



**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina**



Secretaría de Salud Guerrero

**Panorama de la Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa
durante 2017 a 2019, del Hospital General “Dr. Donato G.
Alarcón”, de la Secretaría de Salud Guerrero.**

T E S I S

Que para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

Presenta:

JOSÉ OMAR MACEDO ESPINOBARROS

Tutores:

Dr. Josué Abel Ruiz Vélez

Dr. Jesús Pérez Hernández

Acapulco, Gro., Junio 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.

**Dr. Carlos de la Peña Pintos
Secretario de Salud en Guerrero**

**Dr. Armando Bibiano García
Subsecretario de Prevención y Control de Enfermedades**

**Dra. Maribel Orozco Figueroa
Subdirectora de Enseñanza e Investigación**

**Dr. Domingo Juárez Ramírez
Director del Hospital General “Dr. Donato G. Alarcón”**

**Dr. Alejandro Adán Ayala Amaro
Jefe de Enseñanza e Investigación del
Hospital General “Dr. Donato G, Alarcón”**

**Dr. Jesús Pérez Hernández
Profesor Titular de la Especialidad en Pediatría Médica**

Índice

Resumen	2
I. Antecedentes	4
II. Planteamiento del problema.....	17
III. Justificación	19
IV. Objetivos.....	200
V. Material y métodos.....	211
VI. Resultados.....	255
VII. Discusión	40
VIII. Conclusiones	42
Anexos	44
Referencias bibliográficas.....	51

Abreviaturas

EIM	Errores innatos del metabolismo
G6FDH	Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa
VEU	Vida extrauterina
PBEG	Peso bajo para edad gestacional
PAEG	Peso adecuado para edad gestacional
PEEG	Peso elevado para edad gestacional
SDG	Semanas de gestación
OMS	Organización Mundial de la Saluda

Resumen

Antecedentes. Los errores innatos del metabolismo (EIM) o enfermedades metabólicas hereditarias, son un grupo muy heterogéneo de enfermedades congénitas. Aunque son relativamente raros, han adquirido importancia creciente debido a que conducen a una elevada morbilidad y mortalidad y discapacidad. Se han descrito cerca de 500 EIM, y casi 25% de ellos afecta a los niños desde el periodo neonatal. Dentro de las primeras 10 enfermedades por EIM, se encuentra la Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa (G6PD), con una frecuencia de 1:25 000 RNV. La deficiencia de G6PD, es el defecto enzimático de los glóbulos rojos más frecuente en los seres humanos, que afecta a más de 400 millones de personas en el mundo. De acuerdo a la Guía de Práctica Clínica mexicana, se define como una enfermedad resultado de la deficiencia enzimática con herencia recesiva ligada al X. Tiene 19 variantes en México (García-Magallanes, 2014). La morbilidad relacionada a la deficiencia de G6PD se manifiesta solo cuando existe estrés oxidativo, por lo que se plantea que en ausencia de factores desencadenantes de crisis hemolíticas la enfermedad no se manifiesta, por lo tanto, la gran mayoría de los pacientes que cursan con deficiencia de G6PD son asintomáticas y sólo se manifiesta la enfermedad cuando éstos son expuestos a estímulos oxidativos que desencadenan la hemólisis masiva intravascular. **Objetivo.** La presente investigación tiene como objetivo describir el panorama general de la Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa, en el Hospital General "Dr. Donato G. Alarcón" de Acapulco, Gro. durante el periodo de septiembre de 2017 a diciembre 2019.

Material y métodos. Se realizó un estudio transversal descriptivo, en pacientes diagnosticados con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, en el Hospital General “Dr. Donato G. Alarcón” en Acapulco, Guerrero. Se estudió el 100% de los casos. El estudio consistió en una revisión de expedientes clínicos e integración de la información a través un instrumento de medición. **Resultados.** Se analizaron 44 expedientes reportados como positivos a deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, de los cuales 100% fueron masculinos, la media de edad para toma de tamiz metabólico fue de 5.4 días, mientras que la media para la entrega de resultados confirmatorios de 22 días. De acuerdo al registro hospitalario, en la unidad se presentaron 8287 nacimientos, durante el periodo de estudio, de los cuales, fueron tamizados 7108 recién nacidos, siendo el 85.7% de los nacidos en la unidad hospitalaria. De ellos se reportaron 44 pacientes positivos a deficiencia de G6PDH, con una prevalencia del 0.61%. Se reportó un seguimiento del 59.1% de los casos diagnosticados en la unidad, de los cuales en el 100% de ellos no se reporta deterioro en el estado de salud. **Conclusiones.** La prevalencia de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa reportada, es similar a la reportada a nivel nacional y de otros países. Se tiene una pérdida importante de casos positivos, que limitan llevar el seguimiento de ellos, por lo que se deben generar estrategias que permitan fortalecerlo, para lograr con ello una mejor evaluación y seguimiento de los pacientes que son afectados por esta entidad.

I. Antecedentes

Los errores innatos del metabolismo (EIM) o enfermedades metabólicas hereditarias, son un grupo muy heterogéneo de enfermedades congénitas. Aunque son relativamente raros en la población pediátrica, estos trastornos han adquirido importancia creciente debido a que conducen a una elevada morbilidad y mortalidad¹ y discapacidad. Se han descrito cerca de 500 EIM, y casi 25% de ellos afecta a los niños desde el periodo neonatal.

En las últimas décadas, gracias a los enormes avances científicos y tecnológicos, el escenario de los EIM ha cambiado de forma dramática por dos situaciones específicas: los nuevos tratamientos médicos, como: reemplazo enzimático, trasplante de médula ósea, entre otras y los nuevos métodos de tamiz que permiten su diagnóstico antes que aparezcan los síntomas, en etapas muy tempranas de la vida. Por otro lado, el diagnóstico temprano de estas enfermedades ha propiciado la ampliación del tamiz neonatal, ya que tradicionalmente sólo se empleaba para la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito y en la actualidad es posible detectar casi un centenar de enfermedades mediante unas gotas de sangre depositadas en papel filtro (tarjeta de Guthrie).²

El tiempo óptimo para la toma de prueba de tamiz metabólico, es entre los 3 a 5 días de vida extrauterina (VEU), de acuerdo a los estándares mundiales y nacionales, como se contempla en el Lineamiento Técnico. Tamiz neonatal, detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los errores innatos del metabolismo, de la Secretaría de Salud, en México.³

Tanto los nuevos tratamientos y técnicas diagnósticas modernas tienen el objeto de prevenir la muerte de los infantes afectados y reducir o evitar en lo posible las secuelas y la discapacidad.⁴

Los EIM son raros individualmente, pero cuando se unen en un grupo afectan entre 1:500 a 1:1,500 recién nacidos, por lo cual todos los médicos los verán en algún momento de su práctica clínica.⁵ Los EIM de manera individual, se han clasificado como enfermedades raras, siguiendo la definición internacionalmente aceptada de una frecuencia menor a 1 en 2,000. La mayor parte de los datos consistentes sobre la frecuencia de los EIM provienen de la información generada por los sistemas de tamiz neonatal ampliado de los países desarrollados.⁶

En México, los EIM han sido poco estudiados y casi se desconoce su frecuencia. El INP⁷ y la Universidad Autónoma de Nuevo León⁸, han realizado algunos estudios sobre tamiz que han arrojado datos sobre la prevalencia de los EIM; sin embargo, en la actualidad, se utilizan referencias de las poblaciones de otras partes del mundo. Dentro de las primeras 10 enfermedades por EIM, se encuentra la Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa (G6PD), con una frecuencia de 1:25 000 RNV.⁹

La deficiencia de G6PD, es el defecto enzimático de los glóbulos rojos más frecuente en los seres humanos, que afecta a más de 400 millones de personas en el mundo.¹⁰ Es uno de los trastornos con mayor heterogeneidad genética con más de 400 mutaciones.

La deficiencia de la enzima G6PD se identificó en 1956, su determinación cromosómica se conoció en 1958¹¹ y las variantes electroforéticas se demostraron

en 1962, reflejando la importancia genética, clínica y bioquímica del polimorfismo del gen G6PD.¹²

Es, casi siempre, un padecimiento asintomático, que, manejado correctamente, poco limita la calidad y expectativa de vida del paciente, aunque la ausencia completa de G6PD es incompatible con la vida. Es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X, fue descrita en pacientes que desarrollaban anemia hemolítica posterior al tratamiento con primaquina para combatir la malaria. El cuadro hemolítico que desarrollaban esos pacientes se demostró que era similar al cuadro hemolítico desarrollado a los que comían habas, o a los de recién nacidos que desarrollaba ictericia neonatal. La deficiencia de G6PD es una de las anemias hemolíticas hereditarias 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.¹³

De acuerdo a la Guía de Práctica Clínica mexicana, se define como una enfermedad resultado de la deficiencia enzimática con herencia recesiva ligada al X. Tiene 19 variantes en México (García-Magallanes, 2014).¹³

FISIOPATOLOGIA DE LA DEFICIENCIA DE G6PD.

La deficiencia de la G6PD es una eritroenzimopatía causada por el bloqueo de la vía enzimática de la hexosa monofosfato que lleva al acúmulo de peróxido de hidrógeno causando daño oxidativo al eritrocito.

Características bioquímicas.

Estructura de la enzima.

La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es una enzima muy antigua en la evolución, ya que se encuentra en todos los organismos vivos, desde levaduras y protozoos a plantas y animales. En los mamíferos es citoplasmática y se encuentra en todas las células del cuerpo, pero su deficiencia se manifiesta más en los glóbulos rojos posiblemente por tener éstos una larga vida sin núcleo y porque contienen proteasas que degradan la enzima mutante más que las proteasas de otros tejidos.¹⁴ El monómero de la G6PD consta de 515 aminoácidos con un peso molecular de 59256 daltons. La G6PD del hígado y de los leucocitos, presentan diferencias debidas a modificaciones postraduccionales en el extremo N-terminal. La enzima activa consiste de subunidades idénticas que forman dímeros y tetrameros, la proporción de las dos formas depende del pH,¹⁵ contiene un sitio de unión a nicotinamida-adenina-dinucleotidofosfato (NADP), y así la agregación de los monómeros inactivos a la forma de dímeros catabólicamente activos requiere de la presencia de NADP. El NADP se une a la enzima, como un componente estructural y como sustrato para la reacción. Se ha sugerido que los sitios de unión de esta coenzima son los aminoácidos 386 y 387, que corresponden a lisina y arginina, esta observación ha sido soportada por estudios en mutantes en quienes se ha evidenciado pérdida de actividad ante la ausencia de estos sitios.

