

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA - LEÓN
ÁREA DE CONOCIMIENTO CIENCIAS MÉDICAS
ÁREA ESPECÍFICA DE MEDICINA



Monografía para optar al título de Médico General.

“Prevalencia y factores asociados al déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa”.

Área: Salud pública, enfermedades crónicas e infecciosas.

Línea de investigación: Enfermedades genéticas e inmunología del huésped.

Autores:

Br. Kevin Heriberto Gutiérrez Pérez. 19-00338-0

Br. Aniel José Gutiérrez Estrada. 19-18014-0

Tutor:

Lic. Nelvar Lenin Zapata Antón. M.Sc.

León, 14 de noviembre 2024

“2024: 45/19 ¡La Patria, La Revolución!”

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA - LEÓN
ÁREA DE CONOCIMIENTO CIENCIAS MÉDICAS
ÁREA ESPECÍFICA DE MEDICINA



Monografía para optar al título de Médico General.

“Prevalencia y factores asociados al déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa”.

Área: Salud pública, enfermedades crónicas e infecciosas.

Línea de investigación: Enfermedades genéticas e inmunología del huésped.

Autores:

Br. Kevin Heriberto Gutiérrez Pérez. 19-00338-0

Br. Aniel José Gutiérrez Estrada. 19-18014-0

Tutor:

Lic. Nelvar Lenin Zapata Antón. M.Sc.

León, 14 de noviembre 2024

“2024: 45/19 ¡La Patria, La Revolución!”

Resumen

Introducción: La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es la enzimopatía más frecuente a nivel mundial. Los eritrocitos tienen 3 líneas de defensa que los protegen ante el estrés oxidativo, todos estos mecanismos dependen de la actividad eficaz de esta enzima.

Objetivo: Determinar prevalencia y factores asociados al déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Métodos: Estudio transversal analítico en 153 participantes voluntarios. Fuente: primaria. Se solicitó lectura y firma de consentimiento informado, llenado de ficha de recolección de datos sociodemográficos y muestra de sangre venosa en la cual se realizó detección del déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa mediante método de reducción de azul de metileno. Se creó base de datos en SPSS y se realizó análisis univariado, bivariado y multivariado del déficit versus variables de interés.

Resultados: El 13.7% de la población estudiada resultó positiva para la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Se encontró que: es más frecuente en el sexo femenino y en grupos étnicos Miskitos y Creoles; existe asociación entre ser portador de la enzimopatía con antecedentes de Hepatitis Viral [RP: 7.16; IC 95% (1.34-38.2); $p=0.03$]

Conclusiones: Los resultados de esta investigación sugieren la importancia de considerar la deficiencia de G6PD como un factor a tomar en cuenta en la salud de la población estudiada, dada la prevalencia encontrada y su asociación con ciertas características sociodemográficas. Estos hallazgos destacan la necesidad de un manejo cuidadoso de ciertos medicamentos, teniendo en cuenta el riesgo potencial de desencadenar crisis hemolíticas en individuos con esta deficiencia y la importancia de realizar pruebas de tamizaje diagnóstico a personas con factores de riesgo.

Palabras clave: Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, Prevalencia, Nicaragua

Introduction: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency is the most common enzymopathy worldwide. Red blood cells have three lines of defense that protect them from oxidative stress, all of these mechanisms depend on the effective activity of this enzyme.

Aim: To determine the prevalence and associated factors of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.

Methods: Analytical cross-sectional study involving 153 voluntary participants. Primary source: Participants were asked to read and sign an informed consent form, complete a sociodemographic data collection sheet, and provide a venous blood sample for the detection of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency using the methylene blue reduction method. A database was created in SPSS, and univariate, bivariate, and multivariate analyses were performed to compare the deficiency with variables of interest.

Results: 13.7% of the study population tested positive for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. It was found to be more frequent in females and among Miskito and Creole ethnic groups. An association was found between being a carrier of the enzyme deficiency and a history of Viral Hepatitis [PR: 7.16; 95% CI (1.34-38.2); $p=0.03$].

Conclusions: The results of this research suggest the importance of considering G6PD deficiency as a factor to be taken into account in the health of the population studied, given the prevalence found and its association with certain sociodemographic characteristics. These findings highlight the need for careful management of certain medications, taking into account the potential risk of triggering hemolytic crises in individuals with this deficiency and the importance of performing diagnostic screening tests on people with risk factors.

Keywords: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, Prevalence, Nicaragua.

Agradecimientos

En primer lugar, expresamos nuestra gratitud a Dios, fuente de fortaleza y guía en cada paso del camino.

A nuestros padres, por su amor incondicional y constante apoyo durante estos años de formación universitaria.

A nuestro tutor Lic. Nelvar Lenín Zapata Antón, M.Sc., por compartir con nosotros su experiencia y sabiduría, orientándonos en cada etapa de este proyecto.

Al Lic. Lester Gutiérrez Pérez, M.Sc., cuyo respaldo en metodología de investigación y diseño de gráficos enriqueció nuestro trabajo.

A la Lic. Eileen Rivera, M.Sc., por su acompañamiento incansable desde el nacimiento de esta idea hasta su desarrollo final.

Queremos agradecer también a nuestros compañeros Br. Lylliam Varela Borge, Br. Xochilt Guido y Br. Josué Hernández, por su valiosa colaboración en la recolección de muestras.

Finalmente, reconocemos al personal del laboratorio clínico y a las personas que voluntariamente participaron en este estudio, cuyo apoyo fue fundamental durante el proceso de recolección y análisis de las muestras.

A todos ustedes, nuestra más sincera gratitud. Sin su ayuda, este proyecto no habría sido posible.

Abreviaturas

AA:	Aminoácido.
AHA:	Anemia Hemolítica Aguda
ADN:	Ácido Desoxirribonucleico.
ARN:	Ácido Ribonucleico.
ATP:	Trifosfato de Adenosina.
G6P:	Glucosa-6-Fosfato.
G6PD:	Glucosa-6-Fosfato deshidrogenasa.
G6PDd:	Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato deshidrogenasa.
Hb:	Hemoglobina.
HbO₂:	Oxihemoglobina.
Kb:	Kilobases.
KDa:	Kilo Dalton.
NADP⁺:	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidado.
NADPH:	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido.
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
PCR-RFLP:	Reacción en Cadena de la Polimerasa - Polimorfismo de Longitud de Fragmentos de Restricción.
RACCN:	Región Autónoma de la Costa Caribe Norte.
RDT:	Prueba de Diagnóstico Rápido.
RER:	Retículo Endoplasmático Rugoso.
ROS:	Especies Reactivas de Oxígeno.
RNS:	Especies Reactivas de Nitrógeno
Rpm:	Revoluciones por minuto.
TGF-β:	Factor de Crecimiento Transformante Beta.
VPP:	Vía de las Pentosas Fosfato.

Indice

1.	Introducción	1
2.	Antecedentes	3
3.	Planteamiento del problema	6
4.	Justificación.....	7
5.	Objetivos	8
5.1.	Objetivo general:.....	8
5.2.	Objetivos específicos:.....	8
6.	Marco teórico	9
1.	Glucosa-6-fosfato Deshidrogenasa	9
1.1.	Descripción	9
1.2.	Genética.....	9
1.3.	Estructura.....	10
1.4.	Función.....	10
1.5.	Variantes.....	12
2.	Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa	13
2.1.	Genética.....	13
2.2.	Fisiopatología	13
2.3.	G6PDd y Anemias hemolíticas	14
2.4.	Manifestaciones Clínicas	15
2.5.	Métodos diagnósticos	16
3.	Consideraciones sobre el manejo.....	19
7.	Diseño Metodológico	22
8.	Resultados	31
9.	Discusión.....	36
10.	Conclusiones	39
11.	Recomendaciones	40
12.	Referencias.....	41
13.	Anexos	44

1. Introducción

La deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PDd), es una enfermedad genética hematológica que predispone a hemólisis y su forma de herencia se encuentra ligada al cromosoma X, ya que el gen de la Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa (G6PD) se encuentra localizado en Xq28, por lo tanto, afecta con mayor frecuencia a los hombres. La G6PDd es la enzimopatía más frecuente a nivel mundial, se descubrió a raíz de una investigación sobre la anemia hemolítica que se producía en algunas personas tratadas con Primaquina. Confiere protección parcial contra la malaria, y la prevalencia geográfica del trastorno se correlaciona con la distribución histórica de esta última.(1)

Se estima que afecta a más de 500 millones de personas en todo el mundo, con mayor prevalencia en África, Asia, el Mediterráneo y Medio Oriente, aunque debido a las constantes corrientes migratorias en la actualidad se encuentra en todo el mundo. Estudios han informado las siguientes prevalencias: EE. UU. 10% en varones negros, japoneses y coreanos 1%, personas del sur de China 6%, judíos kurdos 70%, afroamericanos 12%, brasileños negros 8%, Colombia 7%, Honduras 12% y Nicaragua 11% en un estudio realizado en Managua a partir de muestras del banco nacional de sangre y 53% reportado en un estudio realizado en Bilwi, Puerto Cabezas. (1–4)

Los eritrocitos tienen 3 líneas de defensa contra el estrés oxidativo y los tres mecanismos dependen de Nicotinamida Adenina Dinucleótido Reducido (NADPH), cuyo suministro constante necesario en los eritrocitos solo puede ser proporcionado por la G6PD. La G6PD es una oxidoreductasa que cataliza la oxidación de la glucosa-6-fosfato (G6P) a 6-fosfoglucono-lactona acoplada a la reducción de Nicotinamida Adenina Dinucleótido Oxidado (NADP+) a Nicotinamida Adenina Dinucleótido-reducida NADPH. El NADPH producido por la G6PD y denominado su coenzima, es el donante de electrones en las reacciones necesarias para la síntesis de desoxirribonucleótidos, ácidos grasos y esteroides, también es la coenzima del citocromo P450, fundamental en el metabolismo de fármacos y otros xenobióticos. (1)

En los eritrocitos no hay núcleo por tanto no hay síntesis de Ácido Desoxirribonucleico (ADN), Ácido Ribonucleico (ARN) ni síntesis de ácidos grasos, no hay retículo endoplásmico por tanto no hay citocromo P450. En el eritrocito la función primordial del NADHP es su poder reductor como defensa frente al estrés oxidativo.(5)

Esta condición pasa desapercibida dentro de los servicios médicos, sobre todo en países en vías de desarrollo, su diagnóstico es difícil por la ausencia de signos o síntomas que se manifiestan hasta que el paciente se ve expuesto a compuestos que generan estrés oxidativo, dado que en la mayoría de los casos la enzima no es totalmente inactiva, sino que presenta una reducción parcial en su actividad. Las personas con este déficit son asintomáticas porque afortunadamente la penetrancia clínica es baja y en la mayoría de los casos es un padecimiento que manejado cuidadosamente, poco limita la calidad y expectativa de vida del paciente, sin embargo la exposición a agentes desencadenantes da lugar a anemia hemolítica aguda o crónica pudiendo presentar esplenomegalia, dolor abdominal, fiebre en ocasiones, palidez, y alteraciones debido al aumento de la bilirrubina indirecta: ictericia y hemoglobinuria, dando un aspecto de orina oscura como “vino tinto” o como “Coca-Cola”, manifestaciones generalmente desencadenadas por situaciones cotidianas frecuentes como consumo de habas, el uso de ácido acetilsalicílico, sulfonamidas, antimaláricos, infecciones etc., con secuelas hematológicas y no hematológicas. (6,7)

Considerando que solo se han realizado dos estudios previos en Nicaragua y que existe la necesidad de enriquecer información científica, epidemiológica, clínica y de interés social, se utilizará el método de reducción de azul de metileno con el propósito de determinar la prevalencia de G6PDd e identificar factores asociados en la población estudio.

