estado homocigótico es incompatible con la vida (Medina et al., 2016) (Nascimento et al., 2008).



**Figura 13:** Bebé con cianosis (Labandeira, 2006)

\*Deficiencia de las enzimas que reducen la metahemoglobina a Hb: la enzima principal encargada de reducir el hierro férrico a ferroso es la NADH citocromo b<sub>5</sub> reductasa, aparte tenemos otros sistemas antioxidantes como la catalasa, superóxido dismutasa o glutatión., Son de herencia autosómica recesiva (MedlinePlus Enciclopedia Médica).

Existen dos tipos de estas metahemoglobinemias:

Tipo 1 o deficiencia de reductasa en eritrocitos: la deficiencia de la enzima se encuentra en los glóbulos rojos. La actividad de la enzima es un 50% de la actividad observada en individuos sanos, siendo esta actividad suficiente para mantener la metahemoglobina por debajo del 1%, aunque, en ciertas situaciones, el estrés oxidativo puede superar la capacidad de los eritrocitos y provocar crisis agudas. La sintomatología puede ser una coloración azulada de la piel, pero las personas tienen buen pronóstico.

Tipo 2 o deficiencia generalizada de reductasa: la deficiencia de la enzima afecta a todas las células, es decir, no solo a los eritrocitos, sino también a fibroblastos, linfocitos y células del sistema nervioso central. Es una enfermedad muy grave, cursa con retraso en el desarrollo y en el crecimiento, incapacidad intelectual y, a menudo, causa la muerte en los primeros años de vida, ya que carece de tratamiento. La enfermedad de tipo II solo se da en un 10-15% de los casos de causas congénitas

-Adquiridas: son causadas por la exposición a ciertas sustancias como anestésicos, pesticidas, herbicidas, fertilizantes, antimaláricos, algunos antibióticos, nitritos e, incluso, alimentos (zanahorias, remolachas, espinacas, frijoles, judías verdes, espinacas, calabaza). La mayoría de las intoxicaciones son producidas por nitritos y nitratos, por su parte, también la dapsona es un antibiótico que, a dosis terapéutica, produce metahemoglobinemia al 9% de las personas que lo consumen. Las sustancias oxidantes producen una aceleración de la oxidación de la Hb entre 100 y 1000 veces superior a la normal y esto provoca que los sistemas reductores fisiológicos se saturen. Son más comunes que las formas congénitas. Los síntomas son cianosis central y periférica, dolor de cabeza, mareos, fatiga, dificultad respiratoria, disnea, alteraciones de la conciencia y del estado de alerta. La gravedad depende de la cantidad de toxina a la que el individuo ha estado expuesto, la capacidad metabólica y la absorción intestinal (Nascimento et al., 2008). Por lo general, suelen ser leves y se revierten sin tratamiento, ya que, una vez interrumpida la exposición, vuelve a niveles normales en 36 h, por ello, es muy importante el diagnóstico rápido e identificar el tóxico. En los casos más graves puede llegar a ser necesaria una transfusión de sangre (Labandeira, 2006).

Los bebés menores de 6 meses son más susceptibles a desarrollar una metahemoglobinemia al tener reducida la capacidad de la NADH citocromo b5 reductasa hasta un 50-60% en comparación con un adulto y la Hb F se oxida más fácilmente que la Hb A. Además, el pH más básico de sus intestinos favorece el crecimiento de bacterias gran negativas que convierten los nitratos en nitritos, por ello deben evitarse los alimentos con altos niveles de nitratos naturales.

El tratamiento de las metahemoglobinemias se lleva a cabo en situaciones con manifestaciones clínicas, el antídoto es el azul de metileno, que, a dosis bajas, acelera la conversión de metahemoglobina en Hb. Su uso debe ser muy cuidadoso en pacientes con insuficiencia renal ya que se excreta por los riñones, durante el tratamiento la orina es de color azul. Las personas con Hb M no responden al azul de metileno. Otro tratamiento es el ácido ascórbico, pero las metahemoglobinemias adquiridas no responden al mismo, ya que la capacidad para reducir la metahemoglobina es menor que la de los sistemas fisiológicos. La oxigenoterapia y transfusiones se reservan para casos graves sin respuesta al azul de metileno.

El diagnóstico se hace ante la presencia de una cianosis sin causa cardiopulmonar y que no mejora con oxigenoterapia. Los antecedentes familiares son importantes, pero

debemos confirmar el diagnóstico con pruebas adicionales. El método de diagnóstico preferido es el análisis de la metahemoglobina mediante la co-oximetría en sangre. pero puede dar resultados erróneos si se ha iniciado una terapia con el azul de metileno, porque tiene características de absorbancias muy similares (Nascimento et al., 2008).

## 5. CONCLUSIONES

-Las hemoglobinopatías son consideradas unas de las enfermedades monogénicas más frecuentes a nivel mundial y un importante problema de salud pública, ya que cada año nacen más de 300.000 niños con algún tipo de hemoglobinopatías, 83% con anemia de células falciformes y 17% con talasemia.

