

## Hemoglobinopatías en los países de la Cuenca del Caribe\*

German F. Sáenz Renauld

Centro de Investigación en Hemoglobinas Anormales y Trastornos Afines (CIHATA);  
Cátedra de Hematología, Universidad de Costa Rica, Hospital San Juan de Dios

**Abstract:** A review of hemoglobinopathies in the Caribbean basin, shows a clear association with race: In Costa Rica, evidence suggests two geographic origins for populations of African origin.

La Cuenca del Caribe es un marco geográfico delimitado por las costas caribeñas de Yucatán, Centroamérica, Panamá, Colombia, parte de Venezuela y las de las Antillas menores y mayores. Fue en esta particular zona de la América Tropical en donde llegó en sus 4 viajes el Almirante Cristóbal Colón, desde su primero en 1492, hasta su último en 1502.

El Caribe, como parte integrante de la América Tropical, constituye una zona geográfica ecológicamente heterogénea, en la que el medio ambiente, por consecuencia, asume un papel importante sobre la constitución genética de sus distintos pobladores (Bernard y Ruffié 1978). Particularmente, la constitución genético-hematológica de poblaciones como las que nos interesan, debe verse no solamente como resultado de una selección ambiental, sino que deben ser considerados también aspectos históricos, culturales y económicos. Los dos primeros son especialmente importantes en este contexto a fin de lograr una correcta apreciación de trastornos hereditarios como lo son las hemoglobinopatías y síndromes afines, los cuales están estrechamente relacionados con la constitución genética de ciertas poblaciones y, por lo tanto, con la historia de sus migraciones y entrecruzamientos con otros pueblos (Colombo y Martínez 1981). El impacto en este

sentido ha sido relevante en el Caribe, ya que todas sus poblaciones, en mayor o menor grado, poseen una variedad de grupos étnicos y cada población está caracterizada por diferentes grados de entrecruzamiento, todo ello según la historia de cada país.

Los conquistadores españoles quienes arribaron precisamente a nuestro países en los comienzos del Siglo XVI, produjeron en varias zonas el exterminio de grupos nativos o amerindios, mientras en otras áreas, esos aborígenes sobrevivieron y constituyen ahora un importante porcentaje de la población. Al mismo tiempo, tal inmigración trajo a América genes caucásicos de la mayoría de los países europeos -fundamentalmente de España- y, a través del mercado de esclavos, genes de raza negra, de virtualmente todos los países africanos. Estos grupos se mezclaron en diferentes extensiones, creándose en el Caribe diferentes poblaciones híbridas, la mayoría de ellas amerindia. En forma análoga, se evidencian en diferentes zonas grupos trihíbridos: caucásico-negro amerindio. También se encuentra en diferentes regiones una variable contribución de genes de poblaciones orientales.

El mercado de esclavos, en particular, tuvo una gran influencia sobre la presencia de hemoglobinas anormales en el Caribe y, en general, en toda la América Tropical; de hecho la mayor frecuencia de variantes hemoglobínicas encontradas en ésta área pueden ser trazadas desde el Afri-

\* Dedicado al Dr. Ettore De Girolami Lombroso, maestro por antonomasia.

ca. En contraste, los genes talasémicos tienen un origen más amplio y fueron introducidos al trópico americano desde África, Europa y Asia. Globalmente, la contribución africana ha sido predominante desde los inicios del Siglo XVI, cubriendo un período de más de 3 siglos, a base de la migración forzada de esclavos, durante la cual, alrededor de 20 millones de negros fueron traídos de África a la mayoría de las regiones de la América Tropical (Colombo y Martínez 1981). Por lo tanto, las diferencias en cuanto a la frecuencia de Hbs anormales -singularmente de la S y de la C- y de talasemias que se encuentran en las poblaciones del Caribe, no hacen sino reflejar las diferencias entre los grupos originarios de África y de Europa y los diferentes grados de intermezcla que se han originado. Dos ejemplos ilustran estos aspectos: la población cubana se originó principalmente de caucasoides de España y negroides del África, con una pequeña contribución de raza asiática. La población indígena original de Cuba, que consistía aproximadamente de 100.000 individuos, fue exterminada a partir de la invasión española en un breve tiempo. Por lo tanto, la contribución indígena a la población actual es mínima, y la no blanca constituye en la actualidad cerca del 33% del total (Martínez y Colombo 1985). En Costa Rica, la ausencia de apreciables concentraciones de razas autóctonas, evidente desde el mismo día en que puso su pie Cristóbal Colón en nuestra desolada costa caribeña -con ocasión de su cuarto viaje-, contribuyó a la conservación de cierta pureza de raza entre los primitivos pobladores españoles. En la actualidad la población mestiza o híbrida de Costa Rica -por entrecruzamiento de negros, blancos e indígenas, en una mezcla fenotípicamente heterogénea- constituye el 30% del total de habitantes del país; no llegan a 10.000 los indígenas puros; sólo un 8% de la población es de raza negra, y la oriental y la judía juntas, alrededor del 2%.

Además de lo etnológico, otro factor que actúa sobre estas frecuencias es la variable presión selectiva en regiones con o sin malaria faciparum (OMS 1972), al sumirse que la malaria ha actuado como un potente factor selectivo en diferentes poblaciones americanas.

Es claro entonces, que las hemoglobinas anormales S y C se encuentran en el Caribe como producto de su difusión desde el África, con una ínfima contribución de europeos y asiáticos y, de hecho, las poblaciones aborígenes de nuestros países no muestran ningún polimorfismo en el loci de la Hb (Colombo y Martínez 1981). Otros importantes polimorfismos, los cuales aparente-

mente también confieren resistencia a la malaria, como la deficiencia de G6PD y los genes talasémicos, no se encuentran tampoco en los indios de la Cuenca del Caribe (OMS 1972).

