



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”**

**INCIDENCIA DE LA DEFICIENCIA DE GLUCOSA-6-FOSFATO
DESHIDROGENASA EN LOS RECIÉN NACIDOS DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
DETECTADOS MEDIANTE EL TAMIZ NEONATAL**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA

PRESENTA

DRA. MARTHA LUCÍA GRANADOS CEPEDA

DIRECTORA Y ASESORA DE TESIS

DR. HÉCTOR ALFREDO BAPTISTA GONZÁLEZ

DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS

MÉXICO, D.F. FEBRERO 2013





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

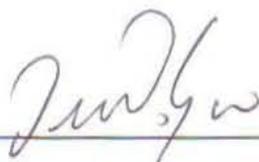
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

TÍTULO:

**“INCIDENCIA DE LA DEFICIENCIA DE GLUCOSA-6-FOSFATO DESHIDROGENASA
EN LOS RECIÉN NACIDOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
DETECTADOS MEDIANTE EL TAMIZ NEONATAL”**



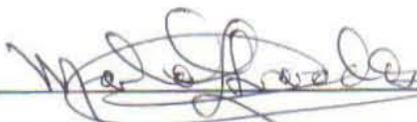
DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ

DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. LUIS ALBERTO FERNÁNDEZ CARROCERA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEONATOLOGÍA



DRA. MARTHA LUCÍA GRANADOS CEPEDA

DIRECTORA Y ASESORA DE TESIS



DR. HÉCTOR ALFREDO BAPTISTA GONZÁLEZ

DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS

ÍNDICE

| | |
|------------------------------|----|
| I. Resumen..... | 4 |
| II. Introducción..... | 8 |
| III. Material y Métodos..... | 13 |
| IV. Resultados..... | 16 |
| V. Discusión..... | 17 |
| VI. Conclusiones..... | 20 |
| VII. Referencias | 21 |
| VIII. Cuadros y Figuras..... | 25 |

**INCIDENCIA DE LA DEFICIENCIA DE GLUCOSA-6-FOSFATO DESHIDROGENASA
EN LOS RECIÉN NACIDOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
DETECTADOS MEDIANTE EL TAMIZ NEONATAL**

**INCIDENCE OF GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE DEFICIENCY IN
NEWBORNS AT THE NATIONAL INSTITUTE OF PERINATOLOGY DETECTED
THROUGH NEWBORN SCREENING**

Granados-Cepeda ML* ; Baptista-González HA ; Andrade-Flores L*****

**Instituto Nacional de Perinatología, Isidro Espinosa de los Reyes, Secretaría de
Salud, Montes Urales 800, Lomas de Virreyes, 11000, México, D.F.
Teléfono 55-20-99-00, extensión 373. margrace@prodigy.net.mx**

* Pediatra Neonatóloga Intensivista. Adscrita a la Unidad de Cuidados Inmediatos del Recién Nacido y Coordinadora del Programa de Tamiz Neonatal, Instituto Nacional de Perinatología. Directora y Asesora de Tesis.

** Pediatra Hematólogo. Jefe de la Coordinación de Hematología Perinatal, Instituto Nacional de Perinatología. Director y Asesor de Tesis.

*** Pediatra. Residente de 2º año de Neonatología, Instituto Nacional de Perinatología.

I. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La Deficiencia de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (DG-6-PD), considerada enzimopatía común a nivel mundial, anemia hemolítica hereditaria ligada al cromosoma X. La enfermedad cursa asintomática o causa hemólisis e hiperbilirrubinemia neonatal graves, pudiendo detectarse mediante Tamiz Neonatal (TN).

OBJETIVO: Conocer incidencia DG-6-PD en Recién Nacidos (RN) del INPer, describir características de pacientes y morbilidad asociada.

MATERIAL Y MÉTODOS: Desde febrero 2008 a enero 2012, se efectuó TN para DG-6-PD entre 48 horas y 7 días de vida por punción del talón, ensayo fluoroenzimático; se realizaron en Presuntos Positivos pruebas DNA confirmatorias en células descamación oral, metodología PCR en tiempo real. Todos incluidos en Seguimiento Hematología Perinatal.

RESULTADOS: Se tamizaron 17,606 RN; 46 TN alterado (< 2.6 U/g hemoglobina), 30 confirmados, incidencia de 1:587. Dos femeninos, 28 masculinos; 6 pretérmino, 24 término. Nueve casos de hiperbilirrubinemia, tratamiento fototerapia. Combinación alélica más frecuente G202A/A376G.

CONCLUSIONES: 18, 163 RNV fueron tamizados en periodo de estudio; cobertura alcanzada TN fue 96.9% e incidencia significativa de DG-6-PD (1:587), siendo de las causas más comunes de anemia hemolítica congénita en México, debido a migraciones. Mayor frecuencia masculinos (93%), concordando reportes de literatura. Proporción pretérmino del 0.20 como riesgo para ictericia neonatal; sin embargo, los neonatos con hiperbilirrubinemia (30%) no requirieron exanguinotransfusión y sin Kernicterus, lo anterior por diagnóstico temprano y seguimiento. Combinación alélica frecuente combinada (0.567), resaltando heterogeneidad de polimorfismos. El 6.6 % de pacientes DG-6-PD

presentan daño neurológico, sin embargo, tamizaje no es obligatorio, se sugiere incluirlo en nuestra población, diagnóstico oportuno favorece prevención de secuelas.

