



Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: la peregrinación del chico con color

Carmen Román Hernández^a, Concha Bonet de Luna^b

Publicado en Internet:
19-octubre-2016

Carmen Román Hernández:
carmenroh@gmail.com

^aMIR-Pediatría. Hospital Infantil Universitario la Paz. Madrid. España • ^bPediatra. CS Segre. Madrid. España.

- Palabras clave:**
- Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa
 - Favismo
 - Anestesia local
 - Bupivacaína

Resumen

El déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa es la enzimopatía más frecuente de los glóbulos rojos. Se trata de una enfermedad ligada al cromosoma X que afecta preferentemente a varones. La prevalencia es de alrededor de 400 millones de personas en el mundo. Pese a esto, se considera una enfermedad "huérfana" en tratamientos y actos médicos necesarios, como la anestesia. Presentamos el caso de un paciente afecto de esta mutación y su periplo por distintas especialidades para lograr una extracción dentaria con anestesia local.

- Key words:**
- Glucose 6-phosphate-dehydrogenase
 - Favism
 - Local anesthesia
 - Bupivacaine

Abstract

Glucose 6-phosphate-dehydrogenase deficiency is the most common enzymatic disease of red blood cells. This is an X-linked disorder that mainly affects males. The prevalence is about 400 million people worldwide. Despite of this, it is considered an orphan disease in some treatments and medical procedures such as anesthesia. We describe the case of a 9-year-old male patient affected by this mutation and his travel around different specialists in order to achieve a dental extraction under local anesthesia.

Glucose 6-phosphate-dehydrogenase deficiency: the long tour of the colored boy

CASO CLÍNICO

Paciente varón, afro-latino, de nueve años nacido en Italia, con un déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD) diagnosticado en el cribado neonatal. No consta alelo ni grado. Acude con seis años a nuestro centro donde se deriva para seguimiento por el Servicio de Hematología como hospital de referencia.

Dos años después, le dan el alta al no haber sufrido nunca una crisis hemolítica. Tiene varias analíticas con reticulocitos en el límite alto (1,97-3,7%), sin anemia; bilirrubina total normal (0,8-1 mg/dl); cifras de G6PD entre 12 y 69 U/10 eritrocitos (normal: 146-376 U/10 glóbulos rojos); vitamina B₁₂ de 651 pg/ml (normal: 180-914 pg/ml) y ácido fólico en suero 18,8 ng/ml (normal 3,9-23,9 ng/ml).

Cómo citar este artículo: Román Hernández C, Bonet de Luna C. Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: la peregrinación del chico con color. Rev Pediatr Aten Primaria. 2016;18:349-54.

Acude a consulta porque su odontólogo privado no se atreve a realizar una extracción dental por caries dolorosas, ya que para esta intervención se emplea habitualmente la lidocaína, fármaco oxidante que está en la lista de los “prohibidos” en este tipo de pacientes. Desde la consulta se le envía a Odontología de Atención Primaria, desde donde le refieren al hospital de referencia. Allí consulta con el Servicio de Hematología, donde no pueden resolver el problema de la anestesia. El pediatra lo reenvía, entonces, al Servicio de Cirugía y Anestesia del hospital y estos al de Odontología Hospitalaria. Allí le dicen que solo se le puede extraer bajo anestesia general y que no cumple criterios para ser atendido de esta forma. Tras seis meses de periplo, la madre vuelve a consultar con su pediatra, que, a través de la lista de correo de los socios de la Asociación Madrileña de Pediatría de Atención Primaria (AMPap) y algunos contactos, evidencia que la bupivacaína puede utilizarse sin problema como anestésico local. Con esta información y la bibliografía médica correspondiente, se deriva de nuevo al odontólogo de Área, donde le dicen que esta medicación no está en el petitorio y que allí no le pueden extraer ningún diente por ser paciente de riesgo; que vuelva al hospital. Finalmente, el diente se cayó solo y le hicieron sellados profilácticos sin anestesia en su odontólogo privado.

RECUERDO BIOQUÍMICO Y FISIOPATOLÓGICO

La vía de las pentosas-fosfato se encarga del metabolismo oxidativo celular. La G6PD es una enzima clave en esta vía metabólica, por lo que está presente en todas las células. Su ausencia total es incompatible con la vida. Cataliza el primer paso de la vía de las pentosas, oxidando la glucosa-6-fosfato en ácido 6-fosfogluónico. En esta reacción dadora de H⁺, se reduce la nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato (NADP) en NADPH (su forma reducida), que se encarga de mantener el glutatión del eritrocito en estado reducido (GSH) y este mantiene la hemoglobina en forma ferrosa (reducida), protegiendo al hematíe del estrés oxidativo.