En el Cuadro 1 se muestran los resultados sobre la frecuencia relativa de las Hbs S y C en muestreos realizados en diferentes países de la Cuenca del Caribe, específicamente en grupos de raza negra y/o negroide. Los resultados de un estudio poblacional llevado a cabo en Costa Rica entre 1966 y 1972, nos permite ofrecer una visión global sobre la frecuencia de la Hb S de acuerdo con el carácter racial (Cuadro 2). De 1977 a 1979, también Costa Rica, se llevó a cabo un proyecto sobre frecuencia de hemoglobinopatías en 12.000 escolares, estadísticamente seleccionados. De nuevo, observamos las claras y definitivas diferencias en la frecuencia de las Hbs africanas de acuerdo con la condición racial de los niños (Cuadro 3). El estudio de dos regiones en Costa Rica ha permitido encontrar una significativa diferencia en la frecuencia de Hb C al compararse la cifra de 3,4 por ciento, encontrada en raza negra de la provincia caribeña de Limón, con la de 0,4 por ciento que se halló en una población negroide del Pacífico Norte, siendo prácticamente igual en ambas regiones la frecuencia de la Hb S. Los datos migratorios permiten, a primera vista, encontrar una explicación a esa diferencia, la cual también se observa en otros países caribeños: el tipo de raza negra del Pacífico Norte de Costa Rica debió haber provenido de áreas de África en donde la prevalencia de la Hb C no es alta, a diferencia de la población jamaicana que llegó a nuestras costas del Caribe contratada como trabajadora agrícola, y cuya procedencia pudo haber sido de regiones de África Occidental que, como Ghana, presentan alta frecuencia de la Hb C (Lehmann y Hustman 1974).

Lo primero que llama la atención con estos estudios poblacionales, es que en la mayoría de los países caribeños no existe una distribución homogénea de las variantes hemoglobínicas -y ya no sólo de las Hbs S y C como veremos más adelante-, posiblemente debido a 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. Es decir, que estas diferencias reflejan la estructura antropológica de los diferentes grupos.

### Hemoglobinas anormales poco comunes

En el Caribe se han detectado muchas hemoglobinas anormales raras, sean de cadenas  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,

CUADRO 1

Frecuencia (%) de Hbs S y C  
en población negralnegroide de países del Caribe  
(Colombo y Martínez, 1981, ampliado y modificado)

País	Nº indiv.	AS	AC
Barbados	-	7,5	5,0
Colombia	1184	11,2	-
Costa Rica	3830	7,1	2,3
Cuba	6996	6,1	3
Dominica	589	16	-
Guadalupe	10559	8,1	2,5
Guatemala	150	18	-
Haití	807	13,2	2,6
Honduras	1671	10	1,2
Jamaica	1249	10,5	3,5
Martinica	1154	7,1	3,9
Panamá	7604	16	1,3
Puerto Rico	1921	7,1	0,4
Rep. Domin.	798	7	1,1
St. Thomas	1769	9,4	4,0
Surinam	1058	17,1	2,6
Trinidad	547	6,8	2,9
Venezuela	2132	8,7	0,9

CUADRO 2

Hemoglobina S:  
Prevalencia en diversas "razas" costarricenses (\*)  
(Elizondo y Zomer, 1970; Sáenz et al., 1971; Sáenz et al., 1973, modificada)

Caucásica	(n= 818)	0.2%
Indígena	(n= 355)	0.0%
Negra	(n= 719)	8.5%
Mestiza o híbrida	(n= 1981)	8.1%

(\*) 1966-1972

CUADRO 3

Frecuencia (%) de Hbs S y C  
en 12.000 escolares de Costa Rica  
(Sáenz et al., 1980)

FENOTIPO Hb	RAZA		
	Caucásica (n= 6911)	Híbrida (n= 4740)	Negra (n= 349)
AS	0,84	4,43	10,90
SS	-	0,04	0,29
AC	0,14	0,40	3,72
SC	-	0,04	0,29

δ, o por fusión. En este aspecto, cabe destacar la labor investigativa de los grupos de trabajo en Cuba, Jamaica, Venezuela y Colombia, siendo modesta la contribución de Costa Rica. En los cuadros que siguen (4-9) se indican los hallazgos en este sentido. Algunas consideraciones en torno al hallazgo de estas variantes raras de la Hb en el Caribe son: en primer lugar, que no hay una distribución homogénea de las mismas en los países en donde se han llevado a cabo escrutinios para estos trastornos; que no existen en la población indígena; que pocas variantes han sido importadas de Europa y que son consideradas como verdaderos marcadores caucásicos, tal el caso de la Hb J Baltimore y de la Hb Lepore, aunque ésta última también ha sido encontrada en negros americanos. Se destaca asimismo, que en el Caribe existen dos variantes raras de la Hb como hallazgos relativamente frecuentes: el de la Hb G Philadelphia y el de la Korle-Bu, ambas importadas de África, particularmente de algunas regiones, por lo que su hallazgo en nuestros países demuestra la región de origen de la población de raza negra. Así, a la Hb Korle-Bu, localizada en Ghana y la Costa de Marfil, se le ha encontrado en Costa Rica, Panamá, Cuba, Jamaica, Martinica y Colombia. El origen de otras variantes no es claro (Colombo y Martínez 1981): tal el caso de la Hb D Punjab, típicamente asiática, la cual ha sido reiteradamente encontrada en Europa y América Tropical, la que pudo haber llegado a América inicialmente de la India a Mosambique y de aquí a América con el mercado de esclavos patrocinado por los portugueses. De esta suerte dicha Hb se le ha reportado en Portugal, Venezuela, Cuba, Brasil, Guadalupe y Jamaica. A la Hb E, también típicamente asiática, encontrada en Jamaica, Cuba, Costa Rica y Surinam, se le podrían aplicar las mismas consideraciones migratorias o sea de Asia al África 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, sino también de raza negra. Otra Hb asiática, la Hb New York, se ha encontrado únicamente en Costa Rica (Sáenz et al. 1980), en varios individuos emparentados de fenotipo mestizo-asiático. Un interesante marcador lo constituye la Hb A<sub>2</sub>(B<sub>2</sub>), aparentemente casi privativo de raza negra y con alta frecuencia en Liberia, África Occidental. Se le ha reportado en Cuba, Venezuela y Costa Rica. En este último país, su frecuencia fue de un 2,6% en negros, de 0,3% en híbridos y de frecuencia mínima en raza

