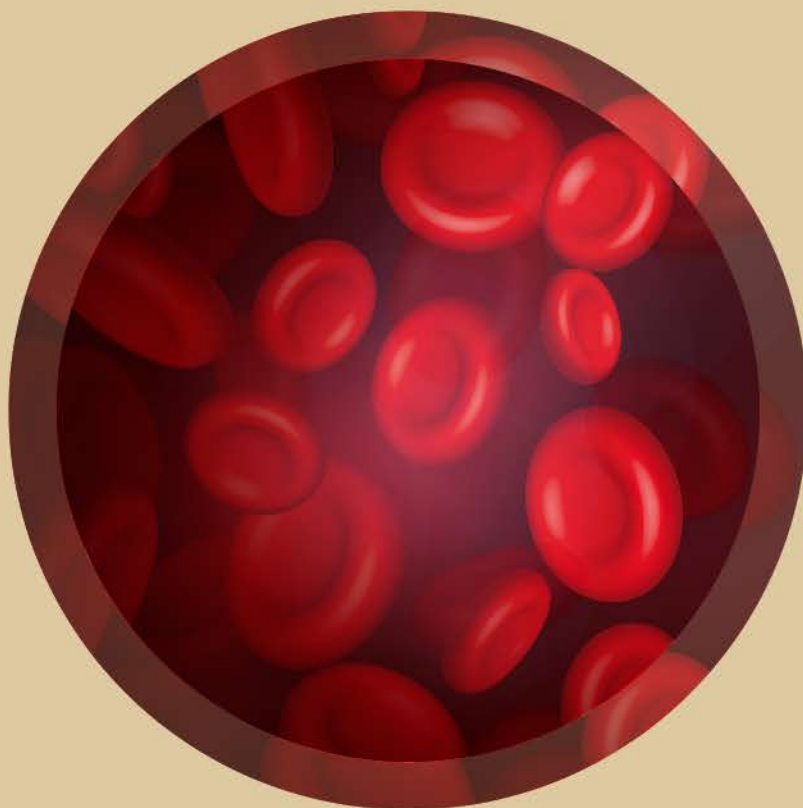


DETECCIÓN, DIAGNÓSTICO
Y TRATAMIENTO INTEGRAL
DE LA DEFICIENCIA DE
GLUCOSA-6-FOSFATO
DESHIDROGENASA (dG6PD)

Lineamiento Técnico

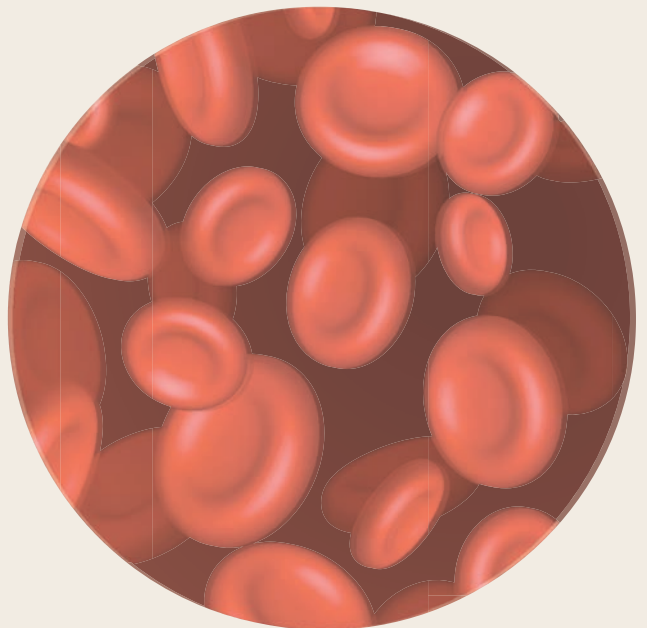


SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

CNEGSR
CENTRO NACIONAL DE EQUIDAD DE
GÉNERO Y SALUD REPRODUCTIVA

DETECCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO INTEGRAL DE LA DEFICIENCIA DE GLUCOSA-6-FOSFATO DESHIDROGENASA (dG6PD)

Lineamiento Técnico



DETECCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO INTEGRAL DE LA DEFICIENCIA DE GLUCOSA-6-FOSFATO DESHIDROGENASA (dG6PD)

Lineamiento Técnico

Hecho en México

Primera edición 2021

Derechos Reservados

© 2021 Secretaría de Salud
Centro Nacional de Salud Sexual y Reproductiva
Homero Núm. 213, 7º piso
Col. Chapultepec Morales
Alcaldía Miguel Hidalgo
C. P. 11570, Ciudad de México.

Se permite la reproducción total o parcial de este documento citando la fuente.