-Las hemoglobinopatías estructurales son las alteraciones monogénicas hereditarias potencialmente mortal más común en el mundo, causan el 3,4% de muertes en niños menores de cinco años.

-En los últimos 15 años se ha incrementado su incidencia en España a causa de la emigración de poblaciones desde zonas de alta prevalencia en el extranjero a otras de baja prevalencia en España.

-Se espera que en el 2050 el número de niños nacidos con anemia drepanocítica crezca un 30% en todo el mundo.

-Es muy importante incluir en los cribados neonatales pruebas diagnósticas para prevenir las graves complicaciones de estas enfermedades. No obstante, un correcto tratamiento y una educación sanitaria, son fundamentales para una mejora de la supervivencia y la calidad de vida, reduciendo las complicaciones y otras enfermedades secundarias.

-Los portadores y las parejas que tengan el rasgo drepanocítico es necesario que estén bien informados que sus hijos tienen una probabilidad muy alta de heredar la enfermedad de las células falciformes, por ello, un estudio genético es fundamental para evitar la anemia falciforme.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

Adachi K, Sabnekar P, Adachi M, Reddy LR, Pang J, Reddy KS, et al. Polymerization of recombinant Hb S-Kempsey (Deoxy-R state) and Hb S- Kansas (Oxy-T state). *J Biol Chem* 1995;270:26857–62

Asociación española de bancos de células madre. La edición genética de las células madre de la sangre puede acabar con la anemia falciforme. 2016 [en línea]. [Consultado en Marzo 2021] Disponible en: <http://abacell.org/actualidad/2016/11/07/la-edicion-genetica-de-las-celulas-madre-de-la-sangre-puede-acabar-con-la-anemia-falciforme/>

Baralis P, Bonilla G, Melissa L. Drepanocitosis en embarazo. *RMS*. 2020; 5(12): 121-140

Barrel A. Niveles de hemoglobina: desequilibrios, síntomas, y factores de riesgo. *Medical News Today*. 2019 [en línea] [consultado en Marzo 2019] Disponible en: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/es/326651>

Beutler E, Lang A, Lehmann H. Hemoglobin Duarte: ( $\alpha 2\beta 262(E6)Ala \rightarrow Pro$ ): a new unstable hemoglobin with increased oxygen affinity. *Blood*. 1974;43:527-535

Bibek K; Suman K, Eiman Z. Hemoglobin C Disease. *J Biol Chem*. 2020;12(3):327-333

Bonaventura J, Bonaventura C, Amiconi G, Antonini E, Brunori M. Functional properties of hemoglobin leiden ( $\alpha 2A\beta 26$  or 7 Glu deleted). *Arch Biochem Biophys* 1974;161:328–32

Bouchán-Valencia P, Coeto-Barona G, Rosenfeld-Mann F, Trueba-Gómez R, Baptista-González H, Rivera-Echegoyén M, et al. Identificación molecular de la hemoglobina D Punjab en dos familias. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54:793–800

Branda N, Aguirre M, Giménez C. Hemoglobina. Cátedra de Bioquímica. Corrientes. 2008

Bravo A, Cela de Julián E. Anemia falciforme, manejo en atención primaria. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2007; 9(36): 649-668

Carr H, Bernadette F. Atlas de Hemoglobina Clínica. 3ª ed: Panamerica. Madrid; 2019



- Cartín W, Suárez C, Mora L, Valverde K, Valverde B, Jensen E, et al. Caso clínico Primer caso de hemoglobina Köln (codon98 GTG>ATG) en Costa Rica. *Acta méd Costarric.* 2010;52(1):40-41
- Cavazzana M, Mavilio F. Gen Therapy for Hemoglobinopathies. *Hum Gene Ther.* 2018;29:1106-13
- Cela E, Ruiz A, Cervera A. Enfermedad de células falciformes. Guía de práctica clínica. SEHOP. 2019
- Durán G, Gil F, Molina J, Gimeno B, Mañú M. Haemoglobin Köln as a cause of haemolytic anaemia and splenomegaly. *An Pediatr.* 2013;79(2):124-124
- Feliú A. Hemoglobinas inestables. *Hematología.* 2009;13(3):110-112
- Gilcher RO, Bromberg PA, Finn FM, Jensen WN. Hemoglobin J-Oxford: effects on hemoglobin and erythrocyte function. *Blood.* 1968;32:260-70
- Gómez I, Franyuti G, Hornelas A. Metahemoglobinemia severa secundaria a sobredosis de dapsona, reporte de caso. *Med Crit.* 2017;31(5):285-287
- Grupo español de citología hematológica. Dianocitos. [en línea]. [consultado en abril 2021] Disponible en: <http://atlas.gechem.org/es/component/k2/item/251-dianocitos>
- Herman T, Javaid M. Heinz Body. *Qeios.* 2020
- Kano G, Morimoto A, Hibi S, Tokuda C, Todo S, Sugimoto T, et al. Hb Bristol-Alesha presenting thalassemia-type hyperunstable hemoglobinopathy. *Int J Hematol.* 2004;80(5):410-415
- Labandera J. Metahemoglobinemia. *Med infant.* 2006;2:43-45
- López-Escribano H, Vila M, Barceló A, Riesco M, & Ayllón O. Cribado neonatal de anemia falciforme en la Comunidad Autónoma Balear. Estudio piloto anónimo no relacionado. *An Pediatr.* 2009; 70: 429-433
- Malcorra J. Hemoglobinopatías y Talasemias. *BSCP Can Ped.* 2001; 2: 25-27
- McGann P, Ware E. Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. *Physiol Behav.* 2018; 176(5): 139-148

