



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**RELACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR EN PACIENTES CON DEFICIENCIA GLUCOSA 6
FOSFATO DESHIDROGENASA DEL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**MONOGRAFIA QUE PARA OBTENER DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE
PEDIATRIA**

PRESENTA:

DRA. JANETH EUNICE MORENO RAMIREZ

HERMOSILLO, SONORA. JULIO 2020



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.



Hospital Infantil
Estado de Sonora

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**'RELACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR EN PACIENTES CON DEFICIENCIA GLUCOSA 6
FOSFATO DESHIDROGENASA DEL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

MONOGRAFÍA QUE PARA OBTENER DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

PRESENTA:

JANETH EUNICE MORENO RAMIREZ

DR. JOSÉ JESÚS CONTRERAS SOTO

**DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL
DEL ESTADO DE SONORA**

DR. MANUEL ALBERTO CANO RANGEL

**DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN CALIDAD Y CAPACITACIÓN**

**DR. JAIME GABRIEL
HURTADO VALENZUELA**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA**

**DRA. MARIA DEL CARMEN
GONZÁLEZ PÉREZ**

DIRECTORA DE MONOGRAFÍA

HERMOSILLO, SONORA. JULIO 2020

AGRADECIMENTOS

Esta sección se encuentra dedicada a todas las personas que participaron de alguna manera para que este trabajo se realizara.

Gracias a mis padres por siempre tener confianza en mi trabajo y por darme los ánimos de continuar en este camino,

Mis amigos que siempre fueron parte de mi proceso de aprendizaje; Paul Arnaldo Valenzuela Valenzuela, por ser mi compañero y gran amigo durante estos 3 años, además de ser parte importante del proceso de realización de este trabajo. Israel Silva Pérez que estuvo al tanto de mis avances y actualizaciones requeridas, así como ser parte de las noches bohemias. Jossafat Cervantes Ramos quien estuvo tan cerca y tan lejos apoyándonos desde lejos durante su estancia en el servicio social. Gustavo Orestes Ornelas quien me alimentó en las peores de mis post guardias y me acompañó en los mejores y los peores momentos.

A la doctora María del Carmen González Pérez que más que maestra, asesora y ejemplo a seguir se convirtió en una gran amiga.

INDICE

I.	INTRODUCCION	3
II.	MARCO TEORICO	4
	2.1 Antecedentes	4
	2.2 Bioquímica de la molécula de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa	5
	2.3 Genética	6
	2.4 Fisiopatología	9
	2.5 Cuadro clínico	9
	2.6 Diagnostico	13
	2.7 Tratamiento.....	14
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
IV.	JUSTIFICACION	17
V.	METODOLOGIA	17
	5.1 Hipótesis.....	17
	5.2 Objetivos	17
	5.3 Diseño de estudio	19
	5.4 Criterios de selección	19
	5.5 Fuente de recolección de información	19
	5.6 Descripción operativa	19
	5.7 Aspectos bioéticos	20
	5.8 Definición operacional de variables	21
VI.	ANALISIS DE RESULTADOS	22
VII.	CONCLUSION	26
VIII.	BIBLIOGRAFIA	27
IX.	ANEXOS	33

RESUMEN

La deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) es catalogada como la enzimopatía más frecuente en el mundo. Su importancia en el diagnóstico temprano radica en evitar la exposición a factores de riesgo ya conocidos que desencadenan crisis hemolíticas como ciertos medicamentos y compuestos, además de infecciones virales y bacterianas (AlSaif et al., 2017).

En Mexico contamos con el programa de tamizaje neonatal masivo donde es posible la detección de población vulnerable y así llevar a cabo su seguimiento, así como la capacitación a los padres para disminuir la exposición a factores que desencadenen las crisis hemolíticas. Se han encontrado 217 variantes genéticas patológicas descritas a nivel mundial cifras (Roper et al., 2020). En nuestro país se ha implementado un programa que en conjunto con tamiz neonatal nos permite conocer si nuestra población se encuentra en las 4 mutaciones más frecuentes descritas y describir su comportamiento y relevancia clínica.

Objetivo. En este estudio se busca identificar cuáles son las variantes genéticas de la mutación de la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa que predominan en nuestra población.

Metodología. Estudio retrospectivo de los resultados del programa de tamiz neonatal efectuado en un periodo de 3 años que abarca desde enero 2017 a enero 2020. Se realizó una determinación de variantes genética mediante prueba de biología molecular con extracción de DNA secuencia SANGER. Al obtener los resultados, se

analizó su relación entre sexo, y número de variantes, así como el predominio de las mismas.

Resultados. Se encontró como más frecuente la asociación entre las variables c.202q y c.376-G en un 89.6% con predominio en población masculina en un 76.9%

Discusión. Los datos que presentamos no difieren significativamente de los reportes nacionales. Se encontró predominio de las variantes c202g>2, c.376-G (69.2% y 84.6% respectivamente), así como la combinación ya descrita c202g>2, c.376-G en un 84.6% y se presentó el cuádruple más de los casos que la combinación c.376-G/T968-C.

Conclusiones. La mutación c202g>2, c.376-G es prevalente en niños con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en el hospital infantil del estado de sonora

Palabras clave: G6PD, Tamiz neonatal, mutaciones, hemólisis

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) es la enzimopatía más común, presentándose una incidencia en promedio a nivel mundial de alrededor de 1% y prevalencia de 4.9%, siendo el quinto defecto congénito más frecuente.

