



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA**



**PREVALENCIA DE LA MUTACION 202A/376G EN NIÑOS CON DEFICIENCIA  
DE GLUCOSA 6 FOSFATO DESHIDROGENASA EN EL HOSPITAL DE  
PEDIATRIA**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:  
HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

**P R E S E N T A**

**Dra. Karina Beatriz Martínez José**

**DIRECTOR DE TESIS**

**Dr. José Luis Toro Castro  
Médico especialista en Hematología Pediátrica**

**INVESTIGADOR ASOCIADO**

**Dr. en C. Francisco Javier Perea Díaz  
Investigador Asociado "D"  
Laboratorio de Genética 2, CIBO, IMSS.**

**ASESOR METODOLOGICO:**

**Dr. Juan Carlos Barrera De León  
Médico Pediatra. Doctor en ciencias médicas. Investigador asociado**

**GUADALAJARA, JALISCO, AGOSTO 2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## **IDENTIFICACIÓN DE LOS AUTORES**

### **Investigador principal**

#### **Dr. José Luis Toro Castro**

Médico Especialista en Hematología Pediátrica. Matrícula: 99145247  
Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente.  
Dirección: Belisario Domínguez 735 Col Independencia. Guadalajara, Jalisco  
Contacto: Correo electrónico: torocjl@hotmail.com Teléfono: 3314855074

### **Investigador asociado**

#### **Dr. en C. Francisco Javier Perea Díaz**

Investigador del laboratorio Genética 2; Matrícula 9825193.  
División de Genética del CIBO  
Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional de Occidente.  
Dirección: Belisario Domínguez 735 Col Independencia. Guadalajara, Jalisco  
Contacto: Correo electrónico: javier\_perea\_diaz@yahoo.com.mx Teléfono: 3338222187

### **Asesor metodológico**

#### **Dr. Juan Carlos Barrera De León**

Médico Pediatra. Doctor en ciencias médicas. Investigador asociado  
División de Enseñanza e Investigación en Medicina  
Matrícula: 10147039  
Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente.  
Dirección: Belisario Domínguez 735 Col Independencia. Guadalajara, Jalisco  
Contacto: Correo electrónico: jcbarrer@hotmail.com Teléfono: 3331378280

### **Tesista**

#### **Dra. Karina Beatriz Martínez José**

Médico Residente de Segundo Grado de la Especialidad en Hematología  
Pediátrica. Matrícula: 98322921  
Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente.  
Dirección: Belisario Domínguez 735 Col Independencia. Guadalajara, Jalisco  
Contacto: Correo electrónico: karis388@hotmail.com Teléfono: 2721566158

## **ABREVIATURAS:**

A: adenina  
ADN: Ácido desoxirribonucleico  
AHA: Anemia hemolítica autoinmune  
AHNEC: Anemia Hemolítica No Esferocítica Crónica  
C: Citocina  
CO<sub>2</sub>: Dióxido de carbono  
DE: Desviación estándar  
DG6PD: Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa  
Guanina: Guanina  
GSH: Glutación reducido  
G6PD: Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa  
G6PDB+: Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa variante normal o silvestre  
G6PDA: Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa variante africana común  
G6PDA<sup>-</sup> : glucosa 6 fosfato deshidrogenasa variante africana rara  
G6PDMed: variante Mediterránea  
Hb: Hemoglobina  
IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social  
Km: constante de Michaelis-Menten  
T: Tiamina  
NADP: Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato  
NADPH: Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato reducido  
OMS: Organización Mundial para la Salud  
OR: Razón de Momios  
PCR: Reacción en cadena de la polimerasa  
RFLP: polimorfismo de largo de fragmento de restricción  
SPSS: Statistical Package for Social Sciences  
UMAE: Unidad médica de alta especialidad

## CONTENIDO

Identificación de los Autores.....	2
Abreviaturas.....	3
Contenido.....	4
Índice de tablas .....	6
Resumen estructurado.....	7
I.    Introducción .....	13
Marco teórico y Antecedentes.....	15
II.   Planteamiento del problema .....	25
Pregunta de investigación.....	25
III.  Justificación .....	25
IV.  Hipótesis.....	26
V.   Objetivos .....	26
Objetivo general.....	26
Objetivos específicos.....	26
VI.  Sujetos, Material y Métodos .....	27
Lugar del estudio .....	27
Universo del estudio .....	27
Diseño.....	27
Tipo de estudio .....	27
Grupos de estudio.....	27
Tamaño de la muestra.....	28
Variables.....	28
Descripción general del estudio.....	29
Análisis de los datos.....	30
VII.  Factibilidad y aspectos éticos .....	30
VIII. Recursos humanos, Físicos y Financieros.....	32
Recursos humanos.....	32
Recursos físicos.....	32
Recursos financieros.....	32
IX.  Resultados .....	33
Características demográficas .....	33
X.   Discusión .....	35
XI.  Conclusiones .....	37
XII. Recomendaciones .....	37
XIII. Cronograma de Actividades .....	38
XIV. Bibliografía .....	39

Anexos.....	44
ANEXO 1. Hoja de recolección de datos.....	44
ANEXO 2. Tablas.....	45
ANEXO 3. Consentimiento informado.....	49
ANEXO 4. Carta de dispensa.....	51
ANEXO 5. Dictamen de aprobación y numero de registro.....	52

## **INDICE DE TABLAS**

TABLA 1 VARIANTES DE LA G6DP.....	46
TABLA 2 POSIBLES GENOTIPOS Y FENOTIPOS .....	46
TABLA 3 VARIANTES DE G6DP OBSERVADAS EN MEXICO.....	47
TABLA 4 FARMACOS ASOCIADOS A HEMOLISIS EN PACIENTES ..... CON G6PD	48
TABLA 5 FARMACOS QUE DEBEN SER EVITADOS DE ACUERDO A ..... LA VARIANTE	49

## RESUMEN

### TITULO:

### PREVALENCIA DE LA MUTACION 202A/376G EN NIÑOS CON DEFICIENCIA DE GLUCOSA 6 FOSFATO DESHIDROGENASA EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA

### ANTECEDENTES:

La deficiencia de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa (G6PD) es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X, fue descrita en 1956 en pacientes que desarrollaban anemia hemolítica posterior al tratamiento con primaquina para combatir la malaria. El cuadro hemolítico que desarrollaban éstos pacientes se demostró que era similar al cuadro hemolítico desarrollado a los que comían habas, o a los de recién nacidos que desarrollaban 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, se estima que afecta a más de 400 millones de sujetos a nivel mundial. La manifestación clínica, bioquímica y genética es heterogénea.

### JUSTIFICACIÓN:

La importancia de la detección y diagnóstico temprano de la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en pacientes pediátricos es el de prevenir al niño deficiente a la exposición de ciertos medicamentos, compuestos químicos, infecciones virales y bacterianas, acidosis y la ingestión de algunos alimentos para así evitar el desencadenamiento de las crisis hemolíticas y otorgar el debido asesoramiento a los padres con respecto a los factores anteriores y además de que conozcan los posibles riesgos de que algún otro hijo de la familia pueda presentar 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.

Es importante reiterar que a pesar de la existencia de más de 200 variantes patológicas de G6PD descritas en todo el mundo, se han estudiado desde un punto de vista bioquímico, biofísico y estructural. Sin duda, estos aspectos pocos tratados de la deficiencia de G6PD representan un espacio de oportunidad interesante para la investigación biomédica básica.

### PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la prevalencia de la mutación 202A/376G en niños con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en el Hospital de pediatría?



## **OBJETIVO GENERAL**

- Determinar la prevalencia de la mutación 202A/376G en niños con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en el hospital de pediatría

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Definir las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes portadores de Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
- Definir otras mutaciones presentes en los pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en la UMAE hospital de pediatría
- Definir si la prevalencia de la mutación 202A/376G coincide con la reportada en la literatura.
- Determinar la asociación del Síndrome de Gilbert con la Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa

## **HIPÓTESIS**

La mutación 202A/376G en pacientes pediátricos con deficiencia de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es prevalente en la UMAE Hospital de Pediatría

## **MATERIAL Y METODOS:**

### **Diseño del estudio:**

Estudio descriptivo retrospectivo

### **Universo de Trabajo:**

Pacientes pediátricos portadores de Deficiencia de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa del área de Hematología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente.

### **CRITERIOS DE INCLUSION.**

Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de Deficiencia de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, expediente completo incluyendo historia clínica, estudios de laboratorio como biometría hemática

### **CRITERIOS DE EXCLUSION.**

Expedientes de pacientes pediátricos con información incompleta o en los cuales se descartó deficiencia de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa

Calculo del Tamaño de la Muestra.

No requiere cálculo de muestra ya que se incluirán a todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, que se encuentren en el servicio con una población aproximada de 25 casos. El tipo de muestra será no probabilística, mediante muestreo de casos consecutivos.

**VARIABLES:**

**DEPENDIENTE:** Mutación 202A/376G

**INDEPENDIENTES:** Edad, Sexo, Infección, Medicamentos, favismo, Crisis hemolítica, Anemia, Ictericia, Coluria, Prueba de la mancha fluorescente (prueba de Beutler), Cuantificación de actividad enzimática residual, Estudio de biología molecular para detección de mutaciones presentes en el gen G6PD, Hemoglobina, Hematócrito, Deshidrogenasa láctica, Bilirrubina indirecta

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis descriptivo se utilizará mediante frecuencias y porcentajes para variables cualitativas categóricas. Para variables cuantitativas se realizará mediante medias y desviaciones estándar cuando la curva de los datos sea simétrica, cuando esta curva resulta no simétrica se analizará mediante medianas y rangos. Para análisis inferencial dividiendo a la población de acuerdo a la presencia o ausencia de la mutación se utilizará Chi<sup>2</sup>. Se utilizará una estadística paramétrica con comparación de medias con la prueba t de Student o no paramétrica para evaluar medianas con la prueba U de Mann Whitney dependiendo de la curva de distribución de los datos. Se calculará Razón de Momios (OR) para determinar la presencia o ausencia de la mutación 202A/376G. Se considerará significativa estadística una  $p < 0.05$ . Los datos recabados serán capturados en el paquete estadístico: Statistical Package for Social Sciences para Windows (SPSS versión 23 para Windows). Chicago Il.

**CONSIDERACIONES ÉTICAS:**

El trabajo de investigación estará sujeto y en estricto apego a los lineamientos establecidos por los comités locales de investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social, así como al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su última reforma publicada DOF 02-04-2014 Título II, Capítulo I, en los siguientes artículos:

- Artículo 13: se respetará la dignidad del paciente en todo momento, así como sus derechos y bienestar.
- Artículo 16: Se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación al identificarlo por un número que se le dará al inicio de la investigación. No se utilizarán nombres ni afiliaciones de los pacientes sólo se les asignará un número progresivo en la base de datos.

- Artículo 17: Este protocolo de investigación se considerará como tipo I, Investigación sin riesgo ya que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, únicamente la recolección de información de expedientes clínicos.
- Artículo 20, 21 y 22: La decisión de acceder a participar en la investigación será con capacidad de libre elección y sin coacción alguna con previa explicación de la justificación y objetivos de la investigación, la información a recabar, los beneficios que pueden observarse y por supuesto el compromiso de brindar información actualizada durante el estudio, así como la disponibilidad de acceso a tratamiento médico en caso necesario.  
El formato de consentimiento informado se presenta en el rotocolo, sin embargo se solicita al Comité Local de Etica pueda autorizar una dispensa en su palicación ya que el polimorfismo ya se determino en los pacientes como poarte del protocolo de estudio y sería dificil su localizcion ya que se trata de pacientes foraneos que no estan ya en control en la unidad medica. Por lo que anexamos carta de consentimiento y carta de dispensa de consentimiento informado ver anexo 3.

