

Panorama de la deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa en México

Noemí García-Magallanes², Enrique Romo-Martínez², Fred Luque-Ortega¹, Maria Torres-Duarte¹, Eliakym Arámbula-Meraz¹

Facultad de Ciencias Químico Biológicas¹, Ingeniería en Biotecnología²
Universidad Autónoma de Sinaloa¹, Universidad Politécnica de Sinaloa²
Culiacán, Sinaloa¹, Mazatlán, Sinaloa²; México

[ngarcia, eromo]@upsin.edu.mx, [fredluque1, torresduarte, eliakymarambula]@hotmail.com

Abstract— The reaction catalyzed by Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) provides reductive power to the cell in the form of NADPH (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced), a compound involved in many reductive biosynthetic reactions. This reaction is the only source of NADPH in erythrocytes and is necessary to protect the cell from oxidative damage. G6PD deficiency is an X-linked recessive inheritance form and is one of the most common inherited enzyme disorders and is estimated to affect over 400 million people worldwide, the prevalence in Mexico is 0.95 %. At least 200 different mutations have been identified in the G6PD gene. In high-prevalence areas such as the Mediterranean, Middle East, India, China and Southeast Asia, the presence of multiple alleles explain the overall prevalence of this deficiency. In Mexico, the most common variants are G6PD A-202A/376G and A-376G/968C, whose geographical

Keyword— *Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase deficiency, hemolytic anemia, oxidative stress.*

Resumen— La reacción catalizada por la Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa (G6PD) provee poder reductor a la célula en forma de NADPH (Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato Reducida), compuesto que participa en numerosas reacciones biosintéticas reductoras. Esta reacción es la única fuente de NADPH en los eritrocitos y es necesaria para proteger a la célula de daño oxidativo. La deficiencia de G6PD se hereda de forma recesiva ligada al cromosoma X y es uno de los desórdenes enzimáticos hereditarios más comunes, se estima que afecta a más de 400 millones de personas en todo el mundo, la prevalencia en México es de 0.95%. Se han identificado al menos 200 mutaciones diferentes en el gen G6PD. En áreas con alta prevalencia como el Mediterráneo, Medio Oriente, India, China y Sudeste Asiático, la presencia de múltiples alelos explican la prevalencia total de la deficiencia. En México, las variantes más comunes son la G6PD A-202A/376G y la A-376G/968C, cuya distribución geográfica es relativamente homogénea y junto con la Santamaría376G/542T dan cuenta del 82% de la prevalencia total.

Palabras claves— *Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, anemia hemolítica, estrés oxidativo.*

I. INTRODUCCIÓN

La Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa (G6PD) se localiza en el citoplasma de todas las células eucariontes. La deficiencia en G6PD fue descrita en 1956 y su herencia ligada al cromosoma X se determinó en 1958 [1,2]. Poco tiempo después se encontraron una gran cantidad de variantes electroforéticas de la enzima, demostrando la importancia genética, clínica y bioquímica del polimorfismo del gen G6PD [3]. Se ha observado que la deficiencia es más evidente en los glóbulos rojos porque contienen proteasas que degradan la enzima mutante en mayor grado que en otros tejidos [4], característica que facilita la detección de individuos deficientes en G6PD mediante el tamizaje enzimático de sangre periférica.

II. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

La enzima, en su forma activa, es un homodímero o un homotetrámero de una cadena polipeptídica de 515 aminoácidos (59.2 KDa) y está altamente conservada en la escala evolutiva, por lo que mediante análisis de homología se han identificado algunas regiones críticas para su función [5]. Cada monómero consiste de 2 dominios; uno pequeño, que tiene un sitio de unión a la coenzima (residuos 1-198), y otro mayor denominado $\beta+\alpha$ (residuos 199-515) que incluye el sitio de unión al sustrato. Contiene un total de

15 hélices α y 15 hojas β ; en la estructura del dímero las 2 subunidades están localizadas simétricamente a lo largo de un complejo interfásico de hojas β [6, 7, 8]. El sitio activo comprende al nonapéptido 198-206 que contiene un residuo de lisina en la posición 205 que forma parte del sitio de unión al sustrato. El sitio de unión al NADP (Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato), se localiza en el extremo N-terminal (aminoácidos 38-47), la unión de este cofactor es importante para la estabilidad de la enzima [5-10].