Esta deficiencia consiste en un desorden eritrocitario secundario al bloqueo de la vía de las pentosas fosfato. (Capellini y Fiorelli, 2008). En donde la enzima juega un papel importante en los eritrocitos, ya que al perder el núcleo y sus mitocondrias durante su maduración, la vía de las pentosas fosfato es la única fuente que provee NADPH, con poder reductor requerido para mantener un equilibrio redox y principalmente detoxificar el peróxido de hidrógeno y sus componentes de la vía del glutatión.

La deficiencia representa la causa de anemia hemolítica hereditaria de mayor prevalencia en regiones tropicales y subtropicales del mundo. Se presenta principalmente en varones y es la deficiencia enzimática humana más común en el mundo (Luzzatto et al., 2016).

El espectro clínico es variable, desde individuos asintomáticos hasta cuadros de anemia hemolítica e hiperbilirrubinemia secundaria severa, pudiendo variar entre grupos poblacionales y áreas geográficas. Las diferentes mutaciones generan diversas concentraciones de la enzima eritrocitaria, sin tener una relación proporcional de mayor severidad y de expresión clínica .

La importancia de la detección y diagnóstico temprano radica en prevenir la exposición a ciertos medicamentos, compuestos químicos, infecciones virales y bacterianas, que exacerbaban crisis hemolíticas, con riesgo de morbimortalidad.

En México se determinó la deficiencia de G6PD en individuos de población general y pacientes con anemia hemolítica encontrando prevalencia de 0.95%. En México las variantes más comunes son la G6PD A-202/376G y la A376G/968C (Cortés-Morales et al., 2018).

El presente trabajo pretende definir la prevalencia de este error congénito; así como las mutaciones genéticas encontradas en los pacientes del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

MARCO TEÓRICO

Antecedentes

La glucosa 6 fosfato deshidrogenasa fue descubierta y clasificada bioquímicamente en 1932 por Otto Warburg y Walter Christian, al observar la función disminuida de una enzima en levaduras y células rojas (Luzzatto et al., 2016). Fue una de las primeras enzimas identificadas en el metabolismo de la glucosa, sin embargo, Warburg desconocía que las manifestaciones clínicas asociadas con la deficiencia de esta enzima ya habían sido descritas. En el siglo XIX en Grecia, Portugal e Italia, pediatras observaron cuadros de anemia severa y hemoglobinuria en niños que tenían el antecedente de haber comido habas (fava beans), por lo que, se incluyó el término favismo (Luzzatto et al., 2016). Observaron que el favismo tendía a recurrir

en la misma persona y en líneas familiares. En el año 1920 se observó anemia hemolítica aguda como efecto adverso de las 8- aminoquinolinas (primaquina y plasmoquina) utilizadas en la profilaxis para malaria (Ahmar & Michael, 2018). En ese tiempo no se sospechaba la relación con el favismo, pero nuevamente se reportaron casos en ciertas personas, que habían sido tratadas con primaquina, por lo que, se denominó como síndrome de sensibilidad a la primaquina (Luzzatto et al., 2016).

En 1956 en Chicago Paul Carson y su equipo reportaron deficiencia de la enzima G6PD (actividad enzimática <15% de lo normal) en las células rojas de pacientes con sensibilidad a la primaquina. En 1958 en Geona, Italia Genaro Sansone y cols. reportaron la deficiencia de la G6PD en niños con historial previo de favismo. A principios de 1967 en una base de datos significativa, se evidenció como una mutación frecuente en algunos países alrededor del mundo.

Beutler y cols. describieron el fenómeno de inactivación del gen G6PD en el cromosoma X de un ratón (Mason et al., 2007); observaron que esta inactivación aplicaba de igual manera en humanos, de tal forma, permitió describir el primer ejemplo de anemia hemolítica ligada a una enzimopatía. Sin embargo, la ausencia de un desencadenante exógeno en una persona con la deficiencia enzimática no manifestaba la enfermedad, por lo que, la patología se relacionó con el uso de primaquina o ingesta de habas, convirtiéndose en el prototipo de la enfermedad (Beutler et al., 1962).

Bioquímica de la molécula de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa

La glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (g6PD) es la primer enzima de la vía de la pentosa fosfato, responsable de la producción de una variedad de moléculas, incluidos los precursores de nucleótidos y nicotinamida-adenosina-dinucleotido—fosfato (NADPH). En la primera reacción de la fase oxidativa de la vía de las pentosas-fosfato, la G6PD cataliza la conversión de glucosa-6 fosfato a 6-fosfocluconolactona con la producción concomitante de la molécula NADPH. Cuando el fosfogluconato se convierte en ribosa-5-fosfato, por la 6-fosfogluconato deshidrogenasa se produce una segunda molécula de NADPH (Cunningham et al., 2016; Gómez-Manzo et al., 2016). La glucosa 6PD tiene un papel fundamental en la defensa antioxidante del eritrocito. Si las concentraciones del NADPH no pueden conservarse, el glutatión reducido aumenta y ocurre daño oxidativo que desemboca finalmente en hemólisis. (Mason et al., 2007)

Genética

El gen de G6PD se localiza en el cromosoma Xq28; consiste en 13 exones y tiene un tamaño aproximado de 18.5Kb (García N., Romo E., 2014). La deficiencia de G6PD se hereda en forma recesiva ligada al X. Los varones hemicigotos para el gen serán deficientes de G6PD si heredan el gen mutado. En cambio, las mujeres pueden ser homocigotas (normales o deficientes) o heterocigotas, sin embargo, como resultado del fenómeno de inactivación del cromosoma X, las mujeres heterocigotas pueden ser hematológicamente normales o pueden presentar manifestaciones leves o severas dependiendo del porcentaje de células con el fenotipo mutado. Por lo

general las pacientes heterocigotas presentan las manifestaciones clínicas menos severas que las homocigotas (García N., Romo E., 2014)

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 (Bonilla et al., 2007).

