

HOJA INFORMATIVA EN EL DÉFICIT DE G6PD

DEFINICIÓN

El déficit de la enzima eritrocitaria Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) produce anemia hemolítica aguda congénita y hereditaria y representa la enzimopatía eritrocitaria más frecuente. La enfermedad se denomina Déficit de Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (o FAVISMO) y se produce porque los glóbulos rojos (hematíes o eritrocitos) no son capaces de hacer frente a situaciones de estrés oxidativo. La enfermedad se caracteriza por episodios de anemia que aparecen de forma brusca, denominados crisis hemolíticas, provocados por ciertos medicamentos, infecciones o alimentos, especialmente las habas y sus derivados, que inducen estrés eritrocitario. Si se evitan las causas que producen los episodios, se pueden evitar las crisis de anemización, estando los pacientes completamente asintomáticos¹⁻⁷.

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

Es una alteración frecuente alrededor del mundo (400 millones de individuos afectados), siendo especialmente frecuente en África subsahariana (variante africana), sudeste asiático y sur de Europa (concretamente la cuenca mediterránea), zonas con alta prevalencia de malaria, ya que el déficit supone cierta protección evolutiva frente a la infección por *Plasmodium falciparum*. La mayor parte de los casos que se producen en nuestro país son debidos a la variante mediterránea, calculándose una prevalencia del 0.2-0.9% de la población¹.

E.T. Nkhoma et al. / Blood Cells, Molecules, and Diseases 42 (2009) 267-278

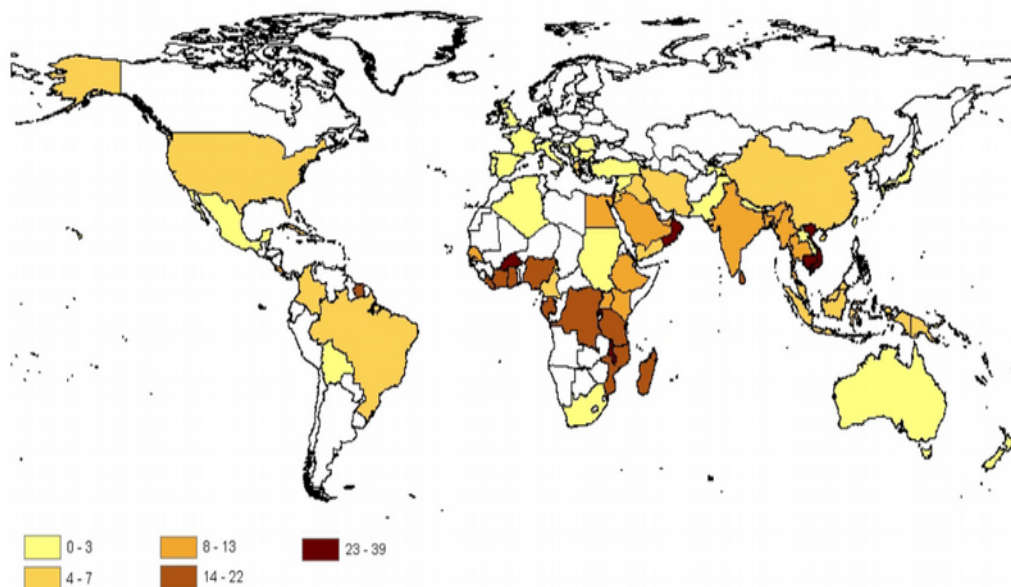


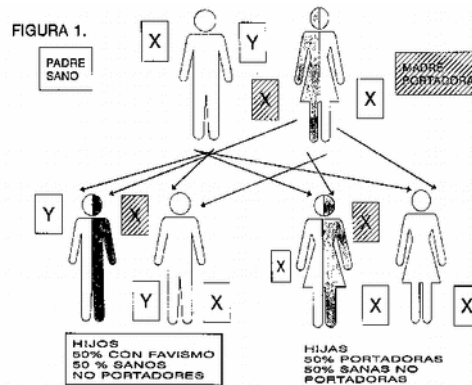
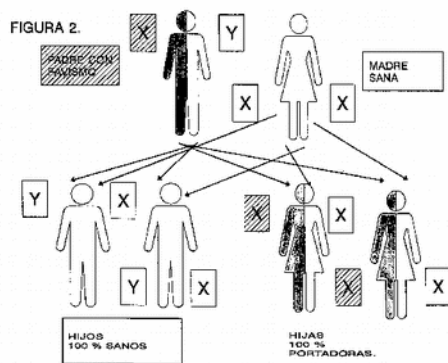
Fig. 1. Crude average G6PD prevalence as a percentage across countries from included studies.