La G6PD es una enzima citoplasmática que cataliza la conversión de glucosa-6-fosfato a 6-fosfogluconolactona con reducción de NADP a NADPH (Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato Reducida). Esta es la única que provee de NADPH al eritrocito, la función principal de esta molécula es mantener los niveles adecuados de glutatión reducido (GSH), además es un componente estructural de la enzima catalasa. A su vez, el GSH y la catalasa participan en la detoxificación del peróxido de hidrógeno que es producido por radicales libres de superóxido cuando las células están expuestas a estrés oxidativo [9, 11]. Los glóbulos rojos están altamente expuestos a este estrés por dos razones: primero, los radicales oxígeno son generados continuamente dentro de los glóbulos rojos como resultado del ciclo de la hemoglobina, en el cual hay un cambio de la forma desoxigenada a la oxigenada; segundo, los glóbulos rojos están directamente expuestos a una variedad de agentes exógenos oxidantes [5, 12, 13].

La deficiencia de G6PD provoca daño oxidativo irreversible que lleva a la muerte celular. La vida media de la enzima en los eritrocitos es de 60 días, a mayor edad de las células la actividad enzimática será menor pues los eritrocitos son incapaces de sintetizar nuevas moléculas proteicas. Por el contrario, los reticulocitos tienen una actividad enzimática cinco veces mayor que los glóbulos rojos senescentes [14-16]. De tal manera, durante un ataque hemolítico, las células senescentes serán destruidas selectivamente por el daño oxidativo por lo que, en algunas variantes de G6PD, los pacientes diagnosticados en periodo post-hemolítico pueden ser mal clasificados como G6PD normales debido a la presencia de una gran cantidad de reticulocitos [5].

Existe una disminución en la actividad de G6PD en la mayoría de los tejidos en individuos G6PD deficientes aunque es menos marcada que en los eritrocitos y no influye en la manifestación clínica. Sin embargo, en algunos pacientes con Anemia Hemolítica No Esferocítica Crónica (AHNEC), la deficiencia de G6PD es tan severa en neutrófilos que llega a provocar una enfermedad crónica granulomatosa asociada a una mayor susceptibilidad hacia infecciones bacterianas [5].

III. GENÉTICA

El gen G6PD se localiza en Xq28, consiste de 13 exones y tiene un tamaño aproximado de 18.5 Kb. Además, tiene características de un gen constitutivo (housekeeping) [5]. Su región promotora tiene varios elementos de control cis-actuantes (GGCGGG y CCGCCC) y sitios de unión para el factor de transcripción SP1. Además, tiene un elemento ATTAAA en la posición -30 a -25 que desempeña la función de “caja TATA” [9].

La deficiencia de G6PD se hereda en forma recesiva ligada al X [2]. Los varones son hemicígotos para el gen y serán deficientes de G6PD si heredan el gen mutado. En cambio, las mujeres pueden ser homocígotas (normales o deficientes) o heterocígotas, sin embargo, como resultado del fenómeno de inactivación del cromosoma X las mujeres heterocígotas pueden ser hematológicamente normales o pueden presentar manifestaciones leves o severas de la deficiencia de G6PD dependiendo del porcentaje de células con el fenotipo mutado [17, 18, 19]. Por lo general, las pacientes heterocígotas presentan manifestaciones clínicas menos severas que las homocígotas [5].

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 [16]. La caracterización

bioquímica ha permitido identificar al menos 442 variantes de la deficiencia enzimática y han sido agrupadas en cinco clases (I al V) de acuerdo al porcentaje de actividad enzimática residual y su fenotipo clínico [20]: La clase I, deficiencia enzimática total con anemia hemolítica no esferocítica; clase II, deficiencia severa (menor del 10%); clase III, deficiencia moderada (10 al 60%), clase IV, deficiencia moderada o actividad normal (60% o más); clase V, actividad aumentada.

Algunas variantes de G6PD tienen frecuencias elevadas en algunas regiones del mundo como resultado de la presión selectiva ejercida por la malaria; estas variantes se asocian con hemólisis inducida por estrés oxidativo (clases II y III). Por otro lado, las variantes asociadas con hemólisis crónica son poco frecuentes (clase I) [9, 11, 21, 22].