La G6PD cataliza el paso de entrada de glucosa 6fosfato (G6P) en la vía de la pentosa fosfato, específicamente en la de la hexosa monofosfato, reacción que produce oxidación de la glucosa-6-fosfato a 6-fosfogluconolactona, reduciendo NADP a NADPH. En el glóbulo rojo, este paso anaeróbico en el metabolismo de la

glucosa es la única fuente de NADP reducido (NADPH), el cual es requerido para la acción normal de la metahemoglobina reductasa y el mantenimiento de un nivel adecuado de glutatión reducido.¹⁶ La glutatión peroxidasa remueve el peróxido del eritrocito; el glutatión reducido sirve como sustrato para esta enzima y debido a que NADPH es esencial para la reducción del glutatión oxidado, es un factor esencial en las cadenas de reacción que defienden al glóbulo rojo del peróxido. Los glóbulos rojos son una fuente particularmente rica de catalasa, pero esta enzima es relativamente ineficiente en la remoción de bajos niveles de peróxido. Además, la catalasa tiene la habilidad para unir fuertemente a NADPH y la forma inactiva es reactivada por NADPH. Por tanto, la actividad de la vía de las hexosas sirve para remover el peróxido no sólo a través de la acción del glutatión peroxidasa si no también activando las catalasas. Por tanto, ambas enzimas desempeñan un papel muy importante y sirven como un mecanismo de base la una para la otra. La deficiencia de la enzima provoca un daño oxidativo irreversible en el eritrocito causando su muerte. La vida media de esta enzima es de 60 días y refleja paso a paso la edad del glóbulo rojo, ya que éste es incapaz de formar nuevas moléculas proteicas y es por esto que el reticulocito tiene cinco veces más actividad enzimática que los glóbulos senescentes.¹⁷ Las características bioquímicas de la enzima han sido referenciadas a través de estudios de movilidad electroforética, de la determinación de la constante de Michaelis (Km), pH óptimo, y termoestabilidad y así se han caracterizado más de 400 variantes de G6PD, algunas asociadas a las formas más severas de la enfermedad.

Genética. Herencia e inactivación del X.

Incluso antes de que fuera descrito el defecto básico, ya había sido descrito un modo de herencia ligado al X para la "sensibilidad a la primaquina". Los árboles genealógicos de familias afroamericanas mostraban que el defecto era transmitido principalmente de madres a hijos. Con la identificación gracias a estudios de medición de la actividad enzimática, movilidad electroforética, etc. del defecto básico, como la deficiencia de la G6PD, se confirmó ligamiento al cromosoma X. El gen de la G6PD está localizado en la región terminal del brazo largo del cromosoma X (Xq28), cercano al gen del factor VIII de la coagulación. Dado el tipo de herencia de la deficiencia de G6PD, los hombres son normales o deficientes, las mujeres pueden ser normales, heterocigotas u homocigotas; es bastante difícil establecer esta diferenciación basándose únicamente en la expresión fenotípica. Las mujeres heterocigotas tienen una copia del gen que sintetiza la G6PD normal y otra copia que produce la variante de la enzima; así, estas pacientes tienen dos poblaciones de eritrocitos, una normal y otra con deficiencia de G6PD; este hecho se ha explicado por la inactivación al azar de uno de los dos cromosomas X en las mujeres.

Gen G6PD.

El gen fue secuenciado y clonado por dos grupos independientes Pérsico y Takizawa en 1986. El gen está constituido por 13 exones y tiene una longitud de alrededor de 20 kb. Los exones tienen tamaños que varían entre 38 y 236 pb; el primer exón tiene una secuencia no codificante y los intrones son pequeños, excepto el intrón 2. La longitud total del gen es de 2,4 kb y el RN Am consta de 2269

nucleótidos. En el extremo 5' del gen existe una isla rica en CpG (dinucleótidos histidina-guanina). La desmetilación diferencial de algunos CpG se asocia con la expresión del gen en el cromosoma X activo.

Variantes asociadas con deficiencia de G6PD.

En 1967, un comité de la OMS propuso los procedimientos bioquímicos estandarizados para caracterizar las variantes de G6PD, teniendo como parámetros de evaluación: la actividad enzimática, el km para la enzima y el NADP, estabilidad al calor, eficiencia de utilización de G6P, movilidad electroforética y pH óptimo. La caracterización ha permitido la identificación de 442 variantes bioquímicas distintas, y cerca de 100 de ellas son polimórficas en varias poblaciones humanas. Las variantes polimórficas son aquellas que se encuentran con alta frecuencia en algunas poblaciones y representan polimorfismos balanceados. Las variantes polimórficas mejor conocidas son la G6PD Mediterránea, la variante Africana (G6PD A-) y las variantes orientales. Generalmente cada población tiene sus propias características mutacionales. Las variantes esporádicas han sido también reportadas en muchas poblaciones y son caracterizadas por anemia hemolítica crónica no esferocítica; en algunos países no todas las variantes analizadas desde el punto de vista bioquímico han sido caracterizadas a nivel molecular, es más, en algunas ocasiones se ha encontrado variantes que bioquímicamente son diferentes pero que portan la misma mutación, observación que ha sido atribuida a la utilización de métodos de identificación diferentes a los establecidos por la OMS: las variantes han sido agrupadas en cinco clases, basados en la actividad enzimática residual y en los síntomas clínicos: La Clase I está asociada con anemia crónica no esferocítica y es secundaria a mutaciones puntuales, las cuales están

confinadas a dos áreas cerca al extremo carboxiterminal de la enzima, en la región entre los aminoácidos 362 y 446, en donde se encuentran los sitios de unión a NADP o NADPH y el sitio de unión a la glucosa 6-fosfato. Se han descrito cerca de 97 variantes, siendo apenas una polimórfica, por ejemplo: variantes Andadoris, Campinas y Sumaré. La Clase II con una deficiencia enzimática severa (menor del 10%) y anemia hemolítica aguda, con 122 variantes, siendo 37 polimórficas, por ejemplo: las variantes Mediterránea y Unión. La Clase III con deficiencia moderada (10-60%); 103 variantes, siendo 22 polimórficas (variantes Africana o A-, Canton y Seattle). La Clase IV con actividad enzimática normal o ligeramente disminuida (60-100% de actividad); 52 variantes, con 12 polimórficas (variante A). La Clase V con un aumento en la actividad enzimática (>150%), dos variantes, ninguna polimórfica (variante Verona).¹⁸ Posteriormente se han descrito mutaciones que producen variantes de Clase I, localizadas en un agrupamiento dentro del exón 10, en una región involucrada en la dimerización de la proteína, mientras que la mayoría de las mutaciones leves se localizan en el extremo amino de la molécula. Como los defectos intragénicos han sido identificados, muchas variantes que se pensaban diferentes han resultado con una secuencia idéntica luego del análisis.

Mutaciones asociadas a G6PD.

Una de las características más importantes del gen de G6PD es la gran cantidad de mutaciones que lo afectan, produciendo enzimas con actividad o cantidad anormal. Gran número de las mutaciones corresponden a sustituciones de una sola base y generalmente se encuentran dispersas en todo el gen, excepto en los exones 3 y 13. Las mutaciones puntuales que resultan en variantes de Clase I están confinadas

a áreas relacionadas con el sitio de unión de NADP o NADPH. La mutación Africana es la G6PDA- y es debida a una transición A por G en el nucleótido 376. Muchos individuos muestran la presencia de una segunda mutación G por A en el nucleótido 202; la principal mutación mediterránea corresponde a una transición C por T en el nucleótido 563; en la población oriental es común encontrar la variante Canton localizada en el nucleótido 1376, aún se ha documentado una considerable heterogeneidad mutacional en asiáticos. A la fecha se han descrito más de 123 mutaciones en el gen de la G6PD y algunas de ellas evaluadas mediante diferentes estrategias moleculares como microarreglos se han relacionado a 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 mutaciones relevantes en cada población.

En 1967 la Organización Mundial de la Salud realizo algunas recomendaciones iniciales para la caracterización bioquímica de la deficiencia de G6PD, de acuerdo a las propiedades fisicoquímicas (termosensibilidad y comportamiento cromatográfico) y variantes cinéticas,¹⁹ lo cual ha permitido identificar al menos 450 variantes de la deficiencia enzimática, de las cuales 100 de ellas son polimórficas en varias poblaciones humanas. Las variantes polimórficas mejor conocidas son la G6PD Mediterránea, la variante Africana (G6PD A-) y las variantes orientales. Por otro lado, también se pueden encontrar variantes esporádicas, caracterizadas por anemia hemolítica crónica no esferocítica.²⁰

Estas variantes pueden ser clasificadas en cinco grupos en función de las características enzimáticas, así como de las manifestaciones clínicas, de acuerdo a la OMS. Los individuos con deficiencia de dG6PD suelen permanecer asintomáticos

toda su vida, excepto los casos esporádicos con deficiencia clase I (actividad enzimática menor de 10%).²¹

Cuadro 1. Clasificación de las variantes de la deficiencia de G6PD ^{14,22,23}

Clase	Actividad enzimática	Características clínicas
I	0% Deficiencia severa	Anemia hemolítica crónica no esferocítica.
II	1 al 10%	Hemólisis aguda.
III	10-60%	Hemolisis aguda ocasional
IV	60-150%	Sin manifestaciones
V	>150%	Sin manifestaciones

MANIFESTACIONES CLINICAS.

La morbilidad relacionada a la deficiencia de G6PD se manifiesta solo cuando existe estrés oxidativo, por lo que se plantea que en ausencia de factores desencadenantes de crisis hemolíticas la enfermedad no se manifiesta,¹⁶ por lo tanto la gran mayoría de los pacientes que cursan con deficiencia de G6PD son asintomáticas y sólo se manifiesta la enfermedad cuando éstos son expuestos a estímulos oxidativos que desencadenan la hemólisis masiva intravascular.