PALABRAS CLAVE: *Tamiz Neonatal, Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa, Anemia Hemolítica, Ictericia Neonatal.*

I. ABSTRACT

INTRODUCTION: Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency (G-6-PDD), common enzymopathy worldwide, congenital hemolytic anemia link to X chromosome. The disorder can be asymptomatic or provoke severe neonatal hemolysis and hyperbilirubinemia, can be detected through Newborn Screening (NS).

OBJECTIVE: To know incidence of G-6-PD deficiency in Newborns (NB) at the INPer, describe their clinical features and morbidity.

MATERIALS AND METHODS: Between February 2008 and January 2012 NS for G-6-PDD was performed between 48 hours and 7 days old with heel puncture, fluoroenzymatic assay; in positive cases confirmatory DNA in oral desquamative cells, PCR methodology in real time. All were included in Perinatal Hematology follow-up.

RESULTS: 17,606 NB were screened, 46 were altered (< 2.6 U/g hemoglobin), 30 confirmed, 1:587 incidence. Two females and 28 males; 6 preterm NB and 24 term NB. Nine cases had hyperbilirubinemia, phototherapy treatment. The most frequent allelic combination G202A/A376G.

CONCLUSIONS: 18,163 NB live birth in this study; NS coverage 96.9% with a significative G-6-PDD incidence (1:587), being one of the most common hereditary hemolytic anemia causes in Mexico, because of migrations. Higher frequency in males (93%), according to literature reports. 0.20 preterm proportion as risk factor for jaundice, however, all NB with hyperbilirubinemia (30%) did not require exchange transfusion and without Kernicterus, due to early diagnosis and follow-up. The most frequent allelic combination (0.567), projecting the polymorphism heterogeneity. 6.6% G-6-PDD neonates have neurological

sequel, nevertheless, NB is not mandatory, it suggests to be included in our population, prompt diagnosis promotes sequel prevention.

KEYWORDS: *Neonatal Screening, Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, Hemolytic Anemia, Neonatal Jaundice.*

II. INTRODUCCIÓN

Los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) son enfermedades monogénicas causadas por defectos en la actividad de una enzima, una hormona, un receptor, un transportador, una bomba de membrana o un elemento estructural, ocasionando un desequilibrio homeostático en el ser humano.¹ En los organismos las reacciones bioquímicas están integradas en las diferentes vías metabólicas, un defecto en la actividad enzimática tendrá como resultado la acumulación de sustratos y formación insuficiente de productos, además de que las vía colaterales que normalmente son de poca importancia pueden aumentar su flujo en forma considerable; de acuerdo a la magnitud de los cambios serán las manifestaciones clínicas de la enfermedad.^{1,2}

En el ser humano se conocen más de 2000 enzimas diferentes, por lo que pueden existir 2000 EIM, sin embargo solo se han estudiado alrededor de 550 alteraciones; la mayoría (>95.0%) son heredados en forma autosómica recesiva, siendo más frecuentes en hijos de padres consanguíneos.^{1,2}

En el periodo neonatal la aparición de la sintomatología de los EIM puede ser muy aguda, ocasionando a veces una emergencia clínica, estas enfermedades son de compromiso multiorgánico, siendo el sistema nervioso central el más afectado (34%).³ La importancia de su diagnóstico y manejo precoz radica en la posibilidad de prevenir graves secuelas mentales, físicas y en muchos casos la muerte, lo cual se puede efectuar mediante el Tamiz Neonatal (TN).^{3,4}

El TN es el estudio para seleccionar, identificar y clasificar EIM en el recién nacido (RN), en forma oportuna, la Organización Mundial de la Salud (OMS), lo incluyó como prioritario en los programas de selección masiva, cumpliendo criterios metodológicos; cada localidad debe adaptar sus recursos de acuerdo a las enfermedades estimadas de mayor

frecuencia, por lo que se requiere la validación de cada prueba, siendo el caso de la detección de la Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa (DG-6-PD).^{5,6}

La deficiencia de G-6-PD es un defecto enzimático común, pertenece al grupo de anemias hemolíticas congénitas, se asocia con hiperbilirrubinemia aguda grave en el RN y el potencial riesgo de encefalopatía o kernicterus.⁷⁻⁹

La G-6-PD es una enzima cuyo gen está localizado en la región distal del brazo largo del cromosoma X (Xq28); la proteína presenta un peso molecular de 59 kDa y la enzima activa está constituida por 515 residuos de aminoácidos. Es un padecimiento que muestra el patrón típico de la herencia mendeliana ligada al cromosoma X, siendo más común en el género masculino.^{10,11} La enzima se encuentra en el citoplasma de todas las células y es responsable de catalizar la conversión de Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato (NADP) a su forma reducida (NADPH) dentro de la vía de las pentosas, protegiendo esta última a las células del daño provocado por el estrés oxidativo, siendo particularmente los eritrocitos susceptibles al mismo, ocasionando hemólisis con la subsecuente carga adicional de bilirrubinas;¹¹⁻¹³ La deficiencia de G-6P-D nunca es completa en los humanos, pues de presentarse así sería incompatible con la vida.¹⁴

Existen más de 400 variantes de la deficiencia enzimática y se conocen cerca de 140 mutaciones de un solo nucleótido o SNP, agrupándose en 5 clases de acuerdo con la actividad enzimática, debido a lo cual depende la gravedad del cuadro clínico.^{7,10}

(Cuadro 1).