El panorama clínico depende de la mutación presente. Se han reportado más de 200 mutaciones, las cuales son categorizadas por la Organización mundial de la salud (OMS) basados en su fenotipo bioquímico y manifestaciones clínicas (Cantú-Reyna et al., 2019).

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. (Gómez-Manzo et al., 2016).

Esta enfermedad se caracteriza por su heterogenicidad con alrededor de 186 mutaciones reportadas hasta la fecha, sin embargo, solo el 10% de estas mutaciones han sido caracterizadas a un nivel funcional. En México se han reportado la existencia de 19 mutaciones diferentes (Vaca et al., 2002).

En nuestro país se ha hecho la detección en población general y pacientes con anemia hemolítica encontrando una prevalencia de 0.95% (García-Magallanes, 2014) (CENETEC, 2016).

Se realizó un estudio en el 2002 donde se incluyeron 10 estados de la república mexicana. Se analizaron 78 pacientes detectando una prevalencia de 0.71% (1:140

hombres) con una actividad enzimática menor del 15%; Las variantes más comunes en los individuos de la población general, fueron las relacionadas con G6FD-A, entre las cuales se encontraban la 202 A /376G y la 376G/968C (58 pacientes de 78) (Vaca et al., 2002).

Se encontró la presencia de otras menos comunes como Santamaría (376G/542T), Vanua Lava (383C), Tsukui (del561-563), Seattle (844C), México city (680 A), Guadalajara (1159T), etc. que no mostraron expresión en una cantidad de pacientes importante (Vaca et al., 2002).

Los estudios realizados previamente sobre la caracterización de variantes genéticas en población mexicana, se enfocaban en población del centro y sur de México lo que nos da un panorama sobre el comportamiento de esta deficiencia solo en una parte de la población, por lo que, en el 2014 García-Magallanes sugirió que el comportamiento de esta enfermedad podría ser diferente en el territorio mexicano de la región norte, considerando el predominio de ancestros de origen europeo, por lo que, se analizaron las muestras de donadores provenientes de los estados de Sonora, Baja California y Chihuahua, se observó un predominio similar de la variante 202 A/ 376G (García-Magallanes, 2014).

Desde el 2015 Petróleos Mexicanos (PEMEX) y la secretaria de marina (SEMAR) han incluido a nivel nacional la detección universal de la G6PD dentro el tamiz ampliado en sus derechohabientes. Por otra parte, algunos estados como Nuevo León, por parte de la secretaria de salud ha incluido la detección de esta patología. (CENETEC, 2016)

En la Secretaría de marina en el 2014 se analizaron los resultados de tamiz neonatal en 18 estados de la república mexicana, con una muestra de 5205 pacientes donde encontraron 5 casos positivos a deficiencia G6PD, indicando una prevalencia de 9.6/10 000 recién nacidos vivos (Trigo-Madrid et al., 2014)

Se realizó un estudio en el Instituto Nacional de Perinatología en el año 2015 donde reportaron una tasa de 157.3 casos de deficiencia de G6PD por cada 100,000 recién nacidos tamizados. En estos pacientes se realizaron pruebas moleculares en 34 recién nacidos vivos donde se identificaron como más frecuentes las combinaciones alélicas G202/A376G, en segundo lugar G202 y en tercer lugar A376G/T968C (Zamorano-Jiménez et al., 2015)

Fisiopatología

La deficiencia de G6PD se considera la enzimopatía hereditaria más frecuente en el mundo. El cuadro clínico es el resultado del estrés oxidativo generado por factores desencadenantes. Debido al bajo nivel del glutatión de los grupos sulfhidrilos que no pueden mantenerse en su forma reducida, se producen uniones intra e inter moleculares entre estos grupos, con la formación de agregados de proteínas del cito esqueleto de la membrana del eritrocito, estructuras (cuerpos de Heinz) que disminuyen la deformidad y alteran la superficie celular y provocan que los macrófagos las reconozcan como extrañas dando lugar a la hemólisis. Además se produce hemólisis oxidativa debido a la incapacidad del eritrocito para eliminar de manera eficiente los radicales libres, el hidrogeno y el oxígeno (Cappellini & Fiorelli, 2008; Luzzatto et al., 2016).

Cuadro clínico

La OMS clasifica a esta enfermedad en 5 categorías según la severidad clínica de la deficiencia enzimática (**Tabla 1**).

Tabla 1. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de las variantes de la deficiencia de G6Pd (World Health Organization, 2019).

Clase	Actividad enzimática	Características clínicas
I	<10%	Los pacientes pueden tener hemólisis espontánea, sin estresor oxidativo. Puede asociarse con anemia hemolítica crónica no esferocítica grave.
II	<10%	Puede cursar o no con episodios severos de anemia hemolítica no esferocítica
III	10-60 %	Puede o no cursar con episodios moderados o leves de anemia hemolítica, usualmente asintomáticos.
IV	60-100%	Usualmente asintomáticos.
V	>100%	Actividad enzimática aumentada (Más del doble que lo normal). Únicamente un caso reportado en el mundo.

Los individuos con deficiencia enzimática suelen permanecer asintomáticos toda su vida, excepto los casos esporádicos con la deficiencia clase I.

