

## Artículo de revisión

## Deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa

(1) Alatorre-Salas M.A. (1), González-Bizarro J.I. (1), López-Venegas I.F. (2), Rojo-Contreras W.

(1) Médicos Pasantes en Servicio Social de la Lic. en Médico Cirujano y Partero, Centro Universitario de Tonalá, Universidad de Guadalajara, Tonalá, México, (2) Doctora en Ciencias Médicas, Profesora de Clínica Médica del Centro Universitario de Tonalá, Universidad de Guadalajara, Tonalá, México.

## Resumen

La deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), es el defecto enzimático más común en los seres humanos, alrededor de 400 millones de personas padecen esta enfermedad, siendo esta deficiencia uno de los trastornos con mayor heterogeneidad genética con más de 400 mutaciones. Su forma de herencia se encuentra ligada al cromosoma X. El gen G6PD posee poco más de 20 kilo bases (kb) de longitud y se encuentra formado por 13 exones y 12 intrones. La G6PD es requerida para catalizar la primera reacción de la vía pentosa fosfato. La actividad de esta enzima genera la desintoxicación de peróxido de hidrógeno y la producción de NADPH. La baja producción de enzima funcional compromete la viabilidad del eritrocito y lo vuelve propenso a hemólisis. La gran mayoría de pacientes son asintomáticos, aunque diferentes situaciones, dietéticas, terapéuticas, infecciosas, pueden disparar episodios hemolíticos de gravedad variable.

**Palabras clave:** Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, G6PD, anemia.

## Abstract

The deficiency of the enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) is the most common enzyme deficiency in humans; about 400 million people suffer from this disease, this deficiency being one of the most genetically heterogeneous disorder over 400 mutations. Its mode of inheritance is X-linked. The G6PD gene has just over 20 kilo bases (kb) in length and is composed of 13 exons and 12 introns. G6PD is required to catalyze the first reaction of the pentose phosphate pathway. The activity of this enzyme generates hydrogen peroxide detoxification and NADPH production. The low production of functional enzyme compromises the viability of the erythrocyte and becomes prone to hemolysis. The vast majority of patients

are asymptomatic, but different situations, diet, therapy, infectious diseases, can trigger hemolytic episodes of varying severity.

**Key Words:** Glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD, anemia.

## Introducción

La deficiencia de la enzima G6PD se identificó en 1956, su determinación cromosómica se conoció en 1958<sup>1</sup> y las variantes electroforéticas se demostraron en 1962, reflejando la importancia genética, clínica y bioquímica del polimorfismo del gen G6PD.<sup>2</sup> La deficiencia de G6PD es, casi siempre, un padecimiento asintomático, que manejado correctamente, poco limita la calidad y expectativa de vida del paciente, aunque la ausencia completa de G6PD es incompatible con la vida.

Muchos países han incluido a la deficiencia de G6PD en programas de tamizaje genético neonatal, dado que la formación de bilirrubina no conjugada puede producir ictericia nuclear, una de las principales causas de retardo mental y muerte en los neonatos.

## Epidemiología

La deficiencia de la enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) es la eritroenzimopatía congénita más frecuente en el mundo, alrededor de 400 millones de personas padecen esta enfermedad, lo que es igual al 10% de la población mundial.<sup>3</sup>

La prevalencia en México es de 0.95%, aunque en algunos países en los que prospera el Plasmodium (paludismo), como en la República Democrática del Congo, tiene prevalencia del 25%, siendo superados por los judíos kurdos con el 70%.<sup>4</sup>

Con mayor frecuencia en las regiones tropicales y subtropicales.<sup>5</sup> Se estima que 10% de la población mundial porta un gen deficiente de G6PD.<sup>6</sup> Las poblaciones con mayores proporciones de afectados van desde 5% hasta 30%, y se encuentran en África, Asia, Medio Oriente, Mediterráneo y Papuasias (Nueva Guinea).<sup>7,8</sup> El 90% de los afectados son de sexo masculino.<sup>9</sup> Los principales afectados en Estados Unidos son los varones negros, población que alcanza una prevalencia de 10%.

