

Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G-6PD).

Fabio D. Pereira, M. D.¹, Carmen de Rosero, T. M.² y Teresa Aristizábal, T. M.³

RESUMEN

La deficiencia de G-6PD afecta a un gran número de personas en todo el mundo. En el continente americano las más susceptibles son las de la raza negra por lo cual se hizo el estudio de 150 individuos de color con una prueba de escrutinio muy sencilla pero precisa, para tener una idea de la prevalencia de este defecto en el occidente de Colombia. Se encontraron 19 casos que representan 12.7% de la muestra, cifra bastante similar a las que se han visto en otras partes de América y del país. Se hacen algunas consideraciones acerca de la naturaleza del defecto y sus implicaciones clínicas.

La deficiencia de la enzima eritrocitaria glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G-6PD) es la enfermedad hereditaria más común en todo el mundo, pues afecta a un gran número de personas con diversas manifestaciones clínicas que tienen siempre de base un componente hemolítico. El defecto se presenta en cerca de 10% de los negros y en las poblaciones blancas y asiáticas varía entre menos de 1% de los europeos nórdicos y 70% de los hombres judíos kurdos¹. Muchas personas padecen la deficiencia sin saberlo hasta cuando se exponen a un estrés oxidante. Como se sabe que los individuos de mayor riesgo son los varones de raza negra, se estudió la prevalencia de la enfermedad en un grupo de estas perso-

nas por un método cualitativo muy preciso para conocer cuáles son las tasas de ataque en esta zona de Colombia²⁻⁴.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 150 hombres de raza negra que llegaban al Laboratorio de Hematología del Hospital Universitario del Valle (HUV), en Cali, Colombia, en solicitud de exámenes diversos. Se incluyeron pacientes de distintos servicios y clínicas, pero se exceptuaron los que estuvieron agudamente enfermos o que presentarían anemia severa o hemólisis para eliminar el factor hemolítico, donde hay glóbulos rojos jóvenes que tienen un contenido mayor de la enzima y pueden dar resultado falso negativo. Se consideró anemia severa un valor de hemoglobina por debajo de 11 g/dl en adultos y de 9 g/dl en niños. A todos los pacientes, y en el caso de los niños a los padres, se les explicó la naturaleza de la investigación para justificar la cantidad extra de sangre que se iba a tomar (2 ml) y a todos se les comunicó el resultado de la prueba. A quienes tuvieron resultado positivo (deficientes), se les dio una orientación sobre la naturaleza de la enfermedad, su significado y los riesgos potenciales.

Para demostrar la deficiencia se utilizó el método de Sass y Caruso⁵, que consiste en una reacción de coloración rápida y simple para uso de rutina en la investigación cualitativa de escrutinio de G-6PD. Se basa en el principio que el azul de metileno estimula la fase oxidativa inicial del ciclo de las pentosas para que produzcan NADPH H⁺ por acción de la G-6PD. Esto se debe a que el azul de metileno se reduce (pasa a incoloro) en presencia de H⁺. Lo anterior permite descubrir pacientes con deficiencia de G-6PD en cuyo caso no hay reducción del colorante. Esta prueba, si bien es de orientación, escrutinio o cualitativa, tiene la ventaja que, salvo en crisis hemolíticas, no da falsos negativos. El método se puede resumir así: Se colocan 0.4 ml de glóbulos rojos empacados en un tubo de 12 x 75 mm, se agregan 1.25 ml de la solución de trabajo de azul de metileno, se incuba a temperatura ambiente por 30 minutos y se agita bien a los 15 y 30 minutos; después de 30 minutos se centrifuga a 2 000 rpm durante 5 minutos y se observa el sobrenadante.

1. Profesor Titular, Departamento de Pediatría, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
2. Tecnóloga Médica, Laboratorio de Hematología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle.
3. Profesora Auxiliar, Departamento de Patología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Los tubos que presentan color azul en el sobrenadante indican prueba **positiva** (deficiencia de G-6PD) mientras que un sobrenadante incoloro significa una prueba negativa (personas normales). La observación del color por lo general no es difícil, los problemas de lectura se pueden presentar en plasmas ictericos o con hemólisis. Para evitar esta confusión se excluyeron los pacientes con estas 2 condiciones.