CUADRO 4

*Variantes raras de la Hb encontradas en los países del Caribe (\*)  
(Colombo y Martínez, 1981; ligeramente modificado)*

País	Variante Hb	Prevalencia	Grupo étnico
Dominica	K Woolwich	1 caso	africano
El Salvador	N Baltimore	1 caso	-
Guadalupe	N Baltimore	6 casos	africano
	J Baltimore	1	africano
	Lepore	2 casos	-
Martinica	J Broussais	varios	-
	Korle-Bu	varios	africano
	Knossos	-	-
Panamá	Q-Irán	1 caso	-
	Korle-Bu	1 caso	negro
	G-philadelphia	1 caso	negro
	Lepore	1 caso	italiano
	Babinga	1 caso	-
Puerto Rico	O Arabia	3 casos	-
	D(G?)	1 caso	-
Rep. Dominicana	D(G?)	1 caso	1
St. Thomas	D(G?)	1 caso	-
Surinam	E	frecuente	indonesios
	D	?	-

(\*) Salvo Colombia, Costa Rica, Cuba, Jamaica y Venezuela

blanca (Sáenz et al. 1980). A guisa de comparación, indicamos en el Cuadro 10 lo encontrado en España hasta el presente año en cuanto a hemoglobinas anormales, y sus correspondientes hallazgos en el Caribe. Puede observarse que el número de hemoglobinas detectadas en España es significativamente menor de lo que en conjunto se ha reportado en el Caribe, particularmente en Jamaica (Serjeant et al. 1986). Razones de tipo étnico en gran medida pueden explicar estas diferencias. Por nuestros lazos étnicos y culturales, - que no geográficos, destacamos también de México la proficua investigación de Hemoglobino-patías por parte del Dr. Ruíz-Reyes. En su último reporte el autor (Ruíz-Reyes 1983) señala las siguientes hemoglobinas: México, Chiapas, Tarrant, G-San José, J-Baltimore, E, Fannin-Lubbock, Riyadh, y D-Los Angeles (D-Punjab), y obviamente, las Hbs S y C, predominantes en la población negra de las costas Sureste y Suroeste de ese país.

De acuerdo con Arends (1984), y la OMS (1972), y desde un punto de vista estrictamente

epidemiológico, se puede considerar que toda variante hemoglobínica que tenga una frecuencia mayor de 1% es endémica para una región determinada, con lo que definiríamos que las Hbs S y la C, son prácticamente endémicas para todos los países del Caribe, en tanto que para otras variantes solo lo sea en algunas regiones, o del todo resultan ser raras. Si se toma en cuenta las cifras obtenidas de las variantes hemoglobínicas en un país se puede establecer un gradiente de frecuencia para caracterizar las diversas poblaciones. Al respecto el Dr. Arends (1984) señala la realidad de esta situación en Venezuela; consideraciones epidemiológicas que obviamente son aplicables a cualquier país (Cuadro 11). El conocimiento de estas frecuencias de genes anormales no solo es de interés antropológico, sino también epidemiológico, vale decir de salud pública, puesto que esos datos pueden ser usados para calcular el número esperado de homocigotos en cualquier población, brindándoseles al médico una indicación de la importancia de la anemia drepanocítica en

CUADRO 5

Colombia: Variantes raras de la Hb  
(Echavarría y Martínez, 1973; Restrepo, 1971)

Variante	Grupo étnico
J Medellín	mulato
G philadelphia	negro
Korle-Bu	negro
Hasharon	judío
J Baltimore	caucásico
J México	-
M Iwate	-

CUADRO 6

Costa Rica: Variantes raras de la Hb  
(Sáenz et al., 1980)

Variante	Nº de casos	Grupo étnico
J Cubujuquí	1	caucásico
J Suresnes	3	caucásico-indígena
Korle-Bu	2	negro
E	3	caucásico-mongoloide
New York	5	mestizo-oriental
G philadelphia	3	negro
A <sub>2</sub> (B <sub>2</sub> )	32	negro

CUADRO 7

Cuba: Variantes raras de la Hb  
(Martínez y Colombo, 1985; lig. modificado)

Cadena afectada	Variante	Nº de casos
ALFA	G philadelphia	10
	J Habana	12
	J Camaguey	1
	N Baltimore	2
BETA	D Punjab	6
	Porto Alegre	2
	J Guantánamo	1
	Alamo	1
	Williamette	1
	Santa Ana	1
	Bucaresti	1
	Hope	1
	E	1
	Genova	1
DELTA-BETA	Korle-Bu	1
	I-Toulouse	1
DELTA	Lepore Boston	1
	A <sub>2</sub> (B <sub>2</sub> )	8

los casos de anemia hemolítica, dentro de los cuales, de por sí, la anemia faciforme constituye el tipo más frecuente; y, para las autoridades de salud, una medida cuantitativa de este tipo de anemia y, por lo tanto, la prioridad que debe dársele a este problema. Dentro de los 7,5% de Hb AS -cifra frecuente en la mayoría de los países caribeños- es esperable que de 170 uniones, una ocurra entre dos individuos AS, y que la frecuencia esperable de nacimientos con Hb S homocigota en esa población de raza negra sea de 1:631. Mayores frecuencias ocurren en poblaciones de raza negra con menor entrecruzamiento con otras razas o grupos sociales. Si bien factores ambientales, como temperatura y altitud, pueden influir en el cuadro clínico de la drepanocitosis, no hay duda de que los factores socioeconómicos son de incuestionable importancia, ya que una mejoría del cuadro clínico y de la esperanza de vida de los pacientes dependería de una mejoramiento del estándar general de vida. Un ejemplo de tal situación se puede observar al analizar la frecuencia de úlceras que se presentan en las piernas de los habitantes de Jamaica y Cuba, ya que en el primer país están presentes en el 75 por ciento de los adultos (Serjeant 1973), en tanto que en Cuba (Colombo y Martínez 1981) lo es en el 29 por ciento, y más tardíamente que en los pacientes jamaquinos.