Cuando una mutación disminuye la actividad, la cantidad o la estabilidad de la G6PD, no se generan niveles adecuados de NADPH. Por lo tanto, habrá un déficit de glutatión reducido y se dificultará la reducción de la hemoglobina. Cuando esto ocurre, se oxidan grupos sulfhidrilo de la misma, haciéndose menos soluble y facilitando su precipitación. Esto se observa en el microscopio como corpúsculos de Heinz. Además, con la oxidación, hay acúmulo de agregados de espectrina y otras proteínas de membrana, que deforman el hematíe y lo hacen rígido, dando un aspecto “mordido”. Son, por tanto, destruidos por los macrófagos a su paso por el bazo. A veces, a este componente de hemólisis extravascular se le suma un componente intravascular por la inestabilidad celular¹.

El déficit de G6PD genera susceptibilidad aumentada en los eritrocitos. Esto se debe no solo a que es la única fuente para reducir el NADP, sino a que, al no tener núcleo, no pueden sintetizar enzimas. Las células nucleadas son capaces de adaptar el número de moléculas de G6PD para responder a un estrés oxidativo porque tienen mecanismos para producir más. En cambio, tras la enucleación, los eritrocitos cesan la síntesis proteica. Por tanto, las moléculas de G6PD que contiene un eritrocito y que fueron sintetizadas en sus estadios precursores, son las que son. Los reticulocitos y los eritrocitos más jóvenes tienen la mayor actividad enzimática que va disminuyendo a medida que envejecen. En una persona sin déficit de G6PD existe en cada hematíe un excedente disponible para situaciones de estrés. Cada eritrocito maduro tiene, al entrar en circulación, una actividad enzimática inicial 50 veces superior a la requerida para sobrevivir². A medida que el eritrocito envejece, la cantidad de G6PD disminuye gradualmente, pero siempre manteniendo niveles suficientes. En un eritrocito con deficiencia de G6PD, el excedente de esta enzima disponible para situaciones de estrés se agota antes (a veces rápidamente), quedando vulnerable al estrés oxidativo. La ausencia completa de G6PD, como ya hemos dicho, es incompatible con la vida; por ello, las mutaciones no implican la completa abolición de la función enzimática, oscilando

las posibilidades clínicas entre la casi normalidad y la afectación grave, como veremos más adelante.

PREVALENCIA

Se estima que un 7,5% de la población mundial porta un gen de deficiencia de G6PD. Por lo tanto, no es una enfermedad rara. La incidencia varía desde el 0,1% en Japón y Europa del norte hasta el 62% entre judíos kurdos. Las poblaciones con mayor proporción de afectados (hasta el 30%) se encuentran en África, Asia, Medio Oriente, Mediterráneo y Nueva Guinea. El 90% de los aquejados son varones, pero las mujeres pueden ser portadoras heterocigotas. Se han descrito también mujeres homocigotas con clínica parecida a la de los varones afectados. Además, aun siendo heterocigotas, por el fenómeno de ionización, pueden en algunos casos presentar clínica³.

CLASIFICACIÓN

El defecto genético se encuentra en el brazo largo del cromosoma X, en el *locus* Xq28. Se han descrito más de 60 mutaciones, algunas simples y otras más complejas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica esta deficiencia en cinco grupos:

- Grupo I: incluye variantes con nivel de deficiencia grave (< 10%), que se manifiestan con anemia hemolítica crónica no esferocítica y esplenomegalia. Se debe a que una de las mutaciones afecta al extremo carboxilo de la enzima, lo que impide que se adhiera al NADP, por lo que su función es casi nula (dura horas). Los eritrocitos presentan una vida media más corta aun sin estar sometidos a estrés oxidativo. También puede haber ictericia severa del neonato con riesgo de kernícterus.
- Grupo II: incluye variantes con deficiencia grave (forma mediterránea) y actividad enzimática algo superior al 10%. Este grupo tiene más mutaciones (A⁻), lo que hace a la enzima más inestable y menos eficaz. La duración de la enzima activa es de solo pocos días, por lo que el estrés

oxidativo desencadena hemólisis intra- o extra vascular. Afecta a poblaciones de origen italiano, griego, español, árabe y judío. Se asocia con favismo.

- Grupo III: incluye variantes con nivel de deficiencia moderado cuya actividad enzimática es entre el 10% y 60% de lo normal. Suele tener el alelo A⁺.
- Grupo IV: incluye variantes sin ningún nivel de deficiencia o muy leve (mayor del 60%) del alelo B.
- Grupo V: incluye variantes con mayor actividad enzimática de lo normal.