2. Antecedentes

La G6PDd es el déficit enzimático más frecuente, tiene una distribución global y afecta más de 500 millones de personas en el mundo. (1) Algunos estudios realizados se resumen a continuación:

A nivel internacional:

Nkhoma ET y cols (2009), en una amplia revisión de prevalencia del déficit de G6PD en 88 países reporto un promedio mundial de 3,4 %.(2)

Monteiro WM y cols (2014), con el objetivo de estudiar la prevalencia de la G6PDd en América Latina y la región del Caribe, realizó una búsqueda sistemática de la literatura publicada. Se encontró documentadas bajas tasas de prevalencia de G6PDd en Argentina, Bolivia, México, Perú y Uruguay, pero estudios de Curazao, Ecuador, Jamaica, Santa Lucía, Surinam y Trinidad, así como algunas encuestas realizadas en áreas de Brasil, Colombia y Cuba, mostraron una alta prevalencia (> 10%).(8)

Zuñiga MA y cols (2015), con el objetivo de investigar por primera vez en Honduras la frecuencia de las dos variantes más comunes de G6PDd (G6PDA+ y G6PDA-) mediante métodos moleculares de Reacción en Cadena Polimerasa-Polimorfismo de Longitud de Fragmentos de Restricción (PCR-RFLP), utilizó 398 muestras de ADN de archivo de pacientes a los que se les había diagnosticado malaria. La frecuencia global de genotipos G6PDd fue del 16,08%. Se concluyó que las frecuencias encontradas eran superiores al promedio esperado para Latinoamérica. (9)

Uribe A y cols (2017), en un estudio realizado en Colombia que involucró un total de 3837 muestras valoradas en el Centro de Investigaciones en Bioquímica (Universidad de los Andes) durante el periodo 1998 al 2016, se analizaron 1801 controles y 2036 individuos, 982 hombres / 1054 mujeres, (rango de edad: 1 semana a 91 años), remitidos a estudio por anemia hemolítica crónica o episódica

de naturaleza no inmune. Los resultados encontrados ofrecen una prevalencia del 7 % de la deficiencia, las mujeres representaron un 33% de los casos positivos, este hallazgo no se aleja de lo propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para Colombia en un reporte preliminar del año 1989 que ubicaba una frecuencia calculada entre 3 -7 %. (10)

Zhang J y cols (2018), con el objetivo de analizar la prevalencia de G6PDd de un programa universal de detección en recién nacidos en Sichuan China, realizó un estudio que involucró una evaluación de datos de G6PD para 20,644 muestras de sangre de punción en el talón neonatal de 10,984 hombres y 9,660 mujeres. Hubo 503 resultados positivos para la G6PDd (299 hombres y 204 mujeres), y la tasa de G6PDd positiva se estimó en alrededor del 2,4 %. La prevalencia específica de género para los hombres fue del 2,7% y para las mujeres del 2,1%. (11).

Aung TH y cols (2023), mediante un estudio realizado en Myanmar en una población en riesgo de malaria, en 772 muestras utilizando un ensayo espectrofotométrico estándar, una prueba de diagnóstico rápido (RDT), Biosensor y por genotipado de variantes de G6PD, tomando un valor de corte del 30 % de actividad enzimática, estimó la prevalencia general de G6PDd. Sus resultados mostraron que la prevalencia fue del 10,8 %, con mayor cantidad de casos en varones (12,4% 72/579) que en mujeres (6,2% 12/193). Se realizó el genotipado de variantes de G6PD en 536 muestras, de las cuales 131 contenían mutaciones.(12)

Vidavalur R y cols (2023), en un estudio realizado en EE. UU. utilizando las estadísticas de nacimiento (2019) del Centro Nacional de Estadísticas Vitales y los datos de CDC-WONDER y la prevalencia de G6PDd específica por raza en los Estados Unidos, estimó que 78 010 (intervalo de confianza del 95%) recién nacidos tenían G6PDd al nacer en 2019, con una prevalencia media acumulada de 17,3 por 1000 nacidos vivos en Estados Unidos. Se observó una fuerte asociación entre el índice de diversidad poblacional y la prevalencia de G6PDd ($p < 0,0005$). Cinco estados (Washington DC, Mississippi, Luisiana, Georgia y

Maryland) tienen la prevalencia más alta proyectada de G6PDd, con un rango de 35 a 48 por cada 1000 nacidos vivos, concluyo que es probable que los estados con poblaciones más diversas tengan tasas más altas de G6PDd.(13)

A nivel nacional:

García M y Valle (2018), en su estudio sobre frecuencia de G6PDd, en donantes que fueron captados por el banco de sangre de Nicaragua en el primer semestre del 2018, analizaron 1,000 muestras de individuos donantes voluntarios, sin preferencia de sexo, edad y raza, sin embargo, se seleccionaron las muestras más frescas. Utilizando el método de reducción de azul de metileno, el 11% resultó ser positivo para la G6PDd. (4)

Cuendis y Castillo (2020), en su estudio sobre frecuencia G6PDd y su relación con la malaria en pobladores de la Ciudad de Bilwi del municipio de Puerto Cabezas, utilizando el método de reducción de azul de metileno, encontró que el 53% de la población en estudio presentaba G6PDd. El sexo más afectado fue el femenino con el 66.67% (84/126) lo cual no coincide con la literatura, esto puede explicarse por el hecho de que del total de la muestra el 63% era del sexo femenino. Las edades comprendidas entre los 6 y los 30 años presentaron una mayor prevalencia de la deficiencia con un 73.01%. Se encontró relación estadísticamente significativa entre el antecedente personal o familiar de malaria y el G6PD-d.(3)

3. Planteamiento del problema

La G6PDd es una alteración enzimática que afecta a los eritrocitos y los hace vulnerables al daño oxidativo, de manera que la exposición a compuestos oxidantes origina crisis hemolíticas. Esta deficiencia es de carácter genético, con patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X, que afecta principalmente al sexo masculino. No existe una ausencia total de la enzima, sino una reducción variable en su actividad y cuando el déficit enzimático no es mayor del 30% generalmente resulta asintomática. (1,6)

Los desencadenantes del padecimiento son agentes de uso frecuente como fármacos antipalúdicos, antibióticos, sulfonilureas, el consumo de habas e infecciones, pero si se conoce que un paciente es portador de la enfermedad, las crisis hemolíticas son prevenibles. Sin embargo, esta condición no cuenta con diversos estudios a nivel nacional para conocer el comportamiento epidemiológico y clínico de la misma. Por tales razones y tomando en cuenta que se ha documentado una asociación estadísticamente significativa entre alta prevalencia de G6PDd y regiones endémicas de Malaria como Nicaragua, se plantea la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál es la prevalencia y factores asociados al déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa?

4. Justificación

La G6PDd es el defecto enzimático más frecuente con más de 200 variantes presente en más de 500 millones de personas en el mundo, la deficiencia hace que los eritrocitos sean muy vulnerables al daño oxidativo y, por tanto, susceptibles a hemólisis por agentes oxidativos como habas, fármacos e infecciones que actúan como factores desencadenantes. Las manifestaciones clínicas dependen del grado de reducción en la actividad enzimática. (1) La enzimopatía confiere protección parcial contra malaria y la prevalencia geográfica del trastorno se correlaciona con la distribución endémica de esta. Nicaragua consta de zonas históricamente endémicas de Malaria como la Región Autónoma de la Costa Caribe Norte (RACCN) y recientemente, han aumentado los casos autóctonos en el municipio de Chinandega, ciudad vecina a León, pasando esta última, a una zona de riesgo intermedio.

El presente trabajo de investigación se propone conocer la prevalencia G6PDd. La prevalencia estimada por la OMS representada a través de un mapa con modelo geoestadístico y la documentada en dos estudios nacionales previos reflejan escasa información sobre este tema en Nicaragua, por tanto, amerita generar evidencia que demuestre su prevalencia y principales factores asociados, de manera que ayude a sentar fundamentos y bases científicas para implementar estrategias de prevención, planificación y personalización de la atención en salud. Esta investigación promueve un método de diagnóstico que promete ser efectivo y de bajo costo, para que sirva de guía y motivación a nuevos estudios. Además, se pretende contribuir a evidenciar la necesidad e importancia de realizar pruebas de tamizaje de G6PDd en la población nacional, especialmente en grupos de riesgo, como embarazadas y recién nacidos prematuros de acuerdo con la evidencia actual, para identificar la condición y prevenir oportunamente exposición a agentes desencadenantes de crisis hemolíticas.

5. Objetivos

5.1. Objetivo general:

Determinar prevalencia y factores asociados al déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

5.2. Objetivos específicos:

1. Caracterizar sociodemográficamente la población estudio.
2. Determinar la prevalencia del déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en la población estudio.
3. Describir hallazgos clínicos y hábitos de automedicación en la población de estudio.
4. Asociar factores sociodemográficos y clínicos con la prevalencia del déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en la población estudio.

6. Marco teórico

1. Glucosa-6-fosfato Deshidrogenasa

1.1. Descripción

La G6PD es una enzima oxidorreductasa ubicada en el citosol de todas las células humanas, incluyendo los eritrocitos. Dentro del metabolismo celular tiene funciones claves en la producción de Ribosa-5-Fosfato y es la enzima limitante de la vía de las pentosas fosfato, por tanto, el principal producto de su metabolismo es la generación de NADPH, que le permite tener papeles importantes en la biosíntesis reductora, mantenimiento de la homeostasis redox y la regeneración del glutatión. Como los eritrocitos no posee la capacidad de generar energía y regular su metabolismo por medio del ciclo del ácido tricarbóxico, la concentración de NADPH producida a partir de G6PD es directamente proporcional a la viabilidad del eritrocito, dado que es una molécula protectora de los efectos dañinos causados por radicales libres y otras sustancias oxidantes. (14,15)

1.2. Genética

El locus del gen de la G6PD se encuentra en el brazo largo del cromosoma X, cercano a la zona telomérica (Xq28). La estructura consta de 189,5 Kilobases (Kb) que forman 13 exones y 12 intrones, que transcribe un producto de 1,545pb. La región codificante son 12 segmentos, el primer exón no es biológicamente activo, dado que el codón iniciador de la traducción se encuentra en la base 115 de las 127pb del segundo exón.

La región promotora del gen cuenta con las siguientes características:

- 1) La caja TATA está compuesta por una secuencia ATTAAAT ubicada 202pb aguas abajo del codón de inicio ATG
- 2) Contiene al menos nueve sitios CCGCCC que parece estar involucrados en la regulación genética
- 3) Tiene un alto contenido de Guanina-Citosina que representa más del 70% de pares de bases.

Finalmente, la traducción del ARN mensajero del gen G6PD resulta en una proteína de 59KDa formada por 514 AA. (15)

La región promotora del gen de G6PD cuenta con sitios de unión que promueven la transcripción de G6PD por medio de factores de transcripción. Se describen 3 mecanismos principales que median el inicio de la cascada de señalización corriente abajo que induce mayor o menor actividad transcripcional: Estrés celular, respuestas celulares mediadas por el Factor de Crecimiento Transformante Beta (TGF-B), infecciones. A nivel nuclear la regulación de la actividad genética está regulada por procesos de metilación y acetilación del ADN y proteínas histónicas. (15–17)

1.3. Estructura

La estructura lineal de la proteína es una cadena simple de 514 aminoácidos (AA). Encontramos su forma activa como un homodímero, pero bajo condiciones específicas intracelulares, también pueden encontrarse de forma tetramérica. Cada homodímero está emparejado de forma simétrica a través de un interfaz de láminas beta, denominadas B-a y B+-a, unidos entre ellos en forma alfa-hélice. Las subunidades del dímero contienen un sitio de unión a NADP+ en los AA 386 y 387 de la cadena, que le confiere la estabilidad estructural y unión a la Glucosa-6-Fosfato (G6P) en el AA 205.

1.4. Función

1.4.1. *Vía de las pentosas fosfato:*

La vía metabólica en la que juega un papel protagonista la G6PD es en la vía de las pentosas fosfato (VPP) de oxidación de la glucosa, también nombrada vía de la hexosa monofosfato o del fosfogluconato. Esta vía permite darle un final alternativo a la Glucosa-6-Fosfato que, en su mayoría, entra a la vía glucolítica para la formación de Piruvato.

Gracias a la G6PD la G6P logra tener diferentes destinos catabólicos ya que cataliza la oxidación de esta última a 6-fosfogluconolactona. Durante esta reacción se ocupa como aceptor de electrones el NADP+, el cual se reduce a NADPH. El

resultado final de esta vía es la producción de un precursor de la síntesis de nucleótidos, la ribosa- 5-fosfato. Las células con alto potencial proliferativo, tales como las células lábiles de la médula ósea, espermatogonias, enterocitos, utilizan la VPP para la producción de RNA, DNA y coenzimas. (1,15,18)

En muchas células la importancia de la G6PD radica en la síntesis de nucleótidos, ya que el metabolismo celular se mantiene estable a expensas de la descarboxilación del piruvato mediante el ciclo del ácido tricarboxílico; sin embargo, en otros tejidos, el producto más importante es el dador de electrones NADPH, como es en el caso de los eritrocitos, que en estos el NADPH es un protector ante factores oxidantes nocivos que provocarían lisis celular.