Las variantes polimórficas más conocidas son la Mediterránea, Africana y las Orientales.; la principal mutación Mediterránea corresponde a una transición Citocina por Timina en el nucleótido 563; La Africana es debida a una transición de Adenina por Guanina en el

nucleótido 376, muchos individuos muestran la presencia de una segunda mutación Guanina por Adenina en el nucleótido 202 y en la población Oriental es común encontrar la variante localizada en el nucleótido 1376. Algunas de las mutaciones descritas se han relacionado con poblaciones muy específicas, lo cual hace necesario establecer el espectro mutacional propio de cada país, tendiente a identificar de una manera rápida y sensible las más relevantes en cada población. ¹⁵

El espectro clínico más frecuente es ictericia neonatal, anemia hemolítica aguda y anemia hemolítica congénita crónica no esferocítica y puede variar entre grupos poblacionales y áreas geográficas. ^{11,14} Tanto RN masculinos como femeninos con DG-6-PD tienen un riesgo mucho mayor de presentar hiperbilirrubinemia grave que la población sin la deficiencia, motivo por el cual su diagnóstico temprano es extremadamente importante. ^{7,9,16,17}

La rápida lisis de eritrocitos tiene un pico de presentación entre el segundo y tercer días de vida, la hiperbilirrubinemia puede ser subclínica o presentarse de forma súbita y ocasionar Kernicterus. ^{7,9,11,18,19} sin embargo, a lo largo del tiempo se ha observado que una adecuada campaña con medidas preventivas, fototerapia y exanguinotransfusión oportuna, han disminuido la incidencia de secuelas neurológicas. ^{9,12} Existen factores genéticos y/o ambientales que pueden favorecer la aparición y la gravedad de la ictericia; entre ellos se encuentran: niveles elevados de ácido ascórbico, disminución en la actividad de la glutatión reductasa y niveles bajos de vitamina E. ^{20,21} Algunas circunstancias pueden desencadenar crisis en forma abrupta, por ejemplo la ingesta de habas, cuadros infecciosos o la exposición a algunos agentes o fármacos oxidativos; La gravedad del cuadro dependerá de la proporción de células rojas destruidas y el nivel de hemoglobina se normaliza en aproximadamente 3 a 6 semanas. ^{14, 19} **(Cuadro 2).**

Los pacientes con deficiencia de G-6-PD deben considerarse como de alto riesgo y manejarse de forma más agresiva que otros casos de hiperbilirrubinemia; ¹⁴ la Sociedad Pediátrica Canadiense ²² y la Academia Americana de Pediatría ⁹ recomiendan en sus guías de manejo que la DG-6-6PD sea reconocida como causa mayor de hiperbilirrubinemia neonatal.

La DG-6-PD tiene una distribución global asimétrica debido a la ventaja selectiva que ofrece en las zonas con altas prevalencias de paludismo. ²³ Afecta de 200 a 400 millones de personas alrededor del mundo y se estima que el 7.5% de la población global es portador de uno o dos genes deficientes de G-6-PD; ^{11,12,24,25} Se ha documentado una mayor prevalencia en África, Asia, el Mediterráneo y el Medio Este. ¹⁴ **(Cuadro 3).**

En Estados Unidos la incidencia global de DG-6-PD se reporta < 3.0%, sin embargo, los Afroamericanos son afectados de 11.0 a 13.0%; la población del Sudeste de Asia en 22.0% y en Israel en el subgrupo de Judíos inmigrados de Asia Menor la incidencia puede ser tan alta como del 27.0%. Debido a los patrones de migración actualmente no se puede limitar a las áreas previamente conocidas. ¹¹ En México la prevalencia de DG-6-6PD varía del 0.39 al 4.09% de acuerdo a cada región geográfica; ²⁶ a pesar de su elevada prevalencia, su detección no es una prueba obligatoria en nuestro país que esté incluida en el TN, así como tampoco existen reportes del seguimiento clínico de los casos detectados, lo cual impide estimar el impacto clínico y posible beneficio de la detección oportuna.

Desde el punto de vista epidemiológico se reporta que la incidencia de la Deficiencia de G-6-PD varía desde 3.5% hasta 40% en los recién nacidos ictericos ²⁷ siendo el 90% de los afectados del género masculino; ^{10,11} y en un estudio piloto de Kernicterus en Estados

Unidos, el 20.8% de los pacientes tenían DG-6-PD y de los rehospitalizados por hiperbilirrubinemia grave el 31.5%.^{28,29}

Existen varios métodos para detectar la deficiencia de G-6-PD, se incluye la cuantificación de la enzima por el método fluorométrico mediante espectrometría de masas en tandem³⁰ ó la identificación molecular de las mutaciones del gen G6PD.²⁷

La ventaja del TN universal por métodos bioquímicos, es poder detectar a hombres hemocigotos y mujeres homocigotas, desafortunadamente solo una fracción de las mujeres heterocigotas podrán ser detectadas.¹¹