Clínicamente la variante A- causa una clínica poco grave debido a que la G6PD del eritrocito pierde su función luego de 50 a 60 días de circulación y sólo 20% a 30% de los eritrocitos deficientes sufren hemólisis, mientras que la mutación mediterránea, o B-, causa una clínica muy grave porque la G6PD del eritrocito pierde su función mucho más rápidamente (5 a 10 días de circulación) y la mayoría de eritrocitos deficientes llegan a sufrir hemólisis.²⁴

Ictericia neonatal.

La causa de ictericia neonatal no está clara. Los infantes con ictericia neonatal no tienen antecedentes de exposición a fármacos, una de las causas es la transferencia a través de la placenta de fármacos y compuestos químicos tomados por la madre. Generalmente, la variante enzimática de G6PD encontrada en estos infantes es del tipo B- (variante deficiente con actividad enzimática muy disminuida), lo que implica una relación directa con la presencia de un estrés oxidativo, provocado por una disminución en la defensa antioxidante del eritrocito. La ictericia se presenta del primero al cuarto día de edad. La gravedad del cuadro es muy variable, puede llevar al kernicterus, con discapacidad intelectual, parálisis cerebral, sordera y muerte.²⁵

Favismo.

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

Los síntomas del favismo se desarrollan a las 24 a 48 horas después de la ingestión y es muy peligroso. Los más comunes son las náuseas, vómitos, malestar y vértigo.

A estos síntomas les sigue una hemólisis aguda donde, a menudo, el conteo de eritrocitos cae por debajo de $1,0 \times 10^{12}/L$.²⁸ También se puede presentar ictericia y afección renal. En la mayoría de los glóbulos rojos son vistos cuerpos de Heinz. Están presentes la hemoglobinemia y la hemoglobinuria. Los síntomas generalmente cesan luego de 2 a 6 días. En la actualidad está establecido que el favismo en el área mediterránea es debido a la ineficiente variante B- de la enzima G6PD.²⁶

Anemia hemolítica inducida por infecciones.

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

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

Anemia hemolítica inducida por fármacos.

El mecanismo exacto de destrucción de los glóbulos rojos por estos fármacos hemolíticos todavía no está esclarecido. La severidad del trastorno está relacionada con la variante genética para G6PD que presenta la persona y con el fármaco. La administración de fármacos hemolíticos en pacientes con deficiencia de G6PD es seguida, típicamente de 24 a 72 horas, con hemólisis e ictericia. La hemólisis es primordialmente intravascular y normalmente se asocia con hemoglobinuria. Los

eritrocitos vistos al microscopio evidencian la aparición de cuerpos de Heinz y la hemoglobina cae abruptamente y, la orina se torna oscura.²⁶

Anemia Hemolítica Crónica no esferocítica.

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

Anemia hemolítica congénita no esferocítica (AHNEC).

Los síntomas pueden aparecer inmediatamente después del nacimiento, por lo que el recién nacido se encuentra anémico y presenta ictericia. En ocasiones la concentración de hemoglobina es normal y la hemólisis está compensada, pero el estrés oxidativo producido por el déficit en la producción de NADPH por la deficiencia en la actividad de G6PD y, por consiguiente, en el mantenimiento de los niveles de glutatión reducido, puede llevar a una dramática caída en los niveles de hemoglobina.²⁶

II. Planteamiento del problema

La deficiencia de G6PD, constituye uno de los desórdenes del metabolismo de mayor frecuencia y distribución geográfica a nivel mundial, se documenta una prevalencia mundial de 4,9 % y una población de afectados que sobrepasa los 400 millones de individuos con grados diversos de expresión fenotípica.^{22,28}

El daño enzimático se relaciona a un síndrome hemolítico inespecífico que se manifiesta en algunos pacientes después del tratamiento con algunas drogas o asociadas con el consumo de habas en la dieta (favismo). Se ha observado una alta incidencia en personas de raza negra y algunas poblaciones de judíos, sin embargo, su distribución es panétnica, con una mayor prevalencia en zonas endémicas de malaria, estableciendo con este último aspecto, una singular protección a sus portadores frente a esta patología.^{29,30}

La detección y caracterización bioquímica de la deficiencia de G6PD en México se ha realizado desde 1968 con los trabajos pioneros del Dr. Rubén Lisker, en distintos grupos de población desde pacientes con anemia hemolítica (Vaca 1982), población hospitalaria, poblaciones abiertas indígenas, afroestizos y mestizos; en varones donadores de sangre de distintos estados de la república cuyas frecuencias son mostrados en la tabla III (Vaca 2003; García-Magallanes, 2014).

En México se determinó la deficiencia de G6PD en individuos de la población general y pacientes con anemia hemolítica, encontrando prevalencia de 0.95% (García-Magallanes N, 2014; Romo-Martínez, 2014). Zamorano-Jiménez reporta 189 tamices neonatales positivos en 100,000, de 21619 neonatos tamizados

(Zamorano-Jiménez, 2015). La deficiencia en nuestro país es heterogénea, tiene como variante más común la G6PD A⁻ y en un estudio en 10 estados de la República Mexicana se encontraron 18 variantes.

La Secretaría de Marina Armada de México publica la tasa de 9.6/10000 recién nacidos de la enfermedad con deficiencia de G6PD, aclarando que su población tiene características especiales al resto de las otras instituciones de salud (Trigo-Madrid M, 2014).

La identificación de los pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa diagnosticados en etapas tempranas de la vida evita que los pacientes sean diagnosticados en una crisis hemolítica, con riesgo a la muerte o a complicaciones incapacitantes; también nos permite orientar a los pacientes en relación a los fármacos o alimentos prohibidos y permitidos para evitar crisis hemolítica.⁴

Por lo anteriormente expuesto, surgió la necesidad de estudiar y describir ¿Cuál es el panorama general de la Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa, durante el periodo de septiembre 2017 a diciembre del 2019 en el Hospital General “Dr. Donato G. Alarcón” de Acapulco? de la Secretaría de Salud en Guerrero?

III. Justificación

Los avances médicos y la evolución de la tecnología, así como los avances en la detección oportuna y temprana de las diferentes enfermedades genéticas, a través del uso del tamiz metabólico neonatal, que se realiza en todo el país, han permitido incrementar la detección de casos de la Deficiencia de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa, que como se ha descrito previamente es una enfermedad genética, que si no se diagnostica oportunamente puede ocasionar la muerte en pacientes pediátricos, ante una patología que se considera de relativa facilidad en el control y en el tratamiento de la misma, y que de acuerdo con la GPC a nivel federal se recomienda hacer la identificación y seguimiento de los casos.

Actualmente, existen estudios de investigación, que muestran el panorama internacional, nacional y en algunos estados del país sobre la DG6PDH, sin embargo, en el estado de Guerrero existe un panorama epidemiológico sobre la prevalencia de esta patología, situación que no excluía al Hospital General “Dr. Donato G Alarcón”, de Acapulco, Guerrero; por lo que se realizó el presente estudio de investigación, que permitiera conocer el panorama general, la prevalencia, las características generales y el seguimiento de los pacientes diagnosticados con Deficiencia de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa, lo que a su vez, permitiría generar estrategias de atención, vigilancia, tratamiento y seguimiento de los casos detectados en la unidad. A través de la difusión de los resultados con el área médica del hospital y así mejorar la atención médica de acuerdo con los resultados encontrados en la presente investigación.

IV. Objetivos

Objetivo General.

- Describir el panorama general de la Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa, en el Hospital General "Dr. Donato G. Alarcón" de Acapulco, Gro.

Objetivos Específicos.

- Especificar las características sociodemográficas de los pacientes con Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa.
- Determinar la prevalencia de la Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa encontrada en el Hospital General.
- Definir el seguimiento en los pacientes diagnosticados con Deficiencia de Glucosa -6- Fosfato Deshidrogenasa.

V. Material y métodos

Se realizó un estudio de investigación transversal, descriptivo, de los casos diagnosticados con deficiencia de G6PDH, durante el periodo de septiembre de 2017 a diciembre de 2019, a través del análisis de los expedientes del área de medicina preventiva, del Hospital General “Dr. Donato G. Alarcón” de la Secretaría de Salud, en Acapulco, Guerrero.

Se tomó una muestra no probabilística, por conveniencia; eligiendo los expedientes de pacientes diagnosticados con Deficiencia de G6PDH, a partir del mes de septiembre de 2017 a diciembre de 2019, siendo un total de 44 expedientes analizados, durante los 28 meses de esos años.

El estudio consistió en una revisión de expedientes de los pacientes con diagnóstico de Deficiencia de G6PDH, en el Hospital General “Dr. Donato G. Alarcón” y de esta forma completar los datos del instrumento de medición, que incluye variables prenatales, natales, y características del paciente, así como su seguimiento a partir del diagnóstico.

Criterios de Inclusión:

Pacientes con diagnóstico de deficiencia de G6PDH, realizado en el Hospital General “Dr. Donato G. Alarcón”, a través del tamiz metabólico, durante el periodo de septiembre de 2017 a diciembre del 2019.

Criterios de Exclusión:

Pacientes con diagnóstico de Deficiencia de G6FDG que no se encuentre el expediente clínico en el hospital general.

Criterios de Eliminación:

Pacientes que no se realizó prueba confirmatoria de deficiencia de G6FDH.

Operacionalización de variables de estudio

Los datos con los que se formó la base de datos del estudio se obtuvieron a través de la revisión de expedientes clínicos, el cual reunió diferentes variables. (Ver anexo1). Aunque en estricto sentido, dadas las características del presente estudio, siendo un estudio transversal, descriptivo, en el que no se buscó asociaciones, las variables fueron descritas para conceptualización, más que para estimación o búsqueda de riesgos o asociación.

Variable dependiente: Deficiencia de G6PDH al nacimiento

Variables independientes: edad, sexo, variables prenatales (Gesta, semanas de gestación, enfermedades de la madre previas o durante el embarazo, edad de la madre, edad del padre), variables del nacimiento, variables de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes.