DIRECTORIO

SECRETARÍA DE SALUD

Dr. Jorge Carlos Alcocer Varela

SECRETARIO DE SALUD

Dr. Hugo López-Gatell Ramírez

SUBSECRETARIO DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD

SUBSECRETARIA DE INTEGRACIÓN Y DESARROLLO DEL SECTOR
SALUD

Dr. Pedro Flores Jiménez

TITULAR DE LA UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN Y FINANZAS

Dr. Gustavo Reyes Terán

TITULAR DE LA COMISIÓN COORDINADORA DE LOS INSTITUTOS
NACIONALES DE SALUD Y HOSPITALES DE ALTA ESPECIALIDAD

Lic. Ángel Rodríguez Alba

TITULAR DEL ÓRGANO INTERNO DE CONTROL

Mtra. Maricela Lecuona González

ABOGADA GENERAL

Judith Coronel Morales

DIRECTORA GENERAL DE COMUNICACIÓN SOCIAL

Dra. Karla Berdichevsky Feldman

DIRECTORA GENERAL DEL CENTRO NACIONAL DE SALUD SEXUAL Y
REPRODUCTIVA

CENTRO NACIONAL DE SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA

Dra. Karla Berdichevsky Feldman

DIRECTORA GENERAL

Mtra. Norma Angélica San José Rodríguez

DIRECTORA DE GÉNERO Y SALUD

Act. Yolanda Varela Chávez

DIRECTORA DE PLANIFICACIÓN FAMILIAR

Mtra. Karla Flores Celis

DIRECTORA DE VIOLENCIA INTRAFAMILIAR

Dr. Elías Yused Arguello Esparza

ENCARGADO DE LA DIRECCIÓN DE CÁNCER DE LA MUJER

Dra. Bianca Fernanda Vargas Escamilla

DIRECTORA DE ATENCIÓN A LA SALUD MATERNA Y PERINATAL

DIRECCIÓN DE SALUD MATERNA Y PERINATAL

Dra. Bianca Fernanda Vargas Escamilla

DIRECTORA DE ATENCIÓN A LA SALUD MATERNA Y PERINATAL

Dr. Omar Aguilar Sánchez

SUBDIRECTOR DE ATENCIÓN DEL RECIÉN NACIDO Y PREVENCIÓN DE LA DISCAPACIDAD

Dr. Juan Ismael Islas Castañeda

SUBDIRECTOR DE ATENCIÓN MATERNA

Dr. Zahrif Roberto Jaimes Contreras

JEFE DEL DEPARTAMENTO PREVENCIÓN DE LA DISCAPACIDAD

Diseño gráfico y editorial

Lic. V. Leticia Martínez Osorio

Lic. Martha Isabel Sánchez Hernández

GRUPO TÉCNICO:

CENTRO NACIONAL DE SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA

Dra. Erika Paola García Flores
M. en C. Mirna Angélica Hinojosa Trejo
LN. Mónica Vergara Vázquez
Dra. Fabiola López Olivan

CENTRO NACIONAL PARA LA SALUD DE LA INFANCIA Y LA ADOLESCENCIA

Dr. Yoshinori Javier Estévez Gómez

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

Dra. Beatriz Cortés Herrera

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO “FEDERICO GÓMEZ”

Dra. Lizette Velázquez Marmolejo

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS DE LA UNAM

M. en C. Isabel Cristina Ibarra González

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

Dra. Laura Elizabeth Merino Pasaye

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Dra. Marcela Vela Amieva
Dra. Karla Maldonado Silva
Dra. Leticia Belmont Martínez

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA “ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”

Dra. Martha Lucía Granados Cepeda
Dr. Héctor Baptista González
Dr. Octavio Martínez Villegas

PETRÓLEOS MEXICANOS

Dra. Juana Inés Navarrete Martínez
Dra. Patricia Galindo Delgado
Dr. David Eduardo Cervantes Barragán
Dra. Mercedes Erika Rendón Castro

SECRETARÍA DE LA DEFENSA NACIONAL

Dra. Liliana Marcos Cabrera

SECRETARÍA DE MARINA

Tte. Frag. SSN. MC. Oliver de la Torre García
Tte. Frag. SSN. MC. Gene. Med. Mariana Reyes Rosales
Dr. Eduardo Pedro Matías

ACADEMIA MEXICANA DE PEDIATRÍA

Dr. Javier Mancilla Ramírez

ASOCIACIÓN PRO LACTANCIA MATERNA (APROLAM)

Dra. Roxanna García López

ÍNDICE

Introducción	9
Objetivo	10
Clasificación	10
Epidemiología	14
Fisiopatología	15
Diagnóstico	19
Tratamiento	21
Seguimiento	22
Deficiencia de G6PD y Lactancia Materna	23
Bibliografía	26

DETECCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO INTEGRAL DE LA DEFICIENCIA DE GLUCOSA -6- FOSFATO DESHIDROGENASA (dG6PD)

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de Glucosa-6-Fosfato (dG6PD) es la enzimopatía hereditaria más frecuente en el mundo asociada con anemia hemolítica congénita. La mayoría de los casos son asintomáticos y algunos llegan a padecer anemia hemolítica aguda, ictericia neonatal o anemia hemolítica crónica no esferocítica.¹

La dG6PD tiene un patrón de herencia ligado al cromosoma X. Las mujeres tienen dos copias de genes que se expresan al mismo tiempo en los eritrocitos, por lo tanto, pueden ser homocigotas deficientes (dos alelos con variantes que producen deficiencia de la enzima), heterocigotas (un alelo con una variante que produce deficiencia y otro alelo normal), y homocigotas normales (dos alelos con variantes que producen una cantidad de enzima normal); los varones solo pueden ser hemocigotos, siendo deficientes de G6PD si heredan el gen mutado.²

En términos bioquímicos, la herencia de la dG6PD es codominante. En términos de expresión clínica, la dG6PD no es realmente recesivo ligado al cromosoma X, porque las mujeres eventualmente pueden desarrollar ataques hemolíticos, incluso severos. Esto se explica por la coexistencia en hemocigotos de dos poblaciones celulares G6PD (+) y G6PD (-), como resultado de la inactivación del cromosoma X.³ Como consecuencia y por lionización (inactivación de un cromosoma X), las mujeres heterocigotas tienen dos poblaciones de glóbulos rojos, cada uno resultante de la expresión de uno o dos alelos de G6PD, entonces, una población puede tener niveles de G6PH normal o deficiente, mientras que la otra población puede tener otro nivel de deficiencia.⁴

OBJETIVO

GENERAL:

Establecer y unificar los criterios del personal de salud para realizar una detección oportuna, orientar la toma de decisiones acerca del diagnóstico, tratamiento, seguimiento y vigilancia epidemiológica de la dG6PD y contribuir a la disminución de la mortalidad y complicaciones secundarias a esta patología.

ESPECÍFICOS:

1. Establecer con claridad las acciones y procedimientos de diagnóstico, tratamiento multidisciplinario, seguimiento y vigilancia epidemiológica de la dG6PD, a fin de lograr que el tamiz de esta patología se lleve a cabo en todos los niños y niñas mexicanos con el mismo criterio de alta calidad vigente.
2. Definir y establecer los procedimientos de referencia y contrarreferencia de pacientes con dG6PD.
3. Prevenir las complicaciones de los pacientes con dG6PD
4. Disminuir el costo económico y social de las instituciones, familias y la sociedad por concepto de secuelas por tratamientos tardíos o muertes por dG6PD.

CLASIFICACIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica la dG6PD en cinco categorías, según la severidad clínica de la deficiencia enzimática. Los individuos con deficiencia de G6PD suelen permanecer asintomáticos toda su vida, excepto los casos esporádicos con deficiencia clase I (actividad enzimática menor de 10%).¹

La enfermedad generalmente se manifiesta como hemólisis aguda que ocurre cuando los glóbulos rojos sufren estrés oxidativo provocado por agentes como medicamentos, infecciones o ingestión de habas (*Vicia faba*).⁵ También se han reportado episodios de hemólisis en sujetos con dG6PD en concomitancia con una variedad de situaciones clínicas, incluyendo cetoacidosis diabética, hipoglucemia, infarto de miocardio con tamponade; así como asociados a la presencia de infecciones y/o la exposición a medicamentos oxidantes. Se ha identificado que, el embarazo, por sí mismo no precipita la hemólisis.⁶

Las manifestaciones clínicas incluyen un grupo de condiciones hematológicas, como la anemia hemolítica aguda (AHA), ictericia neonatal (IN) y anemia hemolítica crónica no esferocítica (AHCNE).⁷ A nivel mundial las más frecuentes son la IN y la AHA, que generalmente se desencadenan por un agente exógeno. Algunas variantes de dG6PD causan hemólisis crónica, que da lugar a AHCNE.⁸

En América Latina, las principales manifestaciones clínicas reportadas en un estudio de revisión sistemática fueron las relacionadas con AHA, principalmente hemólisis inducida por fármacos, siendo la mayoría de los casos crisis hemolíticas en pacientes con malaria por *Plasmodium vivax* durante el tratamiento con primaquina. El favismo, la hemólisis inducida por infección, la IN y la AHCNE parecen ser menos frecuentes en esta región.^{1,9}

La OMS clasifica a las variantes de dG6PD en cinco clases (Tabla 1), de acuerdo con sus características bioquímicas, como se detalla a continuación: ^{3, 10, 11}

- a. Actividad residual de la enzima
 - < 1 %, 1 a 10 %, 10 a 60 %, 60 a 100 % y > 100%
- b. Patrón de movilidad electroforética
 - G6PDB+ (variante normal o silvestre)
 - G6PDA (variante africana común)
 - G6PDA-(variante africana rara) y
 - G6PDMed (variante Mediterránea)
- c. Físico-químicas
 - Termoestabilidad
 - Cromatografía
 - Cinética (Km para G6PD o NADPH, dependencia de pH, utilización de sustratos análogos)

En México, la variante bioquímica más prevalente es la G6PDA-.¹²

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LA OMS DE LAS VARIANTES DE LA DG6PD.

CLASE	ACTIVIDAD ENZIMÁTICA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
I	< 1%	Los pacientes pueden tener hemólisis espontánea, sin estresor oxidativo. Puede asociarse con anemia hemolítica crónica no esferocítica grave.
II	< 10%	Puede o no cursar con episodios severos de anemia hemolítica aguda, favismo, inducida por drogas.
III	10-60%	Puede o no cursar con episodios moderados o leves de anemia hemolítica, usualmente asintomáticos.
IV	60-100%	Usualmente asintomáticos.
V	>100%	Únicamente un caso reportado en el mundo.

Algunas variantes bioquímicas de dG6PD son secundarias al tener una o dos mutaciones. La OMS implementó una clasificación que considera el porcentaje de actividad enzimática residual y las características clínicas, como se describen en el cuadro 1.^{11, 13}

Con el desarrollo de las técnicas de biología molecular se han descrito más de 200 mutaciones que producen dG6PD. Las formas africanas, son las variantes moleculares de la dG6PD más comunes en México (Tabla 2), aunque con la migración se han reportado otras más.^{14, 15, 16}

Tabla 2. Variantes moleculares de la G6PD reportadas en México.

Medina 1997 ¹⁷	Vaca 2002 ¹⁸	García-Magallanes 2014 ¹⁴	Zamorano-Jiménez 2015 ¹⁹
G6PD A-202A/376G	G6PD A-202A/376G	G6PD A-202A/376G	G6PD A-202A/376G
G6PD A376G/968C	G6PD A376G/968C	G6PD A376G/968C	G6PD A376G/968C
México City 680A	Santamaría376G/542T	Santamaría376G/542T	G6PD A-202A
Seattle844C	Tsukui del561 -563	Tsukui del561 -563	
Guadalajara 1159t	México City 680A	México City 680A	
	Seattle844C	Seattle844C	
	Guadalajara 1159T	Guadalajara 1159T	
	Nashville 1178A	Nashville 1178A	
	Union1360T	Union1360T	
		México DF193G	
		G6PD San Luis Potosí 376I	
		Zacatecas770T	
		Veracruz 1094 ^a	
		Yucatán 1285G	
		Durham713G	
		Valladolid406T	
		Viangchan871A	
		Vanua Lava 383C	

La asociación entre fenotipo y genotipo varía de acuerdo con el sexo de la persona, ya que la expresión de la deficiencia de G6PD varía marcadamente entre las mujeres. Basado en el estado de la cromatina de los dos cromosomas X, ocurre la inactivación aleatoria de uno u otro cromosoma X de las mujeres. Sin embargo, incluso entre los hombres existe una marcada variabilidad (Tabla 3).²⁰

Tabla 3. Expresión de G6PD y su asociación entre fenotipo y genotipo.

GÉNERO	GENOTIPO	FENOTIPO ESPERADO	ACTIVIDAD ENZIMÁTICA
Masculino	$X^{nl}Y$	Hemicigoto normal	Normal
	$X^{def}Y$	Hemicigoto deficiente	Deficiente
Femenino	$X^{nl}X_{nl}$	Homocigoto normal	Normal
	$X^{nl}Y_{def}$	Heterocigoto	Normal o deficiente
	$X^{def}Y_{def}$	Homocigoto deficiente	Deficiente

EPIDEMIOLOGÍA

La deficiencia de G6PD afecta a casi 400 millones de personas en todo el mundo y es especialmente frecuente en áreas endémicas de malaria.⁴

Las variantes más comunes son la clase II y clase III ya que se consideran variantes polimórficas. Las tasas más altas de la dG6PD se han encontrado en África, Sudeste de Asia, Mediterráneo y Medio Oriente. Las variantes más comunes incluyen a la variante del Mediterráneo, una variante clase II de la OMS, asociada con la actividad de la enzima <10% de lo normal que se encuentra predominantemente en el Sur de Europa, Mediterráneo, Medio Oriente e India; la variante africana es una clase III de la OMS asociada con 10-60% de la actividad normal.²¹

En México, se han realizado estudios que reportaron una prevalencia de 0.39-6.22% de acuerdo a la zona geográfica (población con ancestría africana), mientras en grupos indígenas ocurre entre el 0.28-6.22%.¹⁵

La Secretaría de Salud, desde el año 2017 realiza el tamiz neonatal para esta enfermedad, y a partir del análisis de los resultados, se ha estimado la prevalencia de la dG6P en México en una muestra de 343,272 recién nacidos, considerando distintos valores de actividad enzimática residual (60%, 30%, 10%) y obteniendo los siguientes resultados (Tabla 4).¹

Tabla 4. Tasa Prevalencia de la dG6PD en la Secretaría de Salud en México.