El objetivo de nuestro estudio es conocer la Incidencia de la Deficiencia de G-6-PD en la población de Recién Nacidos del Instituto Nacional de Perinatología, detectados mediante el Tamiz Neonatal, describir las características de los pacientes confirmados y la morbilidad asociada.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio observacional, longitudinal, descriptivo y prospectivo

Lugar

Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

Duración

1^{ro} de febrero de 2008 a 31 de enero de 2012

Universo

Todos los Recién Nacidos en el INPer dentro del periodo de estudio

Unidades de observación

Todos los Recién Nacidos en el INPer a quienes se les realizó el Tamiz Neonatal dentro del periodo de estudio y con pruebas confirmatorias positivas. Los pacientes en quienes se confirmó el diagnóstico de Deficiencia de G-6-PD fueron clasificados por género (masculino, femenino), edad gestacional (pretérmino, término y postérmino) y por peso (hipotrófico, eutrófico, hipertrófico), además de describir la morbilidad agregada.

Tamaño de la muestra

No se requiere

Métodos de muestreo

TAMIZAJE: Desde febrero de 2008 a enero 2012, se efectuó el TN para la detección de la deficiencia de G-6-PD mediante 6 gotas de sangre sobre papel filtro (Whatman No. 903) por punción del talón posterior a las 48 horas de vida y antes de los 7 días de edad, las muestras fueron procesadas en el Laboratorio de Estudios Especializados del INPer mediante el ensayo fluoroenzimático Delfia (PerkinElmer), el nivel de corte para la prueba semicuantitativa de la G-6-PD se estableció con valores menores de 2.6 U/g de hemoglobina.

PRUEBAS CONFIRMATORIAS: Se realizaron en los presuntos positivos pruebas confirmatorias en el laboratorio de Hematología Perinatal del INPer para la obtención de DNA a partir de células de descamación oral mediante barrido general con un hisopo con punta de poliéster, depositándose en un tubo eppendorf de 1.5 mL, exponiéndose posteriormente a dos métodos comerciales simultáneamente (High Pure PCR Product Purification Kit Roche®, Mannheim, Germany y DNAzol®Molecular Research Center, Inc. Cincinnati, OH, USA); Se seleccionó la metodología de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR tiempo real) por ser una metodología simple, rápida y eficiente para la identificación de los polimorfismos del gen de la G-6-PD.³¹

Todos los pacientes confirmados fueron incluidos en el Seguimiento de la consulta externa de Hematología Perinatal.

Criterios de inclusión

Recién Nacidos en el INPer con Tamiz Neonatal

Criterios de no inclusión

Muerte neonatal temprana dentro de las primeras 48 horas de vida

Criterios de exclusión

Recién nacidos que se trasladaron a otra Institución antes de las 48 horas de vida

Recién nacidos que fallecieron antes de la realización de las pruebas confirmatorias

Recolección de datos y análisis estadístico

Base de datos de Laboratorio de Estudios Especializados del INPer y en la Coordinación del Programa de Tamiz Neonatal del Instituto y el Laboratorio de Hematología Perinatal.

El análisis estadístico se realizó mediante frecuencias, proporciones, porcentajes y tablas.

Evolución de los pacientes

En los pacientes con diagnóstico confirmado de Deficiencia de G-6-PD, se determinaron el número de casos de hiperbilirrubinemia, la cifra máxima de bilirrubinas, el requerimiento y duración de fototerapia, así como el número de casos con Kernicterus; en los casos de anemia, las crisis de hemólisis, la cifra mínima de hematocrito, el número de transfusiones, reportados durante su seguimiento, además se registró la morbilidad no asociada con la deficiencia enzimática.

IV. RESULTADOS

En el periodo de estudio se registraron 18,163 nacimientos y 17,606 recién nacidos tamizados. La cobertura del Tamiz Neonatal fue de 96.9% (**Figura 1**). Del total de neonatos tamizados, 46 neonatos resultaron presuntos positivos y en 30 pacientes se confirmó el diagnóstico de Deficiencia de G6PD (**Cuadro 4**), lo que corresponde a una incidencia de 1:587 (**Figura 2**).

En cuanto a la distribución por género se encontró una mayor frecuencia en el masculino (**Figura 3**); de acuerdo a la clasificación por peso la mayor frecuencia fue para recién nacidos a término en un 80% y para pretérmino un 20%, en cuanto a la distribución por peso se reportó un 75% para Recién Nacidos Eutróficos, 21% Hipotróficos y 4% Hipertróficos.

En relación a los polimorfismos en su mayoría se encontraron combinados, siendo más frecuente la combinación de A376G/ G202A (**Cuadro 5**). Se presentaron 9 casos de hiperbilirrubinemia, lo que corresponde al 30% de los pacientes con la deficiencia enzimática, siendo necesario en todos el uso de fototerapia, ningún paciente requirió exanguinotransfusión.

En lo que respecta a otras patologías no asociadas a la deficiencia de G-6-PD, se encontró una mayor frecuencia del Síndrome de Adaptación Pulmonar. (**Cuadro 6**).