De acuerdo con la OMS (WHO 1983) la drepanocitosis y la talasemia mayor son las enfermedades hereditarias de carácter letal más comunes en el mundo. Centenares de millones de personas son heterocigotos para estas dos principales hemoglobinopatías, y al menos nacen anualmente 200.000 homocigotos, letalmente afectados. La actual incidencia de recién nacidos afectados varía considerablemente de una área a otra del mundo. La frecuencia de 20-25% de heterocigotos para Hb S en ciertas regiones del África Tropical sugiere que aproximadamente 4% de los matrimonios se hallan en riesgo de engendrar un niño afectado y probablemente cerca de 100.000 niños drepanocíticos nacen anualmente en ese continente. En comparación, lo son 1500 por año en los EE.UU., 1600 en el Caribe y 4000 al año en Sur América (WHO 1983). Aproximadamente el 50 por ciento de la población de esas zonas tiene menos de 15 años de edad, por lo que es de esperar que el número absoluto de nacimientos afectados se duplique en las próximas décadas, en estas poblaciones de rápido crecimiento.

El cuadro clínico clásico de la drepanocitosis es el que se lee en los libros de texto, y está basado en la experiencia con pacientes hospitalizados; por lo tanto su historia natural y su cuadro

CUÁDRO 8

Jamaica: Variantes raras de la Hb en 100.000 recién nacidos  
(Serjeant et al., 1986)

Cadena afectada	Variante	Frecuencia	Total
<u>ALFA</u>	G Philadelphia	44	65
	Forth Worth	14	
	Shimonoseki	5	
	Spanish Town	1	
	Handsworth	1	
<u>GAMA</u>	F Port Royal	35	47
	F Texas I	6	
	F Victoria Jubilee	4	
	F Kingston	1	
	F Hull	1	
<u>EN ESTUDIO</u> o perdidas <u>BETA</u>	(32)		112
	Korle-Bu	35	
	Osu Christiansburg	21	
	O Arabia	16	
	Ocho Ríos	10	
	D Punjab	9	
	E	7	
	D Irán	6	
	Dhofar	3	
	Caribbean	3	
	K Woolwich	1	
	Lepore-Boston	1	
	<u>EN ESTUDIO</u> o perdidas (114)		

CUADRO 9

Venezuela: Variantes raras de la Hb  
(Arends, 1984; lig. modificado)

Cadena afectada	Variante	Origen étnico
ALFA	Broussais	africano
	Prato	italiano
BETA	D Punjab	español
	Hofu	español
	Deer Lodge	?
	North Shore-Caracas	inglés
DELTA	J Chicago	?
	Alamo	?
	A <sub>1</sub> (B <sub>2</sub> )	africano
♠B	Lepore	africano

clínico no se hallan todavía bien documentados en nuestros países, salvo lo que se ha venido reportando (Serjeant et al. 1981), y en definitiva se espera, del estudio cohorte del Serjeant en Jamaica (WHO 1982). Información relativamente re-

ciente destaca que esta enfermedad presenta una marcada variación del cuadro clínico en diferentes poblaciones, siendo muy interesante la relación entre la herencia y el medio ambiente. Así, la severidad de la drepanocitosis y su altísima mortalidad temprana que se observa en algunas zonas rurales de Kenya, se contraponen con la benignidad de lo que se observa en regiones de la Península Arábiga y aún de la India, entre otras (WHO 1982). Estudios recientes en Jamaica (WHO 1982), muestran una mortalidad de aproximadamente el 10% en los primeros años de vida (hace una década lo era del 18%), y muchos pacientes llegan a la edad adulta. En los EEUU la mortalidad en la niñez es de aproximadamente 2% por año. La principal causa de muerte en la drepanocitosis la constituye siempre procesos infecciosos. En el Africa, lo es por la malaria falciparum, y en el Caribe por la neumococcemia y otras septicemias bacterianas, a menudo asociadas al Síndrome de secuestación esplénica. El

CUADRO 10

*Hemoglobinopatías estructurales en España y su relación con hallazgos del Caribe (\*)*

España/Nº familias	Caribe
Hb S/32	sí
Hb C/29	sí
Hb E/4	sí
Hb D Punjab	sí (Venezuela, Jamaica, Cuba)
Hb Madrid/1	no
Hb Castilla/1	no
Hb Köln/5	no
Hb J Baltimore	sí (Colombia, Guadalupe)
Hb Hofu/2	sí (Venezuela)
Hb Barcelona/1	no
Hb Fannin-Lubbock/1	no
Hb Louisville/1	no
Hb Leiden/1	no
Hb Presbyterian/1	no
Hb Indianapolis/1	no
Hb G-Szuhu/1	no
Hb O-Indonesia/1	no
Hb J-Paris/4	no
Hb Camaguey/1	no
Hb F-Granada/1	no
Hb F-Kington/1	sí (Jamaica)
Hb F-Albaicin/1	no
Hb A2-Manzanares/1	no

(\*) Según registro de hemoglobinopatías del GEHBTA (Grupo español de Hemoglobinopatías y Talasemias). Baiget (1985) reporta también las Hbs J-A-miems y J-Pontoise.

mencionado estudio cohorte que se realiza en Jamaica es el único en gran escala acerca de la historia natural de la drepanocitosis y los resultados de esta importante investigación, en unión de aquellos que se están produciendo en un estudio cooperativo que se lleva a cabo en los EEUU, proveerán un mejor cuadro de la historia natural de la drepanocitosis y de los resultados que se deriven al modificarse el medio ambiente.