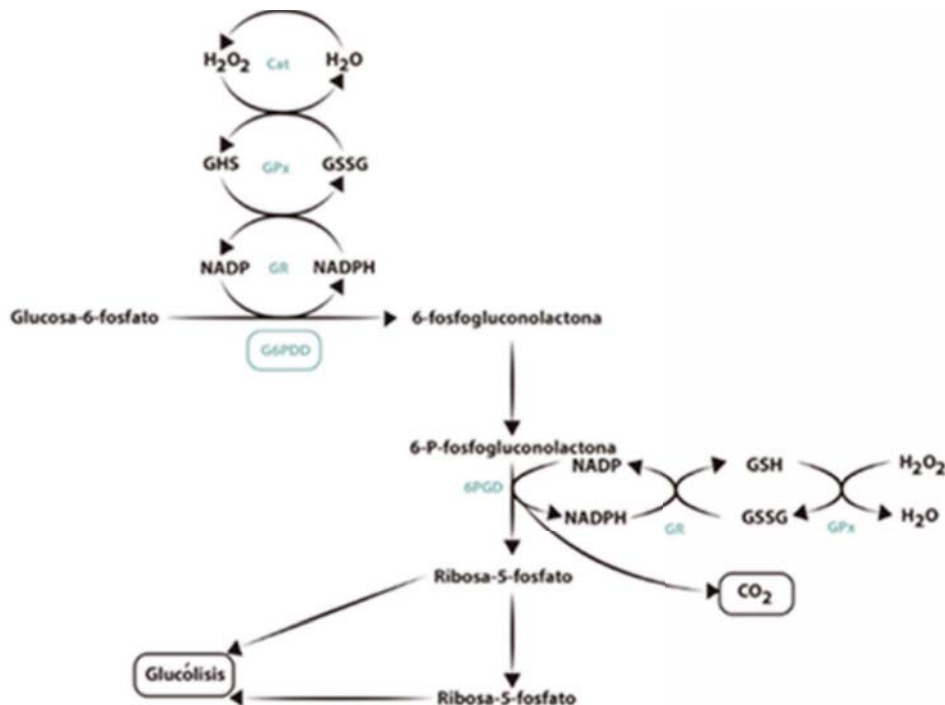
### Características Bioquímicas

Estructura de la enzima: La enzima G6PD se encuentra en todos los organismos vivos y en los mamíferos es citoplasmática.

El monómero de la G6PD consta de 515 aminoácidos con un peso molecular de 59,256 daltons. La enzima activa consiste de subunidades idénticas que forman dímeros y tetrámeros, la proporción de las dos formas depende del pH,<sup>10</sup> contiene un sitio de unión a nicotinamida-adenina-dinucleotidofosfato (NADP),<sup>11</sup> y así la agregación de los monómeros inactivos a la forma de dímeros catabólicamente activos requiere de la presencia de NADP;<sup>12</sup> éste se une a la enzima, como componente estructural y como sustrato para la reacción.

Función de la enzima: La G6PD cataliza el paso de entrada de glucosa 6-fosfato (G6P) en la vía de las pentosas fosfato, específicamente en la de la hexosa monofosfato, reacción que produce oxidación de la glucosa 6 fosfato a 6 fosfogluconolactona, reduciendo NADP a NADPH (figura 1).

**Figura 1.**  
**Vía Pentosa Fosfato**



**Fuente:** (Cappellini MD, Fiorelli G. (2008). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *The Lancet Journal*; 64-74).