En estos dos últimos grupos, no hay clínica de déficit de G6PD.

CLÍNICA

La clínica viene marcada por el grado de déficit, lo que hace que sea muy heterogéneo. Así, por ejemplo, la variante A⁺ causa una clínica poco grave debido a que la G6PD del eritrocito pierde su función tras 50-60 días de circulación, sufriendo hemólisis un 20-30% de los eritrocitos deficientes. Pero la mutación mediterránea (tipo A⁻), o la tipo I de la OMS, es grave porque la G6PD del eritrocito pierde su función mucho más rápidamente (entre horas o pocos días de circulación). Por tanto, la mayoría de eritrocitos deficientes sufren hemólisis.

Cuando se contacta con algún estresante y hay déficit, la anemia hemolítica aguda puede iniciarse desde horas hasta tres días después de haber sufrido el estrés oxidativo. Finaliza cuando se han hemolizado todos los eritrocitos deficientes de G6PD y se han sintetizado nuevos con actividad enzimática, a los cuatro y siete días. La oxidación puede ser causada por infecciones, acidosis diabética, consumo de habas o fármacos oxidantes. Los agentes oxidantes más importantes son algunos fármacos. Algunos están muy bien estudiados (Tabla 1); sin embargo, en otros, como los anestésicos, sobre todo los anestésicos locales, hay lagunas de importantes de conocimiento (Tabla 2)⁴.

Las infecciones pueden desencadenar crisis hemolíticas, por la fiebre y la acidosis. Las habas, a través

Tabla 1. Fármacos y déficit de G6PD

Déficit de G6PD moderado a grave (tipos OMS I, II y III)		
Inseguros	Probablemente seguros	Seguros
Antiinfecciosos: dapsona, nitrofurantoína y primaquina	Analgésicos: paracetamol, ácido acetilsalicílico y metamizol	Colchicina, doxorubicina, levodopa, ácido para-aminobenzóico, procainamida, estreptomomicina y vitamina K
Miscelánea: azul de metilino, rasburicasa	Antiinfecciosos: cloroquina, quinina, flouroquinolonas, sulfonas e isoniacida	
	Miscelánea: ácido ascórbico, hidroxiclороquina, mesalamina y sulfadiacina	

de la divicina y el isouramil, proteínas que producen la oxidación irreversible del glutatión.

La crisis hemolítica cursa con dolor abdominal, de espalda, ictericia y anemia⁵. En pacientes con un déficit severo de la G6PD, se puede producir al nacimiento una anemia hemolítica no esferocítica que puede verse agravada por la inmadurez hepática llegando al kernícterus. En un análisis sanguíneo se puede objetivar un descenso de hemoglobina, disminución de la haptoglobina y aumento de la bilirrubina y de la lactatodeshidrogenasa (LDH). También corpúsculos de Heinz y hematíes mordidos. Aparece urobilinógeno y hemosiderina en orina. Posteriormente, se produce una estimulación de la eritropoyesis de cuatro o siete días de duración y el paciente vuelve a la normalidad. En casos de grave déficit, se ha descrito disfunción neutrofílica por afectación oxidativa de las catalasas. Esto impide la fagocitosis de ciertos gérmenes, dando lugar a más infecciones¹.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se hace midiendo la actividad de G6PD en los eritrocitos. Hay métodos de cribado

que consisten en medir el NADPH mediante fluorescencia tras añadir G6PD y NADP a una muestra de glóbulos rojos. También hay métodos de confirmación en el que la medición del NADPH se hace mediante espectrofotometría. Las cifras de normalidad varían según la técnica y la temperatura; a 25 °C se considera suficiente enzima entre 5,5-8,8 U/g de hemoglobina¹. Hay que señalar que el test no es válido si recientemente ha habido una transfusión sanguínea o un episodio hemolítico agudo, porque los eritrocitos viejos se han hemolizado y los que quedan pueden dar falsos negativos, al llevar poco tiempo en circulación y tener capacidad para producir NADPH.

En España no se hace el cribado neonatal de este déficit. Sí se hace en cambio en Italia, donde fue diagnosticado nuestro paciente.

TRATAMIENTO

No hay un tratamiento específico. El mejor tratamiento es la prevención. Si hay crisis, se trata como cualquier anemia hemolítica. La esplenectomía no muestra beneficios. En caso de anemia hemolítica crónica, puede ser recomendable el uso de ácido fólico para evitar la posible deficiencia que ocasiona el aumento de la eritropoyesis. Esto puede plantearse en pacientes con defecto tipo I y II. Las mujeres embarazadas heterocigotas para el DG6PD deben evitar fármacos oxidantes, ya que algunos pueden llegar a la circulación fetal y también pueden ser transferidos con la lactancia⁶.