Dentro del estudio también se considerará lo establecido en los artículos 34, 35, 36 y 39 que hacen alusión a las especificaciones que deben cumplirse en investigaciones llevadas a cabo en pacientes pediátricos como es el caso de nuestro estudio.

El protocolo será sometido para su revisión y dictamen por el Comité local de investigación en salud y el Comité local de ética en investigación en salud 1302 respetando en todo momento los principios éticos y científicos que justifican la investigación.

Previa autorización de ambos comités se iniciará la recolección de los expedientes de los pacientes a los cuales se les explicará siempre acompañados de su padre o tutor de manera detallada en que consiste el estudio, sus riesgos y beneficios hasta resolver toda duda que pudieran tener al respecto. En todo momento del estudio se respetará y resguardará la identidad de los pacientes, ya que no se identificarán mediante su nombre o número de afiliación se les asignará un numero consecutivo conforme se vayan incluyendo en el estudio, la información de la relación de dicho numero con sus datos generales se anotará en una base datos a la cual únicamente tendrá acceso el investigador principal lo anterior en caso de que alguno de los resultados del estudio resulte alterado y comprometa la salud del paciente y por lo tanto requiera ser contactado para recibir atención y tratamiento. La información generada de dicho estudio será documentada y resguardada en un armario bajo

llave al que solo tendrá acceso el investigador principal y el director de Tesis, se elaborarán los informes preliminares necesarios que el Comité Local de Ética en Investigación cuando así lo solicite para su verificación, toda la información se conservara por 5 años.

El estudio se apega a las directivas de la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización que contienen 13 principios básicos y está respaldado dentro de las consideraciones éticas de acuerdo con el Código de Núremberg y la Declaración de Helsinki modificada en 2012, la enmienda de Tokio, el Informe Belmont y el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos.

#### **DESARROLLO DEL ESTUDIO:**

- Se elaborará una base de recolección de datos
- Se vaciarán estos datos en una base de datos de Excel
- Se verificará diagnósticos de pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.
- En la base IMSS Vista y en expediente físico se recabarán los datos de acuerdo a lo solicitado en la hoja de recolección de datos.
- El tesista recolectará del expediente electrónico empleado en la institución la información demográfica, los datos clínicos y estudios de laboratorio de los pacientes pediátricos de la UMAE con diagnóstico de Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa desde Enero del año 2011 hasta Diciembre del 2018, separando por mutaciones y cuantificando aquellos que presenten la mutación 202A/376G, para que al finalizar se promedie y se obtenga la prevalencia de los pacientes que presentan dicha mutación anotando en la hoja de recolección los datos preestablecidos para el estudio
- Se vaciarán estos datos en la base electrónica de SPSS
- Se llevará a cabo el análisis estadístico indicado de acuerdo al tipo de estudio
- Se redactarán resultados acorde a los objetivos
- Se llevará a cabo análisis de los resultados obtenidos para emitir conclusiones.

#### **INFRAESTRUCTURA:**

Se cuenta en la unidad hospitalaria con el personal capacitado en este tipo de patología, con apoyo de estudios de laboratorio y de biología molecular suficiente para realizarlo. Además, se cuenta con instalaciones equipadas y personal altamente calificado desde médicos especialistas en Hematología pediátrica, genetistas, residentes de subespecialidad de Hematología pediátrica, residentes de pediatría y personal de enfermería con especialidad en pediatría.

## **EXPERIENCIA DEL GRUPO**

Consideramos además que por este medio se dará a conocer que en el Departamento de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría, IMSS cuenta con los recursos técnicos y humanos para la realización de este tipo de procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

La importancia de la detección y diagnóstico temprano de la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en pacientes pediátricos es el de prevenir al niño deficiente a la exposición de ciertos medicamentos, compuestos químicos, infecciones virales y bacterianas, acidosis y la ingestión de algunos alimentos para así evitar el desencadenamiento de las crisis hemolíticas.

El mejor conocimiento de los factores desencadenantes así como de la evolución de la enfermedad en nuestro medio permitirá otorgar al paciente y familiares las medidas preventivas, factores desencadenantes para evitar anemia y las crisis hemolíticas para tomar decisiones más coherentes basadas en estadísticas locales y no en reportes de otras regiones y ciudades.

## I. MARCO TEORICO

La deficiencia de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa (G6PD) es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X, fue descrita en 1956 en pacientes que desarrollaban anemia hemolítica posterior al tratamiento con primaquina para combatir la malaria. El cuadro hemolítico que desarrollaban éstos pacientes se demostró que era similar al cuadro hemolítico desarrollado a los que comían habas, o a los de recién nacidos que desarrollaban 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, se estima que afecta a más de 400 millones de sujetos a nivel mundial. La manifestación clínica, bioquímica y genética es heterogénea [1]. La sospecha clínica está fundamentada en los hallazgos de crisis hemolíticas agudas principalmente secundarias a ingesta de habas, infecciones virales o bacterianas, consumo de medicamentos antimalaricos o antibióticos, que remite espontáneamente después de 4 a 5 días. El diagnóstico de certeza está determinado por los estudios de laboratorio de tipo cualitativos (prueba de Beutler o “mancha fluorescente” y electroforesis de G6PDasa), estudio cuantitativo como la cuantificación de actividad enzimática residual; y el estudio de biología molecular para detección de mutaciones presentes en el gen G6PD que determinan su genotipo (ver tabla 2) [1].

La enzima Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa (G6PDasa) se encuentra en el citoplasma de todas las células, su forma activa se presenta como un homo-dímero (dos monómeros) o un homo-tetrámero (cuatro monómeros), cada monómero está constituido por 515 aminoácidos y un peso molecular de 59.2 kilodaltones. El monómero tiene dos regiones o dominios críticos para la función, el primer dominio está conformado por los primeros 198 aminoácidos y el sitio donde se une la coenzima (NADP) es de los aminoácidos 38 al 47. El segundo dominio lo forman del aminoácido 199 al 515, y el sitio activo de la unión al sustrato (glucosa 6 fosfato) lo conforman los residuos 198 al 206. La enzima G6PDasa cataliza la oxidación de glucosa 6 fosfato a 6-fosfoglucolactona con la reducción de NADP (Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato) a NADPH (Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato reducido). [2]

En el eritrocito, la enzima G6PD tiene un promedio de vida de 62 días, participa en el primer paso de la vía de las pentosas, transforma cerca del 10% de la glucosa-6-fosfato para la formación de NADPH su función es primordial para mantener el poder reductor de las enzimas Glutación

reductasa y Catalasa, la función de estas dos enzimas es detoxificar los radicales superóxido (peróxido de hidrogeno) formados en el intercambio de Oxígeno y CO<sub>2</sub>. Los eritrocitos maduros y senescentes presentan una reducción fisiológica en la actividad de la enzima G6PD que en estados de alto estrés oxidativo estos eritrocitos pueden sufrir hemolisis. [2]

Un comité de la Organización Mundial para la Salud (OMS) desarrollo una clasificación de las variantes para G6PD basada en las características bioquímicas (actividad enzimática, Km para la enzima y por NADP, estabilidad al calor) y movilidad electroforética donde se presentan 4 grupos principales denominados G6PDB<sup>+</sup> (variante normal o silvestre) G6PDA (variante africana común) G6PDA<sup>-</sup> (variante africana rara) y G6PDMed (variante Mediterránea). Con el desarrollo de las técnicas de biología molecular se han descrito alrededor de 200 mutaciones que producen deficiencia de G6PD. Como algunas variantes bioquímicas de G6PD mostraron tener una o dos mutaciones, la OMS implemento una nueva clasificación que considera el porcentaje de actividad enzimática residual y las características clínicas, como se describen en la tabla 1 [3].

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 [4], 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 I y 3 [5; 6].

En México se determinó la deficiencia de G6PD en individuos de la población general y pacientes con anemia hemolítica, encontrando prevalencia de 0.95% [7]. Zamorano-Jiménez reporta 189 tamices neonatales positivos en 100,000, de 21619 neonatos tamizados [8]. La deficiencia en nuestro país es heterogénea, tiene como variante más común la G6PD A<sup>-</sup> 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 [9].

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.

La Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa (G6PD) se localiza en el citoplasma de todas las células eucariontes. La deficiencia en G6PD fue descrita en 1956 y su herencia ligada al cromosoma X se determinó en 1958 [10,11]. Poco tiempo después se encontraron una gran cantidad de variantes electroforéticas de la enzima, demostrando la importancia genética, clínica y bioquímica del polimorfismo del gen G6PD [12]. Se ha observado que la deficiencia es más evidente en los glóbulos rojos porque contienen proteasas que degradan la enzima mutante en mayor grado que en otros tejidos [13], característica que facilita la detección de individuos deficientes en G6PD mediante el tamizaje enzimático de sangre periférica.

### **1.1 Estructura y función**

La enzima, en su forma activa, es un homodímero o un homotetrámero de una cadena polipeptídica de 515 aminoácidos (59.2 KDa) y está altamente conservada en la escala evolutiva, por lo que mediante análisis de homología se han identificado algunas regiones críticas para su función [14]. Cada monómero consiste de 2 dominios; uno pequeño, que tiene un sitio de unión a la coenzima (residuos 1-198), y otro mayor denominado  $\beta+\alpha$  (residuos 199-515) que incluye el sitio de unión al sustrato. Contiene un total de 15 hélices  $\alpha$  y 15 hojas  $\beta$ ; en la estructura del dímero las 2 subunidades están localizadas simétricamente a lo largo de un complejo interfásico de hojas  $\beta$  [15, 16, 17]. El sitio activo comprende al nonapéptido 198-206 que contiene un residuo de lisina en la posición 205 que forma parte del sitio de unión al sustrato. El sitio de unión al NADP (Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato), se localiza en el extremo N-terminal (aminoácidos 38-47), la unión de este cofactor es importante para la estabilidad de la enzima [14-19].

La G6PD es una enzima citoplasmática que cataliza la conversión de glucosa-6-fosfato a 6-fosfogluconolactona con reducción de NADP a NADPH (Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato Reducida). Esta es la única que provee de NADPH al eritrocito, la función principal de esta molécula es mantener los niveles adecuados de glutatión reducido (GSH), además es un componente estructural de la enzima catalasa. A su vez, el GSH y la catalasa participan en la detoxificación del peróxido de hidrógeno que es producido por radicales libres de superóxido cuando las células están expuestas a



estrés oxidativo [18, 20]. Los glóbulos rojos están altamente expuestos a este estrés por dos razones: primero, los radicales oxígeno son generados continuamente dentro de los glóbulos rojos como resultado del ciclo de la hemoglobina, en el cual hay un cambio de la forma desoxigenada a la oxigenada; segundo, los glóbulos rojos están directamente expuestos a una variedad de agentes exógenos oxidantes [14, 21, 22].

La deficiencia de G6PD provoca daño oxidativo irreversible que lleva a la muerte celular. La vida media de la enzima en los eritrocitos es de 60 días, a mayor edad de las células la actividad enzimática será menor pues los eritrocitos son incapaces de sintetizar nuevas moléculas proteicas. Por el contrario, los reticulocitos tienen una actividad enzimática cinco veces mayor que los glóbulos rojos senescentes [23-25]. De tal manera, durante un ataque hemolítico, las células senescentes serán destruidas selectivamente por el daño oxidativo por lo que, en algunas variantes de G6PD, los pacientes diagnosticados en periodo post-hemolítico pueden ser mal clasificados como G6PD normales debido a la presencia de una gran cantidad de reticulocitos [14].