En el glóbulo rojo, este paso anaeróbico en el metabolismo de la glucosa es la única fuente de NADP reducido (NADPH), el cual es requerido para la acción normal de la metahemoglobina reductasa y el mantenimiento de un nivel adecuado de glutatión reducido.<sup>13</sup> La glutatión

peroxidasa remueve el peróxido del eritrocito;<sup>14</sup> el glutatión reducido sirve como sustrato para esta enzima y debido a que NADPH es esencial para la reducción del glutatión oxidado, es un factor esencial en las cadenas de reacción que defienden al glóbulo rojo del peróxido.<sup>15</sup>

Los glóbulos rojos son una fuente rica de catalasa, pero esta enzima es relativamente ineficiente en la remoción de bajos niveles de peróxido. Además, tiene la habilidad para unirse fuertemente a NADPH<sup>16</sup> y la forma inactiva es reactivada por NADPH. Por tanto, la actividad de la vía de las hexosas sirve para remover el peróxido no sólo a través de la acción de la glutatión peroxidasa si no también activando las catalasas.<sup>17</sup> Por tanto, ambas enzimas sirven como un mecanismo de base la una para la otra.

**Deficiencia de la enzima:** La deficiencia de la enzima provoca un daño oxidativo irreversible en el eritrocito causando su muerte. La vida media de esta enzima es de 60 días y refleja paso a paso la edad del glóbulo rojo, ya que éste es incapaz de formar nuevas moléculas proteicas y es por esto que el reticulocito tiene cinco veces más actividad enzimática que los glóbulos senescentes.<sup>18</sup>

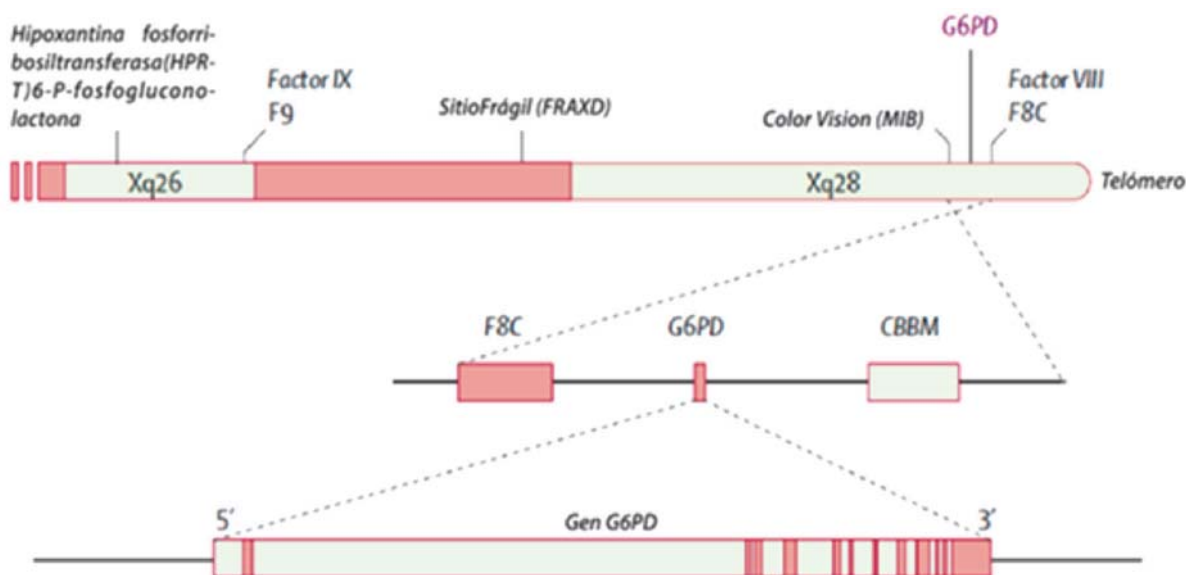
La deficiencia de la G6PD es la anomalía enzimática más común asociada con anemia hemolítica,

manifestándose más en los glóbulos rojos por tener una larga vida sin núcleo y porque contienen proteasas que degradan la enzima mutante más que las proteasas de otros tejidos.