IV. FENOTIPO CLÍNICO

Los pacientes con deficiencia de G6PD son usualmente asintomáticos y sólo presentan manifestaciones clínicas cuando ingieren fármacos o químicos que desencadenan hemólisis masiva intravascular como sulfamidas, antipiréticos, nitrofuranos, primaquina y cloroquina. Por lo tanto, la expresión clínica depende tanto de la variante de G6PD como de los factores exógenos [16]. Las manifestaciones clínicas en la deficiencia de G6PD incluyen: hiperbilirrubinemia neonatal, anemia hemolítica aguda (AHA) inducida por drogas o alimentos y AHNEC. La consecuencia clínica más severa es la hiperbilirrubinemia neonatal que puede provocar kernicterus (infiltración de bilirrubina al cerebro) y la muerte del individuo [9, 11, 23, 24]. Asimismo, se ha observado una fuerte asociación entre la deficiencia de G6PD y la ictericia neonatal en diferentes poblaciones [5]. El cuadro clínico de la ictericia clásica difiere de la ictericia neonatal relacionada con la deficiencia de G6PD en dos aspectos principales: a) rara vez se presenta al nacer, y la manifestación clínica se observa entre el segundo y tercer día; b) hay más ictericia que anemia, y la anemia rara vez es severa, de hecho se relaciona con ictericia fisiológica. En cambio, la ictericia por deficiencia de G6PD puede ser muy severa en neonatos prematuros, pudiendo causar kernicterus y daño neurológico permanente [5].

Los sujetos deficientes de G6PD están en riesgo de desarrollar AHA en respuesta a tres inductores: habas (frijol de fava), infecciones y fármacos. Típicamente un ataque hemolítico inicia con malestar, debilidad y dolor lumbar y abdominal. Después de un intervalo de algunas horas hasta 2-3 días el paciente desarrolla ictericia y la orina se torna de un color oscuro debido a la hemoglobinuria. El inicio puede ser repentino, especialmente en niños que presentan favismo. La anemia, usualmente normocítica y normocrómica, varía de moderada a extremadamente severa y es debida a hemólisis intravascular, por lo tanto está asociada con hemoglobinemia, hemoglobinuria y/o baja o ausente haptoglobina en plasma. El frotis sanguíneo muestra anisocitosis, policromacia y esferocitos. La principal característica es la presencia de poiquilocitos con células rojas que parecen tener hemoglobina poco uniforme. El problema más serio de la AHA en adultos es el desarrollo de falla renal aguda (muy rara en niños) [5].

La minoría de los sujetos con deficiencia de G6PD desarrolla anemia crónica de severidad variable. Generalmente el paciente es hombre y casi siempre desarrolla ictericia neonatal. La hemólisis es parcialmente intravascular y se puede acompañar de cálculos biliares y esplenomegalia [5].

Algunos pacientes presentan un cuadro clínico similar al inducido por fármacos que se desencadena dentro de las 24 a 48 horas siguientes a la ingesta de habas (Favismo) [12]. Los síntomas más comunes son náusea, vómito, malestar y vértigo, seguido de una hemólisis aguda, los cuales cesan luego de 2 a 6 días. Están presentes la hemoglobinemia y la hemoglobinuria y en la mayoría de los glóbulos rojos aparecen cuerpos de Heinz [25].

V. DEFICIENCIA DE G6PD Y SELECCIÓN NATURAL

Ya que la morbilidad relacionada a la deficiencia de G6PD se manifiesta solo cuando existe estrés oxidativo, se sugirió que en ausencia de factores desencadenantes de crisis hemolíticas la enfermedad no

se manifiesta, pero en diferentes estudios realizados por Beutler en 1994 [11], se demostró que aún en ausencia de estos factores se observaban ciertas anomalías clínicas. A pesar de esto se generó la siguiente pregunta: ¿por qué estos polimorfismos, los cuales son deletéreos en ciertos casos de estrés, se mantienen con frecuencias tan elevadas en algunas poblaciones? una explicación podría darse al observar que la distribución de la prevalencia de la deficiencia de G6PD está altamente correlacionada con las áreas donde la malaria es endémica, y estos hechos han llevado a formular la hipótesis de que la deficiencia de G6PD confiere cierta protección contra la malaria [26].

A. Hipótesis de la malaria

La malaria continúa siendo una de las parasitosis de más alta prevalencia a nivel mundial. Al año entre 350 a 500 millones de episodios febriles son observados (la mayoría de estos son causados por *Plasmodium falciparum*) solamente en niños africanos y más de 1 millón de personas mueren por causa de esta enfermedad [26, 27].