TIPO DE HERENCIA

El gen que codifica la enzima deficitaria (G6PDH) se encuentra situado en el cromosoma X, por lo que se hereda ligada al sexo. Esto significa que se transmite de padres a hijos, de forma que los hombres afectados padecen la enfermedad y las mujeres son portadoras y la transmiten (en algunos casos las mujeres pueden presentar clínica).

Las dos situaciones que nos podemos encontrar son:

- 1.- Padre enfermo y madre normal: Todas las hijas serán portadoras y todos los hijos serán no afectos.
- 2.- Madre portadora y padre normal: La mitad de los hijos serán enfermos y la mitad de las hijas portadoras.



TIPOS DE DÉFICIT

Clase I: Variante esporádica, poco frecuente, en la que el nivel de déficit del enzima es grave, con menos del 10% de actividad y que se manifiestan con anemia hemolítica crónica.

Clase II: Variedad grave con actividad enzimática inferior al 10%. Se produce hemólisis aguda intermitente en casos de contacto con algún agente que desencadena estrés oxidativo. Se incluyen en este grupo la variante mediterránea y las variantes asiáticas.

Clase III: Variedad moderada con actividad enzimática del 10 al 60%. Se produce hemólisis aguda intermitente menos grave y secundaria a un estrés oxidativo importante. Se incluye en este grupo la variante africana A-.

Clase IV: Asintomática, poco frecuente, no se observa déficit de enzima ni hemólisis. Se debe a alteraciones genéticas sin repercusión clínica (variante A en africanos y variante B en caucásicos y asiáticos)

Clase V: Variante que se caracteriza por mayor actividad enzimática, completamente asintomática.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los individuos afectados están asintomáticos y únicamente desarrollan clínica al exponerse a determinados elementos que producen un estrés en los glóbulos rojos, momento en que estos se destruyen. Esto desencadena una crisis hemolítica que se manifiesta en forma de síndrome anémico (cansancio, malestar, sudoración, palidez), ictericia (tinte amarillento en ojos y piel), orina oscura (hemoglobinuria), dolor de espalda y/o dolor abdominal y aumento de parámetros analíticos sugestivos de destrucción de glóbulos rojos²⁻⁸.

Fuera de las crisis hemolíticas, los pacientes están completamente asintomáticos y pueden llevar una vida normal siempre que eviten los desencadenantes de las crisis. Esta enfermedad no disminuye la esperanza de vida ni la calidad de vida de los pacientes.

Situaciones que pueden producir crisis hemolítica

- Ingesta de alimentos y/o fármacos (especificados más adelante).
- Infecciones⁶: neumonía, hepatitis viral, fiebre tifoidea, infección por citomegalovirus, E. coli, Salmonella y Streptococcus grupo B, entre otras.
- Descompensación de enfermedades crónicas de base, por ejemplo diabetes.
- Intervenciones quirúrgicas.
- Ejercicio físico extenuante.

DIAGNÓSTICO

El déficit de G6PD se sospecha por la clínica de hemólisis aguda al contacto con una sustancia oxidante, con presencia de hematíes anormales en el frotis de sangre durante la crisis aguda (excentrocitos). Se confirma mediante la cuantificación de la actividad enzimática de la G6PD, que se encuentra por debajo del límite de la normalidad. El diagnóstico de las portadoras es más difícil ya que la actividad está reducida pero entra dentro de la normalidad. En casos excepcionales se puede recurrir a técnicas genéticas, disponibles en muy pocos centros en nuestro país.