V. DISCUSIÓN

Del 1º de febrero del 2008 al 31 de enero del 2012 se registraron un total de 18,163 nacimientos y se realizó la prueba del tamiz neonatal a 17,606; con una cobertura alta (96.9%) debido a las estrategias utilizadas en el Instituto, lo que implica que el mismo sea representativo de la población de RN del Hospital.

Se encontraron 46 casos presuntos positivos, confirmándose 30 casos con deficiencia de G-6-PD. La sensibilidad del Tamiz Neonatal fue del 100%, la especificidad del 99.9 %, el Valor Predictivo Positivo de 65% y el Valor Predictivo Negativo de 100 %, evidenciando el ser una herramienta útil para el diagnóstico de esta enfermedad.

La incidencia de la enfermedad encontrada en nuestro estudio fue significativa de 1.587, observándose una tendencia ascendente, siendo la mayor en el 2011 de 1:415.

En cuanto a la distribución por género se encontró una mayor frecuencia en el masculino con un 93%, lo que coincide con lo reportado a nivel mundial, siendo una enfermedad ligada al cromosoma X con una frecuencia que va desde el 75.8% hasta del 90% en el género masculino.^{10,11}

La edad gestacional promedio fue de 38.4 ± 1 semanas, en su mayoría recién nacidos de término (80 %). El peso en promedio fue de 2937 ± 624 gramos, de los cuales el 90% fueron eutróficos, 6.6% hipotróficos y 3.3% hipertróficos. Hasta el momento, solo la prematuridad puede condicionar un mayor riesgo de padecer Ictericia Neonatal,¹⁴ el resto de estas variables aun no pueden considerarse como factores para la deficiencia de G-6-PD.

De los 30 casos reportados, 9 pacientes presentaron Hiperbilirrubinemia; de acuerdo a lo reportado la incidencia varía según el genotipo; así los varones hemicigotos y las mujeres homocigotas presentan el doble de riesgo de padecer hiperbilirrubinemia que la población general.¹¹ En el caso de la ictericia neonatal se ha encontrado una mayor incidencia en los pacientes que presentan factores como prematuridad, acidosis, hipoxia, infección predominantemente a nivel hepático, drogas que provocan oxidación e ingesta de habas por la madre antes del parto.^{14,19}

La cifra promedio de bilirrubinas fue de 12.9 ± 4.89 mg/dL, siendo la cifra máxima de 21.1 mg/dL y la mínima de 5.7mg/dL. Existe un estudio retrospectivo realizado en Taiwán con 413 neonatos, que tuvieron hiperbilirrubinemia de 1995 a 2007 en donde se encontró que la prevalencia de la Deficiencia de G6PD es proporcional al nivel de Bilirrubinas Totales, reportándose esta en el 21.1% de los pacientes con cifras de 20 a 29.9 mg/dl, 45.5% con cifras 30 a 39.9 mg/dl y el 100% de aquellos que tuvieron niveles ≥ 40 mg/dl.¹⁹

En todos nuestros pacientes con Hiperbilirrubinemia se inició fototerapia continua, con duración promedio de 75 horas; ninguno requirió exanguinotransfusión, ni se encontraron datos de hemólisis (el hematocrito no tuvo descenso, los niveles de reticulocitos se mantuvieron normales y en todos el Coombs directo fue negativo). En algunos estudios en donde se han comparado recién nacidos con actividad enzimática normal con aquellos que presentan deficiencia, se encontró que estos últimos tienen una mayor tendencia a presentar hiperbilirrubinemia y anemia graves (Bilirrubinas Totales mayores a 25 mg/dL) y valores de hemoglobina por debajo de 13 g/dL ($P < 0.001$), además de tener un rango de mortalidad mayor (3%), y durante el seguimiento se observó más incidencia de Kernicterus con 6.6% de los pacientes.¹⁹

Únicamente se reportó un caso de Anemia, secundaria a perforación de cordón umbilical durante la histerorrafia con un hematocrito de 27.7% y requiriendo transfusión de concentrado eritrocitario en una ocasión, sin embargo, este caso no puede ser atribuido a la deficiencia enzimática.

De acuerdo a la literatura, la frecuencia de Deficiencia de G6PD en México varía de 0.39% a 4.09%, siendo mayor en Mestizos de la costa del Pacífico (Estado de Guerrero 4.09%) y la Costa del Golfo (Estado de Tabasco 3.75%); menor en algunos grupos Indígenas (0.57%) así como en los mestizos del Noroeste de México (0.39%),²⁶ lo cual corrobora la diversidad en nuestra población y en relación con las migraciones.¹¹

En la actualidad se han descrito más de 123 mutaciones en la enzima, produciendo en ella actividad o cantidad anormal. La mutación Africana es la más frecuente,¹⁵ coincidiendo con la de nuestro estudio, encontrando 8 pacientes con polimorfismo G202A, mientras que 22 tuvieron polimorfismos combinados para A376G/G202A (17 pacientes) y A376G/T968C (5 pacientes).