Según la variación genética y expresión de la deficiencia enzimática, los pacientes pueden expresar distintas manifestaciones clínicas de acuerdo a la clasificación de la OMS, factor desencadenante y estilo de vida. Los 3 principales desencadenantes son: Infecciones, Medicamentos y alimentos (Harcke et al., 2019)

Las infecciones es la causa más citada de anemia hemolítica aguda en pacientes con esta deficiencia, particularmente con citomegalovirus, Hepatitis A y B, neumonía y fiebre tifoidea (Heuvel et al., 2017). La infección, así sea bacteriana, viral o fúngica produce especies reactivas de oxígeno a través de la reacción inflamatoria, para lo cual, las células deficientes son particularmente susceptibles.

Los medicamentos se consideran un factor desencadenante común de hemólisis en pacientes con deficiencia de G6PD, por consiguiente, varias organizaciones se han enfocado en identificar estos medicamentos y su riesgo de desencadenar anemia hemolítica. Los medicamentos más comunes que comprenden este grupo son los antimaláricos, algunos medicamentos pueden ser utilizados con precauciones, pero puede requerir dosis más bajas (**Tabla 2**). Se han incluido algunas hiervas medicinales y alimentos, incluyendo varios tipos de frijoles (aparte de habas) (Padakanti et al., 2019).

La anemia hemolítica que ocurre posterior a la ingesta de habas es conocida como favismo; es la forma más común de anemia hemolítica aguda en pacientes con deficiencia G6PD (Ahmar & Michael, 2018).

En los recién nacidos la hiperbilirubinemia es de las principales patologías que requieren tratamiento médico (AlSaif et al., 2017).

Este grupo de la población son portadores de la deficiencia de G6PD y tienen el doble de la probabilidad de sufrir ictericia e hiperbilirrubinemia, con respecto a la población en general (Kasemy et al., 2020).

Los signos y síntomas incluyen ictericia de predominio en escleras y membranas mucosas; así como, irritabilidad, letargia, problemas en la alimentación, vómitos, fiebre. Una complicación con mayor morbilidad es el kernicterus (Cunningham et al., 2016)

Tabla 2. Fármacos que se deben evitar o usar con precaución en pacientes con deficiencia de G6PD (Harcke et al., 2019)

Nombre Genérico	Nivel de Riesgo	Variante
Acetaminofen	Bajo	Todas
Ácido acetil salicílico	Variable*	Todas
Ácido Ascorbico (vitamina C)	Alto, con dosis altas	Todas
Cloranfenicol	Alto	Mediterráneo, Asia
Ciprofloxacino	Alta	Todas
Colchicina	Baja	Todas
Difenhidramina	Baja	Todas
Isoniacida	Baja	Todas
Levofloxacino	Alta	Mediterránea, Asia
Azul de metileno	Alta	Todas
Moxifloxacino	Alta	Mediterránea, Asia
Óxido nítrico	Alto	Todas
Nitrofurantoina	Alta	Todas
Nitroglicerina	Alta	Todas

Fenazopiridina	Alta	Mediterránea, Asia
Primaquina	Alta**	Todas
Probenecid	Alta	Todas
Estreptomina	Baja	Todas
Sulfametoxazol	Alta****	Todas
Trimetoprim	Baja****	Todas
Vitamina k	Baja a alta	todas

*Riesgo de bajo a ninguno. Uso con precaución.

**Reducir dosis si es requerido

Prescribir dosis modificada. Contraindicado en varios países *También cuando es combinado con otras drogas.

Diagnóstico

Los hallazgos hematológicos y clínicos que sugieren deficiencia de G6PD se deberán 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 (Luzzatto et al., 2016).

Actualmente las pruebas de tamizaje se realizan en sangre mediante análisis flurométrico automatizado en papel filtro; siendo el valor de corte que se utiliza en nuestra institución ≥ 3.5 U/g Hb en pacientes que en ese momento se encuentran sin alguna patología que pueda alterar la medición.

La recolección de sangre en pruebas de papel filtro, se utilizan desde hace más de 40 años, debido a la facilidad que representa la toma de muestra y almacenamiento, se han adoptado para el uso de tamizajes y análisis genéticos (Bereczky et al., 2005).

La OMS recomienda como prueba inicial cualitativa el ensayo fluorescente que detecta con luz ultravioleta la producción de NADPH. La interpretación se realiza con la presencia de fluorescencia, lo cual, indica la actividad normal de la enzima, si no hay fluorescencia o hay poca fluorescencia se concluye que hay alteración de la enzima G6PD (CENETEC, 2016).

El ensayo fluorescente para la deficiencia de G6PD tiene como limitante su interpretación, siendo que el valor de corte con esta prueba es $< 2.1\text{U/gHb}$, cuando por definición la enfermedad es presente con niveles $>7-10/\text{g Hb}$ (Kaplan et al., 2016).

Las metodologías del tamizaje para la detección de la deficiencia de G6PD incluyen ensayos cualitativos o cuantitativos, mediciones cuantitativas de la actividad enzimática de la G6PD por método citoquímico, espectrofotométrico, así como, la detección molecular mediante diferentes estrategias con reacción en cadena de la polimerasa y secuenciación de DNA (Zamorano-Jiménez et al., 2015).

La OMS recomienda el diagnóstico bioquímico basado en la cuantificación de la actividad enzimática remanente empleando eritrocitos maduros siguiendo la reducción del NADPH con rangos normales entre $7-10\text{UI/gHb}$ (Gómez-Manzo et al., 2016).

La caracterización molecular del defecto genético constituye el método de certeza para el diagnóstico de esta patología, el ensayo molecular identifica el 99% de las mutaciones conocidas (Gómez-Manzo et al., 2016).