Por lo tanto la malaria es una de las fuerzas selectivas más conocidas que han ejercido más presión en la historia de la humanidad ya que está asociada (especialmente *Plasmodium falciparum*) con la aparición de la agricultura [28]. Se han observado varios polimorfismos asociados con protección contra la malaria como los genes que codifican oligoproteínas de la membrana celular del eritrocito (grupos sanguíneos), genes de la globina (HbS, HbC, HbE, talasemias), estrés oxidativo (deficiencia de G6PD), citoadherencia y sistema inmunológico [29, 30].

Los parásitos causantes de la malaria descomponen la hemoglobina después de la invasión, esto lo hacen para dejar espacio para su crecimiento y nutrición. Los bioproductos de este proceso particularmente la oxidación del hierro son potencialmente tóxicos para el parásito. El GSH es uno de los suministros de potencial reductor en las células y un mecanismo natural de superar el estrés oxidativo. Cualquier deficiencia en la producción de GSH en la célula puede proveer resistencia contra el parásito. Por lo tanto, la deficiencia de G6PD puede conferir cierta protección en contra de la malaria. Los polimorfismos que protegen contra la malaria presentan frecuencias elevadas en poblaciones donde la malaria es endémica además de estar en desequilibrio de ligamiento con marcadores genéticos vecinos [22].

Las evidencias que apoyan esta hipótesis de protección de la deficiencia de G6PD contra la malaria son:

1. La distribución de la deficiencia de G6PD está fuertemente asociada a las áreas endémicas de malaria [31-33].
2. Los estudios realizados *in vitro* en los cuales se compara el crecimiento del parásito en eritrocitos G6PD deficientes contra eritrocitos normales, mostró que el crecimiento del parásito se inhibe en los individuos deficientes [34, 35].
3. Ruwende et al. mostraron que la variante G6PD A- puede reducir el riesgo de infección por malaria de un 46 a 58% tanto en mujeres como varones con genotipo hemicigoto [21].
4. Estudios de RFLP's (Fragmentos de Restricción de Longitud Polimórfica) y microsatélites en el gen G6PD mostraron que la variante G6PD A- y Mediterráneo se encuentran en desequilibrio de ligamiento. Este estudio permitió estimar la edad de estos alelos, la cual se traslapa con la propagación de la malaria [21, 22].

Ruwende et al., sugieren que la ventaja selectiva conferida por la resistencia a infección por malaria es contrabalanceada por una desventaja selectiva asociada con las hemopatologías dadas por la deficiencia enzimática. Así, la variabilidad genética mantenida en el locus de G6PD es un ejemplo de un polimorfismo balanceado [21].

VI. BASES MOLECULARES DE LA DEFICIENCIA DE G6PD

Se han caracterizado a nivel de ADN al menos 200 variantes de G6PD [36] la mayoría presentan mutaciones de sentido equivocado, las cuales están distribuidas a lo largo de toda la secuencia codificadora del gen, otras presentan deleciones, mutaciones de empalme y una mutación sin sentido.

El grupo de mutaciones más evidente se encuentra en el exón 10, particularmente entre la secuencia que codifica para los aminoácidos 380 y 410; la mayoría de las mutaciones de este grupo determinan variantes de G6PD asociadas con hemólisis crónica (Clase I, esporádicas) [11, 36].

VII. BASES MOLECULARES DE LA DEFICIENCIA DE G6PD

A. *Mutaciones severas (Clase I)*

La deficiencia de G6PD es causada principalmente por mutaciones puntuales en el gen las cuales provocan sustituciones de aminoácidos en la enzima. Aunque se han descrito aproximadamente 200 variantes, el ensamble estructural de la enzima es tan complejo que restringe el número de mutaciones compatibles con la vida. Todas las mutaciones que resulten en una actividad enzimática nula son letales [37].

La mayoría de las mutaciones que causan AHNEC están agrupadas cerca de la interfase del dímero o en la molécula del NADP estructural, siendo las más comunes las deleciones. Estas mutaciones en la superficie interrumpen el contacto entre las dos subunidades o interrumpen la estructura en la interfase por la introducción de aminoácidos de diferente carga o tamaño. Otras variantes tienen mutaciones en residuos que unen directamente el NADP estructural. En conjunto 26 mutaciones causantes de AHNEC se encuentran en o cerca de la interfase del dímero y 14 están cercanas de la molécula del NADP estructural [6, 7, 8, 37].