### Características del gen G6PD

El gen G6PD (figura 2) está localizado en la región telomérica del brazo largo del cromosoma X (Xq28),<sup>19</sup> cerca del sitio donde se encuentran los genes para la visión a color, Hemofilia A y el Síndrome de X frágil.<sup>20</sup> El gen G6PD fue clonado en 1986,<sup>20</sup> está compuesto por 13 exones y 12 intrones, abarcando casi 20 kb en total; dicho gen codifica para 515 aminoácidos.<sup>19</sup> Los exones tienen tamaños que varían entre 38 y 236 pares de bases; el primer exón tiene una secuencia no codificante y los intrones son pequeños, excepto el intrón 2 (11 kb). En el extremo 5' del gen existe una isla rica en CpG, la demetilación diferencial de algunos CpG se asocia con la expresión del gen en el cromosoma X activo.<sup>21</sup>

**Figura 2.**  
Localización del Gen de la G6PD en el cromosoma X



**Fuente:** (Cappellini MD, Fiorelli G. (2008). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *The Lancet Journal*; 371: 64-74).

Este gen ligado al cromosoma X es uno de los más altamente polimórficos del genoma humano. Dicho esto, no todas las mutaciones son polimórficas y de importancia para la salud.<sup>22</sup> En 1967 la Organización Mundial de la Salud realizó algunas recomendaciones

iniciales para la caracterización bioquímica de la deficiencia de G6PD, de acuerdo a las propiedades fisicoquímicas (termosensibilidad y comportamiento cromatográfico) y variantes cinéticas,<sup>19</sup> lo cual ha permitido identificar al menos 450 variantes de la

deficiencia enzimática,<sup>21</sup> de las cuales 100 de ellas son polimórficas en varias poblaciones humanas. Las variantes polimórficas mejor conocidas son la G6PD Mediterránea, la variante Africana (G6PD A-) y las variantes orientales. Por otro lado también se pueden

encontrar variantes esporádicas, caracterizadas por anemia hemolítica crónica no esferocítica.<sup>21</sup>

Estas variantes pueden ser clasificadas en cinco grupos en función de las características enzimáticas así como de las manifestaciones clínicas.<sup>19</sup>

Clases de deficiencia de G6PD	
<b>Clase I</b>	Deficiencia severa, asociado a anemia hemolítica crónica no esferocítica
<b>Clase II</b>	Deficiencia severa (actividad residual 1-10%), asociado con anemia aguda
<b>Clase III</b>	Deficiencia moderada (Actividad residual 10-60%)
<b>Clase IV</b>	Actividad Normal (60-150%)
<b>Clase V</b>	Actividad incrementada (>150%)

García N, Romo E, Luque F, Torres M, Arámbula E. (2014). Panorama de la deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa en México; Revista Iberoamericana de Ciencias; 1(2): 31-40.

La deficiencia de G6PD se produce por varios mecanismos genéticos como: deleciones, mutaciones puntuales y sustituciones que afectan la transcripción, procesamiento o estructura primaria de la enzima, lo que funcionalmente lleva a una disminución de la actividad enzimática.<sup>23</sup> De acuerdo a Fonseca y cols, una de las características más importantes del gen G6PD es la gran cantidad de mutaciones que lo afecta, produciendo enzimas con actividad o cantidad anormal. En la actualidad han sido reportadas cerca de 140 mutaciones.<sup>19</sup> La mayoría de las cuales, son sustituciones de una sola base.<sup>22</sup>

### Tipo de herencia

La deficiencia de G6PD se descubrió por primera vez en sujetos afroamericanos, el hecho de que parecía estar limitado a un grupo étnico hizo pensar que tenía una base genética.<sup>24</sup>

La deficiencia de la G6PD es una enfermedad genética que tiene un patrón de herencia ligado al cromosoma X. Las mujeres pueden por lo tanto, ser homocigotas o heterocigotas, mientras que los hombres son heterocigotos. Las mujeres heterocigotas tienen una población mixta de eritrocitos, debido a la inactivación aleatoria de uno de los cromosomas X, proceso conocido como lionización. Una de la población de eritrocitos es G6PD deficiente; la otra tiene una función G6PD normal.<sup>20</sup>