1.4.2. NADPH y Eritrocitos:

Los eritrocitos son la forma más madura de la línea eritroide, durante el proceso de maduración estos pierden diferentes organelas, como el núcleo, Retículo Endoplásmico Rugoso (RER) y las mitocondrias, estas características estructurales del eritrocito condiciona que la oxidación de la glucosa sea la principal fuente de Trifosfato de Adenosina (ATP) y de equivalentes reductores: como NADH por medio de la glicólisis anaerobia y NADPH por medio de la VPP. La principal función del eritrocito es el transporte de oxígeno, esto se hace por medio de la oxidación de la Hemoglobina (Hb); sin embargo, este proceso conlleva a la producción de abundantes especies reactivas de oxígeno (ROS) o de Nitrógeno (RNS), tales como: El superóxido, producido por la autooxidación de Hb; el peróxido de hidrógeno, producido por oxidasas o directamente del oxígeno; radicales hidroxilo, que puede formarse a partir de peróxido de hidrógeno; óxido nítrico, formado por las enzimas óxido nítrico sintasas; entre otros.

Debido a la exposición constante de los eritrocitos hacia estas especies reactivas, estos cuentan con sistemas antioxidantes, todos ellos dependiente del NADPH como dador de electrones producido por la G6PD mediante la primera reacción de la VPP, como: el superóxido dismutasas, las peroxiredoxinas, las Tioeredoxina reductasa y la Glutation reductasa. Por lo tanto, una actividad adecuada de G6PD es importante para modular los niveles de estos oxidantes, ya que a niveles altos

son citotóxicos, se documenta que, a concentraciones altas de peróxido de hidrógeno, aproximadamente entre 0.5 a 1 mM, las células sufren apoptosis. (19, 20)

1.5. Variantes

Se reportan aproximadamente 200 variantes bioquímicas diferentes de G6PD, clasificadas en 5 clases según el porcentaje de actividad enzimática:

1) Clase I: Menos del 10% de la actividad de la enzima, ampliamente relacionada con anemia hemolítica crónica no esferocítica. Estas mutaciones generalmente se ubican cercano al sitio de unión de G6P o unión al NAD⁺.

2) Clase II: Menos del 10% de la actividad del enzima, no está relacionada con anemia hemolítica crónica esferocítica. Estos pacientes cursan con anemias hemolíticas agudas inducidas por infecciones, consumo de habas y ciertos medicamentos.

3) Clase III: Deficiencia moderada, muestran una actividad enzimática del 10-60%, estos presentan hemólisis intermitentes por infecciones o exposición a sustancias potencialmente oxidantes.

4) Clase IV: Deficiencia leve, actividad enzimática mayor al 60% de lo normal, los eritrocitos presentan las manifestaciones patológicas más leves.

5) Clase V: Actividad mayor a comparación de los estándares, generalmente asintomática. (20,21)

Las variantes más reconocidas a nivel mundial son: La enzima de tipo salvaje, también conocida como G6PD B, que es la que tiene actividad normal; G6PD A+, tiene una prevalencia del 20-30% en personas africana, es muy parecida a la G6PD B, cambiando un AA en la posición 126, una asparagina por un aspartato, tiene actividad enzimática normal y ambas forman parte de la clase IV; La variante G6P A es de la clase III, tiene mutación en el nucleótido 357, que cambia una adenina por una guanina, en el nucleótido 202 que cambia una guanina por una adenina y menos comúnmente, una tercera mutación en el nucleótido 680, que cambia una guanina por una timina.

Otras variantes que se han estudiado son la variante mediterránea y la de ascendencia asiática.(21)

2. Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa

2.1. Genética

La G6PDd tiene patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X a causa de la mutación del gen de la G6PD, lo que hace que sea un trastorno enzimático más frecuente en hombres que en mujeres (Ver Anexo 3 y 4). Se han reportado más de 200 mutaciones del gen, la gran parte de ellas solo consiste en el cambio de un solo AA dentro de la secuencia de nucleótidos. La síntesis de ácidos nucleicos es dependiente directamente la producción de la 5´ribosa-fosfato por medio de VPP, por tanto, una ausencia total de la enzima es letal desde el periodo pre-embriionario y por tanto incompatible con la vida.

Los cromosomas sexuales en los hombres son XY, así que los masculinos positivos a la mutación son hemocigotos para G6PDd, lo que lo hace ser persona sana o tener una expresión deficiente de la misma; las mujeres, al tener la doble expresión de cromosoma X, pueden tener una expresión normal del gen, ser mutante heterocigoto y de forma menos común, ser homocigoto. Por lo tanto, en los varones está presente únicamente la variante clase II y IV, que cursan con actividad menor al 10% del normal de la enzima, o con una actividad normal, mientras que en las mujeres se pueden presentar las 5 clases de variantes mencionadas anteriormente. (1, 22)

2.2. Fisiopatología

Los eritrocitos no contienen la maquinaria necesaria para la síntesis de ácidos nucleicos, ácidos grasos y proteínas, por tanto, las concentraciones de la G6PD disminuyen con el tiempo; normalmente la G6PD tiene una vida media de 62 días, la variante G6PD A reduce su vida media a 13 días y la variante mediterránea solo horas, lo que conlleva a muerte prematura del eritrocito.(1, 23)

Durante el proceso de la autooxidación de Hb para el transporte oxígeno a los tejidos, la unión reversible del oxígeno a los 4 residuos hemo de la Hb genera

fluctuaciones conformacionales intracelulares. La formación de la Oxihemoglobina (HbO₂) produce una entrada de moléculas de agua o de un anión, lo que permite el paso de un electrón del hierro al oxígeno, dando origen a radicales libres de metahemoglobina y superóxido. Cuando la enzima es deficiente, el eritrocito no produce suficiente NADP, ni glutatión reducido.

Este último participa en la reducción de Peróxido de Hidrógeno. La acumulación de este último y de otras ROS se anclan en la membrana eritrocitaria generando lisis celular (ver Anexo 5). (24, 25)

2.3. G6PDd y Anemias hemolíticas

La anemia hemolítica Aguda (AHA) se desarrolla cuando el individuo se ve expuesto a agentes oxidativos. Los casos son autolimitados en la mayor parte del tiempo, ya que la carencia de la actividad enzimática es compensada con los reticulocitos y eritrocitos jóvenes que mantienen la homeostasis redox mientras los eritrocitos comprometidos sufren apoptosis. Dentro de las anemias hemolíticas asociadas a G6PDd encontramos:

Favismo

El favismo es la enfermedad provocada por DG6Pd más conocida a nivel mundial, que desarrolla una anemia hemolítica derivado del consumo de habas, un grupo de legumbres comestibles, que tiene dentro de su composición sustancias oxidativas como la vicina y la convicina, que expone al eritrocito a estrés y consiguiente daño de membrana y lisis. (7)

Inducida por fármacos

Otro desencadenante importante son los fármacos con alto potencial redox, lo que complica el tratamiento de varias enfermedades tanto agudas como crónicas; los fármacos con mayor índice óxido reductor con riesgo definido a provocar AHA son: Los antimaláricos (primaquina, tafenoquina); antibióticos como la ciprofloxacino, nitrofurantoína, trimetropín-sulfametoxazol e Hipoglicemiantes orales (Glibenclamidas).(1)

Infecciones

Las infecciones microbianas, como las causada por el coronavirus SARS-COV-2 del Covid-19, genera un estado de hiperinflamación y una tormenta de citocinas que inducen estrés oxidativo en el medio interno. Estos ROS producidos de forma exógena, difunden la membrana del eritrocito y se acumulan en el citosol, desencadenando cuadros de AHA por Covid-19, que durante la pandemia se asociaron a cuadros clínicos más graves y letales.

Sin embargo, el daño no solo se limita a los eritrocitos, la G6PD en las células nucleadas participa en la señalización molecular de procesos como la apoptosis, autofagia, inflamación y tumorigénesis. La respuesta innata ante un proceso infeccioso depende en totalidad de un buen estado redox, los casos de G6PDd comprometen la respuesta inmune y con ello la infección evoluciona a estadios más graves, como la sepsis. (20)

2.4. Manifestaciones Clínicas

El cuadro clínico de una AHA causada por G6PDd no varía según el agente causal, por lo tanto, es importante una minuciosa historia clínica para establecer la etiología. El estado hemolítico suele ser autolimitado, exceptuando la variante mediterránea que se asocia a hemólisis más graves. El paciente se puede encontrar con algún grado de ictericia mucocutánea por hiperbilirrubinemia y hemoglobinuria, lo que causa una coloración oscura en la orina, descrita en la literatura como orina color “Coca-Cola”. (1)

En el frotis de sangre periférica se detectan alteraciones morfológicas en los eritrocitos, ya sea fragmentos de estos mismos, cuerpos de Heinz, Bite cells o células mordidas representativas de hemólisis intravascular. Luego de 5 días de haber iniciado el cuadro hemolítico, se puede observar por laboratorio reticulocitosis, llegando a su pico máximo a la semana, estos limitan la hemólisis ya que vienen con mayores y nuevas concentraciones de G6PD.

Siempre hay que tomar en cuenta que el 90% de los casos son asintomáticos, ya que la actividad de la enzima es deficiente, no nula. Las manifestaciones clínicas

características de una AHA, se verá en casos extraordinarios de estrés oxidativo por alteración en la homeostasis redox. (23)

2.5. Métodos diagnósticos

Existen varias técnicas para el diagnóstico de G6PDd. En países desarrollados se ocupan métodos de determinación cuantitativa de la actividad enzimática, de esta manera se puede establecer las clases de actividad enzimática de cada individuo. La OMS recomienda usar técnicas cualitativas para el diagnóstico de G6PDd en países en vías de desarrollo, debido a su bajo costo, facilidad de realización y a que son exámenes que se pueden realizar en el lugar de atención al paciente. (1)

Métodos cuantitativos

Existen 2 pruebas cuantitativas usadas de manera frecuente para el diagnóstico enzimático de G6PDd, consistente en el análisis por espectrofotometría y las pruebas de citoquímicas. La formación de NADPH se puede cuantificar espectrofotométricamente a una longitud de onda específica, ya que esta coenzima tiene una absorbancia máxima en esa longitud de onda. La cantidad de NADPH formado es proporcional a la actividad de la enzima G6PD presente en la muestra.

El beneficio de estas pruebas es que nos permite conocer de forma inequívoca los niveles porcentuales de la actividad enzimática del individuo, categorizar las variantes y establecer el tipo de clase de estas. La desventaja de estas y el motivo del cual se buscan alternativas para el diagnóstico de esta condición, es que son pruebas caras y se necesita de un laboratorio altamente equipado para su procedimiento.(14)

Espectrofotometría

La espectrofotometría es una técnica que se utiliza para medir la cantidad de luz absorbida por una sustancia en función de la longitud de onda. En el caso del diagnóstico de G6PDd, esta técnica se basa en la capacidad de la enzima G6PD de catalizar la reacción entre glucosa-6-fosfato y la coenzima NADP⁺ para producir NADPH.

El NADPH generado en esta reacción tiene una absorbancia máxima a una longitud de onda específica. Al medir la cantidad de NADPH formado a esa longitud de onda, es posible determinar la actividad de la enzima G6PD presente en una muestra. Las muestras con G6PDd tendrán una actividad enzimática reducida y, por lo tanto, generarán menos NADPH en comparación con las muestras normales. (25)

Citoquímica

La citoquímica es una técnica que permite detectar y visualizar la actividad enzimática directamente en las células y tejidos. En el caso de G6PDd, se pueden usar técnicas histoquímicas para observar la actividad de la enzima en los eritrocitos en una muestra de sangre.