B. *Mutaciones polimórficas (Clase II y III)*

En las variantes polimórficas clase II y III es difícil entender los efectos biológicos de las mutaciones, ya que éstas causan una inestabilidad enzimática leve y están distribuidas a lo largo de toda la secuencia codificadora. Los defectos que causan estas mutaciones en la molécula pueden ser tan sutiles que su actividad enzimática es muy cercana a la de una enzima normal, causando solamente que su vida media disminuya con mayor rapidez, durando solamente días o semanas en el eritrocito [6, 7, 8, 9, 11, 37].

VIII. DISTRIBUCIÓN MUNDIAL DE VARIANTES POLIMÓRFICAS

La deficiencia de G6PD es el defecto enzimático heredable y clínicamente significativo más común. Afecta a más de 400 millones de personas en todo el mundo y se caracteriza por una amplia heterogeneidad bioquímica y genética [11].

En áreas con alta prevalencia como el Mediterráneo, Medio Oriente, India, China y Sudeste Asiático la presencia de múltiples alelos explican la prevalencia total de la deficiencia [9]. En contraste, en África tropical otra zona de alta prevalencia, por lo menos 90% de la deficiencia de G6PD es explicada por la variante G6PD A- (definida por deficiencia enzimática y movilidad electroforética rápida en extractos celulares crudos), y a su vez el alelo G6PD A-202A/376G representa aproximadamente el 90 % de los alelos G6PD A-.

Entre las variantes polimórficas más ampliamente distribuidas están: la G6PD Mediterráneo en países que rodean el mar Mediterráneo, en el Medio Oriente y en la India; la G6PD A- en África, América, las Antillas, Sur de Europa y en cualquier lugar donde haya población inmigrante de origen Africano [9]; la G6PD Viangchan y G6PD Mahidol en el Sudeste Asiático; G6PD Cantón en China; y la G6PD Unión alrededor de todo el mundo.

IX. ANÁLISIS MOLECULAR DE VARIANTES DEL GEN G6PD EN MÉXICO

Estudios epidemiológicos y bioquímicos mostraron que la deficiencia de G6PD en México es heterogénea. La variante más común es la G6PD A-, además, otras variantes identificadas y caracterizadas bioquímicamente incluyen a la G6PD Guadalajara, G6PD Jalisco, G6PD Morelia, G6PD Trinacria, G6PD Cantón, G6PD Distrito Federal, G6PD Castilla, G6PD Tepic y G6PD Ciudad de México. Las variantes G6PD Jalisco y G6PD Morelia parecen ser únicas de acuerdo a sus propiedades bioquímicas. Las variantes G6PD Trinacria y G6PD Cantón, previamente descritas en Italia y China respectivamente, fueron identificadas en individuos con ancestros de esos dos países [38, 39, 40, 41, 42]. Las variantes G6PD Distrito Federal, G6PD Castilla y G6PD Tepic se consideraban únicas por sus propiedades bioquímicas características; sin embargo, el análisis molecular mostró que constituyen ejemplos de la variante polimórfica G6PD A-202A/376G. En 1992 se identificó la variante G6PD “Ciudad de México”680A, esta variante sólo ha sido observada en México [52]. En el mismo año se determinó el genotipo de la variante Clase I G6PD Guadalajara1159T la cual había sido caracterizada bioquímicamente diez años atrás [40, 51]. Posteriormente, el análisis molecular de la variante G6PD México [43] mostró que es un ejemplo de la variante G6PD Seattle844C [36].

En estudios recientes realizados en México se determinó la deficiencia en G6PD en individuos de la población general y pacientes con anemia hemolítica, encontrándose una prevalencia de 0.95% [42, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50,51, 52].

En los individuos G6PD deficientes se llevó a cabo el análisis mutacional del gen G6PD (para mutaciones patógenas y polimorfismos silenciosos) (Cuadro 1). En el 88% de los individuos G6PD deficientes se identificó la mutación responsable, encontrando 19 variantes diferentes. Las variantes más comunes en los individuos de la población general así como en los pacientes con anemia hemolítica fueron la G6PD A-202A/376G y G6PD A-376G/968C, las cuales mostraron una distribución geográfica relativamente homogénea y junto con la G6PD Santamaría376G/542T dan cuenta del 82% de la prevalencia total en México. Además se identificaron 5 variantes nuevas que causan deficiencia de G6PD.

Tabla I. Variantes de G6PD observadas en México.