RECOMENDACIONES GENERALES

1: EVITAR FÁRMACOS DESENCADENANTES:

Los fármacos que deben evitar, se recogen a continuación⁹

Analgésicos:

- Metamizol.
- Ácido Acetil Salicílico: no está comprobado que se produzca hemólisis por el propio fármaco; la sintomatología podría estar más en relación con la infección por la que se toma el medicamento que por el fármaco en concreto. Hay artículos que lo desaconsejan de forma taxativa únicamente en los casos de déficit de G6PD clase I y en otros artículos está catalogado como de alto riesgo de crisis hemolítica, por lo que recomendamos evitar el fármaco en todos los casos
- Fenazopirina, fenacetina, aminopirina, probenecid

NOTA: Una alternativa adecuada y que se debe utilizar como analgésico de primera elección es el paracetamol a dosis habituales. Se han comunicado algunos casos en la literatura de hemólisis posterior a la ingesta de este fármaco pero solo en sobredosis. El Ibuprofeno y el Diclofenaco, pueden utilizarse con precaución. Para el manejo perioperatorio del dolor¹⁰ están indicados fármacos que han demostrado ser seguros como benzodiazepinas, propofol, fentanilo y ketamina.

Antipalúdicos:

- Hidroxicloroquina y cloroquina. La cloroquina: en las variantes mediterránea y asiática puede usarse para el tratamiento y/o profilaxis de la malaria bajo supervisión médica.

- Mepacrina
- Primaquina. Los pacientes con la variante africana pueden tomarlo a dosis reducida (15 mg /d o bien 45 mg 2 veces a la semana) bajo supervisión médica.
- Paraquina
- Quinina y quinidina

Antibióticos:

- Cloranfenicol
- Dapsona
- Sulfonas
- Sulfamidas y cotrimoxazol (trimetoprim sulfametoxazol)
- Quinolonas: Ciprofloxacino, levofloxacino, nalidíxico)
- Espiramicina

NOTA: Las sulfamidas y la dapsona pueden producir crisis hemolíticas por un mecanismo diferente en individuos sanos sin déficit de G6PH, estando recogido en ficha técnica como efecto secundario muy poco frecuente.

Antihelmínticos: Benaftol, estibofeno, niridazol

Antiarrítmicos: Procainamida, quinidina

Antihipertensivos: Hidralazina, furosemida

Antidiabéticos orales: Glibenclamida, metformina

Antinflamatorios intestinales: Sulfasalacina, mesalacina.

Antineoplásicos: Doxorrubicina

Miscelánea: azul de metileno, naftaleno, azul de toluidina, dimercaprol, trinitrotolueno, arsina, L-Dopa, lamotrigina, rasburicasa.

NOTA: Vitamina C en algunos artículos indican que se puede administrar en todas las clases excepto la Clase I pero bajo seguimiento médico, aunque es mejor evitarla en el resto de clases.

NOTA: La Vitamina K, L-Dopa y la Colchicina se puede administrar bajo seguimiento médico a las dosis terapéuticas habituales

En general:

- Antes de tomar un fármaco hay que asegurarse que se puede utilizar con seguridad aunque no esté recogido como peligroso en las listas anteriores. En caso de duda, es recomendable consultar con el Hematólogo de referencia.

- Para estos y otros medicamentos se pueden consultar listados en internet en las siguientes direcciones:

- www.vigifavisme.com (Francia)
- www.stofwisselingsziekten.nl (Países Bajos)
- www.g6pd.org/it (Italia)
- <http://www.g6pddeficiency.org> (internacional)

- En todos los casos en los que se indica EVITACIÓN del fármaco se deberá individualizar la decisión, según la afección y las características del caso. Si se decide administrar, hemos de monitorizar de forma estrecha a nivel analítico y clínico, estando atentos al inicio de sintomatología de hemólisis.

2.- EVITAR ALIMENTOS DESENCADENANTES:

- Habas frescas, secas o cocinadas y sus derivados (NO tienen porque evitarse alimentos como los guisantes u otros tipos de legumbres distintas de las habas ya que su concentración de vicina y convicina son mínimas).

- Leche de cualquier animal alimentado con habas

- Inhalación del polen o contacto con la planta del haba

- Sulfitos

- Mentol

- Colorante artificial azul

- Agua tónica

- Tatuajes con henna

- Hierbas chinas tipo: Pearl Powder, Lonicera Japonica, Chimonanthus Praecox, Huang Lian

- Se han observado crisis hemolíticas en fetos y lactantes cuyas madres habían tomado habas, por lo que se recomienda, si se conocen antecedentes familiares de este defecto evitar la ingesta durante el embarazo y el período de lactancia.