VI. CONCLUSIONES

Se estima que cerca de 400 millones de personas en el mundo tienen el gen para la DG-6-PD, la mayoría cursan asintomáticos, sin embargo, pueden presentar ictericia, anemia hemolítica o complicaciones neurológicas graves y sin el tratamiento adecuado puede ocasionar muerte o secuelas permanentes. La frecuencia mundial es variable como ya se ha descrito previamente, observando una incidencia en nuestro estudio significativa de 1:587, se debe resaltar que existe un incremento de la misma en el último año.^{11,12,24,25}

De los pacientes que presentaron hiperbilirrubinemia, ninguno tuvo complicaciones neurológicas, ni requirió exanguinotransfusión y cursaron sin datos de hemólisis, debido posiblemente a que recibieron medidas preventivas en forma temprana y llevaron seguimiento en la consulta externa de Hematología Perinatal.

Los polimorfismos detectados correspondieron en su mayoría a la variante Africana, siendo reportados como los más frecuentes a nivel mundial, sin embargo se debe realizar un análisis para cada país, ya que las variantes dependen del tipo de población en estudio.^{11,14}

La instauración de medidas preventivas van encaminadas a evitar la Ictericia Neonatal y la morbilidad neurológica asociada o Kernicterus, como se aprecia en el presente estudio, lo cual impulsa el incluir en el TN la detección de DG-6-6PD en nuestra población y establecer las políticas para su orientación y atención oportunas.^{7,9}

VII. REFERENCIAS

1. Barrera LA, Sáenz SH, Cuellar FYM, Ospina LSY, Garzón BK. Generalidades de las enfermedades metabólicas. En: Barrera LA, Sáenz SH, Cuellar FYM (eds). Manual de Enfermedades Metabólicas. 1^{ra} ed. Bogotá D.C: Pontificia Universidad Javeriana, 2004: 9-16.
2. Vela-Amieva M, Velázquez-Arellano A, Cicerón I. Trastornos metabólicos hereditarios. En: Rodríguez-Weber MA, Udaeta-Mora E (eds). Neonatología Clínica. 1^{ra} ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2004: 335-54.
3. Raghuv eer TS. Inborn errors of metabolism in infancy and early childhood: An update. Am Fam Physician 2006; 73: 1981-90.
4. Kaye CI, Committee on Genetics. Newborn Screening Fact Sheets. Pediatrics 2006; 118: e934-e63.
5. Wilson JM, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1968: 26-39. Public Health Paper 34.
6. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Dery V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. Bull World Health Organ 2008; 86: 317-9.
7. Cappellini M, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet 2008; 371: 64-74.
8. Kaplan M, Hammerman C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a hidden risk for kernicterus. Semin Perinatol 2004; 28: 356-64.

9. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316.
10. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective. *Blood* 2008; 111: 16-24.
11. Kaplan M, Hammerman C. The need for neonatal glucose-6-phosphate dehydrogenase screening: a global perspective. *J Perinatol* 2009; 29: S46-S52.
12. WHO Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bull World Health Organ* 1989; 67: 601-11.
13. Frank JE. Diagnosis and management of G6PD deficiency. *Am Fam Physician* 2005; 72: 1277-82.
14. Luzzatto L, Poggi V. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Oski SH, Fisher DE, Look AT, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG (eds). *Hematology of Infancy and Childhood*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2009: 883-910.
15. Fonseca D, Mateus H, Silva C, Contreras N, Restrepo C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. General aspect of the world's most frequent erithroenzimopathy. *Acta Med Colomb* 2005; 30: 59-64.
16. Marzban A, Mosavinasab N. Correlation between hemolysis and jaundice in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient neonates. *Act Med Iran* 2009; 47: 379-82.
17. Ainoon O, Alawiyah A, Yu YH, Boo NY, Zaleha M. Semiquantitative screening test for G6PD deficiency detects severe deficiency but misses a substantial proportion of partially-deficient females. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003; 34: 405-14.

- 18.Santos RM, Amorim MS, Silva RT, Moreira SS, Barretto OC, Medeiros TM. Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in male newborn babies and its relationship with neonatal jaundice. *Rev Braz Hematol Hemoter* 2010; 32: 434-38.
- 19.Weng Y, Chiu Y. Clinical characteristics of G6PD deficiency in infants with marked hyperbilirubinemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32: 11-4.
- 20.Bonilla J, Sánchez C, Chuaire 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.
- 21.Mason P, Bautista J, Gil Sanz F. G6PD deficiency: the genotype/phenotype association. *Blood Reviews* 2007; 21: 267-283.
- 22.Fetus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm infants (35 or more weeks' gestation)-summary. *Paediatr Child Health* 2007; 12: 401-7.
- 23.Clark TG, Fry AE, Auburn S, et al. Allelic heterogeneity of G6PD deficiency in West Africa and severe malaria susceptibility. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 1080-5.
- 24.Beutler E. G6PD deficiency. *Blood* 1994; 84: 3613-36.
- 25.Nikhoma ET, Poole CH, Vannappagari V, Hall S, Beutler E. The global prevalence of Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Blood Cells Mol Dis.* 2009; 42: 267-78.
- 26.Medina MD, Vaca G, López-Guido B, Westwood B, Beutler E. Molecular genetics of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Mexico. *Blood Cells Mol Dis* 1997; 23: 88-94.