La PCR es la única tecnología disponible para categorizar el genotipo G6PD sin embargo, a pesar de determinar la heretocigocidad molecular, la variación de inactivación del cromosoma X puede conducir a una amplia variación del fenotipo (Kaplan et al., 2016).

Tratamiento

Actualmente no existe un tratamiento específico. La actitud médica se limita a prevenir la aparición de crisis hemolíticas, evitando desencadenantes y a aplicar medidas de apoyo en caso de aparición. En casos graves, podría plantearse la realización de esplenectomía.

Cuando se trata de una crisis hemolítica el curso de tiempo después de la exposición al fármaco sigue un patrón típico. La hemólisis comienza dentro de las 24 horas y puede continuarse hasta 10 días después de la interrupción del medicamento. Los valores de hemoglobina alcanzan su nadir el día 7 después de la exposición. La ictericia es secundaria a hiperbilirrubinemia indirecta, generalmente después de que más del 50% de los eritrocitos han sido hemolizados. El inicio de la hemoglobinuria generalmente ocurre dentro de la primera semana, y la reticulocitosis está presente cuando el hematocrito cae a niveles que desencadenan una mayor producción de eritrocitos. La gravedad de la hemólisis depende de la mutación alélica G6PD y, en muchos casos, de la dosis del medicamento. En casos severos, los niveles de hematocrito pueden caer a menos del 50% de lo normal. La hemólisis severa puede provocar una lesión renal aguda.

El tratamiento habitual para la anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de G6PD es la atención de apoyo más la eliminación y la evitación de desencadenantes adicionales. En hemólisis severa, se pueden requerir transfusiones de sangre; La hemodiálisis puede ser necesaria si ocurre una lesión renal aguda. En general, el pronóstico para pacientes con deficiencia de G6PD es bastante bueno. La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos, en la medida de que eviten los desencadenantes. (Bubp, J et al., 2015)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa es referida como la enzimopatía más frecuente a nivel mundial. Incluyéndose de manera prioritaria en los programas de selección masiva y tamizaje de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En los últimos años gracias a la implementación de esta prueba en los programas de tamizaje masivo en nuestro país se ha conseguido la caracterización bioquímica y molecular donde se han descrito 4 mutaciones esenciales en la población mexicana. Este estudio podría parecer que se queda corto al enfocarse solamente en 4

mutaciones de las 217 variantes existentes, pero al ser orientado a las mutaciones más frecuentes se podrá dar una idea de la caracterización de nuestra población.

Con base a estas consideraciones, surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las mutaciones genéticas que presentan los niños con deficiencia de G6PD en seguimiento en el servicio de hematología del Hospital Infantil del Estado Sonora?

JUSTIFICACIÓN

En México se determinó la deficiencia de G6PD en individuos de población general y pacientes con anemia hemolítica encontrando prevalencia de 0.95%. En México las variantes más comunes son la G6PD A-202/376G y la A376G/968C (Cortés-Morales et al., 2018).

Con este conocimiento se busca evitar las crisis hemolíticas, así como asesoramiento a los padres con respecto a los factores de riesgo mencionados anteriormente, además de que conozcan los posibles riesgos de que algún miembro de la familia se encuentre en una situación similar; y que esta detección permita definir la prevalencia relativa de este error congénito y por ende evaluar su trascendencia epidemiológica como un problema de salud (Heuvel et al., 2017).

A pesar de la existencia de más de 217 variantes patológicas descritas en todo el mundo y sus múltiples publicaciones científicas, aún se encuentra un campo vasto de oportunidad para la investigación biomédica básica (Roper et al., 2020).

HIPÓTESIS

Las mutaciones genéticas c202g>2, c.376-G, c.968T>C. c.575>A son prevalentes en niños con deficiencia de la G6PD del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

OBJETIVOS GENERAL

- Describir las mutaciones genéticas que presentan los niños del Hospital Infantil del Estado de Sonora con deficiencia de la enzima G6PD en un periodo de 3 años que abarca de enero del 2017 a enero del 2020

OBJETIVO ESPECÍFICO

- Describir características clínicas de los niños con deficiencia de la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.
- Definir si la prevalencia en pacientes varones coincide con la reportada en la literatura.
- Definir si la prevalencia de la mutación c202g>2/c.376-G coincide con la literatura

MATERIAL Y MÉTODOS.

DISEÑO DEL ESTUDIO

TIPO DE ESTUDIO

- Observacional.

- Retrospectivo.
- Transversal
- Descriptivo

LUGAR DE ESTUDIO TIPO DE ESTUDIO

Hospital Infantil de Estado de Sonora, dependiente de la secretaría de salud.

POBLACIÓN

Pacientes pediátricos con diagnóstico de deficiencia de la enzima G6PD atendidos en el Hospital infantil del Estado de sonora en servicio de hematología de enero del 2017 a enero del 2020

TAMAÑO DE LA MUESTRA

La muestra se obtuvo mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1.- Niños de 1-18 años de edad con diagnóstico de deficiencia de la enzima G6PD que acudan a la consulta externa de Hematología del HIES de enero del 2017 a enero del 2020

2.- Niños con deficiencia de la enzima G6PD que cuenten con estudio de biología molecular por extracción molecular secuencia Sanger

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1.-Expediente clínico incompleto o no disponible para los fines del estudio.

2.- Sujetos que posterior al ingreso en el HIES, se transfieran a otra unidad hospitalaria para continuar evolución y tratamiento pertinentes.

3.- Sujetos que no cuenten con la prueba de biología molecular con reporte impreso en el expediente.