Una técnica comúnmente utilizada es la prueba de "Manchas de Heinz" (Heinz body stain). Los cuerpos de Heinz son agregados de hemoglobina desnaturalizada que se forman en los eritrocitos cuando la enzima G6PD está disminuida. En esta técnica, se tiñen los eritrocitos con un colorante que resalta estos cuerpos de Heinz. La presencia de un número significativo de cuerpos de Heinz sugiere una actividad enzimática reducida de G6PD.(7,22)

Otros hallazgos que se pueden visualizar dentro del estudio citológico es la presencia de células blíster, también conocidas como células ampolladas en español, que se visualizan en un cambio a nivel de membrana causado por el estrés oxidativo, estas células son muy frágiles y tienen un alto potencial a sufrir hemólisis. Las células mordidas o Bite cells, en inglés, es un hallazgo citológico caracterizado por una ligera depresión a nivel de la membrana, formada por una zona fagocitada donde anteriormente estaban formadas los cuerpos de Heinz. (2)

Métodos cualitativos

Generalmente, la mayoría de los métodos cualitativos tiene un umbral de diagnóstico con una actividad enzimática del 30%. Es decir que una actividad enzimática mayor al 30% se considerará negativa y un menor al 30% será resultado positivo para G6PDd.(14)

Reducción con azul de metileno

Este es un método analítico utilizado para medir la actividad de G6PD en muestras biológicas, como sangre. Esta enzima desempeña un papel crucial en la vía de las pentosas fosfato y está relacionada con el metabolismo de la glucosa en las células. La base bioquímica se basa en la capacidad de la G6PD para catalizar la conversión de la glucosa-6-fosfato a 6-fosfogluconolactona, mientras reduce la coenzima NADP⁺ a NADPH. El NADPH reduce el azul de metileno y este pierde la coloración.(26)

Prueba del punto fluorescente

Es una técnica de ensayo semicuantitativa. Detecta como positivos casos con una actividad enzimática menor al 20% de lo normal por medio de manchas fluorescentes en un papel filtro expuestas a luz ultravioleta. Esta técnica da falsos negativos a personas con actividad enzimática moderada, especialmente en mujeres heterocigotas.

Se introducen 10 microlitros de sangre en un tubo de ensayo de dimensiones 13x100 mm previamente etiquetado como "muestra". A esta muestra se le agregan 100 microlitros de una solución de sustrato para la G6PD. Esta solución debe contener por cada mililitro: 200 microlitros de G6P (a una concentración de 10 mmol/L), 100 microlitros de β -NADP (a una concentración de 7,5 mmol/L), 200 microlitros de saponina (a una concentración de 10 g/L), 100 microlitros de glutatión oxidado (a una concentración de 8 mmol/L) y 300 microlitros de un tampón Tris-HCl a pH 7,8 (a una concentración de 750 mmol/L).

Antes de agregar la sangre, debe realizarse tres lavados con una solución fisiológica y se retirarle cuidadosamente el plasma. Luego, la sangre tratada se mezcla con la solución de sustrato en el tubo de ensayo. Después de cinco y diez minutos de la mezcla, se transfiere una gota de la misma a papel de filtro tipo Whatman No. 1. Durante este periodo, se observa un aumento constante en la producción de NADPH.

Las manchas resultantes en el papel de filtro fueron identificadas como los tiempos de reacción correspondientes a los cinco y diez minutos. La G6PDd es positiva cuando hay ausencia de fluorescencia a los cinco y diez minutos. (5)

3. Consideraciones sobre el manejo

La piedra angular del tratamiento de G6PDd es evitar el estrés oxidativo de los eritrocitos. Esto suele ser sencillo una vez que se conoce el diagnóstico. Sin embargo, puede haber casos en los que sea absolutamente necesario un fármaco oxidante, o casos en los que el estrés oxidativo provenga de una infección u otra afección médica aguda que no se pueda evitar. En estos entornos, el tratamiento depende de la gravedad de la hemólisis, la anemia, edad y las comorbilidades del paciente. (7)

Tratamiento de la ictericia neonatal y hemólisis crónica: el tratamiento de la ictericia neonatal debida a deficiencia de G6PD no difiere del recomendado para la ictericia neonatal derivada de otras causas. Los casos leves generalmente no requieren tratamiento; los casos intermedios requieren fototerapia; y los casos graves pueden requerir exanguíneo transfusión. Para aquellos casos raros de hemólisis crónica, la suplementación rutinaria con ácido fólico es razonable. En tales casos, una dosis de 1 mg al día es adecuada. Para las personas con G6PDd que no tienen hemólisis crónica, no hay necesidad de suplementos de ácido fólico.(22)

Tratamiento de episodios hemolíticos agudos: siempre que se produzca hemólisis en un individuo G6PDd, cualquier agente desencadenante debe eliminarse lo antes posible. Otras intervenciones pueden incluir hidratación intensiva para la hemólisis intravascular aguda o transfusión para la anemia grave. Se han evaluado varios tratamientos dirigidos a la fuente de daño oxidante o producción de NADPH y se ha descubierto que son ineficaces (p. ej., xilitol, vitamina E).(6)

Evitar medicamentos y sustancias químicas inseguras: la principal intervención para reducir la hemólisis en personas con G6PDd es evitar la exposición a medicamentos y sustancias químicas que se sabe que desencadenan la hemólisis. No existe un acuerdo universal sobre qué medicamentos son seguros; diferentes fuentes proporcionan listas que pueden diferir ligeramente. (22)

Puede haber ciertos entornos en los que sea especialmente importante administrar uno de estos medicamentos, y esto puede ser posible en personas

con hemólisis leve (p. ej., variantes de clase III). Se ha administrado profilaxis antipalúdica con primaquina a personas con la variante G6PD-A siempre que se utilice una dosis baja (15 mg/día o 45 mg una o dos veces por semana) y se controle estrechamente el hemograma completo. La anemia leve que puede sobrevenir se corrige mediante el aumento compensatorio de la producción de reticulocitos y no recurre a menos que se aumente la dosis del fármaco. La cloroquina o la hidroxicloroquina figuran en tablas de medicamentos que se deben evitar en personas con deficiencia de G6PD; sin embargo, muchos expertos consideran que probablemente sean seguros cuando se usan en dosis estándar.

En otros casos, un fármaco alternativo puede resultar eficaz por ejemplo el uso de ácido ascórbico (vitamina C) a dosis bajas en lugar de azul de metileno para tratar la metahemoglobinemia en personas con deficiencia de G6PD. En cualquier medicamento cuestionable se debe pedir a los pacientes y sus familias que estén atentos a cualquier cambio que sugiera un aumento de hemólisis, como ictericia escleral, orina oscura etc.(22)

También se sabe desde la antigüedad que la ingestión de habas puede causar anemia hemolítica aguda en algunas personas. En 1958, se reconoció que todos los individuos con favismo tenían G6PDd. Por lo tanto, las personas con deficiencia de G6PD deben evitar la ingestión de habas, que pueden causar hemólisis en algunos, pero no en todos. Los individuos afectados, a diferencia de ciertos medicamentos que inducen hemólisis en todos los pacientes con el déficit, tienen una sensibilidad a las habas más variable. La variante de G6PD más comúnmente implicada en el favismo es la G6PD Mediterránea y la G6PD Cantón. Por lo tanto, el favismo ocurre con mayor frecuencia en personas de Italia, Grecia, el norte de África, medio Oriente y Asia.(1)

En general, el embarazo en mujeres heterocigotas para la deficiencia de G6PD es seguro. Sin embargo, estas mujeres deben evitar medicamentos y productos químicos que se sabe que no son seguros. Algunos de estos medicamentos pueden atravesar la placenta y poner en riesgo al feto con G6PDd y otros pueden acceder a la leche materna y poner en riesgo al recién nacido.(22)

Como regla general, la sangre donada no se analiza para detectar deficiencia de G6PD, y las personas con deficiencia de G6PD pueden donar sangre siempre que puedan donar y no tengan anemia. Esto se debe a que se cree que la vida útil típica de los eritrocitos con G6PDd transfundidos es relativamente normal, y es poco probable que un paciente reciba una transfusión de múltiples unidades de sangre con G6PDd y tenga una hemólisis clínicamente significativa, incluso en áreas de alta prevalencia, una excepción puede ser la sangre utilizada para la exanguinotransfusión de recién nacidos.(6)

Aunque la enzimopatía asociada a la G6PD se descubrió hace más de 60 años, todavía no existen terapias farmacológicas para el tratamiento. El hecho de que la forma más grave de G6PDd sea poco frecuente y que aunque las variantes clase I y II sean comunes, suelen ser asintomáticas a menos que se expongan a un factor de estrés oxidativo, reduce el interés de la industria farmacéutica, además el gran número de mutaciones y las consecuencias de estas sobre la estructura de la proteína, hacen improbable el hallazgo de una terapia de talla única, incluso con una única mutación puntual, corregir una disfunción enzimática es un reto inherente.(1,22)

7. Diseño Metodológico

Tipo de estudio:

Estudio de corte transversal analítico.

Área de estudio:

Laboratorio clínico en León, Nicaragua.

Tiempo de estudio:

El estudio se realizó en periodo mayo-junio 2024.

Universo:

Población general que asiste al laboratorio clínico.

Muestra:

El tamaño de la muestra se calculó mediante fórmula para población infinita con un nivel de confianza del 95%, una proporción esperada del 11% y un error máximo permisible del 5%, con la cual se determinó una muestra constituida por 150 personas.

Muestreo:

No probabilístico por conveniencia. El estudio se fundamentó en la disponibilidad y accesibilidad para participar de la población, esta proviene de diferentes lugares del país lo que contribuye a que la muestra sea diversa y que los objetivos sean abordados de manera válida y confiable.

Criterios de inclusión y exclusión

El único criterio de inclusión fue la participación voluntaria de los pacientes, siendo integrado en el estudio todos aquellos pacientes que no tuvieran alguna coagulopatía conocida o una complicación física o emocional al momento de la toma de muestra.

Fuente de información: Primaria.

La información fue recopilada por los investigadores directamente de los participantes, fundamental para garantizar la autenticidad y originalidad de los datos utilizados en este estudio.

Proceso de recolección de datos:

Se solicitó permiso verbal y por escrito a autoridades correspondientes donde se realizó el estudio. Se explicó en qué consiste la investigación a autoridades y

participantes del estudio, se informó que se cuenta con la autorización del comité de ética de investigación para la toma de muestras. Se solicitó a los participantes el llenado del instrumento de recolección de datos y la firma del consentimiento informado, se destacó en todo momento que la participación era voluntaria y se preguntó a los participantes previamente a la toma de muestras, si padecían o tenían antecedentes de coagulopatías, incapacidad física o emocional explicando en palabras sencillas y adecuadas en qué consisten estas condiciones.

Instrumento de recolección:

El instrumento de recolección de datos se basó en una ficha con la información mínima necesaria para dar respuesta a los objetivos del estudio ([ver Anexo 2](#)). Cuenta con 4 apartados: datos sociodemográficos, antecedentes personales y familiares, datos clínico-terapéuticos y finalmente, deficiencia de G6PD, este último apartado fue llenado por los investigadores respecto al resultado de la prueba de reducción de azul de metileno.

Prueba para determinar el G6PDd:

Prueba de reducción de azul de metileno

Reactivos:

1. Tampón de fosfatos: agregar solución de KH_2PO_4 a 500ml de NA_2HPO_4
2. NaCl (4.25g)
3. Glucosa Anhidra (1.0g)
4. Azul de metileno (0.3g)
5. Agua destilada (100ml)

Procedimiento:

1. 0.4 ml de eritrocitos obtenidos de muestra de sangre sedimentada o a partir de previa centrifugación a 150rpm por 3 minutos.
2. Se agrega 1.25ml de la solución de trabajo preparada a la muestra de sangre y se deja a temperatura ambiente por 30 minutos.
3. Centrifugar la muestra con el reactivo a 3500rpm durante 5 minutos.

Interpretación:

Los tubos que preservan el color azul indica una prueba positiva. Un sobrenadante incoloro representa una prueba negativa.(26)

Confiabilidad y validez del instrumento:

Al instrumento de recolección de datos se le realizó prueba piloto para su validación en pobladores que no formaron parte del estudio. El reactivo utilizado para prueba de azul de metileno fue previamente validado por García y Valle (12) y corroborado por los investigadores de este trabajo a través de realización de Test de prueba, utilizando como control positivo una dilución 1/8 de sangre con solución salina 0.9%.

Control de sesgos:

El control de sesgos se realizó mediante estratificación y análisis multivariado, se realizó control de variables confusoras mediante el cálculo de medidas de asociación ajustadas en programa estadístico SPSS versión 25. Se registraron y documentaron todos los aspectos de la investigación desde el diseño hasta el análisis, para garantizar su reproducibilidad y transparencia.