Existe una disminución en la actividad de G6PD en la mayoría de los tejidos en individuos G6PD deficientes aunque es menos marcada que en los eritrocitos y no influye en la manifestación clínica. Sin embargo, en algunos pacientes con Anemia Hemolítica No Esferocítica Crónica (AHNEC), la deficiencia de G6PD es tan severa en neutrófilos que llega a provocar una enfermedad crónica granulomatosa asociada a una mayor susceptibilidad hacia infecciones bacterianas [14].

## **1.2 Genética**

El gen G6PD se localiza en Xq28, consiste de 13 exones y tiene un tamaño aproximado de 18.5 Kb. Además, tiene características de un gen constitutivo (housekeeping) [14]. Su región promotora tiene varios elementos de control cis-actuantes (GGCGGG y CCGCCC) y sitios de unión para el factor de transcripción SP1. Además, tiene un elemento ATTAAA en la posición -30 a -25 que desempeña la función de “caja TATA” [18].

La deficiencia de G6PD se hereda en forma recesiva ligada al X [11]. Los varones son hemicigotos para el gen y 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 de la deficiencia de G6PD dependiendo del porcentaje de células con el fenotipo mutado [26, 27, 28]. Por lo general, las pacientes heterocigotas presentan manifestaciones clínicas menos severas que las homocigotas [14].

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 [25]. La caracterización bioquímica ha permitido identificar al menos 442 variantes de la deficiencia enzimática y han sido agrupadas en cinco clases (I al V) de acuerdo al porcentaje de actividad enzimática residual y su fenotipo clínico [29]: La clase I, deficiencia enzimática total con anemia hemolítica no esferocítica; clase II, deficiencia severa (menor del 10%); clase III, deficiencia moderada (10 al 60%), clase IV, deficiencia moderada o actividad normal (60% o más); clase V, actividad aumentada.

Algunas variantes de G6PD tienen frecuencias elevadas en algunas regiones del mundo como resultado de la presión selectiva ejercida por la malaria; estas variantes se asocian con hemólisis inducida por estrés oxidativo (clases II y III). Por otro lado, las variantes asociadas con hemólisis crónica son poco frecuentes (clase I) [18, 20, 30, 31].

### **1.3. Fenotipo clínico**

Los pacientes con deficiencia de G6PD son usualmente asintomáticos y sólo presentan manifestaciones clínicas cuando ingieren fármacos o químicos que desencadenan hemólisis masiva intravascular como sulfamidas, antipiréticos, nitrofuranos, primaquina y cloroquina. Por lo tanto, la expresión clínica depende tanto de la variante de G6PD como de los factores exógenos [25]. Las manifestaciones clínicas en la deficiencia de G6PD incluyen: hiperbilirrubinemia neonatal, anemia hemolítica aguda (AHA) inducida por drogas o alimentos y AHNEC. La consecuencia clínica más severa es la hiperbilirrubinemia neonatal que puede provocar kernicterus (infiltración de bilirrubina al cerebro) y la muerte del individuo [18, 20, 32, 33]. Asimismo, se ha observado una fuerte asociación entre la deficiencia de G6PD y la ictericia neonatal en diferentes poblaciones [14]. El cuadro clínico de la ictericia clásica difiere de la ictericia neonatal relacionada con la deficiencia de G6PD en dos aspectos principales: a) rara vez se presenta al nacer, y la manifestación clínica se observa entre el segundo y tercer día; b) hay más ictericia que anemia, y la anemia rara vez es severa, de hecho se relaciona

con ictericia fisiológica. En cambio, la ictericia por deficiencia de G6PD puede ser muy severa en neonatos prematuros, pudiendo causar kernicterus y daño neurológico permanente [14].

Los sujetos deficientes de G6PD están en riesgo de desarrollar AHA en respuesta a tres inductores: habas (frijol de fava), infecciones que es probablemente la causa más frecuente de desencadenamiento de las crisis hemolíticas y por último los fármacos ya que después de la ingestión de medicamentos oxidantes, el paciente puede presentar una crisis hemolítica intensa la cual se manifiesta como coluria, fiebre, ictericia, dolor abdominal o de espalda y anemia. Típicamente un ataque hemolítico inicia con malestar, debilidad y dolor lumbar y abdominal. Después de un intervalo de algunas horas hasta 2-3 días el paciente desarrolla ictericia y la orina se torna de un color oscuro debido a la hemoglobinuria.

El inicio puede ser repentino, especialmente en niños que presentan favismo. La anemia, usualmente normocítica y normocrómica, varía de moderada a extremadamente severa y es debida a hemólisis intravascular, por lo tanto está asociada con hemoglobinemia, hemoglobinuria y/o baja o ausente haptoglobina en plasma. El frotis sanguíneo muestra anisocitosis, policromacia y esferocitos. La principal característica es la presencia de poiquilocitos con células rojas que parecen tener hemoglobina poco uniforme. El problema más serio de la AHA en adultos es el desarrollo de falla renal aguda (muy rara en niños) [14].

La minoría de los sujetos con deficiencia de G6PD desarrolla anemia crónica de severidad variable. Generalmente el paciente es hombre y casi siempre desarrolla ictericia neonatal. La hemólisis es parcialmente intravascular y se puede acompañar de cálculos biliares y esplenomegalia [14].

Algunos pacientes presentan un cuadro clínico similar al inducido por fármacos que se desencadena dentro de las 24 a 48 horas siguientes a la ingesta de habas (Favismo) [23]. Los síntomas más comunes son náusea, vómito, malestar y vértigo, seguido de una hemólisis aguda, los cuales cesan luego de 2 a 6 días. Están presentes la hemoglobinemia y la hemoglobinuria y en la mayoría de los glóbulos rojos aparecen cuerpos de Heinz [34].

Sospechar la deficiencia enzimática en un paciente cuando la anemia sea subclínica o severa y requiera transfusiones, ya que el rango de anemia es variado. La anemia es por lo general normocítica y normocrómica, pero en ocasiones puede ser macrocítica debido a la cantidad de reticulocitos (hasta 20% o más) los cuales incrementan el volumen corpuscular medio. La

hiperbilirrubinemia a expensas de la indirecta se presenta sin alteraciones en enzimas hepáticas, baja concentración de haptoglobina y valores incrementados de lactato deshidrogenasa [49]

Los estudios generales de laboratorio en pacientes con deficiencia de G6PD presentan diferentes alteraciones como: leucocitosis con predominio de granulocitos, hemoglobina disminuida, poiquilocitosis, reticulocitosis (incremento de 20% o más), hiperbilirrubinemia a expensas de indirecta [50]

En población mexicana se demostró que aproximadamente del 8.0% al 10.0% de los individuos deficientes de G6PD pueden ser portadores del polimorfismo que conduce a síndrome de Gilbert por lo que se deberá descartar la posibilidad de síndrome de Gilbert en pacientes adolescentes deficientes de G6PD y que presenten al menos tres evaluaciones distintas con bilirrubina indirecta mayor a 2.0 mg/dL [51]

#### **1.4 Bases moleculares de la deficiencia de G6PD**

Se han caracterizado a nivel de ADN al menos 200 variantes de G6PD [35] la mayoría presentan mutaciones de sentido equivocado, las cuales están distribuidas a lo largo de toda la secuencia codificadora del gen, otras presentan deleciones, mutaciones de empalme y una mutación sin sentido.

El grupo de mutaciones más evidente se encuentra en el exón 10, particularmente entre la secuencia que codifica para los aminoácidos 380 y 410; la mayoría de las mutaciones de este grupo determinan variantes de G6PD asociadas con hemólisis crónica (Clase I, esporádicas) [20, 35].

##### **A. Mutaciones severas (Clase I)**

La deficiencia de G6PD es causada principalmente por mutaciones puntuales en el gen las cuales provocan sustituciones de aminoácidos en la enzima. Aunque se han descrito aproximadamente 200 variantes, el ensamble estructural de la enzima es tan complejo que restringe el número de mutaciones compatibles con la vida. Todas las mutaciones que resulten en una actividad enzimática nula son letales [36].

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

de AHNEC se encuentran en o cerca de la interfase del dímero y 14 están cercanas de la molécula del NADP estructural [15, 16, 17, 36].

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

En las variantes polimórficas clase II y III es difícil entender los efectos biológicos de las mutaciones, ya que éstas causan una inestabilidad enzimática leve y están distribuidas a lo largo de toda la secuencia codificadora. Los defectos que causan estas mutaciones en la molécula pueden ser tan sutiles que su actividad enzimática es muy cercana a la de una enzima normal, causando solamente que su vida media disminuya con mayor rapidez, durando solamente días o semanas en el eritrocito [15, 16, 17, 18, 20, 36].

### **1.5 Distribución mundial de variantes polimórficas**

La deficiencia de G6PD es el defecto enzimático heredable y clínicamente significativo más común. Afecta a más de 400 millones de personas en todo el mundo y se caracteriza por una amplia heterogeneidad bioquímica y genética [20].

En áreas con alta prevalencia como el Mediterráneo, Medio Oriente, India, China y Sudeste Asiático la presencia de múltiples alelos explican la prevalencia total de la deficiencia [18]. En contraste, en África tropical otra zona de alta prevalencia, por lo menos 90% de la deficiencia de G6PD es explicada por la variante G6PD A- (definida por deficiencia enzimática y movilidad electroforética rápida en extractos celulares crudos), y a su vez el alelo G6PD A- 202A/376G representa aproximadamente el 90 % de los alelos G6PD A-.

Entre las variantes polimórficas más ampliamente distribuidas están: la G6PD Mediterráneo en países que rodean el mar Mediterráneo, en el Medio Oriente y en la India; la G6PD A- en África, América, las Antillas, Sur de Europa y en cualquier lugar donde haya población inmigrante de origen Africano [18]; la G6PD Viangchan y G6PD Mahidol en el Sudeste Asiático; G6PD Cantón en China; y la G6PD Unión alrededor de todo el mundo.

### **1.6 Análisis molecular de variantes del gen G6PD en México**

Estudios epidemiológicos y bioquímicos mostraron que la deficiencia de G6PD en México es heterogénea. La variante más común es la G6PD A-, además, otras variantes identificadas y caracterizadas bioquímicamente incluyen a la G6PD Guadalajara, G6PD Jalisco, G6PD Morelia, G6PD Trinacria, G6PD Cantón, G6PD Distrito Federal, G6PD Castilla, G6PD Tepic

y G6PD Ciudad de México. Las variantes G6PD Jalisco y G6PD Morelia parecen ser únicas de acuerdo a sus propiedades bioquímicas. Las variantes G6PD Trinacria y G6PD Cantón, previamente descritas en Italia y China respectivamente, fueron identificadas en individuos con ancestros de esos dos países [4, 37, 38, 39, 40]. Las variantes G6PD Distrito Federal, G6PD Castilla y G6PD Tepic se consideraban únicas por sus propiedades bioquímicas características; sin embargo, el análisis molecular mostró que constituyen ejemplos de la variante polimórfica G6PD A-202A/376G. En 1992 se identificó la variante G6PD “Ciudad de México”680A, esta variante sólo ha sido observada en México [6]. En el mismo año se determinó el genotipo de la variante Clase I G6PD Guadalajara1159T la cual había sido caracterizada bioquímicamente diez años atrás [38]. Posteriormente, el análisis molecular de la variante G6PD México [41] mostró que es un ejemplo de la variante G6PD Seattle844C [35].

En estudios recientes realizados en México se determinó la deficiencia en G6PD en individuos de la población general y pacientes con anemia hemolítica, encontrándose una prevalencia de 0.95% [5, 6, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48].