ACTIVIDAD ENZIMÁTICA RESIDUAL	10 %	30 %	60 %
Prevalencia 1: X RN estudiados	1:591	1:192	1:23
% de RN afectados	0.17%	0.52	4.26%

FISIOPATOLOGÍA

En la primera reacción de la fase oxidativa de la vía de las pentosas-fosfato, la G6PD cataliza la conversión de glucosa-6-fosfato a 6-fosfogluconolactona con la producción concomitante de una molécula de NADPH. Cuando el 6-fosfogluconato se convierte en ribosa-5-fosfato por la 6-fosfogluconato deshidrogenasa se produce una segunda molécula de NADPH.¹

En los eritrocitos, la enzima G6PD tiene un promedio de vida de 62 días. Dado que los glóbulos rojos no contienen mitocondrias, la vía de las pentosas es su única fuente de NADPH, por lo cual, la principal función de la G6PD es la prevención de daño oxidativo a proteínas y otras moléculas en todas las células, por lo que estabiliza la estructura normal del glóbulo rojo contribuyendo a la elasticidad e integridad de su membrana. Además, mantiene en estado ferroso al hierro de la hemoglobina, el cual es esencial para el transporte de oxígeno. Si la hemoglobina se desnaturaliza en forma irreversible, precipita y forma los cuerpos de Heinz, que destruyen las membranas de los eritrocitos produciendo hemólisis y anemia aguda.²²

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las personas con dG6PD son asintomáticas y solo manifiestan la enfermedad bajo condiciones particulares. Los tres factores desencadenantes principales de la anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de G6PD son infecciones, ciertos alimentos y ciertos medicamentos; independientemente de la edad del sujeto afectado. Durante la lactancia y en edades posteriores, la ingestión de alimentos que desencadena la hemólisis puede ser un signo revelador de un diagnóstico positivo. Históricamente, la deficiencia de G6PD se ha denominado "favismo", llamado así por el efecto hemolítico dentro de cuatro a cinco días luego de la ingesta de habas, ya esta leguminosa contiene altas cantidades de divicina, convicto e isouramil, químicos que se sospecha que son altamente oxidativos.²³ Si la deficiencia es moderada, la anemia hemolítica es autolimitada.

En el periodo neonatal, las infecciones son la causa más común de anemia hemolítica en el paciente con deficiencia de G6PD. Durante las infecciones, el sistema inmunitario incita una respuesta inflamatoria que también genera especies oxidativas. Los eritrocitos de pacientes con deficiencia de G6PD no pueden superar el estrés oxidativo, lo que conduce a la lisis celular.

La coincidencia de sepsis neonatal y dG6PD, favorece la expresión atípica de la ictericia neonatal, con mayor intensidad en la hiperbilirrubinemia, así como mayor duración y frecuentes complicaciones como la colestasis.²⁴

Algunas de las sustancias asociadas con la hemólisis neonatal incluyen; naftaleno que se utiliza para almacenar ropa, medicinas herbolarias, aplicaciones de henna o mentol utilizado para limpieza umbilical.²⁵

Tabla 5. Factores desencadenantes de hemólisis en los pacientes con dG6PD.

GRUPO	TIPO
Alimentos	Habas (<i>Vicia faba</i>), en todas sus formas.
Medicamentos	<p>Antimaláricos con riesgo definitivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Primaquina ● Combinaciones que contienen Dapsona ● Pamaquina <p>Antimaláricos con <i>riesgo posible</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Cloroquina ● Quinidina ● Quinina <p>Otros medicamentos con riesgo definitivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Azul de metileno (cloruro de metiltionina) ● Ciprofloxacina ● Moxifloxacina ● Ácido nalidíxico ● Niridazol ● Nitrofurantoína ● Norfloxacina ● Ofloxacina ● Sulfametoxazol/cotrimoxazol ● Rasburicasa <p>Otros medicamentos con <i>riesgo posible</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Ácido acetilsalicílico (aspirina) ● Sulfadiazina ● Sulfasalazina ● Sulfonilureas ● Cloranfenicol ● Ácido dimercaptosuccínico ● Glibenclamida ● Mepacrina ● Análogos de la vitamina K
Productos químicos	Naftaleno (bolitas antipolillas de naftalina y alcanfor)
Infecciones	<p>Virales</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Hepatitis A y B ● Citomegalovirus <p>Bacterianas</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Neumonías ● Fiebre tifoidea ● Rickettsiosis (Tifus).

Los medicamentos enlistados en la Tabla 5 se han asociado con la hemólisis en pacientes con deficiencia de G6PD, por lo que deben evitarse. Sin embargo, muchos de estos medicamentos son razonablemente seguros para pacientes con deficiencia de G6PD en las variantes africanas. Por ello, se pueden emplear con precaución a dosis terapéuticas con vigilancia estrecha, pero las dosis más altas pueden no ser seguras. Además, la mayoría de los medicamentos enlistados tienen alternativas u opciones terapéuticas que pueden indicarse con seguridad en los neonatos con dG6PD.

Cabe señalar que, estos medicamentos no deben usarse en pacientes con la forma más grave de deficiencia de G6PD, la anemia hemolítica crónica no esferocítica. Siempre es importante evaluar, caso por caso, los posibles beneficios y riesgos del uso de un medicamento, de acuerdo con el caso específico. También es importante considerar que, algunas asociaciones de casos e interacciones entre medicamentos y enfermedades, no necesariamente tienen relación de causalidad.

En muchas ocasiones, es difícil correlacionar la contribución del fármaco y el estado de la enfermedad con el resultado adverso. Se han agregado y eliminado numerosos antibióticos de las listas de medicamentos que deben evitarse en pacientes con deficiencia de G6PD, en gran parte debido a que la hemólisis asociada temporalmente con el uso de antibióticos probablemente fue causada por la infección.