Análisis de datos:

El análisis estadístico fue realizado utilizando el software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 25.0 para Windows. Se creó una base de datos a partir del instrumento de recolección de datos. Los datos sociodemográficos se presentaron mediante frecuencia y porcentaje en tablas y gráficos. A su vez, fueron incluidos en un análisis bivariado usando chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher dependiendo la naturaleza de los datos. Un valor de $P < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Posteriormente se determinaron los factores asociados a través de análisis bivariado en el que se calculó RP y también mediante un análisis multivariado por medio de regresión logística múltiple, donde se incluyeron tanto las variables significativas como variables de tendencia ($P < 0.300$). También se evaluaron las posibles variables confusoras o modificadoras de efecto mediante análisis multivariado. Los resultados se muestran en tablas y gráficos.

Aspectos éticos:

La presente investigación estuvo orientada a conseguir una muestra de sangre venosa e información de la población estudio por medio de un instrumento de recolección de datos teniendo en cuenta las consideraciones éticas que rigen toda

investigación científica, siguiendo los principios de bienestar, no maleficencia y justicia, por tanto:

- Se garantizó el anonimato de la identidad de los participantes
- Se garantizó estricta confidencialidad de los datos recolectados
- Los datos se utilizaron únicamente con fines investigativos.
- Se contó con la autorización del comité de ética de la universidad.
- Se contó con la autorización de las autoridades correspondientes del área de estudio.
- No hay conflictos de interés con este trabajo investigativo.
- Se tuvo en cuenta la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial (AMM) – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

Operacionalización de variables:

Número	Código	Significado	Número Valor	Tipo de Variable
1	N_Encuesta	Numero de encuesta	Ninguno	Variable cuantitativa discreta
2	Sexo	Características físicas y biológicas del participante del estudio	0. Masculino 1. Femenino	Variable Cualitativa Nominal Dicotómica
3	Edad	Años de vida transcurridos desde el momento del nacimiento hasta el momento de la recolección de datos del estudio	Ninguno	Variable cuantitativa discreta
4	Estado Civil	Situación personal o jurídica en que se encuentra el participante	1. Soltero 2. Unión estable 3. Casado 4. Divorciado 5. Viudo	Variable Cualitativa Nominal Politómica

5	Procedencia	Región del país donde vive el participante	1. Región del pacífico 2- Región central 3. Región del caribe	Variable Cualitativa Nominal Politómica
6	Religión	Creencia o cultura espiritual a la que pertenece el paciente	1. Católica 2. Evangélica 3. Adventista 4. Testigo de Jehová 5. Mormón 6. Moravo 7. Otra 8. Ninguna	Variable Cualitativa Nominal Politómica
7	Etnia	Comunidad humana definida por afinidades raciales, lingüísticas, culturales	1. Mestizo 2. Miskito 3. Mayangna 4. Rama 5. Garifuna 6. Ulwa 7. Matagalpa 8. Creol	Variable Cualitativa Nominal Politómica
8	DG6Pd	Deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa del participante detectada mediante metodo de reducción de azul de metileno	0. Negativa 1. Positiva	Variable Cualitativa Nominal Dicotómica
9	Palidez	Palidez de piel y mucosas	0. Ausencia 1. Presencia	Variable Cualitativa Nominal Dicotómica
10	Ictericia	Coloración amarilla de piel, mucosas o esclera	0. Ausencia 1. Presencia	Variable Cualitativa Nominal Dicotómica
11	Fatiga	Cansancio fisico y mental	0. Ausencia 1. Presencia	Variable Cualitativa Nominal Dicotómica
12	Disnea	Sensación de falta de aire o dificultad para respirar	0. Ausencia 1. Presencia	Variable Cualitativa Nominal Dicotómica

13	Síncope	Sensación de mareo o desmayo	0. Ausencia 1. Presencia	Variable Cualitativa Nominal Dicotómica
14	Dolor_Abdominal	Dolor localizado en el abdomen, síntoma de trastornos de origen muy diverso	0. Ausencia 1. Presencia	Variable Cualitativa Nominal Dicotómica
15	Orina_oscura	Orina color vino tinto o coca cola	0. Ausencia 1. Presencia	Variable Cualitativa Nominal Dicotómica
16	APdeMalaria	Antecedente personal de diagnóstico confirmado de malaria	0. No 1. Si 2. No se	Variable Cualitativa Nominal Politómica
17	APdeAnemia hemolítica	Antecedente personal de diagnóstico confirmado de anemia hemolítica	0. No 1. Si 2. No se	Variable Cualitativa Nominal Politómica
18	APdeHepatitis	Antecedente personal de diagnóstico confirmado de hepatitis viral	0. No 1. Si 2. No se	Variable Cualitativa Nominal Politómica
19	AFdeMalaria	Casos confirmados de malaria en la familia	0. No 1. Si 2. No se	Variable Cualitativa Nominal Politómica
20	AFdeAnemia hemolítica	Casos confirmados de anemia hemolítica en la familia	0. No 1. Si 2. No se	Variable Cualitativa Nominal Politómica
21	PrimaquinaConsumo	Ha consumido Primaquina	0. No 1. Si 2. No se	Variable Cualitativa Nominal Politómica
22	PrimaquinaAM_RM	Automedicada / recetada por un medico	0. AM 1. RM	Variable Cualitativa Nominal Dicotómica
23	CloroquinaConsumo	Ha consumido cloroquina	0. No 1. Si 2. No se	Variable Cualitativa Nominal Politómica
24	CloroquinaAM_RM	Automedicada / recetada por un medico	0. AM 1. RM	Variable Cualitativa

				Nominal Dicotómica
25	AspirinaConsumo	Ha consumido Aspirina	0. No 1. Si 2. No se	Variable Cualitativa Nominal Politómica
26	AspirinaAM_RM	Automedicada / recetada por un medico	0. AM 1. RM	Variable Cualitativa Nominal Dicotómica
27	AcetaminofenConsumo	Ha consumido Acetaminofen	0. No 1. Si 2. No se	Variable Cualitativa Nominal Politómica
28	AcetaminofenAM_RM	Automedicada / recetada por un medico	0. AM 1. RM	Variable Cualitativa Nominal Dicotómica
29	AcNalidixicoconsumo	Ha consumido Acido Nalidixico	0. No 1. Si 2. No se	Variable Cualitativa Nominal Politómica
30	ACNalidixicoAM_RM	Automedicada / recetada por un medico	0. AM 1. RM	Variable Cualitativa Nominal Dicotómica
31	Ciprofloxacinoconsumo	Ha consumido Ciprofloxacino	0. No 1. Si 2. No se	Variable Cualitativa Nominal Politómica
32	CiprofloxacinoAM_RM	Automedicada / recetada por un medico	0. AM 1. RM	Variable Cualitativa Nominal Dicotómica
33	GlibenclamidaConsumo	Ha consumido Glibenclamida	0. No 1. Si 2. No se	Variable Cualitativa Nominal Politómica
34	GlibenclamidaAM_RM	Automedicada / recetada por un medico	0. AM 1. RM	Variable Cualitativa Nominal Dicotómica
35	CotrimoxazolConsumo	Ha consumido Cotrimoxazol	0. No 1. Si 2. No se	Variable Cualitativa Nominal Politómica

36	CotrimoxazolAM_RM	Automedicada / recetada por un medico	0. AM 1. RM	Variable Cualitativa Nominal Dicotómica
37	IbuprofenoConsumo	Ha consumido Ibuprofeno	0. No 1. Si 2. No se	Variable Cualitativa Nominal Politómica
38	IbuprofenoAM_RM	Automedicada / recetada por un medico	0. AM 1. RM	Variable Cualitativa Nominal Dicotómica
39	NitrofurantoinaConsumo	Ha consumido Nitrofurantoina	0. No 1. Si 2. No se	Variable Cualitativa Nominal Politómica
40	NitrofurantoinaAM_RM	Automedicada / recetada por un medico	0. AM 1. RM	Variable Cualitativa Nominal Dicotómica
41	AlcoholEtílicoConsumo	Ha consumido Alcohol Etílico	0. No 1. Si 2. No se	Variable Cualitativa Nominal Politómica
42	Quinidina_consumo	Ha consumido Quinidina	0. No 1. Si 2. No se	Variable Cualitativa Nominal Politómica
43	Quinidina_AM_RM	Automedicada / recetada por un medico	0. AM 1. RM	Variable Cualitativa Nominal Dicotómica
44	Levofloxacino_consumo	Ha consumido Levofloxacino	0. No 1. Si 2. No se	Variable Cualitativa Nominal Politómica
45	Levofloxacino_AM_RM	Automedicada / recetada por un medico	0. AM 1. RM	Variable Cualitativa Nominal Dicotómica
46	Sulfadiazina_consumo	Ha consumido Sulfadiazina	0. No 1. Si 2. No se	Variable Cualitativa Nominal Politómica
47	Sulfadiazina_AM_RM	Automedicada / recetada por un medico	0. AM 1. RM	Variable Cualitativa

				Nominal Dicotómica
48	Warfarina_consumo	Ha consumido Warfarina	0. No 1. Si 2. No se	Variable Cualitativa Nominal Politómica
49	Warfarina_AM_RM	Automedicada / recetada por un medico	0. AM 1. RM	Variable Cualitativa Nominal Dicotómica

8. Resultados

Se realizó un estudio de corte transversal analítico, enfocado en la determinación de la prevalencia del G6PDd mediante el método de reducción de azul de metileno. Se obtuvieron un total de 153 muestras de sangre venosa, así mismo cada participante del estudio llenó la ficha de recolección de datos, en la cual se indagó sobre las características sociodemográficas, antecedentes clínicos y personales, signos y síntomas que referían los pacientes en el momento de ser encuestados y hábitos sobre el consumo de medicamentos. Estas últimas variables fueron asociadas con el resultado positivo o negativo de la prueba, encontrándose los siguientes resultados:

En la tabla 1. Se observa que la edad más frecuente estuvo en el rango de 19 a 25 años con un porcentaje de 45.8%, predominando el sexo femenino 53.6%. La región del pacífico nicaragüense fue la procedencia más frecuente con el 66.7%. La etnia mestiza predominó con el 96.7%. Respecto a sus antecedentes personales, el más frecuente fue Hepatitis viral con una frecuencia del 3.9%. Otros antecedentes de interés como Malaria y Anemias Hemolíticas tuvieron una frecuencia del 0.6% cada una. Los antecedentes familiares de ambas patologías fueron del 5.2% y 3.2% respectivamente. [Ver tabla 1](#)

Tabla 1. Caracterización sociodemográfica de la población estudio

(n = 153).

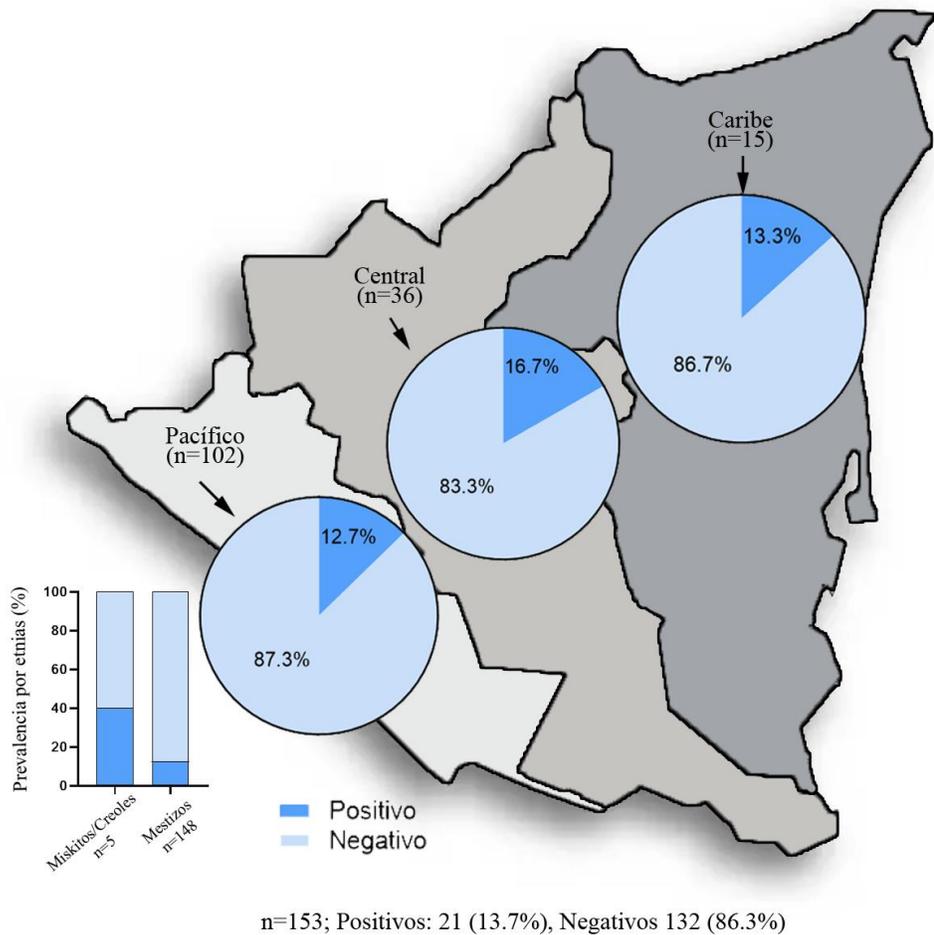
Característica		n	%
Edad	< 19 años	50	32.7
	19-25 años	70	45.8
	25-35 años	8	5.2
	> 35 años	25	16.3
Sexo	Femenino	82	53.6
	Masculino	71	46.4
Procedencia	Región del pacifico	102	66.7
	Región central	36	23.5
	Región del caribe	15	9.8
Estado civil	Soltero	127	83.0
	Unión estable	5	3.3
	Casado	16	10.5
	Divorciado	4	2.6
	Viudo	1	0.7
Religión	Católica	73	47.7
	Evangélica	50	32.7
	Otra*	10	6.5
	Ninguna	20	13.1
Etnia	Mestizo	148	96.7
	Miskito	3	2.0
	Creol	2	1.3
Antecedentes personales (si)	Malaria	1	0.6
	Anemia hemolítica	1	0.6
	Hepatitis viral	6	3.9
Antecedentes familiares (si)	Malaria	8	5.2
	Anemia hemolítica	5	3.2