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

La frecuencia de la variante no deficiente G6PD A376G fue de 1.64% y algunas de las variantes encontradas son comunes en África, el Sur de Europa y el Sudeste de Asia. De 256 haplotipos RFLP posibles solo se observaron 14 y su análisis sugiere que algunas de las variantes de G6PD probablemente fueron importadas a México por flujo poblacional proveniente del sur de Europa, de África y del Sudeste de Asia. En los casos que no fue posible determinar la mutación por el método convencional, se determinó la secuencia completa del gen G6PD que reveló la presencia de siete variantes (cuatro nuevas), lo cual da un total de 19 variantes para la población mexicana [5, 6, 40, 42, 43, 44, 45, 46]. El conocimiento de la estructura genética de la población mexicana facilitará el análisis del espectro

mutacional del gen G6PD en nuevos individuos deficientes y apoyará al manejo médico de las familias con deficiencia de G6PD.

### **1.7 Diagnóstico de laboratorio**

En hallazgos hematológicos y clínicos con los cuales se sospecha de deficiencia de G6PD se deberá confirmar midiendo la actividad enzimática en eritrocitos. Las pruebas de tamizaje disponibles para propósitos de diagnóstico no son las adecuadas para pacientes que se encuentran en periodos posthemolíticos, hemolíticos agudos o con otras complicaciones; tampoco se identifican heterocigotos. En células rojas normales el rango de actividad de G6PD, medida a 30°C es de 7 a 10 U/gr Hb. En hombres deficientes de G6PD (o mujeres homocigotas) el nivel basal (steady state) de G6PD es, por definición, menos del 50% de lo normal aunque en la mayoría de las variantes es menos del 20% y en algunas prácticamente indetectable. En mujeres heterocigotas, el nivel es intermedio o extremadamente variable por lo que el diagnóstico puede ser difícil, en estos casos se recomienda el estudio de la familia completa o análisis de ADN [14].

La OMS recomienda como prueba inicial cualitativa el ensayo fluorescente que detecta con luz ultravioleta la producción de NADPH. La interpretación consiste en que si existe fluorescencia hay actividad normal, si no hay fluorescencia o hay poca fluorescencia se concluye que hay alteración enzimática de la enzima G6PD [50]

El ensayo fluorescente para la deficiencia de G6PDH tiene limitante en su interpretación, siendo que el valor de corte con esta prueba es  $<2.1$  U/gHb, cuando por definición la enfermedad está presente con niveles  $<7-10$  U/g Hb. Secundario al valor de corte, las variedades severas son las que se detectan ( $<20\%$  de la actividad enzimática residual) existiendo falsos negativos para las otras variedades y la mayoría de las mujeres heterocigotas [50,52]

Las metodologías del tamizaje para la detección de DG6PD incluyen ensayos cualitativos o cuantitativos, mediciones cuantitativas de la actividad enzimática de la G6PD por método citoquímico, espectrofotométrico y la detección molecular mediante diferentes estrategias con Reacción en Cadena de la Polimerasa y secuenciación del ADN [53,54]

Realizar ensayo enzimático cuantitativo en caso de fluorescencia positiva, con punto de corte para hombres de  $<7.0$  U/gHb para ser considerado deficiente y  $\geq 9.0$  U/gHb para normal; en mujeres se considera de  $<7.0$  U/gHb deficiente,  $7.0-9.4$  U/gHb intermedio,  $\geq 9.5$  U/gHb normal [55]

La OMS recomienda el diagnóstico bioquímico basado en la cuantificación de la actividad enzimática remanente empleando eritrocitos maduros, siguiendo la reducción del NADPH a 340nm con rangos normales de entre 7-10 UI/gHb [56]

Los ensayos cuantitativos espectrofotométricos miden la generación de NADPH en micromoles por minuto por gramo de Hb. Esta prueba se contraindica cuando: a) hay reticulocitosis secundaria por hemólisis y b) transfusión con paquete globular reciente (máximo de 30 días) [50]

Las pruebas bioquímicas no son específicas para diferenciar entre las 3 subpoblaciones de mujeres. Las pruebas de biología molecular (PCR) es la tecnología disponible y la más idónea para categorizar el genotipo de la deficiencia de G6PD [52]

La caracterización molecular del defecto genético constituye el método de certeza para el diagnóstico inequívoco de esta patología, El ensayo molecular identifica el 99% de las mutaciones conocidas [56]

La PCR es la única tecnología disponible para categorizar el genotipo G6PD sin embargo a pesar de determinar heterocigocidad molecular, la variación de la inactivación del cromosoma X puede conducir a una amplia variación en el fenotipo [52]

## **1.8 Prevención**

La anemia hemolítica aguda ocasionada por deficiencia de G6PD es prevenible evitando la exposición a factores desencadenantes. El favismo es prevenible por medio de la dieta. La prevención de la hemólisis inducida por fármacos es posible en la mayoría de los casos seleccionando drogas alternativas [14].

Asesorar al familiar para la prevención de cuadros hemolíticos e identificación de datos de alarma (palidez o ictericia, cuadros infecciosos acompañados de fiebre, trauma o cirugía, cansancio, fatiga, anorexia, decaimiento sin causa explicable, orina oscura, dolor abdominal, dificultad respiratoria) [56]

Los padres deben conocer factores desencadenantes como:

- Exposición a productos químicos (naftaleno)

- Alimentos: Habas

- Medicamentos: Antipalúdicos, ácido acetilsalicílico, nitrofurantoina, antiinflamatorios no esteroideos, quinidina, quinina, sulfamina, infecciones virales y bacterianas (ver tablas 4 y 5)

- Ejercicio físico vigoroso [56, 57,58]



## 1.9 Tratamiento

El manejo de esta enzimopatía se basa en prevenir las crisis de hemólisis, evitar la ingesta de alimentos y fármacos potencialmente oxidantes. (ver tablas 4 y 5) [59]

Ictericia neonatal: En la mayoría de los casos la fototerapia es altamente efectiva, sin embargo, cuando los niveles de bilirrubina son arriba de 300  $\mu\text{mol/L}$  (o aún menor en bebés prematuros o quienes tienen acidosis o infección) se aplica transfusión de intercambio para prevenir daño neurológico [14]. La ictericia neonatal se maneja de la misma manera que la debida a otras causas, aunque aún existen controversias en cuanto a relación en concentraciones de bilirrubina no conjugada; se sugiere fototerapia cuando supera 150  $\mu\text{mol/L}$  y 300  $\mu\text{mol/L}$  transfusión sanguínea, para prevenir alteraciones neurológicas [53,60]

La terapia transfusional es una decisión individualizada, basada en el estado clínico del paciente y factores agravantes. Está indicada por lo general con niveles de Hb por debajo de 7 g/dl, o bien con Hb menor de 9 g/dl y evidencia de hemólisis persistente (hemoglobinuria). Hb entre 7 y 9g/dl control clínico estricto [61]

Si la anemia no es severa, se recomienda el uso de ácido fólico a dosis de 1mg/día [59]

La esplenectomía, aunque controversial, es realizada generalmente en pacientes con formas graves de la enfermedad [56]

AHA y favismo: Las transfusiones son útiles cuando la hemólisis es grave. La hemodiálisis puede ser necesaria si hay falla renal aguda [14].

AHNEC: En términos generales, la AHNEC debida a deficiencia de G6PD no difiere de la que es debida a otras causas (ejemplo; deficiencia de piruvato cinasa). Si la anemia no es severa se recomienda el uso de ácido fólico. Es importante evitar la exposición a drogas potencialmente hemolíticas y se indica transfusión de intercambio cuando haya infecciones recurrentes. En pocos pacientes la anemia es tan severa que deberán ser considerados dependientes de transfusión [14].

Las complicaciones que se presentan en los pacientes con hemólisis son:

Litiasis vesicular

Kernicterus

Daño renal por obstrucción tubular de cilindros de hemoglobina

Esplenomegalia. [57]

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia de la mutación 202A/376G en niños con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en el Hospital de pediatría?

## III. JUSTIFICACIÓN

### MAGNITUD

En México se determinó la deficiencia de G6PD en individuos de la población general y pacientes con anemia hemolítica, encontrando prevalencia de 0.95%. En México, las variantes más comunes son la G6PD A-202A/376G y la A-376G/968C, cuya distribución geográfica es relativamente homogénea y junto con la Santamaría376G/542T dan cuenta del 82% de la prevalencia total. La importancia de la detección y diagnóstico temprano de la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en pacientes pediátricos es el de prevenir al niño deficiente a la exposición de ciertos medicamentos, compuestos químicos, infecciones virales y bacterianas, acidosis y la ingestión de algunos alimentos (habas, chorizo árabe y salchichas) para así evitar el desencadenamiento de las crisis hemolíticas y otorgar el debido asesoramiento a los padres con respecto a los factores anteriores y además de que conozcan los posibles riesgos de que algún otro hijo de la familia pueda presentar 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.

### TRASCENDENCIA,

Es importante reiterar que a pesar de la existencia de más de 200 variantes patológicas de G6PD descritas en todo el mundo, se han estudiado desde un punto de vista bioquímico, biofísico y estructural. Sin duda, estos aspectos pocos tratados de la deficiencia de G6PD representan un espacio de oportunidad interesante para la investigación biomédica básica. El estudio detallado de la proteína recombinante humana permite explicar la relación estructura-función de la proteína silvestre y sus variantes patológicas. Por lo tanto, el extender los estudios hacia el sustrato molecular responsable de la misma, permitirá contribuir de manera sustancial a la comprensión de las bases moleculares de la fisiopatología en la deficiencia humana de G6PD. Lo anterior sentará las bases para que, a futuro, se realicen estudios como los de interacción entre moléculas pequeñas y las mutantes de G6PD (Docking) para identificar biomoléculas que se unan a la proteína e incrementen la estabilidad de estas variantes, o bien, restauren sus

propiedades catalíticas permitiendo desarrollar nuevas opciones terapéuticas para esta enfermedad

#### **FACTIBILIDAD:**

Este estudio es factible al ser una unidad de referencia, así como apoyo del centro de investigación médica de occidente para realización de estudio de mutaciones, contando con la infraestructura necesaria para el desarrollo del estudio.

#### **VULNERABILIDAD**

Este estudio podría parecer que queda corto al enfocarse solamente a una mutación de las 200 variantes, pero al ser de acuerdo a la literatura de las más frecuentes y más conocidas se podrá corroborar que es prevalente también en nuestro medio.

#### **IV. HIPÓTESIS**

La mutación 202A/376G en niños con deficiencia de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es prevalente en el Hospital de Pediatría

#### **V. OBJETIVOS**

##### **OBJETIVO GENERAL**

- Determinar la prevalencia de la mutación 202A/376G en niños con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en el hospital de pediatría

##### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Definir las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes portadores de Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
- Definir otras mutaciones presentes en los pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en la UMAE hospital de pediatría
- Definir si la prevalencia de la mutación 202A/376G coincide con la reportada en la literatura.
- Determinar la asociación del Síndrome de Gilbert con la Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa

## **VI. SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. Lugar del estudio**

Área de Hematología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente.

#### **1.1 Universo del estudio**

El estudio se realizará en el área de Hematología Pediátrica del Hospital de Pediatría, considerada una Unidad Médica de Alta Especialidad, ubicada en la Ciudad de Guadalajara, Jalisco. Este hospital pertenece al Instituto Mexicano del Seguro Social y de acuerdo al tipo de atención que presta se considera de tercer nivel, por tanto es un hospital de concentración de pacientes en edad pediátrica, pero su servicio se limita únicamente a la población derechohabiente de la zona occidente del país.