Un mayor esfuerzo debería ponerse en la detección de heterocigotos y en el diagnóstico neonatal a fin de permitir una identificación temprana y una protección al individuo portador. También sería ideal establecer programas de prevención de la enfermedad a través del diagnóstico prenatal en el primer trimestre del embarazo, con el uso de enzimas de restricción, las cuales logran poner en evidencia el polimorfismo del gene de globina beta (WHO 1983). La detección del heterocigoto y un apropiado consejo genético y educativo para el paciente, así como un manejo adecuado del homocigoto, son aspectos que debe-

rían estar integrado en un sistema primario de salud en aquellos países con alta incidencia de la drepanocitosis (WHO 1983).

Está claro que las hemoglobinopatías S y C se hallan característicamente asociadas con regiones subdesarrolladas de América en las cuales la malaria fue, o lo es todavía, endémica (WHO 1982). Uno podría esperar que durante los 300 años que esos grupos han vivido en su nuevo ambiente habría pérdida de gene de la Hb S en los grupos no maláricos, en tanto que la frecuencia de Hb S permanecería alta en aquellos grupos que han vivido en áreas maláricas (Colombo y Martínez 1981). Este fue el caso de las poblaciones negras de Surinam y de Curazao, visto el hecho de que la frecuencia de Hb S en este último país es menor que en Surinam (Huisman y Jonxis 1977).

Comparando una serie de parámetros fisiológicos, así como índices de morbilidad y mortalidad, se llega a la conclusión de que para los individuos heterocigotas AS existe un valor adaptativo neutro en ausencia de la presión selectiva de la malaria, por lo que el destino del gene  $\beta^S$  sería el de desaparecer de las regiones de la América Tropical en donde la malaria ha sido erradicada (Colombo y Martínez 1981). Mientras se llega a ese fenómeno genético-epidemiológico, es evidente que por muchas generaciones tendremos que lidiar con los  $\beta^S$  y  $\beta^C$ , por lo que será necesario seguir prestando atención al problema de la drepanocitosis y a otros síndromes drepanocíticos clínicamente importantes. Esta situación también es importante en países desarrollados puesto que en ellos son bajos los índices de mortalidad infantil gracias a la mejor nutrición y al control de infecciones, por lo que estos trastornos representan, de igual manera que en los países subdesarrollados, un desafío a las autoridades de salud (WHO, 1983). Digno de mencionar es el programa educativo y de consejo genético que sobre la drepanocitosis se lleva a cabo en Panamá, en donde un comité integrado por funcionarios de la Seguridad Social y miembros de la comunidad, laboran en pro de un mejor aborde de ese problema de salud pública, que en ese país es serio, dado que la frecuencia del gene S es muy alta. Lo anterior redundaría en una sobreutilización de los recursos de salud por los enfermos y en una fuerte sobrecarga para la economía nacional y familiar, sin dejar de mencionar los estragos que produce la drepanocitosis en el orden físico-anímico y en los aspectos sociales del paciente y de sus familiares. Un breve análisis de los resultados obtenidos en dos provincias de Panamá (Altafulla

CUADRO 11

*Significación de la frecuencia de las variantes hemoglobínicas en las poblaciones normales de Venezuela (Arends 1984)*

Gradiente de frecuencia (% heterocigotos)	Composición étnica	Poblaciones tipos	Magnitud del problema
0	Indios	Caribes Arawasos Waraos Yanomama	Ningún problema
1-2	Mestizos donde predomina sangre indígena y europea	Pregonero Fajardo	Insignificante
2-3	Mestizos triraciales relativamente "balanceados"	Caracas	Depende del No. de habitantes
3-7	Mestizos donde predomina el elemento africano	Ciudad Bolívar	De cuidado en poblaciones de más de 25.000 habitantes
8	Mestizos donde predomina el elemento africano,	Curiepe Tapipa (Edo. Miranda) Aguas Negras	Grave en poblaciones de más de 10.000
más aislamiento	y Palmarejo	habitantes (Edo. Yaracuy) Isla de Toas y Bobures (Edo. Zulia)	

1981), permiten dejar en claro la magnitud del problema en ese país de fuerte extracción africana (Cuadro 12). Un programa similar se lleva a cabo con todo éxito en Puerto Rico.

Finalmente en Jamaica, Cuba y Costa Rica hay buena experiencia sobre las características hematológicas y clínicas resultantes de la doble hemoglobinopatía SC como también de la combinación de la Hb S y genes de beta talasemia. Estos últimos se presentan con cuadros clínicos variables, en ocasiones indistinguibles de la drepanocitosis y, en otros, ligeros o moderados, indistintamente de si son  $\beta^0$  o  $\beta^+$ -tal, por lo que el pronóstico no puede predecirse con base en el patrón de la Hb (Colombo y Martínez 1981). También se ha constatado en el Caribe el ligero o modera-

do cuadro clínico de la Enfermedad por Hbs S y C, pero a su vez su grave complicación ocular (con retinitis proliferativa y hemorragia del vítreo), y los accidentes ginecológicos. Brevemente indicamos algunas consideraciones analíticas en torno a los síndromes drepanocíticos que observamos en nuestros países caribeños: es bien conocido que el patrón electroforético de la Hb del tipo S + F lo pueden presentar diversos síndromes drepanocíticos y de que existe a menudo confusión para establecer el verdadero genotipo hemoglobínico, especialmente cuando median genes talasémicos con la Hb S heterocigota y homocigota (Cuadro 13). De ahí que en algunos de nuestros países todavía se confunda la anemia drepanocítica con cualquier tipo de enfermedad drepanocítica y, aún con el rasgo AS.