Por otra parte, la dG6PD es uno de los principales **factores de riesgo** de ictericia neonatal severa. Suele aparecer en las primeras 24 horas de vida y los recién nacidos con dG6PD pueden tener, además de la ictericia neonatal, problemas para la alimentación, letargo, dificultad para respirar o convulsiones. Cuando la dG6PD se asocia con prematurez, infección o coexistencia de galactosemia, la ictericia puede ser muy grave.

La dG6PD es la principal causa identificada de hiperbilirrubinemia crítica (definida como una bilirrubina sérica total superior a 30 mg/dL), sobre todo en regiones con elevada prevalencia. Si no se trata adecuadamente, la ictericia neonatal asociada con la deficiencia de G6PD puede producir kernícterus o encefalopatía bilirrubínica, con daño neurológico permanente.¹

DIAGNÓSTICO

El objetivo principal del tamiz neonatal para la detección de la dG6PD, es la detección temprana de posibles causas de episodios hemolíticos graves, hiperbilirrubinemia neonatal y encefalopatía, así como la prevención de la exposición a medicamentos que desencadenen crisis hemolíticas.

La hiperbilirrubinemia neonatal es frecuente en los recién nacidos y se asocia a múltiples factores, siendo la deficiencia de G6PD uno de los factores de riesgo para su aparición. El personal de salud que atienden a personas recién nacidas deben tomar en cuenta el efecto probable de la dG6PD en presencia de hiperbilirrubinemia neonatal grave, ictericia prolongada o con antecedentes familiares de ictericia al nacimiento.

En la prueba de tamiz para la detección oportuna de la dG6PD, se realiza la cuantificación de la enzima G6PD presente en la muestra de sangre seca en papel filtro. Toda vez que lo que se cuantifica es la actividad de la enzima, el resultado de tamiz se considerará sospechoso cuando el valor obtenido se encuentre por debajo del límite de corte.²⁶

Existe un gran número de métodos bioquímicos cualitativos y cuantitativos además de análisis moleculares disponibles para el diagnóstico de la dG6PD. Las pruebas semi-cuantitativas incluyen la prueba puntual fluorescente, este estudio requiere de equipo especial, incluida una luz ultravioleta (UV). La prueba es positiva si la sangre no fluoresce bajo la luz UV y puede detectar muestras con menos del 20% de la actividad normal G6PD. La cuantificación de la enzima involucra la medición espectrofotométrica de la reducción de NADP a NADPH en presencia de G6P y hemolizado. El nivel de actividad enzimática se puede medir para determinar la expresión de G6PD.

Se debe tener especial cuidado en el transporte, almacenamiento y envío de la muestra, toda vez que está documentada la degradación de la enzima en condiciones no controladas de temperatura y humedad.²⁷ Se ha demostrado, que los resultados de muestras almacenados 30 días, con humedad por arriba del 50%, sin desecante y a 37 ° C, presentaron decrementos en sus niveles.²⁸

Con el desarrollo de las técnicas de biología molecular se han utilizado diferentes metodologías que han permitido conocer las causas moleculares que llevan a la dG6PD, dentro de ellas están la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés polymerase chain reaction) alelo específica, análisis de polimorfismo conformacional de cadena sencilla (SSCP), identificación de polimorfismos de restricción de longitud variable (RLFP) y microarreglos.²⁹ El análisis molecular puede ser requerido para establecer el diagnóstico en mujeres homocigotas para este desorden.²¹

Se puede presentar un diagnóstico erróneo cuando se mide la actividad enzimática durante un episodio de hemólisis aguda o ante la presencia de un recuento alto de reticulocitos, relacionado a que el nivel de actividad en los eritrocitos jóvenes y reticulocitos es mayor que en las células maduras, ocasionando resultados falso-negativos.²² Así mismo, debe considerarse en pacientes con descendencia de África, Asia o el Mediterráneo y que experimenta anemia hemolítica después de la exposición a estresores oxidativos conocidos, como medicamentos, infección e ingesta de habas o tener antecedentes familiares de ictericia recurrente, esplenomegalia, colelitiasis o anemia.²¹

Las mujeres heterocigotas debido al mosaicismo del cromosoma X pueden tener deficiencia parcial y no ser detectadas por exámenes de tamizaje.³⁰

PRUEBAS MOLECULARES:

Posterior a una prueba semicuantitativa se realiza una prueba molecular confirmatoria, para ésta es necesario conocer los alelos más frecuentes en la población de estudio.²⁰ Para la detección de mutaciones en G6PD es necesario la extracción de DNA (de células de descamación mucosa bucal o sangre periférica) mediante un kit de extracción.³¹

Existen un gran número de polimorfismos asociados a G6PD. En nuestro país los más frecuentes son G202A y A376G ambos de origen africano;¹⁷ para ellos se diseñan sondas adecuadas para su detección en un PCR punto final o tiempo real como estrategia más simple.^{15, 31}

Las pruebas moleculares permiten detectar a los masculinos hemicigotos y los individuos femeninos homocigotos y heterocigotos de manera confiable,

su resultado no se ve alterado por crisis hemolíticas agudas como en las pruebas bioquímicas.²⁰

La única forma de identificar con precisión a las mujeres que son heterocigotas para G6PD es por el estudio del genotipo o tinción citoquímica para la actividad intracelular de G6PD. La tinción citoquímica de la actividad intracelular de G6PD permite la visualización (por microscopía o citometría de flujo) de las dos poblaciones distintas de glóbulos rojos.⁴

TRATAMIENTO

Sí bien no existe un tratamiento específico, la estrategia más eficaz ante el diagnóstico de la dG6PD es prevenir la hemólisis evitando los agentes estresores oxidativos (Tabla 5), así como el conocimiento de la alteración por la persona que lo padece y su familia y de las acciones a realizar en caso de presentar una crisis hemolítica

En términos generales, el manejo de la hiperbilirrubinemia neonatal en el paciente con dG6PD, no deberá ser distinto al resto de los casos de origen hemolítico.³² Cuando la concentración de bilirrubina no conjugada se acerca o excede los 150 mmol/L, se inicia tratamiento con fototerapia para evitar el daño neurológico. En concentraciones >300 mmol/L una exanguinotransfusión puede ser necesaria.^{8,22}