FUENTE DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

La recolección de la información para el presente estudio se realizó a través de una ficha de recolección de datos, diseñada para el presente estudio mediante, la revisión de expedientes clínicos (Anexo 1)

DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo de los resultados del programa de tamiz neonatal efectuado de enero 2017 a enero 2020. Las muestras de sangre se obtuvieron mediante la punción del talón y se recolectaron en papel filtro especial (tarjeta de Guthrie). Al reportar tamiz metabólico positivo donde se realiza prueba fluorométrica de medición de actividad de enzima considerándose en rangos mayores o iguales a 3.5U/g Hb se envían muestras para la realizar pruebas de biología molecular y así identificar la mutación mediante PCR e hibridación para la detección de las variantes más frecuentes en el Gen G6PD para estas 4 mutaciones: G 202A, A376G, A524T, T968C.

Se realizó extracción de DNA, secuenciación SANGER de todos los exones codificables y regiones intrónicas flanqueantes.

Estas muestras son validadas por laboratorios ARCHIMED Life Science GmbH, Vienna Austria.

ASPECTOS BIOÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

Al ser un estudio con base en la revisión de expedientes clínicos, se considera sin riesgo para exposición, motivo por el cual no fue necesario solicitar el consentimiento de participación de los pacientes o sus padres de los sujetos en estudio.

El protocolo se apega a los lineamientos de la Ley General de Salud en materia de investigación de seres humanos y a los acuerdos internacionales de acuerdo con la declaración de Helsinki.

PRUEBAS ESTADÍSTICAS

Se realizó una distribución de las variables de estudio y descripción estadística mediante las medidas de tendencia central (mediana, media) con el apoyo de hoja de cálculo (Excel).

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Durante el programa de vigilancia de tamiz metabólico se hizo el tamizaje de 11,009 niños y niñas durante el periodo de tres años que comprenden de enero del 2017 a enero 2020 donde se reportaron 30 pacientes con resultado positivo para la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, confirmando con técnica fluorométrica el diagnóstico.

De los 30 pacientes reportados se realizó el seguimiento con resultados de prueba de biología molecular. Siendo excluidos 17 (56.6%).

Contando con una muestra de 13 pacientes en el momento del estudio, de los cuales 10 (76.9%) fueron hombres y 3 (23.1%) mujeres. Recordando que la enfermedad es

mas frecuente en varones, sie no autosomica recesiva, ligada al cromosoma X. La media de edad al momento de la toma del estudio fue de 9 meses.

Se analizó la presencia de 4 mutaciones las cuales fueron señaladas como las más frecuentes en nuestra población, encontrandose la presencia de 3 de ellas en la poblacion de estudio (c202g>2, c.376-G, c.968T>C)

Con ausencia de la mutación c.575>A. Se obtuvieron 9 pacientes con la mutación c202g>2 (69.2%), 11 pacientes con c.376-G (84.6%) y 2 pacientes con c.968T>C (15.4%) de la muestra.

Se registraron 2 pacientes los cuales no se encontró presente ninguna de las 4 mutaciones analizadas.

Se encontró una tasa de detección de 84.6% para las 4 variantes que predominan en población mexicana, Zhidai Lui et al publicaron un estudio este año donde se describe que al extender el estudio a 16 variantes genéticas se puede obtener una tasa de detección de hasta el 96.1%, lo que nos habla del gran campo de detección de las diferentes variantes genéticas (Liu et al., 2020)

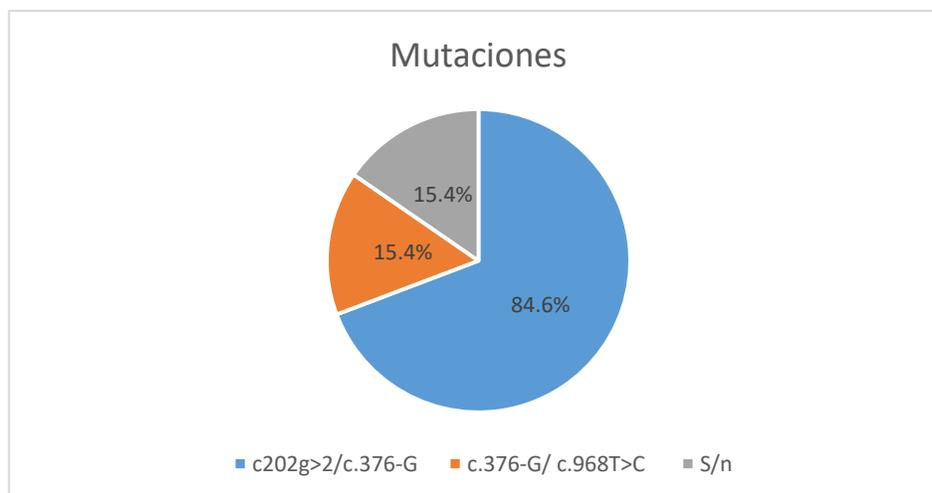
Tabla 5.- Características clínicas de los pacientes con G6FD en el Hospital Infantil del Estado de Sonora

Variable	n=13	%
Sexo		
Niños	10	76.9
Niñas	3	23.1

<i>Tipo de mutación</i>		
c202g>2	9	69.2
c.376-G	11	84.6
c.968T>C	2	15.4
c.575>A	0	0.0
<i>Núm. de mutaciones*</i>		
c202g>2 + c.376-G	11	84.6
c.376-G + c.968T>C	2	15.4
<i>Valores de G6FD</i>		<i>(media±ED)</i>
Inicial	10	2.33 (± 0.801)
Seguimiento	10	217.6 (±118.2)
<i>Promedio de edad a la toma</i>		
Inicial	9	8.3 (±5.0)
Seguimiento	10	72.3 (±37.2)

*Dos casos resultaron negativos para las cuatro mutaciones analizadas

Gráfica 1. Distribución de mutaciones.