Instrumentos de medición

El instrumento de medición consistió en un formato con información de los expedientes clínicos. El documento fue diseñado mediante la previa revisión de

literatura. El formato se conformó por preguntas abiertas, cerradas y codificadas. Se reunió información de los pacientes como: sexo, edad gestacional del embarazo, tipo de embarazo, vía de resolución del embarazo, enfermedad previa y durante el embarazo, edad de la toma de tamiz, edad del diagnóstico, referencia a otra unidad, seguimiento del paciente, tratamiento indicado, complicaciones desde su diagnóstico, antecedentes personales patológicos al nacimiento hasta el diagnóstico, hospitalizaciones, entre otros. (Ver anexo 2)

Procedimiento

Se utilizó como fuente principal de información los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de deficiencia de G6FDH, a través de tamiz metabólico. Durante el periodo de septiembre de 2017 a diciembre de 2019, previa autorización de las autoridades de la institución. Los expedientes se obtuvieron del departamento de medicina preventiva, quien resguarda la información, en la unidad hospitalaria. La información del instrumento la obtuvo por el autor principal de este trabajo de investigación.

Consideraciones éticas

Este trabajo de investigación respetó los artículos del Código de Ética Médica de Núremberg 1947.³¹ El cual manifiesta que se debe procurar el bienestar y la integridad del investigado. Se informó por escrito a las autoridades correspondientes el objetivo del estudio como se señala en el Art. 6 y 8 del Código de Núremberg. En el escrito se mencionó que la investigación no tendría riesgos

para la salud del investigado, ya que se recolectaron datos del expediente clínico sin tener contacto directo con el paciente. Se garantizó que los datos se mantendrán en anonimato y la información obtenida sólo la conocería el interesado y se difundiría a las autoridades locales. (Ver anexo 3)

Captura y análisis

Los datos obtenidos del instrumento de medición se capturaron en el programa estadístico EpiData.³² La captura se hizo dos veces para minimizar errores de digitación. Se realizó análisis univariado para obtener frecuencias simples y medidas de tendencia central, de las principales variables del estudio, se elaboraron graficas con el programa Excel³³ para presentar la distribución de ciertas variables.

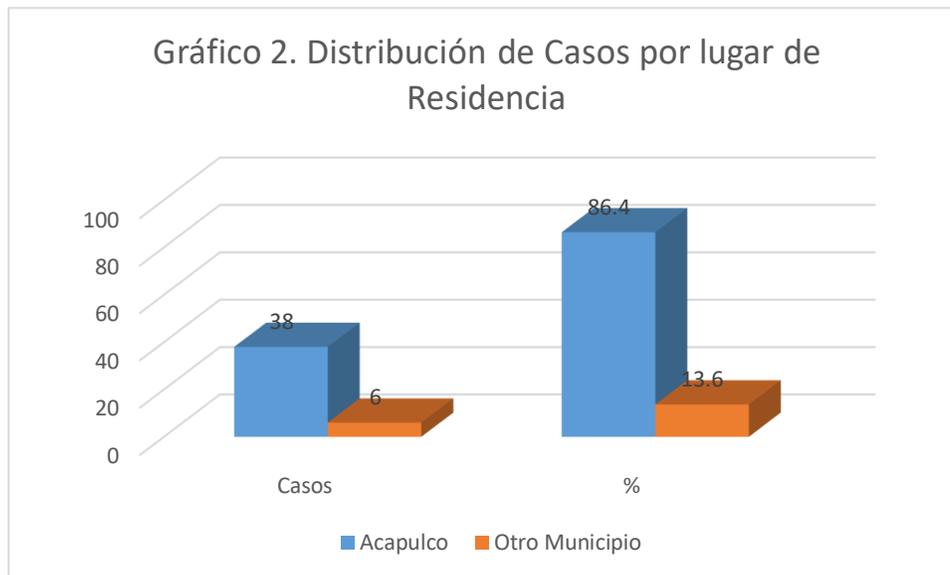
VI. Resultados

Dada la facilidad de la obtención de los expedientes clínicos, se estudiaron a todos los expedientes de los casos reportados como positivos durante el periodo de estudio, siendo un total de 44 pacientes con diagnóstico positivo a deficiencia de G6PDH, durante septiembre de 2017 a diciembre de 2019, en el Hospital General “Dr. Donato G. Alarcón”, de la Secretaría de Salud, del Estado de Guerrero.

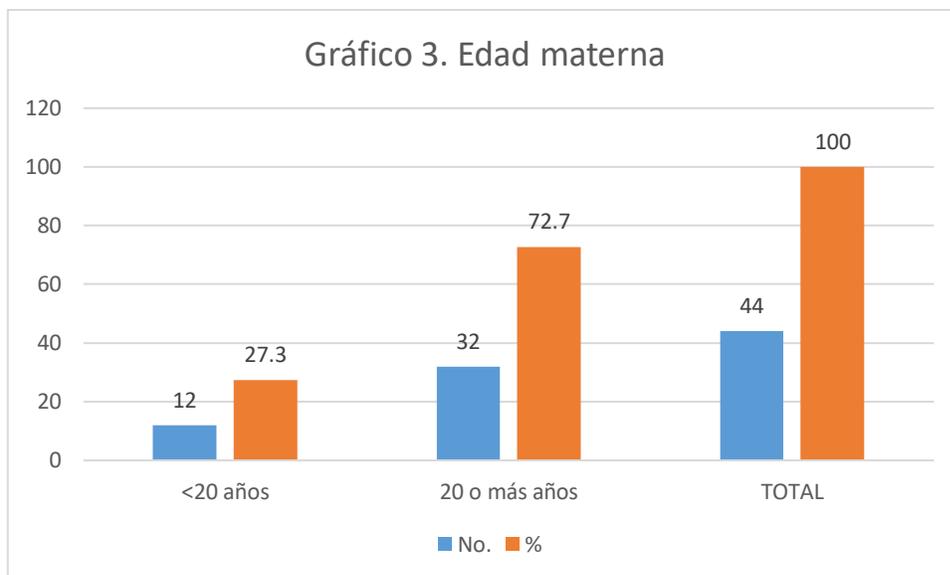
De los 44 casos positivos, el 100% fueron masculinos, (Gráfico 1), todos nacieron en el Hospital General “Dr. Donato G. Alarcón”, de la Secretaría de Salud, y todos fueron tamizados en el área de medicina preventiva de la mencionada unidad hospitalaria.



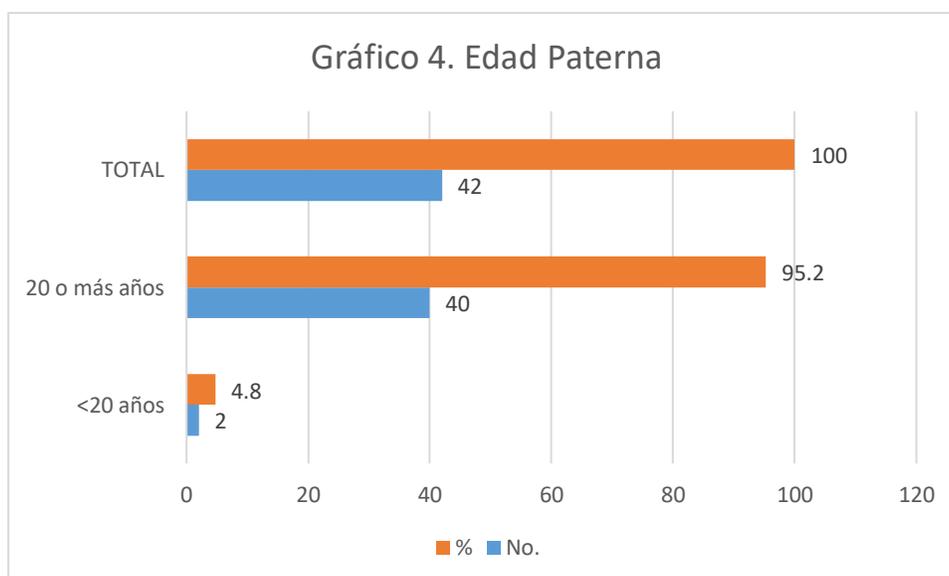
Respecto al lugar de residencia, 38 casos residen en Acapulco, los cuales representan el 86.4% de ellos, mientras que el resto (6 casos), se distribuyen en la Costa Chica con 3 casos, en la Costa Grande 2 casos y en Chilapa de Álvarez, 1 caso. Gráfico 2



En cuanto a la edad materna, el rango es de 15 a 37 años, con una media de 24.4 años, siendo el 27.2% adolescentes de 19 años o menos, y 32 casos, que representan el 72.8% fueron mayores de 20 años. Gráfico 3.



En cuanto al padre, el rango de edad fue de 18 a 39 años, con una media de 27.5 años; con el 95% mayores de 20 años, con solo 2 padres adolescentes; y en 2 casos no se tuvo información de la edad paterna. Gráfico 4.



Respecto al número de gestación de los casos estudiados, el rango fue de 1 a 8 gestas, con una media de 2 gestas. De los casos estudiados, el 31.8% fueron productos de la gesta 1, con 14 casos; mientras que en 23 casos fueron madres multigestas, distribuyéndose de la siguiente manera: el 22.7% fueron productos de la G2, con 10 casos; en 16% (7) fueron G3, en 4.5% (2) G4, 3 casos G 5 y 1 caso G8; mientras que en 7 pacientes se desconoce el número de gestación.

Respecto a enfermedades maternas previas, solo se encontró una madre con patología previa. En lo que se refiere a enfermedades durante la gestación, en 4 madres se refirió patología, representando el 9% del total, con 3 casos de diabetes gestacional y 1 caso de hipertensión gestacional. Así mismo 1 madre presentó amenaza de parto pretérmino, el resto cursó con embarazo normoevolutivo. Se reportó solo un embarazo gemelar.

La vía de resolución del evento obstétrico fue en el 61.4% de los casos por vía vaginal, siendo 27, mientras que, en 14 casos, el 31.8%, fueron resueltos por vía abdominal, en 3 (6.8%) casos se desconocía la vía de resolución del embarazo.