La dG6PD aumenta el riesgo de hiperbilirrubinemia y fototerapia en recién nacidos (RR 3.92; IC 95%, 2.13 a 7.20). La indicación de fototerapia es más común en neonatos con dG6PD (RR 3.01; IC 95%, 2.20 a 4.12) en comparación con neonatos normales de G6PD. Existe correlación significativa entre la dG6PD y la hiperbilirrubinemia neonatal, así como la deficiencia de G6PD y la fototerapia.¹¹

Otra de las condiciones clínicas asociadas que puede requerir tratamiento es la anemia severa. Esta puede deberse a una anemia preexistente o a una caída en la hemoglobina causada por una dosis alta de medicamento, en cuyo caso, la pronta transfusión de sangre puede ser requerida para salvar

la vida del paciente, sobre todo en la etapa infantil. Si la anemia no es severa, se recomienda el uso de ácido fólico a dosis de 1mg/día.²²

La terapia transfusional es una decisión individualizada, basada en el estado clínico y factores agravantes, que puede guiarse de acuerdo con los siguientes criterios generales:³³

- Si los niveles de hemoglobina están por debajo de 70 g/L, se debe transfundir
- Si los niveles de hemoglobina están por debajo de 90 g/L y hay evidencia de importante hemólisis persistente (hemoglobinuria), la transfusión inmediata también está indicada.
- Si los niveles de hemoglobina están entre 70 y 90 g/L pero no hay hemoglobinuria, esto significa probablemente que la anemia hemolítica aguda está remitiendo; la transfusión sanguínea probablemente puede ser pospuesta y mantener al paciente bajo estrecha observación por al menos 48 horas.

En presencia de hemólisis grave con hiperbilirrubinemia subsecuente, está indicada la exanguinotransfusión.³⁴

SEGUIMIENTO

Se deben referir al servicio de genética y hematología para identificar variantes patogénicas, mutaciones polimórficas, variantes y polimorfismos (genotipificación, diagnóstico molecular) a las personas con las siguientes condiciones:

- Recién nacidos varones con tamizaje positivo y actividad enzimática entre 0 y 6.0 UI/gHb con o sin estados hemolíticos graves.
- Recién nacidos varones con hemólisis aguda por reticulocitosis (hematíes inmaduros con gran actividad G6PD), las pruebas fluorométricas de actividad G6PD resultan falsas negativas.

- Mujer sospechosa de ser portadora, por antecedente de hermanos varones afectados, antecedente de recién nacidos con hemólisis en el periodo neonatal inmediato.
- Mujer portadora que de acuerdo con una lionización preferencial (sesgo aleatorio o por tener translocación X: autosoma) tenga inactivo el cromosoma X sano y mantiene activo el X enfermo de tal manera que se comporte como deficiente de G6PD.
- A matrimonios con un hijo varón detectado como deficiente de G6PD para asesoramiento genético.

Es fundamental que las personas a cargo del cuidado de las personas recién nacidas o infantes con dG6PD conozcan los factores desencadenantes de crisis hemolíticas (Tabla 5).

Se puede continuar con el seguimiento pediátrico en el segundo nivel de atención, con indicaciones de restricción alimentaria y medicamentos; mientras que en caso de tener antecedentes de ictericia neonatal, o anemia hemolítica crónica no esferocítica, se deberán referir al tercer nivel de atención.

DEFICIENCIA DE G6PD Y LACTANCIA MATERNA

Las madres lactantes con diagnóstico de dG6PD pueden amamantar a sus bebés evitando los factores desencadenantes de hemólisis en estos pacientes. En presencia de crisis hemolítica en la madre, la bilirrubina no conjugada que circula en el plasma se encuentra unida a la albúmina por lo que el paso hacia la leche materna es mínimo. La cantidad de bilirrubina conjugada que tenga paso hacia el bebé es metabolizada en el intestino teniendo escaso efecto sobre el lactante.

En el caso de bebés con diagnóstico de dG6PD y que son amamantados, es importante restringir a las madres el consumo de habas, el agua tónica que contenga quinina y medicamentos que tienen efecto pro oxidante para evitar crisis de hemólisis en ellos. ^{35, 36, 37}

En la Tabla 6 se describen los principales medicamentos con riesgo de provocar hemólisis en bebés con dG6PD que son amamantados, a mayor biodisponibilidad del medicamento en la circulación sistémica materna, mayor paso a plasma y leche materna y mayor absorción intestinal y concentración en plasma del bebé.

Tabla 6. Medicamentos y sustancias contraindicadas en madres que lactan a un bebé con dG6PD.

MEDICAMENTO	DESCRIPCIÓN GENERAL	FARMACOCINÉTICA	REFERENCIAS
Ácido acetilsalicílico	Antiinflamatorio, analgésico y antiagregante plaquetario	Biodisponibilidad oral del 40-75% que depende de la dosis ingerida, ingresa del 0.3 a 1.1% de la dosis materna	Harley, J. D., 1962. ³⁸
Azul de metileno o Cloruro de metiltionina	Antídoto oral para tratar Metahemoglobinemia	Suspender la lactancia las siguientes 24 horas después de administrada.	WHO/UNICEF, 2002. ³⁹
Cloroquina Halofantrina Pirimetamina Primaquina Quinina Sulfadoxina Tafenoquina	Antipalúdicos orales	Biodisponibilidad oral del 96-100%, no se conoce su porcentaje de transferencia a leche materna. En el caso de Halofantrina se le considera un cardiotoxico	Arguin, P.M., 2014. ⁴⁰
Dapsona	Antibiótico oral	Biodisponibilidad oral del 100%, ingresa hasta de 16 a 22% de la dosis materna.	AAP, 2001. ⁴¹
Dimercaprol	Quelante oral usado para tratar intoxicaciones por arsénico, oro, mercurio y plomo	La lactancia estará contraindicada de por sí por la intoxicación de la madre con cualquiera de las sustancias mencionadas en el recuadro anterior.	WHO/UNICEF, 2002. ³⁹
Fenazopiridina	Analgésico oral de la mucosa del tracto urinario	Biodisponibilidad oral del 100%, no se encuentran datos publicados sobre su excreción en leche materna.	Li, K.J., 2008. ⁴²