G6PD A ^{376G}	G6PD Mexico City ^{680A}	*G6PD Zacatecas ^{770T}
G6PD A ^{-202A/376G}	G6PD Seattle ^{844C}	*G6PD Veracruz ^{1094A}
G6PD A ^{-376G/968C}	G6PD Guadalajara ^{1159T}	*G6PD Yucatán ^{1285G}
G6PD Santamaría ^{376G/542T}	G6PD Nashville ^{1178A}	G6PD Durham ^{713G}
G6PD Vanua Lava ^{383C}	G6PD Unión ^{1360T}	G6PD Valladolid ^{406T}
G6PD Tsukui ^{del561-563}	*G6PD San Luis Potosí ^{376T}	G6PD Viangchan ^{871A}
*G6PD Mexico DF ^{193G}		

* Variantes nuevas identificadas en México.

La frecuencia de la variante no deficiente G6PD A376G fue de 1.64% y algunas de las variantes encontradas son comunes en África, el Sur de Europa y el Sudeste de Asia. De 256 haplotipos RFLP posibles solo se observaron 14 y su análisis sugiere que algunas de las variantes de G6PD probablemente fueron importadas a México por flujo poblacional proveniente del sur de Europa, de África y del Sudeste de Asia. En los casos que no fue posible determinar la mutación por el método convencional, se determinó la secuencia completa del gen G6PD que reveló la presencia de siete variantes (cuatro nuevas), lo cual da un total de 19 variantes para la población mexicana [42, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 52]. El conocimiento de la estructura genética de la población mexicana facilitará el análisis mutacional del gen G6PD en nuevos individuos deficientes y apoyará al manejo médico de las familias con deficiencia de G6PD.

X. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

En hallazgos hematológicos y clínicos con los cuales se sospecha de deficiencia de G6PD se deberá confirmar midiendo la actividad enzimática en eritrocitos. Las pruebas de tamizaje disponibles para propósitos de diagnóstico no son las adecuadas para pacientes que se encuentran en periodos post-hemolíticos, hemolíticos agudos o con otras complicaciones; tampoco se identifican heterocigotos. En células rojas normales el rango de actividad de G6PD, medida a 30°C es de 7 a 10 UI/gr Hb. 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 [5].

XI. PREVENCIÓN

La anemia hemolítica aguda ocasionada por deficiencia de G6PD es prevenible evitando la exposición a factores desencadenantes. El favismo es prevenible por medio de la dieta. La prevención de la hemólisis inducida por fármacos es posible en la mayoría de los casos seleccionando drogas alternativas [5].

XII. TRATAMIENTO

Ictericia neonatal: En la mayoría de los casos la fototerapia es altamente efectiva, sin embargo, cuando los niveles de bilirrubina son arriba de 300 $\mu\text{mol/L}$ (o aún menor en bebés prematuros o quienes tienen acidosis o infección) se aplica transfusión de intercambio para prevenir daño neurológico [5].

AHA y favismo: Las transfusiones son útiles cuando la hemólisis es grave. La hemodiálisis puede ser necesaria si hay falla renal aguda [5].

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 [5].

RECONOCIMIENTOS

Los autores son becarios del Sistema Nacional de Investigadores. Parte de estas investigaciones fueron financiadas por el CECYT (Gobierno del Estado de Sinaloa), PROFAPI (Universidad Autónoma de Sinaloa) y La Universidad Politécnica de Sinaloa.

REFERENCIAS

- [1] Carson PE, Flanagan CL, Ickes CE, Alving AS. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science*. 1956; 124: 484-485.
- [2] Childs B, Zinkham W, Browne EA, Kimbro E L, Torbert JV. A genetic study of a defect in glutathione metabolism of the erythrocytes. *Bull. Johns Hopkins Hosp*. 1958; 102: 21-37.
- [3] Boyer SH, Porter IH, Weilbaecher RG. Electrophoretic heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase and its relationship to enzyme deficiency in man. *Proc Nat Acad Sci*. 1962; 48: 1868-1876.
- [4] Beutler E. Selectivity of proteases as a basis for tissue distribution of enzymes in hereditary deficiencies. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1983; 80: 3767-3768.