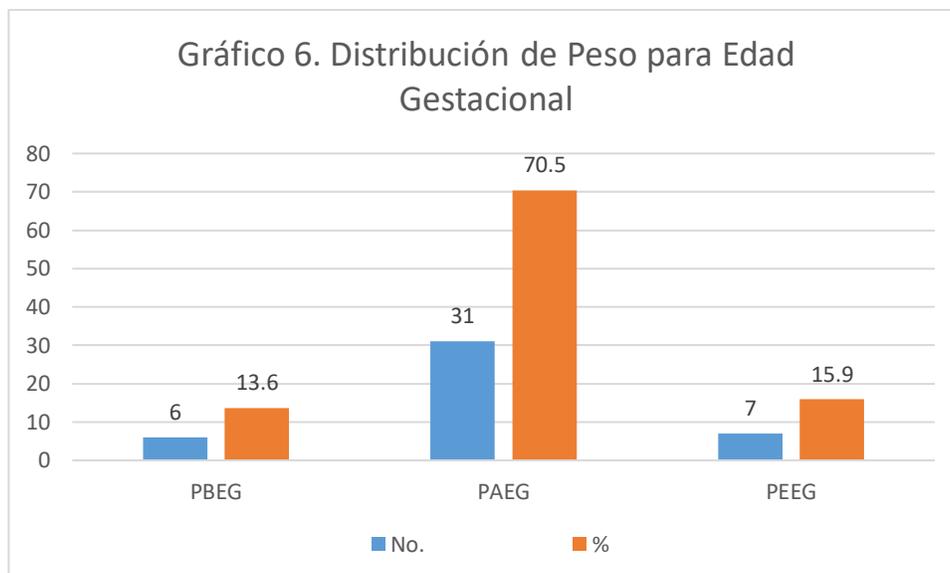
Gráfico 5.

Gráfico 5. Resolución del embarazo



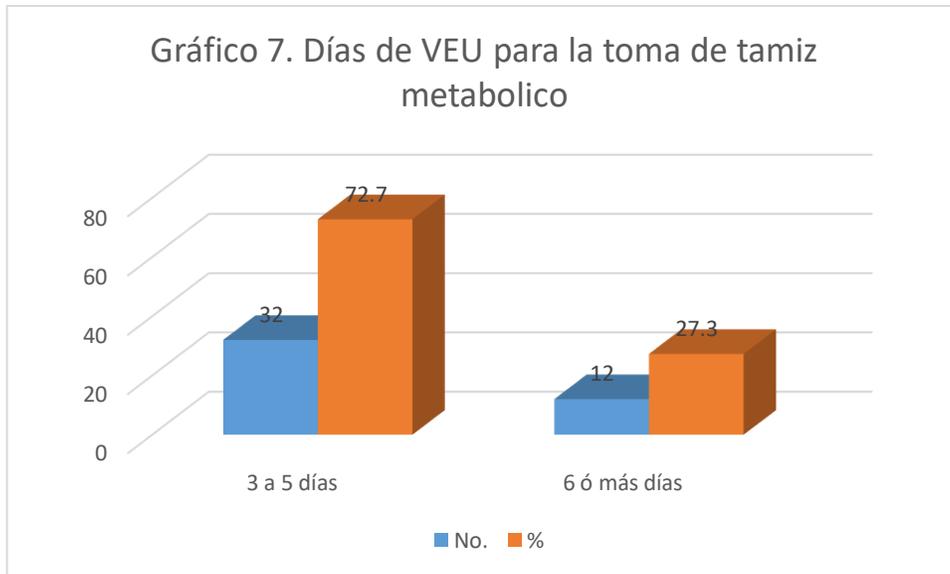
En relación al peso al nacimiento de los pacientes estudiados, se encontró un rango de peso de 1920 gr a 4260 gr; con una media de 3062 gr. En cuanto al peso para la edad gestacional, en 70.5% de los casos, 31 de ellos, se encontró peso adecuado para edad; en el 15.9% con 7 casos fueron clasificados como peso elevado para la edad gestacional y en el 13.6% restante, con 6, se encontró bajo peso para la edad.

Gráfico 6.

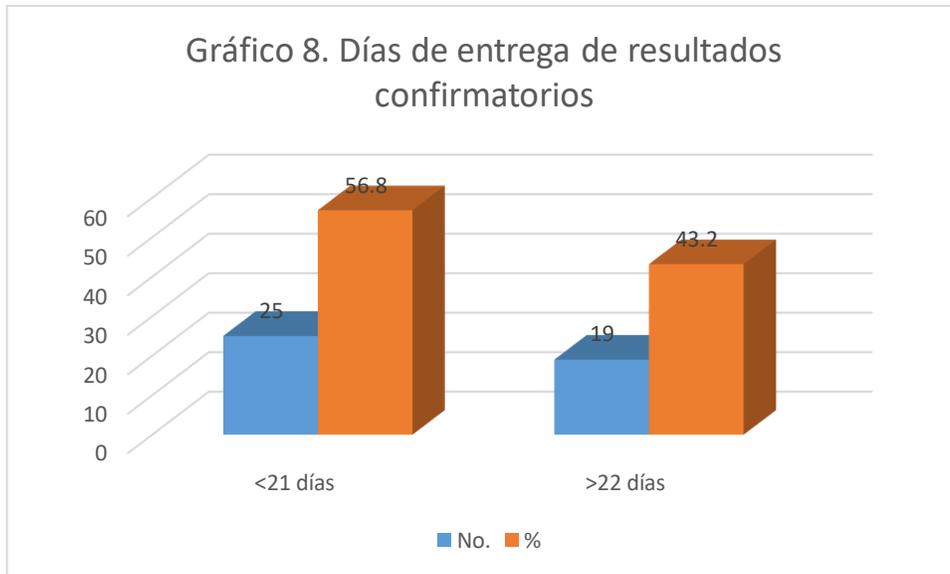


Respecto a las semanas de gestación al nacimiento, el rango fue de 32 a 42 semanas, con una media 38.5 SDG. De los casos estudiados, se encontró solo el 4.5% fueron pretérmino, siendo 2 casos, ambos de 32 semanas. El resto, 41 casos (93.2%) fueron gestaciones a término.

Por lo que se refiere a los días transcurridos para la toma de tamiz metabólico, el rango fue de 3 a 25 días, con una media de 5.4 días, entre el nacimiento y la toma de la muestra. Con un 72.7% de los casos, con toma en tiempo óptimo (32 casos), mientras que en el 23.7% (12) de ellos, se realizó más allá del 6º día. Gráfico 7.

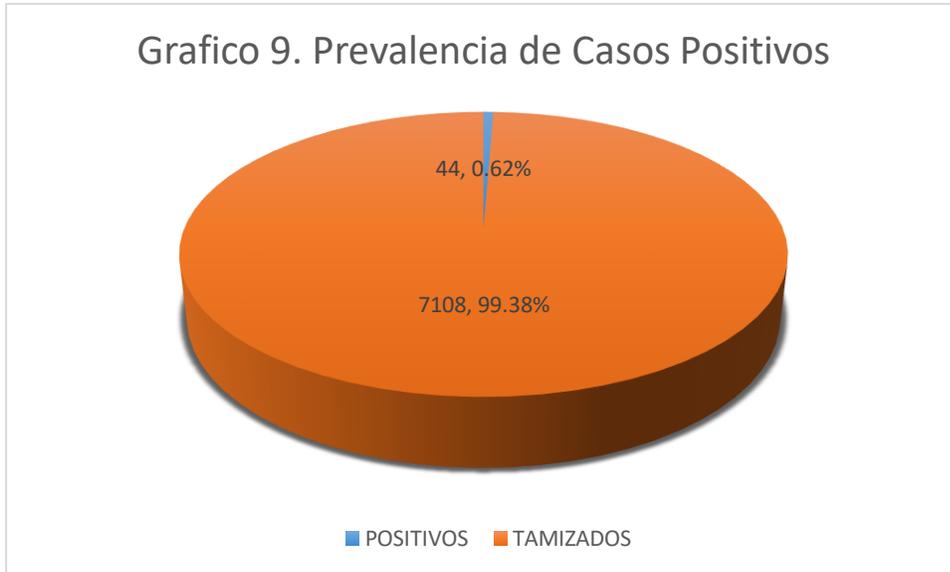


Respecto al tiempo en que se realiza la prueba confirmatoria, una vez que se notifica el resultado del tamiz metabólico neonatal como sospechoso de padecer deficiencia de G6PD, se encontró un rango de días de 7 a 63, con una media de 22 días. En el 56.8% de los casos, siendo 25, se hizo la confirmación diagnóstica antes de los 21 días posteriores a la toma de la muestra; distribuyéndose de la siguiente manera: en 1 caso se notificó el diagnóstico definitivo en 7 días, en 8 casos en la segunda semana, en 16 dentro de la 3ª semana de la toma de la muestra. Mientras que en el 43.2% de los casos se confirmó después de 21 días de la toma de la muestra diagnóstica; es decir en 19 casos. Gráfico 8.



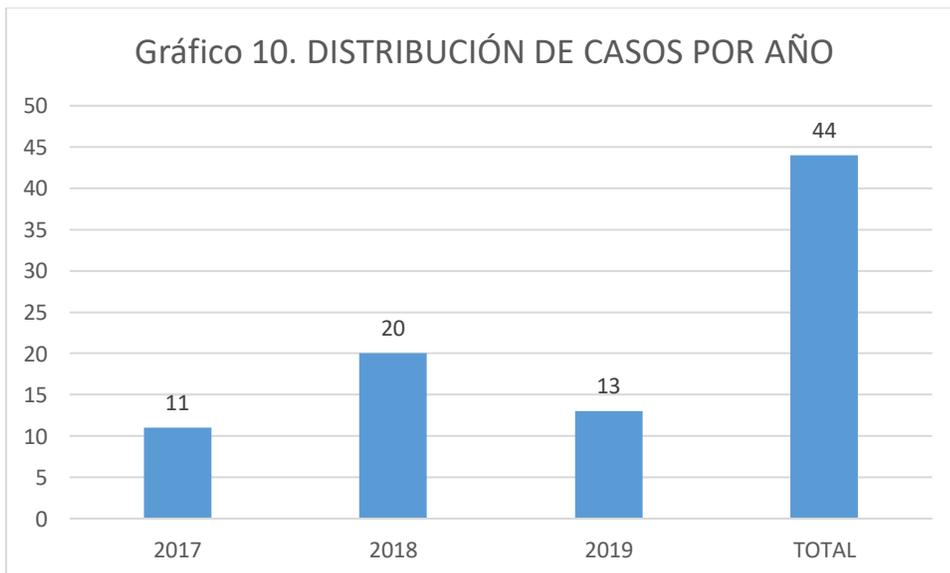
De acuerdo al registro hospitalario, en la unidad se presentaron 8287 nacimientos, durante el periodo de estudio, de los cuales, fueron tamizados 7108 recién nacidos, siendo el 85.7% de los nacidos en la unidad hospitalaria. De ellos se reportaron 44 pacientes positivos a deficiencia de G6PDH, con una prevalencia del 0.61%. Gráfico 9.