RESULTADOS

Se analizaron en forma prospectiva 150 pacientes entre los 3 meses y los 75 años; 20 (13%) eran menores de 15 años, y 81 (54%) se tomaron entre los donantes del Banco de Sangre del HUV. Se encontraron 19 personas con resultado positivo, deficientes en G-6PD, que representan 12.7% de la muestra examinada.

DISCUSION

En la actualidad se conocen más de 150 variantes de la enzima G-6PD con diversas manifestaciones clínicas que van desde la hemólisis aguda, autolimitada, secundaria a estrés oxidativo, hasta una variante de anemia hemolítica congénita, sobre todo en personas de raza blanca¹. Reconocido como el defecto hereditario más común de los eritrocitos (y más común en general)⁶ la deficiencia de G-6PD afecta a más de 130 millones de personas en todo el mundo^{6,7}. Las 2 variantes más comunes son la G-6PD mediterránea (en esa área geográfica) y la G-6PD A- originaria de Africa y prevalente en la raza negra. La frecuencia del gen A es de 5% en los chinos, 10-15% en negros americanos y hasta 70% en judíos kurdos¹.

El gen para G-6PD se localiza en el cromosoma X. Los hombres heterocigotes ($\bar{X}Y$) y mujeres homocigotes ($\bar{X}\bar{X}$) tienen mayor severidad de la deficiencia que las mujeres heterocigotes ($\bar{X}X$)⁶. Las mujeres heterocigotes tienen niveles intermedios de G-6PD si se comparan con los hombres afectados y con las personas normales; sin embargo, algunas heterocigotes tienen niveles normales de G-6PD y otras se comportan como deficientes, lo cual sigue la hipótesis de Lyon acerca de la inactivación del cromosoma X⁸.

Si bien la población seleccionada es de carácter hospitalario, esto refleja lo que sucede en la población general porque se tomaron solamente hombres de raza negra (grupo de mayor prevalencia). Casi todos eran pacientes ambulatorios que acudieron en forma espontánea al HUV por varias razones. Además, se excluyeron a quienes tenían evidencia de anemia severa (hemólisis) o ictericia. Se escogió un método cualitativo sencillo pero confiable que en las condiciones utilizadas evita los falsos negativos. En 150 muestras hubo 12.7% hombres de raza negra con deficiencia de G-6PD. Este resultado es similar al que se conoce en poblaciones semejantes de Estados Unidos⁶⁻⁷, en algunos países de Latinoamérica⁴ y en otras partes del país^{2,3}. En los negros norteamericanos la prevalencia es de 10% a 15%⁷. En Costa Rica se ha encontrado en 14.6% de los negros, 4% en mestizos y menos de 1% en blancos⁴. En la población negra del Chocó alcanza 15.4%; en la población mixta de Medellín 1.4% y en blancos de la misma ciudad, 2.5%^{2,3}.

Se puede suponer entonces que en la población de raza negra la prevalencia del gen en los hombres es alrededor de 13%. Quizás la frecuencia sea menor en las mujeres de raza negra y mucho menor en la población mestiza y en los blancos.

La importancia del defecto radica en que estos pacientes son susceptibles a presentar crisis hemolíticas bruscas con la exposición a cierto tipo de drogas oxidantes; el fenómeno hemolítico es súbito pero por lo general autolimitado con recuperación espontánea y además es más leve en pacientes con G-6PD A- que en la variedad mediterránea⁹. En el Cuadro 1 se detalla una lista de las drogas que pueden desencadenar el proceso¹⁰.