- [5] Luzzatto Lucio. Glucosa-6-phosphate dehydrogenase deficiency: from genotype to phenotype. *Haematologica/ the hematology J.* 2006; 91 (10): 1303-1306.
- [6] Naylor CE, Rowland P, Basak AK, Gover S, Mason PJ, Bautista JM, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase mutations causing enzyme deficiency in a model of the tertiary structure of the human enzyme. *Blood.* 1996; 87: 2974-2982.
- [7] Mason J. New insights into G6PD Deficiency. *British Journal of Haematology.* 1996; 94: 585-591.
- [8] Scopes A, Bautista M, Naylor E, Adams M, Mason P. Amino acid substitutions at the dimer interface of human glucose-6-phosphate dehydrogenase that increase thermostability and reduce the stabilizing effect of NADP. *Eur J Biochem.* 1998; 251: 382-388.
- [9] Luzzatto L, Mehta A, Vulliamy T. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In Scriver ChR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease.* New York 8va edición: Mc Graw Hill. 2001; 4517-4553
- [10] Luzzatto L, Notaro R. Protecting against bad air. *Science.* 2001; 293: 442-443.
- [11] Beutler E. G6PD deficiency. *Blood.* 1994; 84: 3613-3636.
- [12] Mehta A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2000; 13: 21-38.
- [13] Jacobach G. Biochemical and genetic bases of red cell enzyme deficiency. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2000; 13: 1-20.
- [14] Arese P, De Fiora A. Pathophysiology of hemolysis in glucosa-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Semin Hematol.* 1990; 27: 1-40.
- [15] Van Wijk R, Van Solinge WW. The energy-less red blood cell lost-erythrocyte enzyme abnormalities of glycolysis. *Blood.* 2005; 10: 1604-1622.
- [16] Bonilla JF, Sánchez MC, Chuairé L. Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Respuesta de los hematíes y otras células humanas a la disminución en su actividad. *Colomb Med.* 2007; 38: 68-75.
- [17] Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the Mouse (*mus musculus* 1). *Nature.* 1961; 190: 372.
- [18] Beutler E, Yeh M, Fairbanks UF. The normal human female as a mosaic of x-chromosome activity: Studies using the gene for G-6-PD deficiency as a marker. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1962; 48: 9-16.
- [19] Beutler E. Biochemical abnormalities associated with hemolytic status. In: *Mechanisms of anemia in man.* Weistein IM, Beutler E, eds. McGraw-Hill, New York. 1962; 195.
- [20] WHO Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bull WHO.* 1989; 67: 601-611.
- [21] Ruwende C, Khoo SC, Snow RW, Yates SNR, Kwiatkowski D, Gupta S. Natural selection of hemi-and heterozygotes for G6PD deficiency in Africa by resistance to severe malaria. *Nature.* 1995; 376: 246-249.
- [22] Tishkoff SA, Varkonyi R, Cahinhinan N, Abbes S, Argyropoulos G, Destro-Bisol G, et al. Haplotype diversity and linkage disequilibrium at human G6PD: recent origin of alleles that confer malarial resistance. *Science.* 2001; 293: 455-461.
- [23] Kaplan M, Beutler E, Ureman HJ, Hammerman C, Levi-Lahad E, Renbaum P, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient heterozygotes. *Pediatrics.* 1999; 104: 68-74.
- [24] Cossio G, Araúz JJ, Durán E, Aguilar EM, Ramos R, García N, Vaca G, and Arámbula E. Kernicterus by glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a case report and review of the literatura. *J Med Case Reports.* 2008; 2: 146.