Henna	Compuesto utilizado en tintes para la piel y el cabello	Se absorbe en pequeñas cantidades, induce hemólisis porque llega en su totalidad al plasma y la leche maternas.	Yin, J., 2012. ⁴³
Nitrofurantoína	Antibiótico oral	Biodisponibilidad oral del 90%, ingresa 1-6% de la dosis materna.	Zao, J., 2014. ⁴⁴ Gerk, P.M., 2001. ⁴⁵
Sulfonamidas	Grupo de antibióticos bacteriostáticos sintéticos por vía oral. Incluyen a la Sulfadiazina, la Sulfacina, el Sulfametoxazol y el Sulfisoxazol	Biodisponibilidad oral del 85-100%, ingresa del 1.2 – 5% de la dosis materna Se describe nula absorción si su administración es tópica, ocular, vaginal o anal como la Sulfadiazina, el Sulfatiazol, la Sulfonilamida, la Sulfacetamida y la Sulfasalazina.	Chin, K.G., 2001. ⁴⁶

Así mismo, la administración de suplementos vitamínicos K, A, C, D o complejo B, así como el uso de antibióticos o antipiréticos comunes, al ser empleados en dosis farmacológicas en la madre, no presenta riesgo adicional al recién nacido con DG6PD cuando se le alimenta con leche materna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maldonado Silva K, Hinojosa Trejo MA, Ibarra González I, Vela Amieva M, Herrera Pérez LA, Caamal Parra G et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase values and their impact on the number of suspected neonatal screening. *Acta Pediatr Mex.* 2018; Supplement I (39):47S-56S.
2. Benedikt Ley, Germana Bancone, Lorenz von Sidlein, Kamala Thriemer. Methods for the field evaluation of quantitative G6PD diagnostics: a review. *Malar J.* 2017; Sep 11; 16(1):361.
3. Luzzatto, L. and P. Arese, Favism and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency." *N Engl J Med.* 2018; 378(1): 60-71.
4. LaRue N, Kahn M, Murray M, Leader BT, Bansil P, McGray S et al. Comparison of Quantitative and Qualitative Tests for Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Am J Trop Med Hyg.* 2014; 91(4):854-861.
5. Luzzatto L, Nannelli C, Notaro R, Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency, *Hematol Oncol Clin N Am* 30. 2016; 373–393.
6. Luzzato L, Mehta A, Vulliamy T. Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* [Internet]; 2019 [Consultado 29 sep 2019]. Disponible en: <https://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2709§ionid=225552883>
7. Ong KIC, Kosugi H, Thoeun S, Araki H, Thandar MM, Iwagami M, Hongvanthong B, Brey PT, Kano S, Jimba M. Systematic review of the clinical manifestations of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the Greater Mekong Subregion: implications for malaria elimination and beyond. *BMJ Glob Health.* 2017; 19; 2(3):e000415. doi: 10.1136/bmjgh-2017-000415.
8. Capellini MD y Fiorelli G, Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet.* 2008; 371:64-74.
9. Monteiro WM, Val FF, Siqueira AM, Franca GP, Sampaio VS, Melo GC, et al. G6PD deficiency in Latin America: systematic review on prevalence and variants. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2014; 109:553-68.
10. Beutler, E., W. Kuhl, E. Ramirez and R. Lisker, Some Mexican glucose-6-phosphate dehydrogenase variants revisited. *Hum Genet.* 1991; 86(4): 371-374.

11. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. WHO Working Group. Bull World Health Organ. 1989;67(6):601-11.
12. Arámbula, E., L. J. Aguilar and G. Vaca, Glucose-6-phosphate dehydrogenase mutations and haplotypes in Mexican Mestizos. Blood Cells Mol Dis. 2000; 26(4): 387-394.
13. Martin A. The database. G6PD Introduction. United Kingdom. Última modificación: 9 de septiembre 2019. [Internet]. Disponible en: <http://www.bioinf.org.uk/g6pd/>
14. García M., N., Romo-Martínez, E., Luque-Ortega F., Torres-Duarte, M., Arámbula-Meraz E. Panorama de la deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa en México. 2014; 1, 31-40.
15. Zamorano-Jiménez CA, Baptista-González HA, Bouchán-Valencia P, Granados-Cepeda ML, Trueba-Gómez R, Coeto-Barona G, rosenfeld-Mann F, Rosa-Mireles LB y Meléndez-Ramírez R, Molecular identification of glucose-6-phosphate deshydrogenase (G6PD) detected in neonatal screening, Gac Med Mex. 2015; 151:32-7.
16. Gómez-Manzo, S., J. Marcial-Quino, A. Vanoye-Carlo, H. Serrano-Posada, D. Ortega-Cuellar, A. Gonzalez-Valdez, R. A. Castillo-Rodriguez, B. Hernandez-Ochoa, E. Sierra-Palacios, E. Rodriguez-Bustamante and R. Arreguin-Espinosa. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase: Update and Analysis of New Mutations around the World. Int J Mol Sci. 2016; 17(12).
17. Medina MD, Vaca G, López-Guido B, Westwood B and Beutler E. Molecular genetics of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Mexico. Blood Cells Mol Dis. 1997; 23:88-94.
18. Vaca G, Arámbula E, Esparza A. Molecular heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in México: Overall results of a 7-year Project. Blood cells, molecules and diseases 2002; 28(3): 436-444.
19. Zamorano-Jiménez C, Baptista G, Bouchán V, Granados C, Trueba G, Coeto B, Rosenfeld M, Meléndez R. Identificación molecular de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) detectada en el tamiz neonatal. Gac Med Mex. 2015; 151: 34-41.
20. Kaplan, M., C. Hammerman. Neonatal screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: biochemical versus genetic technologies. Semin Perinatol. 2011; 35(3): 155-161.