CUADRO 12

*Panamá: Frecuencia del rasgo de Hb S y de drepanocitosis (\*) (Altafulla, 1981)*

Provincia	Nº de muestras	Rasgo	Drepanocitosis
Colón	428	21,0	8,9
Panamá	850	18,6	6,0

(\*) Estudios hospitalarios

CUADRO 13

*Enfermedades o síndromes drepanocíticos (\*) frecuentes en el Caribe*

Síndrome	Genotipo factible
anemia drepanocítica clásica	$\beta^S/\beta^S$
anemia drep. y $\alpha^+$ ó $\alpha^0$ tal	$\beta^S/\beta^S; \alpha^- / \alpha\alpha; \alpha^- / -$
anemia drep. y gene gama $\neq$	$\beta^S \beta^S; \lambda \neq$
Hb S y $\beta^0$ -tal	$\beta^S/\beta^0$ -tal
Hb S y F-tal	$\beta^S/(\delta\beta)^0$ -tal
Hb S y PHHbF (negra)	$\beta^S/A^0G^r$
Hb S y Hb Korle-Bu	$\beta^S \beta^{Kb}$

(\*) Con patrón electroforético S + F

## Enfermedades talasémicas

Se acepta que los aborígenes del Caribe no poseen genes de talasemia, y de que los pocos reportes en que se ha citado su presencia sean producto de entrecruzamiento relativamente recientes, tal y como se ha explicado para la presencia de Hb S en dicha raza autóctona (Livingstone 1967). Por lo tanto, se puede inferir que la presencia de genes talasémicos en nuestros países ha sido el producto de la inmigración de diversas poblaciones en donde esos defectos hereditarios de la Hb son prevalentes o característicos, como lo son las mediterráneas. Es dable pensar que nuestros países por las mezclas étnicas, las cuales en tiempos pasados estuvieron limitadas o controladas por la segregación racial; sin embargo, en la época actual al romperse esas barreras o cadenas sociales y, asimilada la etno-dilución por las variadas y accesibles comunicaciones del tránsito humano, la situación podría variar ostensiblemente. Para las hemoglobinas anormales es posible determinar los lugares de su origen (marcadores antropológicos), mientras que en las enfermedades talasémicas se tiene el problema de su amplia distri-

bución en las principales poblaciones ancestrales. Dada la marcada ascendencia española de nuestras poblaciones es oportuno citar por ejemplo la frecuencia de beta-tal en España, la cual se halla en el ámbito del 1,1 (Cotrina de Luna et al. 1980) al 3,4 por ciento (Pellicer y Casak 1970), en tanto que la alfa-tal parece ser mucho menos frecuente. También se encuentran amplias variaciones en la frecuencia de ambos trastornos talasémicos en África y en otros países mediterráneos. Por otra parte, es imposible la mayor parte de las veces establecer el origen étnico de un gene talasémico específico ya que el fenotipo clínico de cada forma de talasemia es similar en todos los grupos étnicos. Por ejemplo, la  $\beta$ -tal, usualmente moderada en raza negra, en ocasiones muestra el cuadro clínico que se observa en europeos (Colombo y Martínez 1981). A nivel molecular se ha demostrado una gran heterogeneidad en cada tipo de talasemia, habiéndose determinado diferentes lesiones genéticas en los distintos grupos étnicos. El mapeo de genes ha caracterizado variaciones individuales y poblacionales de cada tipo de talasemia cuando se han estudiado en individuos de raza negra, oriental y caucásica.

## Las alfa talasemias:

Las diferentes formas de  $\alpha$  tal resultan por lo general de la interacción de dos determinantes alélicos:  $\alpha^+$  (o haplotipo  $-\alpha^+$ ), y  $\alpha^0$  (o haplotipo  $-$ ). Estos alelos son frecuentes en chinos, malasios y tailandeses, motivo por el cual la Enfermedad por Hb H es frecuente y real problema de salud pública en esas regiones. En raza negra, el alelo predominante es el  $\alpha^+$ , en tanto que el  $\alpha^0$  es muy raro, por lo que el hallazgo del fenotipo  $\alpha^0$  en esta raza corresponda al genotipo producto de la herencia dual del haplotipo  $\alpha^+$ , lo que explica el hecho de que la Enfermedad por Hb H sea excepcional en los negros y el de que jamás se haya reportado en ellos la forma letal de  $\alpha^0$  tal homocigota. Aunque el hallazgo de Hb Bart en raza negra es un buen indicador para el gene  $\alpha^0$  tal, no lo es tanto para el gene  $\alpha^+$  tal. El uso del mapeo de genes de alfa globina con enzimas de restricción ha demostrado la alta frecuencia de  $\alpha$  tal en los africanos continentales, como en sus descendientes que habitan América. Esta condición hereditaria de una manera u otra debe modificar la expresión de los síndromes drepanocíticos, tal y como se ha sugerido en la literatura (Milner 1983). Aparte de reportes esporádicos o de informaciones perso-

CUADRO 14

*Frecuencia (%) de  $\beta$  tal neonatal en raza negra del Caribe*

País	$\alpha^o$	$\alpha^*$	TOTAL	Referencias
Costa Rica	3,9	19,3	24,2 (n= 280)	(Sáenz, et al., 1984)
Cuba	-	14 (Elect.)	14 (n=3000)	(Martínez y Colombo, 1985)
	-	22,7 (ER)	22,7 (n= 44)	
Jamaica	3,3	30	33,3 (n= 660 SS)	(Serjeant et al., 1986)