### Patogenia

El déficit de G6PD genera susceptibilidad aumentada de los eritrocitos ya que se sobrepasa la capacidad antioxidante de los eritrocitos ante estímulos oxidativos,

algunos de esos estímulos son: la interacción hemoglobina y O<sub>2</sub>, peróxido de hidrogeno, las infecciones, una ácidos metabólica, la exposición a algunos fármacos o sustancias químicas y el consumo de habas.

Los agentes oxidativos producen metahemoglobina, por lo que las proteínas intracelulares del eritrocito se oxiden y agreguen para formar los denominados corpúsculos de Heinz, lo cual confiere una mayor rigidez al eritrocito, ocasionándose hemólisis intravascular y extravascular por lesión de la membrana del hematíe.<sup>23</sup>

### Manifestaciones Clínicas

Al parecer la morbilidad relacionada a la deficiencia de G6PD se manifiesta solo cuando existe estrés oxidativo, por lo que se plantea que en ausencia de factores desencadenantes de crisis hemolíticas la enfermedad no se manifiesta,<sup>23</sup> por lo tanto la gran mayoría de los pacientes que cursan con deficiencia de G6PD son asintomáticas y sólo se manifiesta la enfermedad cuando éstos son expuestos a estímulos oxidativos que desencadenan la hemólisis masiva intravascular. Es por esto que muchas personas que padecen este desorden lo ignoran.

Clínicamente la variante A- causa una clínica poco grave debido a que la G6PD del eritrocito pierde su función luego de 50 a 60 días de circulación y sólo 20% a 30% de los eritrocitos deficientes sufren hemólisis, mientras que la mutación mediterránea, o B-, causa una clínica muy grave porque la G6PD del eritrocito pierde su función mucho más rápidamente (5 a 10 días de circulación) y la mayoría de eritrocitos deficientes llegan a sufrir hemólisis.<sup>26</sup>

La expresión clínica entonces resulta de la interacción de las propiedades moleculares de cada variante de G6PD con factores exógenos y posiblemente factores genéticos adicionales específicos para determinadas poblaciones.<sup>26</sup>

### Ictericia neonatal

La causa de ictericia neonatal no está clara. Los infantes con ictericia neonatal no tienen antecedentes de exposición a fármacos, una de las causas es la transferencia a través de la placenta de fármacos y compuestos químicos tomados por la madre. Generalmente, la variante enzimática de G6PD encontrada en estos infantes es del tipo B- (variante deficiente con actividad enzimática muy disminuida), lo que implica una relación directa con la presencia de un estrés oxidativo, provocado por una disminución en la defensa antioxidante del eritrocito. La ictericia se presenta del primero al cuarto día de edad.<sup>26</sup> La gravedad del cuadro es muy variable, puede llevar al kernicterus, que consiste en un daño cerebral y de los nervios auditivos por niveles elevados de bilirrubinemia neonatal no conjugada y puede llevar a discapacidad intelectual, parálisis cerebral, sordera y muerte.<sup>26</sup> Sin embargo estas complicaciones pueden ser prevenibles.<sup>27</sup>

### Favismo

Se denomina favismo, a la hemólisis aguda que se desarrolla en algunos individuos después del consumo de habas en este caso, el agente oxidativo es el metabolito de la L- Dopa (compuesto de las habas) la dopaquinona, el cual es un potente oxidante.