El área de hematología cuenta con 20 camas censables para atender pacientes pediátricos de todas las edades. El personal que labora en la Unidad se desempeña en 3 turnos y se encuentra integrada por médicos pediatras hematólogos, enfermeras con especialidad en pediatría, además de contar con apoyo de médicos residentes de especialidad en pediatría y hematología pediátrica. El periodo de estudio incluirá Enero del 2011 a Diciembre del 2018, previa aprobación del Comité de Ética y el Comité de Investigación del Hospital de Pediatría del Centro médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## **2. DISEÑO**

### **2.1 Tipo de estudio**

Estudio descriptivo, retrospectivo

### **2.2 Grupos de estudio**

- Criterios de inclusión: Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de Deficiencia de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
- Criterios de exclusión: Expedientes de pacientes pediátricos con información incompleta o en los cuales se descartó deficiencia de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. Pacientes con variantes no polimórficas

## 2.3 Tamaño de la muestra

No requiere cálculo de muestra ya que se incluirán a todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, que se encuentren en el servicio con una población aproximada de 25 casos. El tipo de muestra será no probabilística, mediante muestreo de casos consecutivos.

## 2.4 Variables

Variable	Tipo	Medición	Unidad /Indicador	Estadística	Definición
Edad	Cuantitativa discreta	Continua	Años, meses/ Promedio	$\bar{x} \pm DE$ , T Student	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.
Sexo	Cualitativa categórica dicotómica	Nominal	Sexo: Femenino, masculino	Frecuencia, chi cuadrada	División del género humano en dos grupos: femenino y masculino en base al genotipo y fenotipo
Mutación 202A/376G	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente	Prevalencia	Mutación en el gen G6PD
Deficiencia de G6PD	Cualitativa	Nominal	Disminuida o ausente	Porcentaje	Disminución o ausencia de actividad de la enzima G6PD
Infección	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente	Frecuencia Porcentaje	Proceso en el que un microorganismo patógeno invade a otro llamado hospedador
Medicamentos	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente	Frecuencia Porcentaje	Uno o más fármacos integrados en una forma farmacéutica
favismo	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente	Frecuencia Porcentaje	Hemólisis aguda que se desarrolla tras la ingestión de habas o el polen de estas
Crisis hemolítica	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente	Frecuencia Porcentaje	Afección que se presenta cuando se destruyen grandes cantidades de glóbulos rojos durante un período corto de tiempo
Anemia	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente	Frecuencia Porcentaje	Disminución en el número de hematíes en la sangre o en los niveles de hemoglobina respecto a los valores normales
Ictericia	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente	Frecuencia Porcentaje	Coloración amarillenta de la piel y las mucosas debido al aumento de la concentración de la bilirrubina en la sangre
Coluria	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente	Frecuencia Porcentaje	Presencia de los elementos de la bilis en la orina
Prueba de la mancha fluorescente ( prueba de Beutler)	Cualitativa	Nominal	Positiva o negativa	Normales, deficitarias o intermedias	Método cualitativo de tamizaje del déficit de G6PD. En esta prueba se incuba una muestra de sangre con glucosa 6 fosfato y NADP en el reactivo de sustrato, y después se coloca una mancha de sangre en un papel de filtro. Una vez secas, las manchas de sangre del papel de filtro se leen bajo luz ultravioleta de onda larga
Cuantificación de actividad enzimática residual	Cuantitativa	Continua	Normal o reducida	Reducción del NADPH a 340nm	Expresar numéricamente la actividad enzimática residual
Estudio de biología molecular para detección de mutaciones	Cuantitativa	Discontinua	Presente una de las 200 variantes o ausente	Variantes de G6PD	Las técnicas de biología molecular permiten identificar las mutaciones y/o polimorfismos presentes en el gen que codifica para esta enzima.

presentes en el gen G6PD					
Hemoglobina	Cuantitativa	Continua	gr/dl	x ± DE, T Student o medianas y rangos, U Mann-Whitney	Proteína de los glóbulos rojos que lleva oxígeno de los pulmones al resto del cuerpo
Hematócrito	Cuantitativa	Continua	Porcentaje	x ± DE, T Student o medianas y rangos, U Mann-Whitney	Volumen de glóbulos con relación al total de la sangre; se expresa de manera porcentual.
Deshidrogenasa láctica	Cuantitativa	Continua	U/L	x ± DE, T Student o medianas y rangos, U Mann-Whitney	Enzima que facilita el proceso de transformación de glucosa en energía para que las células puedan utilizar esa energía
Bilirrubina indirecta	Cuantitativa	Continua	mg/dL	x ± DE, T Student o medianas y rangos, U Mann-Whitney	Pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos reciclados

## 2.5 Descripción General del Estudio

- Se elaborará una base de recolección de datos
- Se vaciarán estos datos en una base de datos de Excel
- Se verificará diagnósticos de pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.
- En la base IMSS Vista y en expediente físico se recabarán los datos de acuerdo a lo solicitado en la hoja de recolección de datos.
- El tesista recolectará del expediente electrónico empleado en la institución la información demográfica, los datos clínicos y estudios de laboratorio de los pacientes pediátricos de la UMAE con diagnóstico de Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa desde Enero del año 2011 hasta Diciembre del 2018, separando por mutaciones y cuantificando aquellos que presenten la mutación 202A/376G, para que al finalizar se promedie y se obtenga la prevalencia de los pacientes que presentan dicha mutación anotando en la hoja de recolección los datos preestablecidos para el estudio
- Se vaciarán estos datos en la base electrónica de SPSS
- Se llevará a cabo el análisis estadístico indicado de acuerdo al tipo de estudio
- Se redactarán resultados acorde a los objetivos
- Se llevará a cabo análisis de los resultados obtenidos para emitir conclusiones.

## 2.6 Análisis de los datos

El análisis descriptivo se utilizará mediante frecuencias y porcentajes para variables cualitativas categóricas. Para variables cuantitativas se realizará mediante medias y desviaciones estándar cuando la curva de los datos sea simétrica, cuando esta curva resulta no simétrica se analizará mediante medianas y rangos. Para análisis inferencial dividiendo a la población de acuerdo a la presencia o ausencia de la mutación se utilizará Chi<sup>2</sup>. Se utilizará una estadística paramétrica con comparación de medias con la prueba t de Student o no paramétrica para evaluar medianas con la prueba U de Mann Whitney dependiendo de la curva de distribución de los datos. Se calculará Razón de Momios (OR) para determinar la presencia o ausencia de la mutación 202A/376G. Se considerará significativa estadística una  $p < 0.05$ . Los datos recabados serán capturados en el paquete estadístico: Statistical Package for Social Sciences para Windows (SPSS versión 23 para Windows). Chicago Il.

## VII. ASPECTOS ÉTICOS

El trabajo de investigación estará sujeto y en estricto apego a los lineamientos establecidos por los comités locales de investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social, así como al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su última reforma publicada DOF 02-04-2014 Título II, Capítulo I, en los siguientes artículos:

- Artículo 13: se respetará la dignidad del paciente en todo momento, así como sus derechos y bienestar.
- Artículo 16: Se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación al identificarlo por un número que se le dará al inicio de la investigación. No se utilizarán nombres ni afiliaciones de los pacientes sólo se les asignará un número progresivo en la base de datos.
- Artículo 17: Este protocolo de investigación se considerará como tipo I, Investigación sin riesgo ya que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, únicamente la recolección de información de expedientes clínicos.
- Artículo 20, 21 y 22: La decisión de acceder a participar en la investigación será con capacidad de libre elección y sin coacción alguna con previa explicación de la justificación y objetivos de la investigación, la información a recabar, los beneficios que pueden observarse y por supuesto el compromiso

de brindar información actualizada durante el estudio, así como la disponibilidad de acceso a tratamiento médico en caso necesario.

El formato de consentimiento informado se presenta en el rotocolo, sin embargo se solicita al Comité Local de Etica pueda autorizar una dispensa en su palicación ya que el polimorfismo ya se determino en los pacientes como poarte del protocolo de estudio y sería dificil su localizcion ya que se trata de pacientes foraneos que no estan ya en control en la unidad medica. Por lo que anexamos carta de consentimiento y carta de dispensa de consentimiento informado ver anexo 3.

Dentro del estudio también se considerará lo establecido en los artículos 34, 35, 36 y 39 que hacen alusión a las especificaciones que deben cumplirse en investigaciones llevadas a cabo en pacientes pediátricos como es el caso de nuestro estudio.

El protocolo será sometido para su revisión y dictamen por el Comité local de investigación en salud y el Comité local de ética en investigación en salud 1302 respetando en todo momento los principios éticos y científicos que justifican la investigación.

Previa autorización de ambos comités se iniciará la recolección de los expedientes de los pacientes a los cuales se les explicará siempre acompañados de su padre o tutor de manera detallada en que consiste el estudio, sus riesgos y beneficios hasta resolver toda duda que pudieran tener al respecto. En todo momento del estudio se respetará y resguardará la identidad de los pacientes, ya que no se identificarán mediante su nombre o número de afiliación se les asignará un numero consecutivo conforme se vayan incluyendo en el estudio, la información de la relación de dicho numero con sus datos generales se anotará en una base datos a la cual únicamente tendrá acceso el investigador principal lo anterior en caso de que alguno de los resultados del estudio resulte alterado y comprometa la salud del paciente y por lo tanto requiera ser contactado para recibir atención y tratamiento. La información generada de dicho estudio será documentada y resguardada en un armario bajo llave al que solo tendrá acceso el investigador principal y el director de Tesis, se elaborarán los informes preliminares necesarios que el Comité Local de Ética en Investigación cuando así lo solicite para su verificación, toda la información se conservara por 5 años.

El estudio se apega a las directivas de la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización que contienen 13 principios básicos y está respaldado dentro de las consideraciones éticas de acuerdo con el Código de Núremberg y la Declaración de Helsinki modificada en 2012,



la enmienda de Tokio, el Informe Belmont y el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos.

## **VIII. RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS**

### **Recursos humanos**

- Un médico investigador con especialidad en Hematología pediátrica (director de tesis).
- Un asesor con especialidad en pediatría y doctorado en Ciencias Médicas (asesor metodológico).
- Un residente de primer año de la especialidad de Hematología pediátrica (tesista).
- Comité de ética del hospital Investigadores
- Pacientes
- Personal de laboratorio de genética

### **Recursos Físicos**

- Expedientes clínicos electrónicos y físicos.
- Hojas de recolección de datos, fotocopias, carpetas, solicitudes de laboratorio, bolígrafos, hojas e impresora, Internet, estudios de laboratorio y de biología molecular.
- Equipo de cómputo portátil, con programas Microsoft Office y SPSS.
- Las instalaciones del servicio de Hematología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente.

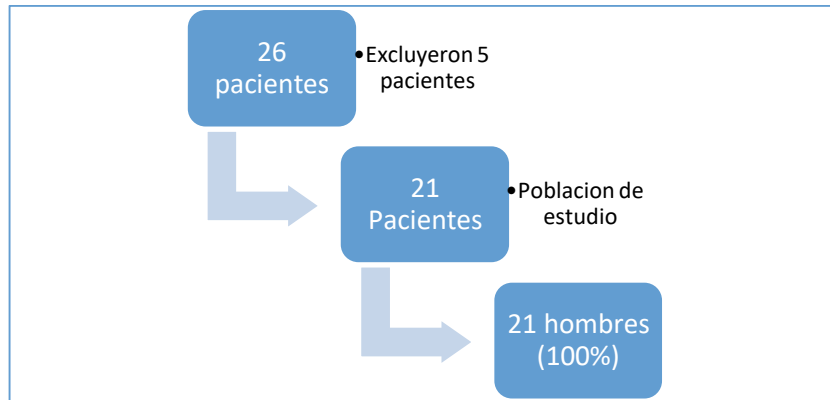
### **Recursos Financieros**

Los proporcionados por la institución durante la estancia estándar de todos los pacientes en el servicio y consulta externa de Hematología Pediátrica (expedientes, exámenes de laboratorio y gabinete), el resto del financiamiento del estudio se considera mínimo y se cubrirá en su totalidad por el tesista y los investigadores asociados, se considera un estudio factible desde el punto de vista económico al no requerir inversión económica extra.