*En otras religiones destacaron Testigos de Jehová (1.3%), Mormón (0.7%), Moravo (0.7%)

Fuente: instrumento de recolección de datos (mayo-junio 2024)

El gráfico 1. Muestra que la prevalencia general de la G6PDd en la población estudio fue del 13.7%, siendo más prevalente en aquellos que afirmaron ser procedentes de la región central (16.7%). La prevalencia por etnia fue mayor en la Miskitos/Creoles. (40%) Ver gráfico 1.

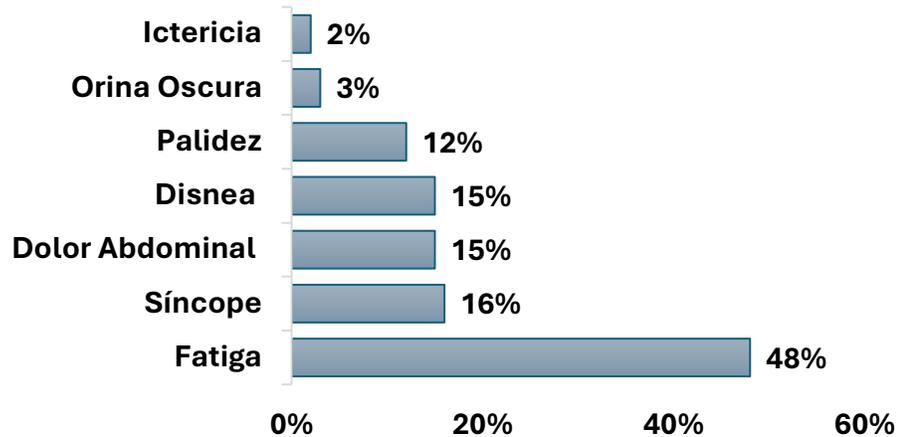
Gráfico 1. Prevalencia del déficit de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa mayo-junio 2024.



Fuente: Instrumento de recolección de datos y método de reducción de azul de metileno para la detección del G6PDd.

De los datos clínicos referidos por los encuestados, fatiga fue el síntoma reportado con más frecuencia 48%, seguido por el síncope y el dolor abdominal con el 15% cada uno. El hallazgo menos referido fue ictericia, con solo el 2%. Ver gráfico 2.

Gráfico 2. Hallazgos clínicos referidos en la población de estudio (n =153).



Fuente: Instrumento de recolección de datos (mayo-junio 2024)

Tabla 2. Se observa que la población de estudio consume de forma considerable fármacos con potencial oxido reductor, capaz de desarrollar una reacción hemolítica. El fármaco más consumido fue el acetaminofén con el 79.7% de los cuales el 88.5% afirmó tomarlo sin receta médica. Ver tabla 2.

Tabla 2. Hábitos de medicación en la población de estudio (n = 153).

Fármaco	n	%	AM* (%)	RM** (%)
Primaquina	4	2.6	20	80
Cloroquina	2	1.3	0	100
Aspirina	27	17.6	52	48
Acetaminofen	122	79.7	88.5	11.5
Ácido Nalidixico	11	7.2	36.3	63.7
Ciprofloxacino	13	8.5	7.6	92.4
Clotrimazol	7	4.6	14.2	85.8
Ibuprofeno	66	43.1	87.8	12.2
Nitrofurantoina	3	2	100	0
Etanol	23	15	N/A	N/A
Quinidina	1	0.7	100	0
Levofloxacino	5	3.3	20	80
Sulfadiazina	1	0.7	100	0

Fuente: Instrumento de recolección de datos (mayo-junio 2024) *AM: Consumo automedicado **RM: Consumo bajo receta médica.

En la **tabla 3** se observa que la frecuencia del G6PDd fue menor en la población masculina con el 38.1%, predominó en la etnia mestiza con el 90.5%. La región del pacífico fue la más frecuente con el 61.9%. En las personas con antecedente personal de hepatitis viral fue 7 veces más prevalente el G6PDd en comparación con aquellas sin este antecedente (RP = 7.16; IC 95%: 1.34-38.2; p = 0.034). El 95% de los casos positivos reportaron que acostumbran a automedicarse. Ver [tabla 3](#).

Tabla 3. Factores asociados al déficit de G6PD (n = 153)

Característica	Positivo	Negativo	P	Crudo RP (IC 95%)	Ajustado RP (IC 95%)
Sociodemográfica					
Sexo (%Masculino)	8 (38.1%)	63 (47.7%)	0.484	0.7 (0.31-1.61)	
Etnia (%Miskito/Creol)	2 (9.5%)	3 (2.3%)	0.139*	3.1 (0.98-9.96)	4.5 (0.71-28.8)
Procedencia (%Nor/Car)	8 (38.1%)	43 (32.6%)	0.625	1.2 (0.545-2.77)	
Hallazgos Clínicos					
Fatiga	12 (57.1%)	61 (46.2%)	0.481	0.68 (0.30-1.52)	
Palidez	4 (19.0%)	15 (11.4%)	0.300	0.60 (0.22-1.60)	
Disnea	0 (0.0%)	23 (17.4%)	N/A	N/A	
Ictericia	0 (0.0%)	3 (2.3%)	N/A	N/A	
Color de Orina	1 (4.8%)	3 (2.3%)	0.449	0.53 (0.09-3.07)	
Dolor abdominal	3 (14.3%)	20 (15.2%)	1.00	1.06 (0.34-3.31)	
Síncope	2 (9.5%)	23 (17.4%)	0.530	1.85 (0.46-7.46)	
Antecedentes Personales					
Malaria (%positivos)	1 (4.8%)	5 (3.8%)	0.594	1.22 (0.19-7.67)	
AH (%positivos)	1 (4.8%)	5 (3.8%)	0.594	1.22 (0.19-7.67)	
HV (%positivos)	3 (14.3%)	3 (2.3%)	0.034**	4.08 (1.34-10.1)	7.16 (1.34-38.2)
Antecedentes Familiares					
Malaria	1 (4.8%)	8 (6.1%)	1.00	0.80 (0.12-5.30)	
Anemia Hemolítica	0 (0.0%)	5 (3.8%)	1.00	N/A	
Consumo de fármacos					
Automedicación	20 (95.2%)	111 (84.1%)	0.31	3.35 (0.47-23.7)	

Nor/Car: Norte-Caribe; **AH:** Anemia Hemolítica, **HV:** Hepatitis Viral. *p <0.05 = Variable de tendencia; ** p = <0.05 significancia estadística. **Fuente:** Instrumento de recolección de datos (mayo-junio 2024)

9. Discusión

El 13.7% de la población resultó positiva para G6PDd, un resultado superior al estimado por la OMS para Nicaragua, pero similar a lo reportado por García y Valle que determinó una prevalencia del 11%. (4)

La frecuencia del déficit fue menor en la población masculina 38.1%, a pesar de una participación similar de ambos sexos (masculino 46.4%), esto difiere a lo esperado en base a la literatura, por ser una deficiencia con patrón genético recesivo ligada al cromosoma X.(27) Predominó en la etnia mestiza con el 90.5% del total de casos y la prevalencia fue mayor en aquellos procedentes de la región del pacífico con el 61.9%, sin embargo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre estas variables y la prevalencia del déficit. El estudio se realizó en el pacífico de Nicaragua, por tanto, la captación de originarios de la RACCN fue escasa, zona donde se han reportado una prevalencia mayor al 50% (3). Por esta razón, podría ser necesario una muestra más grande en esta población para encontrar asociaciones sutiles y certeras, ya que la variable etnia Miskito-Creol, que son nativos de la RACCN, se comportó como variable de tendencia; sin embargo, los intervalos de confianza no mostraron resultados concluyentes (RPa= 4.5; IC 95% 0.71-28.8; p= 0.139) probablemente por el tamaño de la muestra. (1)

De acuerdo con la procedencia por regiones del país se encontró una prevalencia similar tanto en el pacífico (12.7%), central (16.7%) y caribe (13.3%). Estos hallazgos difieren del estudio realizado en Bilwi-Nicaragua 2020, donde se encontró una prevalencia del 53%(3), probablemente porque la G6PDd se correlaciona con la distribución histórica de malaria y la muestra de los pacientes proveniente de zonas endémicas maláricas no fue representativa. En cambio, se aproximan a los resultados encontrados por García y Valle, realizado en Managua-Nicaragua 2018, con una población similar al presente estudio, que reportó una prevalencia del 11%.(4)

La etnia que tuvo mayor participación fue mestiza 96.7% y en menor frecuencia se estudiaron miskitos (2%) y creoles (1.7%). La prevalencia por grupo étnico fue

considerablemente mayor en los grupos Miskitos-Creoles con un 40%, mientras que en los mestizos se reportó prevalencia del 12.7%, sin embargo, el número absoluto de casos positivos fue mayor en la población mestiza porque la muestra era más grande. La presencia del déficit pudo haber reportado asociación estadísticamente significativa con las étnias Miskito-Creol y procedencia de RACCN si la captación de pacientes con estas variables hubiese sido mayor.

La literatura refiere que la inmensa mayoría de personas con G6PDd son asintomáticas, esto porque no existe una deficiencia total de la enzima, lo cual es incompatible con la vida, sino que existe un déficit parcial, lo cual compensa la condición y explica el hecho de que no existan signos o síntomas específicos (27), esto explica que no se haya encontrado asociación estadísticamente significativa entre la presencia del déficit y los datos clínicos reportados.

El 95% de los casos positivos de G6PDd reportó que acostumbra a automedicarse, el fármaco más consumido fue acetaminofén con 79.7%, de los cuales, el 88.5% afirma lo tomaron sin receta médica. Esto indica que la población estudio consume de forma considerable fármacos con alto potencial oxidoreductor, capaz de desencadenar una reacción hemolítica en las personas con el déficit, a pesar de eso, no se reportaron hallazgos clínicos sugerentes de hemólisis, por lo que se podría decir que la automedicación habitual con fármacos como el acetaminofén no impactan de manera significativa.

Se encontró asociación entre las personas con antecedente personal de hepatitis viral y la presencia de G6PDd, reportando que aumenta la prevalencia 7 veces más en personas que tienen este antecedente en comparación con aquellas sin este (RP = 7.16; IC 95%: 1.34-38.2; p = 0.034). Este hallazgo significativo sugiere un vínculo entre estas dos condiciones. Esto concuerda con la literatura que describe las variaciones de la expresión del gen y disfunción de los granulocitos al someterse el organismo a altos niveles de estrés oxidativo, siendo estos pacientes más propensos infecciones virales como la Hepatitis.(28)

Es posible que el tamaño de la muestra haya limitado la capacidad para detectar asociaciones más sutiles, o que las verdaderas asociaciones sean débiles o

inexistentes. Además, la baja captación de participantes de las regiones central y caribe no permitió realizar un análisis estadístico preciso a como era deseado. Los amplios intervalos de confianza observados en varias de las razones de prevalencia sugieren una gran variabilidad y un potencial sesgo de estimación, lo que podría estar relacionado con el tamaño de la muestra y la polarización hacia la población mestiza que es originaria del pacífico nicaragüense, lo que no permite extrapolar los resultados a la población general.