3.- SITUACIONES ESPECIALES:

- Informar siempre al médico de atención primaria de la patología hematológica que se padece.

- En caso de enfermedad banal (gripe, catarros, gastroenteritis, infecciones de orina...) hay que evitar la automedicación, seguir las recomendaciones del médico de atención primaria o hematólogo, evitar los antibióticos o analgésicos no recomendados y tratar las infecciones cuando sea necesario con el antibiótico adecuado y permitido. Como analgésicos se puede utilizar el Paracetamol y como antibióticos, los derivados de penicilina Amoxicilina y Ampicilina

- En caso de cirugía: Informar al cirujano y al anestésista para que se pongan en contacto con Sº de Hematología.
- Diabetes: Ponerlo en conocimiento del médico responsable del control de la diabetes, ya que el paciente debe ser muy estricto en el control y seguimiento de sus glucemias.
- Embarazo y lactancia: Si la madre es portadora, hay que considerar que los fetos varones pueden estar afectados de la enfermedad y que puede producirse crisis hemolíticas si la madre se expone a sustancias oxidantes, por lo que la ésta deberá evitarlas. Actuar de forma similar durante el periodo de lactancia por la probabilidad de paso de medicamentos al lactante.
- En caso de viaje o desplazamientos, llevar un informe donde conste la enfermedad que se padece.

TRATAMIENTO DE LAS CRISIS HEMOLÍTICAS:

Ante cualquier situación en que un paciente con déficit de G6PDH sienta mal estado general, dolor abdominal o lumbar, orinas oscuras o cansancio intenso, deberá acudir a su Hematólogo o al hospital de referencia o más cercano.

En primer lugar es esencial eliminar la causa de la hemólisis, bien el medicamento o el alimento. En caso de que el desencadenante sea una infección, hay que tratarla con eficacia y precocidad.

Las crisis son autolimitadas y se recuperan de forma espontánea. La anemización aguda ocurre a las 24-72h de la exposición al tóxico y es progresiva y empeora hasta el 7-8 día. A los 3 días la médula ósea comienza a producir glóbulos rojos jóvenes (reticulocitos), lo que hace que la anemia se recupere en unos 10-15 días, dependiendo de la intensidad de la hemólisis. Solamente en casos de anemización intensa y sintomática puede ser necesario transfundir hematíes, incluso dializar a los pacientes si presenta insuficiencia renal por hemoglobinuria.

La administración crónica de ácido fólico sólo está indicada en los déficits crónicos (clase I)

BIBLIOGRAFIA

1. 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. 2009 May-Jun; 42(3):267-78
2. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet. 2008 Jan 5;371(9606):64-74
- 3.- Luzzatto L, Nannelli C, Notaro R. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. Hematol Oncol Clin North Am. 2016 Apr; 30(2):373-93
- 4.- Luzzatto L, Seneca E. G6PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with on-going clinical implications. Br J Haematol. 2014 Feb; 164(4):469-80
5. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective. Blood. 2008 Jan 1; 111(1):16-24

6. Mehta A, Mason PJ, Vulliamy TJ. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol.* 2000 Mar; 13(1):21-38
7. Vives Corrons JL, Mañu MM: Enzimopatías. En: *Eritropatología*, Arrizabalaga B, González FA, Remacha AF. Editorial Ambos Marketing Services. 2017
8. Pamba A, Richardson ND, Carter N, Duparc S, Premji Z, Tiono AB, Luzzatto L. Clinical spectrum and severity of hemolytic anemia in glucose 6-phosphate dehydrogenase-deficient children receiving dapsona. *Blood.* 2012 Nov 15; 120(20):4123-33
9. Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, Akayzen Y, Popliski H, Shimonov J, Beig S, Berkovitch M. Medications and glucose6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Drug Saf.* 2010 Sep 1; 33(9):713-26
10. Elyassi AR, Rowshan HH Perioperative Management of the Glucose-6Phosphate Dehydrogenase Deficient Patient: A Review of Literature, *Anesth Prog.* 2009 Autumn; 56(3):86-91