Elect.= Electroforesis, ER= enzimas de restricción

nales, no existen estudios adecuados sobre la frecuencia de  $\alpha$  tal en la mayoría de los países caribeños. En Cuba (Martínez y Colombo 1985), Jamaica (Serjeant et al. 1986) y Costa Rica (Sáenz et al. 1984), hay reportes concretos sobre estas patologías, tanto en el período neonatal, como por los informes de la clásica  $\alpha$  tal doble heterocigota o Enfermedad por Hb H, siempre relacionada con individuos orientales u orientaloideos (Cuadros 14 y 15)

**Las beta talasemias:** No existe información precisa sobre la frecuencia de  $\beta$  tal en el Caribe. Al igual de lo que sucede con otros marcadores genéticos, no existen criterios analíticos adecuados para su detección, ni interesa su búsqueda, o no hay una adecuada cultura sanitaria que permita valorar la importancia de estos trastornos. Asimismo, los datos que existen sobre hallazgos y frecuencia de  $\beta$  tal no son representativos de los grupos étnicos que los constituyen, ya sea porque solamente se ha analizado un pequeño número de muestras, o porque han faltado criterios para tipificar adecuadamente el carácter racial de los portadores de este rasgo (Colombo y Martínez 1981). Además, existe anarquía sobre la selección de la muestra objeto de estudio. En el Cuadro 16 y con los antecedentes citados, se aprecia la frecuencia de  $\beta$  tal menor en algunos países del Caribe. Se señala, particularmente, que la frecuencia de 0,25% de  $\beta$  tal en Costa Rica (Sáenz et al. 1980) lo fue casi exclusivamente para raza caucásica, siendo escasa en negra, y de que una revisión de 130 casos consecutivos (Sáenz et al., datos sin publicar) determinó con bastante exactitud el país de origen de sus poseedores o de su ascendencia, así como del tipo de  $\beta$  tal que poseían (Cuadro 17).

La  $\beta$  tal mayor o Enfermedad de Cooley se ha reportado en los países que se indican en el Cuadro 18. Finalmente, hay algunos reportes de Cuba, Costa Rica y Jamaica sobre talasemia inter-

media, mediando diversos genes  $\beta$  tal,  $\delta\beta$  tal y  $\gamma$  tal, o  $\beta$  tal y Hbs anormales. Como epílogo de esta comunicación, citemos la existencia de la persistencia hereditaria de la Hb F (PHHbF) en el Caribe, gracias a lo reportado por investigadores de Venezuela, Cuba y Costa Rica.

CUADRO 15

*Enfermedad por Hb H en el Caribe  
(Colombo y Martínez, 1981; lig. modificado)*

País	Origen étnico	Nº de casos
Colombia	mestizo	1
Costa Rica	español-chino	2
	mestizo-chino	2
Cuba	afro-chino	17
Jamaica	afro-chino	3
Panamá	español-chino	2

## CONCLUSION

La hematología geográfica hereditaria de los países caribeños, es el resultado de los caracteres genéticos autóctonos del indígena americano, de los aportados por los inmigrantes (africanos, asiáticos, europeos), y de las variadas condiciones ecológicas de sus regiones, en las cuales se pone en juego un polimorfismo genético equilibrado, siendo esto particularmente importante para las frecuentes hemoglobinas anormales S y C, ambas de neta extracción africana, y denominadas "Hbs antimaláricas". Es claro entonces que poblaciones negra y caucásica emigraron al Caribe de diferentes partes de Africa y Europa, respectivamente; que la contribución de los amerindios originales a las presentes poblaciones es extremadamente variable de país a país; que el entrecruzamiento entre estos grupos -y el no despreciable de origen asiático- ha sido diferentes en los diversos países y, finalmente, que la presión selectiva de la

malaria es también extremadamente variable en las diferentes regiones. Todos estos factores son responsables para las diferentes frecuencias de hemoglobinas anormales y de talasemias que se encuentran en las poblaciones presentes del Caribe, y de la América Tropical como un todo.

Finalmente, es evidente la conveniencia de que se realicen grandes encuestas de población en nuestros países, a semejanza de lo efectuado en Jamaica, con el objeto de precisar las variantes hemoglobínicas que, aunque en su mayoría inocuas, son importantes marcadores genéticos para estudios familiares y antropológicos. Los estudios caribeños que se llegaren a efectuar, en correlación con los que se han realizado o se lleguen a desarrollar en España y resto de Europa, África y Asia, permitirán establecer con mayor claridad el origen de las variantes hemoglobínicas, así como el establecer cuando se trata de nuevas mutaciones. Con esta actitud investigativa, sobrevendría un desarrollo de la llamada Hematología Geográfica o etnografía, con lo cual tendríamos una visión más realista de los problemas genéticos de Latinoamérica como un todo, y del Caribe en particular.

CUADRO 16

*Frecuencia de  $\beta$  tal menor en el Caribe  
(Colombo y Martínez, 1981; modificado)*

País	%
Costa Rica	0,25% (n=12.000)
Cuba	0,8 (n=700)
Dominicana	1
El Salvador	3
Guadalupe	0,2
Jamaica	0,8
Martinica	0,4
Panamá	presente
Puerto Rico	presente
Venezuela	0,66=1,2

CUADRO 17

*Ascendencia y/o nacionalidad de 130 casos de  $\beta$  tal menor  
(Costa Rica) (Sáenz et al.; datos sin publicarse)*

- 3 EEUU ( $A_2\uparrow$ )
- 1 mulata C.R. ( $F\uparrow$ )
- 1 china ( $A_2\uparrow$ )
- 2 libaneses ( $A_2\uparrow$ )
- 9 italianos (7  $A_2\uparrow$  y  $F\uparrow$ )
- 2 centro-europeos ( $A_2\uparrow$ )
- 112 caucásicos de origen español (92  $A_2\uparrow$  y 20 $F\uparrow$ )

CUADRO 18

*Enfermedad de Cooley en el Caribe  
(Colombo y Martínez, 1981; modificado)*

País	Nº de casos	Grupo étnico
Colombia	varios	-
Costa Rica	3	caucásicos
Cuba	9	(2 cauc.; 5 mulatos; 2 negros)
Puerto Rico	pocos	-
Venezuela	varios	-

## RESUMEN

Se analizan aspectos históricos, culturales y socio-económicos, que intentan explicar el real y verdadero problema de salud pública que significan hoy en día las hemoglobinopatías, en una región geográfica ecológicamente heterogénea, como lo es la Cuenca del Caribe. Se relatan los hallazgos obtenidos en ésta en torno a las frecuencia de estos trastornos hereditarios de la hemoglobina, haciéndose especial hincapié sobre las hemoglobinas S y C, y los síndromes talasémicos.