27. Wang FL, Boo NY, Ainoon O, Wong MK. Comparison of detection of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency using fluorescent spot test, enzyme assay and molecular method for prediction of severe neonatal hyperbilirubinaemia. *Singapore Med J* 2009; 50: 62-7.
28. Bhutani VK, Johnson LH, Jeffrey Maisels M, Newman TB, Phibbs C, et al. Kernicterus epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. *J Perinatol* 2004; 24:650-62.
29. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr* 2002; 140: 396-403.
30. Feuchtbaum L, Faulkner L, Verghese S. Tandem mass spectrometry program implementation challenges for state newborn screening programs: national survey of barriers and issues. *Pediatrics* 2006; 117: S253-S60.
31. Zhang DT, Hu LH, Yang YZ. Detection of three common G6PD gene mutations in Chinese individuals by probe melting curves. *Clin Biochem* 2005; 38: 390-4.

VIII. CUADROS Y FIGURAS

Cuadro 1. CLASES DE DEFICIENCIA DE GLUCOSA-6-FOSFATO DESHIDROGENASA

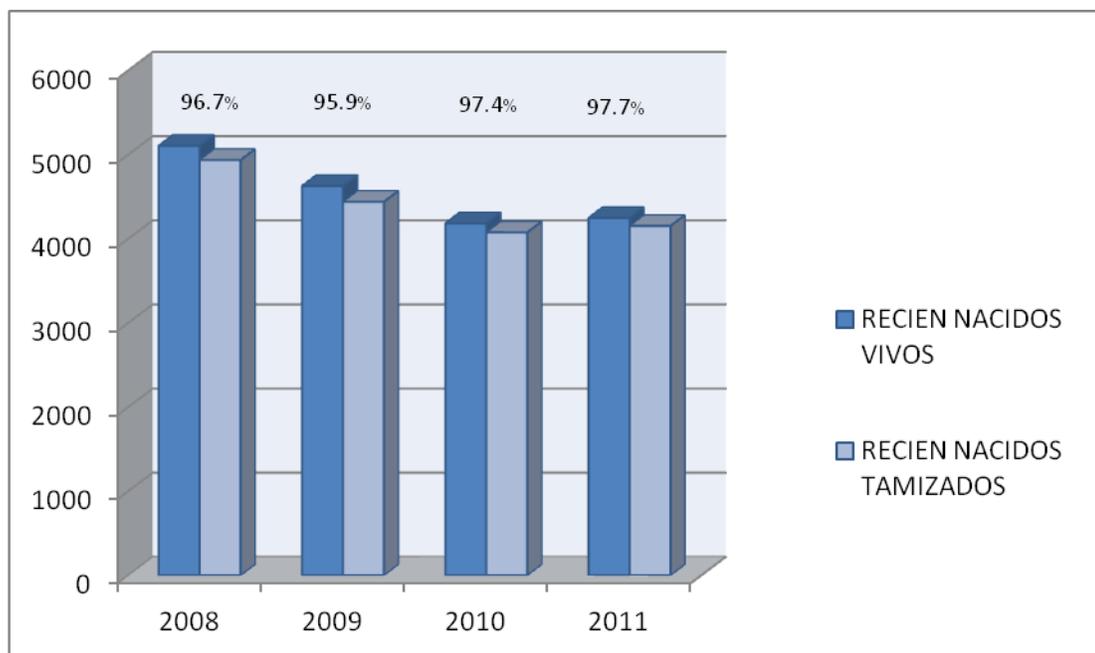
| CLASE | VARIANTES | PREVALENCIA |
|--------------|---|---|
| I | Deficiencia Grave Asociada con anemia crónica hemolítica no esferocítica | Rara |
| II | Deficiencia Grave (del 1 al 10% de actividad) Asociada con anemia aguda hemolítica | Varia, más común en Asia y Mediterráneo |
| III | Deficiencia Moderada Actividad del 10 a 60% | Presente en el 10% de la raza negra en Estados Unidos |
| IV | Actividad normal del 60 a 150% | Rara |
| V | Actividad aumentada más del 150% | Rara |

Cuadro 2. FÁRMACOS Y QUÍMICOS ASOCIADOS CON CRISIS DE HEMÓLISIS EN PACIENTES CON DEFICIENCIA DE G6PD

| ASOCIACION DEFINITIVA | POSIBLE ASOCIACION | |
|------------------------------------|---|---|
| Antimalaria | Primaquina Pamaquina | Cloroquina |
| Sulfonamidas | Sulfanilamida Sulfacetamida Sulfapiridina Sulfametoxazol | Sulfadimidina Sulfasalazina Gliblenclamida |
| Sulfonas | Dapsona | |
| Nitrofurantoina | Nitrofurantoina | |
| Antipiréticos o analgésicos | Acetanilida | Aspirina |
| Otros fármacos | Ácido Nalidíxico Niridazol Fenazopiridina Co-trimoxazol | Ciprofloxacino Cloranfenicol Análogos de la vitamina K Ácido ascórbico Mesalazina |
| Otros químicos | Naftaleno 2,4,6- Trinitrotolueno | |

Cuadro 3. FRECUENCIA DE DEFICIENCIA DE G6PD A NIVEL MUNDIAL

| CONTINENTE | PAIS CON MENOR FRECUENCIA | PAIS CON MAYOR FRECUENCIA |
|-------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| ÁFRICA | Sudán 1.2% | Costa Marfil 30.7% |
| ASIA | Japón 0.3% | Camboya 28.5% |
| EUROPA | Italia 0.1% | Medio Oriente y Arabia Saudita 31.3% |
| AMÉRICA | Estados Unidos 0.3% | Jamaica 12.6% |