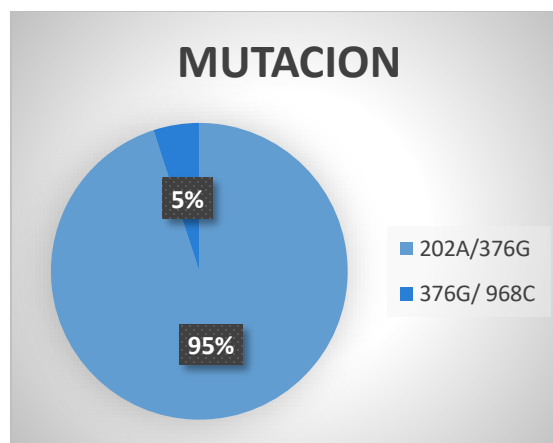
## IX. RESULTADOS

Se registro 36 pacientes desde enero del año 2011 hasta diciembre del 2018, se excluyeron 5 pacientes (13.8%) los cuales no contaban con expediente completo, ni reporte por escrito de la mutación presente, todos los pacientes fueron de sexo masculino (Grafico 1, Figura 1)

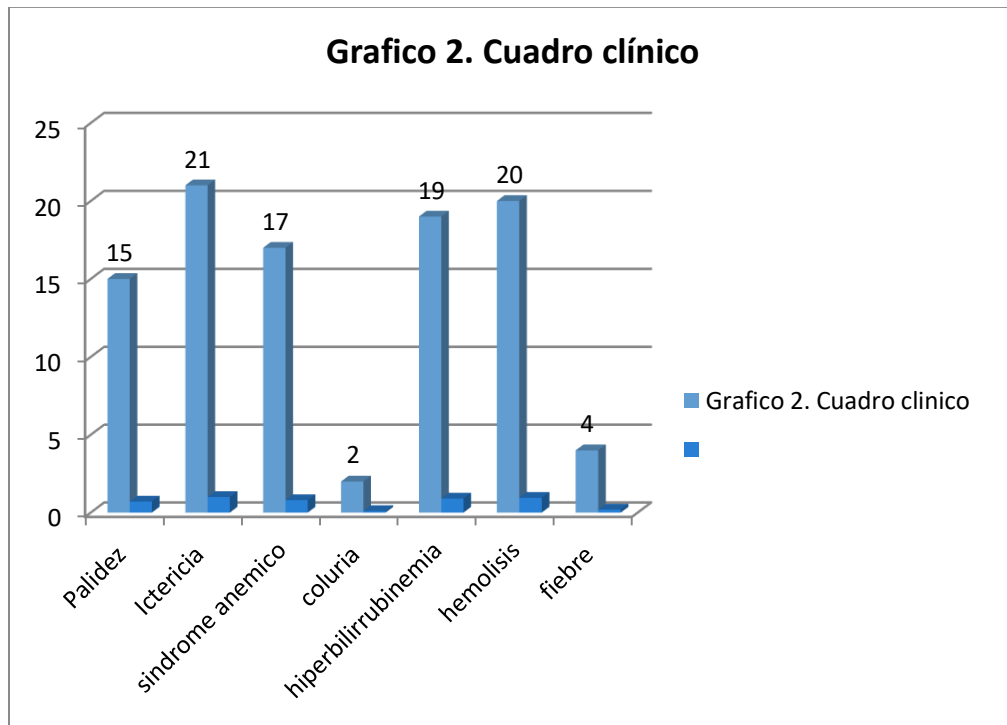
Figura 1. Flujograma de selección de pacientes.



Con lo que respecta al primer objetivo de este estudio, determinar la prevalencia de la mutación 202A/376G en niños con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en el hospital de pediatría, encontramos que el 95% de los pacientes presento la mutación 202A/376G, y el 5% presento una mutación diferente como la 376G/ 968C, con una p significativa  $p= 0.00209$



En lo que respecta a las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes portadores de Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, presentaron como debut clínico crisis hemolítica desencadenada por la ingestión de habas y la administración de Trimetoprim- sulfametoxazol, los datos clínicos con mayor prevalencia fueron la ictericia en 100% de pacientes, palidez en 71% de pacientes, hiperbilirrubinemia en 90% pacientes y hemolisis en 95% pacientes



Otras mutaciones presentes en los pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en la UMAE hospital de pediatría fueron la 376G/968C en el 5 % de los pacientes

La prevalencia de la mutación 202A/376G coincide con la reportada en la literatura ya que en nuestra población se reportó una prevalencia del 95% comparado a lo reportado en la literatura de una prevalencia del 90%

PREVALENCIA DE MUTACION 202A/376G	
REPORTADO EN NUESTRO TRABAJO DE TESIS	95%
REPORTADO EN LITERATURA	90%
P (t STUDENT)	0,208754

La asociación del Síndrome de Gilbert con la Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en nuestro trabajo solo se pudo corroborar en un paciente

## X. DISCUSION

Del periodo comprendido de enero del año 2011 hasta diciembre del 2018 se reportaron 36 casos probables de deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, de los cuales 21 paciente fueron corroborados mediante pruebas moleculares.

La deficiencia de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa (G6PD) es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X y 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, se estima que afecta a más de 400 millones de sujetos a nivel mundial. La sospecha clínica está fundamentada en los hallazgos de crisis hemolíticas agudas principalmente secundarias a ingesta de habas, infecciones virales o bacterianas, consumo de medicamentos antimalaricos o antibióticos, que remite espontáneamente después de 4 a 5 días. El diagnóstico de certeza está determinado por los estudios de laboratorio de tipo cualitativos (prueba de Beutler o “mancha fluorescente” y electroforesis de G6PDasa), estudio

cuantitativo como la cuantificación de actividad enzimática residual; y el estudio de biología molecular para detección de mutaciones presentes en el gen G6PD que determinan su genotipo.

Se han caracterizado a nivel de ADN al menos 200 variantes de G6PD, en África tropical zona de alta prevalencia, por lo menos 90% de la deficiencia de G6PD es explicada por la variante G6PD A-, y a su vez el alelo G6PD A-202A/376G representa aproximadamente el 90 % de los alelos G6PD A-.

En nuestra población se demostró que hasta en un 95% de los pacientes con diagnóstico corroborado de Deficiencia de G6PD con portadores de la mutación G6PD A- 202A/376G.

Vaca G et cols, así como García Magallanes et al determinaron la secuencia completa del gen G6PD que reveló la presencia de siete variantes (cuatro nuevas), lo cual da un total de 19 variantes para la población mexicana.

En nuestro universo de trabajo que abarca población de la zona noreste del país solo se documentaron la presencia de 2 variantes 202A/376G y 376G/968C.

Acosta T. Núñez reporta que los síntomas más comunes son náusea, vómito, malestar y vértigo, seguido de una hemólisis aguda, los cuales cesan luego de 2 a 6 días. Están presentes la hemoglobinemia y la hemoglobinuria y en la mayoría de los glóbulos rojos aparecen cuerpos de Heinz. Similar a lo obtenido en nuestros pacientes, con clínica al diagnóstico caracterizada por anemia hemolítica aguda, ictericia, síndrome anémico e hiperbilirrubinemia.

Arámbula E. y Vaca G. demostraron que en población mexicana aproximadamente del 8.0% al 10.0% de los individuos deficientes de G6PD pueden ser portadores del polimorfismo que conduce a síndrome de Gilbert.

La asociación del Síndrome de Gilbert con la Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en nuestro trabajo solo se pudo corroborar en un paciente equivaliendo a 4% de nuestra muestra, lo cual no es significativa al tratarse de un estudio retrospectivo.

## **XI. CONCLUSIONES**

- La mutación 202A/376G es prevalente en niños con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en el hospital de pediatría
- Las crisis hemolíticas, anemia e hiperbilirrubinemia son las características clínicas principales encontradas al diagnóstico, principalmente desencadenadas por la ingesta de habas o por la administración de sulfas (Trimetoprim-sulfametoxazol)

Las mutaciones presentes en los pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en la UMAE hospital de pediatría fueron 2 variantes 202A/376G y 376G/ 968C.

- La prevalencia de la mutación 202A/376G coincide con la reportada en la literatura.
- La asociación del Síndrome de Gilbert con la Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en nuestra población no fue significativa

## **XII. RECOMENDACIONES**

Se recomienda continuar con la realización del tamiz neonatal a la población general, para el diagnóstico oportuno de estos pacientes, para evitar los desencadenantes (favismo, fármacos etc.) lo que beneficiaría en la prevención de eventos de hemolisis y en casos severos kernicterus que pueden dejar secuelas de por vida y la discapacidad de los menores.

Resultaría relevante el extender el periodo de estudio, y así contar con una muestra más grande, sin embargo, es de reconocer la dificultad que esto representa al no contar con expedientes electrónicos previos a octubre 2011.



#### XIV. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Luzzatto L, Seneca E. G6PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with on-going clinical implications. *Br J Haematol*. 2014 Feb;164(4):469-80.
- [2] Luzzatto L, Metha A, Vullamy T. Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. En: Scriver's The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. Valle, Beaudet, Vogelstein, Kinzler, Antonarakis, Bellabio (Editors). Mc Graw Hill Medical; USA. 2013, Chapt 179.
- [3] Martin A. The database. G6PD Introduction. Consultado el 11 de Noviembre de 2018 en <http://www.bioinf.org.uk/g6pd/>
- [4] Vaca G, Ibarra B, Hernández A, Velázquez A, et al. Screening for inborn errors of the erythrocyte metabolism in Northwestern Mexico. *Acta Anthropogenet* 1982; 6(4): 255-264.
- [5] Vaca G, Arámbula E, Esparza A. Molecular heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Mexico: Overall results of a 7-year project. *Blood cells, molecules and diseases* 2002; 28 (3): 436-444.
- [6] García-Magallanes N, Luque-Ortega F, Aguilar-Medina M, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in northern Mexico and description of a novel mutation. *RelbCi* 2014; 325-329
- [7] García M, Romo-Martínez E, Luque-Ortega F, Torres-Duarte M, Arámbula-Meraz E. Panorama de la deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa en México. *Revista Iberoamericana de Ciencias* 2014; 93, Vol 1 (2): 31-40. ISSN 2334-2501.
- [8] Zamorano-Jiménez C, Baptista G, Bouchán V, Granados C, Trueba G, Coeto B, Rosenfeld M, Rosa M, Meléndez R. Identificación molecular de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) detectada en el tamiz neonatal. *Gac Med Mex* 2015; 151:34-41.
- [9] Trigo-Madrid M, Díaz G, Mar A, Ruiz O, Moreno G, Martínez C, Herrera P, De la Torre G. Resultados del Programa de Tamiz Neonatal Ampliado y epidemiología perinatal en los servicios de sanidad de la Secretaría de Marina Armada de México. *Acta Pediatr Mex* 2014; 35:448-458.
- [10] Carson PE, Flanagan CL, Ickes CE, Alving AS. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science*. 1956; 124: 484-485.
- [11] Childs B, Zinkham W, Browne EA, Kimbro E L, Torbert JV. A genetic study of a defect in glutathione metabolism of the erythrocytes. *Bull. Johns Hopkins Hosp*. 1958; 102: 21-37.