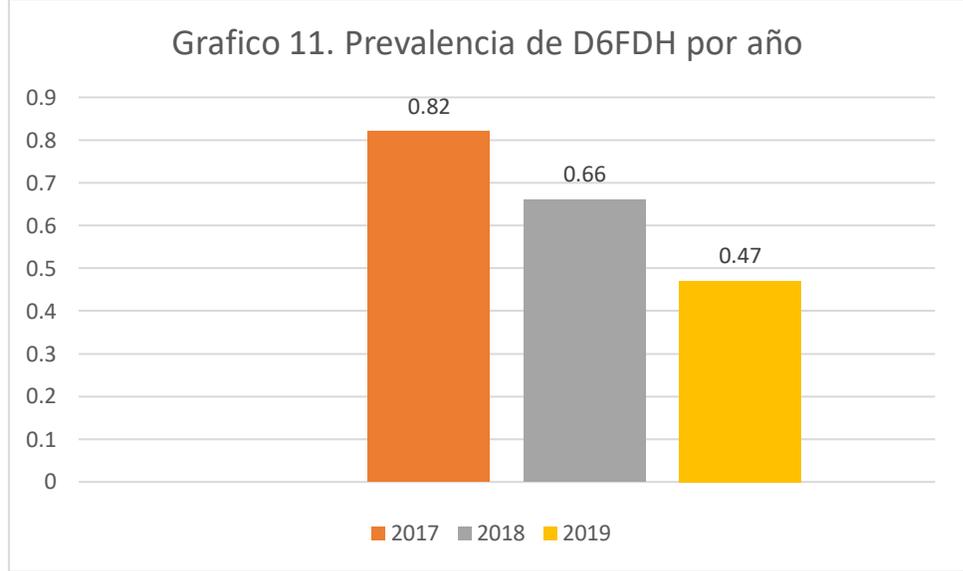
Grafico 9. Prevalencia de Casos Positivos



De acuerdo al periodo de estudio, durante el 2017, del mes de septiembre a diciembre, fueron detectados 11 casos de 1336 niños tamizados en la unidad, con una prevalencia del 0.82%, en el 2018, se tamizaron 3014 niños, con una prevalencia del 0.66%, siendo 20 casos positivo y en el año de 2019, se tamizó a 2758 niños, con una prevalencia del 0.47% con 13 casos confirmado con D6FDH, en nuestra unidad. Gráficos 10 y 11.

Gráfico 10. DISTRIBUCIÓN DE CASOS POR AÑO





En lo que se refiere al valor diagnóstico reportado por prueba confirmatoria de la deficiencia de G6FDH, el rango encontrado en el presente estudio fue de 0.36 a 12.08 U/dL, con una media de 6.68 U/dL.

Una vez diagnosticados los pacientes con prueba confirmatoria, inicialmente fueron referidos al Instituto Nacional de Pediatría, en donde se llevaba su seguimiento, por medico endocrinólogo y ocasionalmente se siguieron algunos en la unidad hospitalaria.

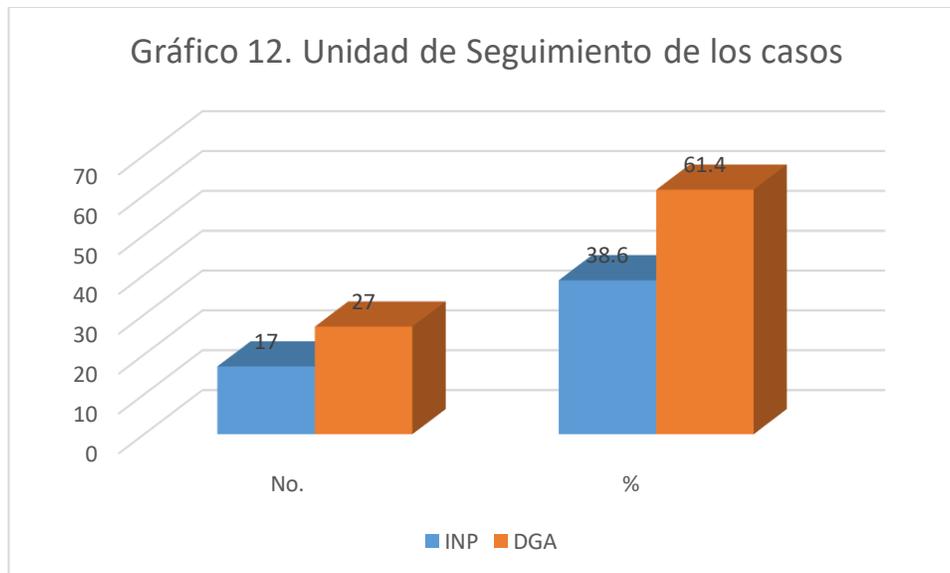
Al inicio se tomó biometría hemática con los siguientes hallazgos. Se encontraron estudios de laboratorio en el 77.2% de los casos, es decir en 34 de ellos, en 10 no hubo información.

Con relación a la Hb inicial al ingreso al programa de seguimiento en la unidad, se encontró un rango 7.5 a 15.6 mg/dL, con una media de 10.58 mg/dL. Usando el punto de corte de un mes de edad, según el Harriet Lane, de valor esperado de Hb de 10.7 mg/dL, se encontró que el 73% de los pacientes estudiados (25), tenían anemia, por debajo de dicho valor, mientras que el 26.5% no estaba anémico. Por lo que se refiere a el conteo de reticulocitos, solo se encontró un rango de 0.1 al 4%, con una media de 1.46%.

En cuanto a los hallazgos de la Bilirrubina, no se contaba con resultado de la misma en todos los expedientes, solo en el 65% (29) de los casos había resultado inicial. De ellos, se encontró un valor con rango de 0.4 a 10.9 mg/dL, con una media de 1.8, en todos predominó la bilirrubina indirecta.

En cuanto al ingreso y seguimiento de los pacientes al servicio de pediatría, una vez diagnosticados de manera confirmatoria, durante el inicio del programa, eran enviados al Instituto Nacional de Pediatría, con el médico endocrinólogo. Encontrando que durante el 2017 y hasta el mes de junio de 2018, se refirieron 17 casos, representando el 38.6% de los casos estudiados. Una vez retomado el

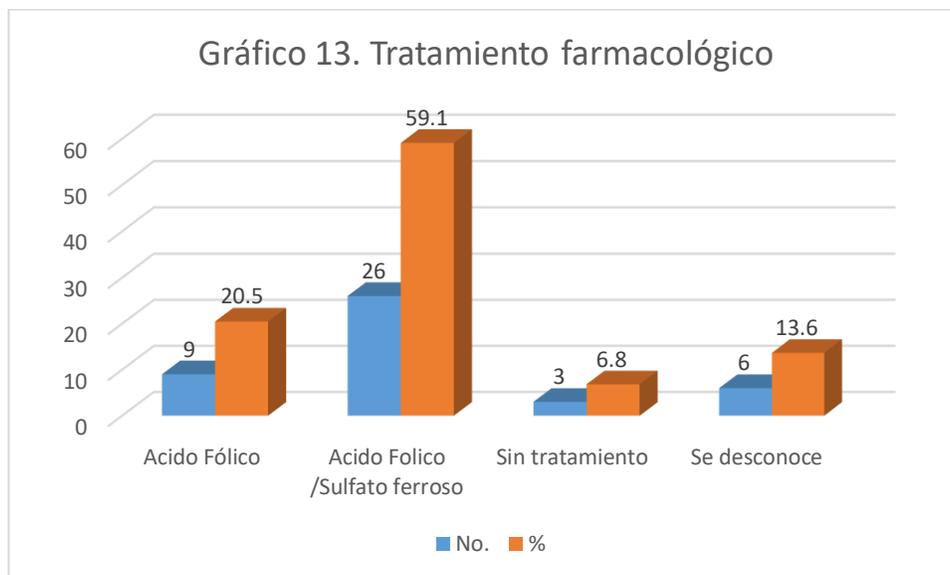
programa por el servicio de pediatría, se ha ingresado al 61.4% (27) de los casos positivos estudiados, llevando el seguimiento en la unidad hospitalaria por médico pediatra. Gráfico 12.



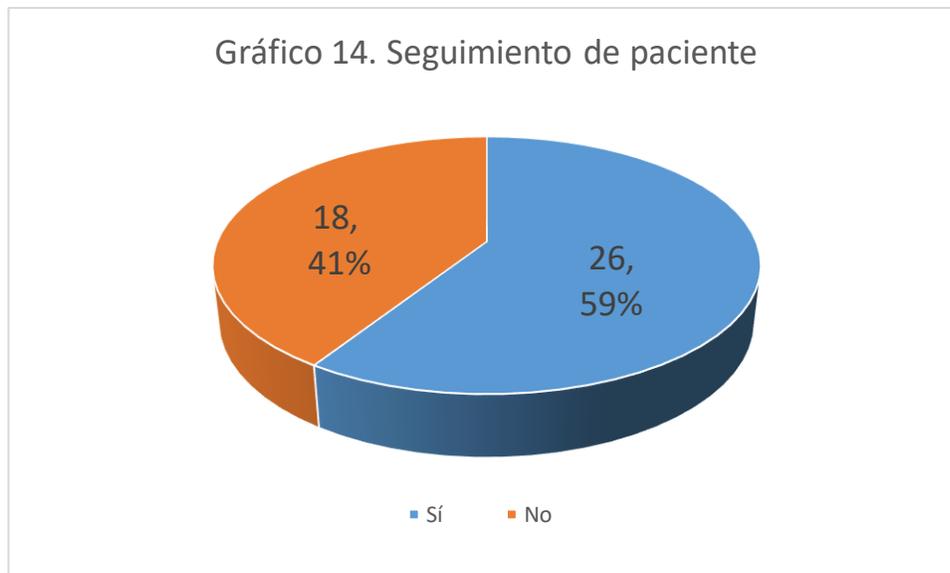
Una vez ingresado el paciente en el programa de vigilancia y seguimiento, se encontró que fueron hospitalizados previamente al diagnóstico de la DG6FDH, 2 pacientes, por prematurez. Mientras que fue hospitalizado solo 1 paciente por anemia posteriormente a su detección definitiva.