21. Belfield KD, Tichy EM Review and drug therapy implications of glucosa-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *AM J Health Syst Pharm.* 2018; Vol 75:e69-e76.
22. Suldrup AF, Césari N., Streitenberger ER., Naretto A. Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en recién nacidos en Argentina. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2014; 48 (2): 169-82.
23. Bubp J, Jen M, Matuszewski K. Caring for Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD)-Deficient Patients: Implications for Pharmacy. *P T.* 2015 Sep; 40(9):572-4. PMID 26417175). Si la deficiencia es moderada la anemia hemolítica es autolimitada.
24. Zekavat OR, Makarem A, Bahrami R, Dastgheib N, Dehghani SJ. Relationship of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal sepsis: a single-center investigation on the major cause of neonatal morbidity and mortality. *Pediatric Health Med Ther.* 2019 Apr 11; 10:33-37. doi: 10.2147/PHMT.S202080. eCollection 2019. PubMed PMID: 31114423)
25. Fanaroff AA, Martin RJ, eds. *Neonatal-Perinatal Medicine: diseases of the fetus and infant.* 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2015; vol 2: 1618-1673.
26. Luzzato L, G6PD deficiency: a polymorphism balanced by heterozygote advantage against malaria. *Lancet of Hematology*, 2015, 2:437.
27. Castro SM, Weber R, Dadalt V, Santos VF, Reclos GJ, Pass KA, Giugliani R. Evaluation of glucose-6-phosphate dehydrogenase stability in blood samples under different collection and storage conditions. *Clin Chem.* 2005; 51(6):1080-1.
28. Flores SR, Hall EM, De Jesús VR. Glucose-6-phosphate dehydrogenase enzyme stability in filter paper dried blood spots. *Clinical Biochemistry.* Volume 50, Issue 15, October 2017, Pages 878-881.
29. Bang C, Xiaohe C, Ye F, Sonyang L, Bincheng Y, Peng Z. Simultaneous genotyping of DRB1/3/4/5 loci by oligonucleotide microarray. *J Mol Diagn.* 2005 Nov; 7(5):592-9.
30. Verdugo P, Calvanese M, Rodríguez D, Cárcamo C. Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en niños. Caso clínico. *Rev Chil Pediatr.* 2014; 85 (1): 74-79.

31. Chunyun Fu, Shiyu Luo, Qifei Li, Bobo Xie, Qi Yang, Guoxing Geng, Caijuan Lin, Jiasun Su, Yue Zhang, Jin Wang, Zailong Qin, Jingsi Luo, Shaoke Chen & Xin Fan, Newborn screening of glucose6-phosphate dehydrogenase deficiency in Guangxi, China: determination of optimal cutof value to identify heterozygous female neonates. *Scientific Reports*. 2018; 8:833.
32. Pace EJ, Brown CM, DeGeorge KC. Neonatal hyperbilirubinemia: An evidence-based approach. *J Fam Pract*. 2019 Jan/Feb; 68(1):E4-E11. Review. PubMed PMID: 30724909)
33. Aixalá M, Basack N, Deana A, Depaula S, Donato H, Eandi E, Erramuspe B, Estrada G, Feliú T, Fink N, García E, Lazarowski A, Musso A, Nucifora E, Pennesi S, Varela V. Anemias. *Sociedad Argentina de Hematología* 2012; 1-78. http://sah.org.ar/docs/1-78-SAH_GUIA2012_Anemia.pdf
34. Landman G, Hoffman K, Sun Y, Shimotake T, Clyman R, Shotkin A, McGuire J, Newman T. Consensus Guidelines for Screening & Management of Hyperbilirubinemia in Neonates UCSF NCNC (Northern California Neonatology Consortium) [Internet]. 2017 [Consultado 29 sep 2019]. Disponible en: https://www.ucsfbenioffchildrens.org/pdf/hyperbilirubinemia_consensus_guideline.pdf
35. Kaplan M, Vreman HJ, Hammerman C, Schimmel MS, Abrahamov A, Stevenson DK. Favism by proxy in nursing glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient neonates. *J Perinatol*. 1998; 18(6Pt1):477-79.
36. Bichali S, Brault D, Masserot C, Boscher C, Couec ML, Deslandes G, Pissard S, Leverger G, Vauzelle C, Elefant E, Rozé JC, Cortey A, Chenouard A. Maternal consumption of quinine-containing sodas may induce G6PD crises in breastfed children. *Eur J Pediatr*. 2017; 176(10):1415-18.
37. Anderson PO. Potentially toxic foods while breastfeeding: garlic, caffeine, mushrooms, and more. *Breastfeeding Medicine* [Internet]. 2018[Consultado 29 sep 2019];13(10). Disponible en: https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/bfm.2018.0192?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=bfm
38. Harley JD, Robin H. "Late" neonatal jaundice in infants with glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient erythrocytes. *Australas Ann Med*. 1962; 11:148-55.
39. WHO/UNICEF. Breastfeeding and maternal medication. Recommendations for drugs in the Eleventh WHO model list of essential

drugs. Department of child and adolescent health and development [Internet]. 2002 [consultado 29 sep 2019]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/62435/55732.pdf>

40. Arguin PM, Tan KR. Chapter 3: Chemoprophylaxis during pregnancy and breastfeeding. Infectious diseases related to travel. Malaria. In Centers for Disease Control and Prevention. CDC Health Information for International Travel [Internet]; 2014 [consultado 28 sep 2019]. Disponible en: www.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/for-the-record-a-history-of-malaria-chemoprophylaxis
41. AAP- American Academy of Pediatric Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. 2001; 108(3):776-89.
42. Li KJ, Che QH, Zhang Z, Zhou P, Li P, Liu J, Zhu J. Determination of phenazopyridine in human plasma by GC-MS and its pharmacokinetics. *J Chromatogr Sci*. 2008; 46:686-89.
43. Yin J, Wang H, Zhang J, Zhou N, Gao F, Wu Y, Xiang J, Shao B. The occurrence of synthetic musks in human breast milk in Sichuan, China. *Chemosphere*. 2012; 87(9):1018-23.
44. Zao J, Koren G, Bozzo P. Using nitrofurantoin while breastfeeding a newborn. *Can Fam Physician*. 2014; 60:539-40.
45. Gerk PM, Kuhn RJ, Desai NS, McNamara PJ. Active transport of nitrofurantoin into human milk. *Pharmacotherapy*. 2001; 21(6):669-75.
46. Chin KG, MacPherson CE 3rd, Hoffman M, Kuchta A, Mactal-Haaf C. Use of antiinfective agents during lactation; Part 2: aminoglycosides, macrolides, quinolones, sulfonamides, trimethoprim, tetracyclines, chloramphenicol, clindamycin and metronidazole. *J Hum Lact*. 2001; 17(1):54-65.

**DETECCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO INTEGRAL DE LA
DEFICIENCIA DE GLUCOSA-6-FOSFATO DESHIDROGENASA (DG6PD)**
Lineamiento técnico

Edición disponible sólo en formato electrónico (pdf)



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

CNEGSR
CENTRO NACIONAL DE EQUIDAD DE
GÉNERO Y SALUD REPRODUCTIVA