Tabla 2. Anestésicos y déficit de G6PD

Inseguros	Uso controvertido	Seguros
Lidocaína Prilocaina	Prilocaina Romifentanilo Sevofluorano	Bupivacaína Halotano Ketamina Óxido nítrico Rocuronio Succinilcolina Propofol Tiopental

DISCUSIÓN

“Si tienes prisa en conseguir algo, pídeselo a alguien que esté ocupado”. En los comités de ética, al analizar casos clínicos, encontramos con frecuencia entre los distintos problemas que presenta cada consulta que la falta de médico responsable es el más habitual en pacientes que tienen que ser atendidos por múltiples profesionales y diferentes disciplinas.

El déficit de G6PDH es la enzimopatía más frecuente del glóbulo rojo y afecta a más de 400 millones de personas en el mundo. En la actualidad las migraciones, los matrimonios mixtos y la globalización del planeta hace que atendamos pacientes de todas partes, con la diversidad y complejidad que esto conlleva.

La falta de conocimiento generalizado con respecto a la anestesia en pacientes afectados de este déficit es notable. Esto está además señalado en la literatura médica, donde esta enfermedad se considera “huérfana” de anestésicos seguros. Y sin embargo los hay⁴.

Lo que vuelve a aparecer como problema es la parcelación de las especialidades, que hace que nadie se considere responsable de atender la petición de un paciente porque o bien no es de “su especialidad” o porque lo consideran “raro” y, por tanto, algo ajeno que no les compromete.

Al final, como en el proverbio chino anterior, se acaba encargando el profesional que “no tiene especialidad” y que muchas veces es el que está más solo, menos apoyado y más ocupado. Sin embargo, la lista de la AMPap está demostrando ser una forma eficaz y segura de conseguir información,

deliberación, apoyo y evidencia científica entre los pediatras de Atención Primaria de Madrid.

CONCLUSIONES

Prometimos a esta madre y a su hijo divulgar su caso, para que al menos aprendamos que se puede (y se debe) atender con seguridad a estos pacientes. Tras la búsqueda de información en diversos medios científicos, aparece que la bupivacaína es segura como anestésico local. En la bibliografía se ofrecen páginas web específicas donde los pacientes pueden encontrar información sobre su enfermedad⁷.

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

ABREVIATURAS

AMPap: Asociación Madrileña de Pediatría de Atención Primaria • **G6PD:** glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa • **GSH:** glutatión del eritrocito en estado reducido • **LDH:** lactatodeshidrogenasa • **NADP:** nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato, forma oxidada • **NADPH:** nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato, forma reducida • **OMS:** Organización Mundial de la Salud.

AGRADECIMIENTOS

A la lista de socios de AMPap por sus aportaciones. Al Dr. Francisco Reinoso, Jefe de Sección de Anestesia Pediátrica del Hospital Universitario La Paz, por sus artículos. A G. y a su madre porque, pese al trato que le dimos en nuestra institución, nos facilitaron compartir su caso. A Haruki Murakami, por sugerirnos el título.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glader B. Diagnosis and treatment of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. En: UpToDate [en línea] [consultado el 03/10/2016].

Disponibile en www.uptodate.com/contents/genetics-and-pathophysiology-of-glucose-6-phosphate-dehydrogenase-deficiency

2. Fonseca D, Mateus H, Silva C, Contreras N, Restrepo C. Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa:

- aspectos generales de la eritroenzimopatía más frecuente en el mundo. *Acta Med Colombia*. 2005;30: 59-64.
3. Hsia YE, Miyakawa F, Baltazar J, Ching NS, Yuen J. Frequency of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations in Chinese, Filipinos, and Laotians from Hawaii. *Hum Genet*. 1993;92:470-6.
 4. Agnes F, Thomas JL. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. En: *Orphananesthesia* [en línea] [consultado el 03/10/2016]. Disponible en <http://goo.gl/87vF0N>
 5. Gómez Casero L, Ortiz Cansado A, Morales Blanco P. Ictericia, anemia, favismo. *Rev Clin Esp*. 2006;206:415.
 6. Romero Requena JM. Favismo: una entidad a tener en cuenta en la zona mediterránea. *SEMERGEN*. 2007;33:380-2.
 7. G6PD deficiency. Favism Association [en línea] [consultado el 03/10/2016]. Disponible en www.g6pd.org/