- [12] Boyer SH, Porter IH, Weilbaecher RG. Electrophoretic heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase and its relationship to enzyme deficiency in man. *Proc Nat Acad Sci*. 1962; 48: 1868-1876.
- [13] Beutler E. Selectivity of proteases as a basis for tissue distribution of enzymes in hereditary deficiencies. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1983; 80: 3767-3768.
- [14] Luzzatto Lucio. Glucosa-6-phosphate dehydrogenase deficiency: from genotype to phenotype. *Haematologica/ the hematology J*. 2006; 91 (10): 1303-1306.
- [15] Naylor CE, Rowland P, Basak AK, Gover S, Mason PJ, Bautista JM, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase mutations causing enzyme deficiency in a model of the tertiary structure of the human enzyme. *Blood*. 1996; 87: 2974-2982.
- [16] Mason J. New insights into G6PD Deficiency. *British Journal of Haematology*. 1996; 94: 585-591.
- [17] Scopes A, Bautista M, Naylor E, Adams M, Mason P. Amino acid substitutions at the dimer interface of human glucose-6-phosphate dehydrogenase that increase thermostability and reduce the stabilizing effect of NADP. *Eur J Biochem*. 1998; 251: 382-388.
- [18] Luzzatto L, Mehta A, Vulliamy T. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In Scriver ChR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York 8va edición: Mc Graw Hill. 2001; 4517-4553
- [19] Luzzatto L, Notaro R. Protecting against bad air. *Science*. 2001; 293: 442-443.
- [20] Beutler E. G6PD deficiency. *Blood*. 1994; 84: 3613-3636.
- [21] Mehta A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2000; 13: 21-38.
- [22] Jacobach G. Biochemical and genetic bases of red cell enzyme deficiency. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2000; 13: 1-20.
- [23] Arese P, De Fiora A. Pathophysiology of hemolysis in glucosa-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Semin Hematol*. 1990; 27: 1-40.
- [24] Van Wijk R, Van Solinge WW. The energy-less red blood cell lost-erythrocyte enzyme abnormalities of glycolysis. *Blood*. 2005; 10: 1604-1622.
- [25] Bonilla JF, Sánchez MC, Chuaire L. Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Respuesta de los hematíes y otras células humanas a la disminución en su actividad. *Colomb Med*. 2007; 38: 68-75.
- [26] Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the Mouse (*mus musculus* 1). *Nature*. 1961; 190: 372.

- [27] Beutler E, Yeh M, Fairbanks UF. The normal human female as a mosaic of x-chromosome activity: Studies using the gene for G-6-PD deficiency as a marker. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1962; 48: 9-16.
- [28] Beutler E. Biochemical abnormalities associated with hemolytic status. In: *Mechanisms of anemia in man*. Weistein IM, Beutler E, eds. McGraw-Hill, New York. 1962; 195.
- [29] WHO Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bull WHO*. 1989; 67: 601-611.
- [30] Ruwende C, Khoo SC, Snow RW, Yates SNR, Kwiatkowski D, Gupta S. Natural selection of hemi- and heterozygotes for G6PD deficiency in Africa by resistance to severe malaria. *Nature*. 1995; 376: 246-249.
- [31] Tishkoff SA, Varkonyi R, Cahinhinan N, Abbes S, Argyropoulos G, Destro-Bisol G, et al. Haplotype diversity and linkage disequilibrium at human G6PD: recent origin of alleles that confer malarial resistance. *Science*. 2001; 293: 455-461.
- [32] Kaplan M, Beutler E, Ureman HJ, Hammerman C, Levi-Lahad E, Renbaum P, Stevenson DK. Neonatal hiperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient heterozygotes. *Pediatrics*. 1999; 104: 68-74.
- [33] Cossio G, Araúz JJ, Durán E, Aguilar EM, Ramos R, García N, Vaca G, and Arámbula E. Kernicterus by glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports*. 2008; 2: 146.
- [34] Acosta T, Núñez D, Suárez M. Anemia hemolítica por deficiencia de G6PD y estrés oxidativo. *Rev Cubana Invest Biomed*. 2003; 22: 186-191.
- [35] Beutler E and Vulliamy TJ. Hematologically important mutations: glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Blood Cells, Molecules and Diseases*. 2002; 28: 93-103.
- [36] Manson PJ, Bautista JM, Gilsanz F. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. *Blood reviews*. 2007; 21(5): 267-83.
- [37] Vaca G, Ibarra B, García-Cruz D, Medina C, Romero F, Cantú JM, et al. G-6-PD Jalisco and G-6-PD Morelia: two new Mexican variants. *Hum Genet*. 1985; 71: 82-85.
- [38] Vaca G, Ibarra B, Romero F, Olivares N, Cantú JM, Beutler E. G-6-PD Guadalajara. A new mutant associated with chronic nonspherocytic hemolytic anemia. *Hum Genet*. 1982; 61: 175-176.
- [39] Velázquez AL, Rico NG, Ibarra B, Blancarte R, Cardoso J, Fonseca S, Maldonado E, et al. Eritroenzimopatías hereditarias en neonatos con hiperbilirrubinemia. *Biol Med Hosp Inf Mex*. 1985; 42: 466-469.

- [40] Arámbula E, Aguilar JC, Vaca G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase mutations and haplotypes in Mexican mestizos. *Blood Cells Mol Dis*. 2000; 26: 387-394.
- [41] Lisker R, Linares C, and Motulsky A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase Mexico. A new variant with enzyme deficiency, abnormal mobility and absence of hemolysis. *J Lab Clin Med*. 1972; 79: 788-793.
- [42] Medina MD, Vaca G, Esparza A, Westwood B, Molecular heterogeneity of G6PD deficiency in Mexico. *Arch Med Res* 1995;26: 111-113.
- [43] Medina MD, Vaca G, López-Guido B, Westwood B, Beutler E. Molecular genetics of glucosa-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Mexico. *Blood Cells Mol Dis* 1997; 23: 88-94.
- [44] Medina MD. Caracterización molecular de variantes alélicas de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Tesis de Maestría en Genética Humana. Universidad de Guadalajara 1995. 2-5
- [45] Medina MD. Identificación de mutaciones en el gen de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en pacientes con deficiencia enzimática. Tesis de doctorado en Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara 1997. 29-33
- [46] Arámbula E. Glucosa-6-phosphate dehydrogenase mutations and haplotypes in Mexican Mestizos. Tesis de Maestría en Genética Humana (Modalidad artículo publicado). Universidad de Guadalajara, octubre de 2000. 387-392
- [47] Beutler E, Kuhl W, Ramírez e, Lisker R. Some Mexican glucose-6-phosphate dehydrogenase variants revisited. *Hum Genet*. 1991; 86: 371-374.
- [48] Beutler E, Westwood B, Prchal JT, Vaca G, Bartsocas CS, Baronciani L. New glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) mutations from various ethnic groups. *Blood*. 1992; 80: 255-256.
- [49] Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. Tamizaje, diagnóstico y tratamiento. 1º, 2º y 3er nivel de atención. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 03/11/2016.
- [50] Ho L, Johan RM, Understanding and managing G6PD deficiency. *The Jour Nurse Practitioners* 2015; 443-449
- [51] Arámbula E, Vaca G. Genotyping by "cold single-strand conformation polymorphism" of the UGT1A1 promoter polymorphism in Mexican mestizos. *Blood Cell Mol Dis* 2002; 28(1): 86-90
- [52] Kaplan M, Hammerman C. Neonatal screening for Glucose-6-phosphate Dehydrogenase. Deficiency: Biochemical versus genetic technologies. *Semin Perinatol* 2011; 35:155-161

- [53] Suldrup N, Césari N, Streitenberger E, Naretto A. Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en recién nacidos en Argentina. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2014; 48 (2): 169-182.
- [54] Zamorano-Jiménez C, Baptista G, Bouchán V, Granados C, Trueba G, Coeto B, Rosenfeld M, Rosa M, Meléndez R. Identificación molecular de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) detectada en el tamiz neonatal. *Gac Med Mex* 2015; 151:34-41.
- [55] Algurt N, Avraham I, Hammerman C, Kaplan M. Quantitative Neonatal Glucose 6 Phosphate dehydrogenase Screening: distribution, reference values, and classification by phenotype. *J Pediatr* 2012; 161 (2): 197-200.
- [56] 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):409-420.
- [57] Verdugo L, Calvanese M, Rodríguez V, Cárcamo C. Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en niños. Caso clínico. *Rev Chil Pediatr* 2014; 85 (1): 74-79.
- [58] Watchko JF, Kaplan M, Stark AR, Stevenson DK, Bhutani VK. Should we screen newborns for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the United States? *Journal of Perinatology* 2013; 499–504.
- [59] Eandi S, García R, Urtasun C, Sciuccati G, Díaz L, Savietto V, Candás A, Avalos G, Cervio C, Bonduel M, Feliú T. Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Serie de casos clínicos. *Arch Argent Pediatr* 2011; 109 (4): 354-361
- [60] Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008; 9606:64-74.
- [61] Aixalá M, Basack N, Deana A, Depaula S, Donato H, Eandi E, Erramuspe B, Estrada G, Feliú T, Fink N, García E, Lazarowski A, Musso A, Nucifora E, Pennesi S, Varela V. Anemias. *Sociedad Argentina de Hematología* 2012; 1-78

# ANEXOS

## ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FOLIO	TIPO DE PACIENTE	FECHA DE LA TOMA	Hb F (B) (%)	Hb F (S) (%)	Hb A <sub>2</sub> (%)	ELECTROFORESIS ALCALINA	BUTANOL	ISOPROPANOL	TLGA (seg)	CRIOME M. (%)	ERITROS	Hb	HTO	VC M	HC M	CCM H	RD W (fl)	RD W (%)	FOLIO EXTRACCIÓN ADN	OTROS LABORATORIALES	RESULTADO

## ANEXO 2 TABLAS

TABLA 1. VARIANTES DE LA G6PD		
CLASES	ACTIVIDAD ENZIMÁTICA* (Fenotipo)	MANIFESTACIONES CLÍNICAS**
Clase I	Deficiencia severa Actividad enzimática 0%	Anemia hemolítica crónica no esferocítica
Clase II	Actividad residual enzimática 1-10%	Hemólisis aguda
Clase III	Actividad residual enzimática 10-60%	Hemólisis aguda ocasional
Clase IV (No son de importancia para el clínico)	Actividad residual enzimática 60-150%	Sin manifestaciones
Clase V (No son de importancia para el clínico)	Actividad residual enzimática >150%	Sin manifestaciones
*Perioperative management of the G6PD-Deficient patient: A review of literature. Anesth Prog 2009; 56: 86-91		
** 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): 409-20		

TABLA 2. POSIBLES GENOTIPOS Y FENOTIPOS			
Sexo	G6PD Genotipo	Fenotipo esperado	G6PD Actividad
Masculino	X <sup>nl</sup> Y	Hemicigoto normal	Normal
	X <sup>def</sup> Y	Hemicigoto deficiente	Deficiente
Femenino	X <sup>nl</sup> X <sup>nl</sup>	Homocigoto normal	Normal
	X <sup>nl</sup> X <sup>def</sup>	Heterocigoto	Intermedio, puede ser normal o deficiente
	X <sup>def</sup> X <sup>def</sup>	Homocigoto deficiente	Deficiente
Kaplan M, Hammerman C. Neonatal screening for G6PDH versus genetic technologies. Semin Perinatol 2011; 35:155-161			

Tabla I. Variantes de G6PD observadas en México.