En lo que respecta a las características clínicas no hubo manifestaciones en el grupo de estudio, así como se descartaron antecedentes de hiperbilirrubinemia neonatal o algún signo de hemólisis.

Además de la presencia de estas mutaciones se destaca la combinación de las dos mutaciones más frecuentes c202g>2, c.376-G que corresponden un 84.6% de la muestra total. Además de la combinación de las mutaciones c.376-G, c.968T>C donde se encontraron 2 pacientes que representan un 15.4% de la muestra.

CONCLUSIÓN.

La deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa es considerada la enzimopatía congénita más frecuente, teniendo un amplio espectro de cuadros clínicos de diferente intensidad, sin embargo con importante morbimortalidad asociada, siendo de vital importancia identificar y orientar a los padres y pacientes sobre los factores desencadenantes, que puedan exacerbar crisis hemolíticas. Dado su importancia y su frecuencia ha sido incluida en el cribado y tamizaje del recién nacido.

Se reportan al menos 200 mutaciones genéticas. Reportándose en la población mexicana la prevalencia de 4 variantes. La mutación c202g>2/c.376-G se encontró

como prevalente en niños con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en el hospital infantil del estado de sonora.

Es de destacar que ninguno de los pacientes incluidos en el estudio tiene antecedentes de exacerbacion de anemia hemolitica e hiperbilirrubinemia. Tomando en consideracion la edad media de diagnostico y reporte de resultados de biologia molecular. Por lo que se corrobora que al ser frecuente la incidencia dentro de la poblacion, la realizacion de tamizaje diagnostico, con confirmacion del mismo son una herramienta importante para la prevencion de complicaciones secundarias a crisis hemoliticas.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmar, Z., & Michael, C. (2018). Favism and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *New England Journal of Medicine*, 378(11), 1066. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1801275>
- AlSaif, S., Ponferrada, M. B., AlKhairy, K., AlTawil, K., Sallam, A., Ahmed, I., Khawaji, M., AlHathlol, K., Baylon, B., AlSuhaibani, A., & AlBalwi, M. (2017). Screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonates: A comparison between cord and peripheral blood samples. *BMC Pediatrics*, 17(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0912-y>
- Bereczky, S., Mårtensson, A., Gil, J. P., & Färnert, A. (2005). Short report: Rapid DNA extraction from archive blood spots on filter paper for genotyping of *Plasmodium falciparum*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 72(3), 249–251. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2005.72.249>
- Beutler, E., Yeh, M., & Fairbanks, V. F. (1962). The normal human female as a mosaic of X-chromosome activity: Studies using the gene for g-6-pd-deficiency as a marker. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 17(5), 763–768. <https://doi.org/10.1097/00006254-196210000-00048>
- Bonilla, J. F., Sánchez, M. C., & Chuaire, L. (2007). Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD): respuesta de los hematíes y otras células humanas a la disminución en su actividad. *Colomb. Med*, 38, 76–75.

- Cantú-Reyna, C., Santos-Guzmán, J., Cruz-Camino, H., Vazquez Cantu, D. L., Gómez-Gutiérrez, R., Góngora-Cortéz, J. J., & Gutiérrez-Castillo, A. (2019). Glucose-6-Phosphate dehydrogenase deficiency incidence in a Hispanic population. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, 12(2), 203–207. <https://doi.org/10.3233/NPM-1831>
- Cappellini, M., & Fiorelli, G. (2008). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *The Lancet*, 371(9606), 64–74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60073-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60073-2)
- CENETEC. (2016). Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. Tamizaje, Diagnóstico y tratamiento 1°, 2 y 3er nivel de atención. Evidencias y recomendaciones. *Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 1–39.
- Cortés-Morales, Y. Y., Vanoye-Carlo, A., Castillo-Rodríguez, R. A., Serrano-Posada, H., González-Valdez, A., Ortega-Cuellar, D., Hernández-Ochoa, B., Moreno-Vargas, L. M., Prada-Gracia, D., Sierra-Palacios, E., Pérez de la Cruz, V., Marcial-Quino, J., & Gómez-Manzo, S. (2018). Cloning and biochemical characterization of three glucose-6-phosphate dehydrogenase mutants presents in the Mexican population. *International Journal of Biological Macromolecules*, 119, 926–936. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.08.025>
- Cunningham, A. D., Hwang, S., & Mochly-Rosen, D. (2016). Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and the Need for a Novel Treatment to Prevent Kernicterus. *Clinics in Perinatology*, 43(2), 341–354. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.01.010>

- Eberle, S. E., Pepe, C., Chaves, A., Aguirre, F., Milanesio, B., Fernández, D., Gómez, V. Á., Sciuccati, G., Díaz, L. A., Candas, A., Cervio, C., Bonduel, M., & Torres, A. F. (2019). Phenotypic and genotypic characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Argentina. Retrospective and descriptive study. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 117(4), 267–270. <https://doi.org/10.5546/aap.2019.eng.267>
- García-Magallanes, N. (2014). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in northern Mexico and description of a novel mutation. *Journal of Genetics*, 93(2), 325–330. <https://doi.org/10.1007/s12041-014-0366-z>
- García N., Romo E., E. al. (2014). Panorama de la deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa en México. *Revista Iberoamericana de Ciencias*, 1(2), 31–40.
- Gómez-Manzo, S., Marcial-Quino, J., Vanoye-Carlo, A., Serrano-Posada, H., González-Valdez, A., Martínez-Rosas, V., Hernández-Ochoa, B., Sierra-Palacios, E., Castillo-Rodríguez, R. A., Cuevas-Cruz, M., Rodríguez-Bustamante, E., & Arreguin-Espinosa, R. (2016). Functional and biochemical characterization of three recombinant human glucose-6-phosphate dehydrogenase mutants: Zacatecas, Vanua-Lava and Viangchan. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(5). <https://doi.org/10.3390/ijms17050787>
- Harcke, S. J., Rizzolo, D., & Harcke, H. T. (2019). G6PD deficiency: An update. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 32(11), 21–26. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000586304.65429.a7>