Los síntomas del favismo se desarrollan a las 24 a 48 horas después de la ingestión y es muy peligroso. Los más comunes son las náuseas, vómitos, malestar y vértigo. A estos síntomas les sigue una hemólisis aguda donde, a menudo, el conteo de eritrocitos cae por debajo de  $1,0 \times 10^{12}/L$ .<sup>28</sup> También se puede presentar ictericia y afección renal.<sup>28</sup> En la mayoría de los glóbulos rojos son vistos cuerpos de Heinz. Están presentes la hemoglobinemia y la hemoglobinuria. Los síntomas generalmente cesan luego de 2 a 6 días. En la actualidad está establecido que el favismo en el área mediterránea es debido a la ineficiente variante B- de la enzima G6PD.<sup>28</sup>

### Anemia hemolítica inducida por infecciones

Es la causa más común de anemia hemolítica aguda,<sup>26</sup> en ésta el anión superóxido y el  $H_2O_2$  se generan en los macrófagos en respuesta a la infección, produciéndose por lo tanto agentes que dañan indirectamente a los glóbulos rojos. Por otra parte, el daño en la morfología de los eritrocitos provoca que estos sean blanco de los macrófagos, por lo que pueden fagocitar a los hematíes.<sup>28</sup>

Ambos mecanismos participan en la hemólisis del eritrocito. Además los medicamentos administrados durante la infección pueden generar más grado de oxidación. Las infecciones más relevantes son las hepatitis infecciosas, la neumonía y la fiebre tifoidea.<sup>27</sup>

### Anemia hemolítica inducida por fármacos

El mecanismo exacto de destrucción de los glóbulos rojos por estos fármacos hemolíticos todavía no está esclarecido. La severidad del trastorno está relacionada con la variante genética para G6PD que presenta la persona y con el fármaco.

La administración de fármacos hemolíticos en pacientes con deficiencia de G6PD es seguida, típicamente de 24 a 72 horas, con hemólisis e ictericia. La hemólisis es primordialmente intravascular y normalmente se asocia con hemoglobinuria. Los eritrocitos vistos al microscopio evidencian la aparición de cuerpos de Heinz y la hemoglobina cae abruptamente<sup>28</sup> y, la orina se torna oscura.<sup>28</sup>

### Anemia Hemolítica Crónica no esferocítica

Todos los pacientes con deficiencia de G6PD experimentan hemólisis crónica. Habitualmente la hemólisis ocurre sólo bajo sujeción a estrés. Estos pacientes con deficiencia de G6PD que manifiestan anemia hemolítica crónica no esferocítica suelen poseer factores agravantes adicionales a su(s) mutación(es) en el gen G6PD, como pueden ser otras anomalías genéticas como la anemia diseritropoyética congénita, esferocitosis hereditaria, deficiencia de piruvato cinasa o deficiencia de 6 fosfogluconolactonasa, así como con condiciones asociadas infrecuentes como disfunción granulocítica, que contribuye a la hemólisis al incrementar la susceptibilidad del individuo a adquirir infecciones.<sup>26</sup>

### Anemia hemolítica congénita no esferocítica (AHNEC)

Los síntomas pueden aparecer inmediatamente después del nacimiento, por lo que el recién nacido se encuentra anémico y presenta ictericia. En ocasiones la concentración de hemoglobina es normal y la hemólisis está compensada, pero el estrés oxidativo producido por el déficit en la producción de NADPH por la deficiencia en la actividad de G6PD y, por consiguiente, en el mantenimiento de los niveles de glutatión reducido, puede llevar a una dramática caída en los niveles de hemoglobina.<sup>28</sup>

## Diagnóstico

En hallazgos hematológicos y clínicos con los cuales se sospecha de deficiencia de G6PD se deberá confirmar

mediante dosificación de la actividad enzimática de G6PD en eritrocitos, objetivándose carencia de la enzima. Dicha dosificación no debe realizarse durante crisis hemolíticas (durante periodos de presencia sangre muy rica en reticulocitos), porque los eritrocitos viejos se han hemolizado y sólo quedan eritrocitos nuevos funcionales, o también durante transfusiones de eritrocitos, por la presencia de eritrocitos exógenos funcionales; ya que estas situaciones pueden conducir a falsos negativos. En células rojas normales el rango de actividad de G6PD, medida a 30 °C es de 7 a 10 UI/gr Hemoglobina. En hombres deficientes de G6PD (o mujeres homocigotas) el nivel basal (*steady state*) de G6PD es, por definición, menos del 50% de lo normal aunque en la mayoría de las variantes es menos del 20% y en algunas prácticamente indetectable. En mujeres heterocigotas, el nivel es intermedio o extremadamente variable por lo que el diagnóstico puede ser difícil, en estos casos se recomienda el estudio de la familia completa o análisis de ADN.<sup>23</sup>