Los programas masivos para descubrir la deficiencia no se justifican si se tiene en cuenta la naturaleza benigna y autolimitada de los fenómenos hemolíticos en las variantes más comunes. Las personas susceptibles se deben someter a una prueba de escrutinio antes de la exposición a una droga potencialmente tóxica y en los casos conocidos se debe evitar este tipo de drogas. Un enfoque práctico consiste en un alto grado de sospecha clínica para proceder a las pruebas específicas cuando se piense en ese diagnóstico.

Cuadro 1
Drogas que Producen Hemólisis

Hemólisis clínicamente significativo	No significativo en condiciones normales
Antimaláricos	
Pamaquina	Cloroquina
Pantaquina	Quinina*
Primaquina	Quinacrina
Quinocide	
Analgésicos y antipiréticos	
Acetanilida	Acido acetilsalicílico
Aminopirina*	Acetofenetidina
Antipirina*	
Sulfas	
Salicilasosulfapiridina	Sulfadiazina
N-acetilsulfanilamida	Sulfamerazina
Sulfapiridina	Sulfisoxazol
Sulfametoxipiridazina	Sulfatiazol
Tiazolsulfona	Sulfoxona
Otros	
Acetilfenilhidrazina	Anilina
Adriamicina	Antazoleno
BCNU	Acido ascórbico
Habas*	Dimercaprol
Acido nalidíxico	Difenhidramina
Naftaleno	Menadiona
Neoarsfenamina	Azul de metileno
Fenilhidrazina	P-aminofenol
Azul de toluidina	Acido P-aminobenzoico
	Procainamida
	Probenecid
	Primetamina
	Tripelenamina
Sulfonas	
Diaminodifenilsulfona	

* Causa hemólisis en blancos únicamente.

SUMMARY

G-6PD deficiency affects a great number of persons in many countries of the world. Since in the American Continent the disease is most commonly found in black males 150 colored Colombian men were studied with a simple but precise screening test. Nineteen patients i.e., 12.7% of the sample were positive. This figure is very similar to several reports from other parts of the country and the America. Some aspects of the disease and its clinical expression are briefly considered.

REFERENCIAS

1. Yoshida, A., Beutler, E. y Motulsky, A.: Human glucose 6-phosphate dehydrogenase variants. **Bull WHO**, 1971, **45**: 243-253.
2. Arias, A. F. y Restrepo, A.: Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en Colombia. **Tribuna Med**, 1966, **262**: 10-12.
3. Restrepo A. y Gutiérrez, E.: The frequency of glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency in Colombia. **Am J Human Genet**, 1968, **20**: 82-85.
4. Sáenz, G. F., Brilla, E., Arroyo, G., Valenciano, E. y Jiménez, J.: Deficiencia de la deshidrogenasa de la glucosa 6 fosfato (G-6PD) eritrocítica en Costa Rica. Generalidades sobre el defecto y hallazgo en población de raza negra. **Rev Med Hosp Nal Niños**, 1971, **6**: 129-146.
5. Sass, M. A. y Caruso, C. J.: A simple and rapid dye test for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency for routine use. **J Lab Clin Med**, 1979, **76**: 523-529.
6. Beutler, E. y Yoshida, A.: Human glucose-6-phosphate dehydrogenase variants. A supplementary tabulation. **Ann Hum Genet**, 1973, **37**: 151-155.
7. Luzzatto, L.: Inherited hemolytic states: glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. **Clin Haematol**, 1973, **4**: 83-109.
8. Lyon, M. F.: Gene action in the X chromosome of the mouse, (*Mus musculus* L.) **Nature**, 1961, **190**: 372-373.
9. Piomelli, S., Corash, L. M., Davenport, D. D., Miraglia, J. y Amorosi, E. L.: In vivo liability of glucose 6 phosphate dehydrogenase in Gda and Gd Mediterranean deficiency. **J Clin Invest**, 1968, **47**: 940-948.
10. Miller, A. R.: Hemolytic anemias. metabolic defects, Pp. 3-34, in Miller A. R., Baehner, R. L., McMillan, C. W. (eds.): **Blood diseases of infancy and childhood**. 5th ed., C. V. Mosby, St. Louis, 1984.