## REFERENCIAS

- Altafulla, M. 1981. La enfermedad por células falciformes en Panamá. Rev. Méd. Panamá 6:260-266.
- Arends, T. 1984. Epidemiología de las variantes hemoglobínicas en Venezuela. Gaceta Méd. Caracas, año XCII, Nos. 4-5-6:190-224.
- Baiget, M. 1985. Hemoglobinopatías estructurales en España. Sangre 30:899-904.
- Bemard, J. & J. Ruffié. 1978. Hematologie Geographique, Masson et Cie, Paris.
- Colombo, B., & G. Martínez. 1981. Hemoglobipathies; part 2: Tropical America. In: Clinics in Haematology 10:730-756.
- Cotrina de Luna, J. L., F. L. Suárez, P. Llorente Gutiérrez, F. Villanueva, J. Rico & A. Peña, 1980. Hemoglobinopatías en la Provincia de Granada. Rev. Clin. Española 157:373-376.
- Elizondo, J. & M. Zomer. 1970. Hemoglobinas anormales en la población asegurada costarricense. Acta Méd. Cost. 13:249-255.
- Echavarría, A. & C. Molina. 1973. Hemoglobina México en una familia colombiana. Sangre 18:227-282.
- Huisman, T. H. & J. H. P. Jonxis. 1977. The hemoglobinopathies. Techniques of identification. Marcel Dekker, Inc., N. York.

- Lehmann, H. & R. Hustman. 1974. *Man's Haemoglobins*. 2nd. Ed. North-Holland Publishing Co., Amsterdam.
- Livingstone, F. B. 1967. *Abnormal Hemoglobins in Human Populations*. Aldine Publishers, Chicago.
- Martínez, G. & B. Colombo. 1985. Hemoglobinopatías en Cuba. *Rev. Cub. Hematol. Inmun. Hemat.* 1:32-36.
- Milner, P. F. 1983. *Thalassemias, hemoglobinopathies, and sickle cell disease*. Hematology, Vol. 2, Ed. Fairbanks, V. F., John Wiley and Sons, Inc.
- OMS. 1972. Informe de un grupo científico: tratamiento de las hemoglobinopatías y de los trastornos afines. Ser. Inf. Técn. NS09.
- Pellicer, A. & A. Casado. 1970. Frecuencias of thalassaemia and G6PD deficiency in five provinces in Spain. *Am. J. Hum. Genet.* 22:298-303.
- Restrepo, A. 1971. Frecuency and distribution and distribution of abnormal haemoglobins and thalassaemias in Colombia. In: *Genetical, functional and physical studies of hemoglobins* (Ed.) Arends, T., Hemski, G. & Nagel, R. Basel: S. Karger. pp. 39-52.
- Ruíz-Reyes, G. 1983. Hemoglobin variants in Mexico. *Hemoglobin* 7:603-610.
- Sáenz, G. F., G. Arroyo, J. Jiménez, A. Gutiérrez, M. Barrenechea, E. Brilla, & E. Valenciano. 1971. Investigación de hemoglobinas anormales en población de raza negra costarricense. *Rev. Biol. Trop.* 19:251-256.
- Sáenz, G. F., M. A. Alvarado, F. Atmetlla, G. Arroyo, R. Jiménez & E. Valenciano. 1973. Investigación de hemoglobinas anormales en población costarricense del Guacacaste. *Acta Méd. Cost.* 16:147-159.
- Sáenz, G. F., J. Elizondo, G. Arroyo, J. Jiménez & A. G. Montero. 1980. Finding of the hemoglobin New York in Costa Rica. *Hemoglobin* 1:101-105.
- Sáenz, G. F., M. Chaves, S. Grant., N. Barrenechea, G. Arroyo, Et. Valenciano, et al. 1984. Hemoglobinas anormales, alfa talasemia y deficiencia de la G6PD eritrocítica en recién nacidos de raza negra. *Sangre* 29:861-867.
- Serjeant, G. K. 1973. Sickle cell anaemia: clinical features in adulthood and old age. In *Sickle Cell Disease: Diagnosis, Management, Education and Research* (Ed.) Abramson, H., Bertles, J. F. & Wilthers, D. L. St. Louis: Mosby. p. 252-263.
- Serjeant, G. R., Y. Grandison, Y. Lowrie, K. Mason, J. Phillips, B. E. Serjeant & S. Vaidya. 1981. The development of haematological changes in homozygous sickle cell disease: a cohort study from birth to 6 years. *Br. J. Haematol.* 48:533-543.
- Serjeant G. R., B. E. Serjeant, M. Forbes et al. 1986. Hemoglobin gene frecuencias in the Jamaican population: a study in 100.000 newborns (*Brit. J. Haemat.*, in press).
- WHO. 1983. Community control of hereditary anaemias: memorandum from a WHO meeting. *WHO Bull.* 61:63-80.
- WHO. 1983. Report of the second annual meeting of the WHO Working Group on the community control of hereditary anaemias. Archbishop Makarios thalassaemia Centre, Cyprus 29-31 november.