En cuanto al tratamiento otorgado al ingreso al programa, se observó que en el 59% de los casos, 26, se inició tratamiento con Ácido fólico más Sulfato ferroso; en el 20.5% (9), se indicó ácido fólico; en 3 casos no se dio tratamiento farmacológico y

en el 13.6% de los pacientes se desconoce la información, ya que no se cuenta con seguimiento. Gráfico 13.



En lo referente al seguimiento de los pacientes que fueron diagnosticados con deficiencia de G6FDH, de septiembre de 2017 a diciembre de 2019, en el Hospital General “Dr. Donato G. Alarcón”, se tiene en el programa al 59.1% de los casos, siendo 26; con una pérdida del 40.9% (18). Gráfico 14.



Se encontró además que el rango de seguimiento en meses fue de 4 a 18, con una media de 11.6 meses. Sin encontrar un reporte de las causas de falta de seguimiento.

Hasta el momento del presente estudio, se observó que el 100% de los pacientes (26) cautivos, se reportan como sanos, sin afectación en el neurodesarrollo y con adecuado apego al tratamiento farmacológico y no farmacológico indicado.

En cuanto al tratamiento farmacológico actual en los pacientes en seguimiento, se observó que el 61.5% recibe tratamiento con ácido fólico, siendo 16 casos; en 8 casos (30.8%) reciben ácido fólico más sulfato ferroso, y solo en 2 pacientes no se indicó tratamiento farmacológico.

Por lo que respecta al tratamiento no farmacológico, desde el ingreso al programa, en el 100% de los pacientes, es decir en los 44 casos confirmados, se instruyó sobre las medidas dietéticas y fue entregada la hoja de recomendaciones con los medicamentos y alimentos que se están proscritos o que deben ingerirse con las precauciones adecuadas.

De acuerdo con la Clasificación de la clínica de la deficiencia de G6PD, de acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, de los 44 casos, 43 se clasificaría como Clase IV y 1 caso como Clase III, debido a que fue hospitalizado por anemia severa, que ameritó transfusión de concentrado eritrocitario, posterior al diagnóstico definitivo.

VII. Discusión

Se hizo una revisión del total de casos diagnosticados con Deficiencia de G6PD, detectados en el Hospital General “Dr. Donato G. Alarcón”, de la Secretaría de Salud, en Guerrero. En esta investigación, nos limitamos a estudiar los casos diagnosticados en la unidad, de acuerdo los niños que nacieron en el hospital y de los que fueron tamizados en ella. Se ejecutó con la finalidad de conocer el panorama general de los casos identificados como positivos, durante el periodo de septiembre de 2017 a diciembre de 2019.

El presente estudio, por tratarse de un estudio, transversal, descriptivo, no tiene temporalidad, lo que no nos permitió realizar asociaciones entre variables estudiadas, lo que es una limitante de nuestro estudio.

Aunque se logró estudiar al 100% de los casos diagnosticados con deficiencia de G6PD, durante el periodo de la investigación, los resultados obtenidos no pueden generalizarse, no son representativos de todos los recién nacidos, ni de todos los hospitales, por la poca diversidad de nuestros pacientes.

En los resultados obtenidos, de los casos estudiados, el 100% de los casos fueron masculinos, lo que coincide con los reportes nacionales y mundiales, respecto al sexo asociado con esta patología.

En cuanto al tiempo óptimo de la toma de la muestra de tamiz neonatal, en la mayoría de los casos se cumple con lo normativo, de acuerdo al lineamiento de tamiz metabólico, de la Secretaria de Salud federal.

Por lo que se refiere a la prevalencia de la deficiencia de G6PD, en nuestro estudio fue de 0.62%, más baja que la reportada a nivel nacional, que es de 0.95%.

En el nuestro estudio, se reportó una pérdida de los casos del 40.9%, situación que, en otros estudios de la literatura consultada, no se ha reportado. Sin embargo, la GCP de la Secretaría de Salud en México, sugiere llevar el seguimiento de todos los casos diagnosticados.

VIII. Conclusiones

La prevalencia de la Deficiencia de la Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa, en el Hospital General “Dr. Donato G Alarcón”, es del 0.62% de los recién nacidos en la unidad datos que son similares a la prevalencia a nivel nacional y mundial.

Respecto al sexo, el 100% de los casos encontrados fueron casos fueron masculinos, como lo reporta la literatura consultada.

La toma del tamiz neonatal en la unidad, se realiza en el tiempo óptimo, de 3 a 5 días de VEU, en el 72.9% de los casos que son tamizados en la unidad, tiempo sugerido por el lineamiento técnico de tamiz neonatal, que rige en México; y en el 27.3% de los pacientes tamizados se toma fuera del tiempo sugerido.

En los pacientes estudiados, no se encontró deterioro del estado de salud, ni del neurodesarrollo, lo que coincide con los reportes nacionales e internacionales, que refieren que los pacientes con adecuado control de la patología, no presentan repercusión en su salud, así como la categoría de clasificación de la deficiencia de G6PD, de acuerdo a la OMS.

Respecto al seguimiento de los casos, se tiene una pérdida del 40.9% de los casos iniciales, por lo que se sugiere la generación de estrategias que permitan mantener cautivos a los pacientes dentro de la unidad, para su seguimiento y vigilancia adecuados.

Durante el desarrollo de la presente investigación existieron algunas limitaciones para el desarrollo y ejecución de la misma. Algunos de ellos fueron los expedientes clínicos con integración deficiente, con poca o nula información; otra limitación fue

la falta de seguimiento de los pacientes, ya que se tuvo una pérdida del 40% de los pacientes.

Finalmente, es importante realizar nuevos estudios de investigación prospectivos, y de cohorte que permitan evaluar de manera integral el manejo y seguimiento de los pacientes con DG6FDH en la unidad hospitalaria, investigaciones que incluyan un mayor número de población estudiada, en busca de asociaciones entre variables, que permitan evaluar resultados de impacto en los pacientes que son atendidos en esta unidad hospitalaria.

ANEXOS



ANEXO 1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Pregunta	Categoría
Deficiencia de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa	Enfermedad resultada de la deficiencia enzimática con herencia recesiva ligada al X.	Valor cuantitativo por debajo de 13 U/dL	Cuantitativa Discreta continua	¿Valor cuantitativo en prueba confirmatoria?	Abierta Rango 0-13
Edad de la madre	Tiempo transcurrido en años a partir del nacimiento de un Individuo hasta el momento del estudio.	Años cumplidos que refiere tener la embarazada	Cuantitativa Discreta	¿Cuántos años de edad cumplidos tiene?	Abierta
Edad del padre	Tiempo transcurrido en años a partir del nacimiento de un Individuo hasta el momento del estudio.	Años cumplidos que refiere tener la embarazada	Cuantitativa Discreta	¿Cuántos años de edad cumplidos tiene?	Abierta
No. Gestación	Numero de embarazo del caso	Numero cronológico al que corresponde el embarazo del caso	Cuantitativa discreta	No. De Gesta	Abierta
Embarazo	Los nueve meses durante los cuales el feto se desarrolla en el útero de la mujer	Se definirá como único: desarrollo en útero de un feto. <i>Múltiple:</i> desarrollo simultáneo en el útero de dos o más fetos.	Nominal	¿Tipo de embarazo?	1= Único 2= Múltiple
Enfermedades previas a la gestación, durante la gestación	Patología que interfiriera con el embarazo y su evolución	Enfermedades previas o durante la gestación	Nominal	Enfermedades previas o durante la gestación	Abierta
Vía de resolución del embarazo	Expulsión o extracción completa del cuerpo de su	Se denomina parto a la resolución fisiológica o inducida del embarazo, el producto es expulsado a	Nominal	¿Cuál fue la vía de resolución del embarazo?	1= Parto 2= Cesárea

	madre, de un producto	través del canal pélvico genital. La cesárea consiste en el nacimiento del feto a través de una laparotomía e histerotomía en el abdomen y en el útero.			
Sexo	Características físicas que son determinadas por la genética de cada persona y la divide en masculino y femenino	Características fenotípicas identificadas por el encuestador	Nominal	¿Sexo del prematuro?	1= Femenino 2= Masculino
Días de vida a la toma de la muestra del tamiz metabólico	Recién nacido vivo, que se somete a tamizaje metabólico	Número de días de VEU cumplidos a la toma de la muestra	Cuantitativa Discreta	¿Días de vida de la toma de la muestra?	Abierta
Días de vida a la toma de la muestra del tamiz metabólico a la prueba confirmatoria	Tiempo transcurrido entre la toma de la muestra y resultado confirmatorio	Número de días cumplidos de la toma de la muestra a la confirmación	Cuantitativa Discreta	¿Días de vida de la toma de la muestra?	Abierta
Diagnóstico	Procedimiento por el cual se identifica una enfermedad, entidad nosológica, síndrome o cualquier estado patológico o de salud (el "estado de salud").	A través de un examen físico, estudios y una historia clínica completa que indique el diagnóstico del prematuro	Nominal	¿Hospitalización previas y causa?	Abierta
Tratamiento	Tratamiento médico, farmacológico prescrito para control de alguna patología	Tratamiento médico indicado	Nominal	Tratamiento indicado	Abierto
Seguimiento	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la última visita médica-	Tiempo transcurrido en meses de evaluación del caso desde el diagnóstico hasta la última consulta médica	Cuantitativa	Meses de seguimiento	Abierta



Secretaría
de Salud

ANEXO 2. CUESTIONARIO

Secretaría de Salud del Estado de Guerrero
Hospital General “Dr. Donato G. Alarcón”
Especialidad de Pediatría