#### Diagnostico neonatal

Los recién nacidos pueden someterse a tamización para ciertas alteraciones hematológicas, metabólicas y hormonales. La mayoría de los defectos de nacimiento identificados mediante tamización neonatal no tiene efectos visibles inmediatos en los bebés, pero, a menos que se detecten y traten tempranamente, pueden causar muerte o discapacidad física, intelectual, visual o auditiva.<sup>25</sup>

Las condiciones comunes que pueden considerarse para tamización en los países de medianos y bajos ingresos,

incluyen hipotiroidismo congénito, enfermedad de células falciformes, deficiencia de G6PD, fenilcetonuria y galactosemia.<sup>25</sup>

#### Tratamiento

El manejo de la deficiencia de G6PD contiene tres puntos principales: anular las causas de estrés oxidativo, dar suplemento de ácido fólico y hierro, y no practicar esplenectomía.<sup>26</sup>

**Ictericia neonatal:** En la mayoría de los casos la fototerapia es altamente efectiva, sin embargo, cuando los niveles de bilirrubina son arriba de 300 µmol/L (o aún menor en bebés prematuros o quienes tienen acidosis o infección) se aplica transfusión de intercambio para prevenir daño neurológico.<sup>23</sup>

**Anemia hemolítica aguda y favismo:** Las transfusiones son útiles cuando la hemólisis es grave. La hemodiálisis puede ser necesaria si hay falla renal aguda.<sup>24</sup> Para evitar daños renales en pacientes con hemoglobinuria es imperativo asegurar un buen flujo urinario.

**AHNEC:** En términos generales, la AHNEC debida a deficiencia de G6PD no difiere de la que es debida a otras causas (ejemplo; deficiencia de piruvato cinasa). Si la anemia no es severa se recomienda el uso de ácido fólico. Es importante evitar la exposición a drogas potencialmente hemolíticas y se indica transfusión de intercambio cuando haya infecciones recurrentes. En pocos pacientes la anemia es tan severa que deberán ser considerados dependientes de transfusión.<sup>23</sup>

## Referencias bibliográficas

- Childs B, Zinkham W, Browne EA, Kimbro EL, Torbert JV. (1958). *Un estudio genético de un defecto en el metabolismo del glutatión de los eritrocitos*. Bull Johns Hopkins Hosp; 102: 21-37.
- Boyer SH, Porter IH, Weilbacher RG. (1962). *Heterogeneidad electroforética de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y su relación con la deficiencia de la enzima en el hombre*. Proc Nat Acad Sci; 48: 1868-1876.
- Beutler E. (1990). *La genética de la deficiencia de glucosa-6-fosfato*. Semin Hematol; 27: 137-164.
- Luzzatto L, Baltistuzzi G. (1985). *La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en avances en genética humana*. Plenum Publishing; 3: 217-329.
- Ruwende C. (1998). *Deficiencia de deshidrogenasa Colina A, la glucosa-6-fosfato y la malaria*. J Mol Med; 76: 581-588.
- Anderson ME. (1997). *Compuestos de glutatión y de prestación de glutatión*. Adv Pharmacol; 38: 65-78.
- Organización Mundial de la Salud. (1989). *La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa*. Informe del Grupo de Trabajo. Ginebra, Suiza; 1: 10-23.
- Luzzatto L, Metha A. (1989). *Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa*. In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Nueva York: McGraw-Hill; 6: 189-199.
- Dal Borgo P, R Silva, Cavieres M. (2000). *Dos Nuevas Mutaciones de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, G6PD Santiago y G6PD Calvo Mackenna*. Revista Chilena Pediátrica; 71: 419-422.