10. Conclusiones

Las características sociodemográficas que predominaron fueron: rango de edad de 19 a 25 años, sexo femenino, procedencia de la región del pacífico y etnia mestiza.

La prevalencia de la G6PDd en la población estudio fue del 13.7%.

La prevalencia del déficit fue menor en hombres que en mujeres, al ser estratificada por grupo étnico, mostró un incremento significativo en las poblaciones Miskito y Creole.

Fatiga fue el hallazgo clínico más frecuente, pero no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia del déficit y los datos clínicos.

La población de estudio consume de forma considerable fármacos con potencial oxidoreductor capaces de desencadenar una crisis hemolítica en personas que padecen el déficit.

El elevado porcentaje de automedicación con fármacos capaces de desencadenar una crisis hemolítica en personas que padecen el déficit hace evidente la importancia de promover la educación sobre los riesgos de automedicarse y la necesidad de supervisión médica.

Se identificó asociación significativa entre antecedente personal de hepatitis viral y la presencia de G6PDd, lo que sugiere una posible susceptibilidad a infecciones virales en individuos con esta condición.

Los resultados de esta investigación sugieren la importancia de considerar la G6PDd como un factor a tener en cuenta en la salud de la población estudiada.

11. Recomendaciones

Realizar estudios más grandes y representativos sobre esta temática para conocer el alcance de esta enzimopatía, su comportamiento epidemiológico y clínico, de manera que los resultados se puedan extrapolar a la población nicaragüense.

Dado que la etnia Miskito-Creol, resultó ser variable de tendencia para la G6PDd, se recomienda desarrollar estudios enfocados en estos grupos étnicos.

Se recomienda implementar programas de tamizaje para detectar esta deficiencia en grupos de riesgo como embarazadas y recién nacidos. Esto permitirá identificar a los individuos afectados y evitar la exposición a componentes que podrían desencadenar una reacción hemolítica.

Fármacos de uso común como el acetaminofén, antifímicos, antimaláricos y muchos grupos de antibióticos representan un alto riesgo de desencadenar crisis hemolíticas en personas con G6PDd, se recomienda vigilancia de datos sugerentes de un cuadro hemolítico en pacientes tratados con estos medicamentos.

Brindar educación continua a la población general sobre los riesgos de automedicarse.

12. Referencias

1. Luzzatto L, Ally M, Notaro R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. 2020;
2. Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, Hall SA, Beutler E. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Blood Cells Mol Dis.* Mayo de 2009;42(3):267-78.
3. Cuendis, Fernando; Castillo, Belén. Frecuencia de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD-d) y su relación con la malaria en pobladores de la Ciudad de Bilwi del municipio de Puerto Cabezas en el período comprendido de octubre 2019 a marzo de 2020. [Bilwi, Nicaragua]; 2020.
4. Garcia; Valle. Frecuencia de la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa a través de la evaluación del método de sass y caruso en donantes voluntarios que fueron captados por el banco de sanfre en el primer trimestre de 2018. [nicaragua]: UNAN-Managua; 2018.
5. Sánchez Sánchez NJ, Acosta Benito MA, Hernández Gómez MA. Déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD) en países occidentales. Revisión bibliográfica. *Med Fam SEMERGEN.* Enero de 2020;46(1):68-74.
6. Belfield KD, Tichy EM. Review and drug therapy implications of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Am J Health Syst Pharm.* 1 de febrero de 2018;75(3):97-104.
7. Luzzatto L, Arese P. Favism and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 4 de enero de 2018;378(1):60-71.
8. Monteiro WM, Franca GP, Melo GC, Queiroz AL, Brito M, Peixoto HM, et al. Clinical complications of G6PD deficiency in Latin American and Caribbean populations: systematic review and implications for malaria elimination programmes. *Malar J.* Diciembre de 2014;13(1):70.
9. Zúñiga MÁ, Mejía RE, Sánchez AL, Sosa-Ochoa WH, Fontecha GA. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency among malaria patients of Honduras: a descriptive study of archival blood samples. *Malar J.* Diciembre de 2015;14(1):308.
10. Uribe Ardila A. Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa en Colombia: memorias de 22 años de tamizaje de alto riesgo. *Rev Med.* 25 de septiembre de 2017;25(2):7-21.
11. Zhang J, Cui Y, Wang X, Li Y, Jiang D, Dai W, et al. Prevalence of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Sichuan, China. *Clin Lab* [Internet]. 2018 [citado 28 de mayo de 2024];64(03/2018). Disponible en: <http://www.clin-lab-publications.com/article/2644>

12. Aung TH, Suansomjit C, Tun ZM, Hlaing TM, Kaewkungwal J, Cui L, et al. Prevalence of G6PD deficiency and diagnostic accuracy of a G6PD point-of-care test among a population at risk of malaria in Myanmar. *Malar J.* 1 de mayo de 2023;22(1):143.
13. Vidavalur R, Bhutani VK. Georacial Epidemiological Estimates of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency among Newborns in the United States. *Am J Perinatol.* Mayo de 2024;41(S 01):e1841-9.
14. Programa Mundial contra Malaria: Pruebas de detección del déficit de G6PD para un uso seguro de la primaquina en la curación radical del paludismo por *P. Vivax* o *P. Ovale* malaria. Informe de políticas. OMS; 2017 p. 3-12.
15. Meng Q, Zhang Y, Hao S, Sun H, Liu B, Zhou H, et al. Recent findings in the regulation of G6PD and its role in diseases. *Front Pharmacol.* 24 de agosto de 2022;13:932154.
16. Zhang Q, Yang Z, Ni Y, Bai H, Han Q, Yi Z, et al. NF- κ b and pstat3 synergistically drive G6PD overexpression and facilitate sensitivity to G6PD inhibition in ccrcc. *Cancer Cell Int.* Diciembre de 2020;20(1):483.
17. Liu B, Fang M, He Z, Cui D, Jia S, Lin X, et al. Hepatitis B virus stimulates G6PD expression through hbx-mediated Nrf2 activation. *Cell Death Dis.* 19 de noviembre de 2015;6(11):e1980-e1980.
18. Stanton RC. Glucose-6-phosphate dehydrogenase, NADPH, and cell survival. *IUBMB Life.* Mayo de 2012;64(5):362-9.
19. Möller MN, Orrico F, Villar SF, López AC, Silva N, Donzé M, et al. Oxidants and Antioxidants in the Redox Biochemistry of Human Red Blood Cells. *ACS Omega.* 10 de enero de 2023;8(1):147-68.
20. Yang HC, Ma TH, Tjong WY, Stern A, Chiu DTY. G6PD deficiency, redox homeostasis, and viral infections: implications for SARS-cov-2 (COVID-19). *Free Radic Res.* 3 de abril de 2021;55(4):364-74.
21. Bastidas Pacheco GA, Pérez H, Vizzi E. Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa: características bioquímicas y moleculares. Prevalencia de la deficiencia. *Arch Med Manizales.* 30 de junio de 2015;15(1):138-50.
22. Garcia AA, Koperniku A, Ferreira JCB, Mochly-Rosen D. Treatment strategies for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: past and future perspectives. *Trends Pharmacol Sci.* Octubre de 2021;42(10):829-44.
23. Pérez JCJ. Capítulo 10: Deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).
24. Kennelly PJ, Murray RK. Capítulo 53: Glóbulos rojos. En: Harper *Bioquímica Ilustrada.* 31ª edición. Disponible en: Access Medicine

25. Veskoukis AS, Margaritelis NV, Kyparos A, Paschalis V, Nikolaidis MG. Spectrophotometric assays for measuring redox biomarkers in blood and tissues: the NADPH network. *Redox Rep.* 1 de enero de 2018;23(1):47-56.
26. Saenz G. Investigación de la deshidrogenasa de la glucosa 6 fosfato eritrocítica, de la piruvato quinasa y la primidina 5 nucleotidasa. En: *Hematología Anláitica Tomo II*. 6ta ed. Costa Rica: Editorial Nacional de Salud y Seguridad Social; 2016. P. 547-8.
27. Lee HY, Ithnin A, Azma RZ, Othman A, Salvador A, Cheah FC. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and Neonatal Hyperbilirubinemia: Insights on Pathophysiology, Diagnosis, and Gene Variants in Disease Heterogeneity. *Front Pediatr.* 2022;10:875877.
28. Zhao J, Zhang X, Guan T, Dai Q, He W, Zhang H, et al. The association between low glucose-6-phosphate dehydrogenase activity level and hepatitis B virus infection among pre-pregnant reproductive-age Chinese females. *Sci Rep.* 7 de marzo de 2019;9(1):3865.

13. Anexos

Anexo 1. Consentimiento informado:

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León

Área de Conocimientos Ciencias Médicas



Consentimiento informado

Estudio: Prevalencia y factores asociados al déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.

Fecha: __/__/__

Código de muestra:

Contexto:

La deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PDd) es un trastorno genético que afecta la actividad de la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD), encargada de proteger los eritrocitos, que son las células más abundantes de la sangre. Esta deficiencia se caracteriza por una disminución o ausencia de la actividad enzimática, lo que hace que los eritrocitos sean más susceptibles a los daños causados por los radicales libres.

Algunas personas pueden ser asintomáticas y nunca presentar complicaciones, mientras que otras pueden experimentar episodios de hemólisis aguda, que es la destrucción prematura de eritrocitos. Los síntomas de la hemólisis aguda pueden incluir ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos), fatiga, palidez, debilidad, orina oscura y aumento del bazo.

Es importante realizar estudios sobre la prevalencia de la deficiencia de G6PD en países en vías de desarrollo por varias razones. En primer lugar, se ha observado que esta deficiencia es más común en áreas donde la malaria es endémica. La infección por malaria puede desencadenar episodios hemolíticos en individuos con deficiencia de G6PD, lo que agrava los síntomas y aumenta la gravedad de la enfermedad. Conocer la prevalencia local de la deficiencia de G6PD permite implementar estrategias de prevención y tratamiento adecuadas para la población afectada. Además, la deficiencia de G6PD puede tener implicaciones en el uso de ciertos medicamentos y terapias, ya que algunos fármacos pueden desencadenar episodios hemolíticos en individuos con esta condición. Al conocer la prevalencia

de la deficiencia de G6PD, los profesionales de la salud pueden tomar decisiones informadas sobre el uso de medicamentos y evitar complicaciones innecesarias en pacientes afectados.

Objetivo del estudio:

Este estudio contribuirá a determinar la prevalencia de la deficiencia de la enzima Glucosa-6-Fosfato-Deshidrogenasa e identificar los factores asociados, con el fin de conocer la situación en poblaciones nacionales para que en un futuro se realice un abordaje médico personalizado a estos pacientes y así proporcionarles el tratamiento adecuado, sin riesgos y por lo tanto, una mejor calidad de vida.

¿Qué datos debe proporcionar usted durante el estudio?

Si usted desea participar de manera voluntaria en este estudio, deberá contestar una encuesta realizada por el investigador que contiene preguntas relacionadas a factores sociodemográficos como su edad, sexo y procedencia y algunas preguntas sobre su historial clínico y medicamentos consumidos.

Una vez completado este paso, se procederá a realizar la toma de muestra de sangre por flebotomistas que realizan esta investigación, siguiendo el proceso detallado a continuación:

- La sangre se extrae de una vena localizada en la parte interior del codo o el dorso de la mano.
- El sitio de venopunción se limpia con un desinfectante (alcohol).
- Se coloca un torniquete alrededor de la parte superior del brazo o área de venopunción con el fin de aplicar presión en la zona. Esto hace que la vena almacene más sangre.
- Se introduce una aguja en la vena.
- Se recolectan aproximadamente 5cc de sangre en tubos estériles y herméticos.
- Se retira el torniquete y posteriormente la aguja.
- El sitio de punción se cubre con un curita para detener el sangrado.