Heuvel, E. A. L. van den, Baauw, A., Mensink-Dillingh, S. J., & Bartels, M. (2017). A rare disorder or not? How a child with jaundice changed a nationwide regimen in the Netherlands. *Journal of Community Genetics*, 8(4), 335–339. <https://doi.org/10.1007/s12687-017-0330-8>

José, M. (2019). *Prevalencia De La Mutacion 202a/376G En Niños Con Deficiencia De Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa En El Hospital De Pediatría.*

Kaplan, M., Hammerman, C., & Bhutani, V. K. (2016). The Preterm Infant. A High-Risk Situation for Neonatal Hyperbilirubinemia Due to Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Clinics in Perinatology*, 43(2), 325–340. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.01.008>

Kasemy, Z. A., Bahbah, W. A., El Hefnawy, S. M., & Alkalash, S. H. (2020). Prevalence of and mothers' knowledge, attitude and practice towards glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency among neonates with jaundice: A cross-sectional study. *BMJ Open*, 10(2). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034079>

Liu, Z., Yu, C., Li, Q., Cai, R., Qu, Y., Wang, W., Wang, J., Feng, J., Zhu, W., Ou, M., Huang, W., Tang, D., Guo, W., Liu, F., Chen, Y., Fu, L., Zhou, Y., Lv, W., Zhang, H., ... Zou, L. (2020). Chinese newborn screening for the incidence of G6PD deficiency and variant of G6PD gene from 2013 to 2017. *Human Mutation*, 41(1), 212–221. <https://doi.org/10.1002/humu.23911>

Luzzatto, L., Nannelli, C., & Notaro, R. (2016). Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 30(2), 373–393.

<https://doi.org/10.1016/j.hoc.2015.11.006>

Mason, P. J., Bautista, J. M., & Gilsanz, F. (2007). G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. *Blood Reviews*, 21(5), 267–283.
<https://doi.org/10.1016/j.blre.2007.05.002>

Padakanti, A., Shenoy, A., Kamath, A., & Chakrapani, M. (2019). Drug-induced Hemolysis in G6PD Deficiency: an Unusual Presentation of a Common Clinical Condition. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 62(4), 166–169.
<https://doi.org/10.14712/18059694.2020.7>

Roper, D., Layton, M., Rees, D., Lambert, C., Vulliamy, T., De la Salle, B., & D'Souza, C. (2020). Laboratory diagnosis of G6PD deficiency. A British Society for Haematology Guideline. *British Journal of Haematology*, 1–15.
<https://doi.org/10.1111/bjh.16366>

Trigo-Madrid, M., Díaz-Gallardo, J., Mar-Aldana, R., Ruiz-Ochoa, D., Moreno-Graciano, C., Martínez-Cruz, P., De Alba Herrera-Pérez, L., & De La Torre-García, O. (2014). Resultados del Programa de Tamiz Neonatal Ampliado y epidemiología perinatal en los servicios de sanidad de la Secretaría de Marina Armada de México. *Acta Pediátrica de Mexico*, 35(6), 448–458.

Vaca, G., Arambula, E., & Esparza, A. (2002). Molecular heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Mexico: Overall results of a 7-year project. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 28(3), 436–444.
<https://doi.org/10.1006/bcmd.2002.0532>

World Health Organization. (2019). *Updating the WHO G6PD classification of variants and the International Classification of Diseases , 11th Revision (ICD-11)*. October, 10–12.

Yu, F., Zhang, S., Chen, B., Zhou, Y., Ma, C., Yang, S., Tang, Y., Huang, D., Xie, X., Xiao, Q., & Wang, L. (2020). Evaluation of the Diagnostic Accuracy of the CareStart™ Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency Rapid Diagnostic Test among Chinese Newborns. *Journal of Tropical Pediatrics*, 1–9. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmaa003>

Zamorano-Jiménez, C. A., Baptista-González, H. A., Bouchán-Valencia, P., Granados-Cepeda, M. L., Trueba-Gómez, R., Coeto-Barona, G., Rosenfeld-Mann, F., Rosa-Mireles, L. B., & Meléndez-Ramírez, R. (2015). Identificación molecular de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) detectada en el tamiz neonatal. *Gaceta Medica de Mexico*, 151(1), 34–41.

Bubp, J., Jen, M., & Matuszewski, K. (2015). Caring for Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD)-Deficient Patients: Implications for Pharmacy. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*, 40(9), 572–574.

CUADRO UNAM

Datos del alumno	
Autor	Dra Janeth Eunice Moreno Ramírez
Teléfono	6621885065
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad	Medicina
Número de cuenta	518216256
Datos del director de Monografía	
Asesor de Monografía	Dra. María del Carmen González Pérez
Datos de la Monografía	
Título	'RELACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR EN PACIENTES CON DEFICIENCIA GLUCOSA 6 FOSFATO DESHIDROGENASA DEL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA'
Palabras clave	G6PD, Tamiz neonatal, mutaciones, hemólisis
Número de páginas	30