Panorama de la Deficiencia Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa en el “Dr. Donato G. Alarcón” durante septiembre de 2017 a diciembre 2019

Nombre: _____		No. de Expediente: _____	
Marque la respuesta en el cuadrado con una X o escríbala			
Fecha de nacimiento	_____		
Fecha de tamiz metabólico	Año _____	Mes _____	Día _____
Lugar de residencia	_____		
VARIABLES PRENATALES			
Edad madre	_____ Años		
Edad del padre	_____ Años		
Enfermedad previa a la gestación de la madre	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí: <input type="checkbox"/> Cuál? _____		
Enfermedad durante la gestación	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí: <input type="checkbox"/> Cuál? _____		
Antecedente de amenaza de aborto o parto pretérmino	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí: <input type="checkbox"/> Cuál? _____		
Tipo de embarazo	<input type="checkbox"/> Único <input type="checkbox"/> Múltiple: <input type="checkbox"/> Gemelar <input type="checkbox"/> Trillizos		
VARIABLES NEONATALES			
Sexo	<input type="checkbox"/> Hombre <input type="checkbox"/> Mujer		
¿Cuál fue la vía de resolución del embarazo?	<input type="checkbox"/> Parto <input type="checkbox"/> Cesárea: Indicación: _____		
Peso al nacimiento	_____		
SDG al nacimiento	_____		
Días de vida de la toma de tamiz	_____		
VARIABLES DE SEGUIMIENTO			
Hospitalización al nacimiento	Si _____ No _____ Diagnóstico: _____		
Hospitalización antes de Diagnóstico	Sí _____ No _____ Diagnóstico: _____		
Fecha de diagnóstico por tamiz metabólico	_____		
Fecha de diagnóstico definitivo	_____		

	Valor cuantitativo diagnóstico	_____
	Referido:	¿Si No, por qué?
	Unidad de seguimiento	_____
	Tratamiento empleado al diagnóstico:	_____
	Seguimiento por:	Médico General Pediatra Subespecialista (endocrinólogo)
	Hospitalizaciones desde el nacimiento	_____
	Causas de hospitalización	_____
	Estado actual de salud	_____
	Neurodesarrollo	_____
	Tratamiento actual	_____
	Meses de seguimiento	_____

ANEXO 3. SOLICITUD PARA AUTORIZACIÓN DE REVISIÓN DE EXPEDIENTES EN ARCHIVO CLÍNICO

A quien corresponda

Por medio del presente solicito de la manera más atenta a las autoridades pertinentes, permitan el acceso a los expedientes clínicos que solicita el C. Dr. José Omar Macedo Espinobarros, médico residente del 3er año de la especialidad de Pediatría del Hospital General “Dr. Donato G. Alarcón”, para que realice su proyecto de investigación, que será su tesis que lleva por tema “Panorama de la Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa en el Hospital General “Dr. Donato G. Alarcón”, de la Secretaría de Salud Guerrero.

El objetivo del estudio es: Conocer el panorama de la Deficiencia de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa, en el Hospital General de septiembre de 2017 a diciembre de 2019.

Procedimientos: Se realizará una revisión de expedientes clínicos de los pacientes que hayan sido diagnosticados en el hospital en el periodo mencionado.

Beneficios: Este estudio permitirá conocer el panorama de la enfermedad mencionada, en el Hospital General “Dr. Donato G. Alarcón” de Acapulco, Guerrero, en el periodo señalado. De esta forma se tendría una conceptualización de la problemática de la unidad. Los primeros en conocer los resultados serán las autoridades pertinentes del hospital. En la medida que la calidad del estudio sea adecuada, se prevé difundir los resultados con la población médica con la finalidad de generar estrategias que permitan mejorar la atención médica de los pacientes en la unidad.

Riesgos potenciales: No existe riesgo alguno a terceras personas, ya que la información se obtendrá directamente de los expedientes clínicos.

Confidencialidad: La información que se obtenga para el estudio será de carácter estrictamente confidencial, será utilizada únicamente por el equipo de investigación del proyecto (residente y asesores) y no estará disponible para ningún otro propósito.

El médico residente se compromete a cuidar y entregar los expedientes en tiempo y forma como se le indique.

Referencias bibliográficas

- ¹ Jouvét P, Touati G, Lesage F, Dupic L, Tucci M, Saudubray JM, et al. Impact of inborn errors of metabolism on admission and mortality in a pediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr* 2007;166:461-5.
- ² Vela-Amieva M, Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Ramírez-Frías C, Ibarra-González I. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. *Acta Pediatr Mex* 2009;30(3):156-62
- ³ Lineamiento Técnico. Tamiz neonatal, detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los errores innatos del metabolismo. Secretaría de Salud. México. 2010.
- ⁴ Saudubray JM, Nassogne MC, de Lonlay P, Touati G. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: an overview. *Semin Neonatol* 2002;7(1):3-15
- ⁵ Izquierdo Martínez M, Avellaneda Fernández A. eds. Enfermedades raras, un enfoque práctico. Instituto de Salud Carlos III. Madrid: 2004. p. 951
- ⁶ Green NS, Dolan SM, Murray TH. Newborn screening: Complexities in Universal Genetic Testing. *Am J Pub Health* 2006;96(11):1955-9
- ⁷ Vela M, Gamboa S, Loera-Luna A, Aguirre BE, Pérez-Palacios G, Velázquez A. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Mexico: experience, obstacles, and strategies. *J Med Screen* 1999;6(2):77-9.
- ⁸ Torres-Sepúlveda M del R, Martínez-de Villarreal LE, Esmer C, González-Alanís R, Ruiz-Herrera C, Sánchez-Peña A et al. Expand newborn screening using tandem mass spectrometry: two years' experience in Nuevo León, Mexico. *Salud Pub Mex* 2008;50(3):200-6
- ⁹ Luzzatto L, Mehta A, Vulliamy T. Glucose 6-phosphate Dehydrogenase Deficiency. En: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 4517-53.
- ¹⁰ Frank JE. Diagnosis and management of G6PD deficiency. *Am Fam Physician*. 2005, 72: 1277-82.
- ¹¹ Childs B, Zinkham W, Browne EA, Kimbro EL, Torbert JV. (1958). Un estudio genético de un defecto en el metabolismo del glutatión de los eritrocitos. *Bull Johns Hopkins Hosp*; 102: 21-37.

-
- ¹² Boyer SH, Porter IH, Weilbacher RG. (1962). Heterogeneidad electroforética de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y su relación con la deficiencia de la enzima en el hombre. *Proc Nat Acad Sci*; 48: 1868-1876.
- ¹³ Guía de Práctica Clínica. Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. Tamizaje, diagnóstico y tratamiento. 1^o, 2^o y 3er nivel de atención. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 03/11/2016.
- ¹⁴ Dal Borgo P, Silva R, Cavieres M. Dos nuevas mutaciones de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, G6PD Santiago y G6PD Calvo Mackenna. *Rev Chil Pediatr* 2000; 71: 419-22
- ¹⁵ Wrigley NG, Heatrher JV, Bonsignore A, DeFlora A. Human erythrocyte glucose 6-phosphate dehydrogenase: Electron microscope studies on structure and interconversion of tetramers, dimers and monomers. *J Mol Biol* 1972; 68: 483-499
- ¹⁶ De Flora A, Morelli A, Guilano F. Human erythrocyte glucose 6-phosphate dehydrogenase. Content of bound coenzyme. *Biochem Biophys Res Commun* 1974; 59: 406-13.
- ¹⁷ Arese P, De Flora A. Pathophysiology of hemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Seminars of Hematology* 1990; 27: 1-40.
- ¹⁸ Beutler E, Yoshida A. Genetic variation of glucose-6-phosphate dehydrogenase: a catalog and future prospects. *Medicine(Baltimore)* 1988; 67:311-34
- ¹⁹ Cappellini MD, Fiorelli G. (2008). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *The Lancet Journal*; 371: 64-74.
- ²⁰ Fonseca D, Mateus H, Silva C, Contreras N, Restrepo C. (2005). Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa: Aspectos generales de la eritroenzimopatía más frecuente en el mundo. *Redalyc*; 2(30): 59-64.
- ²¹ Perioperative management of the G6PD-Deficient patient: A review of literature. *Anesth Prog* 2009; 56: 86-91
- ²² Gómez-Manzo S, López V, García T, Hernández A, Méndez C, Marcial Q, Castillo V, Enríquez F, De la Mora I, Torres A, Reyes V, Oria H. Deficiencia de glucosa- 6 fosfato deshidrogenasa: De lo clínico a lo bioquímico. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2014; 48 (4): 409-2

-
- ²³ García N, Romo E, Luque F, Torres M, Arámbula E. (2014). Panorama de la deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa en México; Revista Iberoamericana de Ciencias; 1(2): 31-40.
- ²⁴ Christianson A, Howson CP, Modell B. (2014). Global report on birth defects (2006). In March of Dimes Global Report on Birth Defects. White Plains, New York.
- ²⁵ Ramírez J, Zarate I. (2009) Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: situación actual, su relación con malaria y estrategias para calcular su prevalencia. Revista Redalyc; 50(1): 58-76.
- ²⁶ Acosta T, Nuñez D, Suarez M. (2003). Anemia Hemolítica por deficiencia de G6PD y estrés oxidativo. Rev Cubana Invest Biomed; 22(3): 186-91
- ²⁷ Salazar S. (2013). Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa Grupo Lister, Tamaulipas
- ²⁸ Luzzatto, Lucio, Caterina Nannelli, and Rosario Notaro. "Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency." Hematology/Oncology Clinics 30.2 (2016): 373-393
- ²⁹ WHO working group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Bull World Health Organ (1989); 67: 601–11
- ³⁰ Peters AL, Van Noorden CJ. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and malaria: cytochemical detection of heterozygous G6PD deficiency in women. J Histochem Cytochem (2009); 57(11): 1003-11.
- ³¹ (Traducción adaptada de Mainetti, J.A. (1989), Ética médica, Quirón, La Plata, Argentina.)
- ³². Lauritsen JM & Bruus M. EpiData Entry. A comprehensive tool for validated entry and documentation of data. The EpiData Association, Odense, Denmark, 2003-2005.
- ³³. Microsoft Office Professional Plus (2016). Microsoft Excel 2016 MSO 64 bits.