G6PD A <sup>376G</sup>	G6PD Mexico City <sup>680A</sup>	*G6PD Zacatecas <sup>770T</sup>
G6PD A <sup>-202A/376G</sup>	G6PD Seattle <sup>844C</sup>	*G6PD Veracruz <sup>1094A</sup>
G6PD A <sup>-376G/968C</sup>	G6PD Guadalajara <sup>1159T</sup>	*G6PD Yucatán <sup>1285G</sup>
G6PD Santamaria <sup>376G/542T</sup>	G6PD Nashville <sup>1178A</sup>	G6PD Durham <sup>713G</sup>
G6PD Vanua Lava <sup>383C</sup>	G6PD Unión <sup>1360T</sup>	G6PD Valladolid <sup>1406T</sup>
G6PD Tsukui <sup>del561-563</sup>	*G6PD San Luis Potosi <sup>376T</sup>	G6PD Viangchan <sup>871A</sup>
*G6PD Mexico DF <sup>193G</sup>		

\* Variantes nuevas identificadas en México.

<b>TABLA 3. VARIANTES DE G6PD OBSERVADAS EN MÉXICO</b>			
<b>Medina 1997</b>	<b>Vaca 2002</b>	<b>García-Magallanes 2014</b>	<b>Zamorano-Jiménez 2015</b>
G6PD A-202A/376G	G6PD A-202A/376G	G6PD A-202A/376G	G6PD A-202A/376G
G6PD A376G/968C	G6PD A376G/968C	G6PD A376G/968C	G6PD A376G/968C
	Santamaría376G/542T	Santamaría376G/542T	G6PD A-202A
	Tsukui del561-563	Tsukui delección 561-563	
México City680A	México680A	México City680A	
Seattle844C	Seattle844C	Seattle844C	
Guadalajara 1159T	Guadalajara 1159T	Guadalajara 1159T	
	Nashville 1178A	Nashville 1178A	
	Union1360T	Union1360T	
		México DF193G	
		G6PD San Luis Potosí 3761	
		Zacatecas770T	
		Veracruz1094A	
		Yucatán 1285G	
		Durham713G	
		Valladolid406T	
		Viangchan871A	
		Vanua Lava 383C	
<p>-Medina MD, Vaca G, López G. Molecular genetics of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Mexico. Blood Cells Mol Dis 1997; 23: 88-94.</p> <p>-Vaca G, Arámbula E, Esparza A. Molecular heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Mexico: Overall results of a 7-year Project. Blood cells, molecules and diseases 2002; 28 (3): 436-444.</p> <p>-García-Magallanes N, Romo-Martínez E, Luque-Ortega F, Torres-Duarte M, Arámbula-Meraz E. Panorama de la deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa en México. RelbCi Jul 2014; 1: 31-40. ISSN 2334-2501.</p> <p>- Zamorano-Jiménez C, Baptista G, Bouchán V, Granados C, Trueba G, Coeto B, Rosenfeld M, Rosa M, Meléndez R. Identificación molecular de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) detectada en el tamiz neonatal. Gac Med Mex 2015; 151:34-41.</p>			

<b>TABLA 4. FÁRMACOS ASOCIADOS A HEMÓLISIS EN PACIENTES CON DEFICIENCIA DE GLUCOSA 6 FOSFATO DESHIDROGENASA</b>	
<b>NO seguros para Clase I, II y III</b>	<b>Seguros para Clase II y III</b>
Acetanilid	Acetaminofen
Dapsone	Aminopyrina
Furasolidona	Ácido ascórbico
Azul de metileno	Aspirina
Ácido nalidixico	Cloranfenicol
Nephtalene	Cloroquina
Niridazole	Colchicina
Nitrofurantoina	Difenidramiina
Fenazopiridina	Isoniacida
Fenilhidrazina	L-DOPA
Primaquina	Menadiona
Sulfacetamida	Ácido paraminobenzoico
Sulfametoxazol	Fenacetina
Sulfanilamida	Fenitoina
Sulfapiridina	Probenecid
Tiazosulfona	Procainamida
Azul de toluidina	Primetamina
Trinitrotolueno	Quinidina
	Quinina
	Estreptomina
	Sulfametopiridazina
	Sulfisoxasol
	Trimetropin
	Tripelenamina
	Vitamina K

Elyassi A, Henry M, Rowshan. Perioperative management of the G6PD-Deficient patient: A review of literature. Anesth Prog 2009; 56: 86-91.



<b>TABLA 5. FÁRMACOS QUE DEBEN SER EVITADOS DE ACUERDO A LA VARIANTE</b>			
<b>NOMBRE</b>	<b>RIESGO</b>	<b>VARIANTES DE G6PD</b>	
Acetanilida	Alto	Mediterránea, asiática	
Acetilfenilhidrazina		Todas	
Ácido nalidíxico		Mediterránea, asiática	
Ácido acetilsalicílico		Mediterránea, asiática	
Azul de metileno		Todas	
Ciprofloxacina		Mediterránea, asiática	
Cloranfenicol		Mediterránea, asiática	
Cloroquina		Mediterránea, asiática	
Dapsona (diafenilsulfona)		Todas	
Dimercaprol		Todas	
Doxorrubicina		Mediterránea, asiática	
Estibofeno		Todas	
Fenacetina		Mediterránea, asiática	
Fenazopiridina		Todas	
Fenilhidrazina		Todas	
Furazolidona			
Glibenclamida			
Glucosulfona sódica			
Menadiol (vitamina K4)			
Menadiona (menaftona)			
Menadiona sódica bisulfito (vitamina K3)			
Mepacrina			Mediterránea, asiática
Mesalazina-ácido 5 aminosalicílico			Mediterránea, asiática
Sulfafurazol (sulfisoxazol)			Mediterránea, asiática
Nitrofurantoina		Todas	
Nitrofurazona			
Primaquina			
Probenecid			
Sulfacetamida			
Sulfanilamida			
Sulfadimidina			
Sulfapiridina			
Ácido ascórbico			
Ácido para-aminobenzoico			
Colchicina			
Difenilhidramina			
Dopamina			
Estreptomicina			
Fenilbutazona			
Fenitoina			
Fitomenadiona (vitamina K1)			
Isoniazida			
Norfloxacina			
Paracetamol (acetaminofeno)			
Trimetoprima			

Eandi S, García R, et al. Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Serie de casos clínicos. Arch Argent Pediatr 2011; 109 (4): 354-361.

## ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS**  
**UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD**  
**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN EL PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN: Prevalencia de la mutación 202a/376g en pacientes pediátricos con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en la UMAE Hospital de pediatría

Guadalajara, Jalisco a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2019

**JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO:** Se me ha explicado que la finalidad del estudio consiste en identificar a los niños con diagnóstico de deficiencia de la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (enfermedad que va a causar destrucción de los glóbulos rojos de la sangre provocando en el niño cansancio, anemia, palidez, coloración amarillenta de la piel) y mediante la revisión de sus expedientes se buscara la presencia de una variante genética que pueda predisponer a esta enfermedad

Se me ha explicado de manera clara, con palabras entendibles, hasta satisfacer mi deseo de información, el motivo para la realización de este estudio y que la participación de mi hijo implica lo siguiente con respecto a:

**PROCEDIMIENTO:** Se me informó que el estudio consiste en revisar en el expediente clínico, historia clínica, exámenes de laboratorio y el estudio de variantes genética realizados con anterioridad a mi hijo y se identificará si cuenta con la variante genética que buscamos para dicho estudio

**BENEFICIOS:** obtener información de cual variante genética está presente en el paciente de esta manera poder dar y explicar las medidas preventivas para evitar los factores desencadenantes y de esta manera prevenir la presencia de crisis de destrucción de glóbulos rojos.

**POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS:** Ninguno

**INFORMACIÓN SOBRE RESULTADOS Y ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO:** Se me explicó que recibiré información por parte del equipo de investigación sobre los resultados obtenidos, así como las implicaciones que esto pudiera tener en la salud de mi hijo y las medidas de prevención y tratamiento.

**PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD:** Se me informó que todos los datos recolectados de mi hijo durante y posterior a la realización de este estudio es confidencial dándole un número para reconocer su resultado y en caso de publicar los resultados del estudio los investigadores se comprometen a no identificar a mi hijo.

MANIFIESTO QUE LA PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO ES VOLUNTARIA Y SIN NINGUNA PRESIÓN Y QUE EN CUALQUIER MOMENTO QUE YO LO DECIDA PODRÉ CANCELAR LA PARTICIPACIÓN DE MI HIJO, PUDIENDO O NO EXPRESAR EL MOTIVO.

POR TANTO, YO \_\_\_\_\_ AUTORIZO QUE SE INCLUYA A MI HIJO EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN MEDIANTE MI FIRMA EN ESTE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DE AMBOS PADRES O  
TUTORES O REPRESENTANTE LEGAL

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN OBTIENE EL  
CONSENTIMIENTO

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA  
TESTIGO

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA  
TESTIGO

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse con los investigadores responsables: Dr. José Luis Toro Castro medico hematólogo pediatra de esta Unidad, celular: 3314855074, Dra. Karina Beatriz Martínez José, residente de hematología en esta unidad, celular 2721566158; y/o Dr. Juan Carlos Barrera de León, director de educación e investigación en salud del Hospital de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional de Occidente, teléfono 3336683000.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse al: Comité Local de Ética en Investigación 1302 del IMSS: Avenida Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia, Guadalajara, Jalisco, CP 44340. Teléfono (33) 36 68 30 00 extensión 32696 y 32697.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

#### ANEXO 4. CARTA DE DISPENSA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Guadalajara, Jalisco, a 01 de Abril del 2019.

## **CARTA DE DISPENSA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

DRA. ANA BERTHA RODRIGUEZ LOPEZ  
PRESIDENTA COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION

DR. JOSE DE JESUS GUERRERO GARCIA  
SECRETARIO DEL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION

A través de la presente solicito la dispensa de la aplicación del consentimiento bajo información del proyecto de investigación titulado PREVALENCIA DE LA MUTACION 202A/376G EN PACIENTES PEDIATRICOS CON DEFICIENCIA DE GLUCOSA 6 FOSFATO DESHIDROGENASA EN LA UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA quien es dirigido como director de tesis la DR. JOSE LUIS TORO CASTRO con especialidad en HEMATOLOGIA PEDIATRICA y matricula 99145247. Dicho trabajo de tesis se desarrolla por la Dra. KARINA BEATRIZ MARTINEZ JOSE con matrícula 98322921 residente de HEMATOLOGIA PEDIATRICA de 2º año de la especialidad en HEMATOLOGIA PEDIATRICA.

Dicha petición se realiza en base a que el estudio tiene un diseño descriptivo retrospectivo, por lo que toda la información se recabara directamente de los expedientes, sin necesidad de tener una intervención directa sobre el paciente, y debido a que los pacientes están citados de manera semestral y anual a la consulta externa de Hematología Pediátrica, muchos de ellos son foráneos procedentes de poblaciones de Nayarit, Colima y Michoacán por lo tanto sería complicado para ellos trasladarse únicamente para firma de consentimiento. Cabe recalcar que en este protocolo toda la información se manejará con carácter de confidencialidad, con anonimato de los datos, y dichos datos se utilizaran únicamente con carácter de estadística.

Agradecemos su consideración. Quedamos a sus órdenes

DR JOSE LUIS TORO CASTRO  
DIRECTOR DE TESIS

DRA KARINA BEATRIZ MARTINEZ JOSE  
MEDICO RESIDENTE DE 2º AÑO DE  
HEMATOLOGIA PEDIATRICA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **1310**.  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA, CENTRO MEDICO NACIONAL OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA  
TELLEZ, GUADALAJARA, JALISCO

Registro COFEPRIS 17 CI 14 039 020  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 14 CEI 011 2017082

FECHA Viernes, 31 de mayo de 2019

Dr. Jose Luis Toro Castro

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PREVALENCIA DE LA MUTACION 202A/376G EN NIÑOS CON DEFICIENCIA DE GLUCOSA 6 FOSFATO DESHIDROGENASA EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2019-1310-027

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

  
Dr. CARLOS EDUARDO PEREZ AVILA  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1310

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