- [25] Acosta T, Núñez D, Suárez M. Anemia hemolítica por deficiencia de G6PD y estrés oxidativo. *Rev Cubana Invest Biomed.* 2003; 22: 186-191.
- [26] Tripathy V, Reddy BM. Present status of understanding on the G6PD deficiency and natural selection. *J Postgrad Med.* 2009;53(3): 193-202.
- [27] López C, Saravia C, Gomez A, Hoebeke J, Patarroyo MA. Mechanisms of genetically-based resistance to malaria. *Gene.* 2010;1; 467(1-2):1-12.
- [28] Volkman SK, Barry AE, Lyons EJ, Nielsen KM, Thomas SM, Choi M, Thakore SS, Day KP, Wirth DF, Hartl DL. Recent origin of *Plasmodium falciparum* from a single progenitor. *Science.* 2001; 293(5529):482-4.
- [29] Kwiatkowski DP. How malaria has affected the human genome and what human genetic can teach us about malaria. *Am J Hum Genet.* 2005; 77: 171-90.
- [30] Miller LH. Impact of malaria on genetic polymorphism and genetic diseases in African and African Americans. *Proc Natl Acad Sci.* 1994; 91: 2415-9.
- [31] Oppenheim A, Jury CL, Rund D, Vulliamy TJ, Luzzatto L. Mediterranean accounts for the high prevalence of G6PD deficiency in Kurdish Jews. *Hum Genet.* 1993; 91: 293-4.
- [32] Allison AC, Clyde DF. Malaria in African children with deficient erythrocytes glucose 6-phosphate dehydrogenase. *BrMed J.* 1961; 1: 1346-9.
- [33] Motulsky AG. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency haemolytic disease of the newborn and malaria. *Lancet.* 1961; 1: 1168-9.
- [34] MJ Friedman, EF Roth, RL Nagel and W Trager, "The role of hemoglobins C, S, and Nbal in the inhibition of malaria parasite development in vitro," *Am J Trop Med Hyg.* 1979; Sep;28(5):777-80.
- [35] Roth EF Jr., Raventos-Suarez C, Rinaldi A, Nagel RL. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency inhibits in vitro growth of *Plasmodium falciparum*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1983; 80: 298-299.
- [36] Beutler E and Vulliamy TJ. Hematologically important mutations: glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Blood Cells, Molecules and Diseases.* 2002; 28: 93-103.
- [37] Manson PJ, Bautista JM, Gilsanz F. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. *Blood reviews.* 2007; 21(5): 267-83.
- [38] Vaca G, Ibarra B, García-Cruz D, Medina C, Romero F, Cantú JM, et al. G-6-PD Jalisco and G-6-PD Morelia: two new Mexican variants. *Hum Genet.* 1985; 71: 82-85.
- [39] Vaca G, Ibarra B, Hernández AL, Gonzalez-Quiroga G, Romero F, Medina C, et al. Screening for inborn errors of the erythrocyte metabolism in Northwestern Mexico. *Acta Anthro.* 1982; 6: 255-264.
- [40] Vaca G, Ibarra B, Romero F, Olivares N, Cantú JM, Beutler E. G-6-PD Guadalajara. A new mutant associated with chronic nonspherocytic hemolytic anemia. *Hum Genet.* 1982; 61: 175-176.
- [41] Velázquez AL, Rico NG, Ibarra B, Blancarte R, Cardosa J, Fonseca S, Maldonado E, et al. Eritroenzimopatías hereditarias en neonatos con hiperbilirrubinemia. *Biol Med Hosp Inf Mex.* 1985; 42: 466-469.
- [42] Arámbula E, Aguilar JC, Vaca G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase mutations and haplotypes in Mexican mestizos. *Blood Cells Mol Dis.* 2000; 26: 387-394.
- [43] Lisker R, Linares C, and Motulsky A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase Mexico. A new variant with enzyme deficiency, abnormal mobility and absence of hemolysis. *J Lab Clin Med.* 1972; 79: 788-793.

- [44] Medina MD, Vaca G, Esparza A, Westwood B, Beutler E. Molecular heterogeneity of G6PD deficiency in Mexico. *Arch Med Res* 1995; 26: 111-113.
- [45] Medina MD, Vaca G, López-Guido B, Westwood B, Beutler E. Molecular genetics of glucosa-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Mexico. *Blood Cells Mol Dis* 1997; 23: 88-94.
- [46] Medina MD. Caracterización molecular de variantes alélicas de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Tesis de Maestría en Genética Humana. Universidad de Guadalajara 1995.
- [47] Medina MD. Identificación de mutaciones en el gen de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en pacientes con deficiencia enzimática. Tesis de doctorado en Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara 1997.
- [48] Arámbula E. Glucosa-6-phosphate dehydrogenase mutations and haplotypes in Mexican Mestizos. Tesis de Maestría en Genética Humana (Modalidad artículo publicado). Universidad de Guadalajara, octubre de 2000.
- [49] Vaca G, Arámbula E, Esparza A. Molecular heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase in Mexico: Overall results of a 7-year project. *Blood Cells Mol Dis*. 2002; 28: 436-444.
- [50] Beutler E, Kuhl W, Ramírez e, Lisker R. Some Mexican glucose-6-phosphate dehydrogenase variants revisited. *Hum Genet*. 1991; 86: 371-374.
- [51] Beutler E, Westwood B, Prchal JT, Vaca G, Bartsocas CS, Baronciani L. New glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) mutations from various ethnic groups. *Blood*. 1992; 80: 255-256.
- [52] Garcia MagallanesN, Luque Ortega F, Aguilar Medina EM, Ramos Payan R, Galaviz Hernandez c, Romero Quintana JG, Del Pozo Yauner L, Rangel Villalobos H, Arambula Meraz E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in northern Mexico and description of a novel mutation. *J. Genet*. 2014; 93 (2).