- Medina J, Ramos N, Villalba T. Estudio de hemoglobinopatías. *Catlab*. 2016; 66: 1-4
- MedlinePlus enciclopedia médica. Metahemoglobinemia. [en línea] [consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000562.htm>.
- Miale J. Hematología: medicina de laboratorio. 2ª ed. Barcelona. Reverte. 1985
- Monn E, Bjark P. Hb Sogn ( $\beta$ 14 Arginine): Haematological and Genetical Studies. *Scand J Haematol*. 1970; 7(6):455-459
- Morales-Indiano C. Diagnostico diferencial de las hemoglobinopatías. Sociedad Española de Medicina de Laboratorio. 2016 [en línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www.seqc.es/download/tema/13/4413/248984746/2167177/cms/tema-5-diagnositco-diferencial-de-las-hemoglobinopatias.pdf/>.
- Mostafa H, Mohini G, Martin S. Hemoglobin: Structure, Function and Allostery. *Subcell Biochem*. 2020; 94:345-382
- Nascimento T, Pereira R, De Mello H, Costa J. Metemoglobinemia: Do diagnóstico ao tratamento. *Rev Bras Anesthesiol* 2008;58(6):651–64.
- National Center for Advancing Translational Science. Hemoglobin Zurich. [en línea]. [consultado en mayo 2021] Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/10183/hemoglobin-zurich>
- Nelson D, Cox M. Principios de Bioquímica. 7ª Edición Lehninger. Barcelona. Ediciones Omega, S.A: 2019
- Quizlet. Laboratorio de hematología. [en línea] [consultado en abril 2021] Disponible en: <https://quizlet.com/mx/345664618/1-laboratorio-de-hematologia-flash-cards/>
- Rafael N, Leonard T, Mendoza CA. Valor del frotis de sangre periférica como orientación diagnóstica en las anemias hemolíticas. *Medisur*. 2019;17:706-18
- Rakhi N, Jr Carlton. Sickle cell trait diagnosis: clinical and social implications. *Physiol Behav*. 2014; 63(8):1-18
- Rieder R, Oski F, Clegg J. Hemoglobin Philly (beta 35 tyrosine phenylalanine): studies in the molecular pathology of hemoglobin. *J Clin Invest*. 1969; 48(9): 1627-1642

Rieder R. Synthesis of Hemoglobin Gun Hill: Increased Synthesis of the Heme-Free GH Globin Chain and Subunit Exchange with a Free  $\alpha$ -Chain and Subunit Exchange with a Free  $\alpha$ -chain pool. *J Clin Invest.* 1971;50:388-400

Restrepo A. Importancia clínica de las hemoglobinas anormales. *Acta Médica Colomb.* 1976;1(3):207-217

Ronald F, Rieder R, Thomas B, Bradkey J. Hemoglobin Gun Hill: An Unstable Protein Associated with Chronic Hemolysis. *J. Hematol.* 1968; 32(3):355-369

Salud y medicina. Estructura cuaternaria de proteínas. 2013 [en línea]. [Consultado en mayo 2021] Disponible en: <https://es.slideshare.net/aldocarrillo50/tema-5-proteinas-estructura-4a-hemoglobina-farmacia>.

Schroeder WA, Powars D, Shelton JB, Shelton JR, Wilson JB, Huisman THJ, et al. An unusual phenotypic expression of Hb-Leiden. *Biochem Genet.* 1982;20:1175–87

Sundd P, Gladwin M, Novelli E. Pathophysiology of sickle cell disease. *Physiol Behav.* 2019; 176: 139-148

Swedan N, Nicol K, Moder P, Kahwash. An “acquired” hemoglobin J variant in a sickle cell disease patient. *Ther Clin Risk Manag.* 2008; 4: 649-652

Vincent M, Vacca Jr, Lora B. Drepanocitosis: situación actual y perspectivas. *Nursing,* 2017; 34(6): 32-39

Voet D, Voet J. *Bioquímica.* 3ª ed. Madrid: Panamerica; 2006

Yoshikuni N, Minoru Y, Tadashi K, Katsuyuki M. Hemoglobin Kansas as a Rare Cause of Cyanosis: A Case Report and Review of the Literature. *Intern Med.* 2017; 56: 207-209