Riesgos: durante y luego de la toma de muestras usted podría sentir un ligero dolor y sensación pulsátil, y podría aparecer un pequeño hematoma en casos de fragilidad capilar, así como enrojecimiento en el sitio de venopunción. El investigador que realizó la toma de muestras quedará atento a brindar orientaciones y recomendaciones en caso de cualquier eventualidad.

Posteriormente, las muestras de sangre serán analizadas para la detección de la funcionalidad de la enzima Glucosa-6-Fosfato-Deshidrogenasa a través del método de reducción de azul de metileno para realizar el diagnóstico cualitativo.

Anexo 2. Instrumento de recolección de datos

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León



Fecha: __/__/__

N.º de encuesta: _____

Código de muestra: _____

I. DATOS SOCIODEMOGRAFICOS

Nombres y apellidos:

No. Teléfono _____

Sexo: Masculino ___ Femenino ___

Edad: ___

Procedencia: Región del Pacífico ___ Región Central ___ Región del Caribe ___

Estado civil: Soltero ___ Unión estable ___ Casado ___ Divorciado ___ Viudo ___

Religión: Católica ___ Evangélico ___ Adventista ___ Testigo de Jehová ___ Mormón ___
Morava ___ Otra ___ Ninguna ___

Otra: ___ Especifique: _____

Etnia: Mestizo ___ Miskito ___ Mayangna ___ Zumo ___ Rama ___ Garífuna ___
Ulwa ___ Matagalpa ___

II. DEFICIENCIA DE G6PD. Este apartado será llenado por los investigadores

Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Detectada mediante método cualitativo de tamizaje: método de reducción de azul de metileno. Tubos que presentan color azul en el sobrenadante indican prueba positiva ➤ Positiva _____ (deficiencia de G6PD). Un sobrenadante ➤ Negativa _____ incoloro indica que la prueba esta negativa (paciente sin la deficiencia enzimática).

III. DATOS CLINICOS

1. Por favor, indica si has experimentado alguno de los siguientes signos o síntomas en los últimos seis meses. Marca todas las opciones que apliquen.
 - a. Fatiga (cansancio físico y mental) _____
 - b. Palidez en la piel o mucosas _____
 - d. Disnea (sensación de falta de aire o dificultad para respirar) _____
 - e. Ictericia (coloración amarillenta de la piel o los ojos) _____
 - f. Orina color “vino tinto” o “Coca-Cola” (orina oscura) _____
 - g. Dolor en el abdomen _____
 - h. Sensación de mareo o desmayo _____
 - i. Otros síntomas no mencionados anteriormente _____
por favor, especifica: _____

IV. FACTORES ASOCIADOS A LA D6PDd

Marque con una “x” la respuesta a lo que se pregunta.

2. ¿Cuántas veces ha sido diagnosticado con malaria?
Solo una vez___ Dos veces___ Tres veces___ Más de tres veces___ Nunca he tenido malaria___
3. ¿Cuántas veces ha sido diagnosticado con anemia hemolítica?
Solo una vez___ Dos veces___ Tres veces___ Más de tres veces___ Nunca he tenido anemia hemolítica___
4. ¿Cuántas veces ha sido diagnosticado con hepatitis viral?
Solo una vez___ Dos veces___ Tres veces___ Más de tres veces___ Nunca he tenido hepatitis viral___

5. ¿En su familia ha habido casos confirmados de malaria?
 Si___ No___
6. ¿Quién de su familia ha sido diagnosticado con malaria?
 Papá ___ Mamá___ Hermanos___ Otro (especifique) _____
 Ninguno_____
7. ¿En su familia ha habido casos confirmados de anemia hemolítica? Si su respuesta es "no", siga hacia la pregunta 9.
 Si___ No___
8. ¿Quién de su familia ha sido diagnosticado con anemia hemolítica?
 Papá ___ Mamá___ Hermanos___ Otro (especifique) _____
 Ninguno_____
9. ¿Tomas medicamentos por tu cuenta sin consultar a un profesional de la salud?
 Sí ___ No___
10. ¿Ha padecido alguna infección en los últimos 6 meses?
 • Sí
 • No

Si has respondido "No" a la pregunta anterior, por favor continua a la siguiente pregunta.

Si has tenido alguna infección en los últimos 6 meses por favor responde:

- a. Tipo(s) de infección(es) (marcar todas las opciones que apliquen):

Infección gastrointestinal_____

Infección de las vías urinarias_____

Infección de la piel_____

Infección de oído_____

Infección respiratoria _____

Otras infecciones (por favor, especifica): _____

- b. ¿Buscaste atención médica para tratar estas infecciones?

• Sí, consulté a un profesional de la salud_____

• No, no busqué atención médica_____

- d. ¿Recibiste tratamiento con antibióticos u otros medicamentos para estas infecciones?

• Sí _____

• No _____

e. ¿Experimentaste algún síntoma grave o complicaciones a raíz de estas infecciones?

• Sí _____ Especifique _____

• No _____

IV. FARMACOS

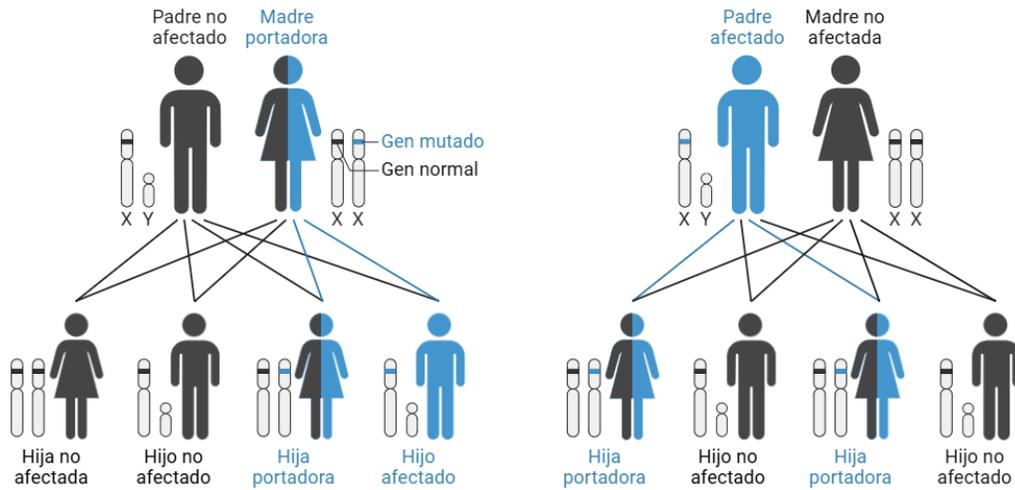
11. Seleccione qué fármacos ha consumido y especifique si han sido automedicados o recetados por un médico.

- Marque con una "x" en Sí, si usted ha tomado el fármaco.
- Marque con una "x" en AM (Automedicado) si no fue recetado por un médico o marque con "x" en RM (Receta médica) si se lo recetó el médico.

Fármaco	Sí	AM	RM	Fármaco	SI	AM	RM
Primaquina				Ibuprofeno			
Cloroquina				Nitrofurantoína			
Aspirina				Cloranfenicol			
Acetaminofén				Licor (Etanol)			
Ácido Nalidíxico				Quinidina			
Ciprofloxacino				Levofloxacino			
Glibenclamida				Sulfadiazina			
Cotrimoxazol				Warfarina			

Anexo 3. Patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X.

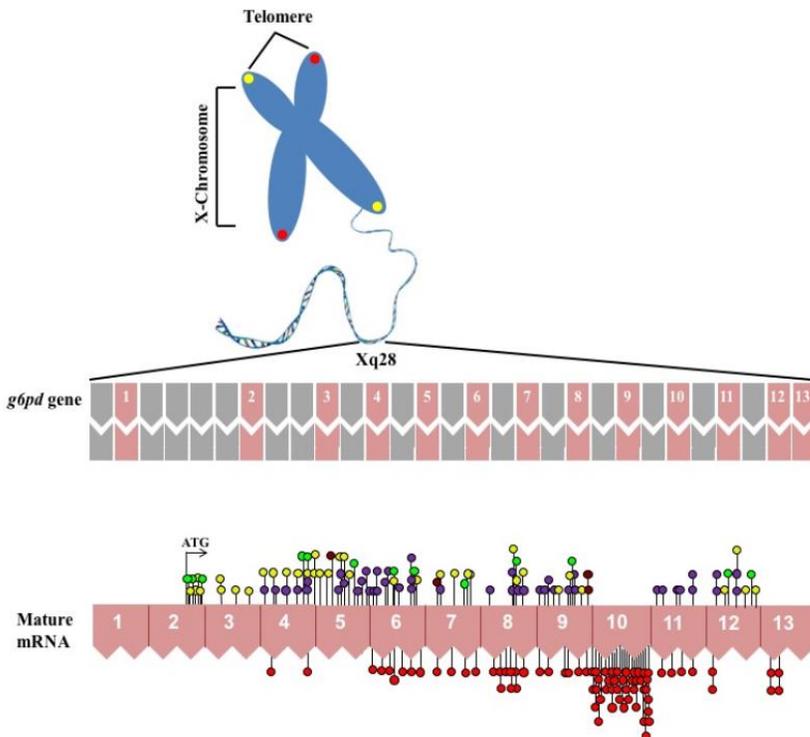
Herencia recesiva ligada al X



Fuente: Biorender.com traducido por: Gutiérrez Kevin

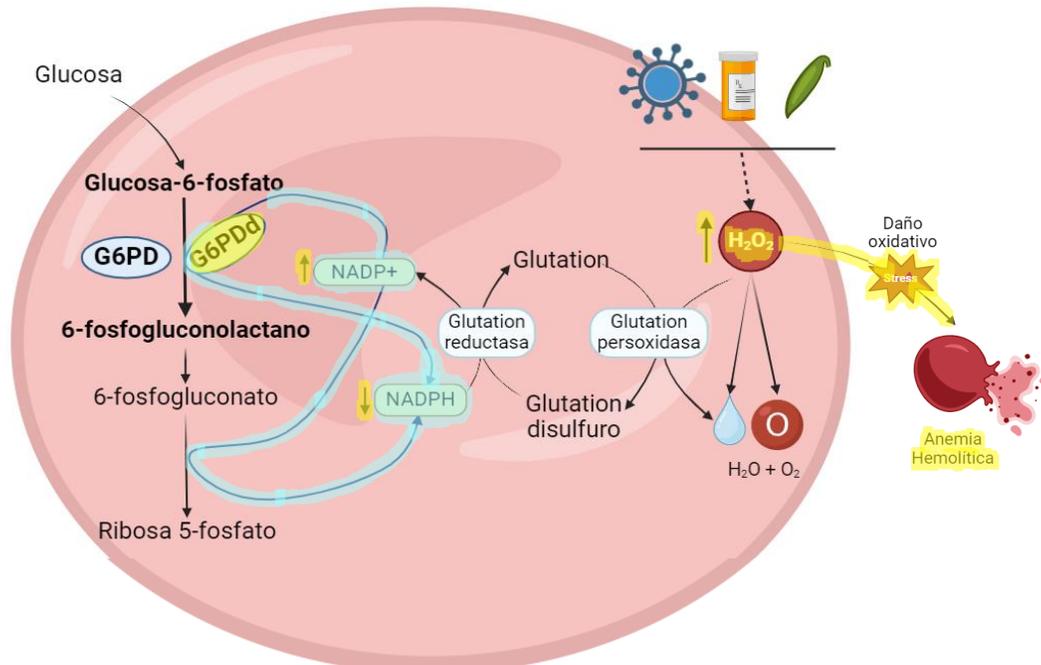
Created in BioRender.com

Anexo 4. Estructura genética de G6PD.



Esquema general del cromosoma X y distribución de las mutaciones en la secuencia codificante. Se observan los intrones en color gris y los exones en rosa enumerados del 1 al 13. Así mismo se muestra el ARN mensajero con las principales mutaciones. Disponible en: Gómez-Manzo S, Marcial-Quino J, Vanoye-Carlo A, Serrano-Posada H, Ortega-Cuellar D, González-Valdez A, et al. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase: Update and Analysis of New Mutations around the World. *Int J Mol Sci.* 9 de diciembre de 2016;17(12):2069.

Anexo 5. Fisiopatología de G6PDd



Luzzatto, L., & Arese, P. (2018). Favism and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *New England Journal of Medicine*, 378(1), 60-71. modificado por. Gutiérrez Kevin en Biorender.com

Anexo 6. Procesamiento de la muestra y análisis de resultado al test de reducción de azul de metileno mayo-junio 2024.