**Figura 1. COBERTURA DEL TAMIZ NEONATAL**

Cuadro 4. RECIÉN NACIDOS TAMIZADOS Y CASOS CONFIRMADOS POR AÑO

| Año | RECIÉN NACIDOS VIVOS (n) | RECIÉN NACIDOS TAMIZADOS (n) | COBERTURA DEL TAMIZ NEONATAL (%) | CASOS CONFIRMADOS (n) |
|--------------|--------------------------|------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 2008 | 5105 | 4937 | 96.7 | 5 |
| 2009 | 4627 | 4440 | 95.9 | 8 |
| 2010 | 4183 | 4076 | 97.4 | 7 |
| 2011 | 4248 | 4153 | 97.7 | 10 |
| TOTAL | 18163 | 17606 | 96.9 | 30 |

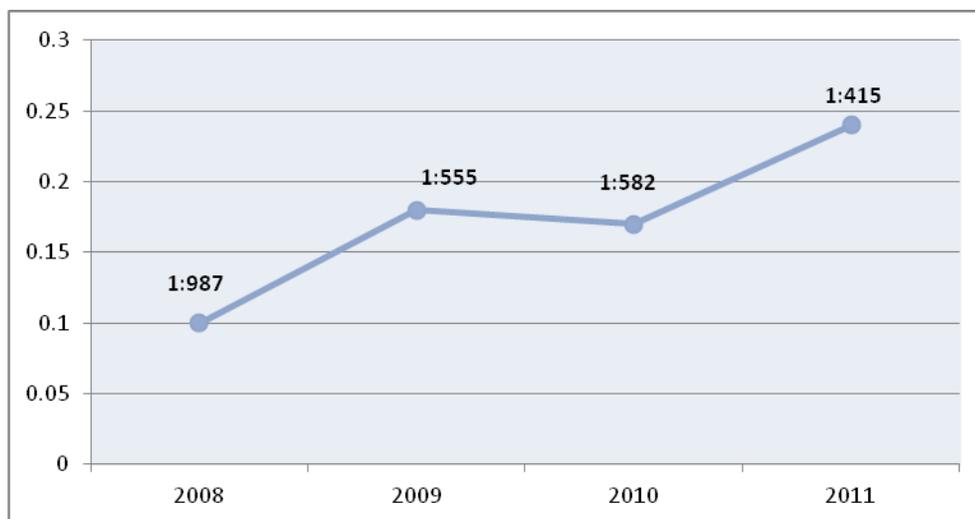


Figura 2. INCIDENCIA DE DEFICIENCIA DE GLUCOSA-6-FOSFATO DESHIDROGENASA

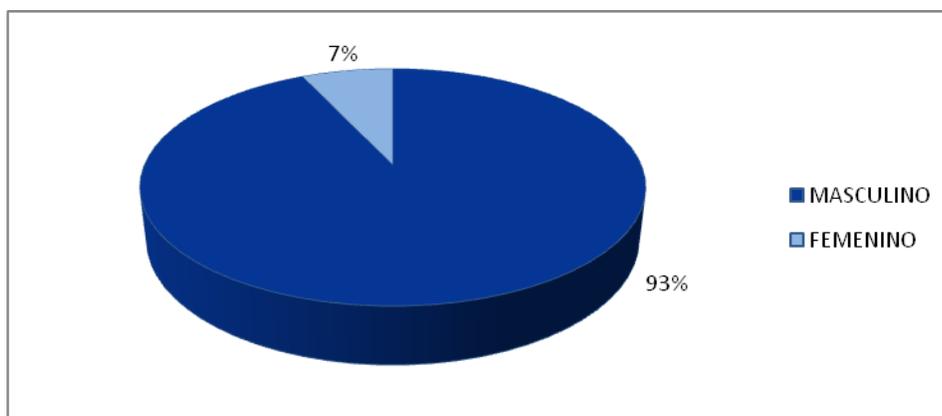


Figura 3. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL POR GÉNERO

CUadro 5. VARIANTES DETECTADAS EN LOS PACIENTES CON DEFICIENCIA DE G6PD

| POLIMORFISMOS | CASOS | % |
|---------------|-------|--------|
| A376G/G202A | 17 | 56.66% |
| A376G/T968C | 5 | 17.24% |
| G202A | 8 | 27.58% |

Cuadro 6. MORBILIDAD NO ASOCIADA A LA DEFICIENCIA DE GLUCOSA-6-FOSFATO DESHIDROGENASA

| DIAGNÓSTICO | PACIENTES(n) | % |
|--|--------------|------|
| Taquipnea Transitoria del Recién Nacido | 3 | 10 |
| Síndrome de Adaptación Pulmonar | 4 | 13.3 |
| Trastorno de succión y deglución | 3 | 10 |
| Lesiones asociadas a la vía del nacimiento | 2 | 6.6 |
| Persistencia de Conducto Arterioso | 1 | 3.3 |
| Retraso en el crecimiento intrauterino | 1 | 3.3 |
| Conjuntivitis bacteriana | 1 | 3.3 |
| Pelviectasia renal | 1 | 3.3 |
| Neumomediastino | 1 | 3.3 |