10. Wrigley NG, Heathrher JV, Bonsignore A. (1972). *Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa humana, estudios de microscopía electrónica de la estructura y la interconversión de tetrámeros, dímeros y monómeros*. J Mol Biol; 68: 483-499.
11. De flora A, Morelli A, Guilano F. (1974). *Eritrocitos humanos glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. Contenido de la coenzima unido*. Biochem Biophys Res Commun; 59: 406-413.
12. Kirkman HN, Hendrickson EM. (1962). *La glucosa 6-fosfato deshidrogenasa de eritrocitos humanos II. Estados Subactivos de la enzima que forman personas normales*. J Biol Chem; 237: 2371-2376.
13. Hirono A, W Kuhl, Gelbart T, L Forman, Fairbanks VF, Beutler E. (1989). *Identificación del dominio de unión a NADP + de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato humana mediante análisis de secuencia de los mutantes*. Proc Natl Acad Sci; 86: 10015-10017.
14. Gaetani GF, Galiano S, L Canepa, Ferraris AM, Kirkman HN. (1989). *Catalasa y glutatión peroxidasa son igualmente activos en la desintoxicación de peróxido de hidrógeno en los eritrocitos humanos*. Blood; 73: 334-339.
15. Srivastava SK, E. Beutler. (1970). *La escisión enzimática de las preparaciones de glutatión-hemoglobina por la glutatión reductasa*. Biochem J; 119: 353-357.
16. Kirkam HN, Gaetani GF. (1984). *Catalasa: Una enzima tetramérica con cuatro moléculas estrechamente unidas de NADPH*. Proc Natl AcadSci; 81: 4343-4348.
17. Kirkman HN, Galiano S, Gaetani GF. (1987). *La función de la NADPH-bound catalasa*. J Biol Chem; 262: 660-667.
18. Arese P, De la flora A (1990). *Fisiopatología de la hemólisis en la deficiencia de glucosa-6-fosfato*. Seminarios de Hematología; 27: 1-40.
19. Cappellini MD, Fiorelli G. (2008). *Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency*. The Lancet Journal; 371: 64-74.
20. Peters AL, Van Noorden JF. (2009). *Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency and Malaria: Cytochemical Detection of Heterozygous G6PD Deficiency in Women*. Journal of Histochemistry & Cytochemistry; 57(11): 1003-1011.
21. Fonseca D, Mateus H, Silva C, Contreras N, Restrepo C. (2005). *Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa: Aspectos generales de la eritroenzimopatía más frecuente en el mundo*. Redalyc; 2(30): 59-64.
22. Howes RE, Battle KE, Satyagraha AW, Baird JK, Hay SI. (2013). *G6PD Deficiency: Global Distribution, Genetic Variants and Primaquine Therapy*. Advances in Parasitology; 81: 12-15.
23. García N, Romo E, Luque F, Torres M, Arámbula E. (2014). *Panorama de la deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa en México*; Revista Iberoamericana de Ciencias; 1(2): 31-40.
24. Beutler E. (2008). *Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective*. The American Society of Hematology; 1(111): 16-24.
25. Christianson A, Howson CP, Modell B. (2014). *Global report on birth defects (2006)*. In March of Dimes Global Report on Birth Defects. White Plains, New York.
26. Ramírez J, Zarate I. (2009) *Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: situación actual, su relación con malaria y estrategias para calcular su prevalencia*. Revista Redalyc; 50(1): 58-76.
27. Salazar S. (2013). *Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa* Grupo Lister, Tamaulipas.
28. Acosta T, Nuñez D, Suarez M. (2003). *Anemia Hemolítica por deficiencia de G6PD y estrés oxidativo*. Rev Cubana Invest Biomed; 22(3): 186-91.